

総 説

がんサバイバーにおける慢性痛
Chronic Pain in Cancer Survivors

田 上 正
Tadashi TANOUE

東京医科大学麻酔科学講座・緩和医療部

Department of Anesthesiology and Palliative Medicine, Tokyo Medical University

【要旨】 がんサバイバーは、がんと診断された後も生存している患者のことをいう。早期の発見で治療開始がより早くなり、がんは治癒できる病気またはむしろ慢性疾患と言われるようになってきた。がんサバイバー人口は年々増加しているため、医師にはがんサバイバーを診療する機会が増えている。

良好な痛みのコントロールは、がんサバイバーのQOLを大きく改善する。痛みの治療はWHOの三段階除痛ラダーが原則となるが、治療が長期に及ぶので非がん性慢性痛に準じた薬物治療を実施すべきである。特にオピオイド鎮痛薬（以下オピオイドと略す）の高用量の長期使用は、オピオイド誘発性痛覚過敏やオピオイドの乱用や依存、沈溺や中毒の原因になる。がんサバイバーに対し長期にわたりオピオイドを使用する場合、オピオイドの副作用に関する患者への適切な教育と十分な経過観察が求められる。また、がんサバイバーの痛みの多くは神経障害性痛の特徴を持つため、適切な鎮痛補助薬の併用が必要になる。

がんサバイバーの痛みは全人的な痛みであるから、身体的な症状緩和のアプローチのみでなく精神的・社会的・スピリチュアルなアプローチも必要である。薬物療法やこれらのアプローチと共に、神経ブロックやインターベンション治療などエビデンスが証明されている治療の組み合わせによる multimodal intervention therapy が勧められる。

1. はじめに

がんサバイバーとは、がんと診断を受けた後も生存している患者のことをいう¹⁾。近年、がん治療に抗体薬や経口分子標的薬などの新しい治療法が導入され、治療がかなり継続されるようになった。加えて早期発見や早期治療開始によって治療成績も向上してきていることから、がんサバイバーの人口が増えている^{2,3)}。

著者は前任の熊本地域医療センターに於いて、ペ

インクリニック外来や緩和ケア病棟でがん性痛の患者の診療に長年携わった。治療の対象になったがん性痛の患者の殆どが、がん治療から緩和ケア・医療に移行した生存期間が少ないと予想される患者であった。しかし2009年頃から、がん治療終了後で定期検査を受けている患者や完治の診断を受けた患者、がん診断後に生じた痛みや以前からあった有痛性疾患の悪化を生じた患者が増えてきた印象があった。遷延する痛みは、がんサバイバーのADLやQOLに大きな影響を及ぼす。欧米からのがんサバ

平成24年12月1日受付、平成25年2月16日受理

キーワード：がんサバイバー、痛み、慢性痛、がん性痛、緩和医療

（別冊請求先：160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学麻酔科学講座・緩和医療部 田上 正）

TEL：03-3342-6111（内線5812） FAX：03-5381-6650

イバーと痛みに関する報告は多いが^{4,7)}、本邦からの報告はほとんどない。がん診療に関わる医療従事者は、がんサバイバーの痛みに関心を向け痛みの治療を継続せねばならない。

がんサバイバーの人口増加を鑑みると、がんサバイバーの痛みに関する現状の把握と対策が急務である。2012年8月に、ペインクリニック学会認定施設および慢性疼痛学会会員の実施医療家を対象に「がん長期生存者と遷延する痛み」に関するアンケートを実施した結果と併せて、がんサバイバーが直面する慢性痛とその治療について解説する。

2. 社会的背景

毎年20歳から64歳までの約22万人が「がん」に罹患し、約7万人が死亡している⁸⁾。一方厚生労働省大臣官房統計情報部編の人口動態総計によると、1993年から1996年にがんと診断された人の5年相対生存率は49.2%（男性45.1%、女性54.8%）であった。5年相対生存率は1997年から1999年には54.3%（男性50.0%、女性59.8%）、2000年から2002年には56.9%（男性53.1%、女性61.7%）に伸びており、年々がんサバイバー人口が増えていることが窺われる³⁾。

2006年（平成18年）に制定されたがん対策基本法に基づき、翌年がん対策推進基本計画が作られた⁹⁾。この中の重点的に取り組む課題の中に「治療の初期の段階からの緩和ケアの実施」が盛り込まれ、がん医療に携わる医療従事者への緩和ケア教育が普及するようになった。しかし、日本の人口の高齢化とがんの罹患患者数の増加の一方で、地域や施設間の格差は依然として存在している。2012年（平成24年）に見直しされた新しいがん対策推進基本計画には、重点的に取り組むべき課題が「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」に文言が変わり、より強調される表記になった。また、がんサバイバーの増加に配慮し、個別目標に「がん患者の就労を含めた社会的な問題」が新たに加わった⁸⁾。

3. アンケートに関して

全国のペインクリニック学会認定施設代表者および慢性疼痛学会会員の実施医療家1,000名を対象とした。210名から回答を受け、回収率は21%であった。大学病院から51名24.3%、公的病院48名22.9%、個人病院39名18.6%、診療所74名34.3%

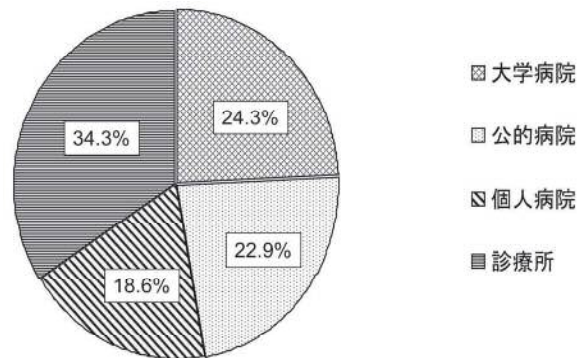


図1-a アンケート回答者の所属施設

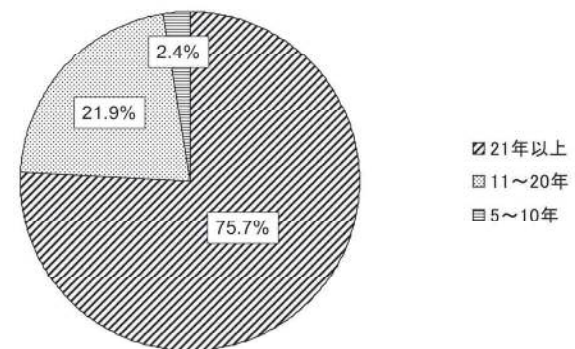


図1-b アンケート回答者の臨床経験年数

から回答が寄せられた。回答者の臨床経験年数は、21年以上が159名75.7%、11-20年が46名21.9%、5-10年が5名2.4%であり、臨床経験年数の豊富な医師から回答を得ることができた。アンケートでは、がんサバイバーを「治療終了後1年以上経過した患者」と定義して調査を実施した。痛みの種類（病態生理、原因疾患）別に診療経験の有無、治療選択と選択する薬剤および選択する鎮痛補助薬を質問した。またがんやがん治療と関係しない痛みの診療経験、神経ブロックやオピオイド使用の効果や是非についても質問した。（図1-a、図1-b）

4. がんサバイバーとは

米国の National Cancer Institute の定義では、がんサバイバーを「がんの診断を受けた時点から後に生存している人」としている¹⁾。英国の Macmillan Cancer Support は、1) がんを克服して既に治療を完了した人、2) がんを克服またはがんと共に共存し治療を継続している人の二つのカテゴリーを示している¹⁰⁾。がんサバイバーを次の三つの時期から分ける考えもある。即ち、がんの診断を受けた時から最初の治療

が済むまでの時期、初期治療が終了し、がん治療の有無に関わらず定期的にフォローを受けている時期、がんの再発の可能性は少ないが、がん自体やがん治療に関連した二次的なリスクがある程度ある時期での分類である¹¹⁾。三つの時期のうち、前二者は医療者による観察を手厚く受ける時期であるが、がんの再発が少ない時期では、経過観察の間隔が開いたり医療から離れたりする事も多い。アンケートの対象になった患者は、治療終了後1年以上経過した患者であるから、治療は完了しているが定期的な検査のために通院している患者、治療が完了し定期的な検査も行っていない患者が相当する。

5. がんサバイバーの痛みの特徴

がんの痛みの出現率は病期によって異なるが、一般に終末期までに70~90%の患者が痛みを経験する。University of Michigan Health System が約200名のがんサバイバーを対象に調査した研究では、がんの診断後43%が痛みを経験し診断後2年以上経過しても約20%が痛みを苦しんでいると報告している⁷⁾。

本邦では治療が終了したがんサバイバーは、がんの定期フォローはがん拠点病院や拠点病院に準ずる施設で受けても、日常の医療はかかりつけ医を受診することが多い。患者が再発の診断を恐れて痛みがあっても医療者に申告しなかったり、医療者が患者の痛みの訴えを過小評価したために、有痛患者が痛みの治療を受けていないことも少なくない。

がんの再燃がなく定期フォローの間隔が次第に長くなった患者や、治療が既に完了し定期的な検査も行っていない患者にとって、痛みの存在は患者の孤独感を強め抑うつ状態に陥る原因になりやすい。がんサバイバーは、一般患者に比べてうつ状態に4倍なりやすい¹²⁾という。精神的ケアを中心とした早期の緩和ケアは患者の予後を改善するという報告がある¹³⁾。慢性痛に苦しむがんサバイバーには、痛みの治療とともに精神科的なサポートが必要なことに異論はない。

6. がんサバイバーの痛みの病態生理学的分類

がんサバイバーが抱える痛みは病態生理学的には通常の痛みのように、内臓痛、体性痛、神経障害性痛の3つに分類される^{4,5)}。内臓痛と体性痛は侵害受容性痛であり、痛覚はAδ線維c線維によって伝

達する。1) 内臓痛は実質臓器を包む被膜や管腔臓器の牽引により生じる。痛みの部位が不明瞭で関連痛を伴うことが特徴である。具体的には実質臓器の痛みでは肝転移に伴う肝腫大があり、管腔臓器の痛みでは、腸の癒着に伴う蠕動痛や食道狭窄に伴う嚥下痛がある。これらの痛みはオピオイドが効果的である。2) 体性痛は、皮膚、粘膜、筋骨格系にある侵害性受容体の刺激により生じる。体性痛は痛みの部位を明確に指すことができる鋭い痛みで、体動で誘発されるのが特徴である。具体的には、術後創部痛や皮膚や筋の拘縮の痛みがある。加齢による椎間板の変性や圧迫骨折による椎体変形、大腿骨骨頭壊死、変形性の関節炎なども痛みの原因になる。3) 神経障害性痛は、主に末梢神経の機械的、化学的、物理的な組織障害が原因で生じる。手術時に生じる牽引や切断による侵害受容性痛から引き続き移行する神経障害性痛として、乳房切断後や開胸術後の痛み、四肢の断端部痛がある。断端部や断端部に形成された神経腫からの強い侵害受容性刺激が、末梢性や中枢性の感作を誘導し幻肢痛が出現する¹⁴⁾。化学療法で生じた末梢性神経障害による痛み(Chemotherapy-induced peripheral pain)、放射線治療後の痛み、経過中に生じた帯状疱疹の帯状疱疹後神経痛も神経障害性痛である。神経損傷部位に脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸によるミエリン形成異常が生じ、脱髄現象とともに痛覚過敏が生じることが証明されている^{15,16)}。慢性痛の形成・維持や痛みの増大の原因には、侵害受容性刺激による

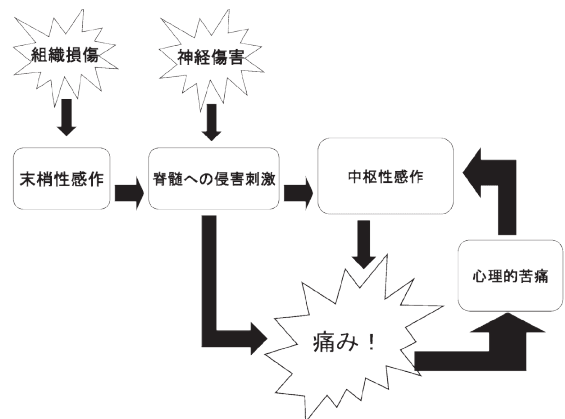


図2 慢性痛における痛みの増大
Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. et al. Central Hypersensitivity in Chronic Pain: Mechanisms and Clinical Implications. Phys Med Rehabil Clin N Am 17: 287-302, 2006 の Fig. 3 を改編

末梢性または中枢性感作の形成や精神的ストレスが関与する¹⁷⁾。(図2)内臓痛や体性痛は侵害受容性痛であり急性痛の範疇にあるが、遷延している痛みは慢性痛であるから神経障害性痛の性格も有する混合性痛と考えて良い。

7. 原因別にみたがんサバイバーの痛み

がんサバイバーの慢性痛を原因からも分類できる⁵⁾。第一に、がんの再発・転移の増大に伴う痛みのように残存するがん自体が原因で生じる痛みがある。第二に、がん治療によって生じた二次的な痛みで、前述した手術後の痛み、化学療法による痛み、放射線療法後の痛みがある。第三に、がん治療中に生じた帯状疱疹などの疾患に起因する痛みや第四に脊椎疾患のように元々有していた疾患の増悪もある。

アンケートから、残存がんによる体性痛を回答者の82.4%、神経障害性痛を69.0%、内臓痛を66.7%が治療経験を有していた。

手術に関連する痛みとして、開胸術後痛、乳房切断後痛、頸部廓清術後痛、四肢切断術後の断端部痛や幻視痛が知られている。手術操作による神経の牽引や挫滅、切断、筋切断後の拘縮などが原因となる。遷延する開胸術後の痛みは、肋間神経の損傷が原因となることが多く、傷害を受けた肋間神経支配領域に沿って痛みが生じる。痛みの性状としては神経障害性痛や混合性痛である。乳房切断後痛は、肋間上腕神経などの神経傷害による痛み、神経腫や瘢痕部の痛み、乳房再建に関する痛み、術後の凍結肩(frozen shoulder)やリンパ浮腫に伴う痛み、乳房幻視痛など多岐に及ぶ¹⁸⁾。我われが良く遭遇するのは、神経傷害によって生じた痛みである。乳房切断術後1年後には約50%の患者が痛みを有し、うち10%の患者が中等度から強い痛みを有するという報告がある¹⁸⁾。多くは、「痛み止めを飲むほどの痛みでない」と患者が表現する程度の痛みである。寒冷や気圧の変化で痛みが強くなることもあるが、NSAIDsやアセトアミノフェン内服でコントロールできる。アンケートにおける手術後の痛みでは、開術後痛80.5%、四肢切断術後幻視痛73.3%、四肢切断術後断端部痛62.4%、乳房切断後痛50%の順で治療経験があるとの回答を得た。表2に術後痛の慢性化を予測する因子を示す¹⁹⁾。(表1)

化学療法中あるいは化学療法後に生じる痛みは、Chemotherapy-induced neuropathy または Chemother-

表1 術後痛慢性化の予測因子

術前因子	1か月以上続く術前からの痛み 再手術受動的なストレスの対応能力の 欠如といった心理的特徴
術中因子	手術の種類 神経損傷のリスク
術後因子	術後の強い痛み 局所への放射線療法 化学療法 不安

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. Anesthesiology 93: 1123-1133, 2000 の Table 6 を改編

表2 末梢神経障害を生じる抗がん薬

白金製剤	Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin
アルカロイド製剤	Vincristine Vinblastine
タキサン製剤	Docetaxel Paclitaxel
エポチロン製剤	Ixabepilone
プロテアソーム阻害剤	Bortezomib
多発性骨髄腫治療薬	Thalidomide Lenalidomide

National Cancer Institute. Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: <http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2010/022310/page6> から引用

apy-induced peripheral neuropathy (CIPN) と言う。代表的な CIPN は四肢に生じる。“Stocking-glove” distribution といわれるように、靴下や手袋で覆われる部位に末梢から中枢側に上行して出現する。急性期の症状が治まった後でも、蓄積された抗がん薬の毒性で15~50%に遅れて痛みが生じる²⁰⁾。

米国 National Cancer Institute が公表している CIPN に関連する抗がん化学療法の薬剤を示す²¹⁾。(表2) Cisplatin や Oxaliplatin などの白金製剤、Vincristine や Vinblastine のアルカロイド製剤、Paclitaxel や Docetaxel のタキサン製剤が原因になることが多い。治療中に強い CIPN が生じると、治療継続が困難になる。一般に治療終了とともに痛みは減少するが、長期間にわたりしびれなどの知覚異常が残ることがある。腹腔内化学療法後に慢性の内臓痛が生じることがあるが、がんの再発との鑑別が必要である。

同じ薬剤性の痛みでも、大量ステロイド療法後の下肢の近位側の筋肉痛、長期間にわたるステロイド使用での骨粗鬆症の進行による椎体圧迫骨折や大腿骨頭の無菌性壊死が原因で生じる痛みがあるが、これらの痛みは体性痛である⁴⁾。

厳格な治療計画・管理下での放射線治療による痛

みの発生は少ないとされる。アンケート調査でも、放射線治療後の遷延する痛みを経験した医師は約40%であり、開胸術後痛の80.5%や化学療法後の痛み43.8%と比べて少なかった。放射線療法で生じる線維化は神経を傷害し神経障害性痛を形成するが、痛みとして症状が生じるのに数ヶ月から数年を要することがある²²⁾。長期間低線量治療の導入によって、放射線治療による痛みは更に減少していると思われる²³⁾。

がんやがん治療と関係しない痛みとして、がんに罹患する前から有していた痛みの悪化、がんの治療中に生じた新しい痛み、がんにより二次的に生じた痛みがある。厚生労働省平成22年度国民生活基礎調査の概況の報告では、性別にみた有訴者率の上位5症状は、男性が腰痛、肩こりが、女性では肩こり、腰痛の順で第1、2位を占めている²⁴⁾。また服部は、日本における慢性疼痛保有率の調査から部位別では背部下部58.6%、肩38.7%、下肢部37.9%の順に多く、原因別にみると疾患名の特定できない腰背部痛48.9%が最も多く、以下頭痛・偏頭痛、関節炎・変形性関節症、椎間板ヘルニア、骨・筋疾患、変形性膝関節症、人工膝関節置換術後、坐骨神経痛、神経原性疾患の順で多かったと報告²⁵⁾している。

著者のアンケートの回答を見ると、がんに罹患する前から有していた痛みの悪化では134名63.8%から経験ありの回答が寄せられ、うち腰下肢痛は78名で一番多かった。また頸椎部位の疾患がそれに次いだ。有訴者率上位5症状や慢性疼痛保有率と一致する結果を得たことは興味深い。

治療中に生じた新しい痛みは、回答者210名中121名57.6%が経験しており、うち68名が帯状疱疹後神経痛を含む帯状疱疹に関連した痛みであった。二次的に生じた痛みとして、廃用性症候群の痛み、長期臥床による腰背部痛や褥瘡の痛みなどが具体的な病状として回答に示され35.7%が経験していた。痛みの治療と並行してリハビリ療法の継続、体位変換や除圧マットの使用などの必要性が記されていた。

8. 痛みのマネジメント

がんサバイバーから痛みを悩んでいることを聞き逃してはならない。診察の際にはOpen Questionで患者の訴えを聞きやすい雰囲気を作ることが肝要である。痛みの訴えを注意深く聴取すると、どのよう

な痛みであるかが解る。新しく生じた痛みや急に強くなった痛みがあれば、がんの再発による痛みでないことを確認せねばならない。がんの再発でないからと重要視せず放置することがあってはならない。

1) 薬物療法

アンケート調査では遷延する痛みへの治療として、薬物療法を内臓痛では86.7% (182/210)、体性痛では81.4% (171/210)、神経障害性痛では78.6% (165/210)の回答者が選択した。痛み治療の基本は、WHOがん性痛除痛ラダー (図3) と鎮痛薬使用の5原則 (表3) であり、WHOがん性痛除痛ラダー²⁶⁾に準じて薬剤を選択する。内臓痛や体性痛には通常第一段階のNSAIDまたはアセトアミノフェンから開始する。NSAIDは選択的COX2阻害薬などを含め種類が多い。NSAID使用に当たっては、胃腸障害、腎障害や血小板減少への対策が必要である。これらの既往のある患者にはアセトアミノフェンを使用する。アセトアミノフェンの副作用に高用量での肝障害がある。成人におけるアセトアミノフェンの用量が平成23年より1回300~1,000mgに、一日4,000mgまでに拡大された。この使用量では肝機能障害は生じにくいとされるが、肝機能のチェックは必要である。これまで低用量のために(一日最大量1,500mg)効果が得られなかったため慢性痛患者にとって福音

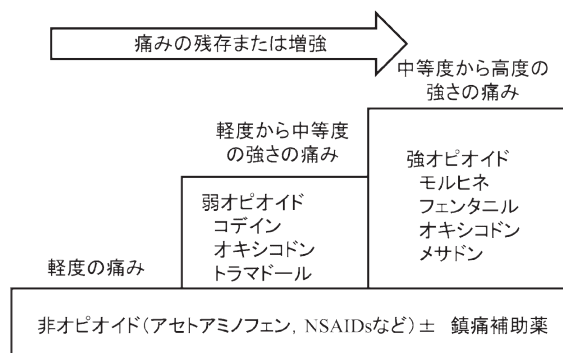


図3 WHOがん性痛除痛ラダー

表3 鎮痛薬投与の5原則

1. 経口的に	by mouth
2. 時刻を決めて規則正しく	by the clock
3. 除痛ラダーにそって効力の順に	by the ladder
4. 患者ごとの個別的な量で	for the individual
5. その上で細かい配慮を	with attention to detail

となった。

アンケート調査によると選択する薬剤は、内臓痛、体性痛、神経障害性痛において鎮痛補助薬、強・弱オピオイド、NSAID またはアセトアミノフェン、漢方薬の順で多かった。がんサバイバーにおける遷延する内臓痛や体性痛は、神経障害性痛の性格も有する混合性痛なので、NSAID またはアセトアミノフェンよりも鎮痛補助薬や効力の強い強・弱オピオイドを選択したと思われる。

NSAID またはアセトアミノフェンで除痛できない場合には弱オピオイドを追加する（第二段階）。弱オピオイドの代表はコデインやトラマドールであるが、オキシコドンの低用量錠剤（5 mg 錠）を用いることも多い。トラムセット[®]（トラマドールとアセトアミノフェンの配合製剤）は慢性痛の適応があり麻薬扱いでないので、がんサバイバーの遷延する痛みには使いやすい。コデインはモルヒネ換算量比は6-10:1であり、トラマドールは5:1である。いずれも副作用として便秘、眠気や吐き気を伴う。

本邦で入手可能な強オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、メサドン（薬価基準収載は2012年11月であるが発売開始日は2013年3月現在未定）である。徐放剤、速効剤、注射剤、坐剤、貼付剤の異なる剤型から選択し、経口、経皮、経直腸、経静脈、経皮下での経路の異なる投与方法で投与する。強オピオイドは痛みの強さに応じて使用すべきだから、使用を躊躇すべきでないという意見もある。一方、慢性に経過する痛みであるから適応を慎重に選び後述する鎮痛補助薬を先ず適正に使用すべきであると強調する意見がある。突出痛に対するレスキューの使用やレスキュー使用量に基づいた一日必要量の調節をすると、短期間のうちに過量投与になる²⁷⁾ので、天井効果がないからと漫然と投与量を増やすことには慎重でありたい。高用量の長期使用は、オピオイド誘発性痛覚過敏やオピオイドの乱用や依存、沈溺や中毒の原因になる^{28,29)}。使用期間が年単位以上と予想されるがんサバイバーでは、非がん性慢性痛に準じた適応選択が望まれる。「痛みが取れるまでレスキューを無制限にしたり、オピオイド増量に制限を設けない」という考えは、がん自体による痛みに限るべきであり、がん治療による痛みやがん・がん治療と直接関係ない痛みには適応すべきでない。

実際、アンケート結果から79.5%（167/210）が

オピオイドの使用を容認したが、15.7%（33/210）がオピオイドは使用しないかできるだけ使用しないと答えた。使用すると答えた理由として、「WHOの除痛ラダーに沿う」、「使用になれている」、「天井効果がない」の順であった。一方使用しないと答えた理由として、「乱用依存がある」、「処方や管理が煩雑である」、「副作用がある」、「レスキューなどで使用量が増えてくる」の順であった。オピオイドを使用する場合、緩徐に血中濃度が上昇する投与方法ほど耐性が生じにくい。このような点で貼付剤が選択されるが、フェンタニルとブプレノルフィン[®]の貼付剤のみが入手可能である。ブプレノルフィンは部分作用薬であるが、オピオイド受容体への結合能が他のオピオイドより高く他のオピオイドを受容体から追い出すので併用が難しい³⁰⁾。また天井効果があり20 mg が上限とされている。

鎮痛補助薬とは、主たる薬理作用には鎮痛作用を有しないが、鎮痛薬と併用することにより鎮痛効果を高め、特定の状況下で鎮痛効果を示す薬物である。鎮痛補助薬は、神経障害性痛や侵害受容性痛と神経障害性痛の両者の性質を持つ混合性痛に効果を示す。WHO がん性痛除痛ラダーに示されるように、第一段階から全ての段階で使用を考慮すべきものである。鎮痛補助薬の選択には、一例の効果をj得るために何人の患者に使用するかを示す指標であるNNT（number needed to treat）と何人の患者を治療すると有害事象が一名に生じるかを示す指標であるNNH（number needed to harm）が重要になる。できるだけNNTが小さくNNHが大きい薬剤を選択するが、痛みのメカニズムに基づいた薬剤の選択が個々の患者に治療効果を発揮する³¹⁻³³⁾。（表4）

アンケートによる調査では、鎮痛補助薬として抗うつ薬、抗不整脈薬、抗痙攣薬（Ca²⁺チャンネル遮断薬を含む）、NMDA受容体拮抗薬、中枢性筋弛緩薬、ステロイド、抗不安薬、ビスフォスフォネート製剤を示し、各病態でどの鎮痛補助薬を選択するかを尋ねた。どの病態でも共通してよく選択された鎮痛補助薬は、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗不安薬であった。

抗うつ薬には下降性疼痛抑制系を賦活する作用があり、殊に三環系抗うつ薬やSNRI（Serotonin noradrenalin receptor inhibitor）が使用される。がん性慢性痛患者への抗うつ薬の効果に関しては知見が限られており弱い推奨、低いエビデンスレベルのままであ

表4 がん性痛と鎮痛補助薬

痛みの原因	使用目的	鎮痛補助薬	薬物療法以外の鎮痛法
骨転移（骨転移による圧迫骨折）	骨（転移）痛の緩和	ビスフォスフォネート製剤、ステロイド、カルシトニン	放射線治療（照射、ストロンチウム）、手術療法
末梢神経・神経根・脊髄の圧迫、浸潤による神経障害性痛	神経障害性痛の緩和	ステロイド、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NMDA 受容体拮抗薬	神経ブロック療法、インターベンション療法 放射線照射療法 手術療法
骨格筋の緊張や虚血	筋弛緩	筋弛緩薬、バクロフェン、ベンゾジアゼピン系	理学療法 近赤外線など
消化管通過障害	消化管分泌液減少、消化管浮腫軽減	オクトレオチド、抗コリン作動薬、ステロイド	胃管、イレウス管挿入 手術療法
その他	オピオイド鎮痛効果の補助	抗うつ薬、抗精神病薬、ステロイド、 α_2 アドレナリン作動薬、末梢血管拡張薬、漢方薬	神経ブロック療法、インターベンション療法 認知行動療法

るが、非がん性患者での神経障害性痛の知見と経験から痛みを緩和する可能性があるとされている^{33,34)}。抗うつ薬を使用する際には、抗うつ薬の効果が得られる前に出現する、眠気、口渇や尿閉などの副作用対策が必要である。

抗痙攣薬として、Naチャンネル遮断薬のカルマバゼピンやCa²⁺チャンネル遮断薬のプレガバリンやガバペンチンが使用される。Ca²⁺チャンネル遮断薬は、Ca²⁺チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し、神経シナプスへのカルシウム流入を低下させることでグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し鎮痛効果を発揮する。プレガバリンは慢性痛に対しては我が国で保険適応のある唯一の鎮痛補助薬であり処方しやすい。NNTやNNHの幅が広いが、この数年で使用経験が蓄積されてきている。体重、クレアチニンクリアランスに基づいて一日用量を計算し2または3分割処方するが、副作用（特に眠気やふらつき）予防のためには計算上よりやや少なめの量で夕食後または眠前投与から始めると良い。三叉神経領域の痛みには、Ca²⁺チャンネル遮断薬をベースにカルマバゼピンをレスキューとして内服させることもある。

抗不安薬として、ベンゾジアゼピン系薬剤やチエノジアゼピン系のエチゾラムが使用されることが多い。ジアゼパムは痺れの軽減にも役立つ。

その他、抗不整脈薬はNaチャンネルブロッカーとして痛みの伝達を抑制する。内服薬としてメキシレチン塩酸塩（メキシチールカプセル[®]）やフレカ

イニド酢酸塩（タンボコール錠[®]）がある。注射薬としてはリドカインがある。著者には非がん性慢性痛で消化管吸収障害のある患者に持続皮下注で使用した経験はあるが、がんサバイバーの慢性痛への経験はない。NMDA受容体拮抗薬には内服薬として、脳循環代謝改善薬の酒石酸イソフェンジル（セロクラール[®]）や中枢性麻薬性鎮咳薬の臭化水素酸デキストロメトルファン（メジコン[®]）がある。注射薬としてはケタミン（静注用ケタラール[®]、筋注用ケタラール[®]）があるが、麻薬指定になったことや持続皮下注では組織障害が強いので使用しづらい。中枢性筋弛緩薬は、筋緊張状態や痙攣性麻痺、運動器疾患に伴う有痛性痙攣を緩和する目的で使用される。ステロイドは炎症に伴う痛みや浮腫の軽減に使用されるが、がんサバイバーでは低用量での使用や短期間の使用が勧められる。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞の活動を抑制し骨吸収を防ぐ。骨粗鬆症や骨転移の痛みがある場合に用いられる。連日内服、週一回服用、4週に一回服用の製剤がある。副作用としての顎骨壊死や顎骨骨髓炎には特に注意が必要である。

長期にわたる痛み治療を考えると副作用の少ない漢方薬は使いやすい。がん患者には全身倦怠感や体力低下に用いられる補剤、十全大補湯や補中益気湯が良く用いられる。痛みに関してはCIPSへの牛車腎気丸、こむら返りや筋・筋膜性痛への芍薬甘草湯、化学療法に伴う口内炎や舌炎、嚥下痛に半夏瀉心湯、便秘に伴う痛みには大黃甘草湯などが選択される。

アンケートでは、病態別で漢方薬の選択が多かったのは、開胸術後痛の64.8% (136/210)、乳房切断後痛の59% (124/210)、四肢切断後の断端部痛53.3% (112/210)と幻肢痛51.4% (108/210)であった。漢方薬の選択に当たっては、細川の総論³⁵⁾を参考に使用すると良い。

2) 薬物療法以外の痛みの治療

多くの病態の痛みで薬物療法に次いで治療法として選択されたのが、局所麻酔薬による神経ブロック療法であった。全体的には51.4% (108/210)が有効と回答し、禁忌がなければ実施と症例に応じて実施は65.2% (137/210)であった。一方有効でないとの答えは7.6% (16/210)、実施していないは12.4% (26/210)であった。本邦におけるペインクリニックは神経ブロック療法を主体として発展した歴史がある。個々の病態別での回答では局所麻酔薬による神経ブロックが40.5%~73.3%で選択され、神経破壊薬による神経ブロックやインターベンション治療も少なからず選択された。

がんサバイバーの遷延する痛みの治療は、非がん性の慢性痛とオーバーラップする部分が多い。ペインクリニック外来では、腰下肢痛に対する硬膜外ブロックや、筋・筋膜性痛に対するトリガーポイントブロック、頸部・胸部交感神経ブロックのための星状神経ブロックなどが日常の診療で非がん性慢性痛患者に対して実施される。入院治療を有するような痛みの急性増悪時には、脊髄鎮痛法（持続硬膜外ブロック、持続クモ膜下ブロック）が適応となる。

神経破壊薬を用いた神経ブロックは適応が限られる。しかし上腹部内臓痛に対する腹腔神経叢ブロック、骨盤内臓由来の痛みへの上下腹神経叢ブロック、片側胸部痛や肛門部痛へのクモ膜下フェノールブロック、顔面・頭部痛への三叉神経ブロックは、適応を考慮すべきである。神経破壊薬使用時には、運動神経障害の危険性を考慮する。腫瘍の増大などがあれば、アルコール、フェノールなどの神経破壊薬を使用しても、数か月以内の効果継続であることが多い。三叉神経や神経根のブロックには高周波熱凝固が行われている。(表5) インターベンション治療では、椎体骨折に対する椎体への骨セメント注入や硬膜外腔脊髄電極埋め込みなどがあるが、実施施設は限られている。神経ブロック、インターベンション治療の詳細は、ペインクリニック関連の成書を参考にされたい。

表5 がん性痛に対し神経破壊薬または熱凝固を用いた神経ブロック

ブロックの種類	適応のある痛みの部位
三叉神経ブロック (ガッセル、上下顎神経、末梢枝)	顔面
胸部交感神経ブロック	上肢、胸部
腰部交感神経ブロック	腰下肢
腹腔神経叢(内臓神経)ブロック	上腹部の内臓痛
下腸間膜動脈神経叢ブロック	下腹部の内臓痛
上下腹神経叢ブロック	骨盤内臓痛 (下腹部痛、肛門部痛)
不対神経節ブロック	会陰・肛門部痛
肋間神経ブロック	胸部(肋間神経支配領域)
神経根ブロック	顔面以外(神経根支配領域)
後枝・内側枝ブロック	頸椎・胸椎・腰椎
フェノールブロック	会陰部(S3-5)、片側胸部

慢性痛の形成・維持や痛みの増大の原因には、反復される侵害受容性刺激による中枢性感作がある。神経ブロックや脊髄刺激装置による侵害受容性刺激の遮断は、ペインクリニック専門医に求められる重要な治療であろう。既に治療が終了したがんサバイバーという条件はあるが、放射線療法(ストロンチウム療法を含む)を考慮すべき病態も生じる可能性はある。特に多発骨転移による痛みには、ストロンチウム治療の適応を考えたい。がんの痛みは全人的な痛みであるから、精神的・社会的・スピリチュアルなアプローチも必要である。これらのエビデンスが証明されている治療の組み合わせによる multi-modal intervention therapy は、オピオイドの過量投与を防止しオピオイドの減量・離脱にも役立つものと期待できる。これらの治療法を WHO がん性痛除痛ラダーに統合した4段階ラダーを Vadalouca らは提唱している³⁶⁾(図4)が、著者は神経ブロックやインターベンション治療は、患者の利益になるのであればどの時期に施行しても良いと考えている。

近赤外線照射やレーザー照射療法、鍼治療など一般ペインクリニック外来の多くで実施されている理学療法がある。乳房切断後のリンパ浮腫や廃用性症候群に対するリハビリ療法など、併用する治療法は多い。長期にわたる治療の継続では精神的な支持も

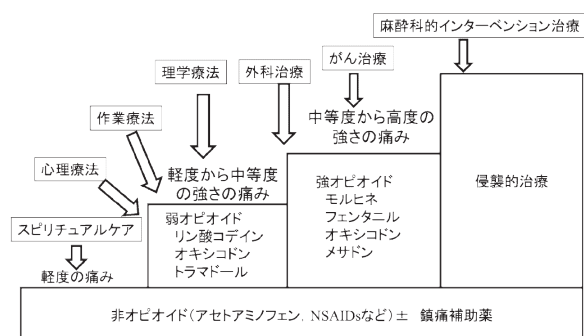


図4 Vadalouca らの除痛4段階ラダー
Vadalouca A. et al. Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain : A Comprehensive Review of the Current Literature. Pain Practice. 12(3) : 219-251, 2012 の Fig. 1 を改編

必要になる。精神神経科や心療内科との連携が必要になることも少なくない。

おわりに

がんサバイバーが有する慢性痛について、痛みの病態、原因や治療に関して解説した。平成24年のがん対策推進基本計画では、がん治療連携拠点病院における緩和ケアチームと緩和ケア外来の充実が求められている⁸⁾。がんサバイバーの痛みは全人的な痛みであるから、身体的な症状緩和のアプローチのみでなく精神的・社会的・スピリチュアルなアプローチも必要である。

がんサバイバーに対し長期にわたりオピオイドを使用する場合、オピオイドの副作用に関する患者への適切な教育と十分な経過観察が求められる³⁷⁾。がんサバイバーの痛みの治療は、非がん性慢性痛に準じた薬物療法に加えて、神経ブロックやインターベンション治療などエビデンスが証明されている治療の組み合わせによる multimodal intervention therapy が勧められる。

文 献

- 1) National Cancer Institute. Facing Forward : Life After Cancer Treatment. Available at : <http://www.cancer.gov/cancertopics/life-after-treatment>. Accessed October 8, 2012
- 2) 全国がん罹患数・死亡数・有病数将来推計値(2010~2029年). がん・統計白書2012—データに基づくがん対策のために(篠原出版新社) 国立がん研究センターがん対策情報センター http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_prediction (2010-2029).

xls 2012年11月7日アクセス

- 3) 全国がん罹患モニタリング集計 2000-2002年生存率報告(独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2011) 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書 [http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_survival\(1993-2002\).xls](http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_survival(1993-2002).xls) 2012年10月10日アクセス
- 4) Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, et al. : Chronic Pain in the Cancer Survivor : A New Frontier. Pain Med 8 : 189-198, 2007
- 5) Levy MH, Chwistek M, Mehta RS : Management of Chronic Pain in Cancer Survivors. Cancer J 14 : 401-409, 2008
- 6) Sun V, Borneman T, Piper B, et al. : Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. J Cancer Surviv 2(1) : 65-71, 2008
- 7) Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR : Cancer-related chronic pain : examining quality of life in diverse cancer survivors. Cancer 117(9) : 1994-2003, 2011
- 8) がん対策推進基本計画 厚生労働省 平成24年6月 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf 2012年10月8日アクセス
- 9) がん対策推進基本計画 厚生労働省 平成19年6月 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf> 2012年10月8日アクセス
- 10) Macmillan Cancer Support : Living with or beyond cancer—Campaigns. Available at : <http://www.macmillan.org.uk/GetInvolved/Campaigns/Weareaforceforchange/Survivors>. Accessed October 8, 2012
- 11) A National Action Plan for Cancer Survivorship : Advancing Public Health Strategies. Available at : www.cdc.gov/cancer/survivorship/pdf/plan.pdf. Accessed October 8, 2012
- 12) Rolsky D, Doshi IA, Marcus S : Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. Arch Intern Med 165 : 1260-1266, 2005
- 13) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. : Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 363 : 733-742, 2010
- 14) Subedi B, Grossberg GT : Phantom limb pain : mechanisms and treatment approaches. Pain Res Treat Vol. 2011 ; Article ID 864605. 2011
- 15) Ueda H : Peripheral mechanisms of neuropathic pain—involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. Mol Pain 4 : 11-24, 2008
- 16) Inoue M, Rashid MH, Fujita R, et al. : Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. Nature Med 10, 712-718, 2004
- 17) Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, et al. : Central Hypersensitivity in Chronic Pain : Mechanisms and Clinical Implications. Phys Med

- Rehabil Clin N Am **17** : 287-302, 2006
- 18) Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, et al. : Neuropathic pain following breast cancer surgery : Proposed classification and research update. *Pain* **104** : 1-13, 2003
 - 19) Perkins FM, Kehlet H : Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* **93** : 1123-1133, 2000
 - 20) Windebank AJ, Grisold W, Chemotherapy-induced neuropathy : *J Peripher Nerv Syst* **13** : 27-46, 2008
 - 21) National Cancer Institute : Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Available at : <http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2010/022310/page6> Accessed October 8, 2012
 - 22) Portenoy RK, Lesage P : Management of cancer pain. *Lancet* **353** : 1695-1700, 1999
 - 23) Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. : Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* **362** : 513-520, 2010
 - 24) 性別にみた有訴者率の上位 5 症状 厚生労働省平成 22 年度 国民生活基礎調査の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/3-1.html> 平成 24 年 10 月 8 日アクセス
 - 25) 服部政治：日本における慢性疼痛保有率. *日薬理誌* **127** ; 176-180, 2006
 - 26) WHO : Cancer Pain relief. Geneva : WHO, 1986
 - 27) Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, et al. Breakthrough Pain in Chronic Non-Cancer Pain : Fact, Fiction or Abuse. *Pain Physician* **14** : E103-E117, 2011
 - 28) オピオイド治療中の諸問題；日本ペインクリニック学会非がん性慢性痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編. *がん性慢性痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン* 2012 年版、東京真興交易遺書出版部. 2012
 - 29) Lee M, Silverman S, Hansen H, et al. : A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician* **14** : 145-161, 2011
 - 30) 本邦で使用可能なオピオイドの処方上の注意点；日本ペインクリニック学会非がん性慢性痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ・編. *がん性慢性痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン* 2012 年版、東京真興交易遺書出版部、2012
 - 31) Finneruo NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* **150** : 573-581, 2010
 - 32) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. : Algorithm for neuropathic pain treatment an evidence based proposal. *Pain* **118** : 289-305, 2005
 - 33) 鎮痛補助薬；特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイド作成委員会編、*がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* 2010 年版、東京、金原出版株式会社、2010
 - 34) 特定の病態による痛みに対する治療；特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイド作成委員会編. *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* 2010 年版、東京、金原出版株式会社、2010
 - 35) 細川豊史：緩和ケアにおける漢方薬の役割とその実際。ペインクリニック **32** ; 1797-1804, 2011
 - 36) Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. : Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain : A Comprehensive Review of the Current Literature. *Pain Practice* **12** (3) : 219-251, 2012
 - 37) Sun V, Borneman T, Piper B, et al. : Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* **2** : 65-71, 2008

Chronic pain in cancer survivors

Tadashi TANOUE

Department of Anesthesiology and Palliative Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Cancer survivor is defined all persons who ever received a diagnosis of cancer. Because of advances in early detection and treatment, cancer has become a curable disease for some and a chronic illness for others. Since the number of cancer survivors is increasing, physicians have more opportunities to treat them. Good pain control significantly improves the QOL of cancer survivors.

Although WHO analgesic ladder is the principle of pain treatment, drug treatment should be carried out according to the non-cancer chronic pain treatment if they had been expected longer survival time. Using both long-term and high-dose opioid analgesics possibly cause opioid-induced hyperalgesia, opioid dependence, abuse and addiction. If the physician continue the opioid therapy, they should prepare both adequate follow-up and appropriate education for the patients. Since most of the cancer survivor's pain has the character of neuropathic pain, it is very necessary to use adequate analgesic adjuvant. In addition, the pain in cancer survivors is a holistic, holistic palliative approach should be necessary. Together with the drug therapy and palliative approach, multimodal intervention therapy involved nerve block and interventional therapy is recommended.

〈Key words〉 : cancer survivor, pain, chronic pain, cancer pain, palliative medicine
