

特集：がんに対するチーム医療最前線

痛みに負けない，がんを負けないために知っておくべきこと ～痛みの訴え方から最新の薬物療法について～

山口 重 樹

獨協医科大学医学部麻酔科学講座

(平成29年4月24日受付) (平成29年4月27日受理)

本邦では，高齢化社会と共に国民の二人に一人ががんを患い，三人に一人ががん疾患で亡くなるという時代を迎え，がん対策基本法が制定されるなど，国全体での「がん共存社会」への対応が始まっている。がん医療においては，診断と治療が重要であるが，同時にさまざまな苦痛を緩和することも軽視してはならない。がん対策基本法においても制定時から「がん患者の療養生活の質の維持向上」を目指して，「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」という方針が打ち出されている。がんを患った患者は，さまざまな痛み悩まされる。最近のがん治療の進歩に伴い，がん療養期間の長期化を考慮して，がんの患者さんの痛みは慢性疼痛と捉える傾向にある。本稿では，痛みが心身に及ぼす影響，痛みの正しい訴え方，WHO方式がん疼痛治療法を中心とした痛みの薬物療法の基本について解説した。

がん共存社会¹⁾

本邦では，高齢化社会と共に国民の二人に一人ががんを患い，三人に一人ががん疾患で亡くなるという「がん共存社会」を迎えている。

がん情報サービスの報告では，74歳までに死亡しないとした場合に74歳までにがん罹患する割合である「累積がん罹患確率」は，男性で50%，女性で40%を超えている。また，図1に主な死因別にみた死亡率の年次推移を示すが，がんによる死亡者数は第二位の心疾患の2倍にまで達している。

しかしながら，最近のがん治療の進歩，がん検診の普及，診断能力の向上などによって，がん罹患するが，必ずしもがんで死ぬということでもなくなっている(図2)。まさしく，本邦は「がん共存社会」を迎えていると言えよう。

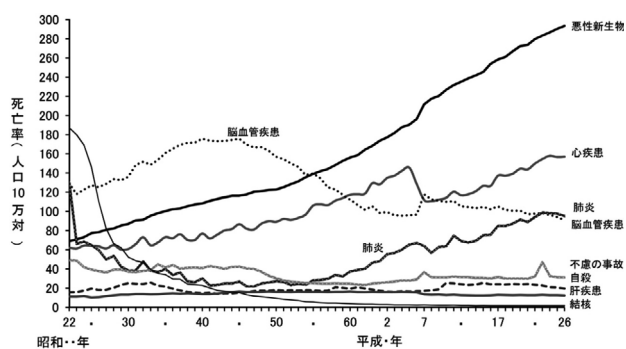


図1 本邦における死因別にみた死亡率の年次推移
文献1)より引用

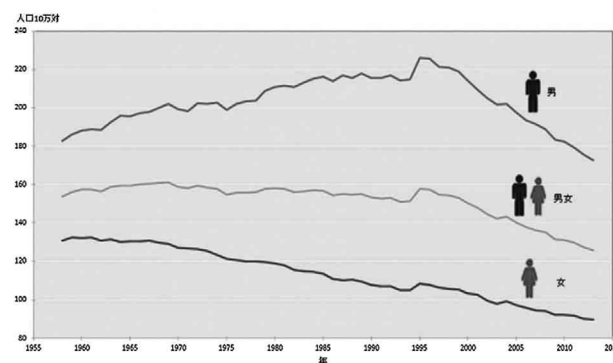


図2 本邦におけるがん死亡者数の年次推移
文献1)より引用

がん対策基本法と緩和ケア

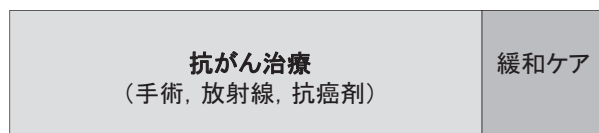
国全体で「がん共存社会」に対応すべく、平成19年にがん対策基本法が制定されている。このがん対策基本法では、さまざまな政策が示されているが、「がん医療の均てん化の促進等」の項目に「緩和ケア（がんその他の特定の疾病に罹患した者に係る身体的若しくは精神的な苦痛又は社会生活上の不安を緩和することによりその療養生活の質の維持向上を図ることを主たる目的とする治療、看護その他の行為をいう。）」についても明確な方向性が示されている。

緩和ケア

世界保健機構（WHO）は2002年に緩和ケアについて、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、生活の質を改善するアプローチである」と定義している。

この緩和ケアの定義が発表される以前は、「終末期（ターミナル）ケア」あるいは「終末期医療」といったイメージが強く、図3に示すような治療とケアが縦割りされた考え方が定着していた。しかし、WHOの緩和ケアの定義、本邦でのがん対策基本法における緩和ケアの記載などを踏まえて、治療とケアが並立する考え方が定着しつつある。

以前のがん治療の考え方



最近のがん治療の考え方

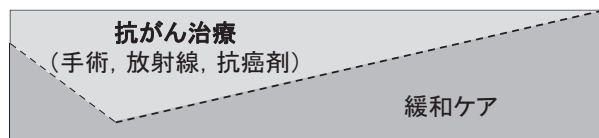


図3 がん治療の考え方の昔と今

がん疾患の illness trajectory（病気の進行）²⁾

「生命を脅かす疾患」にはがん疾患のみならず心血管疾患、各種臓器の慢性疾患、神経変性性疾患、後天性免疫不全症候群などさまざまな疾患が含まれたため、がん患者の緩和ケアを論じる際には、他の疾患との病気の進行の違いについて知る必要がある。がん疾患の病気の進行の特徴は、比較的body機能が保たれている抗がん治療期とがんの進行が加速して死を見据えた終末期とがあることである（図4）。抗がん治療期は、がん種にもよるが、最近の抗がん治療の進歩に伴い、病態の進行が緩徐で、長期化（数年に及ぶことも少なくない）してきている。一方、終末期は、制がんが困難となり、急激に病態が進行するため、期間としては短い（数ヵ月から数週間）。

がん患者の緩和ケアについて考える際には、このがん疾患の illness trajectory を十分に理解する必要がある。

がん患者が自覚する苦痛

がん患者は症状発現（診断以前）から診断、治療、療養を通してさまざまな苦痛を自覚する。図5に示したように、がん診療に携わる医療者は、さまざまな苦痛を全人的苦痛と捉えて対応する必要がある。

- 1) 身体的苦痛：痛み、他の身体症状（息苦しさ、だる

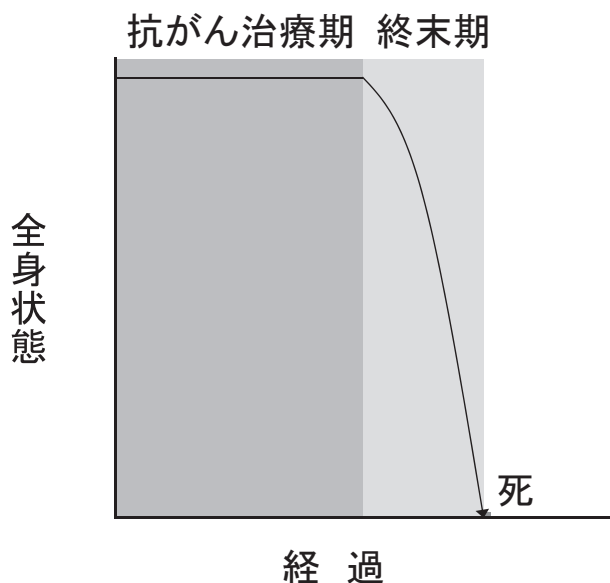


図4 がん疾患の illness trajectory（病気の進行）
文献2）より引用

さ等)。日常生活動作の支障など

2) 精神的苦痛：不安，いらだち，孤独感，恐れ，うつ状態，怒りなど

3) 社会的苦痛：仕事上の問題，経済上の問題，家庭内の問題，人間関係，遺産相続など

4) スピリチュアルな苦痛：自尊心，自己肯定感，人生の意味への問い，価値体系の変化，苦しみの意味，罪の意識，死への恐怖，神の存在への追求，死生観に対する悩みなど

がん患者が自覚する痛み(以降,身体的な痛みを意味する)

「組織の実質性のあるいは潜在性の障害と関連するか、またはそのような障害を表す言葉で表現される不快な感覚・情動体験」と定義される痛みは、心に与える影響は大きく、生活が一転してしまう可能性が高い。がん患者においては、表1に示すようにさまざまな痛みを訴える。WHOの緩和ケアの定義にもあるように、適切なアセスメントを行い、適切に痛みを緩和する必要がある。さもなければ、患者は痛みの悪循環(図6)に陥り³⁾、がん疾患の予後にも大きく影響してくる(図7)。言い換え

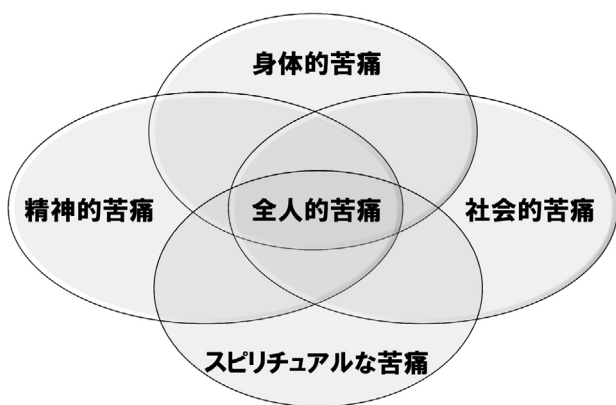


図5 がん患者が自覚する苦痛

表1 がん患者が自覚する痛み

がん性疼痛	1. がん自体が直接の原因となる痛み
非がん性慢性疼痛	2. がん治療に伴って生じる痛み
	3. がんに関連した痛み
	4. がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み

れば、適切な痛みの治療はがんの生命予後を改善するということである(図8)。

がん性疼痛

進行がん患者の60~70%、終末期がん患者の75%が痛みを自覚している⁴⁾。がん性疼痛は表2に示すように、侵害受容性疼痛である内臓痛と体性痛、神経障害性疼痛に病態別に分類することができるが、多くのがん患者が複数の病態からなる混合性疼痛を訴える。

1) 体性痛

【概念】皮膚や骨，関節，筋肉，結合組織といった体性組織への、切る，刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み。

【特徴】骨転移の痛み，筋骨格系の炎症や攣縮に伴う痛みなどで、病変部位に痛みが局限しており，圧痛を伴う。

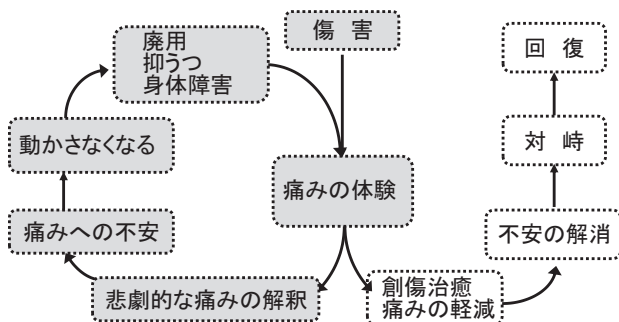


図6 痛みの悪循環
文献3)より引用

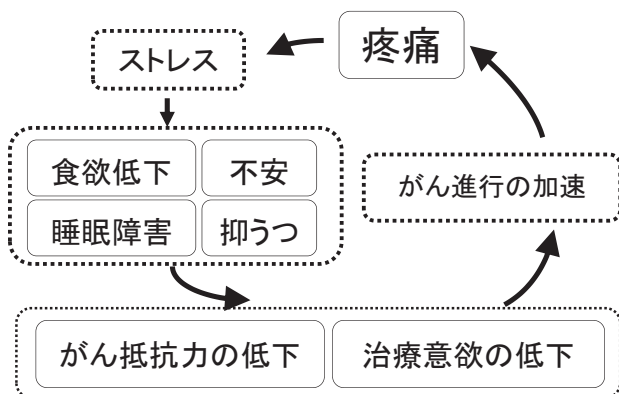


図7 がん性疼痛の悪循環

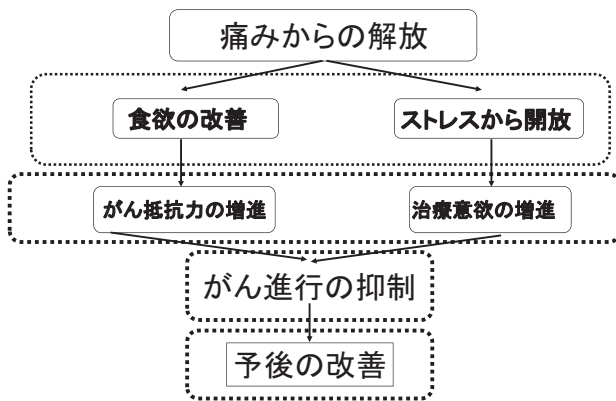


図8 痛みからの解放による生命予後の改善

一定の強さに加えて、時に拍動性の痛み、うずくような痛み、体動に随伴して増強する痛みなどを伴うことが多い。

【機序】鋭い針で刺すような局在の明瞭な痛み（一次痛）は伝導速度の速いA δ 線維を介し、局在の不明瞭な鈍い痛み（二次痛）は伝導速度が遅いC線維を介して脊髄に伝えられる。

【治療】非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬の何れも有効である。しかし、突出痛の一つである体動時の痛みの増強に対してはレスキュー薬（短時間作用性あるいは即効性オピオイド鎮痛薬）が必要となる。他に骨転移

に対してはステロイド、ビスフォスフォネート、筋の攣縮に対してはベンゾジアゼピンなどの筋弛緩作用のある薬剤が使用されることがある。

2) 内臓痛

【概念】食道、胃、小腸、大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓や腎臓、膵臓などの炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み。

【特徴】胸部・腹部内臓へのがんの浸潤や圧迫が原因で発生し、重く、鈍い、局在が不明瞭な痛みを訴える。

【機序】A δ 線維、C線維によって脊髄に伝えられるが、主にC線維を介して伝えられる。

【治療】軽度の痛みには非オピオイド鎮痛薬、中等度から高度の痛みにはオピオイド鎮痛薬を使用する。

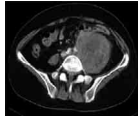
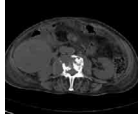
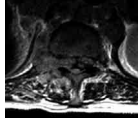
3) 神経障害性痛

【概念】国際疼痛学会は「体性感覚神経系の損傷や疾患によって引き起こされる痛み」と定義しているが、簡単に述べると末梢、中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み。

【特徴】傷害された神経の支配領域にさまざまな痛み（痛覚過敏、アロディニアなど）や感覚異常（感覚過敏、異常感覚、感覚低下など）が発生する。通常、痛みの領域の感覚が低下し、時に運動障害や自律神経系の異常（発汗異常、皮膚色調の変化）を伴う。

【機序】内臓の痛みはA δ 線維、C線維といった末梢神

表2 各種がん性疼痛の病態と特徴

	種類	痛みの特徴	病態	例	オピオイド鎮痛薬の効果
侵害受容性疼痛	内臓痛	腹部腫瘍の痛みなど局在があいまいで鈍い痛み。ズーンと重く、持続した痛み	臓器に発生、増大した腫瘍	骨盤内腫瘍 	オピオイド鎮痛薬が効きやすい
	体性痛	骨転移など局在がはっきりした明確な痛み。ズキッと	脊椎を含めた全身の骨への転移	椎体転移 	突出痛に対するレスキュー（オピオイド鎮痛薬）の使用が重要になる
	神経障害性疼痛	神経叢浸潤、脊髄浸潤など、びりびり電気が走るような・しびれる・じんじんとする痛み	神経、神経叢、脊髄への腫瘍の浸潤、圧迫	腫瘍の神経圧迫 	高用量のオピオイド鎮痛薬投与が必要となることが多く、鎮痛補助薬を必要とすることも多い

経を介して脊髄に伝えられるが、C線維を介した痛みの訴えが大半である。

【治療】非オピオイド鎮痛薬は無効なことが多く、オピオイド鎮痛薬では高用量が必要なが多く、鎮痛補助薬（抗てんかん薬や抗うつ薬など）の併用が有効な場合もある。

がん性疼痛に対する治療

がん性疼痛の治療は薬物療法と非薬物療法の組み合わせが必要となる。非薬物療法としては神経ブロックなどの侵襲的治療、化学療法や放射線治療などの抗がん治療などが和えられる。これらの治療法を、患者個々の状態に合わせた包括的な治療が行われるべきである。そして、その中心は薬物療法である。

16世紀のフランス人外科医であるAmbroise Paréが記載した言葉に「to cure sometimes, to relieve often, to comfort always」という一節があるが、痛みの治療にあてはめると、「時々（必要な際に）侵襲的な治療（神経ブロック）を行う、薬物療法を基本とする、患者の痛みの訴えに常に耳を傾ける」と言えよう。要するに、がん性疼痛の管理において薬物療法は基本的治療であり、優先されるべきものであること言えよう。

WHO 方式がん疼痛治療法⁴⁾

近年、さまざまなオピオイド鎮痛薬（医療用麻薬鎮痛薬を含む）を中心に多くの痛みの緩和のための薬が臨床使用できるようになり、個々の患者の状態に合わせた薬物療法が可能となっている。

薬物療法の基本はWHO方式がん疼痛治療法である。この治療法は、治療にあたって守るべき「鎮痛薬使用の5原則」（表3）と、痛みの強さによる鎮痛薬の選択ならびに鎮痛薬の段階的な使用法を示した「三段階除痛ラダー」（図9）から成り立っている。

なお、WHO方式がん疼痛治療法では、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬の使用に加え、鎮痛補助薬、副作用対策、心理社会的支援などを包括的に用いた鎮痛法であり、薬物に抵抗性の痛みには、神経ブロックなどの薬物以外の鎮痛法を三段階除痛ラダーの適用と並行して検討すべきであるとしている。

表3 WHO方式がん疼痛治療法

- ・経口的に（by mouth）
- ・時刻を決めて規則正しく（by the clock）
- ・除痛ラダーに沿って効力の順に（by the ladder）
- ・患者ごとの個別的な量で（for the individual）
- ・その上で細かい配慮を（attention to detail）

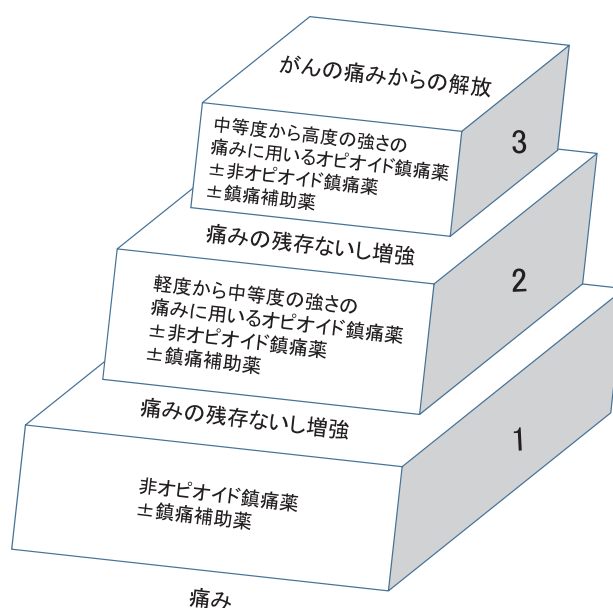


図9 WHO方式がん疼痛ラダー

がん性疼痛に対する薬物療法の実際⁴⁾

がん性疼痛に対する薬物療法で使用される薬の詳細を下記に示す。

1) 非オピオイド鎮痛薬

軽度の痛みに対して使用される第一段階目の鎮痛薬で、非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs）とアセトアミノフェンが含まれる。両者の違いは、NSAIDsが抗炎症作用を有するのに対して、アセトアミノフェンにはその作用はない。

① NSAIDs: シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase: COX）の阻害作用により末梢性にプロスタグランジン（PG）やトロンボキサン（TX）の産生を抑制して鎮痛効果発揮する。COXの選択性によって非選択的NSAIDs（ジクロフェナク、ロキソプロフェン、イブプロフェン

等)とCOX-II選択的阻害薬(セレコキシブ, メロキシカム等)とに分類される。

②アセトアミノフェン: NSAIDsのような末梢性のPG, TXの産生抑制作用がないため, がん患者において安全に使用できる。世界標準用量(1,000mg/回, 4,000mg/日)を使用すればNSAIDsより若干鎮痛効果が劣るものの, 十分な鎮痛効果が期待できる。

使い分けを図10に示すが, COX-II選択的阻害薬を含む全てのNSAIDsには胃粘膜障害, 腎機能障害, 血小板凝集抑制等の副作用ががん患者ではしばしば問題となるため, それらの副作用のリスクの高い患者ではその使用を避ける必要がある。アセトアミノフェンはNSAIDsのような副作用の発現がまれなため, 長期化するがん患者の痛みの管理に使用し易い薬と言えよう。

2) 弱オピオイド鎮痛薬

軽度から中等度の痛みに対して使用される第二段階目の鎮痛薬で, 一部のコデイン(10%散, 錠)を除くがん疼痛に使用される弱オピオイド鎮痛薬は一般医薬品に属する。がん疼痛に使用が推奨されている弱オピオイド鎮痛薬はコデインとトラマドールである。共に肝臓のチトクローム系酵素であるCYP2D6によって代謝された代謝産物がオピオイド受容体へ作用する。

①コデイン: 鎮咳作用を目的に使用されることが多いが, 医療用麻薬に抵抗のある患者などに鎮痛薬として使用されることがある。

②トラマドール: トラマドール自体の薬理作用はノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用で, 代謝産物であるM1がオピオイド受容体に作用する。そのため, オピオイド受容体を介した副作用は軽く, オピ

オイド鎮痛薬の導入薬として有用である。

3) 強オピオイド鎮痛薬

中等度から高度の痛みに対して使用される第三段階目の鎮痛薬で, 本邦では強オピオイド鎮痛薬の全てが医療用麻薬に属する。

①モルヒネ: 最も使用経験が豊富なオピオイドである。幅広い剤形があるため, 経口や静脈内, 直腸内, 皮下, 硬膜外, くも膜下腔内へ投与可能である。そのため, オピオイド鎮痛薬の基本薬として位置付けられている。しかし, 代謝物の一つであるM6Gは強力な薬理作用を有しているため, 高齢者や腎機能障害患者では中枢神経系の副作用が問題となることがある。

②オキシコドン: 経口剤における生物学的利用能が高いため, 摂取後の効果発現が早い。主たる代謝産物であるノルオキシコドンはほとんど薬理作用を持たない。そのため, オピオイド鎮痛薬の導入として広く使用されている。

③フェンタニル: フェニルピペリジン関連の合成オピオイド鎮痛薬である。注射剤, 貼付剤, 口腔内吸収製剤のみで経口剤はない。オピオイド受容体の選択制が高く, 副作用が少ないため, 他のオピオイド鎮痛薬の副作用に忍容できない患者に選択されることが多い。また, 経口摂取困難な患者の選択肢として広く使用されるようになっている。

④メサドン: WHOでは第三段階のオピオイド鎮痛薬として位置付けているが, 独特の薬理学的あるいは薬物動態的特徴から扱いが難しく, 本邦では第三段階の上位のオピオイド鎮痛薬として位置付けられている。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の拮抗作用を有するとされ, 他のオピオイド鎮痛薬が無効な場合に選択される。薬効, 薬物代謝などの個人差が大きい。

⑤タベンタドール: 最も新しいオピオイド鎮痛薬である。オピオイド受容体への直接作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する。モルヒネやオキシコドンと比べ, 消化器系の副作用が少ないとされている。主にグルクロン酸抱合で代謝を受けるため, 他剤による代謝への影響が少ない。

4) オピオイド鎮痛薬の副作用とその対策

中枢神経系として眠気, せん妄, 搔痒感, ミオクローヌス, 呼吸抑制など, 消化器系として嘔気・嘔吐, 便秘, 口腔内乾燥など, その他として排尿困難などの副作用がある。頻度の多い副作用は眠気, 悪心, 嘔吐, 便秘で, 投与に際しては予防策を講じる必要がある(図11)。

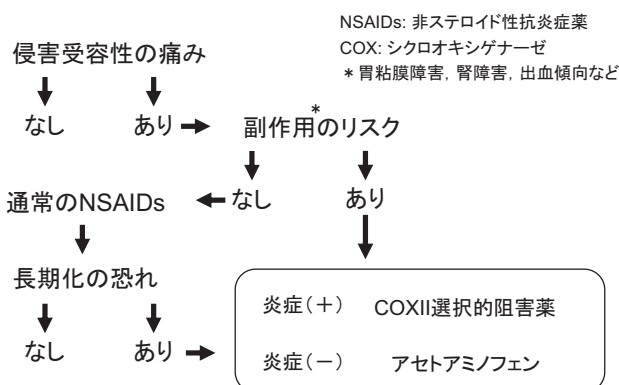


図10 非オピオイド鎮痛薬の使い分け

5) 突出痛とレスキュー・ドーズ

多くのがん疼痛では、1日の大半を占める持続痛と一過性に増悪する痛みである突出痛が混在していることが多い。持続痛は24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛みとして患者によって表現される痛みと定義される。一方、突出痛は持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強と定義される(図12)。

レスキュー・ドーズとは突出痛に対応する鎮痛薬のことで、薬物動態の特徴により短時間作用型(モルヒネやオキシコドン)と即効型(フェンタニル)に分類される。

6) 鎮痛補助薬

主たる薬理学的作用が鎮痛作用ではないが、特定の状況下(神経障害性痛など)で鎮痛効果が出現する鎮痛薬と併用することで鎮痛効果を高めるなどの作用を有する薬は鎮痛補助薬と呼ばれ、抗うつ薬、抗癌薬、抗不整脈薬(局所麻酔薬)、NMDA受容体拮抗薬、ステロイ

ド等がある。

①抗うつ薬：中枢神経系においてノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害し、下行性抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮する。三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンやノルトリプチリン、ノルアドレナリン選択的再取り込み阻害薬であるデュロキセチンなどが鎮痛補助薬として使用されることが多い。

②抗癌薬：興奮性神経の前シナプスに存在する電位依存性Ca²⁺チャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合、Ca²⁺流入を抑制、神経興奮を抑える作用を有するプレガバリンやガバペンチンなどが鎮痛補助薬として使用されることが多い。

尚、上記に述べた薬の使用方法については本項では割愛するため、各々の薬の添付文書の用量用法を遵守し、日本緩和医療学会や日本緩和医療薬学会等の発表しているガイドラインを参考に適正使用してほしい。

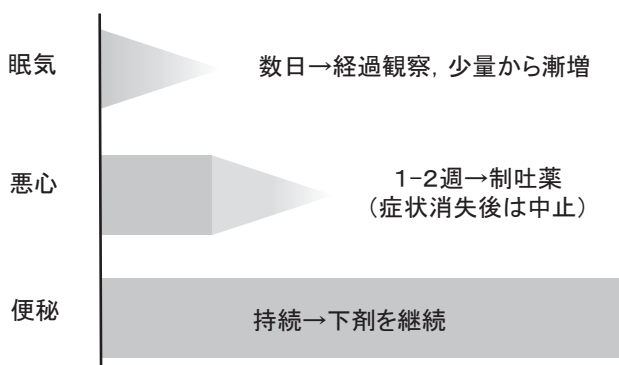


図11 オピオイド鎮痛薬(医療用麻薬)の副作用とその対策

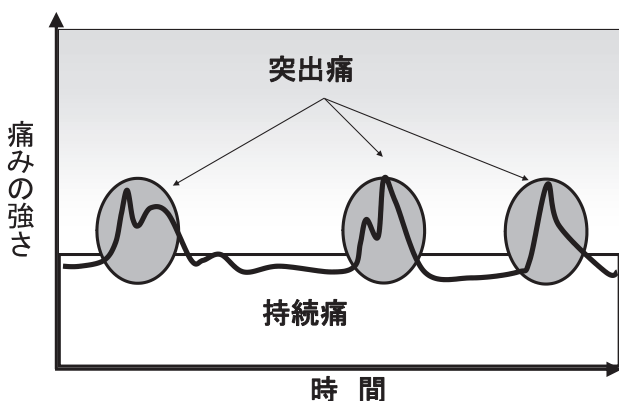


図12 がん性疼痛の一般的なイメージ

まとめ

がん疾患は国民病と言っても過言ではないがん共存社会を迎えている本邦においては、患者が自覚するさまざまな苦痛に対応する緩和ケアの更なる普及が重要である。そして、がん患者の生活の質を向上させるために最も重要なことが身体的な痛みへの対応であるが、適切な薬物療法によって多くの患者の痛みは緩和可能な時代になっている。最後に、そのことを社会全体に伝えるために、是非伝えたい患者へのメッセージを下記に示す。

- 1) 多くのがん患者さんが強く、持続する痛みを自覚します。
- 2) 痛みは体も心も障害します。
- 3) 痛みは訴えなければ理解してもらえません。
- 4) 我慢できない痛みはたくさんあります。
- 5) 痛み自体が病気です、治療する必要があります。
- 6) 痛みの治療は薬(薬物療法)が大切です。
- 7) 個々の患者に応じた薬を使用することが可能となっています。
- 8) 痛みを治療することでがんの生命予後も改善できます。

文献

- 1) がん情報サービス：http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html

- 2) Booth, A., Moosavi, S. H., Higginson, I. J.: The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat. Clin. Prac. Oncol.*, 5 : 90-100, 2008
- 3) Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., *et al.*: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J. Behav. Med.*, 30 : 77-94, 2007
- 4) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014年版) : <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf>

WHO cancer pain relief with the pharmacotherapy for cancer related pain

Shigeki Yamaguchi

Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University, School of Medicine, Tochigi, Japan

SUMMARY

In Japan, one of two people is diagnosed as cancer in a lifetime and cancer has been the leading cause of death for a long period. Then, Japanese government established the Cancer Control Act to improve cancer cure and care in 2007. Its law does not describe about only diagnosis and treatment, but also improving quality of life in cancer patients. And also, it describes that it must be duty to treat all symptoms including physical pain if necessary. The recuperation period has been prolonged due to improvement of diagnosis and treatment of cancer, so that many patients suffer from cancer related pain for a long period. Cancer related pain should seems to be chronic pain. It must be managed to improve prognosis and quality of life in cancer patients. In this article, WHO cancer pain relief with the pharmacotherapy for cancer related pain is described.

Key words : Cancer, Pain, WHO, pharmacotherapy, quality of life