



2021年2月4日放送

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020

埼玉県立がんセンター 緩和ケア科
科長 余宮 きのみ

2020年に日本緩和医療学会から発刊されました「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」の概要をお伝え致します。

本GLは、2014年版から6年を経て改訂されたものになります。この6年の間に、がん疼痛に関する新たな薬剤が数多く使用できるようになり、また科学的エビデンスも増えて参りました。したがって、本GLにおいては、臨床現場で活躍する医療者なら押さえておきたい、いくつかの改訂ポイントがあります。今日は、そうしたポイントを中心に解説を致します。

本GLは、背景知識と推奨の二つに分けた記載がなされています。本来、GLの主体は「臨床疑問に対する推奨」を提示するものですが、緩和ケアにおいては科学的なエビデンスだけでは対応できないため、教科書的な知識が欠かせません。そのため、本GLでは、推奨を補足する意味で「背景知識」にもページを割いております。実際の臨床を行う際には、背景知識も参照頂ければと思います。

さて、今日はGLの主体である推奨について、話を進めて参ります。推奨は、内容的に3つの構成に分けることができます。1つ目が鎮痛薬、2つ目が鎮痛薬の有害作用、3つ目が特殊な痛みに対する治療についてです。

鎮痛薬の推奨

まず1つ目の鎮痛薬についてです。がん疼痛で用いる主な鎮痛薬は、NSAIDs やアセトアミノフェンといった非オピオイド鎮痛薬と、オピオイド鎮痛薬があります。本GLにおける最も大きな変更点は、痛みの強さを軽度、中等度、高度と3つに分け、それぞれどのような鎮痛薬が推奨されるかを痛みの強さに応じて提示したことです。具体的には軽度の痛みには非オピオイド、中等度以上の痛みには強オピオイドを推奨しています。オピオイドは、コデイン、トラマドールといった弱オピオイドと、モルヒネに代表される強オピオイドに分

類されます。これまでは、WHOの3段階除痛ラダーに則り、非オピオイド、弱オピオイド、強オピオイドと梯子を上っていくように、鎮痛薬のグレードを徐々に上げていくイメージで治療が行われていました。しかし、本GLでは、軽度なら非オピオイドを使用するけれども、中等度以上なら、弱オピオイドではなく強オピオイドを推奨しています。弱オピオイドは、「強オピオイドが何らかの状況で使用できないときに限って」という「条件付きの推奨」となりました。それでは、WHOの3段階除痛ラダーに反するではないか、という印象を持たれる方もいらっしゃるかもしれません。実はWHOでは、2018年に大幅にGLの改訂を行っています。以前は、3段階除痛ラダーに沿って鎮痛薬を使うようにという推奨がありましたが、今回の改定では、本文から3段階除痛ラダーが削除され、あくまでも参考として付録に掲載されるにとどまりました。このような改定の背景には何があったのでしょうか。ここしばらく、3段階除痛ラダーに対しては、エビデンスに基づいた見直しを求める声が上がっていました。そして、オピオイドを導入する際に、弱オピオイドで導入する場合と強オピオイドで導入する場合と、どちらの方が得策か、という研究がなされてきました。その結果、強オピオイドで導入するほうが、弱オピオイドで導入するよりも鎮痛やQOLが優位に良好である一方、有害作用には差はない、ということが分かってきました。こうしたことをうけ、WHOも本GLも、従来のような3段階除痛ラダーを掲げる記載はしなくなった、という訳です。

また、本GLでは、高度な痛みの場合に、新たな推奨を行っています。痛みが高度な場合には、オピオイドの持続静注、または持続皮下注射で鎮痛を行う、という推奨です。患者さんが高度の痛みで苦しんでいるときに、経口剤やフェンタニル貼付剤で調整するのではなく、定常状態に早く到達し、早いスピードで増量できる持続注射で迅速に疼痛治療をしましょう、というメッセージです。激痛で緊急入院してきた患者を、経口剤や貼付剤の増量だけで対応している例はナンセンスということになります。患者が早く退院したいと言っているから、注射ではなく、経口剤で調整しています、と言われる医療者がいますが、オピオイドの徐放製剤は通常、2~3日ごとに増量をします。それなら外来でもできます。早く退院したいと患者が言っているなら、なおさらのこと、持続注射でオピオイドの必要量を迅速に見積り、その後に経口剤にした方が早く退院できます。入院する程の強い痛みであれば、積極的に持続注射を利用すべきでしょう。

以上が、ひとつ目の鎮痛薬に関する推奨の概要になります。

鎮痛薬の有害作用

次に、鎮痛薬の有害作用についての推奨です。オピオイドによる便秘、悪心嘔吐、眠気についての推奨が提示されています。

便秘に対しては、予防的に便秘治療薬を使用することが推奨されており、通常の便秘治療薬で対応ができない場合には、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬を使用することが推奨されています。この末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬ですが、2017年にナルデメジンが使用

できるようになりました。ナルデメジン[®]は、日本で開発されたオピオイドによる便秘症に特化した便秘治療薬になります。

次に悪心嘔吐についてです。オピオイドによる悪心嘔吐は、便秘ほど頻度が高くはなく、よく制吐薬として使用されるドパミン拮抗薬のプロクロルペラジンは、薬剤性錐体外路症状や眠気といったQOLを低下させる有害作用があるため、予防投与は推奨されていません。特に2018年の無作為化比較研究 RCT では、オピオイド導入時、プロクロルペラジンまたはプラセボを予防的に投与したところ、悪心嘔吐の頻度に有意差がなく、プロクロルペラジン群では重度の眠気が多かったという結果も報告され、また本 GL の委員の中で制吐薬を予防投与している委員はいませんでした。また薬剤性錐体外路症状はアカシジアとパーキンソンゾウムがあります。これらはQOLを損ねるだけでなく、診断が難しく見落とされやすいということが、何よりの難点です。薬剤師の皆さんにお願いしたい大切な役割として、有害作用のモニタリングがありますが、十分、注意して頂きたいと思います。オピオイド投与後に悪心嘔吐が生じた場合には、制吐薬を使用することが推奨され、制吐薬で対応が難しい場合には、オピオイドの変更や投与経路の変更が推奨されています。

ここまでオピオイドの有害作用についてお話ししました。

特殊な場合の疼痛治療

続いて、3 つめの特殊な場合の疼痛治療についてお話しします。ここは、神経障害性疼痛、高度腎機能障害時のオピオイド使用、適切な鎮痛が得られないときの治療などの推奨が提示されています。

まず、高度腎障害時のオピオイド使用についてご紹介しましょう。本 GL の元となっているエビデンスは、RCTのみを採用しておりますが、腎障害時のオピオイド使用については、RCTがないため観察研究や海外の GL を参照しました。eGFR30未満の高度腎機能障害では、モルヒネとコデインは避けることが望ましい、とされています。最も安全なオピオイドはフェンタニル注射やブプレノルフィン注射となっています。そして、注意して使用するオピオイドとして、ヒドロモルフォン、オキシコドン、トラマドールが挙げられています。ただし、オピオイドの導入は、外来でなされることが多く、経口剤で導入されることがほとんどですので、実際には、ヒドロモルフォンやオキシコドンなどを低用量から注意しながら使用することが現実的かと思われます。モルヒネとコデインは、肝臓で代謝されてモルヒネ以上に強い活性をもつ活性代謝物が産生され、腎障害時にはこの活性代謝物の蓄積による有害作用が懸念されます。一方、ヒドロモルフォンやオキシコドンは、そうした活性代謝物がほとんどなく、未変化体も比較的少ないため、腎障害のために有害作用が生じたとしても投与量を調整することで一般に安全に使用できます。

次に、適切な鎮痛が得られないときの推奨に参りたいと思います。がん疼痛治療を行っている医療者であれば、この部分の推奨が一番気になるところではないでしょうか。適切な鎮痛が得られないとき、まず検討すべきことは、現在使用している鎮痛薬の増量です。しかし、

鎮痛薬を増量しても適切な鎮痛が得られないとき、特に強オピオイドを十分増量しても眠気などの有害作用ばかりでて、鎮痛が得られないときがあります。そのような状況を想定して推奨されているのは、強オピオイドに非オピオイドを追加して併用してみること、ただしこれは、数日ためしてみても効果がなければ中止する、といった提言もされています。そして、強オピオイドに鎮痛補助薬を追加し併用することも推奨されています。さらに、オピオイドの変更、すなわちオピオイドスイッチングも推奨されています。オピオイドに鎮痛耐性が生じている場合、オピオイドの種類を変更することで、鎮痛が良好になることがあります。また現在使用しているオピオイドで有害作用が生じている場合には、オピオイドを変更することで、有害作用が軽減し、オピオイドを増量できる場合もあります。最後に神経障害性疼痛などでは、様々な鎮痛補助薬が推奨されています。特に最近使用できるようになったミロガバリンは、プレガバリンと同じカルシウムチャンネルブロッカーですが、より副作用が少ない鎮痛補助薬として、既にオピオイドを使用しているがん患者さんにおいても有用性が期待されます。

以上、推奨の概要をお伝えしました。

最近のがん治療の現場は大きく様変わりしてきております。たとえば、がん治療に分子標的薬が使用されるようになっていますが、いくつかの分子標的薬は CYP の阻害作用を有しています。強オピオイドの中でも、フェンタニルは CYP3A4 で、オキシコドン は CYP3A4 と CYP2D6 で代謝されるオピオイドであり、併用薬に十分な注意が必要です。加えて、がん治療を行う患者は高齢化しており、高齢患者では複数の併存疾患に対して多くの薬剤を併用していることも多く、オピオイド使用にあたっては、相互作用への注意が必要となり、薬剤師の皆さんの役割は大きくなっています。相互作用については背景知識に記載がありますので、参考になさってください。

最後になりましたが、本来 GL は、意思決定支援のサポートするツールです。個々の患者の意向をよく尊重し、患者の満足の得られる鎮痛を目標に、ときに難渋するがん疼痛に対しては、推奨されているすべての対応を試したか、もう一度確認し、がんの痛みで苦しむ患者を一人でも減らす努力を皆さんと一緒に進めていければと願っております。