

## 主 題 2

疼痛治療の現状と展望

# 2-1

## モルヒネの効かない癌疼痛に対する ケタミン併用の有用性

合田 由紀子

市立札幌病院麻酔科

### 【はじめに】

癌疼痛は長く続く痛みではあるが、慢性痛というよりはむしろ反復する急性侵害受容性疼痛とみなされる<sup>1)</sup>。したがって、放置されれば、繰り返す侵害刺激が脊髄後角の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の活性化をもたらし、痛覚過敏へと発展する危険性を常にはらんでいる。また癌が増大し神経組織を直接圧迫、絞扼、浸潤破壊することによりモルヒネの効きにくいニューロパシックペインとなる。癌疼痛の 80%以上はモルヒネ単独または NSAIDs の併用で緩和可能であるといわれるが、麻酔科のペインクリニックに紹介される癌疼痛はモルヒネや NSAIDs に抵抗する難治性のものが多い。当科では、モルヒネの効きにくい癌疼痛に対して 1994 年より積極的にケタミンを併用し、満足できる成績をあげてきたので、その臨床成績を提示する。

### 【症例数】

1994 年から約 4 年間に麻酔科外来に疼痛治療を依頼された癌患者の新患数は 178 例で、これらのうち、痛みの性状やモルヒネへの反応性、画像診断などからニューロパシックペインと診断し、ケタミンを併用した症例は 66 例(37.1%)で、男性 39 例、女性 27 例、平均年齢は  $61 \pm 13$  歳であった。この 66 例について、ケタミンの効果を検討した。

### 【ケタミンの使用方法】

すでに使用されているモルヒネはそのまま継続投与として、ケタミンの併用を持続皮下注か持続静注で 50~100 mg/日より開始し、投

与開始の翌日から効果と副作用を観察しながら投与量を増減した。

患者が経口摂取可能でモルヒネを内服している場合は、ケタミンを持続皮下注法で併用した。皮下注針は 27 ゲージ、10 mm の翼状針を用い、デイスポーザブル・インフューザーポンプ（0.5 ml/時、5 日間または 7 日間タイプ）にケタミンの初期投与量 50～100 mg/日を生食で希釈して充填し併用を開始した。24 時間後に効果を判定して、効果が不十分の時は、モルヒネの 2～3 割増量かケタミンの 25～50 mg/日ずつの増量を交互に行った。

中心静脈カテーテルが挿入されている患者ではその側管より上記と同様にケタミンを持続静注した。このような患者では、モルヒネや他の薬の内服もできない場合が多いので、鎮痛薬や制吐薬の類をひとつのインフューザーにまとめて投与した。

#### 【効果の判定法】

疼痛がほぼ完全に消失したものを「著効」、疼痛が明らかに軽減し十分に自制内になったものを「有効」、疼痛が軽減したものの十分に除痛されたとはいえないものを「やや有効」、疼痛の軽減が全くみられないものを「無効」とし、「著効」と「有効」を合わせて全体に対する割合を有効率とした。

#### 【結果】

癌の原発部位を表 1 に、ニューロパシクペインとなった原因を表 2 に示した。疼痛部位は腹部、腰下肢が多く複数の部位に痛みのある例が多かった。ケタミンの最大投与量（疼痛治療の全経過を通じて鎮痛に必要だった最大量）の平均は 156.5 mg/日、投与日数は 51.4 日、併用したモルヒネの最大投与量の平均は静注量に換算して 216.9 mg/日であった（表 3）。

ケタミン併用の効果は、「著効」19 例、「有効」39 例、「やや有効」5 例、「無効」3 例で、著効と有効を合わせた有効率は 87.9%であった（図 1）。ケタミン無効の 3 例では、いずれもリドカイン持続注射の併用が有効であった。

副作用としては眠気と持続皮下注部位の皮膚の発赤がみられたが、

重篤なものはみられなかった。

ケタミンの血中濃度を5例について測定したが、血中濃度は鎮痛効果に必ずしも関係していないようであった(表4)。

また、ほかに6例の患者では、いずれもモルヒネの効きにくい性状の疼痛であったが、ケタミンの併用で速やかに除痛され、注射からの解放のためケタミンを中止したが、その後もモルヒネによる良好な鎮痛が持続した。

#### 【考 察】

ケタミンは静脈麻酔剤として臨床使用されてきたが、麻酔作用を生じない少量で強い鎮痛作用を示す。近年、中枢神経系の興奮性アミノ酸伝達物質である NMDA 受容体の非競合的拮抗薬としての薬理作用が明らかにされ、wind-up 現象や、アロデイニアなど脊髄後角の NMDA 受容体を介する広作動域ニューロンの過敏化を抑制して鎮痛効果を示すことも報告されている<sup>2)</sup>。NMDA 受容体拮抗薬で臨床使用可能なものは数少なく、ケタミンも注射薬のみでその使用に制限がある。また、種々の動物実験で、NMDA 拮抗薬はモルヒネの用量-反応曲線の右方移動を改善し、中止後もその効果は持続するとされている<sup>3, 4)</sup>。

ケタミンの併用で速やかに除痛され、ケタミン中止後も、モルヒネによる良好な鎮痛が持続した例では、脊髄後角の広作動域ニューロンの機能的過敏化がケタミンによって速やかに脱感作されたものと考えられる<sup>5)</sup>。Twycross もケタミンにより脊髄後角の脱感作が得られれば、ケタミンを速やかに減量できると述べている<sup>6)</sup>。

当科のニューロパシックペインの症例では腹痛が多かったが、内臓神経の痛覚過敏にも NMDA 受容体の関与が示唆されている<sup>7)</sup>。Vater 乳頭部癌の症例の病理解剖に立ち会ったが、総胆管をぐるりと癌が取り巻いており、腹腔神経叢を含む後腹膜腔は癌浸潤で硬く一塊となっていて、内臓神経のニューロパシックペインの所見を示していた。大内臓神経等の交感神経求心路を介して脊髄に入力する内臓痛は、同じレベルの後根に入力する体性神経の支配領域に関連痛として感じる。

また肝臓などの実質臓器の被膜が腫瘍の増大で伸展すると強い関連痛を生じるが、これらにもケタミンはよく奏効する。

### 【結 語】

モルヒネの効かない癌疼痛 66 例に麻酔量以下のケタミンを併用して、87.9%の有効率を得た。なかにはケタミン中止後も、モルヒネ単独で鎮痛が持続する例がみられ、脊髄後角の中樞性感作がケタミンによって脱感作されたことによると考えられた。癌疼痛治療に、ケタミンの併用は極めて有用である。

### 文献

- 1) 横田敏勝：癌性疼痛. 臨床医のための痛みのメカニズム,改訂第2版,東京,南江堂, 237-243,1997
- 2) Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation : implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44 :293-299, 1991
- 3) Trujillo KA and Akil H : Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251:85-87, 1991
- 4) Tiseo and Inturrisi : Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, LY274614. *J Pharmacol Exp Ther* 264 : 1090-1096, 1993
- 5) Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, et al : Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist(ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans . *Br J of Anaesth* 76: 829-834
- 6) Robert Twycross : Pain relief in advanced cancer. pp. 476-479, Churchill Livingstone, London, 1994
- 7) Rice ASC and McMahon SB : Pre-emptive intrathecal administration of an NMDA receptor antagonist ( AP-5 ) prevents hyper-reflexia in a model of persistent visceral pain. *Pain* 57 : 335-340, 1994

表1 癌の原発部位

|     |    |
|-----|----|
| 直腸  | 8  |
| 膀胱  | 7  |
| 胃   | 6  |
| 肺   | 6  |
| 頭頸部 | 5  |
| 乳房  | 5  |
| 卵巣  | 5  |
| 前立腺 | 4  |
| 膵   | 3  |
| 腎臓  | 3  |
| 食道  | 2  |
| その他 | 12 |
| 合計  | 66 |

表2 ニューロパシクペインの原因

|               |           |
|---------------|-----------|
| 腹腔、後腹膜浸潤      | 21        |
| 骨浸潤<br>(脊髄麻痺) | 17<br>(2) |
| 骨盤内浸潤         | 13        |
| 胸壁浸潤          | 7         |
| 頭頸部浸潤         | 5         |
| パンコースト型浸潤     | 3         |
| その他           | 4         |

表3 ケタミン投与量と日数

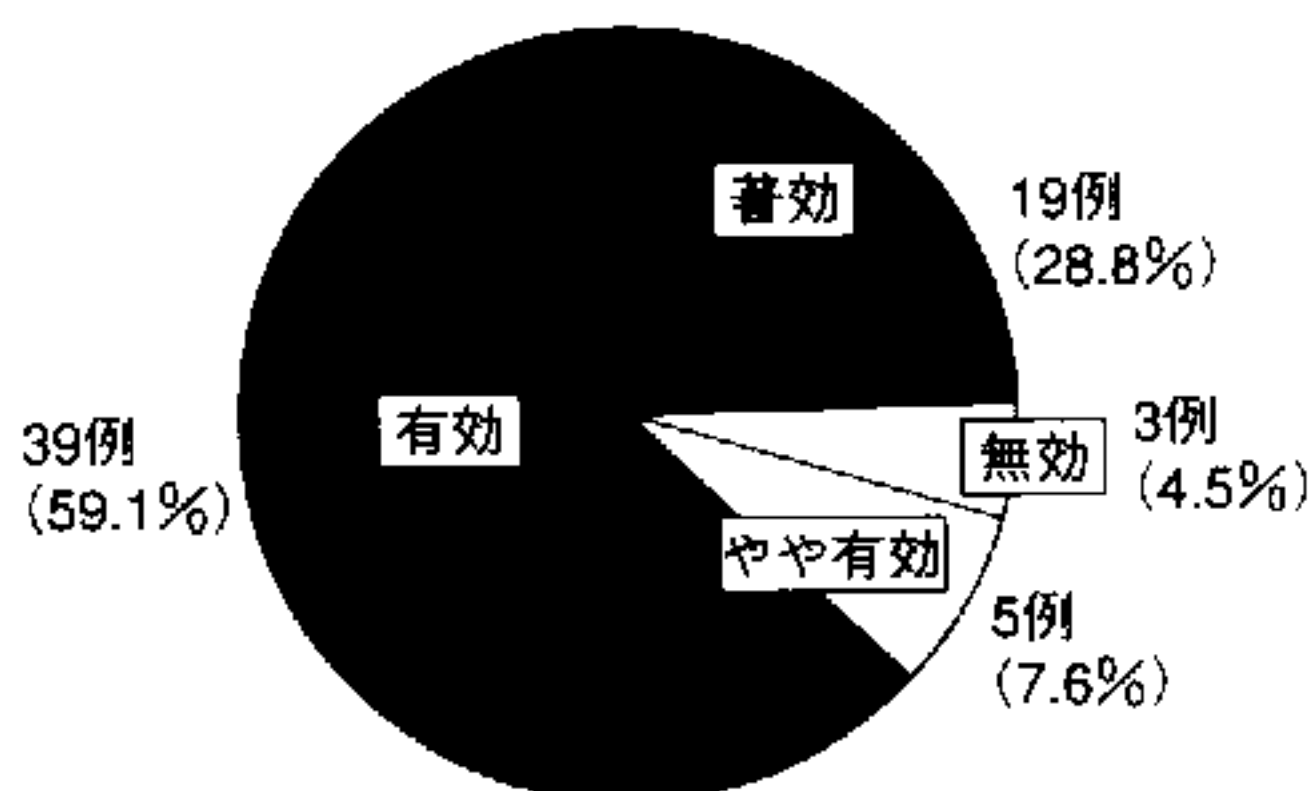
|                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| ケタミン最大投与量<br>(mg/日) | 156.5±85.1<br>(50~600、中央値150)   |
| ケタミン投与日数<br>(日)     | 51.4±55.3<br>(3~24.0、中央値27)     |
| モルヒネ最大投与量<br>(mg/日) | 216.9±310.1<br>(10~1450、中央値100) |

表4 ケタミン血中濃度

| 症例No. | ケタミン投与量 | 投与方法  | 血中濃度( $\mu$ g/ml) | 鎮痛効果 |
|-------|---------|-------|-------------------|------|
| 1、    | 467mg/日 | 持続静注  | 0.40              | 有効   |
| 2、    | 300mg/日 | 持続静注  | 0.16              | 著功   |
| 3、    | 300mg/日 | 持続静注  | 0.10              | 無効   |
| 4、    | 100mg/日 | 持続静注  | 0.10              | 有効   |
| 5、    | 75mg/日  | 持続皮下注 | <0.05             | 著功   |

図1 ケタミン併用の有効率

有効率；  
著功+有効=87.9%



## 2-2

### 慢性有痛性良性疾患に対するモルヒネ長期投与

○加藤佳子、小田真也、加藤 滉  
山形大学医学部附属病院麻酔科蘇生科

「WHO方式癌疼痛治療法」<sup>1)</sup>では痛みの程度を3段階に分類し、強い第3段階の痛みには鎮痛効果の最も強力なモルヒネを用いて治療することを勧めている。筆者らはこれまでモルヒネを内服できない500例以上の癌患者に持続モルヒネ静脈内投与を行い、モルヒネの鎮痛効果や副作用について十分に経験を積んできた<sup>2)</sup>。また、手術や化学療法・放射線療法などの治療により痛みの原因が除去された場合は、徐々にモルヒネを減量していけば退薬症状を起こさずにモルヒネの投与を終了させることが可能であることも確認した。この経験に基づいて筆者らは慢性有痛性良性疾患の痛みに対してもモルヒネで疼痛治療を行っている。モルヒネを1年半以上投与した3人の患者を紹介し、モルヒネを長期間、安全に効果的に投与する方法を述べる。

#### 症例1. 43歳 女

全身性エリトマトーデス (SLE) 骨粗鬆症 多発性圧迫骨折

1976年 (28歳) SLEと診断されステロイド療法開始。

1991年夏 (43歳) 頃より骨粗鬆症による胸・腰椎多発圧迫骨折のため腰背部痛および全身の関節痛出現。

同年12月 (43歳) 当科初診、モルヒネ内服開始。

1999年 (51歳) 現在 塩酸モルヒネ錠を300mg内服継続中。

当科紹介時は非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) であるジクロフェナック坐薬 (200mg/日) や弱オピオイド鎮痛薬であるペンタゾシンやブプレノルフィンを筋肉内注射をしても全く痛みはコントロールされず、身動きできない状態でベッド上の生活を強いられていた。モルヒネ 60mg/日より開始し、240mgで満足いく鎮痛が得られた。内服開始から制吐薬・下剤を投与し、副作用をコントロールした。モルヒネ投与により日常生活活動が拡大した。その後、ステロイド使用に由来する横行結腸の穿孔による腹膜炎や肛門周囲膿瘍、腸閉塞を併発したがその都度、内服から一時的に持続静脈内投与に切り替えモルヒネを継続した。モルヒネは1996年1月まで240mg、以

後3年間は300mgのままである。モルヒネ内服開始から7年半経過した現在は車椅子や松葉杖の助けは必要であるが家事を行い、2～4週間に1回外来受診している。

### 症例2. 39歳 女

進行性全身性硬化症（強皮症） 難治性皮膚潰瘍 肺線維症 逆流性食道炎

1981年（27歳）強皮症と診断されステロイド療法開始。

1994年（39歳）難治性皮膚潰瘍の疼痛管理を目的で当科に紹介され、星状神経節ブロック、硬膜外ブロック、腰部交感神経節ブロック開始。  
鎮咳のためリン酸コデイン内服開始。

1997年（42歳）モルヒネ内服開始。

1999年（44歳）現在 塩酸モルヒネ錠 200mg 前後を内服中。

当科初診時には四肢末梢のチアノーゼが著明で潰瘍部の激痛があったためまず神経ブロック療法を選択した。神経ブロックで痛みはコントロールされるが、治療のために入院や頻回の通院が強いられ、普通の日常生活が制限された。鎮咳に用いていたリン酸コデインを服用すると痛みが軽減することから、2年半後に患者からモルヒネの処方希望された。四肢末端の潰瘍の程度で痛みに変動があるが、塩酸モルヒネ錠 200mg 前後の服用量で痛みがコントロールされている。モルヒネ開始から2年を経過した現在、通院は月に数回に減り、主婦として余裕のある生活を送っている。

### 症例3. 33歳 女

SLE 骨粗鬆症 多発性圧迫骨折 慢性腎不全（透析中） 白内障

1976年（11歳）SLEと診断される。

1977年（12歳）ステロイド療法開始。

1996年（31歳）慢性腎不全に対し透析療法開始。

1997年9月（33歳）胸・腰椎圧迫骨折、肋骨骨折による胸・背・腰痛出現、歩行困難となる。

10月（33歳）当科初診、モルヒネ内服開始。

1999年（34歳）現在 塩酸モルヒネ散 100mg 前後内服中。

1997年9月から骨折による激しい痛みにも関わらず腎不全の悪化を恐れて、セデスG（3g／日）とジクロフェナク坐薬（25mg／日）だけしか用いられず痛みの我慢を強いられていた。しかし、痛みのため4時間の透析を背



臥位で行うことが困難になり当科に紹介された。モルヒネ 60mg / 日内服で痛みは軽減した。透析がきちんと実施されるためには十分な除痛が必要であることからレスキュードーズについて服薬指導を念入りに行った。具体的には透析開始前には2倍量のモルヒネを服用してよいこと、透析の途中で痛みが出現する場合は再度モルヒネをレスキューとして服用が可能であることも伝えた。患者は常にモルヒネの服用状況を記録する習慣をつけた。1年半経過した現在も塩酸モルヒネ散 100mg 前後の服用で痛みをコントロールし、透析治療を継続している。この間、肺炎を併発して内服が困難になったときはモルヒネを一時的に静脈内投与した。また局所麻酔下で白内障の手術も無事に受けることもできた。

### **難病に伴う慢性有痛性良性疾患の特徴**

SLEや強皮症などの膠原病はいわゆる難病と呼ばれ、患者は生涯にわたって病気とつきあっていかなければならない。これらの難病の治療には多くの場合ステロイドが使用される。ステロイドの長期服用による副作用により骨粗鬆症が生じ、脊椎の圧迫骨折がおこることも稀ではない。その結果、痛みが出現する。原疾患の治療にはステロイドを中止するわけにはいかず、骨粗鬆症による圧迫骨折が併発すると一生痛みで悩まされる。また、強皮症患者の難治性皮膚潰瘍では、生涯潰瘍による痛みに対する対症療法を継続しなければならない。また白内障や腎不全、肺線維症など多彩な病状を合併することが多く、免疫能低下のため感染症に罹患し易く、しかも重症化し易い。さらにステロイドの副作用で消化管穿孔などの急性腹症を併発することもある。

### **慢性有痛性良性疾患の疼痛対策の原則**

難病は癌のような悪性疾患ではなく生命予後は悪くないとされている。しかし、徐々に病気は進行し、疾患そのものあるいはステロイドなどの治療の副作用の結果、慢性の有痛状態が長期間持続する場合がある。この場合、癌性疼痛と同様にあるいは癌性疼痛より積極的な疼痛対策が必要となる。癌性疼痛に対して確立した治療法である「WHO方式癌疼痛治療法」は、慢性有痛性良性疾患の痛みの治療にも応用できる。すなわち「痛みの原因を診断し痛みの治療戦略に則って継続的にケアする」ことは、慢性有痛性良性疾患の疼痛治療においても重要である。慢性疼痛の治療戦略の中で最も大切なことは、患者にとっても医療者にとっても簡便で継続し易い鎮痛法を選択することである。また、慢性有痛性良性疾患の痛みの治療においても、除痛ラダー

にそって鎮痛薬を選択することも大切である。すなわち弱い痛みには第1段階の非オピオイドを、中等度の痛みの治療には弱オピオイドを、高度の痛みには第3段階の強オピオイドを用いる。しかも難病は生涯医療を継続しなければならないから、他人の手を煩わせることなく自分自身でできる鎮痛法、すなわち薬を内服するという簡便な治療方法が良い。しかし、難病に伴う余病の併発で経口摂取が不可能になることもあるから、内服薬だけでなく坐薬や注射薬など剤型が多種類ある薬を選択することも重要である。

### **慢性有痛性良性患者にモルヒネを処方するときの実際の手順**

患者がモルヒネによる鎮痛法を選択したら、モルヒネの効能・副作用およびその対策やレスキュードーズ、退薬症状についてパンフレットを用いて詳しく説明する。パンフレットには緊急連絡の方法を記し、患者にもきちんと伝えておかなければならない。モルヒネの副作用は服用開始初期に出現しやすいから、処方後数日は患者と緊密に連絡をとり経過を観察する。その後も患者がモルヒネを自己管理できるよう定期的に繰り返し服薬指導を行う。難病患者は種々の併発症を有しているから1つの医療施設ですべての症状を治療できないことがある。モルヒネを自己管理できるように指導しておく、違う施設で治療を受ける場合でも患者の不安が少なくなる。モルヒネを内服できないときは「注射に切り替えて欲しい」と患者が言えるように指導することも大切である。慢性有痛性良性疾患の治療にモルヒネを処方する施設はごくわずかであり、まだモルヒネに対する偏見を持つ医療者が多い。従って、モルヒネを服用している患者はモルヒネを服用することで痛みは軽減されるものの「モルヒネを服用しているという偏見の目で見られるストレス」に晒されている。モルヒネを処方する医師はこのことを十分に知っていなければならない。医師は不安をもつ患者を常に支えなければならないが、併発症の治療に際しては特に「支え」が重要である。

### **結語**

1年半、2年および7年半の長期にわたってモルヒネを投与した膠原病の慢性有痛性良性疾患患者3例を経験した。モルヒネの投与量は症状の変化で多少は変動したが、ほぼ一定の量で維持できた。長期投与による重篤な合併症はなく、むしろ疼痛治療により患者の生活の自立度と自由度が拡大した。良性疾患であっても慢性有痛患者にはモルヒネを用いた疼痛治療をもっと積極的に行ってもよいと考える。

本稿の一部は第 20 回日本疼痛学会（1998.12.5、東京都）で発表した。

#### 文献

- 1) 世界保健機関編，武田文和訳：癌の痛みからの解放－付・WHO方式癌疼痛治療法－．金原出版，東京，1987
- 2) 加藤佳子：がんの痛みの治療におけるモルヒネの使い方の実際 モルヒネ持続注入法～持続皮下注入法、持続静脈内注入法～．実験治療 652：23-25,1998

## 2-3

### ニューロパシックペインにおける ドラッグチャレンジテストの有用性

○加藤 実<sup>1)</sup>、佐伯 茂<sup>1)</sup>、小川節郎<sup>2)</sup>

駿河台日本大学病院麻酔科<sup>1)</sup>  
日本大学医学部麻酔科<sup>2)</sup>

ニューロパシックペイン（慢性術後疼痛、帯状疱疹後神経痛、Complex regional pain syndrome、幻肢痛など）の難治性疼痛の場合、同じ疾患名であってもその病態は複雑で疼痛機序は必ずしも同一ではない。このため、このような難治性疼痛患者、特にニューロパシックペインに対して適切な鎮痛法を選択する際に、疼痛機序を推定することは、個々の患者に見合った適切な鎮痛法を提供することにつながると思われる。最近、通常の診察及び検査に加えて、フェントラミン、チアミラール、ケタミン、リドカイン、モルヒネなどの鎮痛に関与する薬物を用いて、少量静脈内注入して疼痛の程度の推移をみることにより、ニューロパシックペインの疼痛機序を推定しようとする試みがなされている。

われわれはこれまでに、フェントラミン、チアミラール、ケタミン、リドカイン、モルヒネの5種類の薬物を用いていわゆる薬理的疼痛機序判別テスト（ドラッグチャレンジテスト、drug challenge test: 以下DCT）を実施し、特にニューロパシックペインの疼痛機序の推定及び治療方針決定の一助として有用であることを報告してきた。

本シンポジウムでは、DCTを実施した100例について、各テストの陽性率、代表的な疾患別テスト結果の特徴、それに、それぞれのテスト結果に対応すると考えられる鎮痛法の鎮痛効果を紹介し、症例を呈示しながらDCTの有用性に焦点をあて述べたい。

対象：

DCTを実施した100例のニューロパシックペイン患者を対象とした。男性45例、女性55例で平均年齢 54.8±18.9 歳であった。DCTは、フェントラミン、チアミラール、リドカイン、ケタミン、モルヒネの5種類の薬剤を用いて、これらテストをシングルブラインドで症例により適宜実施した。

テスト方法は1日1 薬剤とし、静脈路を確保後、プラセボ効果を判定するための生理食塩水を5分間隔で2回投与し、つづいて前述の1 薬剤を静脈内投与し、投与1分、5分後に痛みの減少度を聴取した。1回の薬剤注入で、薬剤投与開始直前の痛みの強さを10としたペインスコアをneumerical rating scale(以下NRSと略す)で表し、NRSが0にならない場合は、5分間隔で2回追加投与(計3回まで)し、それぞれ投与後1分、5分にNRSを聴取した(図)。モルヒネテストの場合は、NRSの低下が認められた症例ではテストの最後にナロキソン0.2mgを投与し、NRSの再上昇を確認した。

テスト結果の判定法はNRSが、0から2に減少したものを強陽性、3から6を陽性、7から9に留まったものを偽陽性、10不変を陰性とした。

各テストの結果に対応して実施した鎮痛法は以下に示したとおりである。1) フェントラミンテスト陽性例では星状神経節ブロックなどの交感神経ブロックを実施した。2) ケタミンテスト陽性例ではケタミン持続点滴療法を実施した。3) チアミラールテスト陽性例ではペントバルビタールカルシウム1回50mg、1日1から3回の経口投与を行った。4) リドカインテスト陽性例ではメキシレチン1回150mg、1日3回の経口投与を行った。5) モルヒネテスト陽性例ではりん酸コデインまたはモルヒネを症例に応じて適宜投与した。各鎮痛法の効果判定は、鎮痛効果が明らかに認められた場合を有効、鎮痛効果が認められず、本鎮痛法を中止した場合を無効とした。ケタミン持続点滴療法の効果判定は、患者の満足が得られる鎮痛状態が、施行後4週間以上続いた例、4週間未満のもの及び無効の3つに分けた。各テスト結果と対応した鎮痛法の効果との関連については、カイ2剩検

定を行い、5%以下の危険率をもって有意とした。

結果：

#### 1)患者背景

原疾患の内訳は、慢性術後疼痛34例、帯状疱疹後神経痛29例、CRPS type1 11例、幻肢痛6例、視床痛2例、不明4例、その他14例であった。

#### 2)各テストの陽性率

テスト結果は、強陽性例と陽性例をあわせた例数の割合を陽性率とした。陽性率はモルヒネでは81%（32例中26例）を占め、以下ケタミン62%（65例中40例）、チアミラール45%（86例中39例）、リドカイン44%（63例中28例）、フェントラミン35%（92例中32例）、モルヒネとケタミンで高い陽性率が認められた。

#### 3)疾患別各テスト陽性率

慢性術後疼痛では、モルヒネの陽性率が92%（12例中11例）と一番高く、ケタミン67%（24例中16例）、以下チアミラール、フェントラミン、リドカインの順であった。PHNでは、ケタミンの陽性率が88%（17例中15例）と最も高く、その他フェントラミンテストを除く各テストも陽性率は50%以上を示した。CRPS type1では、ケタミン44%（9例中4例）、チアミラール45%（11例中5例）であり、他の2つの疾患に比して各テストの陽性率が低い傾向があった。一方、フェントラミン陽性例は30%、リドカイン陽性例0%と低い陽性率であった。なお、モルヒネ施行数は2例のみであった。

#### 4)各テストの結果と対応した鎮痛法の鎮痛効果

フェントラミンテストの結果と交感神経ブロックとの関係については、陽性例は、全例有効な結果が得られ、テスト結果と交感神経ブロックとの鎮痛効果の間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

チアミラールテストの結果とペントバルビタールカルシウム剤による鎮痛効果との関係については、陽性10例中3例で有効、陰性3例は全例無効であった。リドカインテストの結果とメキシレチンの鎮痛効果との関係については、陽性12例中6例で有効、陰性例10例中8例

で無効であった。

#### 5) ケタミンテストの結果と鎮痛法の関係

テスト陽性例17例中、疼痛の軽減期間が、4週間以上がわたった症例が5例、4週間未満は7例、無効5例であった。一方、陰性例13中、4週間以上の疼痛緩和例は認めず、4週間未満は5例、無効8例であった。

#### 考察：

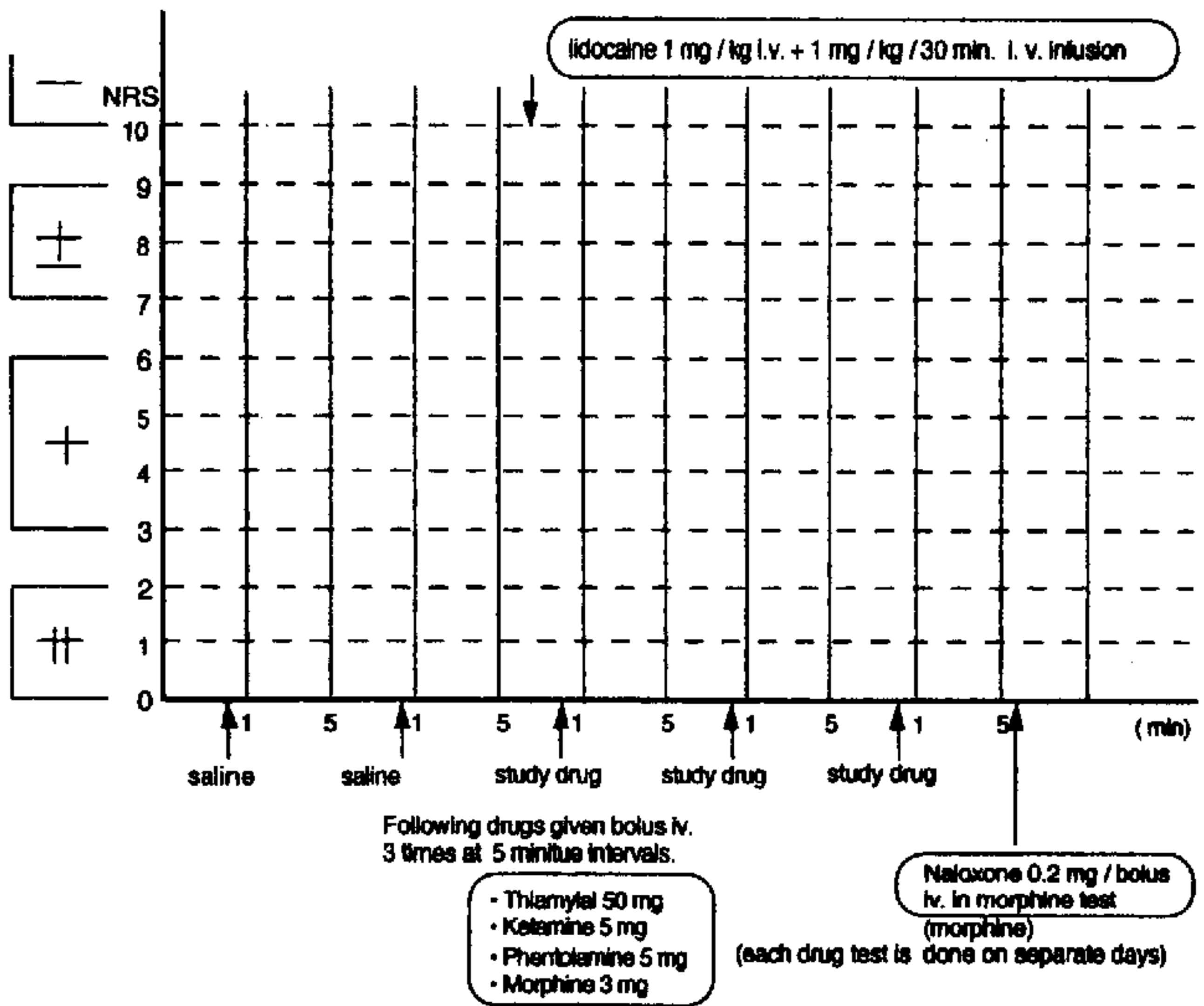
今回の結果の特徴は、まず同じ疾患名に入る患者においても、様々な薬物に反応すること、したがって、テストから推察できる疼痛機序は疾患別にある傾向を示すのではなく、個々の症例において考えなくてはならないということである。フェントラミンテストは、陽性例と陰性例の間で、交感神経ブロックの鎮痛効果に有意差を認めた。ケタミン、リドカイン、チアミラールの各テスト結果が陽性の場合には、それぞれに対応が推測される治療法が有効な傾向が認められた。ニューロパシックペインの場合、同一疾患であっても有効であった治療法は、単一ではないことから、5つの薬剤を用いたドラッグチャレンジテストを適宜実施することは、適切な治療法を選択するための一助になると考える。

#### 文献：

1) Iwasaki, K., Kato, J., Saeki S., Ogawa, S. and Suzuki, H., Usefulness of phentolamine, thiamylal, morphine and ketamine tests for chronic pain syndromes, Pain Clinic (in Japanese), 16 (1995) 673-678.

2) Kato, J., Murai, R., Iwasaki, K., Suzuki, T., Saeki, S., Ogawa, S. and Suzuki, H., The effects of ketamine infusion on neuropathic pain (2nd reports), Pain Research (in Japanese), 10 (1995) 105-110.

3) Ogawa S., Drug challenge test: its application for the treatment of neuropathic pain, Pain Clinic (in Japanese), 17 (1996), 855-861.





# 2-4

## 慢性疼痛患者におけるブプレノルフィン舌下錠の使用状況

○有田英子、山本博俊、内田寛治、角田俊信、井手康雄、  
矢島直、花岡一雄

東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

### 【はじめに】

慢性疼痛患者に対し、疼痛機序判別試験を行い、治療方針を決定することが最近よく行われている。疼痛機序判別試験に使用される薬物の1つにモルヒネがある。図1にモルヒネテストの方法を示す<sup>1)</sup>。モルヒネ

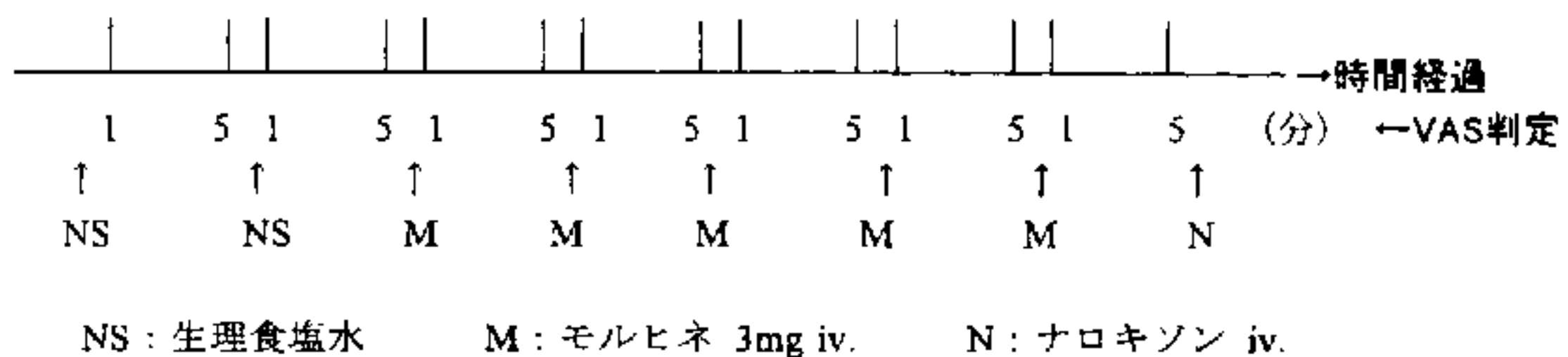


図1 モルヒネテスト

が有効で、癌性疼痛でない場合には、ブプレノルフィンをまず使用することが多い。ブプレノルフィンには坐剤があるが、用量が0.2mgであること、また坐剤を好まない患者が割合多いことなどから、東大病院においては0.1mgの舌下錠を薬剤部で作製<sup>2)</sup>し、患者に供与している。製剤処方は、ブプレノルフィン注射液(0.3mg)1500アンプル、トウモロコシデンプン285g、乳糖93g、アラビアゴム末4.5g、ステアリン酸マグネシウム4.5gであり、これより4500錠を作製している。

表2 モルヒネテストの結果

| 症例 | VAS (mm) |       | 備考               |
|----|----------|-------|------------------|
|    | 前        | 後     |                  |
| 2  | 80       | 59    |                  |
| 3  | 58 (69)  | 0 (6) | ( )は運動時          |
| 5  | 50       | 0     | 3回投与後            |
| 7  | 35       | 0     |                  |
| 8  | 75       | 68    |                  |
| 12 | 28 (45)  | 0 (0) | 4回投与後<br>( )は運動時 |

VAS: Visual Analogue Scale

今回は、東大病院麻酔科・痛みセンターにおけるブプレノルフィン舌下錠の使用状況について報告する。

【症例】

現在12名の患者に投与している(表1)。年齢は20歳から85歳に亘り、罹病期間は3年から12年に及ぶ。術後の慢性痛が6症例、帯状疱疹後神経痛が2症例、他の4症例も難治性疼痛である。これらのうち、モルヒネテストを行い有効性を確認後、ブプレノルフィンを投与したのは6症例(表2)である。モルヒネ投与後、2症例を除いて Visual Analogue Scale (VAS) は 0 となった。

【ブプレノルフィン舌下錠使用状況】(表3)

ブプレノルフィン舌下錠の使用期間は、6ヶ月から6年半である。使用量は、まず頓用で副作用を観察し、その後、1日1~2錠で始めることが多い。次第に使用量が増加する症例と増加しない症例がある。作用発現は舌下後、約30分位で、1~3時間持続する。大谷ら<sup>2)</sup>による、健常人が0.2mgを舌下した際の血中濃度の推移とほぼ一致する(図2)。副作用としては、嘔気・嘔吐が最も多く、次いで、ふらつき、めまい、浮遊感、倦怠感、便秘、動悸、息苦しさ等である。中止2症例のうち、1症例は頑固な嘔吐が原因であった。モルヒネテ

表1 ブプレノルフィン舌下錠使用患者一覧

| 症例 | 年齢・性別 | 疾患名           | 罹病期間(年) |
|----|-------|---------------|---------|
| 1  | 20 ♀  | 両側股関節痛        | 6       |
| 2  | 22 ♂  | 左膝関節術後痛       | 3.5     |
| 3  | 26 ♀  | 頸椎捻挫後遺症       | 5       |
| 4  | 27 ♀  | 左大腿限局性強皮症     | 17      |
| 5  | 44 ♂  | 帯状疱疹後神経痛      | 5       |
| 6  | 46 ♀  | 神経鞘腫術後右顔面痛    | 5       |
| 7  | 48 ♂  | 感電による左肘術後上肢痛  | 11      |
| 8  | 67 ♀  | 右白内障術後両眼周囲痛   | 5       |
| 9  | 74 ♂  | 頸椎症術後左上肢~前胸部痛 | 6       |
| 10 | 78 ♀  | 下腹部・肛門痛       | 6       |
| 11 | 82 ♀  | 三叉神経痛術後右顔面痛   | 12      |
| 12 | 85 ♀  | 帯状疱疹後神経痛      | 3       |

表3 プレノルフィン舌下錠使用状況

| 症例 | 使用期間                 | 使用量                            | 効果                    | 副作用                         | 併用鎮痛薬                                 |
|----|----------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1  | 1999. 1              | 1T頓用3回                         | やや有効                  | 3回目使用後嘔吐<br>10日程治まらず中止      | メキシレチン<br>フェノバルビタール                   |
| 2  | 1999. 1～現在           | 1日1T→2T→6T                     | 痛み10%減。他<br>剤併用で20%減  | 嘔気(1999. 4には慣れ<br>て感じなくなった) | メキシレチン                                |
| 3  | 1998. 6～現在           | 1日1T(1/2T頓用)→2T→<br>3T(2T頓)→3T | 他剤併用でVAS<br>65→40     | 動悸、息苦しさ(10日<br>で消失)、胸焼け     | ケタミン<br>フェノバルビタール                     |
| 4  | 1992. 12～現在          | 1日12T→24T→9Tまで漸<br>減→24Tまで漸増   |                       |                             | ケタミン                                  |
| 5  | 1997. 4～現在           | 1T頓用→1日4T→1～2T<br>→6～10T→5T    |                       | 便秘、浮遊感、嘔気、<br>食欲低下          | ケタミン                                  |
| 6  | 1998. 9～現在           | 1T頓用→1日1T→2T→<br>1日1/2T頓用      | 有効                    | 1/2T以上で嘔気、<br>めまい           |                                       |
| 7  | 1997. 12～<br>1998. 4 | 1日2T→4T                        | 無効                    |                             | フェノバルビタール→メキシレチン、ケタミン、モルヒネ(1999. 5より) |
| 8  | 1997. 3～現在           | 1T頓用→1日3T→8Tまで<br>漸増           | 有効(舌下30分<br>より1～3hrs) | 嘔吐(初期のみ)                    |                                       |
| 9  | 1998. 6～現在           | 1日1/2T→4Tまで漸増                  | 有効                    | 倦怠感、ふらつき<br>(初期)            |                                       |
| 10 | 1997. 5～現在           | 1日1T→3Tまで漸増(週1<br>～2回1T頓用)→2T  | 我慢できる程度<br>→有効        |                             |                                       |
| 11 | 1997. 6～現在           | 1日2T                           |                       |                             | カルバマゼピン                               |
| 12 | 1998. 6～現在           | 1日1/2T→3/4T→1T→3T<br>→5Tまで漸増   |                       | 嘔気、1/2Tで眠気                  | フェノバルビタール                             |

ストでは、6症例中4症例で、VASが0となったが、実際のプレノルフィン舌下錠使用では、疼痛が0になることはほとんどなく、ケタミン、フェノ

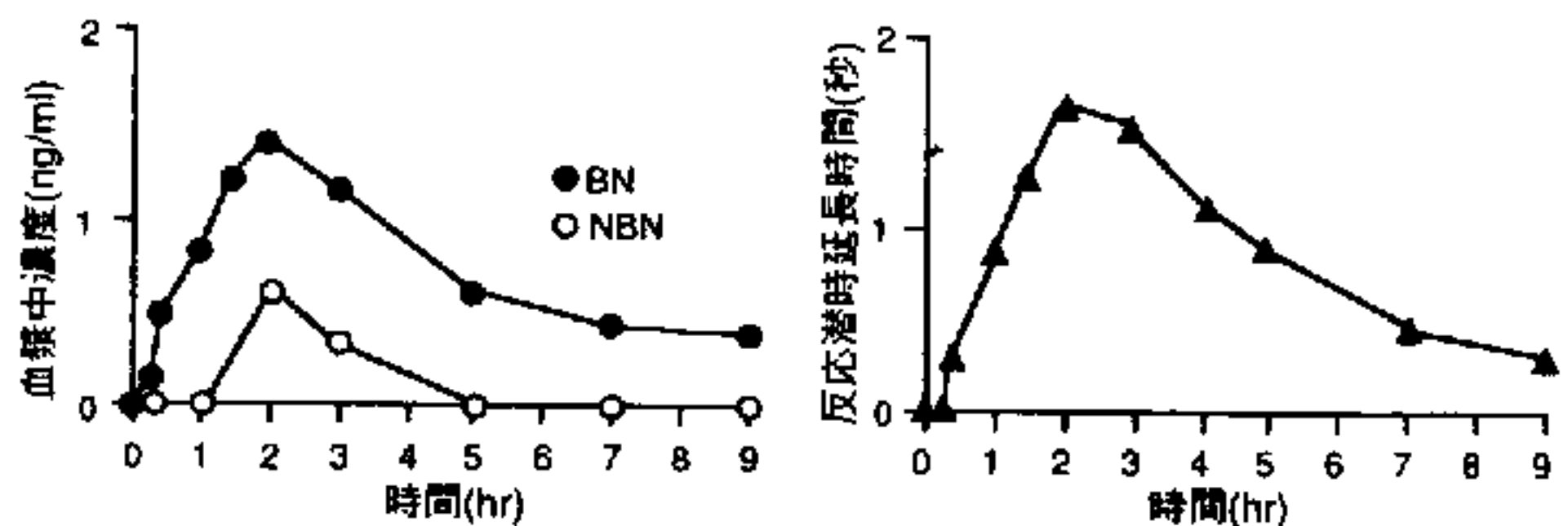


図2 プレノルフィン舌下錠を健常人に2錠(0.2mg)投与後の血漿中濃度および反応潜時延長時間の推移

バルビタール、メキシレチンなどの薬物の他、神経ブロック療法、光線療法、他の薬物療法、鍼、マッサージなどを併用して、疼痛を和らげている。

### 【考察】

ブプレノルフィンを長期間使用しても肝機能障害を生じることは殆どない。これは慢性疼痛の患者にとって大きな利点である。

ブプレノルフィンに耐性はないと考えられているが、当科における慢性疼痛患者では使用量の漸増する症例が多かった。実際に耐性が生じたのか、慢性疼痛患者特有の反応であるのかは判断が難しい。

モルヒネテストでVASが0となっても、ブプレノルフィンのみで疼痛をコントロールできることは少ない。良性疾患にモルヒネを使用する試みは散見されるが、耐性・依存性の問題<sup>3)</sup>があり、さらに検討を要する。また、疼痛機序判別試験に使用されるケタミンなどの薬物についても、たとえテストで有効でも、実際に投与すると、無効である症例やそれほど有効でない症例がみられる。テスト自体に患者の精神的要素が反映される可能性、疼痛機序が非常に複雑になっており、1薬物あるいは1治療法では対応できない状態にあることなどがその原因として考えられる。

また、1日のうちの使用法は、患者自身の工夫により、1日量は同じでも、2回使用、3回使用など、患者によって使用回数が異なったり、あるいは同一患者でも使用回数や1回使用量を変えることがある。患者により、疼痛を強く感じる時間帯や、疼痛持続時間に差異があったり、疼痛が季節や環境などで微妙に変化するためと思われる。

ブプレノルフィン舌下錠の副作用で最も問題となるのは、嘔気・嘔吐である。制吐薬を使用しても制御できない場合もあり、気分不良のため、2度と受けつけない患者もいる。しかし、使用するにつれて嘔気・嘔吐の消失していく患者がほとんどである。

### 【結語】

東大麻酔科・痛みセンターにおける、慢性疼痛患者に対するブプレノルフィン舌下錠の使用状況を報告した。慢性疼痛治療の1方法として活用されており、他の治療法と組み合わせることにより、よりよい効果を得られるものと思われる。

## 文献

- 1) 有田英子、花岡一雄：急性痛・慢性痛の治療とその問題点。疼痛治療の現状と展望 花岡一雄、土肥修司監修 1998 東京 株式会社ミクス pp13-37
- 2) 大谷道輝、小滝一、渋谷文則、他：ブプレノルフィン舌下錠の調製と臨床効果 病院薬学 20(3):230-236, 1994
- 3) Portenoy RK : Opioid therapy for chronic nonmalignant pain : Current status. Progress in pain research and management. Vol. 1, edited by Fields HL, Liebeskind JC, IASP Press, Seattle, 1994, pp247-287

# 2-5

## 小冊子を用いたモルヒネ服薬指導の有無と癌疼痛除痛率の変化

平賀一陽

国立がんセンター中央病院手術部

### 【緒言】

モルヒネを主軸としたWHOの癌疼痛治療指針が発刊されて12年が経ち、その知識と実践は急速に普及しているようにもみえるが、1996年の調査では末期状態の患者の除痛率は約60%と、3年前と同程度であった。患者が満足する除痛率は保存的な治療期、末期状態の患者でも年々向上し、60%前後になっているが、1993年から除痛率の向上は見られなかった。

### 【病期毎の有痛患者と除痛率の推移】

| 病 期    | 有痛患者の頻度 |      |      |      | 完全除痛率 |      |      |      |
|--------|---------|------|------|------|-------|------|------|------|
|        | 1987    | 1990 | 1993 | 1996 | 1987  | 1990 | 1993 | 1996 |
| 根治的治療期 | 26.1    | 22.0 | 20.9 | 23.2 | 55.4  | 59.6 | 65.2 | 66.2 |
| 保存的治療期 | 48.3    | 42.8 | 54.4 | 50.2 | 39.3  | 51.1 | 57.0 | 64.9 |
| 末期状態   | 68.3    | 72.3 | 73.4 | 76.3 | 42.7  | 43.9 | 58.2 | 57.4 |

病期別のモルヒネ使用頻度の推移と鎮痛効果からは、末期状態の患者ではモルヒネ経口投与を受けている患者は減少し、モルヒネ注射を受けている患者が増加し、50%弱である。モルヒネによる除痛率は保存的治療期で60~70%、末期状態の患者では60%強にとどまっている。

### 【病期毎モルヒネ投与頻度とその除痛率の推移】

|            | 病 期   | モルヒネ使用頻度 |      |      |      | 完全除痛率 |      |      |      |
|------------|-------|----------|------|------|------|-------|------|------|------|
|            |       | 1987     | 1990 | 1993 | 1996 | 1987  | 1990 | 1993 | 1996 |
| モルヒネ<br>経口 | 保存的治療 | 18.2     | 43.4 | 39.1 | 51.9 | 40.0  | 60.4 | 58.5 | 70.0 |
|            | 末期状態  | 25.7     | 43.9 | 51.7 | 38.6 | 53.0  | 47.2 | 56.0 | 60.7 |
| モルヒネ<br>注射 | 保存的治療 | 2.0      | 5.9  | 11.9 | 10.0 | 40.0  | 61.5 | 72.2 | 58.3 |
|            | 末期状態  | 13.9     | 24.4 | 34.8 | 47.4 | 60.0  | 58.8 | 59.3 | 61.8 |

除痛率が阻害されている因子の1つとして、モルヒネの服薬指導の欠如が考えられる。そこで、モルヒネの作用・副作用、服用法などを説明している小冊子を用いたモルヒネ服薬指導の有無と癌疼痛除痛率の変化を調査し、服

薬指導（インフォームド・コンセント）が除痛率に与える影響を研究することを目的として、アンケートによるがん疼痛実態調査を行った。

〔方法〕

1998年10月に全国の成人病・がんセンター施設に癌疼痛治療に関する用紙を配り、看護婦に回答してもらった。癌疼痛治療に関する用紙は、入院がん患者数を根治的治療期（治療前、化学療法、放射線治療、手術療法など）、保存的治療期、末期状態のカラムに記入し、それらの対象患者毎に鎮痛対策が実施されている患者数、およびその効果（十分に有効、やや有効、無効）毎に患者数で記入する形式になっている。また病期別・鎮痛法別に治療効果を記入し、さらに病棟全体で小冊子を用いたモルヒネ服薬指導実施の有無などを記入するように作成した。

〔結果〕

小冊子を用いてモルヒネ服薬指導を実施している病棟に入院しているがん患者（小冊子群）とその他の病棟に入院しているがん患者（非小冊子群）とを比較した。

1. 主たる治療内容別入院患者の割合

| 病 期    | 小冊子群 人(%)    | 非小冊子群        |
|--------|--------------|--------------|
| 根治的治療期 | 1,294(78.1%) | 3,773(78.8%) |
| 保存的治療期 | 198(12.0%)   | 600(13.0%)   |
| 末期状態   | 164(10.0%)   | 415( 9.0%)   |

主たる治療内容別入院患者の割合は両群に差がなかった。

2. 病期毎（治療内容別）の癌疼痛出現率

| 病 期    | 小冊子群  | 非小冊子群 |
|--------|-------|-------|
| 根治的治療期 | 20.4% | 23.9% |
| 保存的治療期 | 42.4  | 45.8  |
| 末期状態   | 78.7  | 70.6  |

入院がん患者のうち何らかの鎮痛対策を受けている患者を有痛患者とした。

保存的な治療期でも入院しているがん患者の約半数に痛みが出現しているし、末期状態では、70%の患者に痛みが出現しているが、がん疼痛出現率は各病期とも小冊子群と非小冊子群との間に差がなかった。

### 3. 病期毎の完全除痛率

| 病 期    | 小冊子群  | 非小冊子群 |
|--------|-------|-------|
| 根治的治療期 | 70.1% | 63.4% |
| 保存的治療期 | 60.7  | 53.1  |
| 末期状態   | 68.2  | 51.5  |

完全除痛率は、根治的治療期の患者で小冊子群が70.1%、非小冊子群が63.4%、保存的治療中の患者で小冊子群が60.7%、非小冊子群が53.1%、末期患者で小冊子群が68.2%、非小冊子群が51.5%と、いずれも小冊子群の方が非小冊子群より除痛率が高かった。

また、小冊子群は保存的有痛患者でも、末期状態の患者でも経口モルヒネ及びモルヒネ注射の使用頻度が非小冊子群より高く、またそれらの薬剤の除痛率も高かった。

#### 〔考察〕

2000年まで癌の痛みで苦しむ患者が存在しないようにと、WHOが癌疼痛治療指針を発刊して、本邦の医療用モルヒネ消費量も飛躍的に増加した。また、学会、各種の講演会などで、がん疼痛治療がテーマとして取り上げられ、がん患者の除痛にモルヒネが使用し易いように法律の改正も行われた。しかし、末期状態のがん患者の除痛率は1993年までは向上してきたが、1996年の調査では1993年とほぼ同じ除痛率であった。

看護婦へのアンケートと同時に癌治療医に対して行ってきたがん疼痛治療に関するアンケート結果を巻末に一覧表として示した。がん専門病院の医師へのアンケート結果（1998年）での鎮痛法の順位は、「WHO方式（非ステロイド系抗炎症鎮痛薬→モルヒネ経口）」を実践している医師は80.4%で、「非WHO方式（非ステロイド系抗炎症鎮痛薬→非麻薬系鎮痛薬の注射→モルヒネ経口）」の医師は14.4%であった。

モルヒネ投与の時期については、「病期に拘らず、必要なら積極的に投与する」と答えた医師は85.2%であった。モルヒネ投与時の薬品の説明では、「患者にモルヒネ（麻薬）であることを話している」医師は67.4%、「家族



にのみモルヒネであることを話す」医師が6.9%であった。優れた鎮痛効果とモルヒネの薬品名がマスコミで数多く報道されているにも拘らず、「患者にモルヒネと説明している」医師が67.4%であることは、一部の医師に潜在的にモルヒネ＝中毒の考えがあることを示している。

小冊子を用いてモルヒネ服薬指導を実施している病棟は約1/4であり、口頭のみで服薬指導を行っている、あるいは服薬指導を行っていない病棟は3/4であった。がん患者の鎮痛医療は、服薬コンプライアンスを上げることから始まるので、医療者はモルヒネの作用・副作用およびその対策を、患者に分かりやすく説明するよう努力する必要がある。患者にとって何度でも読み返すことができる小冊子は理解を助ける。

今回の結果から、小冊子を用いてモルヒネの服薬指導を行うと、疼痛を有するがん患者の除痛率がさらに向上することが判明した。情報の提供は副作用の早期発見と服薬コンプライアンスの向上につながるので、モルヒネを投与する場合には、その意義、鎮痛効果、副作用とその対応などについて患者に口頭で説明するだけでは不十分である。

#### 【結語】

モルヒネ投与時には、小冊子を用いてモルヒネ服薬指導を行うと、除痛率は向上する。

| 【癌疼痛に対する医師へのアンケート結果の推移】 |            |       |      |      |      |
|-------------------------|------------|-------|------|------|------|
| 調査年                     |            | '90   | '93  | '96  | '98  |
| 回答医師数                   |            | 307人  | 490  | 491  | 797  |
| 鎮痛法の順位                  | ①WHO方式     | 57.3% | 65.3 | 78.4 | 80.4 |
| モルヒネ投与                  | ①積極的に投与    | 56.0  | 71.8 | 83.7 | 85.2 |
| 開始時期                    | ②末期のみ使用    | 34.9  | 22.0 | 12.4 | 11.3 |
| モルヒネ投与時                 | ①患者に話す     | 15.3  | 32.9 | 64.8 | 67.4 |
| の薬品名の説明                 | ②家族にのみ     | 51.1  | 30.6 | 11.0 | 6.9  |
|                         | ③ケース・ケース   | 24.4  | 30.4 | 22.4 | 24.7 |
| 末期がん患者に対する病名告知          |            |       |      |      |      |
|                         | ①原則として病名告知 | 9.8   | 23.9 | 55.0 | 54.7 |
|                         | ②ケースバイケース  | 36.2  | 43.3 | 36.0 | 40.4 |
|                         | ③病名告知をしない  | 51.1  | 28.6 | 6.5  | 2.5  |