

11/6 Sat

13:00-16:00

がん患者の苦痛緩和を
推進するために
今私たちに必要なこと

進行がん患者の 苦痛緩和 のための医療者セミナー

講演資料



● 主催 ●

厚労科研「がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究班」
(班長：里見絵理子[国立がん研究センター中央病院])

● 共催 ●

特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
一般社団法人 日本IVR学会

● 後援 ●

一般社団法人 日本ペインクリニック学会
公益社団法人 日本放射線腫瘍学会

目次

I. がん疼痛の緩和医療

- ①がん疼痛緩和の本邦の現状
国立がん研究センター東病院 緩和医療科 松本 禎久 1
- ②メサドンによる薬物療法
国立がん研究センター中央病院 緩和医療科 里見 絵理子 19
- ③放射線療法
聖マリアンナ医科大学 放射線治療科 中村 直樹 31
- ④画像下治療
国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 曾根 美雪 45
- ⑤脊髄鎮痛法・神経ブロック
佐賀県医療センター好生館 緩和ケア科 小杉 寿文 60

II. がん疼痛・呼吸困難・せん妄の体系的治療

- ①がん疼痛
東北大学病院 緩和ケアセンター 田上 恵太 72
- ②がん患者の呼吸困難
聖隷三方原病院 緩和支援治療科 森 雅紀 83
- ③終末期の過活動せん妄
聖隷三方原病院 ホスピス科 今井 堅吾 94

1. がん疼痛の緩和医療

「がん疼痛緩和の本邦の現状」

国立がん研究センター東病院 緩和医療科

松本 禎久

進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー
2021年11月6日

がん疼痛緩和の本邦の現状



国立がん研究センター東病院
緩和医療科 松本 禎久

日本における緩和ケア提供

- がん医療においては、施策として
「診断時からの緩和ケア」を推進

がん対策基本法

がん対策推進基本計画

がん診療連携拠点病院の要件

基本的緩和ケアの普及

がん等の診療に携わる医師等に対する緩和ケア研修会 (PEACE)

対象：医師、歯科医師、緩和ケアに従事するその他の医療従事者

方法：2008年～ 集合研修（2日）

2018年～ e-Learning（事前学習）＋集合研修（1日）



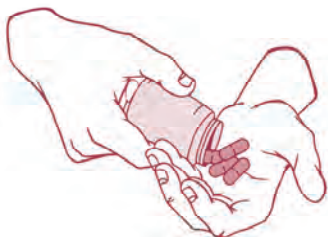
効果：知識の向上、困難感の低下

山本ら. Palliat Care Res 2021.

世界保健機関（WHO）方式によるガイドライン



WHO GUIDELINES FOR
THE PHARMACOLOGICAL
AND RADIOTHERAPEUTIC
MANAGEMENT OF
CANCER PAIN IN ADULTS
AND ADOLESCENTS



成人・青年における薬物療法・
放射線治療によるがん疼痛
マネジメント

22年ぶりの改訂



監訳：木澤義之, 塩川満, 鈴木勉, 金原出版

日本のがん疼痛治療 ガイドライン



2000年 → 2010年 → 2014年
 → **2020年**



2014年

痛みの頻度

わが国における研究の系統的レビュー
 (解析対象16件)

	痛み	中等度以上	重度
外来患者	52% (50-53)	15% (14-17)	5% (4-6)
入院患者	51% (48-54)	33% (30-36)	10% (6.3-14)

下段括弧：95%信頼区間

解析対象となった研究は2004~2016年のもの
 カットオフ値は研究により異なる

高橋ら. 緩和ケア 2018.

鎮痛が不十分な患者の割合

わが国における研究の系統的レビュー
 Pain Management Index (PMI) を算出したわが国の研究を分析
 (解析対象5件)

分母となる 対象集団	全ての研究	全ての患者	痛みがある or 鎮痛薬を服用して いる患者	痛みがある患者
negative PMI	45% (42-48)	31% (29-34)	44% (41-47)	56% (52-60)

下段括弧：95%信頼区間

解析対象となった研究は、1件は2004年、4件は2012～2016年のもの
 分母となる対象集団は研究により異なる
 分母の分類ごとにメタ分析を実施

高橋ら. 緩和ケア 2018.

Pain Management Index (PMI)

痛みの強さ	WHO方式の鎮痛薬レベル			
	なし	非オピオイド	弱オピオイド	強オピオイド
痛みなし (0)	0	+1	+2	+3
軽度 (1-3)	-1	0	+1	+2
中等度 (4-7)	-2	-1	0	+1
重度 (8-10)	-3	-2	-1	0

negative PMI

Cleeland CS, et al. N Engl J Med 1994.

鎮痛が不十分な患者の割合

わが国における研究の系統的レビュー
 Pain Management Index (PMI) を算出したわが国の研究を分析
 (解析対象5件)

分母となる対象集団	全ての研究	全ての患者	痛みがある or 鎮痛薬を服用している患者	痛みがある患者
negative PMI	45% (42-48)	31% (29-34)	44% (41-47)	56% (52-60)

21% 37% 47%

分母の分類ごとに国際的なメタ分析を実施
 やや高い傾向にあるが大差はない

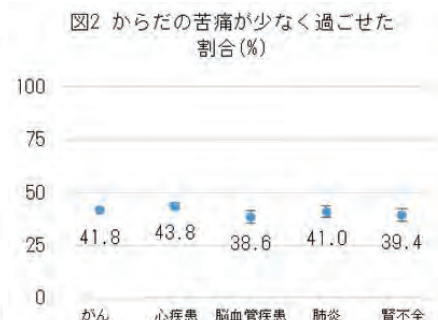
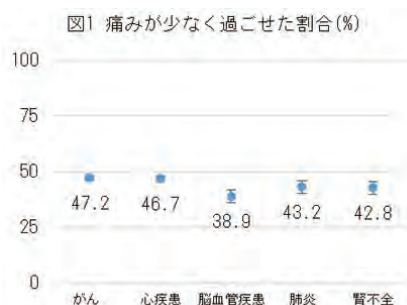
高橋ら. 緩和ケア 2018.
 Takahashi R, et al. J Pain Symptom Manage 2017.

人生の最終段階の療養生活の状況や受けた医療に関する全国調査

2019年

約50,000名の遺族を対象（うち、がん患者の遺族は約26,000名）

亡くなる前1カ月間の療養生活の質



がん患者において、
 痛みを感じていた割合は**40.4%**（全疾患22.0～40.4%）
 身体的に何らかの苦痛を感じていた割合は**47.2%**（26.1～47.2%）

がん疼痛：WHO方式※による鎮痛

※ 2018年改訂前

十分な鎮痛が得られるのは
 70 ~ 90%
 といった報告も

残りの10~30%は？

Pain Management Index (PMI)

痛みの強さ	WHO方式の鎮痛薬レベル			
	なし	非オピオイド	弱オピオイド	強オピオイド
痛みなし (0)	0			+3
軽度 (1-3)	-1			+2
中等度 (4-7)	-2	-1	0	+1
重度 (8-10)	-3	-2	-1	0

オピオイドの増量以外に
 痛みをどう緩和するか

negative PMI

Cleeland CS, et al. N Engl J Med 1994.

がん疼痛：非薬物療法の種類

- 放射線療法（外照射、内照射）
- 神経ブロック、脊髄鎮痛法
- 手術療法
- 経皮的椎体形成術（骨セメント）、塞栓術
- 装具
- 理学療法
- 鍼灸
- 経皮的末梢神経電気刺激、光線照射療法
- 認知行動療法
- その他

がん疼痛：非薬物療法の種類

- 放射線療法（外照射、内照射）
- 神経ブロック、脊髄鎮痛法
- 手術療法
- 経皮的椎体形成術（骨セメント）、塞栓術
- 装具
- 理学療法
- 鍼灸
- 経皮的末梢神経電気刺激、光線照射療法
- 認知行動療法
- その他

どの程度実施されているのか？
利用可能なのか？

難治性がん疼痛に関する専門医対象全国調査

【目的】

難治性がん疼痛に対する認定医・専門医の認識や治療の実態を明らかにする

【デザイン】

自記式質問紙（郵送）による横断調査

【対象】

緩和医療専門医・緩和医療認定医（日本緩和医療学会認定）

ペインクリニック専門医（日本ペインクリニック学会認定）

IVR専門医（日本インタベンションラジオロジー学会認定）

がん治療認定医（日本がん治療認定医機構認定）

在宅医療専門医（日本在宅医療連合会認定）

【調査期間】

2020年2月～3月

厚労科研「がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究（班長：里見絵理子）」の一つの研究として実施

質問内容

	緩和医療専門 医・認定医	ペインクリニッ ク専門医	IVR専門医	在宅医療専門医	がん治療認定医
背景	○	○	○	○	○
専門的な鎮痛法に対する現状と 考え	メサドン	CPN※ サドルブロック 硬膜外ブロック くも膜下鎮痛	CPN※ 椎体形成術 塞栓術	メサドン	—
がんの痛みが十分に緩和されない 時にどのような対応をとるか	○	○	—	○	○
がんの痛みの治療の現状と改善策 に関する考え	○	○	—	○ (専門家に求め ることも含む)	○ (専門家に求め ることも含む)
難治性のがん疼痛と心理社会的な 要因やスピリチュアルな要因につ いての考え	○	○	—	—	—
難治性疼痛患者の経験数	—	—	—	○	○
これまでの専門的な鎮痛法の経験	—	—	—	○	○
症状評価における方言・irAE	○	—	—	—	—

※ CPN = 腹腔神経叢ブロック（内臓神経ブロック）

質問内容

	緩和医療専門 医・認定医	ペインクリニック 専門医	IVR専門医	在宅医療専門医	がん治療認定医
背景	○	○	○	○	○
専門的な鎮痛法に対する現状と 考え	メサドン	CPN* サドルブロック 硬膜外ブロック くも膜下鎮痛	CPN* 椎体形成術 塞栓術	メサドン	—
がんの痛みが十分に緩和されない 時にどのような対応をとるか	○	○	—	○	○
がんの痛みの治療の現状と改善策 に関する考え	○	○	—	○ (専門家に求めることも含む)	○ (専門家に求めることも含む)
難治性のがん疼痛と心理社会的な 要因やスピリチュアルな要因につ いての考え	○	○	—	—	—
難治性疼痛患者の経験数	—	—	—	○	○
これまでの専門的な鎮痛法の経験	—	—	—	○	○
症状評価における方言・irAE	○	—	—	—	—

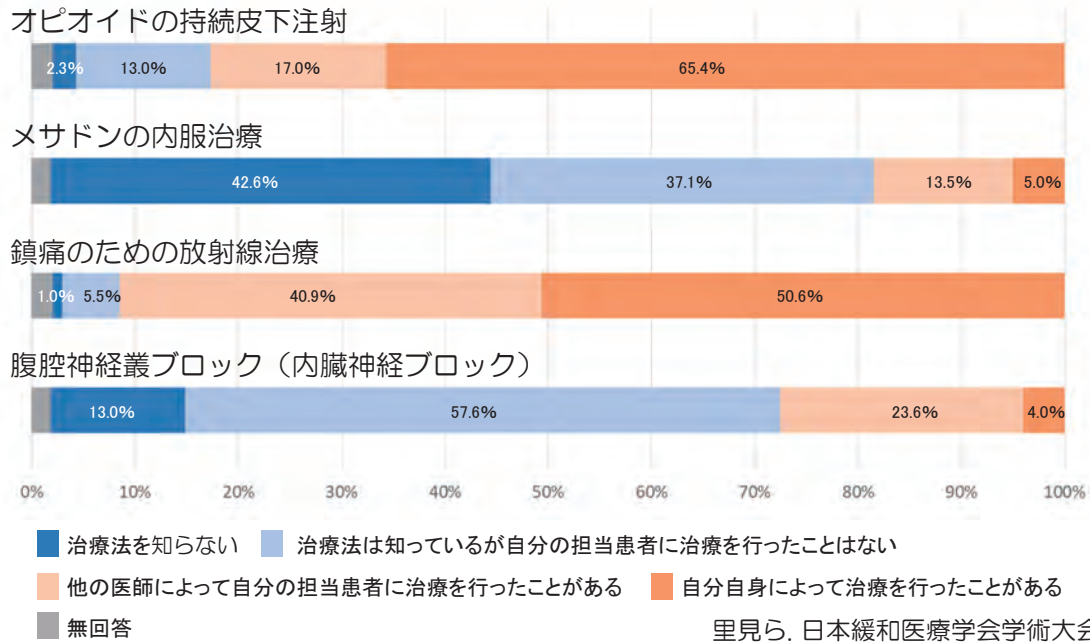
※ CPN = 腹腔神経叢ブロック (内臓神経ブロック)

結果

	緩和医療専門 医・認定医	ペインクリニック 専門医	IVR専門医	在宅医療専門医	がん治療認定医
対象者数	762名	1525名	1087名	308名	800名 (全16,717名から 乱数表を用いて 抽出)
除外	3名 逝去1 国外在住1 連絡先不明1	413名 国外在住2 連絡先不明5 非該当施設406※	0名	0名	0名
送付者数	759名	1112名	1087名	308名	800名
返信数 (率)	495名 (65.2%)	587名 (52.8%)	572名 (52.6%)	146名 (47.4%)	425名 (53.1%)
回答拒否数	3名 (0.4%)	42名 (3.8%)	18名 (1.7%)	2名 (0.6%)	13名 (1.6%)
有効回答数 (率)	492名 (64.8%) 内訳：専門医170 認定医321 不明1	545名 (49.0%)	554名 (51.0%)	144名 (46.7%)	412名 (51.5%) (うち緩和医療医・ペ インクリニック医13名を除 く399名を解析)

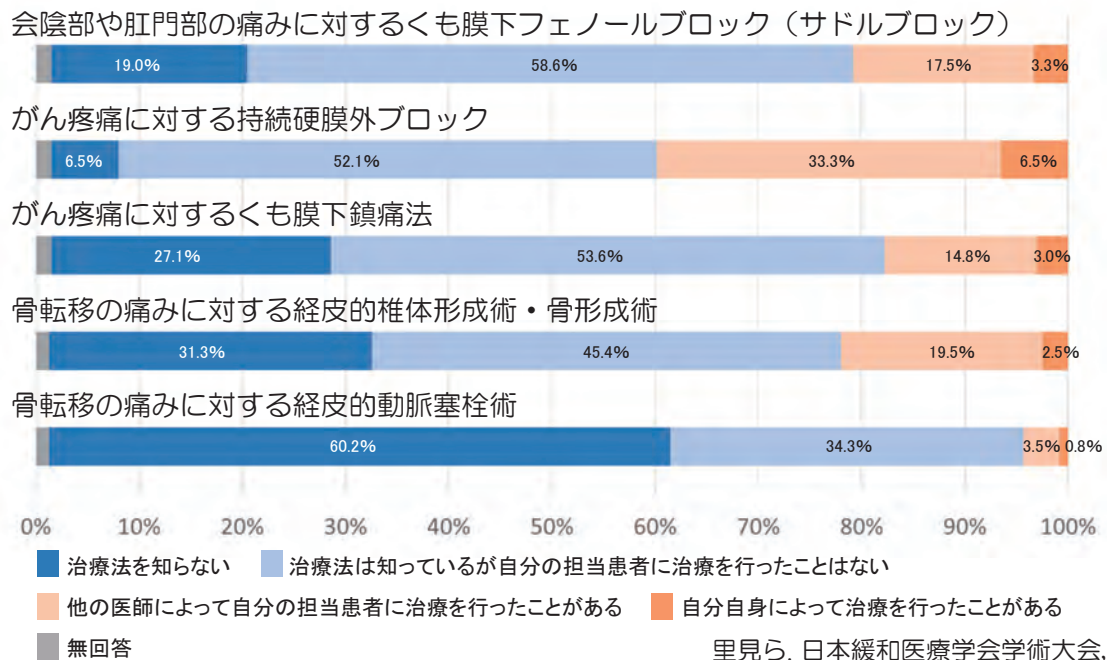
結果 難治性がん疼痛治療の経験（がん治療医）

がん治療医



結果 難治性がん疼痛治療の経験（がん治療医）

がん治療医

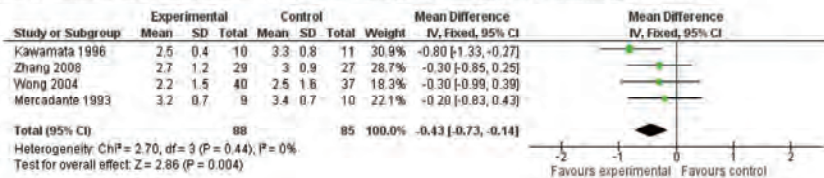


腹腔神経叢（内臓神経）ブロック

高いエビデンスレベル
 海外のガイドラインでも推奨

腹腔神経叢ブロック vs 鎮痛薬治療（4週間後）

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 'CPB versus analgesic therapy (VAS)' follow up at 4 weeks.

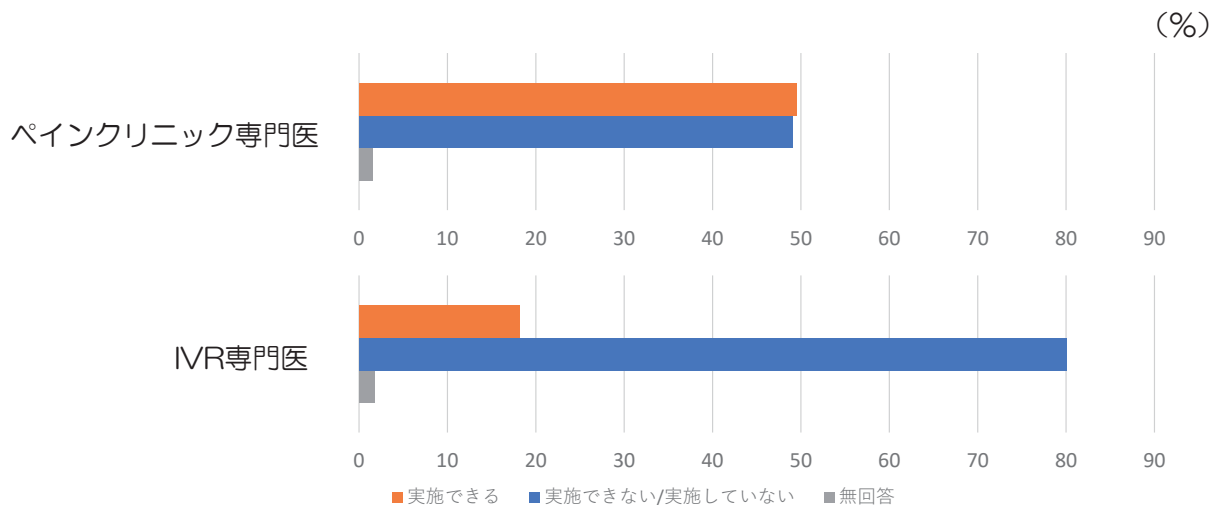


Cochrane Database Syst Rev. 2011

鎮痛効果：高い
 オピオイド量：減
 副作用：少ない

結果 腹腔神経叢ブロックの実施状況

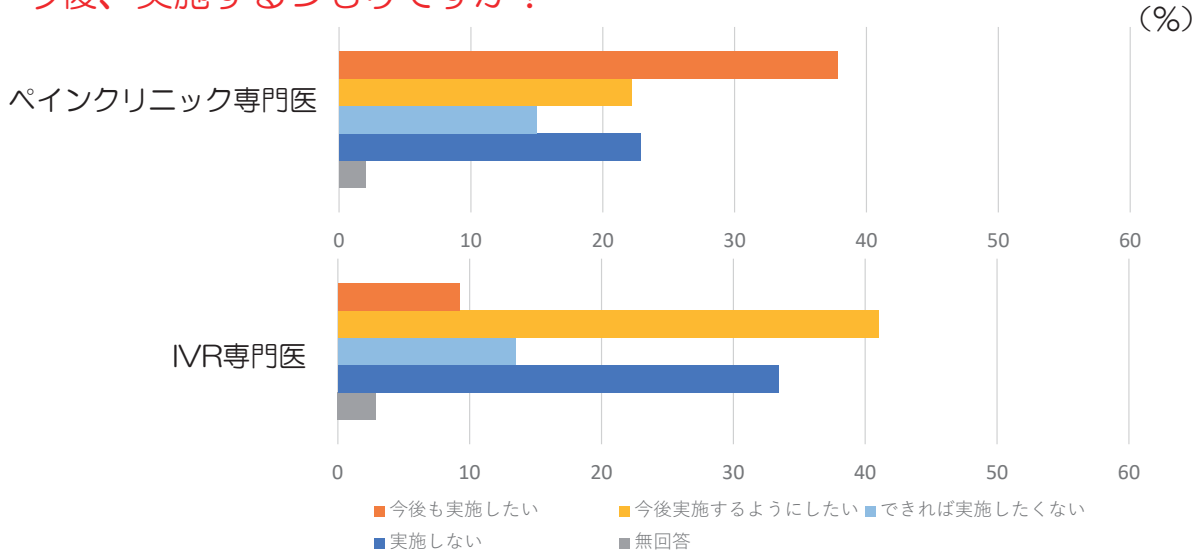
あなた自身は、膵臓がんによる痛みに対する腹腔神経叢ブロック（内臓神経ブロック）を、**現在実施できますか？**



Uehara Y, et al. MASCC. 2021
 上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

結果 腹腔神経叢ブロックの実施状況

あなた自身は、膵臓がんによる痛みに対する腹腔神経叢ブロック（内臓神経ブロック）を、**今後、実施するつもりですか？**

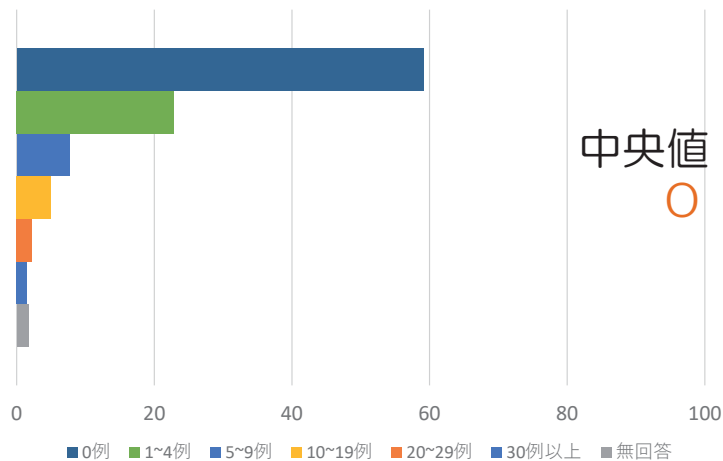


Uehara Y, et al. MASCC. 2021
 上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

結果 腹腔神経叢ブロックの実施状況

あなた自身は、**過去3年間でおよそ何例くらいに実施**しましたか？

ペインクリニック専門医



中央値（4分位範囲）
 0（0-3）

Uehara Y, et al. MASCC. 2021
 上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

結果 その他の神経ブロックの実施状況

ペインクリニック専門医

	会陰部痛に対する サドルブロック	硬膜外鎮痛	脊髄くも膜下鎮痛
実施できる	301 (55.2%)	410 (75.2%)	223 (40.9%)
今後も実施したい /今後実施するよ うにしたい	344 (63.1%)	369 (67.7%)	301 (55.2%)

Uehara Y, et al. MASCC. 2021
 上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

結果 その他の神経ブロックの実施状況

ペインクリニック専門医

過去3年間の 実施件数	会陰部痛に対する サドルブロック	硬膜外鎮痛	脊髄くも膜下鎮痛
0	342 (62.8%)	259 (47.5%)	435 (79.8%)
1-4	150 (27.5%)	144 (26.4%)	81 (14.9%)
5-9	24 (4.4%)	43 (7.9%)	10 (1.8%)
10-19	16 (2.9%)	45 (8.3%)	9 (1.7%)
20-49	4 (0.7%)	22 (4.0%)	2 (0.4%)
>50	0 (0%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)
中央値 (4分位範囲)	0 (0-1)	0 (0-3)	0 (0-0)

Uehara Y, et al. MASCC. 2021
 上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

神経ブロックはどの程度必要か？

がん患者の 3.3 - 8.0% に必要

Zech DFJ, et al. Pain. 1995.
Tei Y, et al. JPSM. 2008.



わが国のがんによる年間死亡数が約37万人（2018年）

→ 年間約12,000人が神経ブロック等を必要としていると試算

今回の調査からは年間実施数は4,000件弱と推計

患者に**十分に行き届かない状況**である可能性

Uehara Y, et al. MASCC. 2021
上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

手技の実施に関連する因子

4つの手技について、
ペインクリニック専門医の手技実施に関連する因子・バリア

全手技に関連した因子・バリア

- 年間の痛みを伴うがん患者診療数
- 症例数が少ないため、経験を積むことや技術の取得が難しい



- 専門医の教育
- 専門医のがん疼痛診療への参加
- 治療施設の集約化
- がん患者を主に診療する医師と専門医との橋渡しの仕組み
- さらなるエビデンスの構築

Uehara Y, et al. MASCC. 2021
上原ら. 日本ペインクリニック学会学術集会. 2021

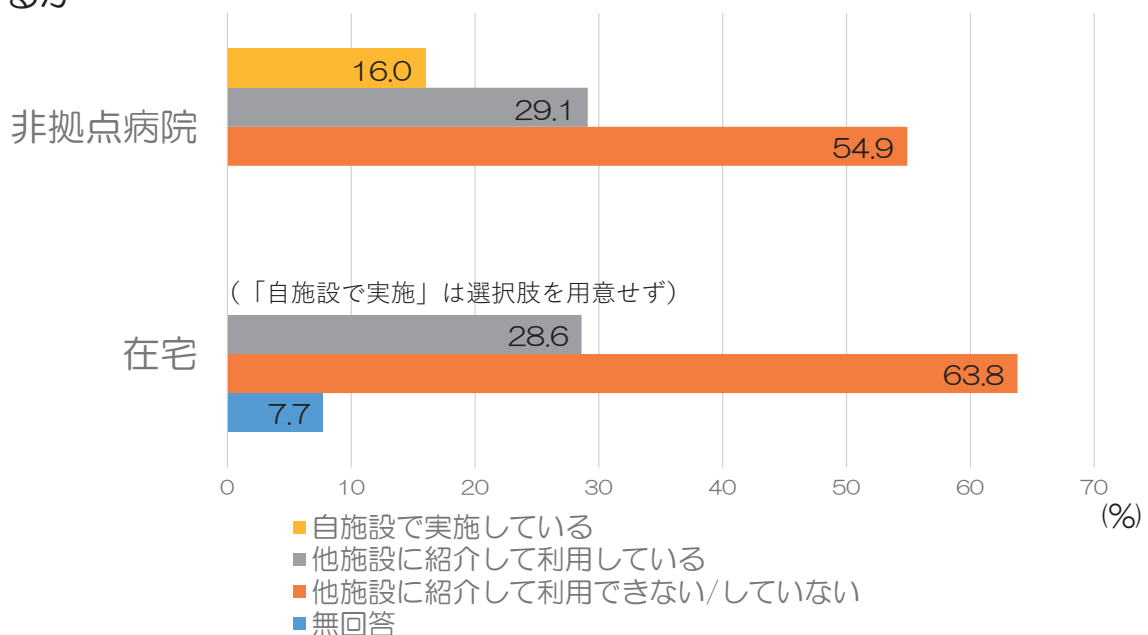
難治性がん疼痛治療に関する実態調査（施設対象）

対象	がん診療連携拠点病院（全施設対象）	199※ /402施設
	がん診療連携拠点病院以外の病院（抽出）	198※ /1000施設
	在宅療養支援診療所（抽出）	196※ /1000施設
方法	質問紙調査 （施設背景・がん疼痛治療の臨床の実際や連携に関する質問）	
実施時期	2021年2～4月 送付～回収 2021年4～5月 集計	

※ 各質問領域ごとに回答数が異なるため、
各対象グループの最大回答数

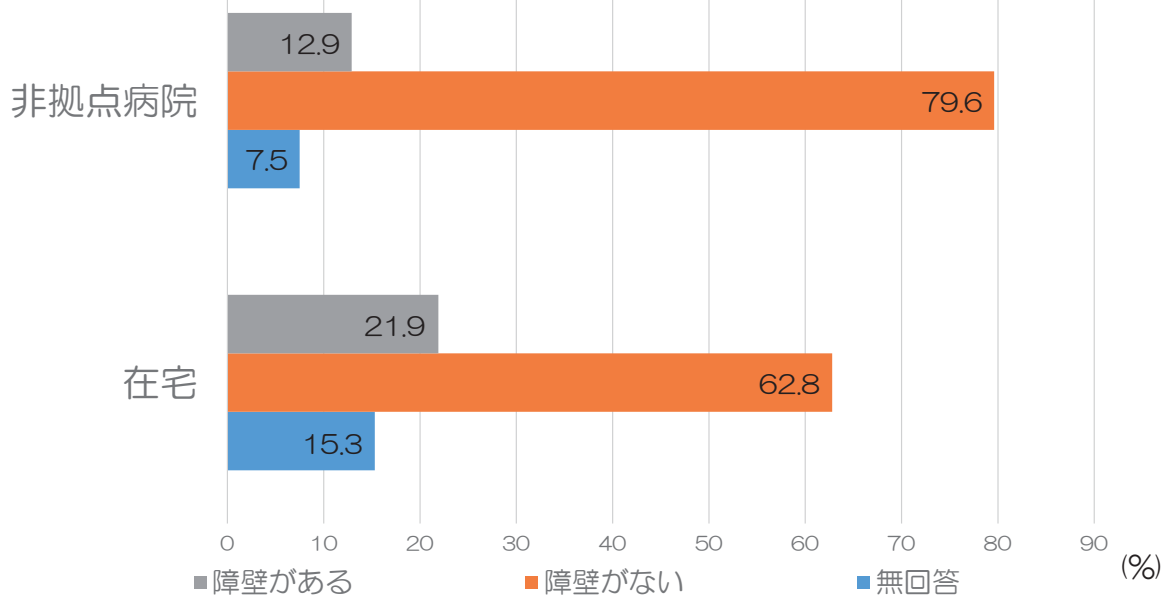
放射線治療：非拠点病院・在宅における実施・利用状況

自施設において鎮痛を目的とした放射線治療を実施 または 他施設に紹介して利用しているか



放射線治療：他施設に紹介して利用するにあたっての障壁

鎮痛を目的とした放射線治療について、他施設に紹介して利用するにあたっての障壁はあるか



放射線治療：他施設に紹介して利用するにあたっての障壁例

障壁例 (%)	非拠点病院		在宅	
	中等度の問題がある	大きな問題がある	中等度の問題がある	大きな問題がある
適応を判断できる医療者がいない	10.5	36.8	16.3	51.2
自施設から紹介できる地域の実施可能な施設についての情報が得られず利用できない	15.8	26.3	14.0	41.9
治療の適応についての相談ができる窓口が分からない	26.3	21.1	23.3	41.9
紹介先の医師と繋がりが弱い (顔が見えない)	15.8	36.8	16.3	46.5
治療の判断をするための勉強をする機会がない	10.5	31.6	20.9	51.2

まとめ

- わが国において、薬物によるがん疼痛治療法は十分ではない可能性はあるものの、海外と同程度には普及していると考えられる。
- 質の高い鎮痛を実現するために、侵襲的鎮痛法を必要時に利用しやすい体制の整備が望まれる。
 - ・ 専門医の教育
 - ・ 専門医のがん疼痛診療への参加
 - ・ 治療施設の集約化
 - ・ がん患者を主に診療する医師と専門医との橋渡しの仕組み など
- 放射線治療は比較的浸透している治療と考えられるが、非拠点病院や在宅から他施設に紹介して利用する場合の障壁への対策を講じることが望ましい。

1. がん疼痛の緩和医療

「メサドンによる薬物療法」

国立がん研究センター中央病院 緩和医療科

里見 絵理子

11/6 Sat
13:00-16:00

進行がん患者の
苦痛緩和
のための医療者セミナー

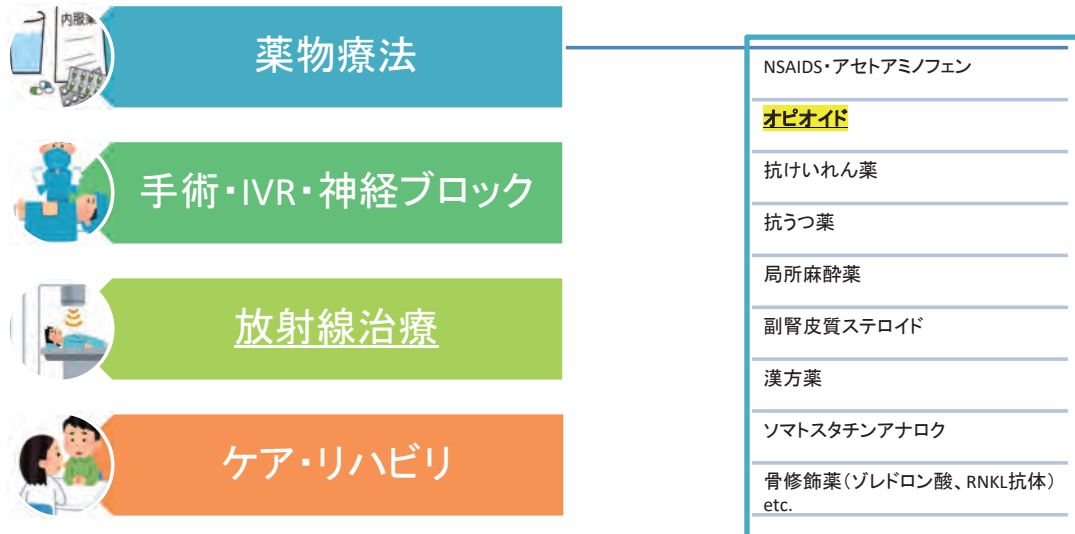


がん疼痛の緩和医療 メサドンによる薬物療法

国立がん研究センター中央病院
里見 絵理子 ✉esatomi@ncc.go.jp

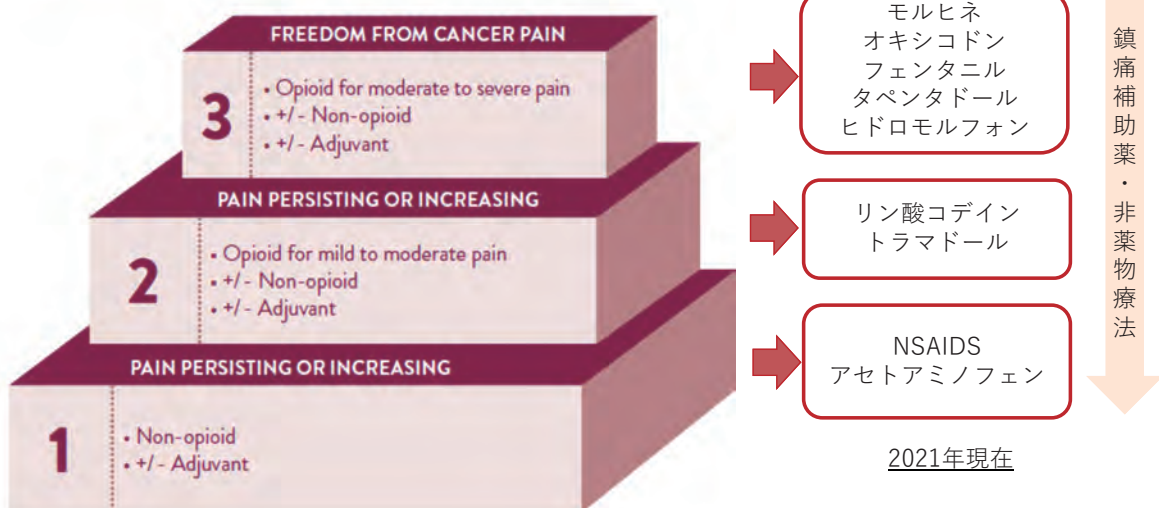
本講演に関連したCOIはございません

がん疼痛緩和の方法

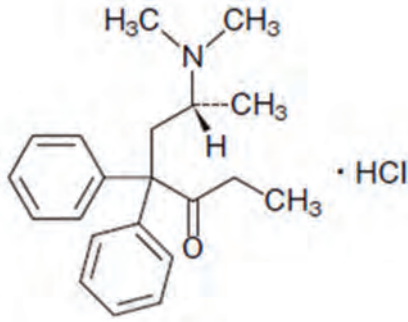


がん疼痛治療薬

THREE-STEP ANALGESIC LADDER

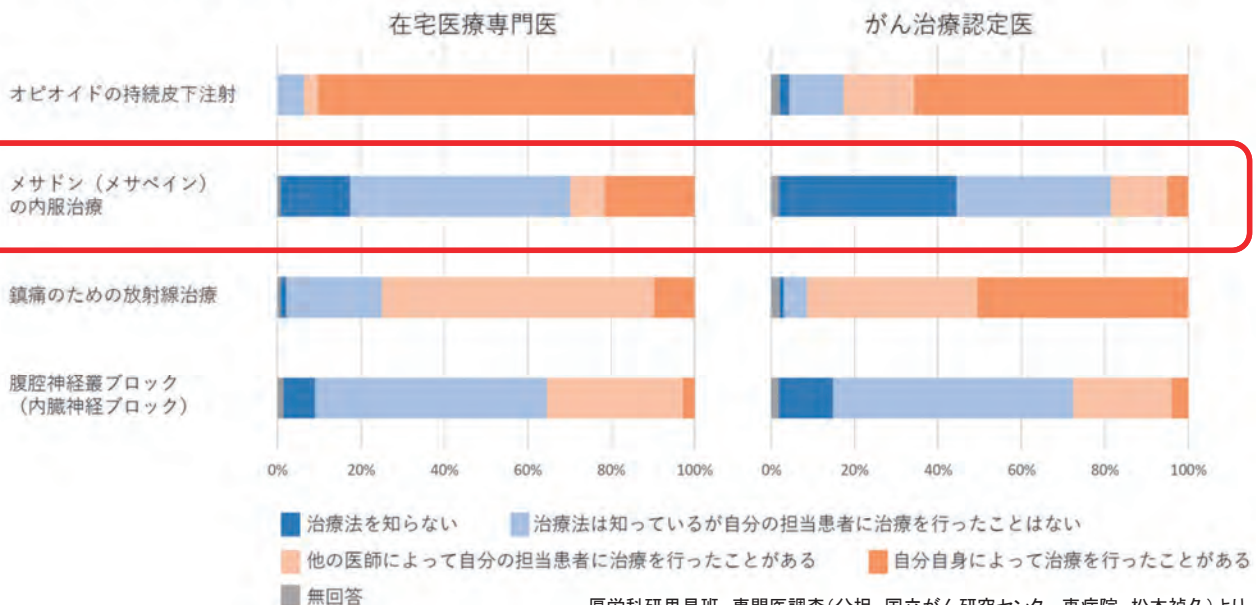


メサドン Methadone



メサドンによるがん疼痛治療は がん患者を診療する医師には十分知られていない！

以下の治療法について、あなたは、これまでに治療した患者を経験したことがありますか。以下について当てはまるものを1つ選んでください。



厚労科研里見班 専門医調査(分担 国立がん研究センター東病院 松本禎久)より
 日本緩和医療学会学術大会2021

メサドンによるがん疼痛治療

- モルヒネやオキシコドンなど他の強オピオイドで効果が不十分であった**難治性がん疼痛**患者に使用する
 - 経口モルヒネ60mg以上で切替えて使用する
- メサドンを含むがん疼痛治療に精通した医師により管理されるべき薬剤である
 - 医師 e-learning受講の上、試験合格が必要
 - 薬剤師 e-learning受講
 - 施設登録



メサドンのプロフィール

複数の作用機序

オピオイド受容体作動作用・NMDA受容体拮抗作用 など

代謝：多様性と長い半減期

- CYP多型
- 半減期 10～100時間以上
- 腎機能低下例で使用可

薬物相互作用

- 抗うつ薬、抗けいれん薬、抗真菌薬、分子標的治療薬など

等換算比がない

他のオピオイドにはない副作用

- QTc延長と心室性不整脈 (Torsade de Pointes)

複数の作用機序

- μ オピオイド受容体作動作用
- NメチルDアスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗作用
 - 中枢神経系のシナプス後膜にあるNMDA受容体に作用し興奮性神経伝達を阻害する
 - オピオイドの耐性形成の抑制
- セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害（SNRI）作用

代謝の多様性と長い半減期

- 肝においてCYPで代謝されるが遺伝子多型による個体差がある
 - CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19など
- 投与時期による代謝速度の違いがある
 - CYP3A4の自己誘導作用による血中濃度の変動
 - T1/2：12～150 時間（投与初期）
 - T1/2：20～50時間（定常状態）
- 定常状態前（7日以内）の増量は過量になる可能性
 - レスキュードーズを積極的に使用する
 - 4～5日目から過鎮静や呼吸抑制になることもあり
 - ⇒投与直後に劇的に鎮痛良好・傾眠となる場合は要注意！！
- 腎機能障害、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少ない
 - 一般的には腎不全、肝不全では投与開始量を50%減量し注意深く調整する

薬物相互作用

因子	血中メサドン濃度	臨床効果および毒性
CYP3A4阻害剤併用	吸収上昇、代謝低下	↑
CYP3A4誘導剤併用	吸収低下、代謝促進	↓
CYP2B6阻害剤併用	代謝低下	↑
CYP2B6誘導剤併用	代謝促進	↓
CYP2D6阻害剤併用	代謝低下	↑
P糖タンパク阻害剤併用	吸収上昇、胆汁排泄低下、 腎排泄低下、脳内移行上昇	↑
アルカリ尿	腎排泄低下	↑
PPI, H2ブロッカー併用	吸収上昇	↑
投与開始後の時間	初期半減期: 約50時間 連続投与時半減期: 約20時間	投与初期↑
腎機能障害	腎排泄低下	↑
肝機能障害	代謝低下	↑
CYP2D6遺伝子多型PM	代謝低下	↑
高齢者	代謝低下、腎排泄低下	↑

Kokubun H, et al. Palliative Care Research. 2014; 4: 401-411.

相互作用でメサドン血中濃度が変化する薬剤

メサドンの血中濃度	
血中濃度上昇	血中濃度低下
三環系抗うつ剤 SSRI s MAO阻害薬 シメチジン シプロフロキサシン イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン 抗レトロウイルス薬 喫煙

等換算比がない

- 用法用量
 - 経口モルヒネ60mg以上のオピオイド鎮痛薬から切り替えて使用する
 - 個体差が大きいため換算比はない
 - 1回5~15mg 一日(2~)3回
 - レスキュー薬はモルヒネなど他の速放製剤
 - 開始・増量後1週間は増量しないこと
 - 初回開始量は45mgを超えないこと

他のオピオイドからメサドンへの切替えの目安

- 他のオピオイドとの交叉耐性が不完全で、薬物動態が患者毎多様であるため、明確な投与量等換算比は存在しない。
- 1日45mgを超えた量での開始は行わない

経口モルヒネ(mg/d)	60 ≤ ~ ≤ 160	160 < ~ ≤ 390	390 <
経口メサドン(mg/d)	15mg	30mg	45mg

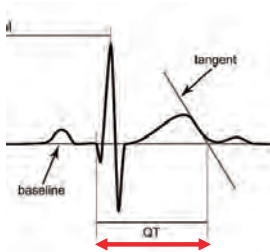
メサペイン®添付文書 より

【米国NCCNガイドラインより】

経口モルヒネ(mg/d)	60mg >	60—199mg and 65才未満	≥200mg and/or 65才以上
経口モルヒネ:メサドン	-	10:1	20:1
メサドン開始量(mg/d)	2-7.5mg	6-20mg	10mg-

副作用

- 遅発性呼吸抑制（開始/増量後5~7日目に出現の可能性）
- 他のオピオイドと共通する副作用
 - 悪心嘔吐・眠気・便秘・過鎮静 など
- QT延長による心室性不整脈（Torsades de Pointes）
 - 用量依存
 - 素因（遺伝的要素）
 - 環境因子（電解質など）



QTc延長のリスク因子

高齢者	ベースラインのQTc延長
女性	QTc延長の家族歴
器質的心疾患	薬剤性Torsades de pointes
HIV感染	の既往
カリウム低値	抗うつ薬併用
プロロンビン低値	抗精神病薬併用
高用量メサドン	抗レトロウイルス薬併用
CYP3A4阻害薬併用	抗菌薬併用
アルコール併用	カリウムを低下させる薬剤の併用
コカイン併用	マグネシウムを低下させる薬剤の併用

Abramson DW, et al. *Prim Car Com J Clin Psych* 2008

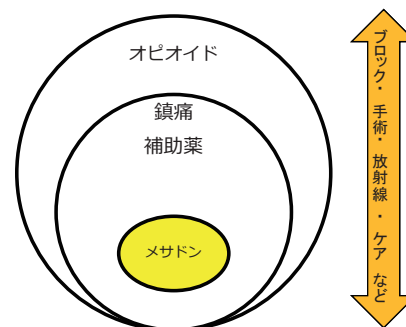
メサドン使用を考えるとき

難治性がん疼痛

- 腕神経叢浸潤症候群
- 胸膜播種
- 腰仙部神経叢浸潤症候群
- 悪性腸腰筋症候群
- 炎症性乳がん/広範囲皮膚腫瘍
- 多発骨転移・広範囲骨髄浸潤

その他

- 高用量オピオイドによる神経毒性・眠気
- 鎮痛補助薬多数（ポリファーマシー）



多くの症例でメサドンは有効ですが、取り扱いの難しさ、患者さんの通院負担、流通上の管理などから、まずはモルヒネ、オキシドロンなど**通常の強オピオイドを**しっかり使用することが必要です！そして、オピオイド以外の鎮痛法の適応の可否の検討を行うことも重要です。

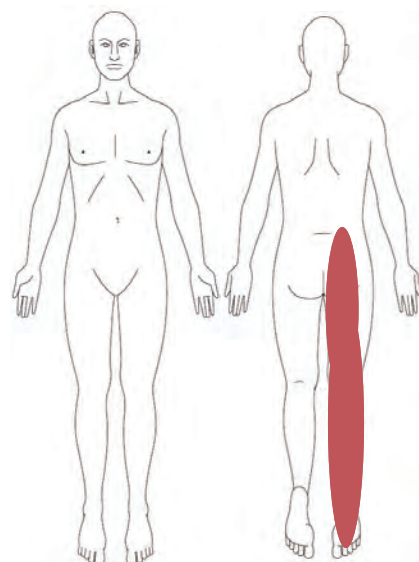
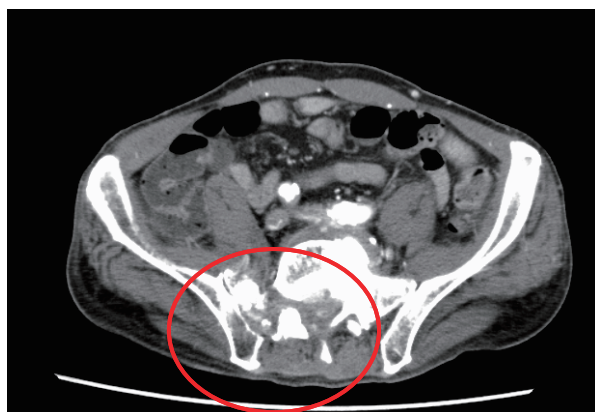


※メサドン投与例では、内服可能な状態・自己管理または介護者の管理が必要

メサドンを使用したがん疼痛症例

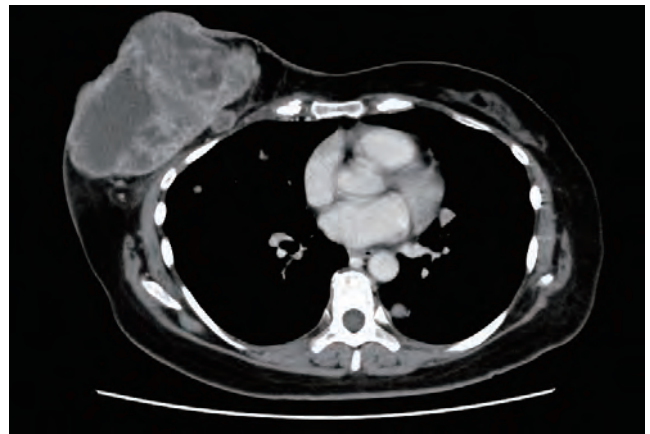
IV期大腸がん仙骨転移 仙骨神経叢浸潤症候群

- 鎮痛補助薬を3種類併用で難渋。眠気増強。
- 経口オキシコドン240mg→メサドン30mg
- 外来でタイトレーション。2年間で3レジメン実施し、BSC。
- 最終メサドン60mg
- 在宅医に処方引継ぎ



IV期炎症性乳がん多発転移

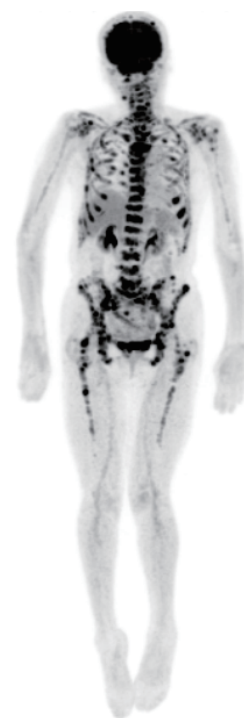
- オキシコドン増量も疼痛残存。眠気が強く生活に支障あり。
- 経口オキシコドン120mg→メサドン15mg
- 外来でメサドン導入するが2か月後、胸水貯留で入院。
- 最終メサドン40mg + 硫酸モルヒネ60mg
- 在宅医に処方引継ぎ



80代 多発性骨髄腫

- 独居
- 体動時痛
- オキシコドン60mg
 - 眠気のため増量できず
 - 鎮痛補助薬の追加も困難
- メサドン5mg追加

- オキシコドン30mg +
メサドン5mg



患者さんの痛みにメサドンをつかう

- しっかりレスキュー薬
 - タイトレーションには時間がかかるが、その時にしっかりレスキュー薬を使うように指導する
- 切り替え方法の工夫 Stop&go とAdd on
 - 高用量オピオイドからのStop&Goは慎重に。状況に応じて、部分スイッチや少量メサドン併用なども検討する。
- みんなで学ぶ
 - 患者教育は家族とともに・医療者教育は多職種で。
- 顔の見える地域連携
 - メサドン使用経験のある緩和ケア医と連絡をとり連携をする。
 - がん治療チーム・緩和ケアチーム・在宅チーム

1. がん疼痛の緩和医療

「放射能療法」

聖マリアンナ医科大学 放射線治療科

中村 直樹

放射線治療によるがん疼痛緩和

聖マリアンナ医科大学 放射線治療科
中村 直樹

利益相反

開示すべき事項なし

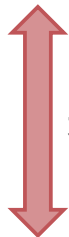
厚労科研 茂松班

厚労科研 茂松班

「がん治療における緩和的放射線治療の評価と普及啓発のための研究」

研究代表者: 日本放射線腫瘍学会(JASTRO)理事長

2019年9月～2022年3月



連携



ほぼ同義

JASTRO緩和的放射線治療委員会
2019年4月～

厚労科研 里見班

「がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究」

研究代表者: 里見絵理子(国立がん研究センター中央病院緩和医療科)

2019年9月～2022年3月

茂松班の活動内容

緩和的放射線治療と他の治療法を比較



評価(評価モジュールの開発を含む)

医療費

医療従事者の
ニーズ・認知度・満足度

患者・家族の
ニーズ・認知度・満足度



普及啓発による経時的変化を評価

普及啓発

適応判断の適正化

骨転移診療ガイドラインの整備

患者・家族に対する情報提供

骨転移カンサーボードの推進

緩和ケアチームとの連携強化

利便性の向上

長期療養型施設、
在宅医療機関
との連携強化

がん治療と仕事
の両立支援

政策・診療報酬への提言

がん疼痛に対する放射線治療

- 原疾患、部位によらず全般的に適応となりえる

オピオイドと比較した放射線治療の得意分野

- 神経障害性疼痛
- 体動痛などのincidental pain
- 若年者?

放射線治療の長所と短所

■ 長所

- 高い疼痛緩和割合
- 少ない有害事象
- 短い治療期間
- 実施が容易
- 入院不要
- 低コスト

■ 短所

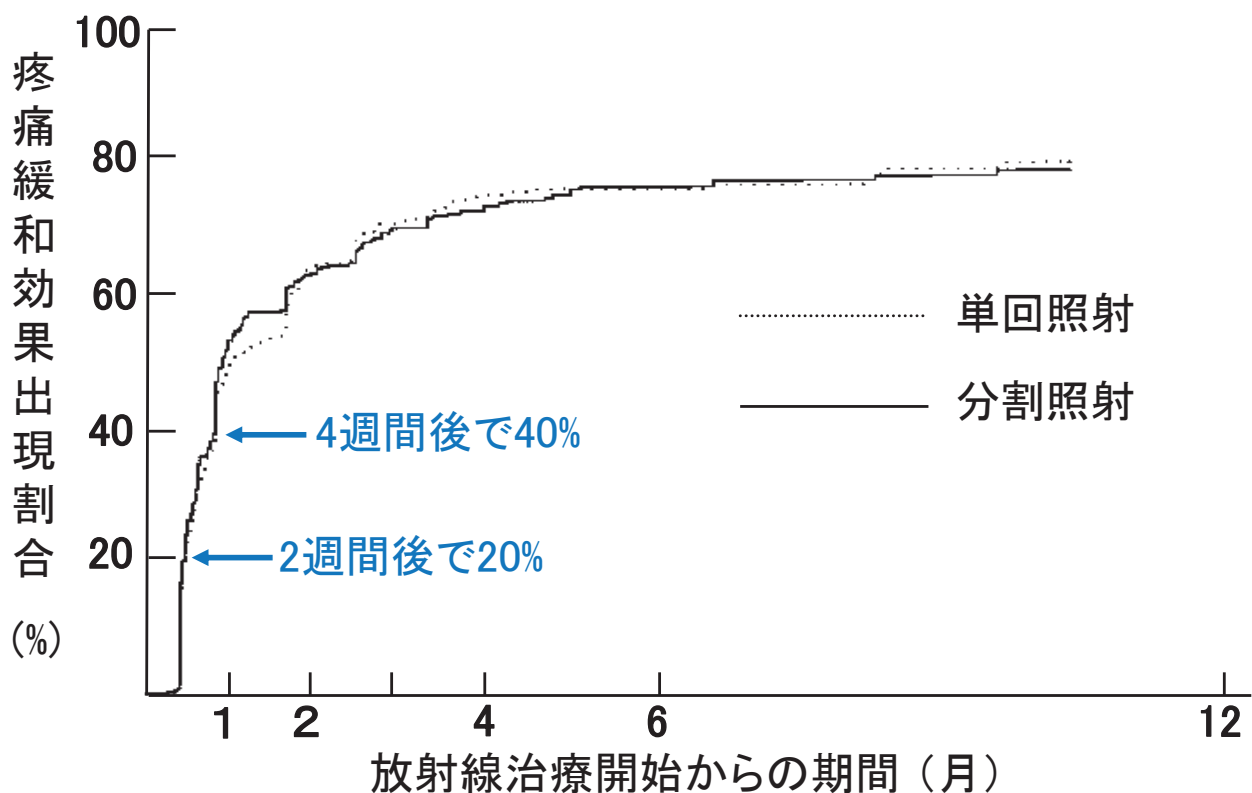
- 即効性がやや悪い
- 同一部位に何回も照射きない
- 多発病巣や広範囲におよぶ病巣への対応の限界

有痛性骨転移に対する放射線治療成績

- 疼痛緩和割合 : 59–73%
- 疼痛消失割合 : 23–34%
- 疼痛緩和効果出現まで : 3–4週間
- 疼痛増悪まで : 5–6か月

Rich SE, Radiother Oncol 2018;126:547
Bone Pain Trial Working Party, Radiother Oncol 1999;52:111

疼痛緩和が得られるまでには時間がかかる！



Bone Pain Trial Working Party, Radiother Oncol 1999;52:111

疼痛の評価

- 強さの評価には0-10の Numeric Rating Scale (NRS) を使用

➤ 過去3日間における最悪値でスコアをつける

- 部位の評価には人体シェーマを用いる

痛みの評価シート

お名前 _____ 記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

- この質問票はあなたの痛みの性質を調べるものです。あなたに最も適した治療法を決定する上で役立ちます。
- 下の身体図に痛い範囲を斜線で書き込んで下さい。痛い場所が複数ある場合は、最も痛い部位だけを斜線で書き込んで下さい。

右 左



左 右



- 過去 3 日間で感じた一番強い痛みはどれくらいでしたか？最も近い数字を○で囲んで下さい。

痛くない ←—————→ これ以上の痛みは考えられない
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Chow E, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1730

疼痛緩和効果判定基準

- 疼痛スコアと鎮痛薬(オピオイド)の使用量で評価

用語	定義
Complete response (疼痛消失)	鎮痛薬の増量なしに疼痛スコアが0
Partial response (疼痛緩和)	鎮痛薬の増量なしに疼痛スコアが2以上低下、あるいは疼痛スコアの増悪なしに鎮痛薬の25%以上の減量

Chow E, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1730

どの線量分割でも疼痛緩和効果は同じ

- 8 Gy/1回、20 Gy/5回、30 Gy/10回のどれでも可
- 原則として10回を超える分割レジメンは推奨しない
- ~~More is better~~



Hahn C, Pract Radiat Oncol 2014; 4: 349

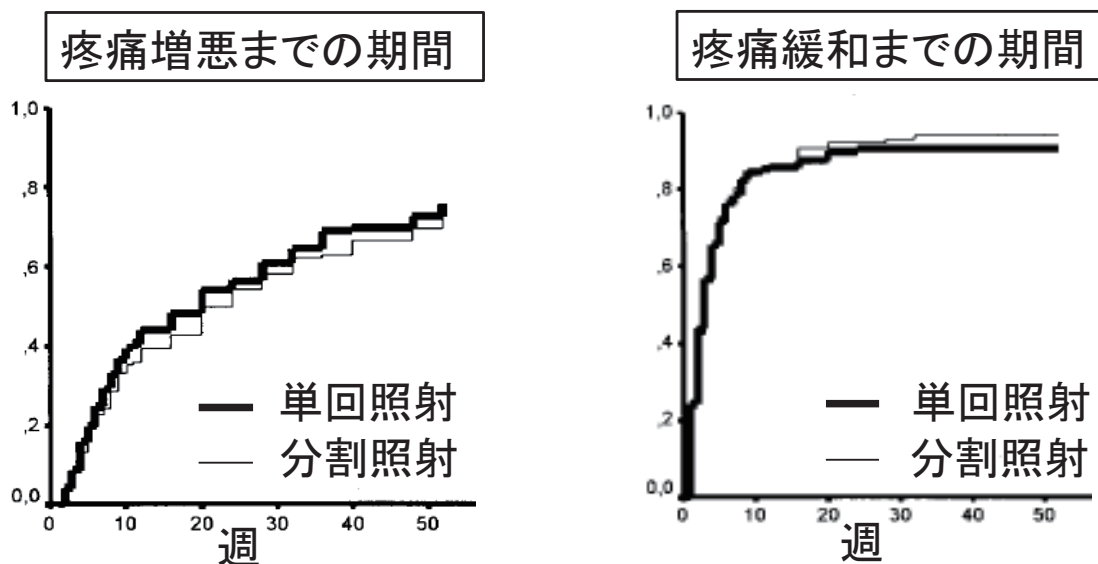
どの評価指標でも単回照射は分割照射と同等

- 生存期間
- 疼痛(緩和、消失、増悪)
- 脊髄圧迫*
- 骨折
- QOLスコア
- 有害事象(急性期、晩期)

* 単回照射に多い傾向あり

疼痛増悪までの期間

- 複数のRCTで単回照射と分割照射で疼痛増悪までの期間の同等性が示されている



Steenland E, Radiother Oncol 1999;52: 101

分割照射が好ましいサブグループ

- 骨折/切迫骨折例
 - 脊髄圧迫例(脊柱管内進展例)
-
- 予後良好例？
 - 特定の癌種？
 - 神経障害性疼痛？

どんな患者なら
単回照射で
オーケーなの？



比較的長期予後が期待できる患者

- 照射後1年を超える**長期生存者**においても疼痛緩和期間、疼痛増悪割合は分割照射と単回照射で**同等**



- 乳癌・前立腺癌のみに対象をしぼったRCTにおいても分割照射の優位性を示唆する所見なし



van der Linden YM, Radiother Oncol 2006; 78: 245
Hartsell WF, J Natl Cancer Inst 2005; 97: 798

ガイドラインでの推奨

骨転移診療ガイドライン



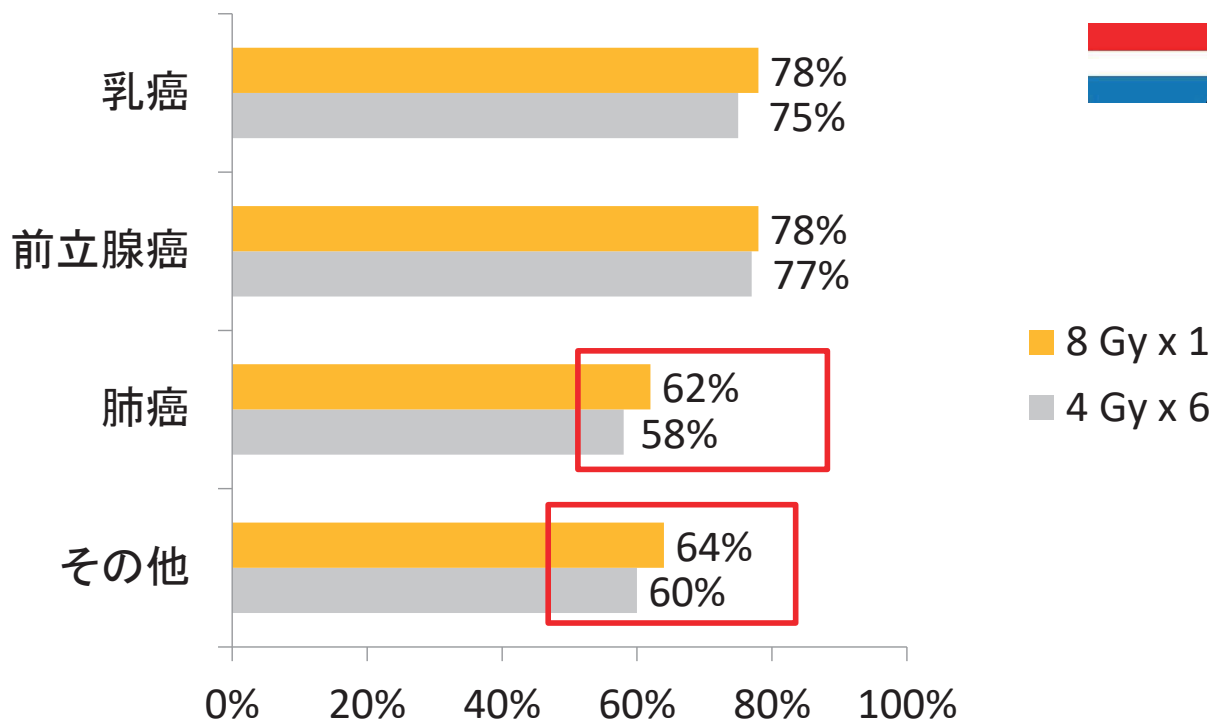
- 単回照射は、予後不良例のみならず、**予後良好例**においても**標準治療**のひとつ

放射線治療計画ガイドライン2020年版



- 単回照射は、予後不良例のみならず、**予後良好例**においても**標準治療**のひとつ

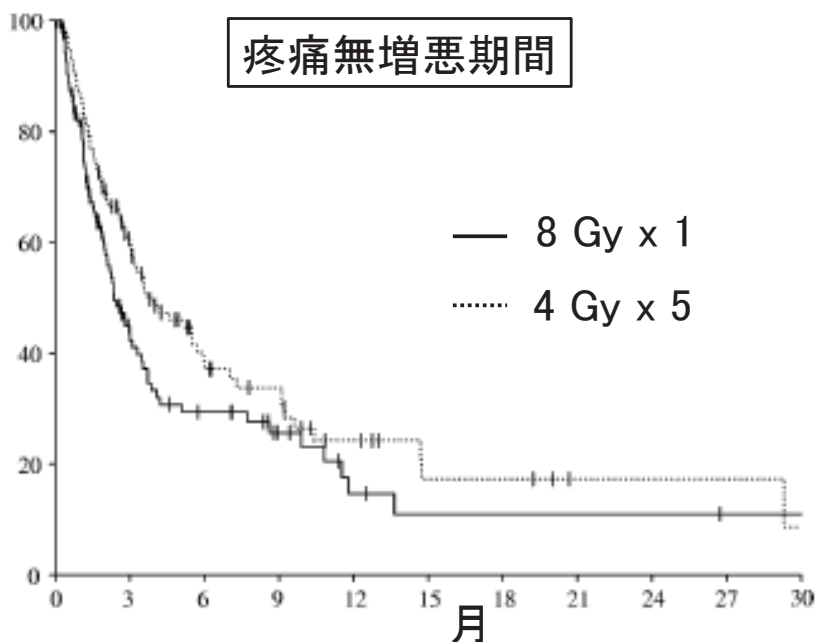
癌種別の疼痛緩和割合



Steenland E, Radiother Oncol 1999;52:101

神経障害性疼痛

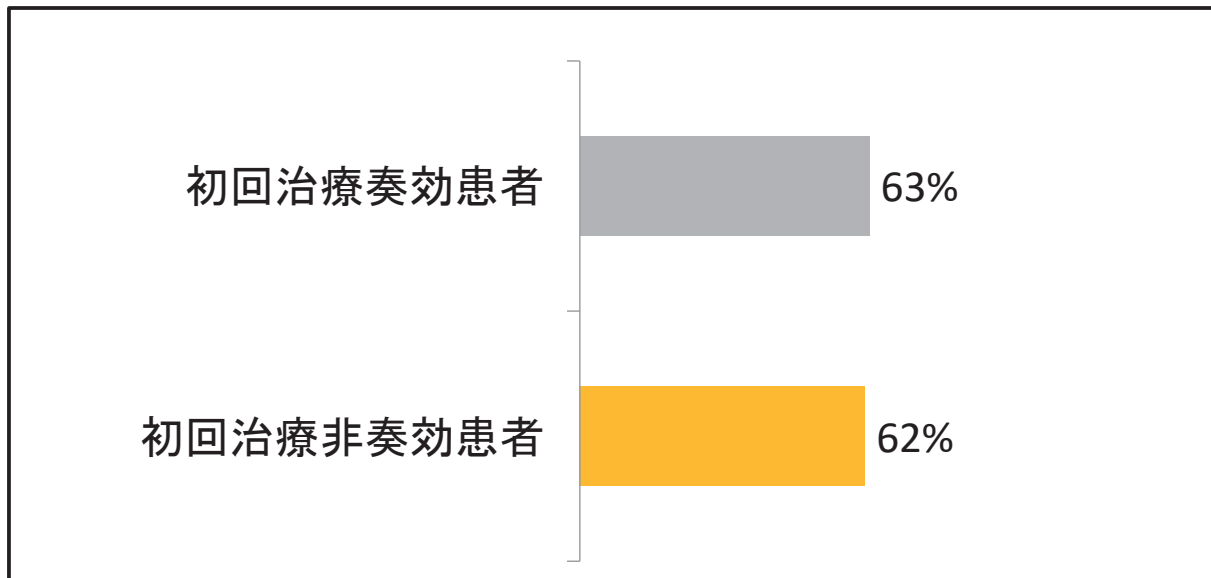
- 神経障害性疼痛のみを対象としたRCTにて単回照射の非劣性を示せず



Roos DE, Radiother Oncol 2005;75:54

初回照射が効かなくても再照射に期待可

初回照射の効果と再照射の奏効割合

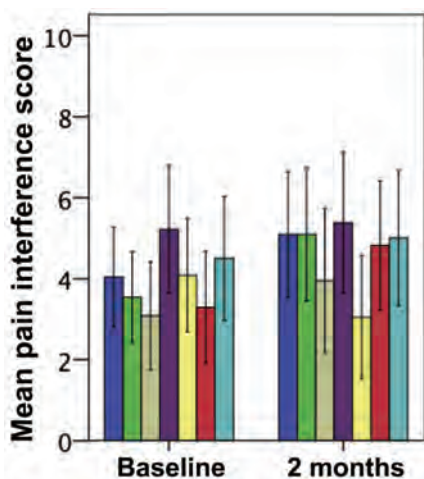


van der Linden YM, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 528

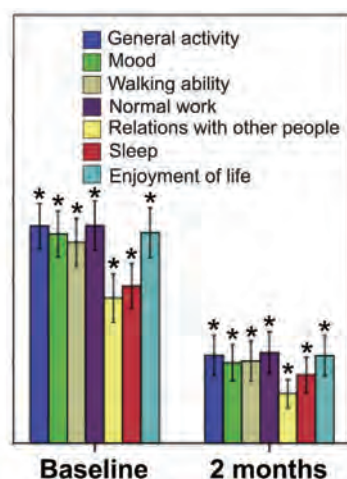
疼痛部位が多数に及ぶ場合

- 一番痛い場所だけを照射しても患者は楽にならない？

疼痛最強部移動あり



疼痛最強部移動なし



疼痛最強部移動のリスク因子

- 照射前から照射部位以外にも疼痛あり
- 65歳以下
- オピオイド不使用

Saito T, Adv Radiat Oncol 2019; 4: 118

骨転移キヤンサーボード推進の重要性

- 骨転移キヤンサーボードを通じて、放射線治療医が能動的に適応判断に加わることが可能となる

がん診療連携拠点病院に対する実態調査

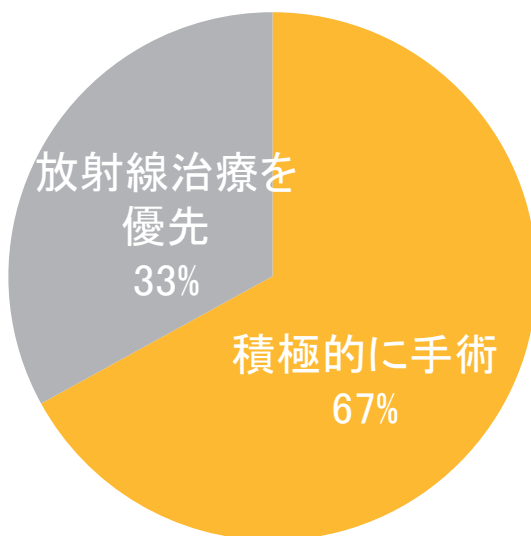
施設構造（放射線治療科回答より）

放射線治療医数	中央値(範囲)	3人(1-22)
年間脊椎転移照射件数	中央値(範囲)	40件(4-200)
緊急照射対応	可能	50%
骨転移キヤンサーボード	有	13%
骨転移専門外来	有	8%

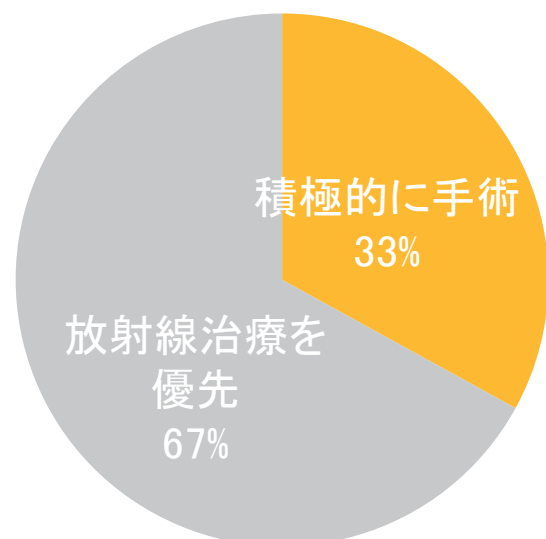
中村直樹、日本放射線腫瘍学会第30回学術大会、2017年、大阪

骨転移に対する全般的治療方針

放射線治療医

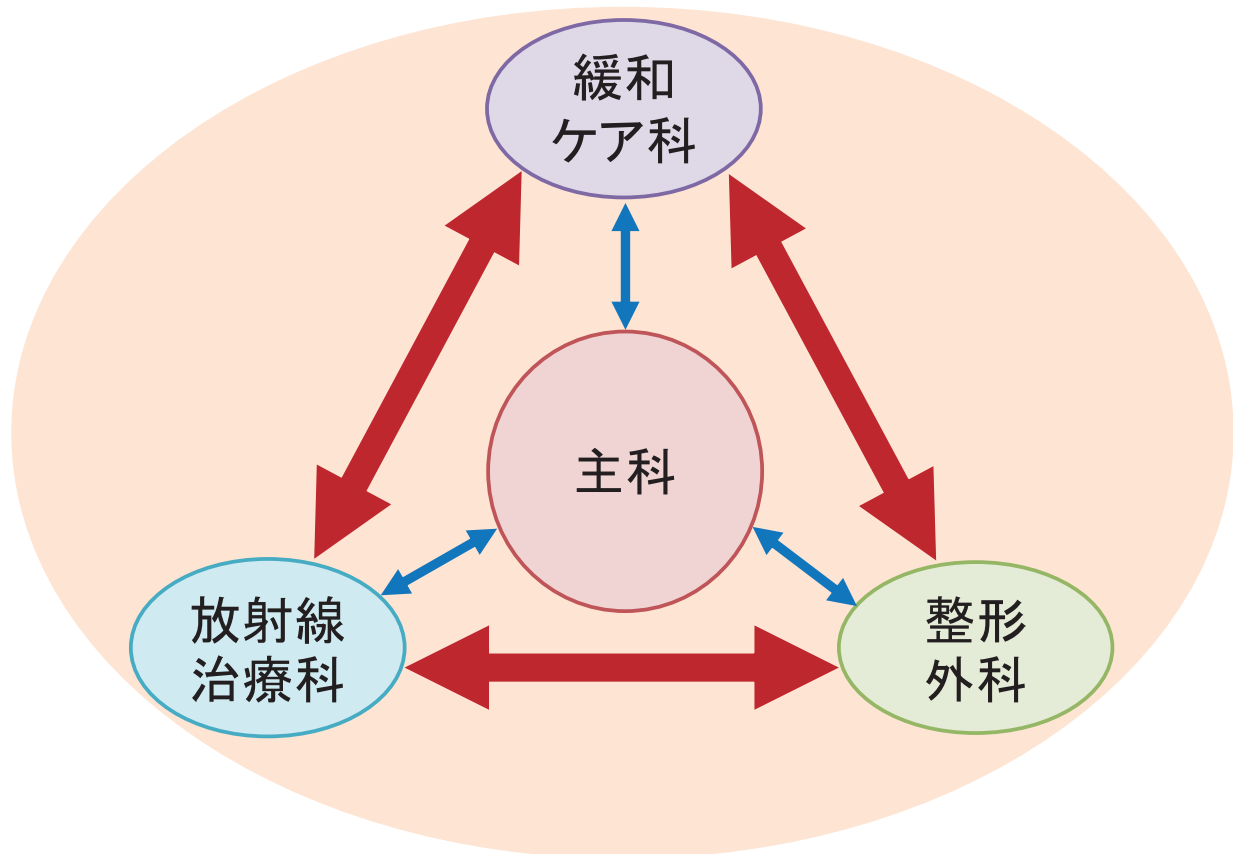


整形外科医



中村直樹、日本放射線腫瘍学会第30回学術大会、2017年、大阪

集まって治療方針を検討することが大事



聖マリアンナ医科大学での取り組み

以下の骨転移では「骨転移診療依頼」を推奨

- ・症状(疼痛、歩行障害などの神経障害)を伴う
- ・脊髄圧迫もしくは脊柱管内進展を伴う
- ・脊椎・骨盤・下肢の骨溶解を伴う

骨転移診療依頼書

(病棟 外来)

患者 ID		[]	
患者氏名	[] 様	年齢	38
生年月日	[]	病棟	[]

依頼書作成日		2021 年 8 月 23 日	
担当医	飯沼 雅央		
連絡先	PHS []	内線	[]
不在時	PHS []	医師	[]
依頼科	整形外科		

骨転移部位	[]
原発	[]
骨転移治療歴	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
他部位転移	<input type="checkbox"/> 有 ([]) <input type="checkbox"/> 無
疼痛のNRS	痛みがない 0 最高の痛みを10とした時 安静時痛 ([]) 体動時痛 ([])
予測される予後	<input type="checkbox"/> 1ヶ月以下 <input type="checkbox"/> 1~3ヶ月 <input type="checkbox"/> 3~6ヶ月 <input type="checkbox"/> 6ヶ月以上
告知の有無	<input type="checkbox"/> 告知済み <input type="checkbox"/> 本人未告知

診療依頼宛先	宛先診療科を選択してください。
<input type="checkbox"/> 下記全科診療依頼 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 放射線治療科 <input type="checkbox"/> 放射線N/R科	
骨転移診療として何を求めますか？	[]
希望診療日	<input type="checkbox"/> 月 [] 日 () 曜 () 時
<input type="checkbox"/> 本日緊急	緊急の場合は診療科にご一報ください
<input type="checkbox"/> 今週中	
<input type="checkbox"/> 来週以降	
コメント	[]

診療依頼の際は、宛先科分の診療依頼書を印刷し、診療科の受付にお出してください。

Take Home Messages

- 放射線治療は、短い治療期間、軽微な有害事象で高率に疼痛緩和を得る能力を有する
- 多診療科・多職種での協議がよりよい治療法選択につながる可能性

1. がん疼痛の緩和医療

「画像下治療」

国立がん研究センター中央病院 放射線診断科

曾根 美雪



進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー

がん疼痛緩和の緩和医療：Interventional Radiology (IVR 画像下治療)

国立がん研究センター中央病院 放射線診断科/IVRセンター
曾根美雪

IVR (アイ・ヴィ・アール) という患者さんに優しい治療法があります!

インターベンショナル・ラジオロジー
Interventional Radiology

体の外から細い針を刺し、特殊な電波などを照射してがんを焼く。
がん 肝臓 針

骨粗鬆症でもろくなった骨の内部に、セメントなどを注入して丈夫にする。
セメント 針 骨

がんを襲っている血管に抗がん剤を注入、または血管をつめてがんを死滅させる。
がん カテーテル (細い管)

つまった胆管をステントなどで拡げる。
胆管 ステント (細い金属の管)

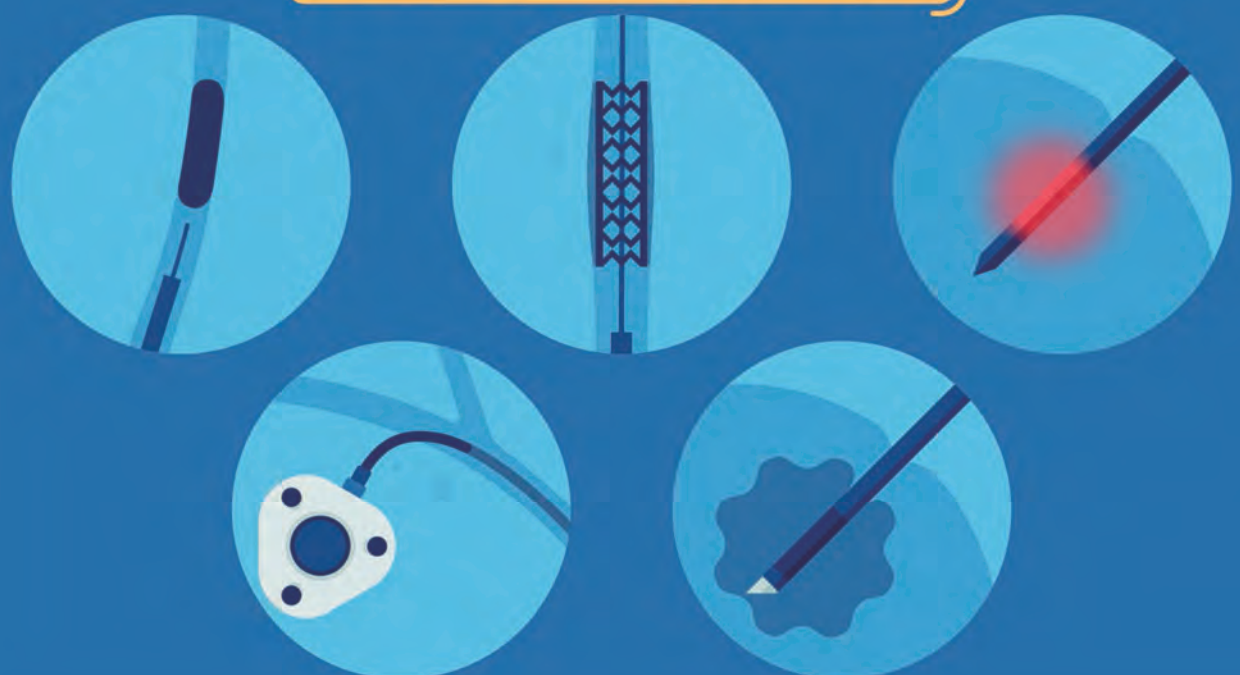
骨をつかって今にも破裂しそうな血管に、人工血管 (ステントグラフト) を留置して大出血を防ぐ。
血管 人工血管 (ステントグラフト) 動脈瘤

交通事故などで破れて出血した血管を、コイルなどの塞栓物質でつめて止血する。
カテーテル コイル 出血 血管

つまった血管をバルーンやステントで拡げて再開通する。
カテーテル バルーン (風船) 血管

日本IVR学会ホームページ http://www.jsir.or.jp/kaiin/guide_panf/

様々な治療が可能



日本IVR学会ホームページ <http://www.jsir.or.jp/shimin/>

がん領域のIVR		
腫瘍そのものの治療	症状緩和	支持療法・診断
<ul style="list-style-type: none">・アブレーション (ラジオ波, マイクロ波, 凍結療法など)・経動脈治療 (抗がん剤動注, 塞栓術, 動注塞栓術など)	<ul style="list-style-type: none">・体腔液ドレナージ、シャント・管腔臓器閉塞の治療・疼痛に対する治療・臓器破綻に対する治療	<ul style="list-style-type: none">・経皮的生検・CVカテーテル、CVポート・胃瘻、PTEG・手術前塞栓術

<h3>症状緩和</h3>		<h3>支持療法, 診断</h3>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹水の原因に応じた治療 (ドレナージ、シャント、大静脈/門脈ステント) ・ 胸水、心嚢液のドレナージ ・ 腎瘻、ステント ・ 胆道ドレナージ、ステント ・ 膿瘍ドレナージ ・ 上大静脈/下大静脈ステント ・ 疼痛に対する治療 (動脈塞栓術、骨セメント、神経ブロック、アブレーション) ・ 出血の緊急止血塞栓術 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 画像ガイド下の中心静脈カテーテル留置、中心静脈ポート埋め込み ・ 胃ろう、食道ろう、腸ろう PTEG ・ 手術時の出血軽減のための術前動脈塞栓術 ・ 正確な診断のための画像下針生検

緩和IVR：難易度と保険適応		○	×												
保険															
手技 難	気管ステント 消化管ステント PTCD・胆管ステント 大静脈ステント														
中	<div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <table border="0"> <tr> <td>動脈塞栓術</td> <td>動注</td> <td>凍結療法 (Cryoablation)</td> </tr> <tr> <td>骨セメント</td> <td></td> <td>(小径腎癌のみ保険適応)</td> </tr> <tr> <td>神経ブロック</td> <td>ラジオ波凝固療法 (RFA)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(2022年 肝癌以外も承認予定)</td> <td></td> </tr> </table> </div>			動脈塞栓術	動注	凍結療法 (Cryoablation)	骨セメント		(小径腎癌のみ保険適応)	神経ブロック	ラジオ波凝固療法 (RFA)			(2022年 肝癌以外も承認予定)	
動脈塞栓術	動注	凍結療法 (Cryoablation)													
骨セメント		(小径腎癌のみ保険適応)													
神経ブロック	ラジオ波凝固療法 (RFA)														
	(2022年 肝癌以外も承認予定)														
易	腹腔-静脈シャント PTEG 胃ろう イレウス管 腎ろう 心嚢ドレナージ 膿瘍ドレナージ 胸・腹水ドレナージ CVカテーテル・CVポート														

疼痛緩和に用いられるIVR

神経ブロック

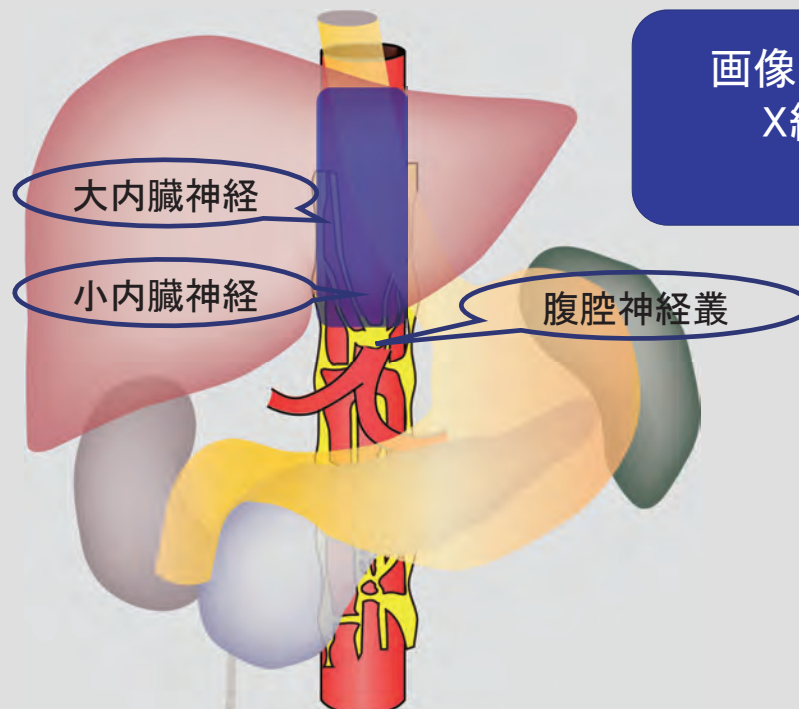
表3 がん疼痛に使用される代表的な神経ブロック

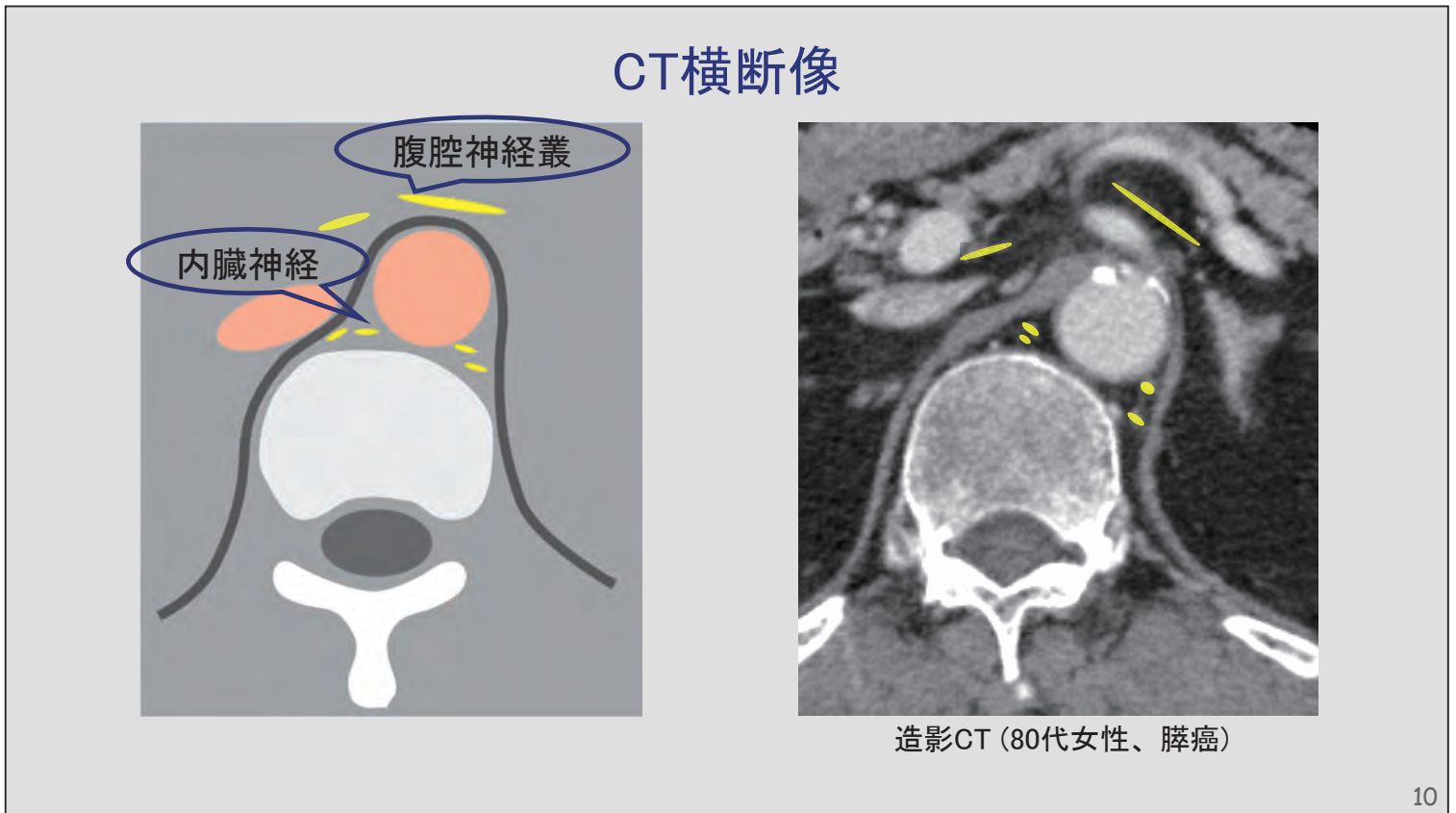
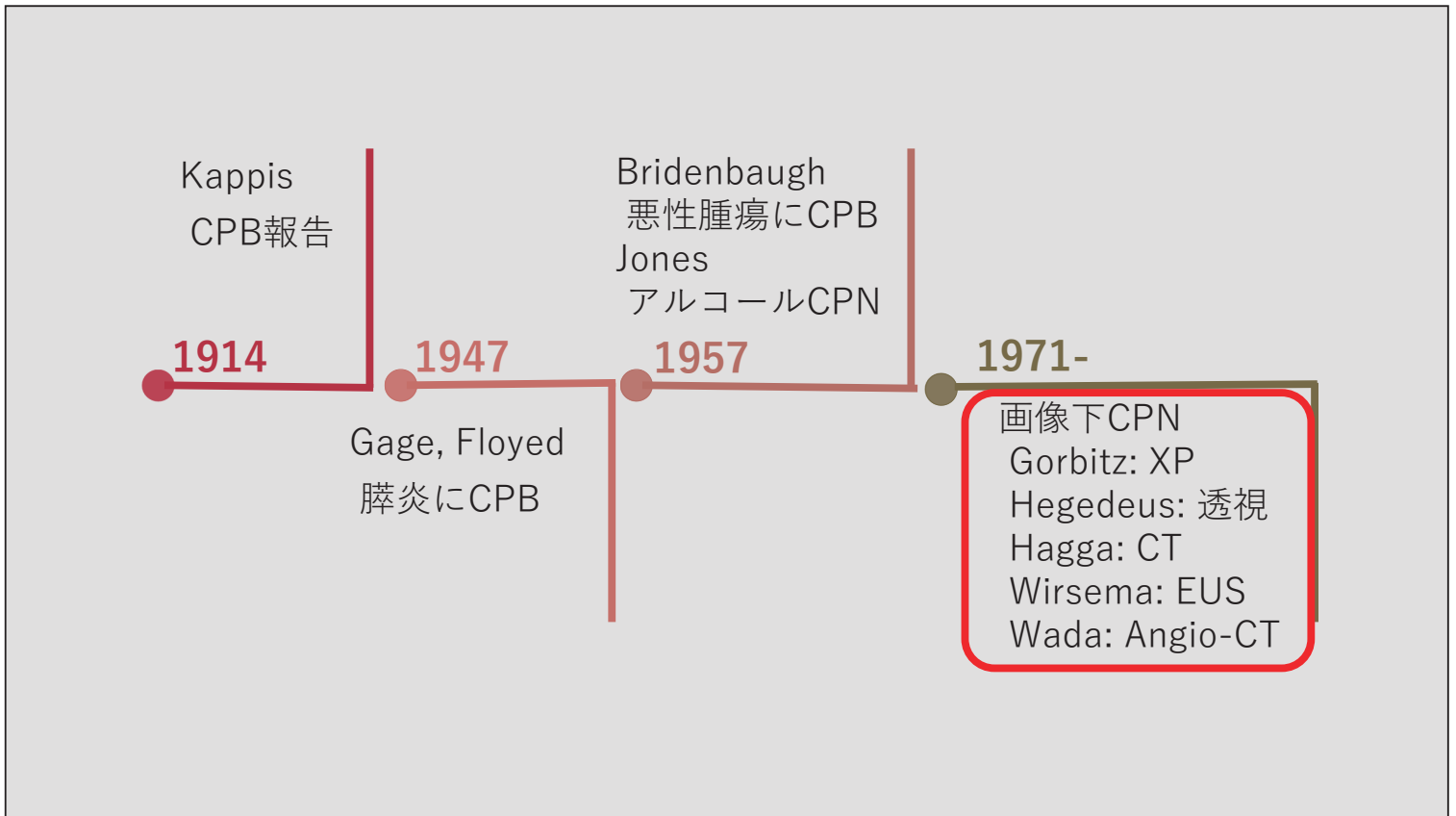
- 1) 部位に特異的な神経ブロック
顔：三叉神経ブロック
上肢：腕神経叢ブロック
胸部：肋間神経ブロック
腹部：腹腔神経叢ブロック，下腸間膜動脈神経叢ブロック，上下腹神経叢ブロック
会陰・肛門部：不對神経節ブロック
- 2) さまざまな部位に使用される神経ブロック
トリガーポイントブロック
脊髄神経根ブロック
脊髄神経後枝内側枝ブロック
硬膜外鎮痛法^{※1}
クモ膜下鎮痛法^{※1}
クモ膜下フェノールブロック^{※2}

※1：頸部より尾側の痛みに使用される。

※2：合併症の危険性の少ない，胸部，会陰・肛門部の痛みに適応される。

画像ガイド下内臓神経ブロック





腹腔神経叢ブロック



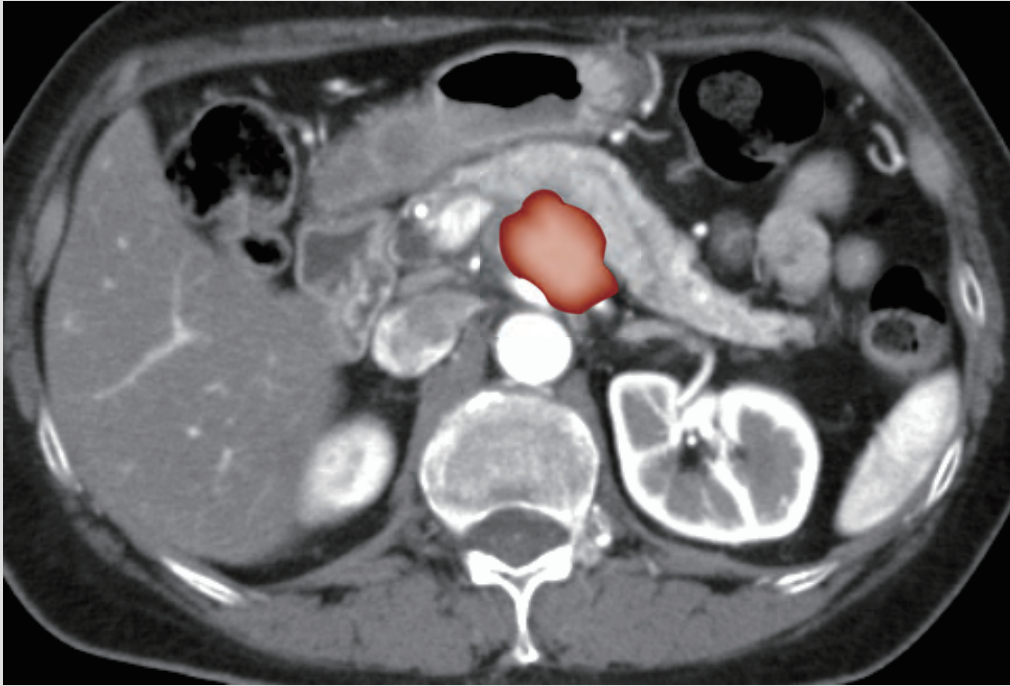
50代男性 肝内胆管がん

腹腔神経叢ブロック



腫瘍浸潤により薬剤分布不良
十分量の薬剤投与ができないことがある

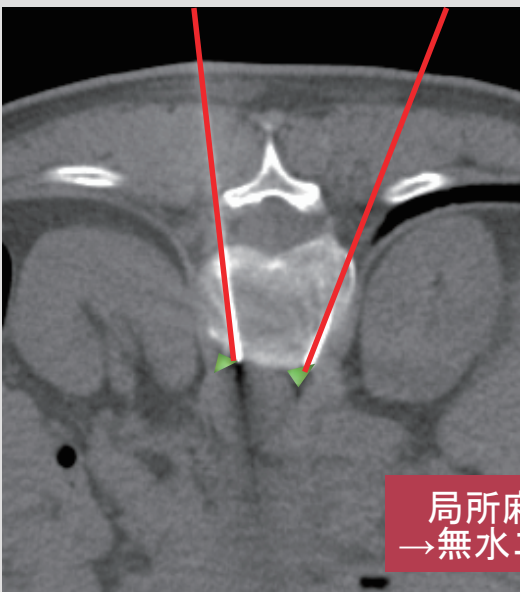
内臓神経ブロック



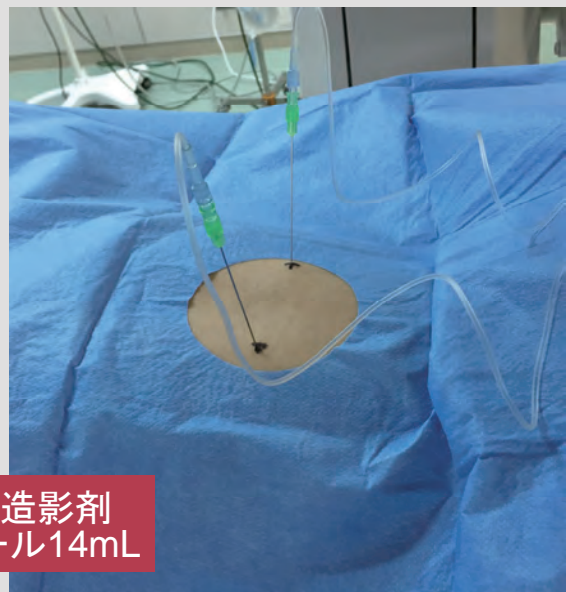
70代、女性：膵癌

13

21G針で横隔膜脚後腔を穿刺



局所麻酔薬＋造影剤
→無水エタノール14mL



リアルタイム画像ガイドと抵抗消失法を併用

14

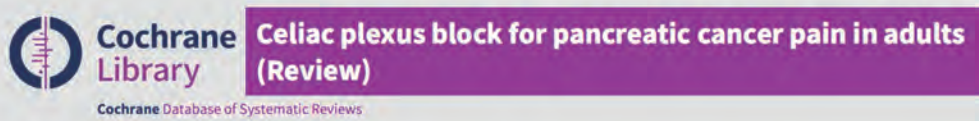
造影剤＋局麻薬で分布と症状確認
→エタノール16mL注入



内臓神経ブロック
横隔膜脚後腔
穿刺は比較的容易、安全
十分な量の薬剤を投与できる

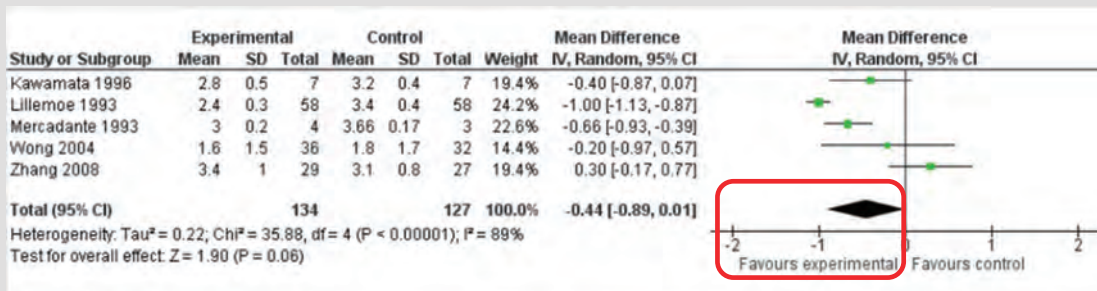
フェンタニル 2.4mg→0.36mgに減量
5日後に転院

エビデンス

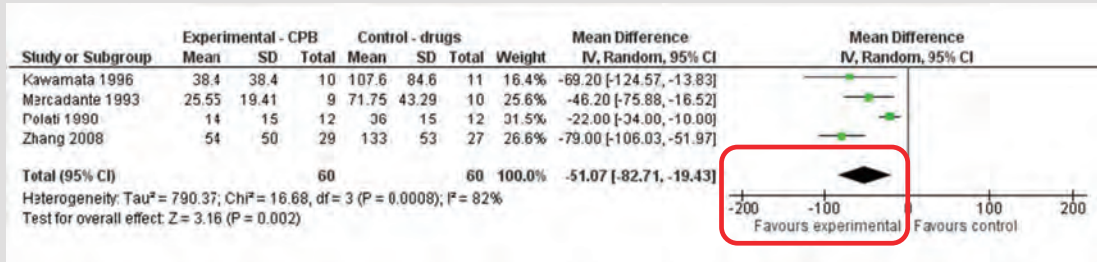


- 膵癌の癌性疼痛
- 経皮的腹腔神経叢ブロック vs 薬物療法単独
- 6本のRCT

鎮痛効果 (8週後)



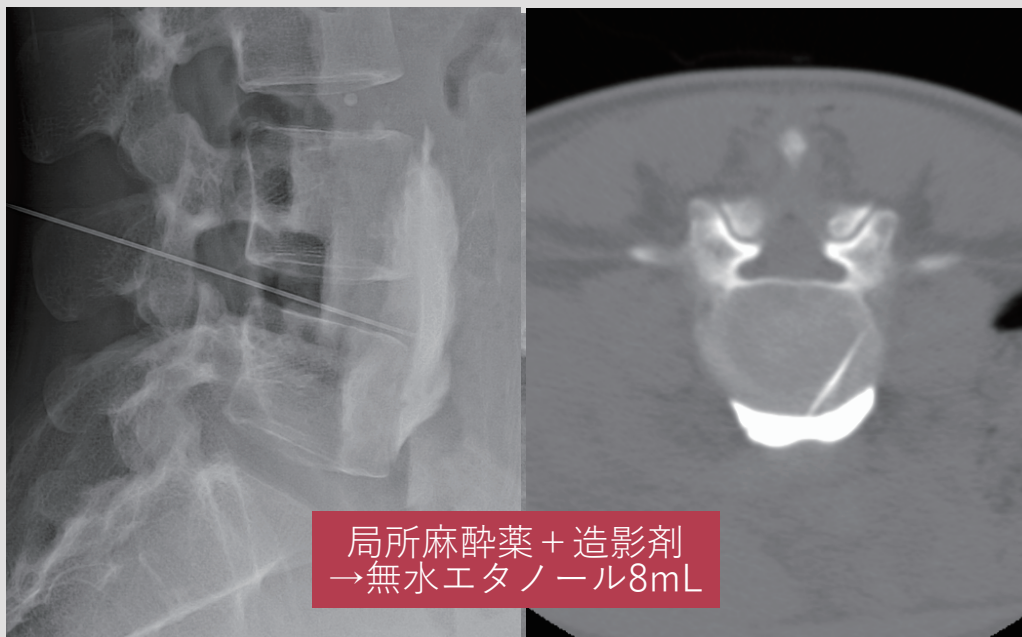
オピオイド使用量 (4週後)



副作用 CPB < 薬物療法単独

Arcidiacono PG, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011

上下腹神経ブロック

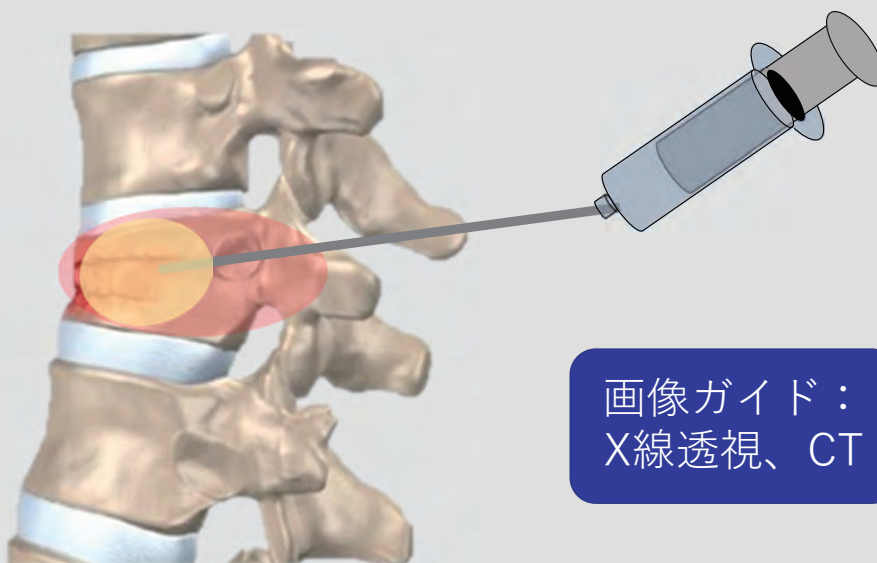
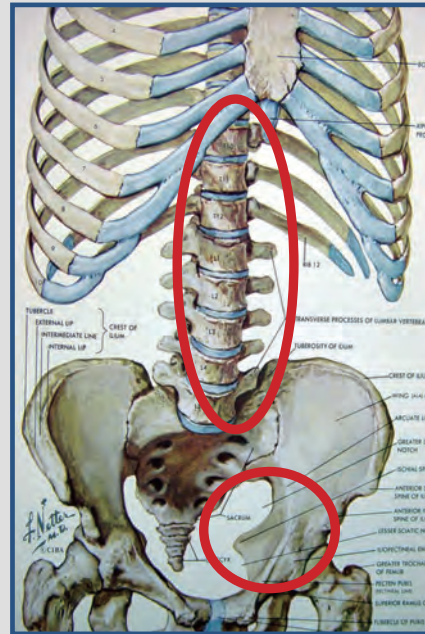


20代、女性：膵癌、腹膜播種

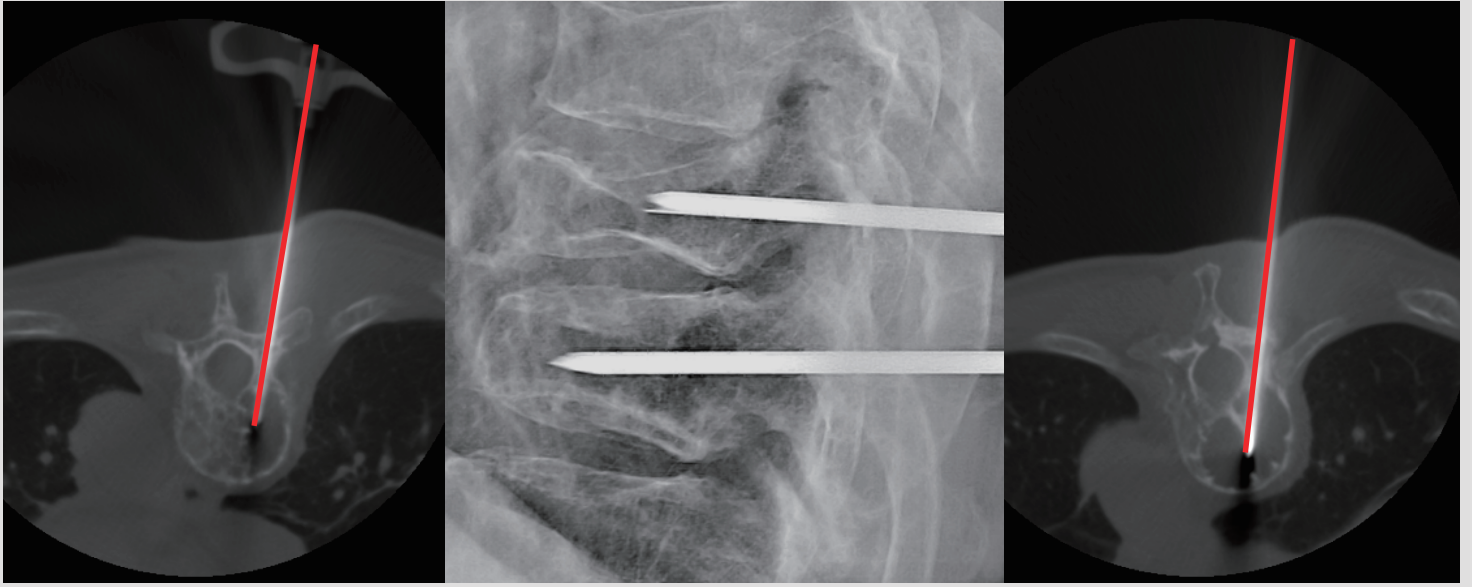
経皮的骨セメント注入術(骨形成術)

腫瘍、骨折
↓
不安定性—体動時痛
↓
セメントの固定効果で除痛

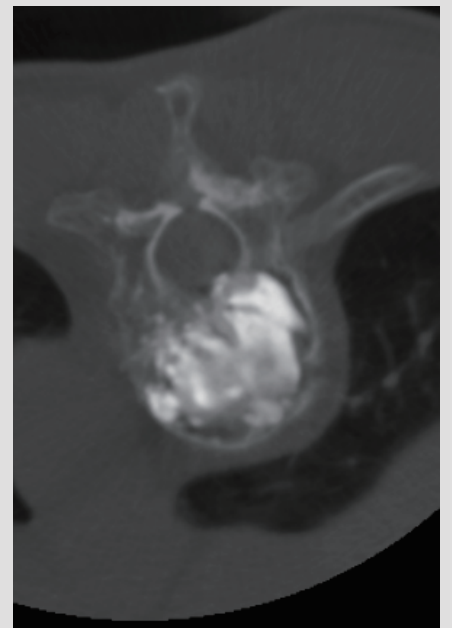
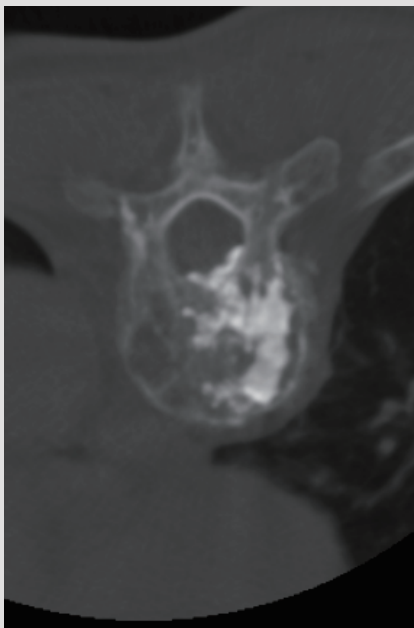
対象：
荷重骨(椎体、骨盤)の
体動時痛



画像ガイド：
X線透視、CT



70代、男性：肺癌、多発骨転移



骨セメント(バータプレックス) total 8mL

有痛性椎体腫瘍に対する椎体形成術の第II相試験
 (JIVROSG-0202)

登録症例数：33例 (治療椎体 42椎体)
 技術的成功率：100%
臨床的有效率：70% (95%信頼区間51-84%)
治療効果出現期間：中央値 1日、平均 2.4日
 30日以内死亡：2 (原疾患の増悪による)
 治療によるG4以上の有害事象：0例
 治療との因果関係が否定できない有害事象：
 刺入部出血(G3) 1、低アルブミン血症(G2) 1

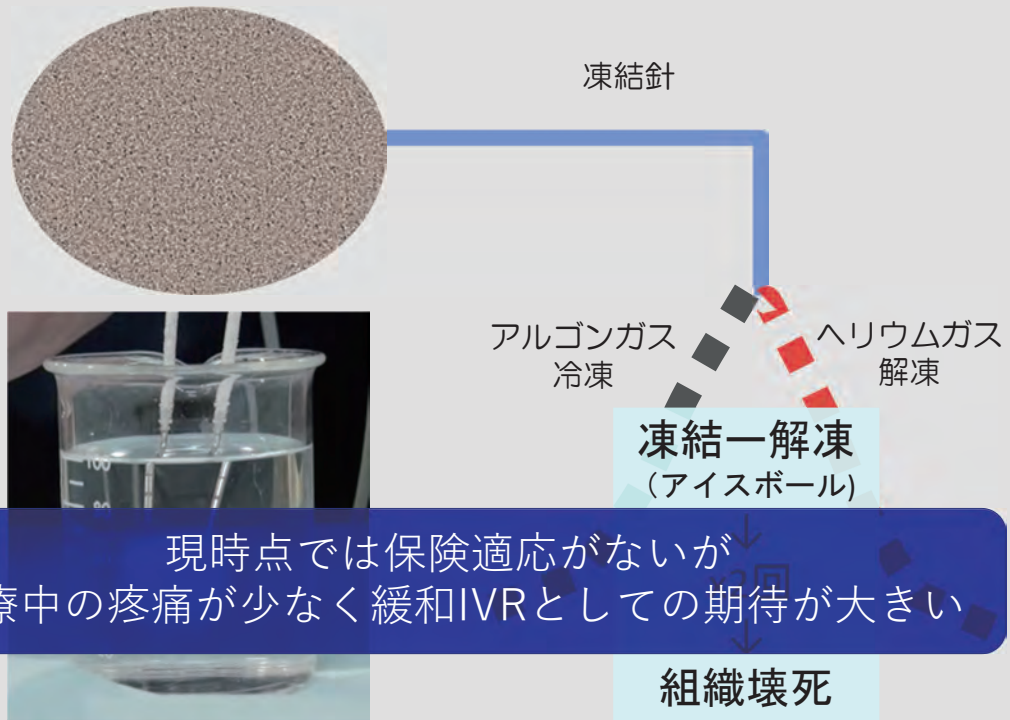
Kobayashi et al. Ann Oncol. 2009

利点：迅速な効果発現
 ランダム化比較試験 (JIVROSG-0804)登録中

アブレーション治療

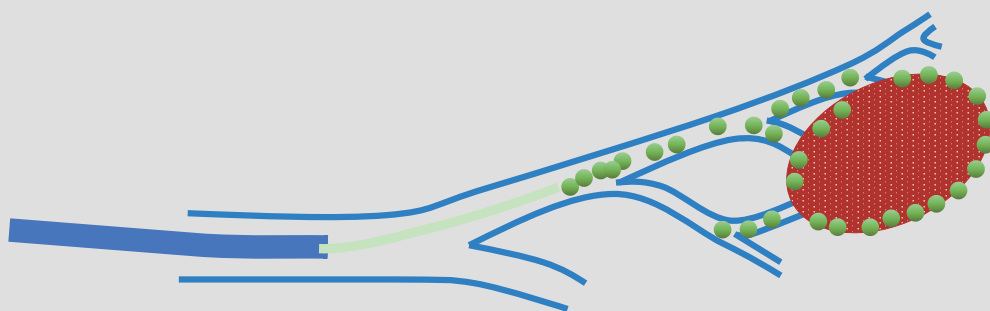
	ラジオ波 焼灼療法	凍結療法
温度	高い (60~80°C)	低い (-20~-40°C)
疼痛	強い	ほぼ無し
治療域の画像確認	困難	CT、MRIで可能
術後出血	少ない	やや多い
保険適応	肝細胞癌 (2022年適応拡大予定)	小径腎がん

凍結療法（保険適応：小径腎がん）



25

動脈塞栓術



疼痛緩和の機序は不明
—腫瘍容積減少による神経終末の刺激減少
—抗炎症効果？

多施設共同臨床試験による評価中
(JIVROSG/J-SUPPORT-1903)

26

まとめ

- 疼痛緩和のIVRには神経ブロック、骨セメント、アブレーション、動脈塞栓術があります。
- 適応判断は、主治医や緩和ケアチームとともに行う症状評価と画像による向き不向きの検討によりおこないます。
- もしかしてIVRが使えるかも、と思い出していただけたら幸いです。

日本IVR学会:IVR手技の施行可能施設リスト

<http://www.jsir.or.jp/about/hospital/>

日本IVR学会:IVR手技の施行可能施設リスト

<http://www.jsir.or.jp/about/hospital/>

1. がん疼痛の緩和医療

「脊髄鎮痛法・神経ブロック」

佐賀県医療センター好生館 緩和ケア科

小杉 寿文

2021年11月6日 進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー

脊髄鎮痛法・神経ブロック

佐賀県医療センター好生館 緩和ケア科

小杉寿文



Saga-Ken Medical Centre Koseikan
Since 1834

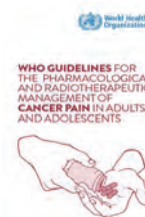
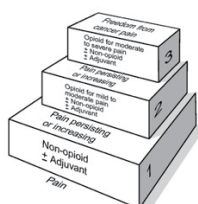
WHO方式 がん性疼痛治療ガイドラインの改訂2018年

WHO方式 がん性疼痛治療の5原則(1986年)

- ◆経口で (by mouth)
- ◆決められた時間に (by the clock)
- ◆段階的に (by the ladder)
- ◆個々の患者に見合った量で (for the individual)
- ◆個々の患者に見合った細かい配慮
(with the attention to the detail)



「段階的に (by the ladder)」が削除され
4原則に



それから2年後

- ◆ WHO方式がん性痛治療で71%のがん患者の痛みが1/3に軽減

Ventafriidda V. Cancer 1987;59:850-856

あれから10年

- ◆ 2118名のがん性痛患者に対してWHO方式がん性痛治療、76%は良好にコントロールできた

Validation of the World Health Organisation guidelines for cancer pain relief: A 10 year prospective study. Pain 63:65-76, 1995

→8%で神経ブロック、3%で神経破壊、3%で脊髄鎮痛法（硬膜外およびくも膜下鎮痛法）が必要であった

- ◆ 本邦でがんによる死亡者数は37万人
50%に痛みが出るとして、18.5万人
約14,800人に神経ブロック
約5,550人に神経破壊や脊髄鎮痛法の適応

- ◆ 残り20%(37,000人) の患者は痛みでのたうち回っているのか？

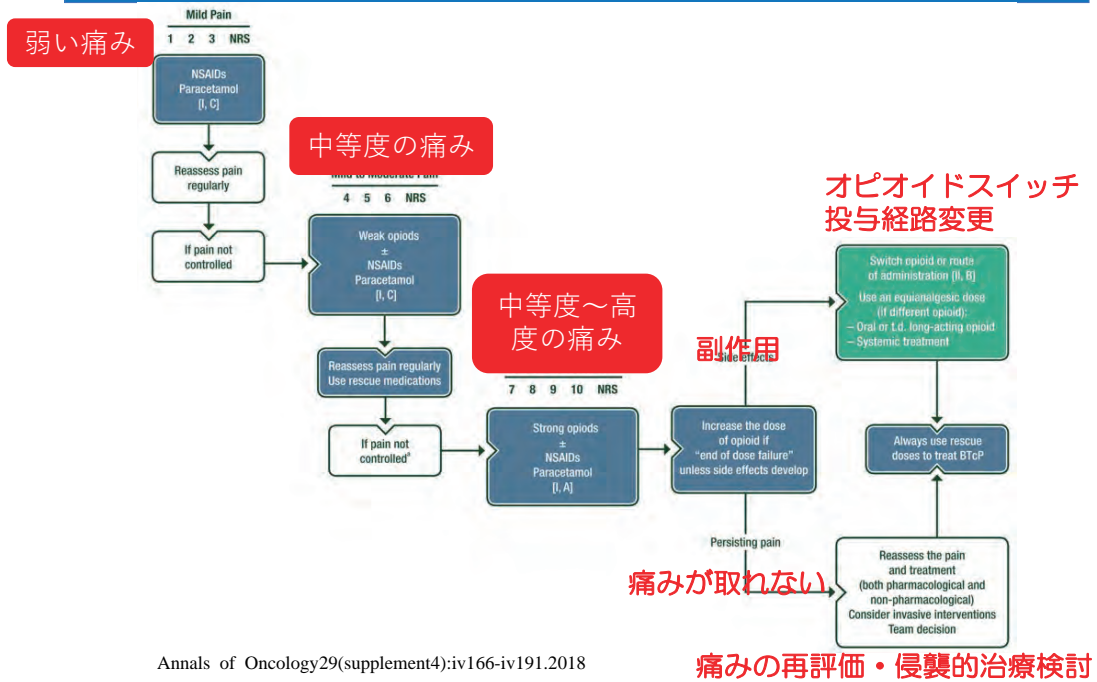


★WHO疼痛ラダーの改変時期か？

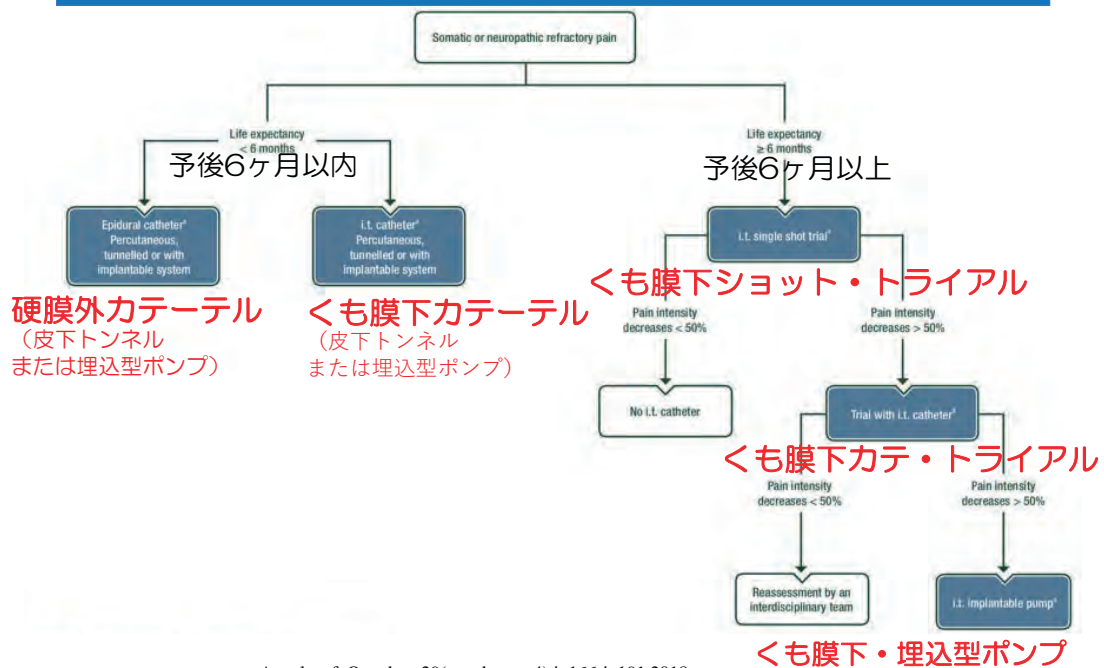
- WHO方式がん疼痛治療法は世界中に多くの利益をもたらした
70-90%の除痛、普及
- がん患者は経口以外の投与経路や、インターベンションも必要としている
- 激しい痛みの場合にはStep I や II からで良いのか？ J Clin Oncol 2004;22:1975-1992
- 激しい痛みの場合Step IIIから始めた方が良い場合がある
- ルーチンでStep II を使うのは明らかに良くない
- 侵襲的痛み治療も積極的検討されるべきであり、最期のとっておかない！

IASP Clinical Updates VolXIII, No5 December 2005

ESMOのがん性疼痛治療ガイドライン 2018

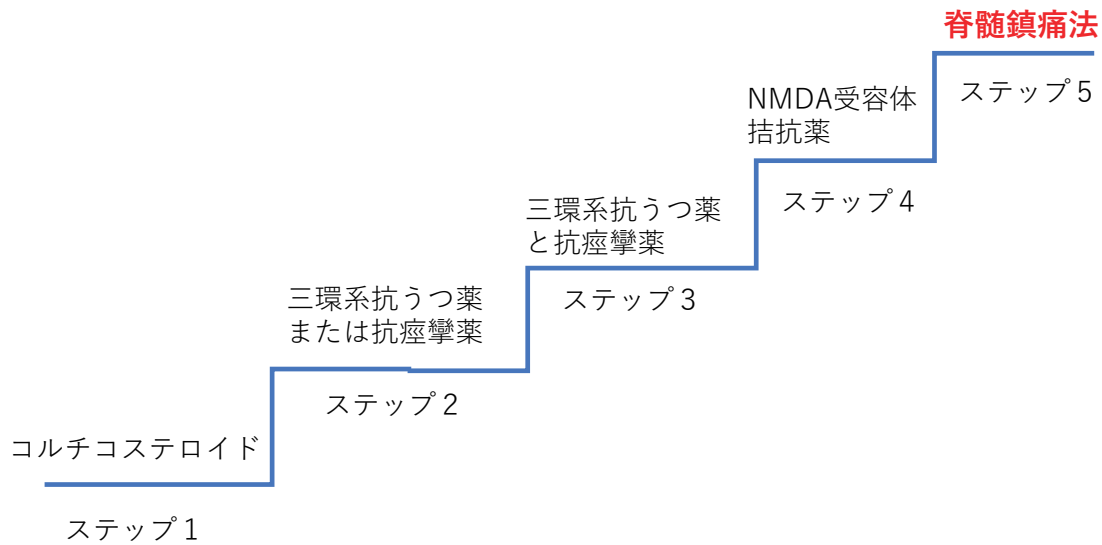


ESMOのがん性疼痛治療ガイドライン2018 難治性の体性痛または神経障害性疼痛



神経障害性疼痛に対する鎮痛補助薬

トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント第2版2010



脊髄鎮痛法 Spinal Analgesia 硬膜外鎮痛法とくも膜下鎮痛法

	利点	欠点
硬膜外	手軽、施行施設多い 手技に慣れてい	効果にムラ 薬液投与量多い・交換頻度多い ランニングコスト大 硬膜外感染分かりづらい
くも膜下	効果確実 薬液投与量少ない 交換頻度少ない ランニングコスト小 髄液検査容易	施行施設少ない 手技や調整にコツが必要 承認薬少ない(在宅含む) 承認デバイスの問題

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT

- 適応** *難治性痛（がん性痛、海外では非がん慢性痛にも使用）
*オピオイドの副作用で治療困難
- 利点** *少ない薬液で確実な鎮痛効果（経口オピオイドの100分の1）
*全身投与に比べて副作用が少ない
*経済的
- 合併症** *オピオイドの副作用
*尿閉（19～24%）
*創感染12%
*髄膜炎（2～3%）
*カテーテルトラブル（5～18%）
*性機能障害（25%）
*硬膜穿刺後頭痛（0～31%）
*肉芽形成 1年で0.04%、6年で1.15%

日本ペインクリニック学会・がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン2014

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT

- 合併症** The British Pain Society
- 薬剤関連：中断または過量投与による死亡例報告あり！
ITDD (intrathecal drug delivery) vs SCS
埋め込み1ヶ月 0.39% vs 0.09%
埋め込み1年 3.89% vs 1.36%
(呼吸抑制、中枢神経抑制が原因)
 - 手技/装置関連：重篤なものはまれ
手技関連発生率 0.29件/患者・年
カテーテル関連発生率 0.05件/患者・年
(カテーテルキンク、接続外れ、装置移動ずれ、ポンプ故障、プログラムエラー、充填エラー)
 - 感染：髄膜炎（2.3～15.4%）、創感染（4.2～8.8%）
非がん慢性疼痛の場合：髄膜炎（0～4%）、創感染（0～22%）
 - 神経障害：炎症性肉芽腫

Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults: an executive summary of the British Pain Society's recommendations for best clinical practice: British Journal of Pain • May2015

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT



IT鎮痛法は薬物治療で困難な痛みにも有効か？

エビデンスレベルⅡ

推奨度 A

IT鎮痛法は在宅でも安全に使用できるか？

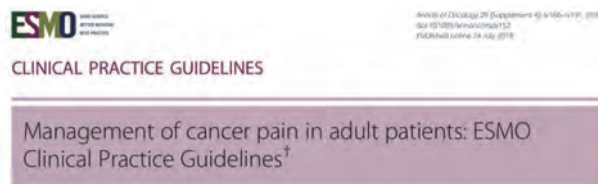
・50名のがん患者が、皮下ポートでも平均142日（7～584日）安全に使用できた。

エビデンスレベルV

推奨度 B

日本ペインクリニック学会・がん性痛に対するインターベンショナル治療ガイドライン2014

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT



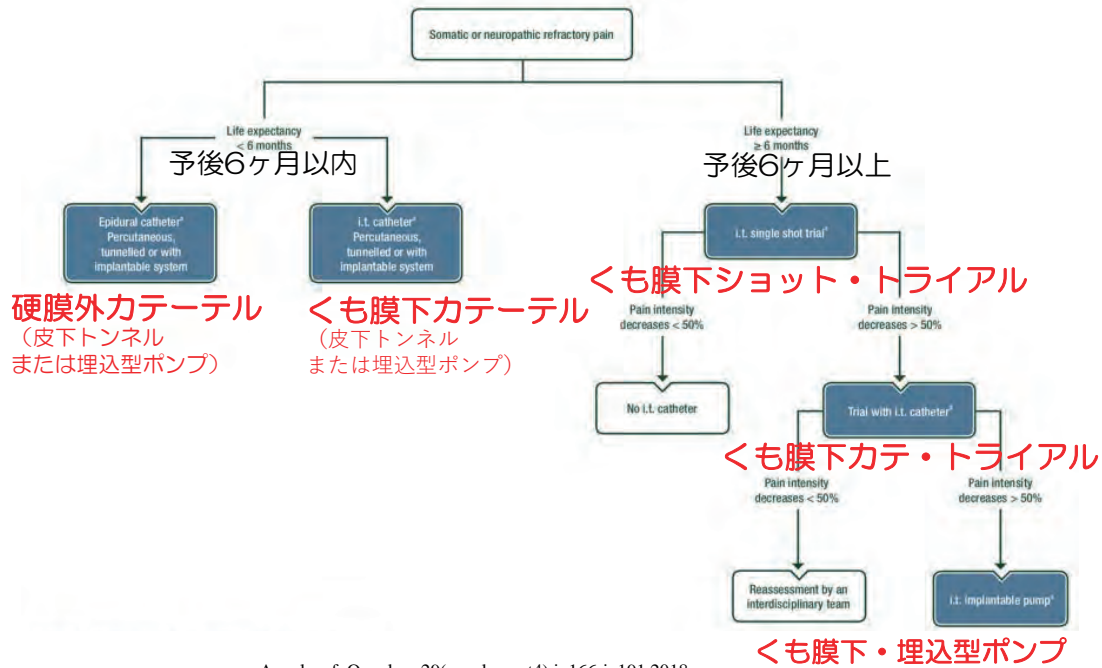
・10%のがん性疼痛はオピオイドの全身投与だけではとりきれない
→神経ブロックなどのインターベンションが必要

・オピオイド増量しても効果なく、スイッチしても効果なく、投与経路変更しても効果ない場合は、硬膜外ブロックまたはくも膜下鎮痛を検討

・推奨：脊髄鎮痛法はスキルのあるチームにより提供されることは、がん性疼痛治療の選択肢である（Ⅱ、B）

Annals of Oncology29(supplement4):iv166-iv191.2018

難治性体性の痛または神経障害性疼痛 ESMOがん性疼痛治療ガイドライン2018



くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT

症例 80歳代男性

#食道癌

#多発骨転移 (胸骨、右第6・左第8肋骨、Th10,Th12,L4)

#多発LN転移

意識清明だがベッド上臥床

寝返りで激しい疼痛

ヒドロモルフォン持続皮下注20mg/日 (=経口モルヒネ280mg/日)

ケタミン持続皮下注100mg/日

体動はゆっくり可能程度に鎮痛できた。

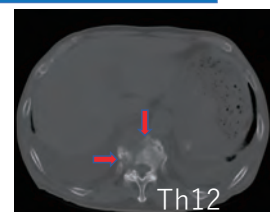
長時間座位は痛みが強く、また眠気があり、ライフワークの古文書整理ができない

くも膜下鎮痛導入Th8付近にカテーテル先端

モルヒネ2mg/日+プピバカイン5mg/日

→モルヒネ7mg/日+プピバカイン17mg/日程度で座位でパソコン可能

(ヒドロモルフォンとケタミンは漸減中止)



くも膜下鎮痛法を用いた骨転移の 痛みのマネージメント

原賀勇壮,小杉寿文,ら : 緩和・支持・心のケア合同学術大会2020.8.9-10

方法:後ろ向きコホート研究

調査期間:2013年4月~2019年11月

くも膜下鎮痛法群

骨転移を有し、くも膜下鎮痛法実施した症例中、痛み、
予後指数、生命予後日数を評価できた症例

対象群

くも膜下鎮痛法未実施症例

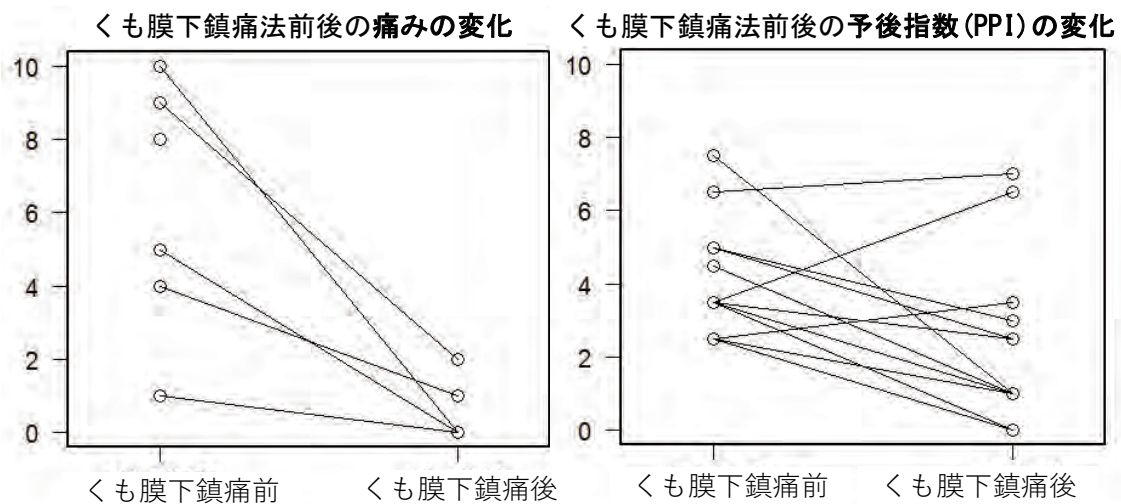
患者背景

clinical variables	くも膜下 鎮痛なし (N=38)	くも膜下 鎮痛あり (N=12)	P-value
性別			0.067
F	17 (44.7)	9 (75.0)	
M	21 (55.3)	3 (25.0)	
原発巣			0.496
胃	4 (7.1)	1 (8.3)	
子宮	6 (15.8)	3 (25.0)	
腎臓	3 (7.9)	1 (8.3)	
前立腺	11 (29.0)	1 (8.3)	
直腸	9 (23.7)	3 (25.0)	
肺	4 (10.5)	1 (8.3)	
卵巣	0 (0.0)	1 (8.3)	
膵臓	1 (2.6)	1 (8.3)	
原発巣:カテゴリー			1.000
呼吸器	4 (10.5)	1 (8.3)	
泌尿器・生殖器	20 (52.6)	6 (50.0)	
膵・消化管	14 (36.8)	5 (41.6)	

患者背景

clinical variables	くも膜下鎮痛なし (N=38) median(range)	くも膜下鎮痛あり (N=12) median(range)	P-value
年齢	66.5 (41.0, 91.0)	59.5 (34.0, 80.0)	0.095
final PPI	3.5 (0, 11.0)	3.5 (2.5, 7.5)	0.337
基準日～術後の評価日 (日)	-	6.5 (3.0, 17.0)	-
基準日～手術日 (日)	-	1.5 (0.0, 7.0)	-
基準日～死亡日 (日)	19.0 (2.0, 90.0)	59.0 (21.0, 290.0)	0.001

結果



Clinical variables	N	くも膜下鎮痛前	N	くも膜下鎮痛後	P-value	前後の差の平均
PPIの変化	12	4 (3, 8)	12	2 (0, 7)	0.035	-1.75
痛み	10	10 (1, 10)	9	0 (0, 2)	0.016	-6.57
PPS score	12	40 (20, 50)	12	55 (40, 60)	0.016	12.5

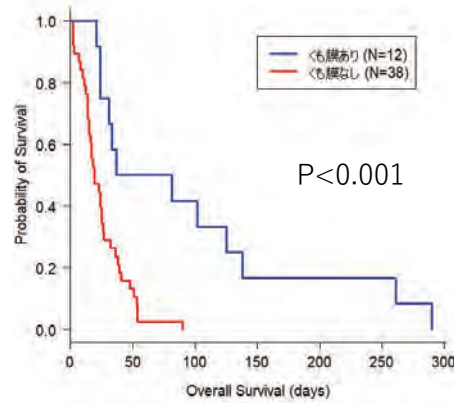
ウィルコックスの符号付き順位和検定

結果

くも膜下鎮痛あり (N=12) くも膜下鎮痛なし (N=38)

生存期間中央値 (日) : 基準日～死亡日	59 (21, 290)	19 (4, 90)
--------------------------	---------------	-------------

* median (range)



予後予測が同じ患者を比較して、くも膜下鎮痛法を導入した方が有意に予後が延長している

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT

くも膜下鎮痛で予後延長効果

高い鎮痛効果と副作用軽減で予後延長

埋め込み6ヶ月後の生存率

IDDS (implantable intrathecal drug delivery system) vs Cont.

53.9% vs 37.2% $p=0.06$

Smith TJ, et al. Randomised clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. J Clin Oncol 2002;20(19):4040-4049.

くも膜下鎮痛法 Intrathecal Analgesia: IT

IDDSが本邦でも2020年承認、2021年秋薬価収載予定
SynchroMed II（日本メドトロニック社）
適応：がん性疼痛と非がん慢性疼痛



くも膜下鎮痛法 まとめ Intrathecal Analgesia: IT

- 確実な鎮痛効果、副作用軽減、コスト軽減
- どうしようもなくなってから、他に手段がなくなってから、全身状態が悪くなってから施行するべきではない
- 元気な状態で導入して、質の高い生活を保障することができる
- オピオイドの副作用がないため、仕事に復帰、生活を充実
- 長期間使用できる利点
- 予後延長効果もあるのではないか？
- 痛みが原因での終末期鎮静が不要
- IDDSが本邦でも使用可能となる

II. がん疼痛・呼吸困難・ せん妄の体系的治療

「がん疼痛」

東北大学病院 緩和ケアセンター

田上 恵太

2021年11月6日進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー

厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業

「がん患者の療養生活の最終段階における体系的な苦痛緩和法の構築に関する研究」班

Ⅱ. ① がん疼痛の体系的治療

東北大学病院 緩和ケアセンター

東北大学大学院 医学系研究科 緩和医療学分野

田上 恵太 (たがみ けいた)

痛みの体系的治療整備に向けた背景

一般には7～9割のがん疼痛は症状緩和可能とされているが

- ・ がん拠点病院でも約3割の痛みは中等度以上(NRS \geq 4)の状況
また客観的に見ても約2割は十分に症状に対応されていない
(厚労科研細川班)
- ・ 遺族の約3割は痛みが少なく過ごせたと思えない
(平成29年がん患者の療養生活の最終段階における実態把握事業)

なぜ痛みが緩和されていないか

- がん疼痛への対応が不十分：標準的治療の過少治療
一般的に行われている標準的治療がん疼痛の質が不十分
緩和ケアの専門家が行う治療が専門家以外の治療内容に反映されていない
現状の専門家によるがん疼痛の症状緩和が、どの程度有効なのか情報が無い
- 難治性がん疼痛である、対処が難しい時がある
(有害事象を合併するときなど)

今回の対策案

- がん疼痛への対応が不十分：標準的治療の過少治療
⇒
専門家が実臨床で行う治療内容の推奨の形（アルゴリズム）を明示する
そのために必要な調査もある！！
アルゴリズムに沿ったがん疼痛の薬物療法でどの程度の割合&期間で治療目標に達するか
- 難治性がん疼痛である、対処が難しい時がある
⇒
どんな痛みが難治性か？因子は？その時の対応策とその結果のデータ蓄積

がん疼痛の体系的治療構築のために…

- ① がん疼痛標準治療のアルゴリズム構築
- ② がん疼痛治療の実態調査 + ①アルゴリズムの有効性検証
(+がん疼痛治療に関するAIの教師データ蓄積)

①がん疼痛標準治療のアルゴリズムの対象

緩和ケアの専門家が居ない施設でも、

緩和ケアの専門家が行うがん疼痛治療を提供したい

- ・ 一般病院、療養病床
- ・ 在宅療養支援診療所、施設(GH、サ高住、有料老人ホーム?)

がん疼痛の標準治療の明示と鎮痛薬の過少治療の予防

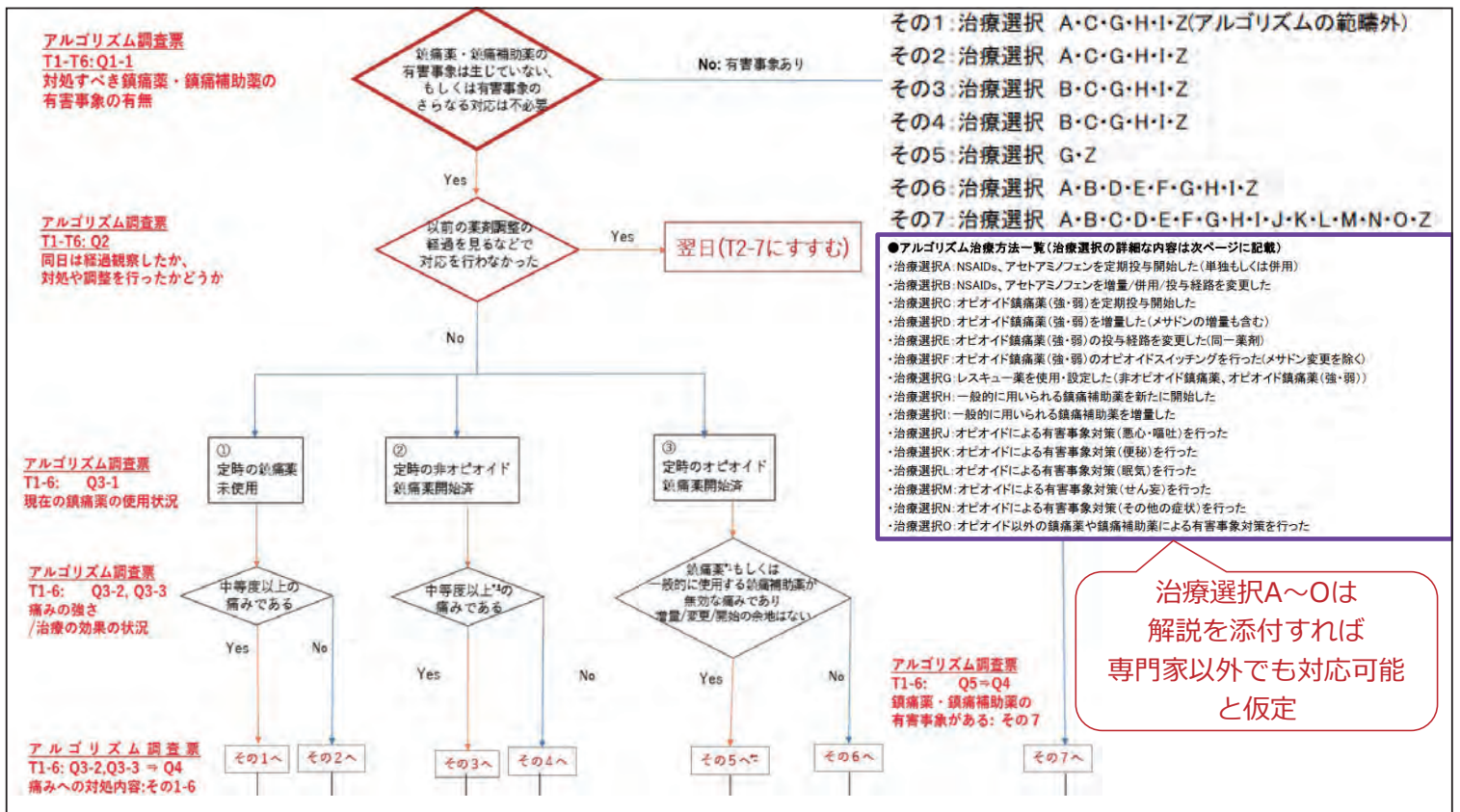
- ・ 鎮痛薬の調整方法（用量やタイミング）の明示
- ・ 副作用対策の明示の明示

約4か月かけて内容とアルゴリズムのフローを構築

構成員 たがみ (東北大学)
 石木寛人 (NCCH)
 清水正樹 (京都桂病院)
 小杉和博 (NCCEH)
 西島 薫 (神戸大学)

オンコロジスト 井上 彰 (東北大学)
 下井辰徳 (NCCH)
 大内康太 (東北大学)

サポーター 里見絵理子 (NCCH)
 宮下光令 (東北大学)
 森田達也 (聖隷三方原病院)
 加藤雅志 (NCCH)



Q3その日の対応(アルゴリズムによる治療選択の決定と対応) ※複数回実施した場合は複数選択可					
Q3-1 現在の鎮痛薬の使用状況. アルゴリズム内の①②③で選択					
①定時の鎮痛薬未使用		②定時の非オピオイド鎮痛薬開始済		③定時のオピオイド鎮痛薬開始済	
Q3-2中等度の痛みである		Q3-2中等度の痛みである		Q3-3鎮痛薬 or 一般的な鎮痛補助薬が無効な痛みで増量/変更/開始の余地はない	
Yes	No	Yes	No	Yes	No
その1	その2	その3	その4	その5	その6
Q4行ったアルゴリズム内の対応をA-Zから選択. A-Z中の治療選択に当てはまれば○(複数対応した場合、各番号)					
1. ABCDEFGHIJKLMNOPZ	●アルゴリズム治療方法一覧(治療選択の詳細な内容は次ページに記載)				
2. ABCDEFGHIJKLMNOPZ	・治療選択A: NSAIDs, アセトアミノフェンを定期投与開始した(単独もしくは併用)				
3. ABCDEFGHIJKLMNOPZ	・治療選択B: NSAIDs, アセトアミノフェンを増量/併用/投与経路を変更した				
4. ABCDEFGHIJKLMNOPZ	・治療選択C: オピオイド鎮痛薬(強・弱)を定期投与開始した				
5. ABCDEFGHIJKLMNOPZ	・治療選択D: オピオイド鎮痛薬(強・弱)を増量した(メサドンの増量も含む)				
	・治療選択E: オピオイド鎮痛薬(強・弱)の投与経路を変更した(同一薬剤)				
	・治療選択F: オピオイド鎮痛薬(強・弱)のオピオイドスイッチングを行った(メサド)				
	・治療選択G: レスキュー薬を使用・設定した(非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮				
	・治療選択H: 一般的に用いられる鎮痛補助薬を新たに開始した				
	・治療選択I: 一般的に用いられる鎮痛補助薬を増量した				
	・治療選択J: オピオイドによる有害事象対策(悪心・嘔吐)を行った				
	・治療選択K: オピオイドによる有害事象対策(便秘)を行った				
	・治療選択L: オピオイドによる有害事象対策(眠気)を行った				
	・治療選択M: オピオイドによる有害事象対策(せん妄)を行った				
	・治療選択N: オピオイドによる有害事象対策(その他の症状)を行った				
	・治療選択O: オピオイド以外の鎮痛薬や鎮痛補助薬による有害事象対策を行った				
	・治療選択Z: 上記以外の痛みへの治療を行った(アルゴリズムの範疇外)及び、鎮痛薬もしくは一般的に使用する鎮痛補助薬が無効な痛みであり、増量/変更/開始の余地はない、難治性疼痛への対応が必要な時(アルゴリズムの範疇外: その5)				

治療法Zを選択する割合を調査
⇒
大多数がZ以外で対応可能であれば
適切な対応フロー & 解説で
専門家以外でも対応できるはず!

がん疼痛の体系的治療構築のために...

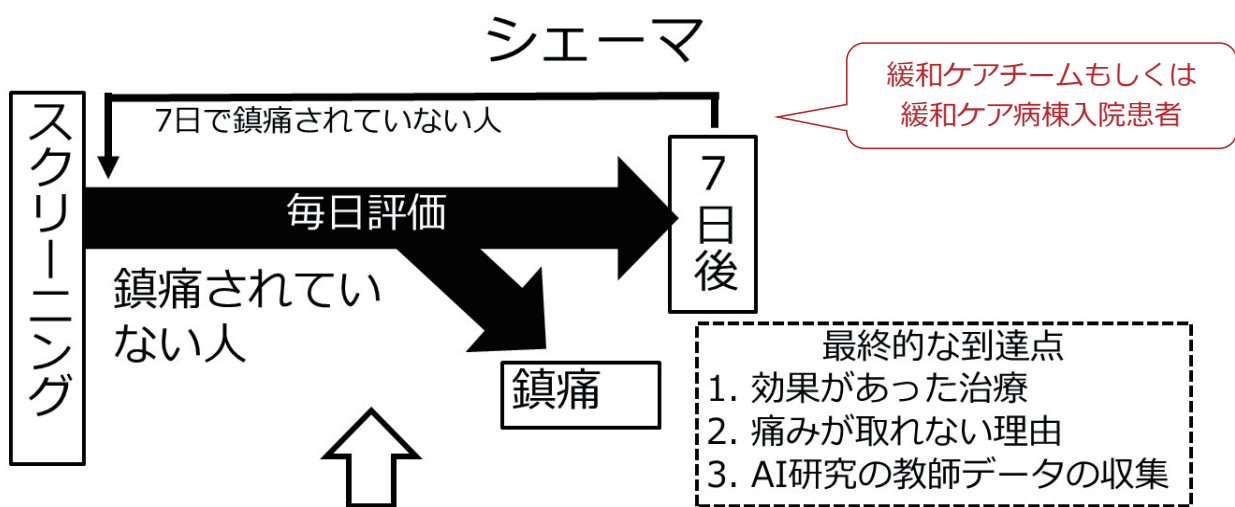
- ① がん疼痛標準治療のアルゴリズム構築
- ② がん疼痛治療の実態調査 + ①アルゴリズムの有効性検証
(+がん疼痛治療に関するAIの教師データ蓄積)

② がん疼痛治療の実態調査：内容

緩和ケアの専門家(緩和ケアチーム・緩和ケア病棟)が
介入することでのがん疼痛治療の結果

- 実情の把握：対応内容と効果、難治性疼痛の実態解明など
- **どの程度の割合&期間**で治療目標に達するか
- **構築した標準的アルゴリズムにどの程度(%)沿っているか**
⇒**アルゴリズムの妥当性(一部有効性)を可能な限り検証**
- 将来的にAIによる痛み治療のアドバイスを実施するための教師データとなる基礎データの収集

② がん疼痛治療の実態調査：概要



- ・ 痛みの評価(緩和ケアチーム、病棟看護師)、診断など：連日、T0とEnd Point
 - ・ 対応内容の記載や吟味、アルゴリズムに沿っているかの評価、有害事象：連日
- ※項目内容は一部後方視的にも評価可能なものにする

- 「痛みの強さや鎮痛薬の副作用を鑑みて、
痛みの治療はこれで十分ですか？」 ⇒ **Noでエントリー**
- がん疼痛：「**最も対処が必要な痛みの病態**」
がん疼痛以外の痛みの対処が必要な場合は「痛みの病態・対処」のみ記載
- 「痛みの強さや鎮痛薬の副作用を鑑みて、
痛みの治療はこれで十分ですか？」 ⇒ **Yesで終了**
退院、転院、死亡した場合もその時点で終了：鎮痛未達成
- 再エントリー：T7で痛みの治療目標に達しなかった
+ 再度痛みの対処が必要になった、フォロー中に新たな痛みの病態が生じた

現在までに行っている解析結果の共有 (抜粋 & 記述統計)

調査参加 & 協力施設

- 東北大学病院
- 国立がん研究センター東病院
- 国立がん研究センター中央病院
- 聖隷三方原病院
- 京都桂病院
- 竹田総合病院

解析対象者：438 名

うち、症状緩和達成：385 名 (87.9 %)

うち、標準的治療アルゴリズム内で達成：343名 (78.3 %)

介入開始 7 日間以内に症状緩和達成：364 名(達成者内で94.5 %)

治療目標達成までの日数(中央値(四分位数)：3日間 (1 - 6)

痛み強さNRS 33% 減少達成までの日数(中央値(四分位数))

- 1日の中で最大の痛みの強さ：2日間 (1 - 5)

- 1日の平均の痛みの強さ：2日間 (1 - 3)

痛み強さNRS 50% 減少達成までの日数(中央値(四分位数))

- 1日の中で最大の痛みの強さ：4日間 (2 - 10)

- 1日の平均の痛みの強さ：2日間 (1 - 5)

オピオイド使用用量 (経口モルヒネ換算：中央値(四分位数))

⇒ 症状緩和達成 (350 名)：40 mg/日(20 - 84)

症状緩和未達成 (49 名)：60 mg/日(30 - 192)

※オピオイド未使用患者数 34名 (使用者用量データ欠損 1 名)

鎮痛補助薬の使用割合：116 名(31.7 %：解析対象者 365名)

⇒ 症状緩和達成 (103名, 88.8 %)

ガバペンチノイド(総使用 92名, 症状緩和達成 81名:88.0 %)

ステロイド (総使用 49名, 症状緩和達成 45名:91.8 %)

鎮痛薬の有害事象出現数：のべ109件(複数の有害事象出現患者有)

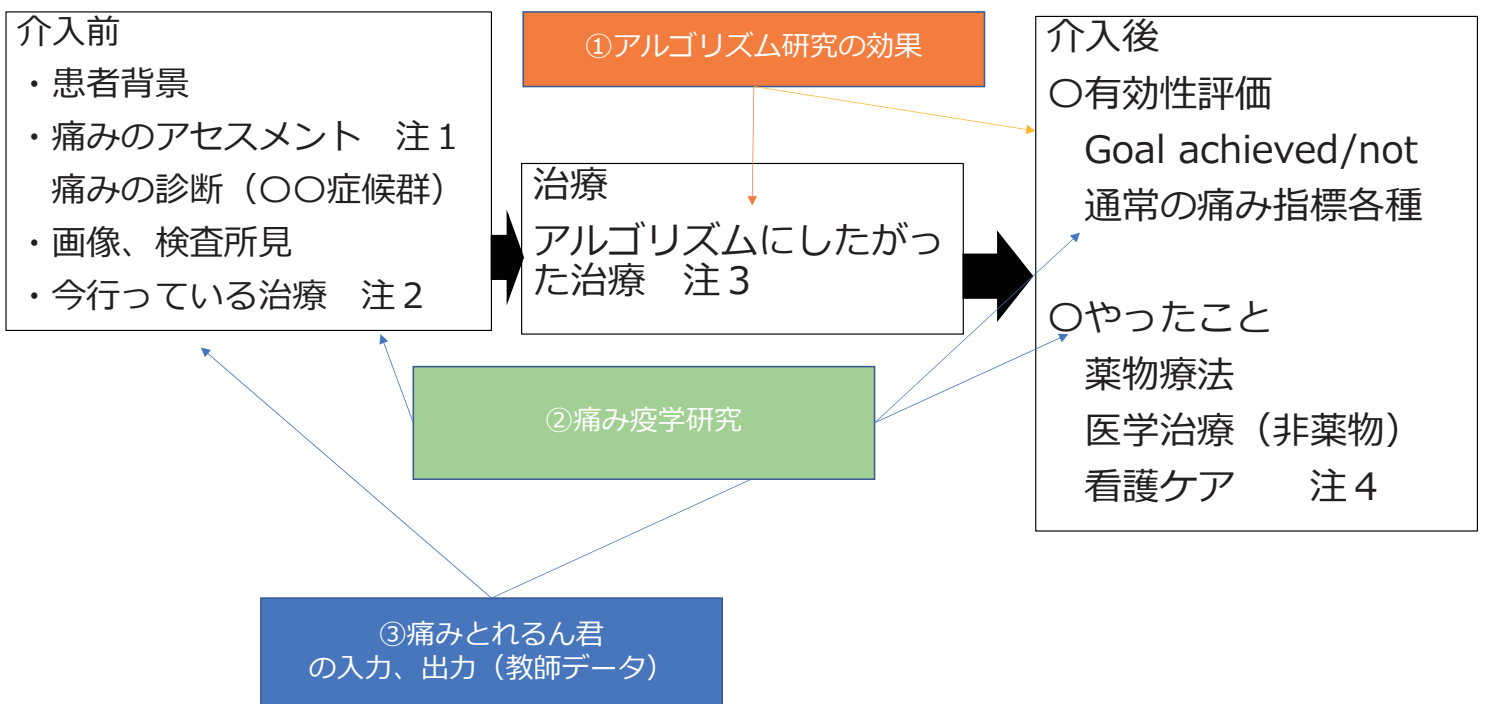
せん妄 28件、眠気 26件、便秘 21件、悪心・嘔吐 22件

がん疼痛の体系的治療(アルゴリズム)構築に向けて 現在さらに解析中・・・

Ex...

- オピオイドにはNSAIDs、アセトアミノフェンは併用すべきか
 - オピオイドを増量する場合はどの程度がよさそうか：内服、注射
 - 鎮痛や有害事象対策にオピオイドスイッチングを選択する割合
 - 鎮痛補助薬の使用割合、オピオイドとの併用割合
 - どの程度のオピオイド用量を使用している場合、鎮痛補助薬使用しているか
 - 行われている鎮痛薬の有害事象対策の内容
- など

AIデータ構造（森田先生ご提供）



がん疼痛の体系的治療(アルゴリズム)構築が 実臨床に寄与できる点

解析結果を体系的治療に落とし込み、マニュアル化することで…

約8割(79.3%)の方が症状緩和に成功した専門家の治療フローをもとに
どの臨床現場においても質の高いがん疼痛症状緩和が可能になる

- オピオイドの増量幅や鎮痛補助薬の選択基準の目安が提示されている
- 鎮痛薬の有害事象を生じた際の対処まで網羅されている

ただし、特殊な状況に応じた判断基準の落とし込みは不十分ではある

⇒ AIデータ構造の構築を行っていく(本調査でパイロットデータを収集)

ご静聴ありがとうございました！

ご質問などは、お気軽に下記までご連絡下さい！

東北大学大学院 医学系研究科 緩和医療学分野 田上恵太

Email:

keita.tagami.d7@tohoku.ac.jp

Facebook:

[/keita.genuine](https://www.facebook.com/keita.genuine)

Twitter:

[@keita_genuine](https://twitter.com/keita_genuine)

次にお目にかかるときは
webではなく顔の見える関係を
築けますように^^

II. がん疼痛・呼吸困難・ せん妄の体系的治療

「がん患者の呼吸困難」

聖隷三方原病院 緩和支援治療科

森 雅紀

進行がん患者の苦痛緩和のための医療者セミナー II. がん疼痛・呼吸困難・せん妄の体系的治療

がん患者の呼吸困難

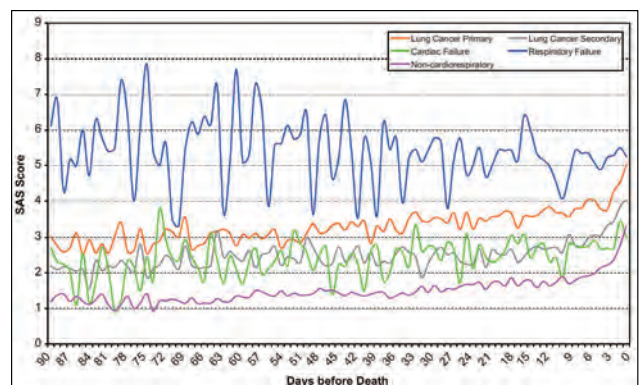
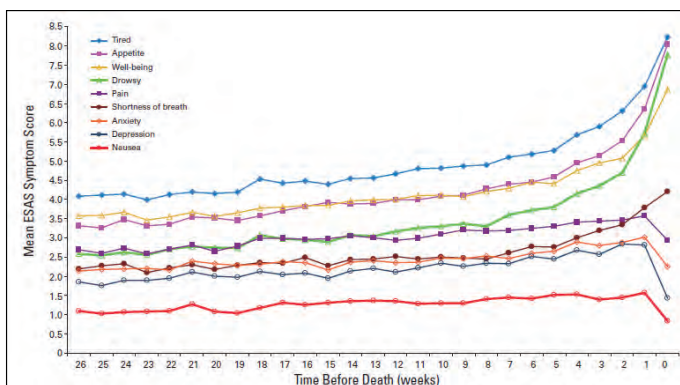
2021年11月6日

聖隷三方原病院 緩和支援治療科

森 雅紀

背景

- 進行がん患者において呼吸困難は頻度が高く（20-70%）、終末期に徐々に増悪
- 肺がん、PS不良、腹水のある患者では終末期呼吸困難をきたしやすい
- 死亡前数週間から数日の呼吸困難は「終末期呼吸困難」（terminal dyspnea, terminal breathlessness）と呼ばれ、専門的緩和ケアでも十分な緩和が困難



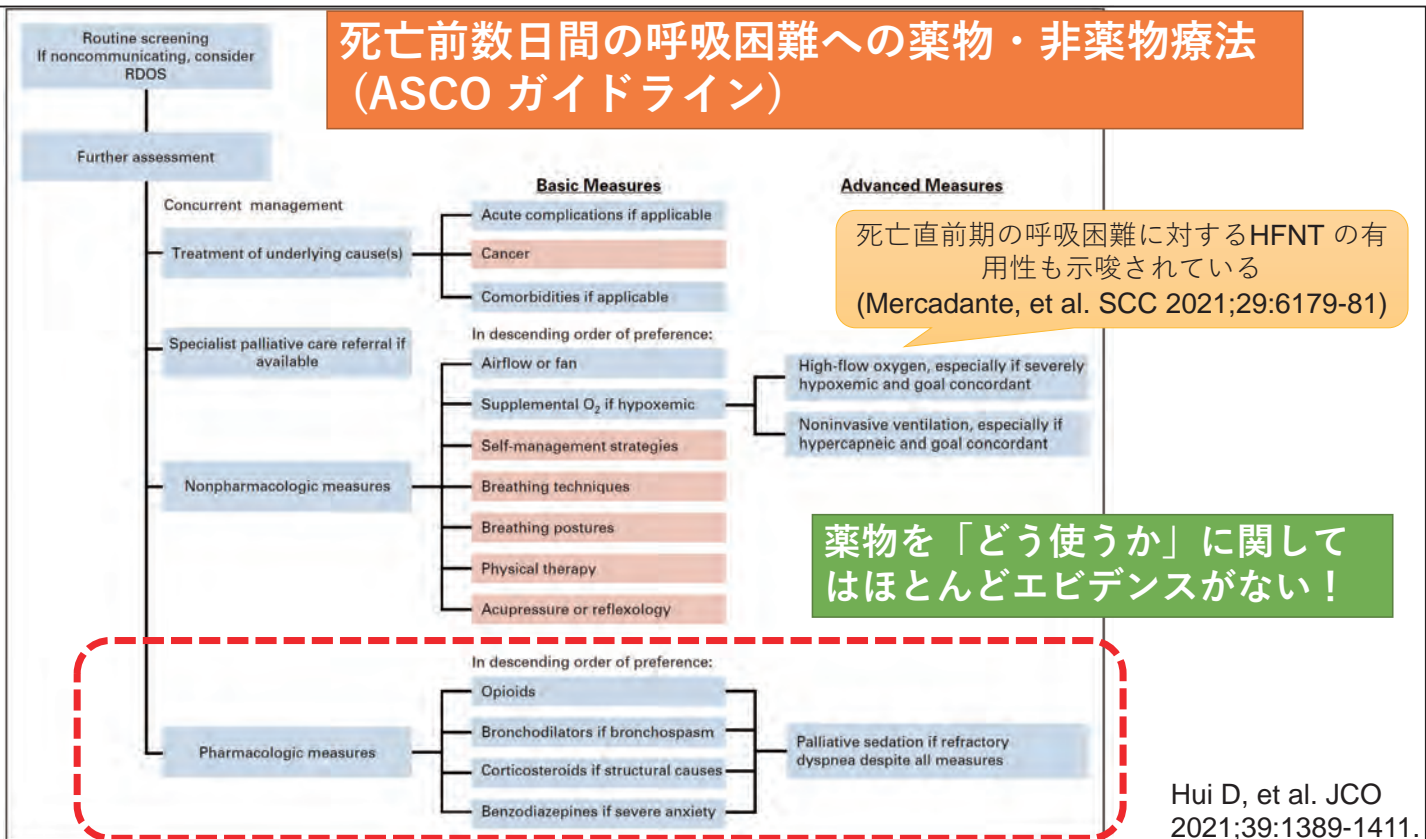
Seow H, et al. JCO 2011;29:1151-8. Currow DC, et al. JPSM 2010;39:680-690. Matsunuma R, et al. AJHPC 2021 Jul. Hui D, et al. ESMO Open 2020;5:e001038. Mori M, et al. ESMO Open 2020;5:e000603.

終末期呼吸困難の治療とケア目標

- 一般的に呼吸困難には、非薬物療法をした上で薬物療法が推奨
- 日本緩和医療学会から呼吸困難に関する診療ガイドラインが出版
- 終末期呼吸困難では、薬物療法に焦点が移る（鎮静薬の使用も含む）
- 国内の緩和ケア専門家は、患者背景・病態に応じて様々なオピオイド、ベンゾ、ステロイド、酸素を幅広く使用
- 患者・家族への看護ケアや共感的な関与は必須（Total breathlessness）
- 自然経過、合併症、薬物等で徐々に意識レベルが低下する
- 呼吸困難の程度とコミュニケーションが取れる程度のバランスに関して、個別の目標（individualized goals of care）の明確化が重要
- 呼吸困難が増悪するにつれ、症状緩和が優先される傾向にある
- 患者・家族の意向は、「Good deathとは何か」の認識にも左右される

Yamaguchi T, et al. JPM 2016;19:925-35. Yamaguchi T, et al. JPSM 2019;58:672-7. Matsuda Y, et al. BMJ SPC 2020;10:205-8. Suzuki K, et al. JPSM 2019;58:e3-5. Watanabe H, et al. JPSM 2019;58:e2-4. Kloke M. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v169-73. Mori M, et al. Palliat Med Reports 2020;1:42-49.

死亡前数日間の呼吸困難への薬物・非薬物療法 (ASCO ガイドライン)



終末期呼吸困難～未解決な課題

- 終末期呼吸困難terminal dyspnea (breathlessness)とは何か？
- 終末期呼吸困難の症状や辛さの程度をどう測定するか？
- 終末期呼吸困難に対して、オピオイドや他の薬物は効果的で安全か？
- オピオイド注はどのようにTitrationすればよいか？上限はあるか？
- 治療が最も奏功するのはどのような患者か（予測因子は何か）？
- 最も効果のある非薬物療法は何か？
- 治療目標などどう定めればよいか？目標未達成時はどう対応するか？
- 有望な新規治療はあるか？
- 呼吸困難に伴う家族のつらさにはどう対応すればよいか？

Mori M, et al. ESMO Open 2020;5:e000603.

終末期呼吸困難：暫定的な定義と経過

終末期呼吸困難TD (死亡前数週間～数日)

安静時呼吸困難

→オピオイドの開始漸増

Pre-Refractory TD

効果不十分・副作用等でそれ以上のオピオイド増量が悩ましい時

- オピオイドを慎重に漸増
- モルヒネに変更
- 少量Bz追加(ミダゾラム等)

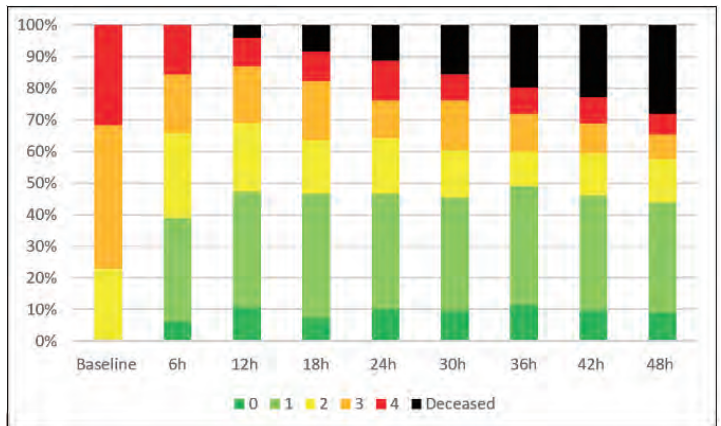
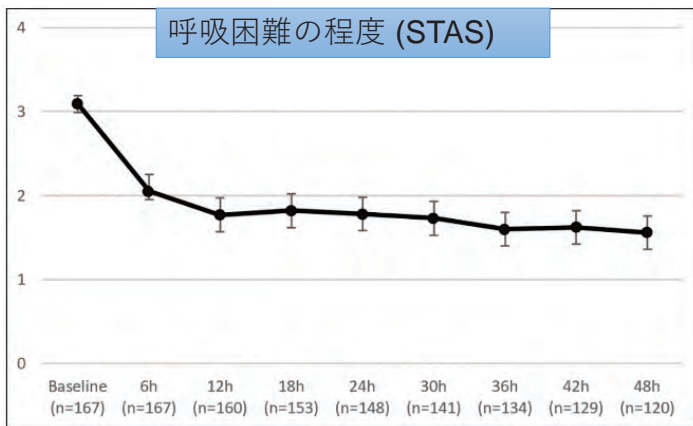
Refractory TD

治療抵抗性の判断

- 苦痛緩和目的の鎮静

終末期呼吸困難に対するモルヒネ持続注

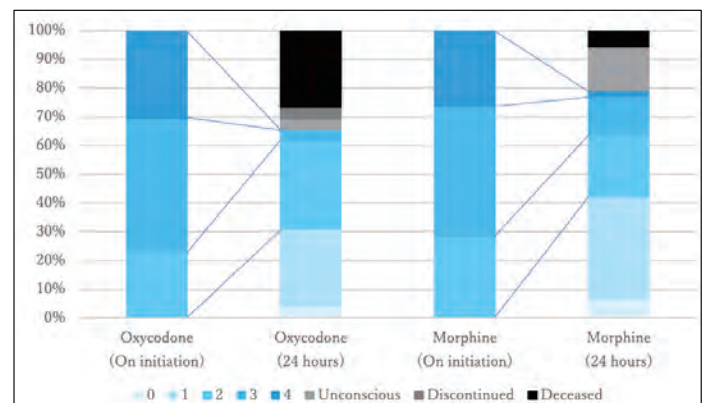
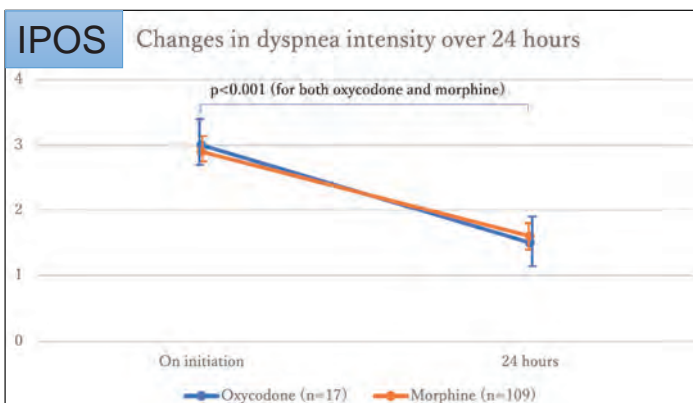
- デザイン：多施設前向きコホート研究（J-FIND1）
- 対象：終末期呼吸困難を有するがん患者167人 (ECOG PS=3-4, OS中央値=4日)
- モルヒネ開始後24時間以内に約半数の患者で呼吸困難STAS軽減
- 専門的緩和ケアにもかかわらず、30-40%で呼吸困難持続



Mori M, et al. SCC 2020;28:3051-60.

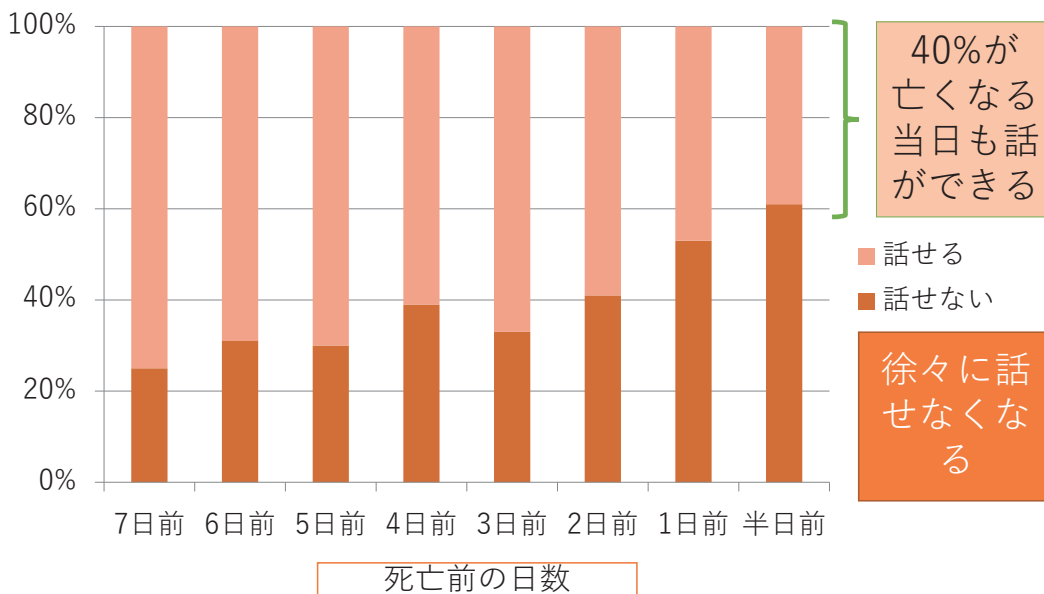
終末期呼吸困難に対するオキシコドン持続注

- デザイン：多施設前向きコホート研究（EASED）
- 対象：終末期呼吸困難を有するがん患者164人 (ECOG PS=3-4, OS中央値=5日)
- オキシコドン、モルヒネ群ともに24時間後に呼吸困難IPOS軽減、群間差なし
- オキシコドン持続注開始後24時間以内に約30%で呼吸困難軽減、副作用わずか
- 専門的緩和ケアにもかかわらず、30%超で呼吸困難持続



Mori M, et al. JPSM 2020 Dec 5.

死亡直前期のコミュニケーション いつまで話ができるか

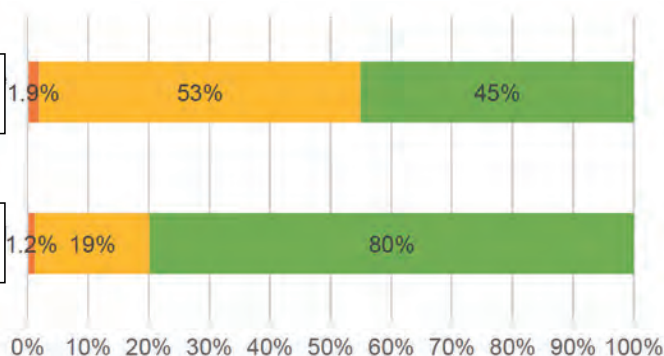


Hui D, et al. JPSM 2015;50:488-94.

個別化した治療・ケア目標

- PCUで終末期呼吸困難に苛まれた患者の遺族477人対象の調査(J-HOPE4)
- 終末期呼吸困難の治療・ケアにおける症状緩和とコミュニケーションのバランスに関する意向

適切な緩和ケアにもかかわらず呼吸困難が中等度ある場合 (n=374)



- 苦しくても、しっかり会話ができるように
- 苦しくても、簡単な会話ならできるように
- 完全に会話ができなくなっても、苦しめないように

終末期呼吸困難における望ましい目標は、個人により異なる。呼吸困難の程度とコミュニケーションの程度を加味した、アウトカム指標の開発が必要。

Mori M, et al. Palliat Med Reports 2020 Vol 1.1

呼吸困難とコミュニケーションのバランスを加味したアウトカム指標案

呼吸困難IPOS* (患者の生活への支障)

- 0 = 全くない
- 1 = 少し
- 2 = 中くらい
- 3 = とても
- 4 = 耐えられないくらい

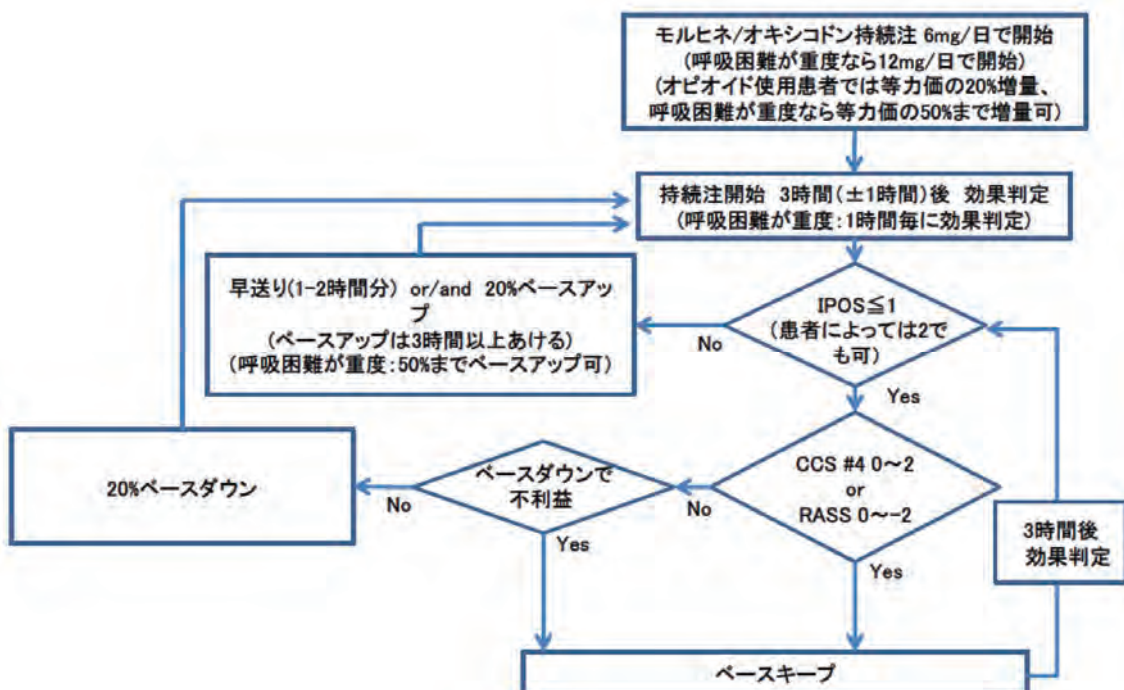
Communication Capacity Scale, 第4項目 (CCS #4)

- 0 = 自発的に、意味明瞭な、複雑な表現が可能
- 1 = 自発的に、意味明瞭な表現は可能だが単純な内容のみ
- 2 = 自発的な表現可、ややつじつまが合わない
- 3 = 明らかにつじつまが合わない、促しても意味のある言語表現不可

(*IPOS・STAS #2 はほぼ代替可)

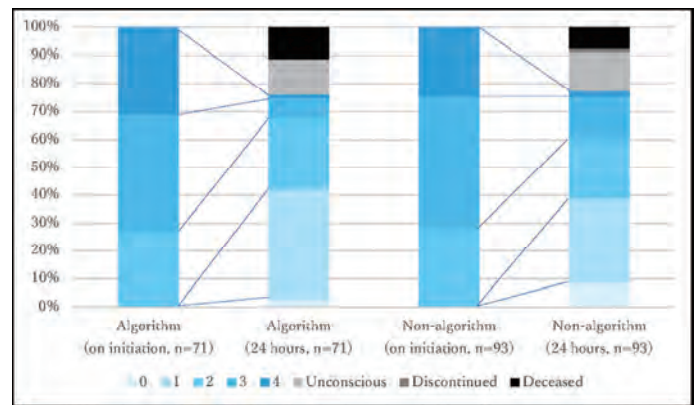
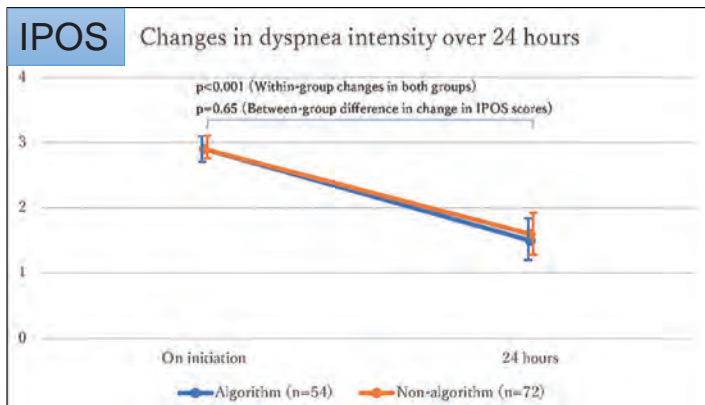
	呼吸困難がないか軽度のみ (IPOS=0-1)	中等度の呼吸困難 (IPOS=2)	重度の呼吸困難 (IPOS=3-4)
しっかりコミュニケーション可 (CCS #4=0)	Complete relief (CR)	Partial relief (PR)	Persistent dyspnea (PD)
少しコミュニケーション可 (CCS #4 =1-2)			
コミュニケーションできない (CCS #4=3)	Unable to communicate (UC)		

オピオイド持続注のアルゴリズム (EASED)



オピオイド持続注アルゴリズム：実施可能性と効果

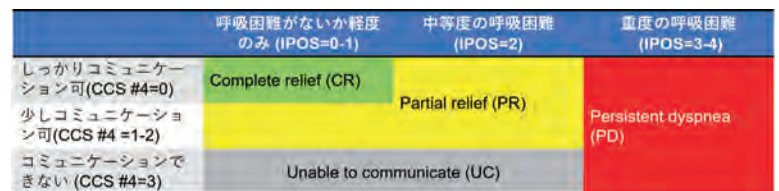
- デザイン：多施設前向きコホート研究（EASED）
- 対象：終末期呼吸困難を有するがん患者164人 (ECOG PS=3-4, OS中央値=5日)
- アルゴリズム使用群・非使用群ともに24時間後に呼吸困難IPOS軽減、群間差なし
- アルゴリズム群では24時間以内に40%で呼吸困難軽減
- 専門的緩和ケアにもかかわらず、30%超で呼吸困難持続



Mori M, et al. JPSM 2021 May 13.

オピオイド持続注の効果 バランスを加味したアウトカム

重度の呼吸困難(IPOS \geq 3)のある患者において、オピオイド開始の24時間後のバランスを加味したアウトカム

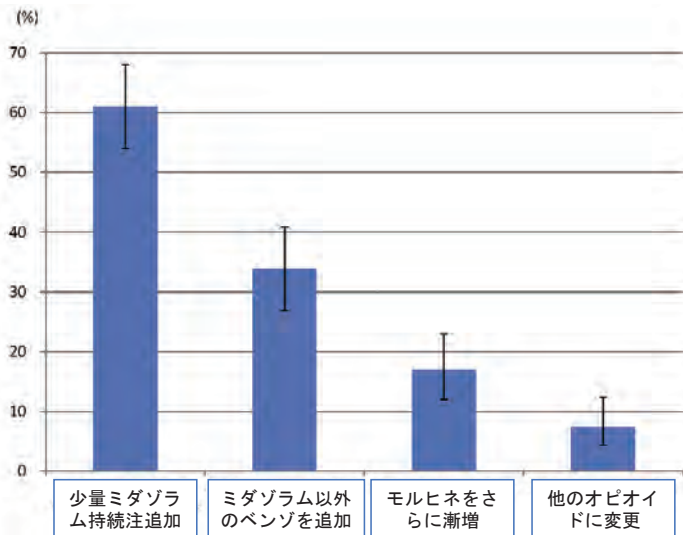


	全体 (n=106)	アルゴリズム使用群 (n=45)	アルゴリズム非使用群 (n=61)	P
Complete relief	10 (9.4%)	4 (8.9%)	6 (9.8%)	0.60
Partial relief	48 (45%)	23 (51%)	25 (41%)	
Persistent dyspnea	20 (19%)	6 (13%)	14 (23%)	
Unable to communicate	28 (26%)	12 (27%)	16 (26%)	

Mori M, et al. JPSM 2021 May 13.

終末期呼吸困難に対する”セカンドライン”の治療

- 国内の緩和ケア専門家268人対象の全国調査
- 想定症例: 「モルヒネ持続注増量にても重度の呼吸困難を有する終末期がん患者」
- 副作用等でそれ以上の増量が悩ましい時の次の一手は？

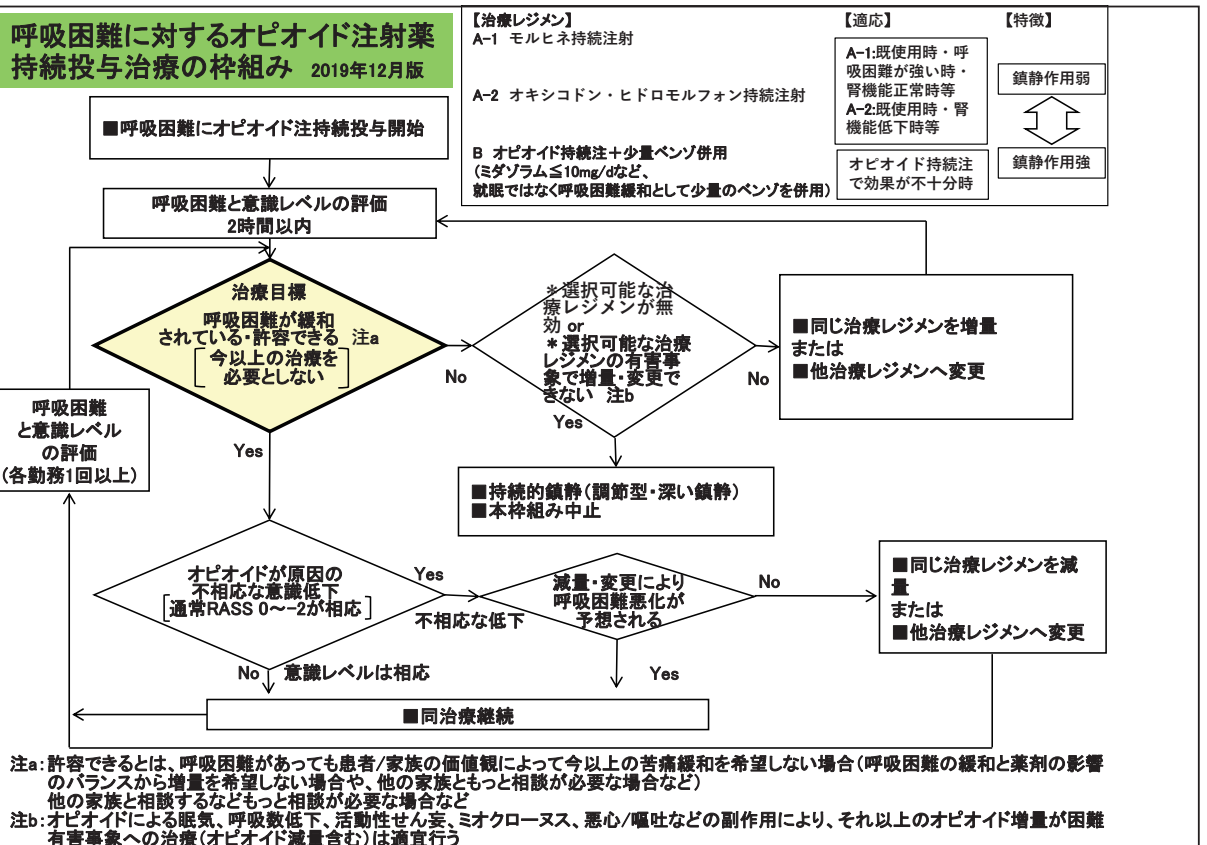


- 計189人 (71%)が回答、115人(61%)が、しばしば・非常にしばしば少量ミダゾラムを追加
- ミダゾラム開始量：中央値10 mg/日 (IQR: 5, 10)
- 1/3の医師がモルヒネに上限があると回答（それ以上上げてても効果がない）
- みなし上限量:
 - Opioid-naïve : 30 mg/日 (IQR: 20, 40)
 - Opioid-tolerant : ベースから50%増量 (IQR: 50, 100)

オピオイド以外の薬物も含めた体系的治療が必要

Mori M, et al. JPSM 2019;58:e2-e5.

本研究班の体系的治療

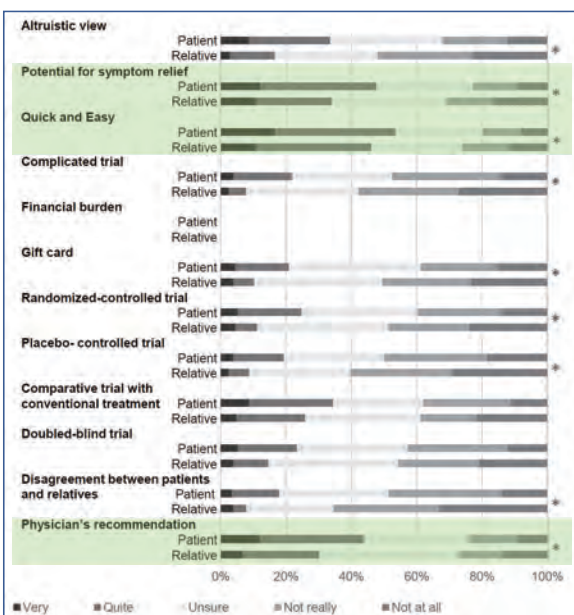


今後の展望

- 本研究班最終年度の課題
 - 体系的治療の実施可能性・効果・安全性の確認
- 臨床・教育・啓発における体系的治療の活用方法
 - 体系的治療のガイド作成、ガイドライン収載
 - 専門的緩和ケアへのアクセスが少ない施設・地域での実装普及➡改訂
- 研究の方向性
 - 多施設観察研究での治療法や、RCTの対照群として活用
 - 体系的治療の各段階において改善を加えていく→研究・実臨床でのPDCAサイクルを通じた専門的緩和ケアの深化へ

がん患者・家族にとって優しいRCTとは？

- がん患者206人とがん患者の家族206人対象の全国調査
- 呼吸困難のRCTの参加への希望と、その関連要因を探索



- 患者・家族とも23%がRCTへの参加希望あり
- 患者の40%、家族の32%が参加希望なし
- 終末期呼吸困難のRCTへの参加希望の関連要因:
 - 短期間で簡単な研究 (53%)
- 参加をためらう要因
 - プラセボ対照試験 (50%), 患者・家族間での参加への意見の不一致 (49%), 持続注 (47%)
- 家族より患者の方が参加希望が多かった
- 外来より入院の方が参加希望が多かった

→終末期呼吸困難でRCTをデザインするときは、侵襲が少なく、比較的短期間で終わるように留意し、患者・家族に十分説明することが必要

Suzuki K, et al. JPSM 2021 May 28

まとめ

- 終末期呼吸困難は、頻度が高く、苦痛が増悪する症状
- コミュニケーションとのバランスを加味しながら、オピオイド持続注をタイムリーかつ迅速に漸増していくことが重要
- 終末期呼吸困難を有する患者・家族に対して、共感的なケアと共に薬物の体系的治療を行うことで、症状緩和に繋がりをえる
- オピオイド漸増にもかかわらず持続する終末期呼吸困難を緩和するためには、体系的治療のさらなる改善が必要

II. がん疼痛・呼吸困難・ せん妄の体系的治療

「終末期の過活動せん妄」

聖隷三方原病院 ホスピス科

今井 堅吾

終末期がん患者の過活動せん妄

-向精神薬による体系的治療-

聖隷三方原病院 ホスピス科
今井堅吾

進行がん患者の過活動せん妄の特徴

■ 頻度が高い

進行がん患者: 約30%、死亡直前期: 88%
過活動/混合型: 50-70%

Caraceni A Cancer. 2000;89:1145-9
Lawlor PG JAMA. 2000;284:2427-9
Hosie A Palliat Med. 2013;27:486-98

■ 死亡直前期では不可逆の場合が多い

原因となる肝・腎不全、低酸素血症は改善せず進行性

■ 薬物治療のエビデンスが乏しく投薬方法が標準化されていない

コンセンサスがなく施設や医師ごとに異なる流儀

■ 患者・家族のQOLを低下させる

苦痛緩和のための鎮静の最も多い適応の一つ

Maltoni M J Clin Oncol 2012;30:1378-83
Claessens P J Pain Symptom Manage 2008;36:310-333

終末期せん妄の可逆性

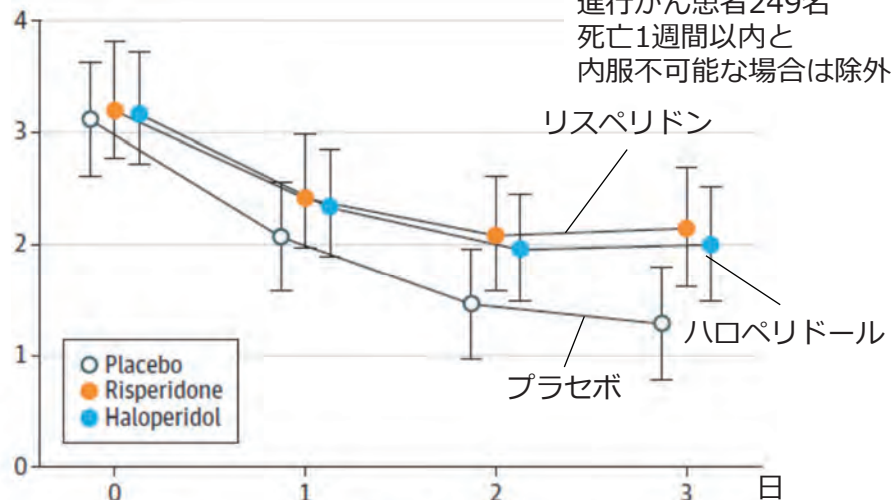
	回復可能性が高い	回復可能性が低い
典型的な原因	薬物 37% 高カルシウム血症 38%	低酸素血症 感染症 12% 肝不全、腎不全 10%以下
ケアのゴール	せん妄からの回復	せん妄症状の緩和
薬物療法	抗精神病薬を主原因治療	抗精神病薬にベンゾジアゼピン併用
ケアの内容	見当識障害の回復 生活リズムの補正 家族へのケア	不穏症状の緩和 睡眠確保 家族へのケア

上村 恵一 いのちの終わりにどうかかわるか 医学書院 一部改変
 Morita T J Pain Symptom Manage 2001;22:997-1006

死亡直前期でない中等度までのせん妄 まず非薬物療法を優先して行う

せん妄症状スコア

不穏
 コミュニケーション
 幻覚妄想
 各項目0-2の合計点



進行がん患者（死亡直前期は除く）のせん妄診断時に介入
 プラセボ(非薬物療法のみ)の方が抗精神病薬(非薬物療法)より
 せん妄症状が改善傾向

Agar MR, et al. JAMA intern Med 2017;1:177:34-42

せん妄に対する非薬物療法

- せん妄を惹起する**薬剤**の見直し
- **痛み**のコントロール
- 昼夜のリズムを整える
- 夜間の**睡眠**の確保
- **栄養**のモニタリング
- **視覚、聴覚を遮断しない**（メガネ、補聴器の利用）
- カテーテル、点滴の**ルートによる抑制を避ける**
- 排尿、排便などの**生理的欲求**を確認する
- 時計、カレンダーや、**患者が親しんでいたもの**を部屋に置き見当識が保たれるようにする
- 患者の話を**否定せず付き合う**

終末期せん妄の非薬物療法による予防エビデンスはない
せん妄の重症度は軽減できる可能性はある

過活動型せん妄が不可逆の場合の目標

■ 目標設定の順番

- まずは 夜間の睡眠確保を目指す
- 次に 興奮・焦燥を緩和する
- 最後に 幻覚・妄想を治療する

Bush J Pain Symptom Manage 2014;48:215-30
Bush Drugs. 2017;77:1623-1643

■ バランスをとりながら目標設定をしていく

- せん妄治療の薬物は鎮静作用がある
- せん妄自体が意識の障害を伴う

■ せん妄に対する薬物治療

- メリット：症状（興奮・焦燥や不眠）が緩和
- デメリット：傾眠が悪化、コミュニケーションが困難になる

ベンゾジアゼピン 一般的にはせん妄を悪化させる

対象：終末期AIDS患者のせん妄

介入：ハロペリドール vs. クロルプロマジン vs. ロラゼパム

結果：せん妄症状

ハロペリドール群とクロルプロマジン群：軽減

ロラゼパム群（ベンゾジアゼピン系薬剤）：改善なし
脱抑制、運動失調、混乱、過鎮静あり

Breitbart W. Am J Psychiatry 1996

せん妄を有する場合はベンゾジアゼピン投与は
行わない方が良いという認識が広がった

せん妄に対するベンゾジアゼピンは推奨できない
（アルコール離脱性を除く）

Lonergan 2009 Cochrane review

ハロペリドールで改善しない過活動型せん妄 ベンゾジアゼピン併用で不穏は軽減する

2重盲検RCT

PCUでハロペリドールでコントロールできないせん妄（RASS \geq +1）のある患者90名
ロラゼパム（ベンゾジアゼピン系薬剤）またはプラセボを投与後
ハロペリドールを両群ともに定期投与

ハロペリドールで改善しない過活動型せん妄に対する
ベンゾジアゼピン+ハロペリドールは
プラセボ+ハロペリドールに比べ

- ・速やかに不穏を軽減
- ・抗精神病薬のレスキュー量が減少
- ・せん妄症状悪化なし
- ・副作用に差を認めず呼吸抑制も軽度
- ・コミュニケーションの出来る程度の差はなし
- ・傾眠の割合は増加

Hui D JAMA. 2017;318:1047-1056.

緩和ケア用Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 日本語版

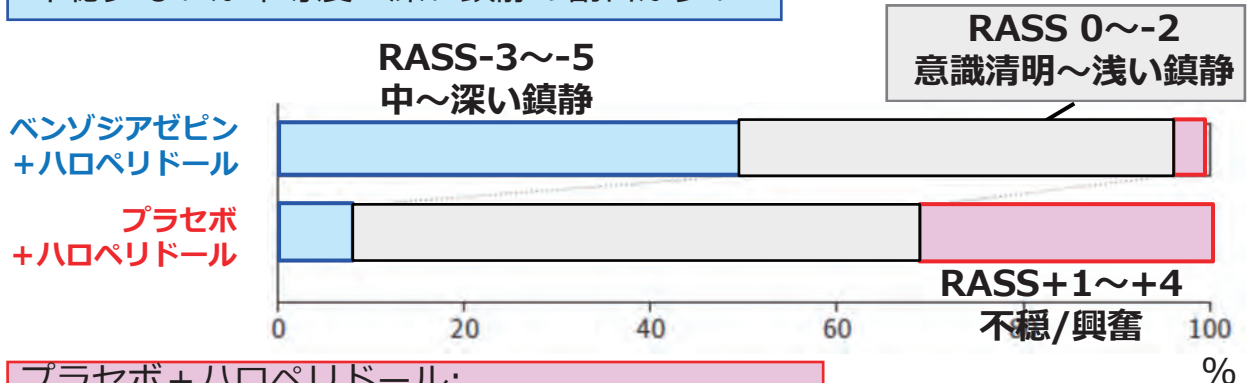
スコア	用語	説明	
+4	好戦的	明らかに好戦的、暴力的で、スタッフに危険が迫っている	
+3	非常に興奮している	チューブやカテーテルを引っ張ったり抜く；攻撃的	
+2	興奮している	頻繁に目的のない動きがある	
+1	落ち着きがない	不安そうだが、動きは攻撃的でも活発でもない 完全に意識清明ではない患者で、頻繁に動き、 攻撃的でない	
0	意識清明で落ち着いている		
-1	傾眠	完全に意識清明ではないが、呼びかけに覚醒状態 (開眼・アイコンタクト) が続く (≥10秒)	呼びかけ 刺激
-2	浅い鎮静	呼びかけに短時間覚醒し、アイコンタクト がある (<10秒)	
-3	中等度鎮静	呼びかけに動きか開眼で反応するが、 アイコンタクトはない	身体 刺激
-4	深い鎮静	呼びかけに反応はないが、 身体刺激に動きか開眼がある	
-5	覚醒不可能	呼びかけにも身体刺激にも反応がない	

Imai K, et al. Palliat Care Res. 2017;11:331-336

ベンゾジアゼピン併用で 不穏は軽減するが傾眠は増加する

8時間後のRASSの割合

ベンゾジアゼピン+ハロペリドール
 不穏少ないが中等度～深い鎮静の割合が多い



プラセボ+ハロペリドール:
 中等度～深い鎮静は少ないが不穏の割合が多い

Hui D JAMA. 2017;318:1047-1056.

バランスのとれた症状緩和

過活動型せん妄の治療結果	不穏	コミュニケーション
Complete Response (CR)	不穏なし	正常のコミュニケーション
Partial Response (PR)	不穏なし	軽度障害
	不穏軽度	正常のコミュニケーション 軽度障害
Unconscious/ noncommunicative(UC)	不穏なし	コミュニケーション不可能
	不穏軽度	
No Change (NC)	不穏中等度以上	

■ 治療目標 Uchida M Psychooncology 2020;29:1842-1849.

- ・ 不穏なし または
- ・ 不穏があっても許容できる程度

患者/家族の価値観によって今以上の苦痛緩和を希望せず
 苦痛緩和と薬剤の影響のバランスから増量を希望しない

がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019年版

臨床疑問

がん患者の終末期のせん妄に対して、せん妄症状の軽減を目的として推奨されるアプローチにはどのようなものがあるか？

推奨文

がん患者の終末期における軽度から中等度のせん妄に対しては、せん妄症状の軽減を目的として積極的には抗精神病薬を投与しないことを提案する

せん妄が過活動型で重度の場合は抗精神病薬を使用することを検討する

抗精神病薬の効果が不十分な場合は、ベンゾジアゼピン系薬の併用を提案する

ハロペリドールで改善しない過活動型せん妄 鎮静作用の強い抗精神病薬が有効かもしれない

対象：ハロペリドールで改善しない過活動型せん妄

介入：増量群 ハロペリドールを増量 2mg 4時間毎
変更群 クロルプロマジンへ変更 25mg 4時間毎
併用群 ハロペリドール 1mg 4時間毎
+クロルプロマジン 12.5mg 4時間毎

結果：24時間後のRASSの変化は3群とも同程度
変更群 Breakthrough restlessness (RASS \geq +1)
不穏に対するレスキュー回数
増量の必要 有意に少ない
併用群 ベンゾジアゼピンのレスキュー 有意に多い

Hui D Lancet Oncol 2020;21:989-998

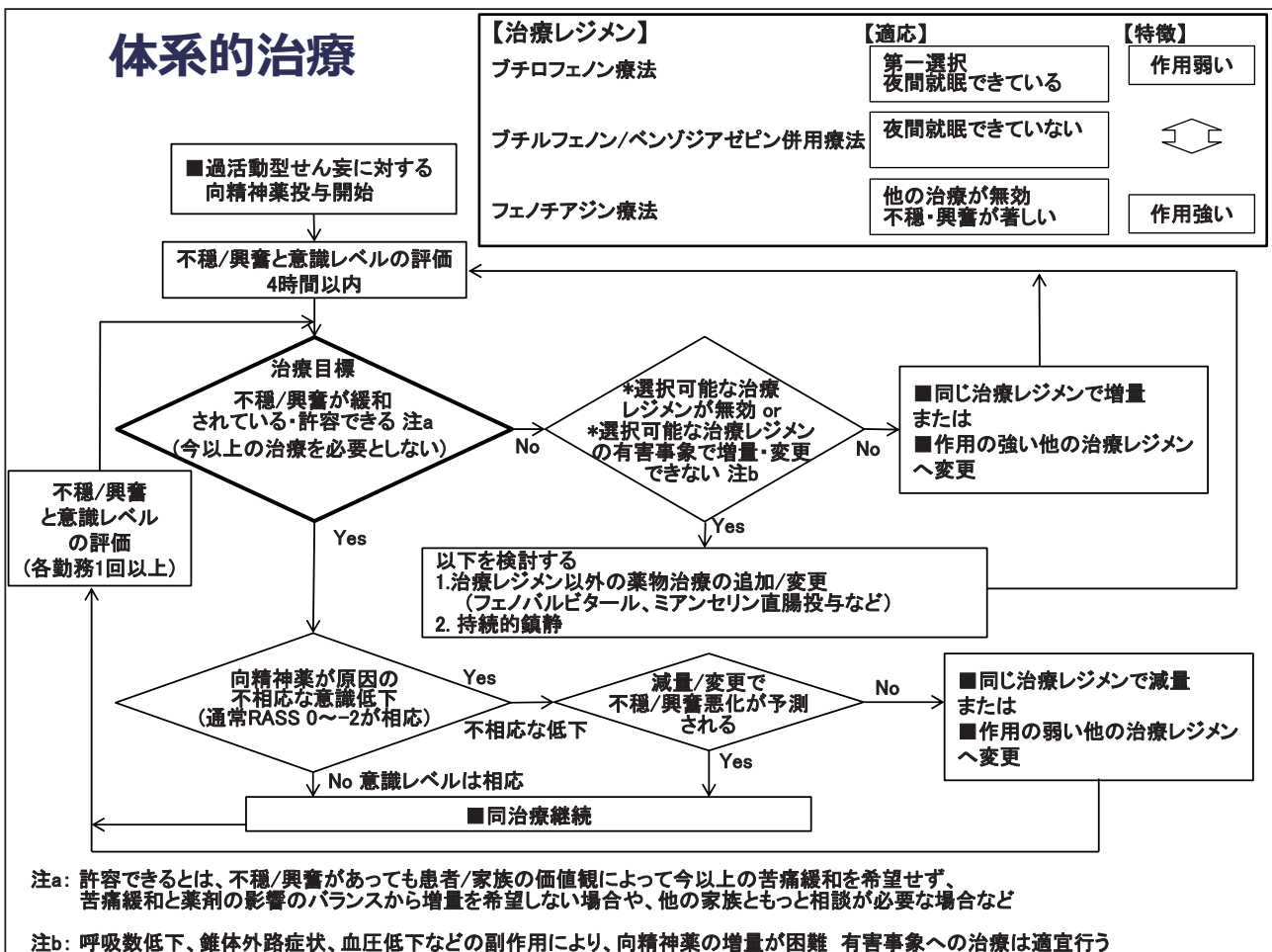
■ 難治性では鎮静作用の強い抗精神病薬への変更の有用性が示唆

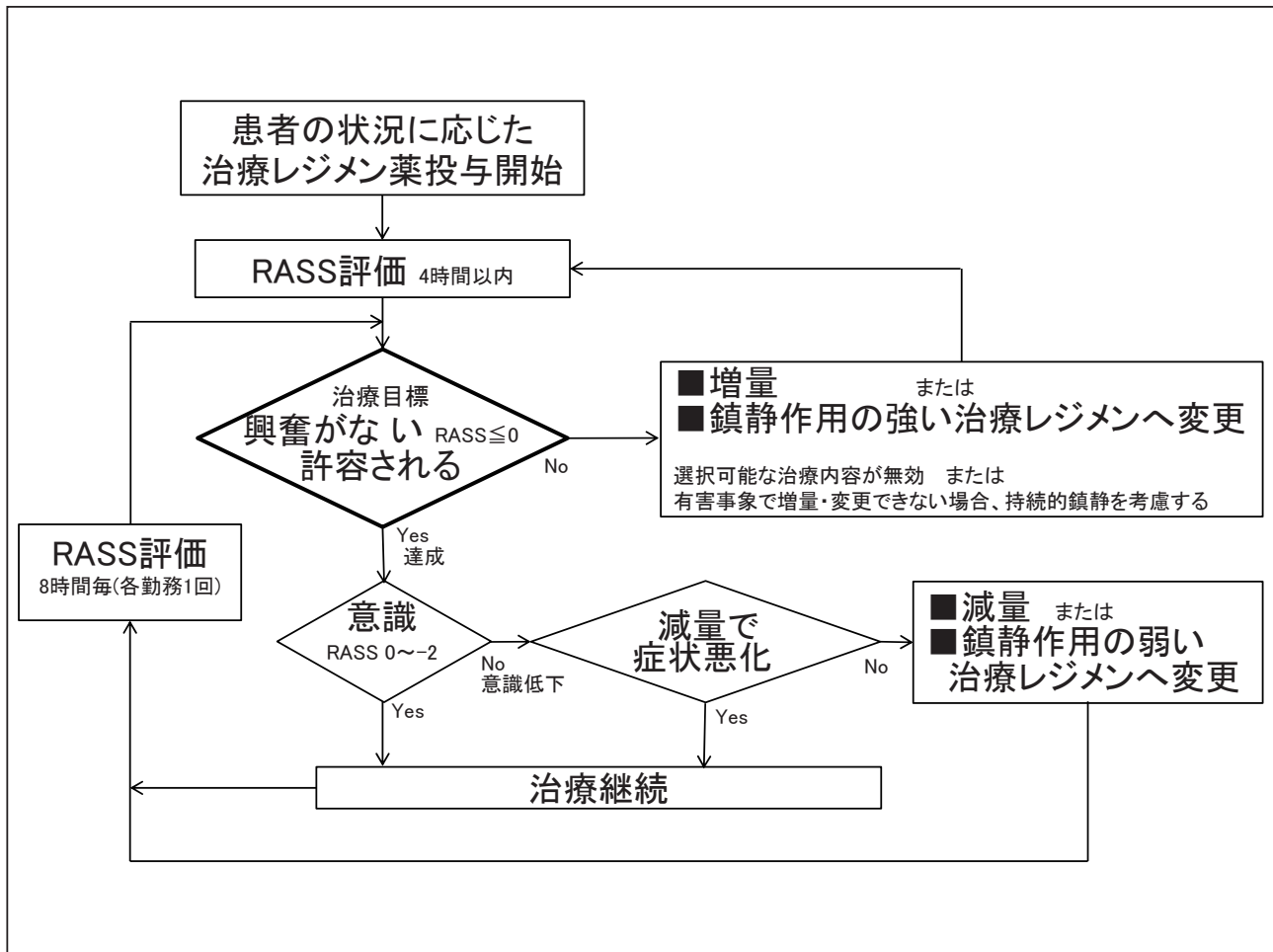
死亡直前期の過活動型せん妄を緩和する 体系的な向精神薬治療

- 治療目標に沿った向精神薬（注射薬）の最適な「使い方」（標準治療）の開発は、質の高い治療を提供する上で重要
- 緩和ケア専門施設の通常診療を体系的治療として「可視化」
- 体系的治療で用いる向精神薬を治療レジメンとして分類
- 実施可能性、治療の有効性、有害事象を明らかにしていく
- 専門家以外でも広く利用できる過活動型せん妄を緩和するための標準治療となれば、死亡直前期の患者の苦痛緩和やQOL向上に貢献する

患者の状況に応じた治療レジメン

治療レジメン名	薬剤	適応	
ブチロフェノン療法 鎮静作用の弱い抗精神病薬	ハロペリドール ±ヒドロキシジン	第一選択 就眠出来てる	弱い
ブチロフェノン ベンゾジアゼピン 併用療法 鎮静作用の弱い抗精神病薬 +ベンゾジアゼピン	ハロペリドール +フルニトラゼパム or ミダゾラム	就眠出来てない	鎮静作用
フェノチアジン療法 鎮静作用の強い抗精神病薬 (+ベンゾジアゼピン)	クロルプロマジン レボメプロマジン ±フルニトラゼパム ミダゾラム	他の治療が無効 不穏が著しい	強い





治療レジメン薬の具体的投与例

A 不眠は強くないとき (ブチロフェノン療法)

1. ハロペリドール注0.3ML(1.5mg) 皮下注または生食10MLにおいて静注
2. アタラックスP注 0.5ML(25mg) + 生食10ML 静注

B 不眠が強いとき (ブチルフェノン/ベンゾジアゼピン併用療法)

1. ハロペリドール注0.3ML(1.5mg)皮下注または生食10MLにおいて静注
2. サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML 点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間)
 or サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間)
 or ドルミカム注0.2ML(=0.1A)皮下注

C Bが無効or不穏が著しい or サイレース/ヒルナミンを定期投与しているとき (フェノチアジン療法)

1. コントミン注1.0ML(5mg) + 生食100ML点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間)
 or コントミン注1.0ML(5mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間)
 or ヒルナミン注0.2ML (5mg) 皮下注 4時間あける
2. コントミン注1.0ML(5mg) + サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML点滴静注(100ML/1-2時間)
 or コントミン注1.0ML(5mg) + サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML皮下輸液 (50ML/1-2時間)
 寝たら中止、覚醒で再開可
3. サイレース注0.5ML(1mg) + 生食100ML 点滴静注 寝たら中止、覚醒で再開可 (100ML/1-2時間)
 or サイレース注0.5ML(1mg) + 生食50ML 皮下輸液 寝たら中止、覚醒で再開可 (50ML/1-2時間)
 or ドルミカム注0.2ML(=0.1A) 皮下注

まとめ

- がん患者の死亡直前期に過活動型せん妄を認めることが多く不可逆性の苦痛となり、本人・家族のQOLを低下させる
- せん妄の原因治療やケアで改善しない不可逆で難治性の場合死亡直前期ではハロペリドール注射の投与を検討する
- ハロペリドール注で改善なければベンゾジアゼピン併用や鎮静作用の強い抗精神病薬の使用を検討する
- コミュニケーションと症状緩和の両立困難な場合があるため症状の緩和と、治療のデメリットとのバランスのとれた治療目標を患者・家族の価値観に基づいて設定する
- 緩和ケア医が行っている専門的治療を可視化することで過活動型せん妄の体系的治療の構築が期待される

