

# Module 2

## がん性疼痛

---

# A 問題

## 〔一般問題〕

### 問題1 痛みの定義と神経線維について正しい組み合わせは次のうちどれか

- (1) 損傷された神経の支配領域を越えて痛みが発生することはない
  - (2) 神経線維のうちA $\delta$ 線維はC線維よりも太い無髄線維である
  - (3) C線維はA $\delta$ 線維よりも伝導速度が速い
  - (4) 機械刺激に反応しない神経線維が存在する
  - (5) 痛みは組織障害がなくても起こりうる不快な感覚である
- a (1), (2)    b (1), (5)    c (2), (3)    d (3), (4)    e (4), (5)

### 問題2 痛みの評価について正しいものはどれか, 2つ選べ

- (1) 臍直下の高さに発生した帯状疱疹は胸神経に感染が発生したと考えられる
- (2) 痛みを起こすはずのない弱い刺激で痛みが起こるのは心因性疼痛の特徴である
- (3) VAS (visual analogue scale) と VRS (verbal rating score) は, 評価が必ずしも相関しない
- (4) 入浴によって改善する痛みは神経ブロックの適応とはならない
- (5) プラセボを投与して効果があれば, 精神的要素が大きな痛みと考えられる

### 問題3 がんの痛みの発生原因について正しい組み合わせは次のうちどれか

- (1) 膵臓がんの痛みは侵害受容性疼痛である
  - (2) 神経障害性疼痛は神経の損傷や異常に付随して発生する
  - (3) 壁側腹膜病変の痛みは内臓痛である
  - (4) 手術後の創部痛はがんの痛みには含めない
  - (5) 精神的痛み, 社会的痛み, 霊的痛みの存在は, 身体的痛みを増強する
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

### 問題4 痛みの発生機序について正しい組み合わせは次のうちどれか

- (1) 先天性無痛症では皮膚侵害受容線維の発達が良くないため, 感染を起こしやすい
  - (2) 皮膚などの末梢からきた侵害受容線維は, 後根を通過して脊髄に入る
  - (3) 脊髄に入った第2次ニューロンは交叉せずに上行し, 第3次ニューロンに入る
  - (4) プロスタグランジンは発痛物質の1つである
  - (5) サブスタンスPには強い血管収縮作用がある
- a (1), (2)    b (1), (5)    c (2), (3)    d (3), (4)    e (4), (5)

**問題5** 痛みの種類について正しいものはどれか

- (1) 表在痛と深部痛を合わせて体性痛とよぶ
  - (2) 深部痛には、しばしば関連痛が伴う
  - (3) 内臓痛と体性痛は侵害受容性疼痛に含まれる
  - (4) 神経因性疼痛 (neurogenic pain) は神経障害性疼痛 (neuropathic pain) と同義である
  - (5) 神経障害性疼痛の原因は中枢神経系由来のものに限られる
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題6** 痛みに関する下記の記述について正しいものはどれか、2つ選べ

- (1) 神経由来の痛みは、「電気が走るような」「刺し込むような」と表現される
- (2) 骨由来の痛みを患者は、「鋭い痛み」と表現することが多い
- (3) 内臓痛に特徴的なのがアロディニアの存在である
- (4) 視床出血など脳卒中後に起こる痛みは損傷部と反対側に発生する
- (5) 幻肢痛は6歳以下の小児に好発する

**問題7** 非オピオイド鎮痛薬について正しいものはどれか

- (1) NSAIDsではプロスタグランジン合成を阻害することにより鎮痛が得られる
  - (2) 塩基性のNSAIDsは酸性のものより副作用が強いため、あまり用いられない
  - (3) アスピリンは吸収されるとプロピオン酸になり、作用を発揮する
  - (4) COX-2を阻害する割合の高いNSAIDsでは、胃腸障害や腎障害が比較的多い
  - (5) アセトアミノフェンは血液凝固能に対する影響が少ない薬剤である
- a (1), (2)    b (1), (5)    c (2), (3)    d (3), (4)    e (4), (5)

**問題8** オピオイドの作用機序について誤っているものはどれか

- (1) オピオイド受容体には $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ の4つが知られている
  - (2)  $\mu$ 受容体は大脳皮質と脊髄後角のみに分布している
  - (3)  $\delta$ 受容体のもつ生理作用として最も知られているのは鎮咳作用である
  - (4) オピオイドの催吐作用は化学受容器トリガーゾーンへの直接刺激で生ずる
  - (5) コデインは体内で一部がモルヒネに代謝変換され作用を発揮する
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題9** WHOがん性疼痛治療法について正しいものはどれか

- (1) 痛みの強さにかかわらず、第1段階のアスピリンかアセトアミノフェンを用いる

- (2) 第2段階のコデインを用いる際には、第1段階の薬剤は中止する
- (3) 第3段階の薬剤では、服薬コンプライアンスを考慮し、極力、食後に内服する
- (4) 各段階の薬剤はいずれも効果が現れるまで、少なくとも3日間は使い続ける
- (5) 長時間作用性の強オピオイドはレスキューとして使用しない

**問題 10** 鎮痛補助薬について誤っているものはどれか

- (1) 第2種鎮痛補助薬とは緩下剤や制吐剤など副作用を抑える薬剤を指す
  - (2) 三環系抗うつ薬は神経障害性疼痛に効果が認められている
  - (3) アセトアミノフェンの副作用が少ないのはCOX-2阻害の選択性が高いためである
  - (4) 高カルシウム血症がない場合、ビスフォスフォネートは骨転移痛に無効である
  - (5) NMDA受容体拮抗薬のケタミンはグルタミン酸の活性化・過敏化を抑制する
- a (1), (2)    b (1), (5)    c (2), (3)    d (3), (4)    e (4), (5)

**問題 11** 侵害受容性疼痛について誤っているものはどれか

- (1) 内臓痛は自律神経を介して感じられる疼痛であり、オピオイドが有効である
- (2) 骨転移痛は体性痛に分類され、NSAIDsが有効である
- (3) 腹腔神経叢ブロックは体性痛に有効である
- (4) 抗コリン薬は腸管蠕動亢進に由来する内臓痛に有用である
- (5) 関連痛とは、内臓神経と脊髄神経の両者が関与するものである

**問題 12** 非オピオイド鎮痛剤の使用法について正しいものはどれか

- (1) エトドラク、メロキシカム、ナブメトンはいずれも1日2回の投与が必要である
- (2) ロキソプロフェン、メフェナム酸は解熱作用も強い
- (3) アセトアミノフェンは肝毒性に注意が必要である
- (4) 注射剤として利用できる薬剤にはフルルビプロフェンアキセチルとナプロキセンがある。
- (5) プロトンポンプ阻害薬はNSAIDsによる胃腸障害を改善・予防しない

**問題 13** オピオイドの適応となりにくいものはどれか

- (1) 頭蓋内圧亢進による頭痛
  - (2) 帯状疱疹後神経痛
  - (3) 視床痛
  - (4) 呼吸困難感
  - (5) 手術後疼痛
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題 14** オピオイドのさまざまな投与経路に関する記述で誤っているものはどれか

- (1) 経皮的貼付剤の利点はその用量調節が容易であることである
  - (2) モルヒネ経口投与により眠気・傾眠がある場合は、注射剤に変更することを検討する
  - (3) 皮下注射と静脈注射の使用換算比は1:1とする
  - (4) 硬膜外へのオピオイド投与量はくも膜下腔に投与する量の約2倍である
  - (5) ブプレノルフィン坐剤には有効限界量があるので、モルヒネと併用する
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題 15** オピオイドローテーションについて正しいものはどれか

- (1) 同じオピオイドを使い続けると鎮痛効果に耐性が生じやすくなる
  - (2) モルヒネからペンタゾシンに変更する場合もある
  - (3) モルヒネからフェンタニルパッチへのローテーションでは、便秘は改善しない
  - (4) コデイン 180 mg/日 をオキシコドンに変更するには 20 mg/日とする
  - (5) モルヒネのかゆみ対策の1つとして、オピオイドローテーションがある
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題 16** 痛みの非薬物的治療法について正しいものはどれか

- (1) 腹部内臓痛の上腹部・背部痛には腹腔神経叢ブロックが適応となりうる
  - (2) 直腸がんの肛門・会陰部痛にはサドルフェノールブロックを検討する
  - (3) 体動時痛に対して知覚神経ブロックの適応はない
  - (4) モルヒネ使用量が1,000 mgを超えてから非薬物療法を検討する
  - (5) くも膜下にモルヒネを投与すると総麻薬投与量を減らすことができる
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

---

**〔症例問題〕**

---

**〔症例1〕**

64歳、男性。6カ月前に発症した胃がん。開腹手術を施行した際にすでにかん性腹膜炎となっており、人工肛門を作成し閉腹した。術後しばらくは苦痛なく過ごしていたが、1カ月前から左側腹部痛があり、緩下剤と共にオキシコドン徐放製剤を1日80mg分2で処方されていた。1週間前から排便が途絶え嘔気・嘔吐、腹痛が次第に強くなり、昨日よりすっかり食事を

摂取できなくなったため入院となった。

**問題 1** この患者に対する当面の鎮痛薬の指示として不適切なものはどれか

- (1) フェンタニルパッチ 5 mg を貼付し、モルヒネ坐剤 10 mg をレスキューとして投与する
  - (2) フェンタニルを 400  $\mu$ g/時で持続皮下注する
  - (3) 胃管を留置し、20 mg/10 ml のモルヒネ水を 1 日 6 回定期注入する
  - (4) モルヒネは中止し、硬膜外カテーテルを挿入留置の上局所麻酔薬を持続投与する
  - (5) モルヒネ坐剤 20 mg/回を 1 日 3～4 回定期投与し、レスキューも同量用いる
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**〔症例 1〕** (つづき)

入院後 7 日間絶食とし、輸液ラインを確保のうえ、モルヒネを電動 PCA ポンプで持続静注することにより痛みは落ち着いていた。ずっと排便が途絶えており、下剤が経直腸的に投与されていたが、8 日目に軽度の左腹痛が起り、9 日目に急に水様便が出て、何度もあくびをするようになり、しきりに唾液が出てくると訴えた。熱は 37.8℃であった。

**問題 2** この時点で行うべきことは何か

- (1) 問診・身体所見のとりなおし
  - (2) モルヒネ増量
  - (3) 補助薬の追加投与
  - (4) オピオイドローテーション
  - (5) 薬剤投与ルート・器具の見直し
- a (1), (2)    b (1), (5)    c (2), (3)    d (3), (4)    e (4), (5)

**〔症例 2〕**

40 歳、女性。5 年前に乳がんで左乳房切除術施行。最近、胸椎、肋骨への骨転移が判明し、左脇腹に「しめつけられるような」「つっぱるような」「電気が走るような」痛みが断続的に起こるようになってきた。外来でジクロフェナク 75 mg 分 3 に加え、モルヒネ徐放錠 (MS コンチン<sup>®</sup>錠) 240 mg 分 2 が処方されていたが、入院後の血液検査で BUN 60、クレアチニン 2.0 という腎機能障害が判明し、呼吸回数が 8 回/分になってきたため、他の鎮痛剤への変更を検討することになった。

**問題 3** 薬剤変更に関する以下の記述のうち、選択すべきでないものはどれか

- (1) ジクロフェナクを中止し、アセトアミノフェン 2.8 g 分 4 を処方する

- (2) ジクロフェナクを中止し、ナプロキセン 600 mg 分2を処方する
  - (3) モルヒネ徐放錠最終内服と同時に、フェンタニル持続皮下注を 2.4 mg/日 で開始する
  - (4) モルヒネ徐放錠最終内服と同時に、フェンタニルパッチを 15 mg 貼付する
  - (5) モルヒネ徐放錠最終内服 12 時間後に、オキシコドン徐放錠を 120 mg/日、分2で内服開始する
- a (1), (2), (3)    b (1), (2), (5)    c (1), (4), (5)  
d (2), (3), (4)    e (3), (4), (5)

**問題 4** オピオイドを変更しても鎮痛効果に満足が得られないため、この患者に鎮痛補助薬を処方することになった。適応となりにくい薬剤は以下のうちどれか、2つ選べ

- (1) ジアゼパム 10 mg, 分2回
- (2) アミトリプチリン 10 mg, 分1回
- (3) メキシレチン 300 mg, 分3回
- (4) イフェンプロジル 120 mg, 分3回
- (5) デキサメタゾン 20 mg, 分2回

## B 解答・解説

### 〔一般問題〕

#### 問題1 解答 e

- (1) 国際疼痛学会の痛みの定義は、「痛みは組織の実質的あるいは潜在的傷害に基づいて起こる不快な感覚的・情動的体験である。また、このような表現を使って述べられる感覚・情動体験も含まれる」というものである。CRPS (complex regional pain syndrome) と呼ばれる慢性疼痛や心因性疼痛の存在は、実質的傷害が当該部位に及んでいなくても不快な体験が発生しうることを示す。
- (2) A  $\delta$  線維は有髄である。髄鞘 (ミエリン鞘) を持つ有髄線維は、ランビエ絞輪を介して跳躍伝導することにより電気信号の伝達は速い。髄鞘が破壊される疾患で代表的なものが多発性硬化症であり、脱髄による伝導速度の遅延は各種の誘発脳波で捉えることができる。
- (3) A  $\delta$  線維の伝導速度は 12 ~ 30 m/秒、C 線維は 0.5 ~ 2 m/秒である。
- (4) 皮膚に存在する A  $\delta$  線維の半数と C 線維の 30% は、機械刺激に対して閾値が非常に高いか、まったく反応しないことがわかっている。
- (5) (1) の解説参照。

#### 問題2 解答 (1), (3)

- (1) 初感染の水痘治癒後にウイルスは後根神経節の外套細胞に潜伏感染をきたし、細胞性免疫が低下した時に回帰感染として帯状疱疹が発症する。臍付近の皮膚分節は第 10 胸神経に相当する。
- (2) 通常、痛みを起こすことのない弱い刺激で痛みが誘発される現象をアロディニアとよぶが、神経障害性疼痛の特徴的所見である。
- (3) スケールの途中に言葉や点数を書き加えると、その部位に評価が集中することが明らかになっている<sup>1)</sup>。
- (4) 交感神経の関与する痛みは入浴により改善することが多く、交感神経ブロック治療が奏効しやすい。
- (5) がんの痛みの治療においてプラセボを用いることは、そもそも倫理的に許されることではないと考えられる。仮に「痛みを持つ人すべてに対してプラセボは絶対、効かない」という前提があれば、「プラセボが効くならば痛みはない」と論理的にはいえるのかもしれない。しかし、現実には治療への期待や信頼関係によってプラセボが有効な場合もあるので、この前提には無理がある。要はプラセボで痛みの原因や質を診断することはできないということであり、この方法は築き上げた信頼関係をいとも簡単に壊す可能性の高い手段であることを銘記すべきである。

表1 痛みの分類・機序からみたがん患者の訴える痛み

痛み	機序	代表的疾患例
侵害受容性疼痛 内臓痛	神経終末の刺激 被膜の伸展 腸管・尿管閉塞 交感神経への浸潤	肝腫脹による被膜伸展 イレウス、尿管結石 膵臓がん、胃がんなどの腹腔神経叢浸潤
体性痛 深部痛 表在痛	骨・筋肉由来のもの 皮膚・粘膜由来のもの	骨転移、こむらがえり 褥瘡、熱傷、口内炎
神経障害性疼痛	神経圧迫 神経損傷 末梢性（脳神経・脊髄神経） 中枢性（脳・脊髄）	pancoast 腫瘍（初期） 腕神経叢、腰仙部神経叢などへのがん浸潤 肋間神経への浸潤、帯状疱疹後神経痛 脳卒中後視床痛、脊髄転移など
心因性疼痛	心因性・反応性	妄想・幻覚、ヒステリー、うつ関連のものなど

表2 痛みの感じ方に影響する諸因子

強める因子	不快感、不眠、疲労、不安、恐怖、怒り、悲しみ、うつ状態、倦怠、内向的心理状態、孤独感、社会的地位の喪失
弱める因子	症状の緩和、睡眠、休息、周囲の人々の共感、理解、人とのふれあい、気晴らしとなる行為、不安の減退、気分の高揚、鎮痛薬、抗不安薬、抗うつ薬

**問題3** 解答 b

- (1) 侵害受容性疼痛は体性痛と内臓痛に分類し、さらに体性痛を表在痛と深部痛に分ける。膵臓がんの痛みは代表的な内臓痛である（表1）。
- (2) 神経障害性疼痛はニューロパシクペインとも呼ばれ、神経伝達系のいずれかの部分の一次的損傷によって惹起される痛みもしくは機能異常が原因となっている痛みを指す。
- (3) たとえば、腸管の内圧上昇や壁伸展、攣縮で引き起こされる痛みは内臓痛といえるが、病変が進み腸管穿孔、腹膜炎などになれば壁側腹膜にも炎症が及び、脊髄神経を介して痛みが伝えられる。痛みの性質も変わって体性痛の様相を呈する。
- (4) がんの痛みは幅広い。がん手術後の痛みもまた、がん関連の痛みである。
- (5) 痛みはさまざまな因子で修飾を受け、軽くもなりうるし、増悪もする（表2）。

**問題4** 解答 a

- (1) 先天性無痛症の報告は国内外で報告があり、皮膚侵害受容線維の発達が不良で、ほとんど

- 欠如している。外傷への備えや、傷の保護が悪く、感染を繰り返す結果となる。
- (2) 後根には神経節があり、そこに第1次ニューロンの神経細胞が存在している。
  - (3) 2次ニューロンの上行線維は、1次ニューロンが入った分節より少し上で交叉し、脊髓視床路となる。
  - (4) プロスタグランジン自体には発痛作用はなく、侵害受容体を感じ発痛物質の反応を増強する。発痛物質としてはブラジキニン、セロトニン、ヒスタミンなどがある。
  - (5) サブスタンスPは、1次侵害受容ニューロンの末梢より遊離され、血管拡張、透過性亢進、血漿の漏失などを起こす。

#### 問題5 解答 a

- (1) 表在痛は皮膚、皮下組織、粘膜の刺激で起こる痛みで、深部痛は筋肉、腱、関節、骨などで起こる痛みを指す。両者を併せて体性痛と呼ぶ。
- (2) 刺激部位が深い場合、刺激が長くなったり強いものである場合には、痛みは局在性に乏しくびまん性となり、関連痛が起こりやすい。
- (3) 体性痛と内臓痛を併せて侵害受容性疼痛と称する。
- (4) 1994年の世界疼痛学会（IASP）の分類により、神経障害性疼痛は「神経系の損傷、あるいは機能異常により起こる痛み」とされ、一方、神経原性疼痛はこれに加えて「神経活動の一過性の混乱による痛み（神経圧迫によるしびれ、痛みなど）も含んだ痛み」としており、区別された<sup>2)</sup>。
- (5) 中枢、末梢にかかわらず、神経系に損傷を与える病態のすべてがニューロパシクペイン発生の原因となる（表1）。

#### 問題6 解答 (1), (4)

- (1) ニューロパシクペインの臨床の特徴は表3に示したようなものである。神経由来の痛みの表現は多岐にわたり、McGill Pain Questionnaire中の感覚的表現的形容詞の中にも数多く収載されている。代表的な表現は、「電撃的な」「刺すような」「灼けるような」「締めつけるような」などである。
- (2) 骨由来の痛みは体性痛のうちの深部痛と解釈され、局在性に乏しく、びまん性で「ズキズキした鈍痛」という表現になりやすい。
- (3) アロディニアは神経障害性疼痛に特徴的で、外から痛覚閾値以下の刺激を加えた際に認められる異常な感覚で「異痛」と翻訳されている。内臓に対して外から刺激を加えてアロディニアを確かめることは通常、不可能である（表3）。
- (4) 出血・梗塞など視床の損傷により発生する視床痛は、損傷部の反対側の知覚障害部位に痛みが発生する。疼痛のある例の90%で、視床の後～側方に病変が集中しているという。
- (5) 幻肢および幻肢痛は、6歳以下の小児にはほとんど起こらないといわれている。

表3 神経障害性疼痛（ニューロパシックペイン）の特徴

特徴	解説
皮膚感覚の低下 (hypesthesia)	疼痛部位に、痛覚、触覚、温・冷覚に対する感覚異常が発生する。通常、神経損傷の部位に一致してみられるが、CRPSでは必ずしも一致しないことがある。
アロディニア (allodynia)	通常なら痛みと感じない程度の刺激で痛みを感じる状態で、触刺激が痛み刺激と変換されて伝わり、その閾値も変化している。
痛感過敏 (hyperpathia)	触刺激を繰り返し加えていると、最初は痛みを訴えないが、その後突然強い痛みが引き起こされる状態。閾値が上昇し反応が増強されている。
痛みの表現例	灼熱痛、電撃痛、刺すような痛み、締めつけるような痛み

CRPS : complex regional pain syndrome

### 問題7 解答 b

- (1) NSAIDsの作用は末梢性で、アラキドン酸カスケードにおいて、サイクロオキシゲナーゼを抑制し、プロスタグランジン合成を阻害する。
- (2) 塩基性のNSAIDsは、副作用が少ないが効果も弱いため、がん性疼痛のコントロールで用いられることはあまりない。
- (3) アスピリンは吸収されるとエステラーゼによって加水分解され、サリチル酸になる。
- (4) COX-2を阻害する割合の高いエトドラク、メロキシカム、ナブメトンなどのNSAIDsは、COX-1阻害で起こりやすい副作用である胃腸障害や腎機能障害の頻度が比較的少ない(表4)。
- (5) アセトアミノフェンが消化性潰瘍の原因となることはなく、血液凝固能への影響はほとんどないし、腎機能への影響もない。

### 問題8 解答 a

- (1) オピオイド受容体で確認されているものは $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ であり、それぞれにサブタイプが存在する。
- (2)  $\mu$ 受容体は、大脳皮質、視床、視床下部、扁桃核、青斑核、弧束核、黒質、中脳水道灰白質、脊髄後角などに多く分布している。
- (3)  $\delta$ 受容体の薬理作用としては、情動、神経伝達物質の制御や依存に関与しているといわれている。鎮咳作用は $\mu$ 受容体と $\kappa$ 受容体に関係しており、 $\delta$ 受容体はむしろ鎮咳に対して抑制的に、つまり咳を誘発する方向に作用する。
- (4) オピオイドの催吐作用は、第4脳室庭にある化学受容器トリガーゾーン(chemoreceptor trigger zone; CTZ)への直接刺激によるとされている。
- (5) コデインはモルヒネのプロドラッグといわれ、5～15%が肝でモルヒネに代謝変換される。

表4 各種 NSAIDs の COX-2/COX-1比の概略

一般名	代表的商品名	COX-2/COX-1 比
エトドラク	ハイベン	0.8
ナブメトン	レリフェン	1.0
ナプロキセン	ナイキサン	0.8～8
メロキシカム	モービック	0.8
ジクロフェナク	ボルタレン	0.1～10
イブプロフェン	ブルフェン	15
インドメタシン	インテバン	60
アスピリン	ミニマックス	166
ピロキシカム	フェルデン	250
フルルビプロフェンアキセチル	ロピオン	0.4～1.3

薬剤が COX 活性を 50%抑制する濃度を IC<sub>50</sub> と呼び、これをもとに計算された COX-2/COX-1 の比が小さいほど、COX-2 選択性が高い<sup>3)</sup>。

**問題9** 解答 (5)

- (1) 痛みの強さに応じて鎮痛剤を選ぶのであるが、NSAIDs の試用期間が長くならないようにすべきである。また、第1段階の薬剤は日本ではさまざまなものが手に入るの、アスピリン、アセトアミノフェンにこだわる必要はない。
- (2) 第2段階の薬剤と第1段階の薬剤を併用することにより、鎮痛効果はより強くなる。
- (3) 強オピオイドは薬剤の作用時間に切れ目がないように、定時で用いるのが原則である。
- (4) 痛みが取れるまではなるべくこまめに評価を行い、薬剤の種類の変更、量の変更を加えることにより、痛みを悩まされる期間はかなり短縮される。薬剤によって効果発現までの時間は異なるため、各薬剤の特徴を理解する必要がある。
- (5) 長時間作用性の強オピオイドがレスキュー薬として使用できない理由は、①効き始めるまでに時間がかかること、②量が多すぎた時に副作用が長く残ってしまうこと、などが挙げられる。

**問題10** 解答 d

- (1) 鎮痛補助薬を2つに分けて、鎮痛を目的として使用するものを第1種鎮痛補助薬、それ以外の緩下剤や制吐剤などを第2種鎮痛補助薬と呼ぶ場合がある。
- (2) 抗うつ薬は、持続性神経障害性疼痛の時に使用を考慮する第1選択薬とされる<sup>4)</sup>。SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) や SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) のような比較的新しい薬剤よりも、三環系の Amitriptyline の方が今のところ有効性に関する評価が高い。
- (3) アセトアミノフェンは小児科領域以外では使用頻度が少なかったが、安全性、コストの面

から最近、見直されている。作用機序にはまだ不明な部分も多いが、NSAIDsとは異なり、COXに対する作用は非常に弱い<sup>5)</sup>ため、末梢組織での抗炎症作用はほとんどない<sup>5)</sup>。

- (4) 高カルシウム血症が認められなくても、骨転移痛にビスフォスフォネート製剤が有効な場合がある<sup>6)</sup>。
- (5) NMDA受容体は、興奮性アミンであるグルタミン酸が結合する受容体で、これが活性化されると痛みが増強されたり、過敏状態が起こる。これの拮抗薬であるケタミンは脊髄の感受性の高まりを抑制することにより、ある種の神経障害性疼痛に対して効果を発揮する<sup>7)</sup>。

### 問題 11 解答 (3) (表1)

- (1) 内臓痛は実質臓器の被膜伸展や管腔・嚢状臓器の壁攣縮・伸展・化学的刺激などにより生じ、自律神経を介して神経終末から求心性に伝達される疼痛であり、これらはオピオイドでよく緩和される。
- (2) 骨転移の痛みは、骨組織に浸潤したがん細胞が増殖し、神経や血管を圧迫して生じる場合と、痛覚受容体を直接刺激して生じる場合がある。深部の体性痛でNSAIDsが有効である。
- (3) 腹腔神経叢ブロックは交感神経の中継地点への介入であり、膵臓がんや胃がんなどによる内臓痛が適応となる。
- (4) 自律神経に作用する薬剤である抗コリン薬、たとえばブチルスコポラミンなどは内臓痛の診断・治療によく用いられる。
- (5) 関連痛とは、内臓痛の内臓神経求心路と皮膚からの脳脊髄求心路との間で短絡が生じることで、同一脊髄分節の皮膚に誘発される疼痛である。一般には内臓痛により誘発される。

### 問題 12 解答 (3)

- (1) 3つの薬剤の半減期は順に6～8時間、28時間、21時間であり、用法はエトドラクが1日2回、メロキシカム・ナブメトンが1日1回である。
- (2) ロキソプロフェン、メフェナム酸の解熱作用は、鎮痛作用に比べると必ずしも強いとはいえない。
- (3) 特に長期大量服用の場合に、肝の解毒酵素グルタチオンが枯渇し、肝障害が発生する場合がある。
- (4) フルルビプロフェンアキセチルは、がん疼痛治療に用いることができるNSAIDsのうち唯一の静脈注射剤で、1日3～4回程度の投与が必要となる。また、この薬は筋肉注射としては投与できないが、筋注可能な薬剤としてはケトプロフェンがある。ナプロキセンは腫瘍熱に対して有効であることも多い薬剤であるが、錠剤とカプセル剤が手に入るのみである。
- (5) NSAIDsの胃腸障害を予防するためにわが国においてよく用いられるのは、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) とミソプロストールである。PPIとミソプロストールの比較では有意な差は認

められず、H<sub>2</sub>ブロッカーは標準投与量ではPPIおよびミソプロストールよりも効果が劣る<sup>8)</sup>。

**問題 13** 解答 a

- (1) オピオイドは呼吸に対して抑制的に作用するため、血中炭酸ガス濃度は上昇し、頭蓋内血管は拡張するので、頭蓋内圧はさらに高まり、頭痛を悪化させる恐れがある。
- (2) 帯状疱疹後神経痛は急性期の帯状疱疹痛とは異なり、神経障害性疼痛の要素が強いため、オピオイドは必ずしも有効ではない。抗うつ剤のアミトリプチリンなどが適応となる。
- (3) 視床痛は求心路遮断痛であり、薬物療法を行ううえで選択される薬剤の中に含まれるのは抗うつ薬、抗痙攣薬、バルビツレート薬などである。オピオイドは効きにくい。
- (4) モルヒネの全身投与が呼吸困難を改善する機序は十分解明されていないが、呼吸中枢の感受性の低下・呼吸数減少による酸素消費量の減少・鎮咳作用・中枢性の鎮静作用などが関与するとされる。一般に、疼痛に対する使用量より少量で効果があり、また作用時間は、鎮痛効果より短いとされるため、少量で開始し、微調整しながら必要量と回数を決定する。
- (5) 術後疼痛におけるモルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、ブトルファンールなど、オピオイドが果たしている役割はきわめて大きく、仮にこれらを使わずに術後疼痛管理を行うことになったとしたら、不可能ではないにしても QOL 低下は免れないであろう。

**問題 14** 解答 c

- (1) オピオイドの経皮貼付剤は効き始めるまで時間がかかり、はがしてもすぐに効き目が消失するわけではないので、調節性に優れているとはいえない。2.5 mg のフェンタニルパッチを半量だけ皮膚に接触させる試みなどの工夫が発表されているが、仮に自由な大きさに切り取って使うことができたとしても、レスキューとして使えるということはない。
- (2) 静脈内に投与されたモルヒネも肝臓で代謝されるが、代謝産物の生成量は経口投与に比べて少なく、眠気・傾眠の原因となっている M-6-G の産生が比較的少なくなるため、副作用が強い場合には投与ルートを変更してみるのも一法である。
- (3) 皮下注射による投与では、皮下の毛細血管から吸収され静脈内に移行するので換算比は 1:1 で計算してよい。
- (4) モルヒネのくも膜下腔注入は硬膜外注入のできない腰椎転移のある患者にも投与が可能であり、硬膜外注入に比べ、硬膜の透過を回避できるため、より少量で長時間の疼痛コントロールを可能にする。投与量は硬膜外注入の 1/10 ともいわれていたが、がん疼痛に対する明確な投与量の指針はないのが現状である。また、オピオイドすべてについてモルヒネ同様の使用量節減効果が得られるわけではない。
- (5) モルヒネが使用困難な場合にブプレノルフィンを用いることはある。しかし、数日に渡りモルヒネを投与している場合や、大量のモルヒネを使用した後にブプレノルフィンを投与

すると、モルヒネに拮抗して激しい疼痛を訴えたり（拮抗性鎮痛剤と呼ばれる）、退薬症状（禁断症状）を誘発することがあるので、このような場合には使用してはいけない。まして同時期に交互に使用するという事は、絶対に避けるべきである。

### 問題 15 解答 c

- (1) オピオイドローテーションの目的として、副作用の軽減・回避、鎮痛効果の改善、投与経路の変更などのほかに、耐性形成の回避という点も挙げられる。
- (2) オピオイドを麻薬類から拮抗性鎮痛薬に変更することで退薬現象や疼痛増強をきたす恐れがあるため、行わない方がよいローテーションもありうる。モルヒネからペンタゾシンへの変更は、きわめてリスクの高いチャレンジといえる。
- (3) フェンタニルは便秘の原因となる  $\mu_2$  受容体への親和性が低いため、モルヒネからフェンタニルパッチへの変更で、便秘の改善が期待できる。また、活性代謝物が少ないので、腎機能障害のある患者でも使いやすい。
- (4) コデインは作用時間が短く、服用回数が多くなる欠点があるので、徐放性オキシコドン製剤の出現は WHO 第 2 段階の薬剤を選ぶうえでたいへん便利になった。コデイン 180 mg は

表 5 わが国で使用できる主なオピオイドの換算表（試算）  
（内服モルヒネ 1 日 60 mg 相当で計算）

薬品	1 日当たり 薬量	注射製剤 1 時間当たり 薬液量	レスキュー量 の目安	1 日あたり薬価 (1 円未満四捨五入)
リン酸コデイン	360mg		コデイン 60mg	リン酸コデイン®10 倍散 541 円
モルヒネ内服薬	60mg		モルヒネ末・錠 10mg	モルヒネ末 141 円 モルヒネ錠 (10 × 6) 703 円 MS コンチン® 錠(30 × 2) 1,556 円 MS ツワイスロン® (30 × 2) 1,246 円 モルペス® (10 × 3 × 2) 1,290 円 カディアン® (60 × 1) 1,563 円
モルヒネ坐剤	40mg		坐剤 5 ~ 10mg	アンバック® 坐 1,361 円
モルヒネ注	30mg	1.2mg/ 時	1.2mg/ 回 (1 時間量)	モルヒネ注 (3A) 1,005 円 プレペノン® (3/10 本) 951 円
オキシコドン 徐放剤	40mg		モルヒネ錠 10mg など	オキシコンチン® 錠 (20 × 2) 1,080 円
フェンタニル パッチ	0.83mg		モルヒネ錠 10mg など	デュロテップパッチ® 3,618/3 = 1,206 円
フェンタニル注	0.60mg	25 $\mu$ g/ 時	25 $\mu$ g/ 回 (1 時間量)	フェンタネスト® (0.1 × 6) 2,232 円

モルヒネ 30 mg 相当であり、経口モルヒネ量の3分の2がオキシコドン徐放錠の常用量なので、20 mg と計算される（表5）。

- (5) 掻痒症はオピオイド非経口投与の一般的な副作用であり、くも膜下や硬膜外オピオイドを受けた患者ではしばしば認められるが、経口投与では比較的少ない。フェンタニルはモルヒネよりヒスタミン遊離が少ないため症状が改善せず、患者にとってかゆみが苦痛である場合にはフェンタニルに変更するという方法もある。

#### 問題 16 解答 b

- (1) 腹腔神経叢ブロックは上腹部の内臓に由来する疼痛に対する診断・治療に用いられ、多くの消化器がんによる痛みが良い効果を示す。
- (2) サドルフェノールブロックは、非可逆的くも膜下脊髄神経ブロックのうち、坐位で薬液を注入するものであり、直腸がんなど骨盤内腫瘍による会陰部痛に著効を示す。膀胱直腸障害や運動・知覚神経の麻痺が起こることもあり、施行にあたっては十分なインフォームド・コンセントが求められる。
- (3) (4) モルヒネが効きにくい痛み、あるいは十分な副作用対策にもかかわらずモルヒネの副作用が強く、経口投与に換算してモルヒネの1日投与量が120 mgを超えた場合には神経ブロックを検討する。その痛みの部位が局在性であり、①入浴（温暖）によって軽減し、寒冷によって増悪する痛みに対しては交感神経ブロック、②体動時痛（排便時痛も含む）がある場合には知覚神経ブロックの適応を考慮する。
- (5) モルヒネは、くも膜下投与すると、経口モルヒネの薬物力価を1とした場合、およそ100倍もの力価となり、鎮痛時間も経口投与（4～6時間）と比べ、約3倍（12～18時間）に飛躍的に延びる。このような効果は、フェンタニルなど他のオピオイドではみられない。

## 〔症例問題〕

### 〔症例1〕

#### 問題 1 解答 d

がん性腹膜炎患者が食事を摂れなくなった際には、経口オピオイドを別の投与経路に変更する必要が生ずる。換算の目安としては、内服オキシコドン製剤 80 mg はモルヒネ注射剤・坐剤なら 60～80 mg、フェンタニル注射剤への変更なら 1.2 mg/日（50 μg/時）、フェンタニル貼付剤なら 5 mg/3日となる（表5）。胃管の留置はイレウス症状軽減には役立つかもしれないが、オピオイドの投与経路として使用するのは効果が不確実である。硬膜外カテーテルの留置は疼痛コントロールには有効だが、禁断症状を起こさない量のモルヒネをどう補うかという問題が残るうえ、出血凝固異常についての情報が得られていない入院当日の処置としては、必ず

しも適当とはいえない。

## 問題2 解答 b

ずっと便秘が続いていたのに急に下痢をし始めた際に念頭におかなければならないことは、下剤使用の結果でついに始まったことのほか、腸炎などの感染や菌交代に伴う下痢、さらにモルヒネを使用していた場合には投与が急に中断してしまっていないかどうか、という点である。電動ポンプはバッテリーが放電してしまえば注入は停止するし、延長チューブの接続部分がはずれてしまう可能性もゼロではない。

モルヒネの禁断（退薬）症状として、あくび、くしゃみ、めまい、掻痒感、散瞳、異常発汗、鼻漏、流涙、流涎、胃液分泌亢進、烏肌、悪寒、熱感、発熱、高熱、下痢、腹部痙攣（腹部痛）、胸部苦悶感、食欲不振、嘔吐、頻脈、心悸亢進、不整脈、血圧低下、振戦、ミオクロームス、身体疼痛増強などの身体症状が起こる。一方、精神症状として、不安感、不快感、倦怠感、抑うつ、無気力、違和感、易刺激性、興奮、不眠、せん妄、意識混濁がみられる。早ければ投与中止後の5～6時間後から始まり、最初の3日間が最も強く、身体症状は約1週間で軽快する。また、退薬症状の種類やその強さには個体差があり、必ずしも使用期間や使用量と関連しないとされる。

## 〔症例2〕

### 問題3 解答 d

腎機能障害が存在する際に留意すべきことは、NSAIDsのうち腎毒性の強いものを避けることと、モルヒネの活性代謝物の蓄積により効果が遷延している可能性である。腎機能障害がない場合には、モルヒネ徐放錠 240 mg はオキシコドン徐放錠 160 mg 相当で、モルヒネ注射剤に変更するとしたらおよそ 120 mg/日となる。また、フェンタニル注射剤なら 2.4 mg/日となり、フェンタニルパッチは 10 mg/3日を用いることになる（表5）。

本症例では腎機能障害の存在が問題となっており、オキシコドン製剤やフェンタニル製剤に変換する際には、通常より少なめに見積もっておく方が無難と考えられる。持続皮下注や持続静注は作用発現が早いので、半減期を過ぎれば開始して構わないが、フェンタニルパッチは効き始めるのに時間がかかるため、初回貼付時に徐放製剤を併用する必要がある。すでに呼吸抑制がみられているので、オピオイドが相対的に増えてしまわないような配慮が求められる。

- (1) アセトアミノフェンは NSAIDs ではないが、胃腸障害や腎障害など合併症が存在する場合には、オピオイドと併用できる薬剤として比較的选择しやすい。
- (2) 腎機能障害の少ない NSAIDs としては、従来スリダグがよく選ばれていたが、COX-2 選択的阻害薬の登場によりエトドラク、メロキシカム、ナブメトンなどの薬剤がよく用いられるようになった。ナプロキセンは腫瘍熱に有効性が高いが、腎への影響は無視できない。

- (3) モルヒネ徐放錠最終内服と同時に注射を開始すると、相乗効果で呼吸抑制が悪化する可能性があり、さらに2.4 mg/日というフェンタニル量では2 ml/時の皮下注入量となるため、注入部にトラブルが発生しやすく、静脈的投与を考慮すべき量といえる。
- (4) 腎機能障害がなければ10 mgのパッチを選択することになるが、呼吸数が回復するまではさらに低用量の貼付剤で経過をみる方が望ましいと考えられる。
- (5) 徐放製剤同士での切り替えなので、12時間後としてよく、量的には腎機能障害がなければ160 mg/日相当であるが、呼吸抑制と腎機能障害に配慮し120 mg/日という設定は許容できる。

#### 問題4 解答 (1) (5)

痛みの性状は単なる深部侵害受容性疼痛だけではなく、肋間神経への浸潤により神経障害性疼痛の要素も加わっているものと考えられる(表1, 2)。オピオイドと共に用いる鎮痛補助薬として有効性が確認されているのは、抗痙攣薬、抗うつ薬(アミトリプチリン)、抗不整脈薬(メキシレチン)、NMDA受容体拮抗薬(イフェンプロジル)などである。ジアゼパムは筋肉の攣縮の痛みに1日あたり2~5 mg、デキサメタゾン(デキサメタゾン)は神経圧迫による痛み・しびれに用いられるが、開始使用量は1~2 mg/日である。

#### 引用文献

- 1) Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 2: 175-184, 1976
- 2) IASP: Classification of chronic pain. 2nd ed, p.212, IASP Press, Washington, 1994
- 3) Greyn J, Lauwers MH, Vanlersberghe C, et al: COX-1 and COX-2 inhibition current status and future perspective. *Acta Anaesth Belg* 49: 175-183, 1998
- 4) Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64: 293-302, 1996
- 5) Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al: Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7563-7568, 1999
- 6) Mannix K, Ahmedzai SH, Anderson H, et al: Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliative Medicine* 14: 455-461, 2000
- 7) Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, et al: The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin—a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 66: 51-62, 1996

#### 参考文献

- 1) 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 編: Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 真興交易(株) 医書出版部, 2000
- 2) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会 編: オピオイドのすべて. ミクス, 1999
- 3) 釘宮豊城, 高橋成輔, 土肥修司 編: 図説最新麻酔科学シリーズ4—痛みの臨床. メジカルビュー

- 社, 1996
- 4) 高崎真弓, 弓削孟文, 稲田英一, 他 編:麻酔科診療プラクティス 4—癌性疼痛管理. 文光堂, 2001
  - 5) 宮崎東洋:ペインクリニック—痛みの理解と治療. 克誠堂, 1997
  - 6) 恒藤 暁:最新緩和医療学. 最新医学社, 1999
  - 7) 日本クリニカルエビデンス編集委員会 編:クリニカルエビデンス日本語版 2002-2003. 日経 P 社, 2002
  - 8) 的場元弘:がん疼痛治療のレシピ. 春秋社, 2004

#### WEB

- 1) Study of Analgesia [<http://www.shiga-med.ac.jp/~koyama/analgesia/index.html>]
- 2) The Physiology of the Senses Transformations for Perception and Action [<http://www.med.uwo.ca/physiology/courses/sensesweb/>]
- 3) 医薬品情報をゲット (To Get Drug Information) [<http://www.biwa.ne.jp/~kozai/>]
- 4) 癌疼痛に対する麻薬性鎮痛剤の処方. 第3版 [<http://web.kyoto-inet.or.jp/org/kanpo/3W/moruhine.html>]