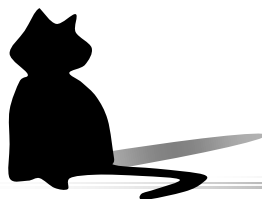


東北大学病院緩和医療勉強会2019.2.21

がん疼痛への鎮痛補助薬の使用と 化学療法誘発性神経障害性疼痛への対策



東北大学大学院 医学系研究科
緩和医療学分野

田上 恵太



緩和医療科が
いつもお世話になって
おります！

Email: keita.tagami.d7@tohoku.ac.jp

さて、本日の目的は……？

臨床試験のデータをふまえた、

がん疼痛、化学療法誘発性神経障害性疼痛への

鎮痛補助薬の考え方について概説する



緩和医療科と
飲みに行ってくれる方も募集中！
詳しくはお近くのスタッフまで！
今日も飲み会あり^^



鎮痛補助薬とは

主たる薬理作用に鎮痛作用はない

併用で鎮痛薬の鎮痛効果を高める

特定の状況下で鎮痛効果を示す

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年度版. 日本緩和医療学会編.



がん疼痛 × 鎮痛補助薬とは

がん疼痛への鎮痛補助薬とは

がん疼痛に用いられる鎮痛補助薬の解説

コルチコステロイド : デキサメサゾン

抗うつ薬 : 三環形抗うつ薬、SNRI

抗てんかん薬 : ガバペンチン、プレガバリン

抗不整脈薬 class Ib : リドカイン

NMDA受容体拮抗薬 : ケタミン



非がんの鎮痛補助薬の推奨

日本ペインクリニック学会編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版. 2016.

第一推奨薬剤

プレガバリン・ガバペンチン(Ca^{2+} チャネル $\alpha^2\delta$ リガンド)

デュロキセチン(SNRI)

アミトリプチリン・アモキサピン・イミプラミン(三環形抗うつ薬)

第二推奨薬剤

トラマドール

第3推奨薬剤

オピオイド鎮痛薬

オピオイド・鎮痛補助薬の がん・非がん神経障害性疼痛への鎮痛効果

NNT(number needed to treat):

何人に投薬して1人が効果を得るか

NNT

3.6 三環系抗うつ薬

6.4 セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

7.7 プレガバリン

7.2 ガバペンチン

4.7 ترامドール

4.3 強オピオイド(モルヒネ、オキシコドン)

あまり効かない……

鎮痛補助薬

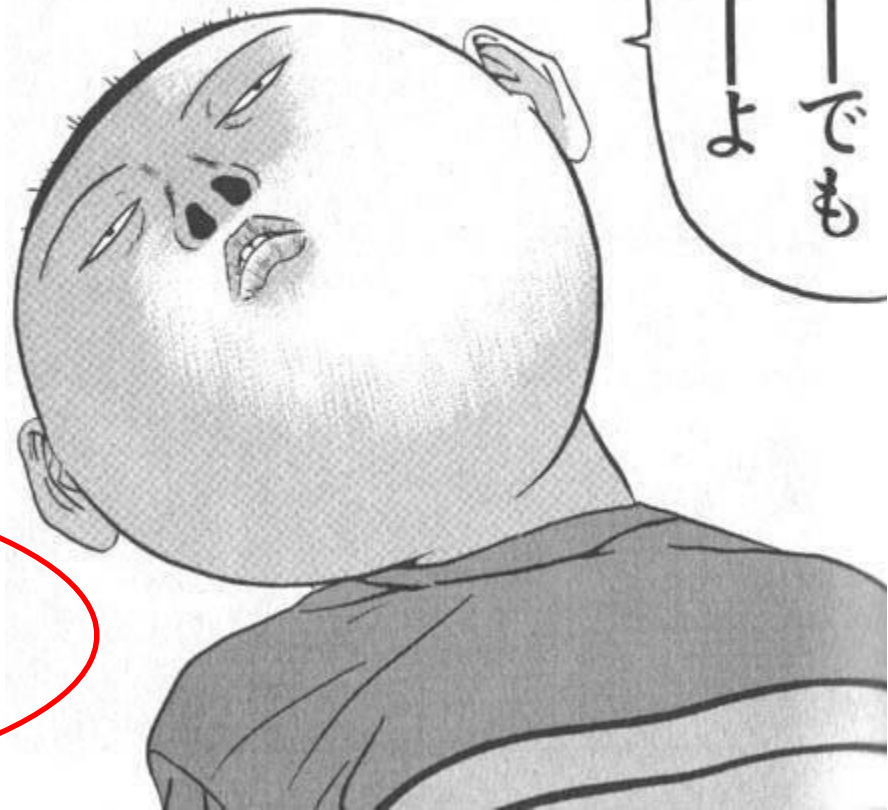
×

神経障害性疼痛

の

相性をアセスメントする。

ゴールドスタンダード：
知覚所見を確認
(神経障害性疼痛の診断)



なぜ知覚過敏か鈍麻かの鑑別が必要か？

A: 病態によって対処方法が変わる。

例：鎮痛補助薬の選択順が変わる：各種作用機序が異なる

A. 病態によって治療の効果が推定できる。

例：神経圧迫ならステロイド

➤ 触覚 (Aβ線維)



➤ 痛覚 (Aδ線維:鋭い痛み・C線維:鈍い痛み)



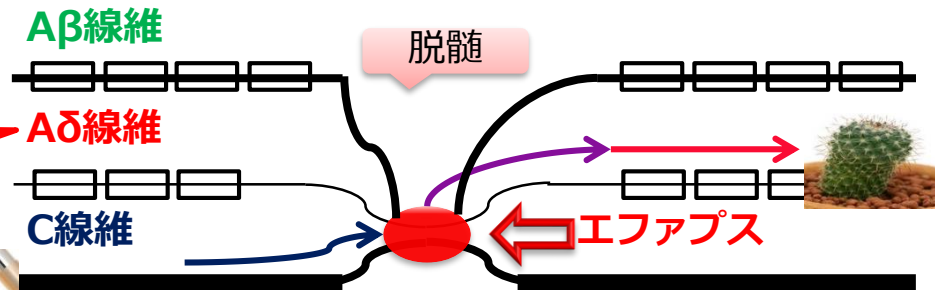
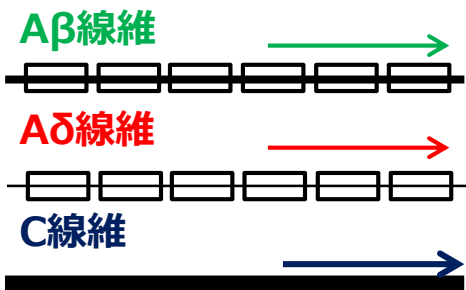
➤ 温冷覚 (Aδ線維・C線維)



アロディニア (異痛症) :



通常痛みを引き起こさない刺激によって生じる痛み



痛みの診断：神経障害性疼痛



鎮痛薬・鎮痛補助薬で
症状緩和が図りやすい

薬剤での症状緩和が困難
原因：難治性、鎮痛の放置

簡単に考えると・・・

神経**浸潤**

× 神経障害の
期間の長さ

神経**圧迫**



がんによる神経障害の早期

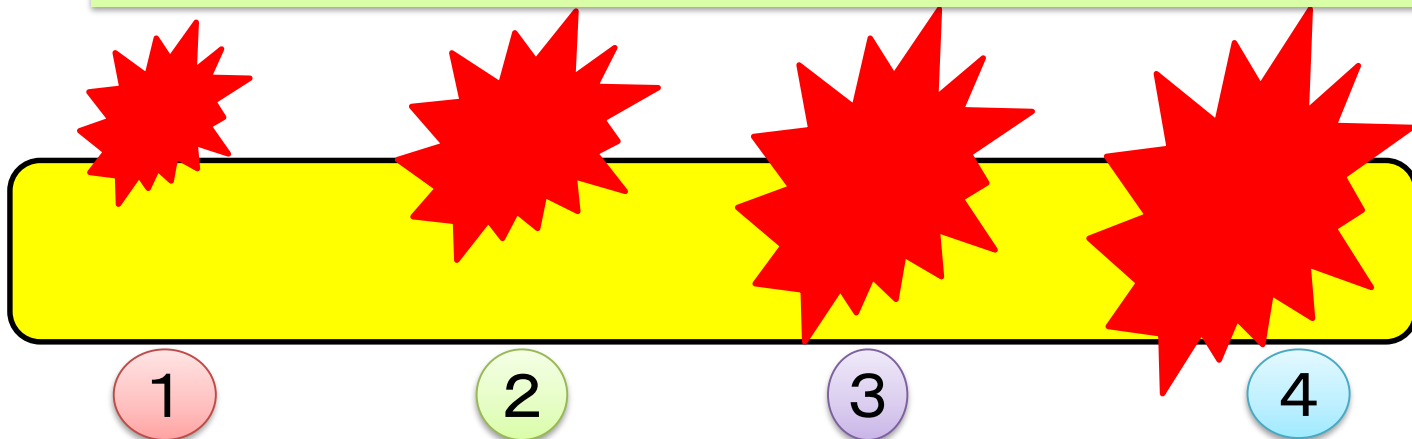
1

- 刺激に対して神経の反応が**過敏**になる：**感作**

がんによる神経障害が進行もしくは持続

2

- 神経伝導が低下する
- 神経の反応が**鈍麻**することがある。
- 痛みが慢性痛化する。



3

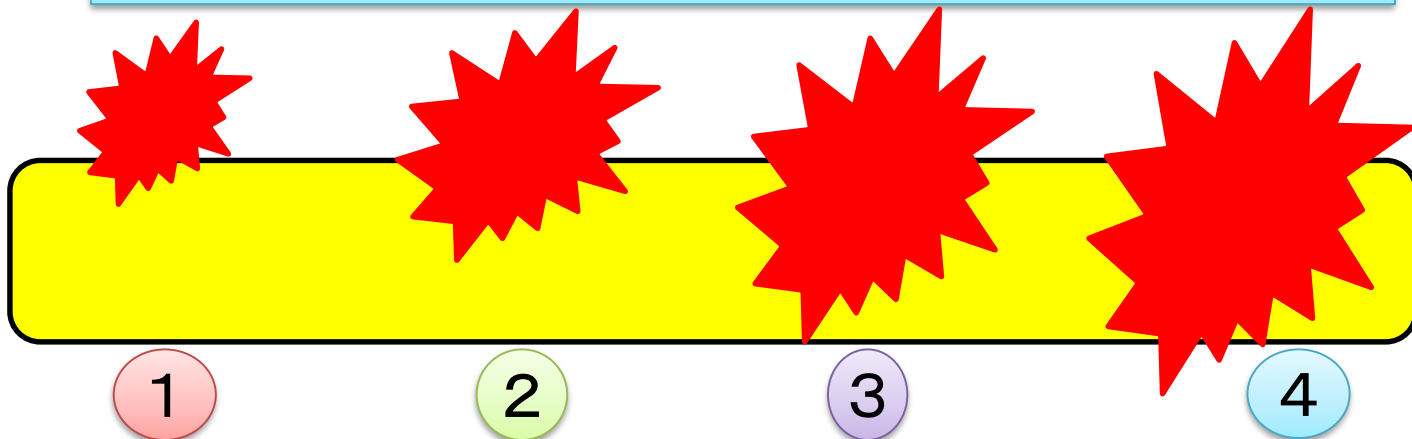
神経障害がさらに進行し、**神経離断**の直前

- 知覚過敏、**強い**しびれや痛みを生じることがある。

神経離断後

4

- 刺激伝導がなくなり、知覚・運動が**麻痺**する。
- 痛みやしびれも消失することが多い。
- 痛みが残存し、慢性痛化することがある。





がん疼痛に鎮痛補助薬を検討する時

オピオイドなどの鎮痛薬を十分に
増量しても効果が不十分な場合

鎮痛薬による有害事象で増量が
困難な場合

Mercadante S, et al. J Pain Symptom Manage 2001



オピオイドの十分な増量は 行いましたか？

神経障害性疼痛を含めた、
がん疼痛に対するオピオイドの
有効性や安全性は高い

鎮痛が不十分な時は、
まずオピオイドを十分に増量する

Mercadante S, et al. J pain 2001.

Russell K, et al. UpToDate® 2015.

様々な種類の痛みに用いる

multipurpose analgesics

コルチコステロイド

抗うつ薬	三環形
	SNRI
	SSRI
	その他

アドレナリン α 2受容体作動薬

カンナビノイド(本邦は未承認)

局所外用薬

主に神経障害性疼痛に用いる

Used for neuropathic pain

抗てんかん薬

抗不整脈薬 class I b

NMDA受容体拮抗薬

GABA(A, B)受容体作動薬

主に骨転移の痛みに用いる

Used for bone pain

ビスホスホネート製剤

抗ランクル抗体

主に消化管狭窄の痛みに用いる

Used for bowel obstruction

抗コリン薬

ソマトスタチンアナログ

コルチコステロイド

様々な種類の痛みを軽減する

神経障害性疼痛、脊髄圧迫

骨転移痛

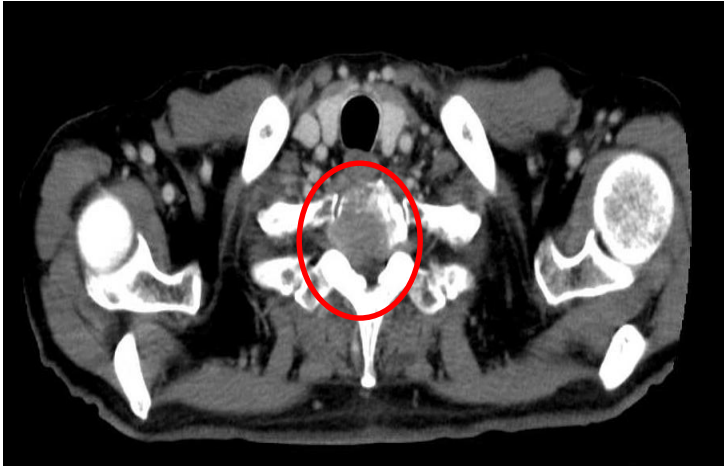
消化管閉塞

頭蓋内圧亢進による頭痛

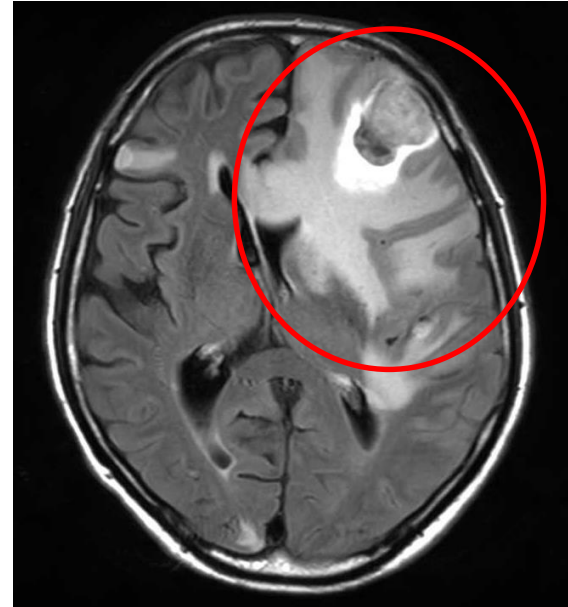
リンパ浮腫による痛み

痛みだけではなく、悪心、倦怠感、QOLを改善する

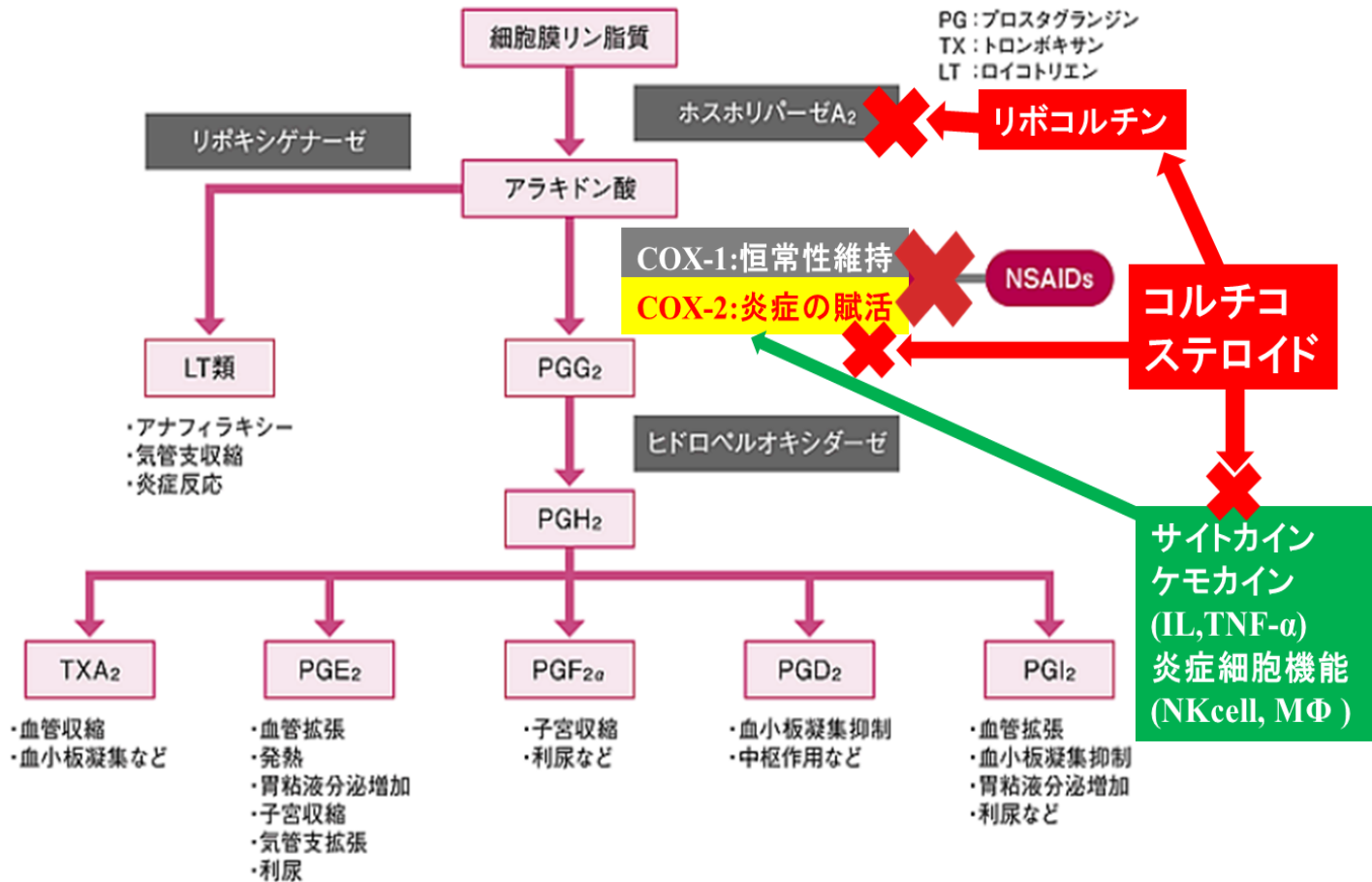
コルチコステロイド



骨転移
脊髄浸潤



脳転移
脳浮腫



日本緩和医療学会 がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年度 一部改編

コルチコステロイド

半減期の長さや抗炎症効果の強さから、
デキサメサゾンが用いられることが多い

漸増法：1日1-2mgから開始し、数日おきに1-2mgずつ増量

漸減法：1日8-16mgから開始し、数日おきに減量

本邦で経験的に使用されている用量と、諸外国の
使用量は大きく異なる

製剤間での効果や安全性は比較・実証されていない

コルチコステロイド

Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients?
A systematic literature review.

Paulsen Ø, et al. J Pain Symptom Manage. 46(1):96-105 2013.

4本の無作為化比較試験に対するシステマティックレビュー

コルチコステロイドは中等度の鎮痛効果をもつ可能性があるが、鎮痛効果の有用性を示す根拠の質は低い

Paulsen O, et al. J Clin Oncol. 32(29):3221-8 2014.

Patient

24時間以内にNRS 4/10以上のがん疼痛があった、
オピオイド使用中のがん患者50名

Intervention

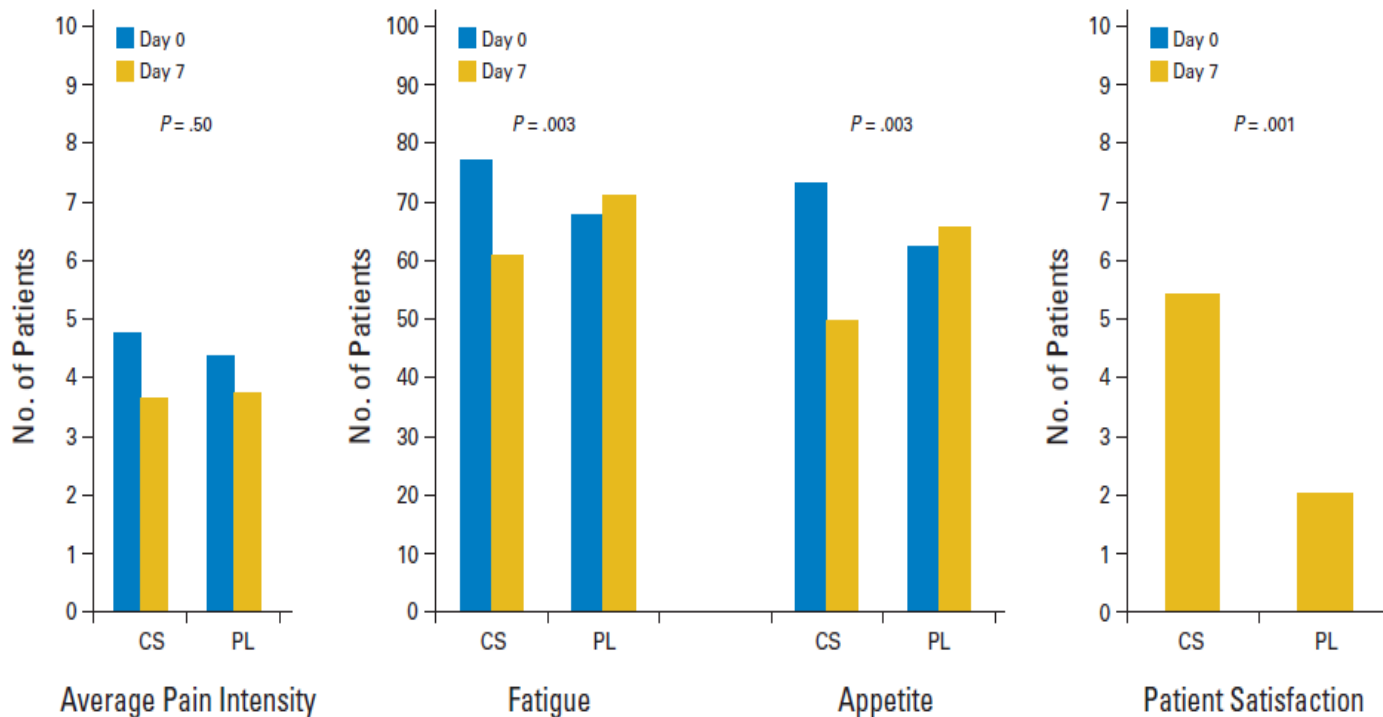
プレドニゾン 1日32 mg 内服を7日間

Comparison

プラセボ薬 (盲検)

Paulsen O, et al. J Clin Oncol. 32(29):3221-8 2014.

Outcome



Paulsen O, et al. J Clin Oncol. 32(29):3221-8 2014.

Limitation

小規模である。

オピオイドで十分鎮痛が可能な患者達が多い可能性

NRS 4/10以上のがん疼痛: 中等度以上の痛み

除外されてる人達に恩恵がある可能性がある

NRS 8 in last 24 hours: 強い痛み

spinal cord compression: 脊髄圧迫の痛み

悪性消化管閉塞(MBO)の症状緩和



ニボ一(赤)、腸管拡張(青) キーボードサイン
(ケルクリング襻が鍵盤に)

小腸は基本はエコーやレントゲンには映らない

可
價



消化管再開通(物理的):コルチコステロイド

ベタメタゾン(リンデロン®)、デキサメサゾン(デカドロン®)

漸減法:8~16mg/日から開始、効果がある最小量まで漸減

✓ デキサメサゾン 6-16mg/日: 奏効率 約16 % Number Needed to Treat: 6

Feuer DJ, et al. Ann Oncol. 1999.

✓ デキサメサゾン 12mg/日 + オクトレオチド 0.3mg/日 : 5日以内の再開通 14/15

Mercadante S, et al. J Pain Symptom Manage .2004

上部消化管分泌抑制:H₂ブロッカーまたはプロトンポンプ阻害薬の使用

Laval G. J Pain Symptom Manage 2014.

悪心の予防:制吐剤の併用

✓ 消化管閉塞患者へのジプレキサ®の有効性

Kaneishi K, et al. J Pain Symptom Manage 2012.

悪性消化管閉塞患者におけるデキサメタゾンによる経口摂取量改善効果の後方視的検討

平塚 裕介¹⁾, 佐藤麻美子¹⁾, 小野寺克洋²⁾, 佐藤 勝智¹⁾, 木幡 桂¹⁾,
田上 恵太¹⁾, 宮城 妙子¹⁾, 佐竹 宣明¹⁾, 井上 彰¹⁾

1) 東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野, 2) 岩手県立胆沢病院 呼吸器内科

介入
内容

Day1～(最低3日間)

デキサメタゾン
8mg/日

+

H2阻害薬
(ファモチジン又は
ラニチジン)

痛みだけでなく、
食欲も改善する！
まさに「まるもうけ」！

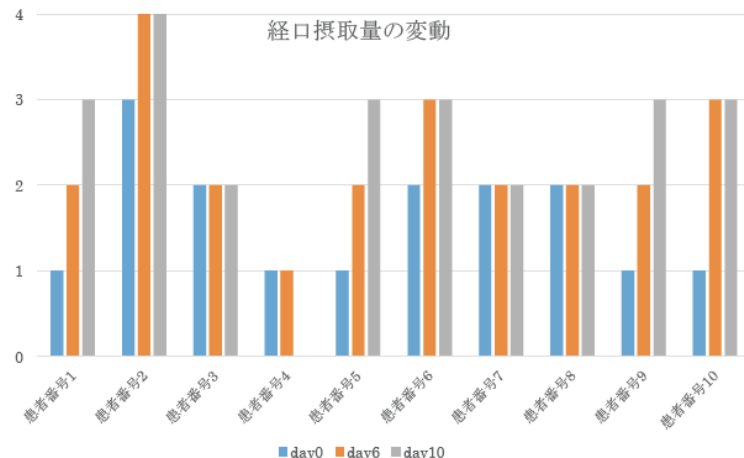


図1 DEX開始後の経口摂取量の変動

DEX開始後の経口摂取量の変動を示す。縦軸については、1:経口摂取なし～マウスケアのみ, 2:1口～数口以下, 3:軽食～提供された食事を半量未満摂取, 4:提供された食事を半量以上摂取, と定義した。10例中6例がday6において、カテゴリー1段階以上上昇した。患者番号4は原病のためにday9に死亡したが、day10では9例中6例がカテゴリー1段階以上上昇した。

コルチコステロイド

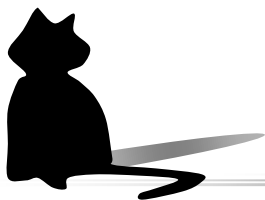
結論

がん疼痛への有効性は、臨床上十分な根拠はない

炎症や浮腫により、強い痛みや消化管閉塞を生じている際は使用を検討する

脊髄圧迫や脳浮腫に生じうる、pain crisisと呼ばれる非常に強い神経障害性疼痛には、短期間かつ高用量での使用を検討する

<p>様々な種類の痛みに用いる</p> <p style="color: red;">multipurpose analgesics</p>	コルチコステロイド	
	抗うつ薬	三環形
		SNRI
		SSRI
		その他
アドレナリン α 2受容体作動薬		
カンナビノイド(本邦は未承認)		
局所外用薬		
<p>主に神経障害性疼痛に用いる</p> <p>Used for neuropathic pain</p>	抗てんかん薬	
	抗不整脈薬 class I b	
	NMDA受容体拮抗薬	
	GABA(A, B)受容体作動薬	
<p>主に骨転移の痛みに用いる</p> <p>Used for bone pain</p>	ビスホスホネート製剤	
	抗ランクル抗体	
<p>主に消化管狭窄の痛みに用いる</p> <p>Used for bowel obstruction</p>	抗コリン薬	
	ソマトスタチンアナログ	



抗うつ薬

様々な種類の痛みを軽減する

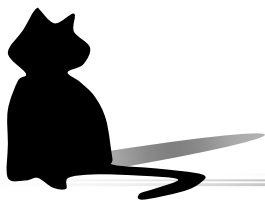
抑うつの改善よりも早期に鎮痛効果は生じる

エビデンスが豊富な慢性痛に準じた使用を検討する

副作用を加味しながら漸増していく

効果発現まで数週間を要する可能性を患者と共有する

さて、がん患者 & がん疼痛に沿えるのかどうか



抗うつ薬

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の
デュロキセチンは非がん性神経障害性疼痛への
鎮痛補助薬の第一推奨である。

しかしがん患者の神経障害性疼痛に対するエビデンスは、
化学療法誘発性神経障害性疼痛に対する第III相試験に限定されている。

がん疼痛への臨床上の根拠はほとんどない

モノアミンの活性化

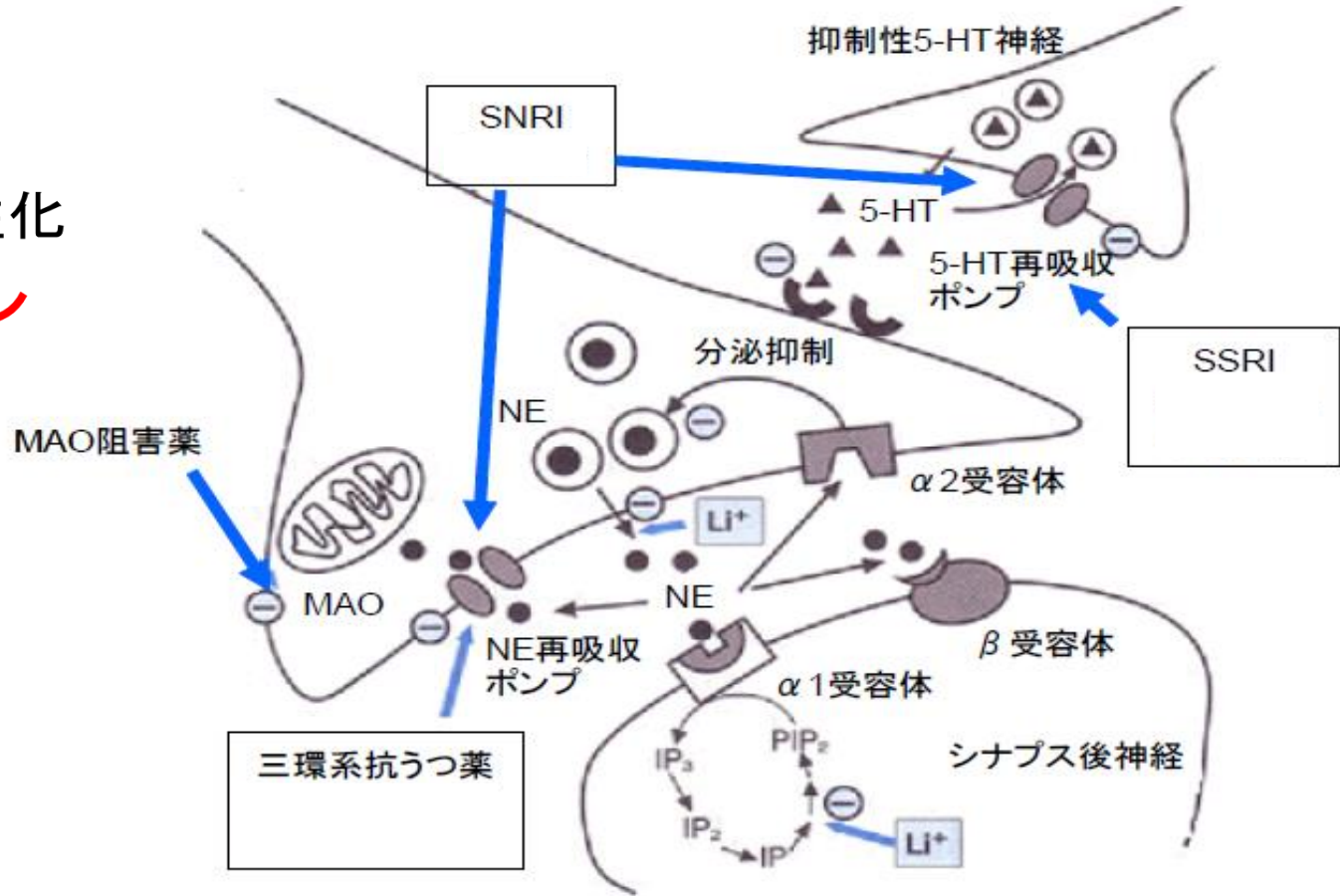
✓ ノルアドレナリン

✓ セロトニン

✓ ドーパミン

賦活

下行性疼痛抑制系



NE:ノルエピネフリン, 5-HT:セロトニン, MAO:モノアミン酸化酵素, SSRI:選択的セロトニン再取込阻害薬
SNRI:セロトニン, ノルエピネフリン再取込阻害薬

三環系抗うつ薬 (TCA)

TriCyclic Antidepressants

Imipramine(desipramine) トフラニール®	5-10mg / 日から開始 25-150mg/日まで漸増
Nortriptyline アモキサン®	10 -25 mg/日から開始 50-150 mg/日まで漸増
Amitriptyline トリプタノール®	10 -25 mg/日から開始 50-150 mg/日まで漸増

非がん疼痛への
鎮痛補助薬の
古くからの
チャンピオン！

選択的セロトニン ・ノルアドレナリン 再取込阻害(SNRI)

Serotonin Noradrenaline
Reuptake Inhibitors

Duloxetine サインバルタ®	20-30 mg/日から開始 40-120 mg/日まで漸増
Minalcipran トレドミン®	12.5-25 mg/日から開始 25-100 mg/日まで漸増

化学療法誘発性
神経障害性疼痛
への
チャンピオン
ドラッグ！

選択的セロトニン 再取込阻害薬(SSRI)

Selective Serotonin
Reuptake Inhibitors

Paroxetine パキシル®	10-12.5 mg/日から開始 20-40 mg/日まで漸増
---------------------	------------------------------------

ノルアドレナリン・ドパミン 再取込阻害薬(DNRI)

Bupropion	本邦未承認
-----------	-------



抗うつ薬

Duloxetine (サインバルタ®)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)では、がん疼痛の神経障害性疼痛の第1選択薬

がん患者の神経障害性疼痛への効果は、化学療法誘発性神経障害性疼痛に対する第III相試験に限定されている

Smith EM, et al. JAMA. 309(13):1359-67 2013.

Patient

NCI CTCAE 3.0神経障害性疼痛 grade1以上、及び
NRS 4/10以上の痛み(CIPN)と評価する、231人の患者

Intervention

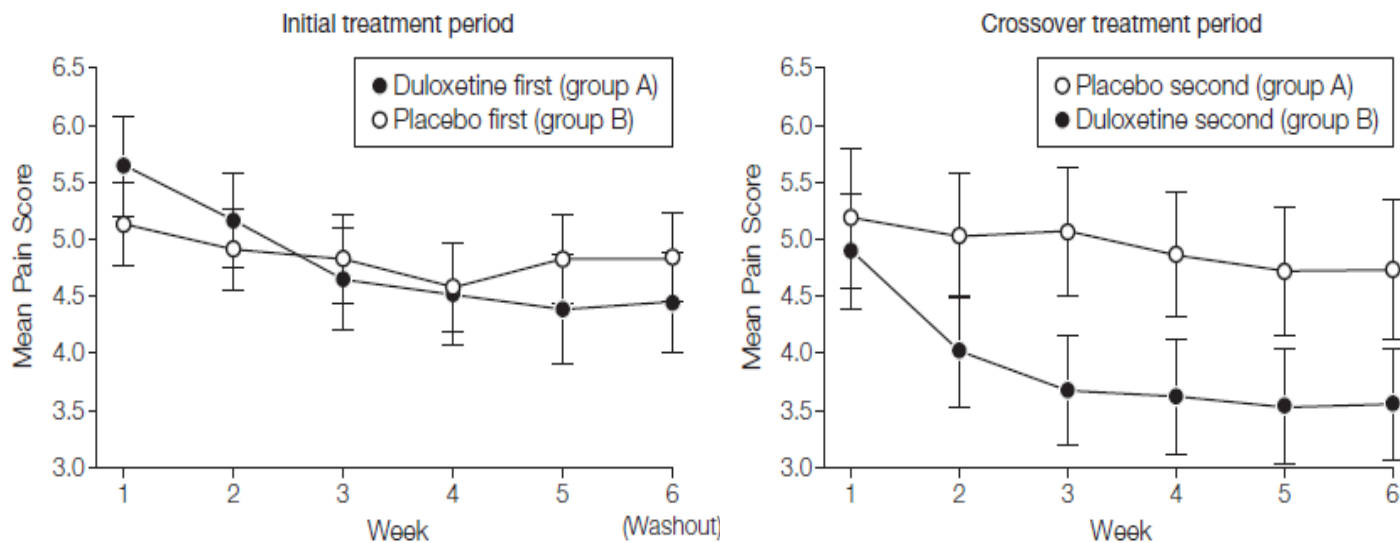
デュロキシセチン (1週目: 30 mg/日、2-5週目: 60 mg/日)

Comparison

プラセボ薬(盲検)、6週間後クロスオーバー

Smith EM, et al. JAMA. 309(13):1359-67 2013.

Outcome



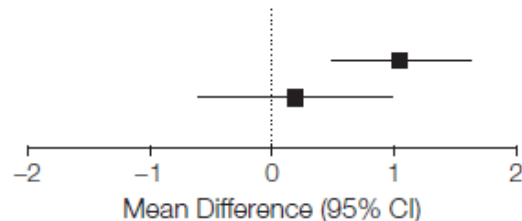
Smith EM, et al. JAMA. 309(13):1359-67 2013.

limitation

白金製剤に効果が限定する可能性

Neurotoxic agents, current study

Platinums	106	1.06 (0.48 to 1.63)
Taxanes	75	0.19 (-0.61 to 0.98)



予防効果については不明

他の鎮痛剤、鎮痛補助薬が鎮痛した可能性

セロトニンに影響を及ぼす薬剤は以外は併用可能。

鎮痛薬併用の割合(開始前→6週後):

Duloxetine 43→36%、プラセボ 31→29%

Hirayama Y, et al. Int J Clin Oncol. 2015 ;20(5):866-71.

Patient

パクリタキセル、オキサリプラチン、ビンクリスチン、ボルテゾミブが
投与され、神経障害性疼痛・痺れを有する25-75歳の患者34名

Intervention

デュロキセチン(1週目: 20mg/日、2-4週目: 40mg/日)

Comparison

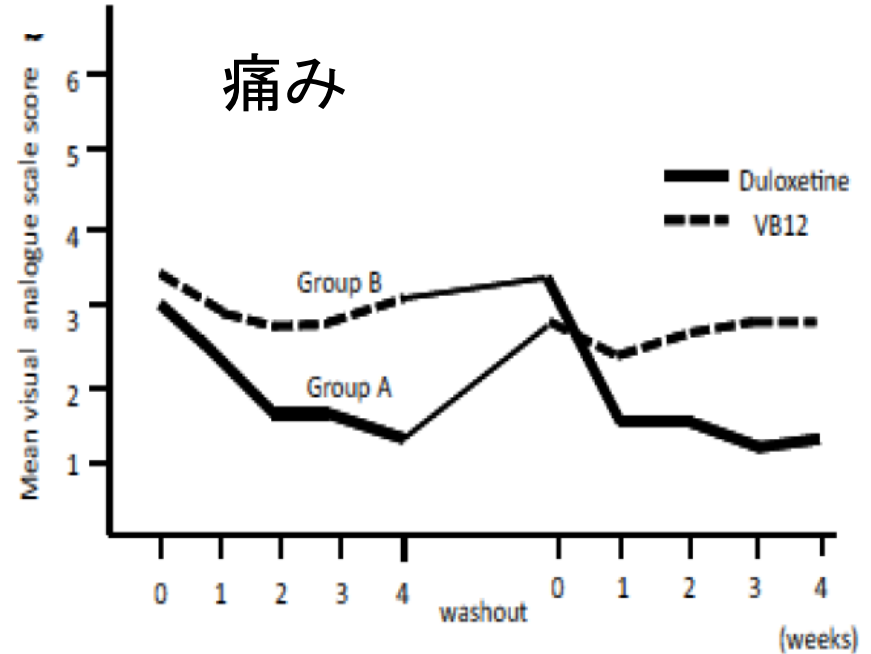
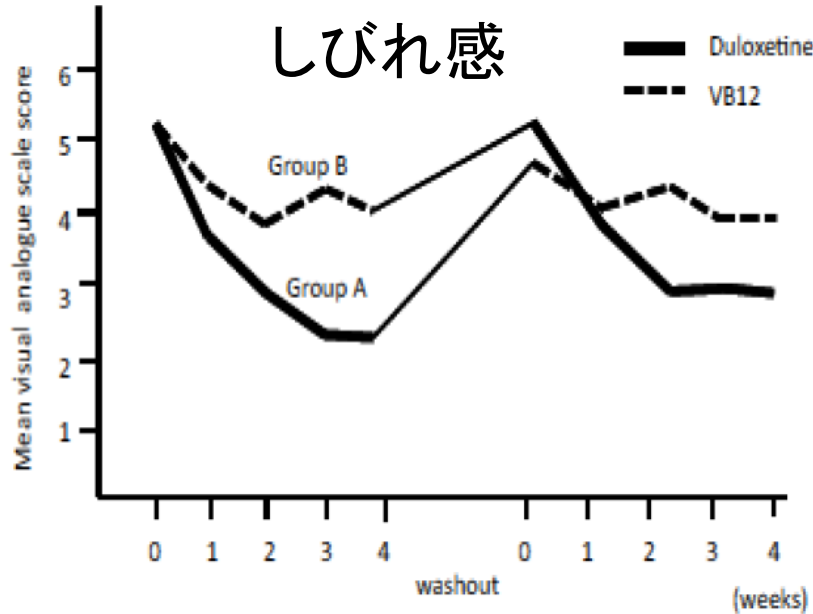
ビタミンB12 1.5mg/日

Design

Open-label、ランダム化比較試験: クロスオーバー研究

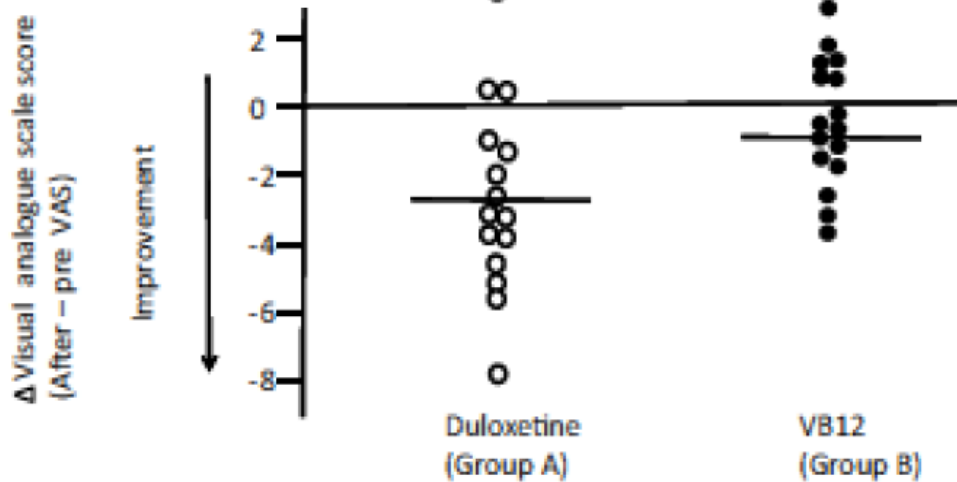
⇒ 上記施行後、2~4週間あけてInterventionとComparison治療を入れ替える

Outcome

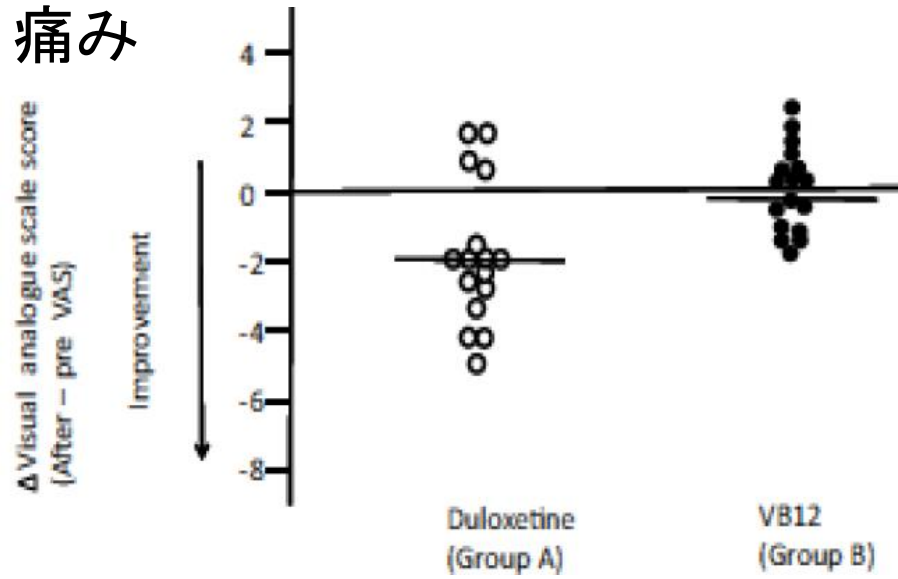


Outcome: はじめの4週間での比較

しびれ感



痛み



しびれ、痛み共に有意差(p<.05)をもって改善! **といっても、この程度...**

デュロキセチンの一番多い有害事象は倦怠感 (17.6% : すべてcTCAE ver.4.0 grade 1)

アミトリプチリン (トリプタノール®)

Kautio AL, et al. J Pain Symptom Manage 2008;35:31-9.

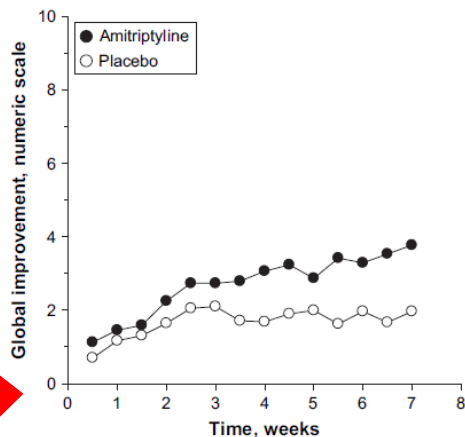
Design: 二重盲検無作為化対照試験

P NRS 3/10以上の痛み/しびれ/ピリピリ感がある抗がん治療中の患者42名

I アミトリプチリン 10 - 50 mg/日(有害事象が出ない用量)

C プラセボ薬

O



神経障害症状に関する主要評価項目:

- NCI-CTCAE ver.4.0 感覚障害、運動障害
- しびれ、電撃痛

いずれもアミトリプチリンの有効性示せず

- 改善の実感に差無し
- 生活の質の改善に差有り(EORTC QLQ-C30)

良い傾向に見えるが
統計学的に差は
見られない

※ ビンカルカロイド 34%、プラチナ製剤 32%、タキサン 30%、その他 4%



抗うつ薬

結論

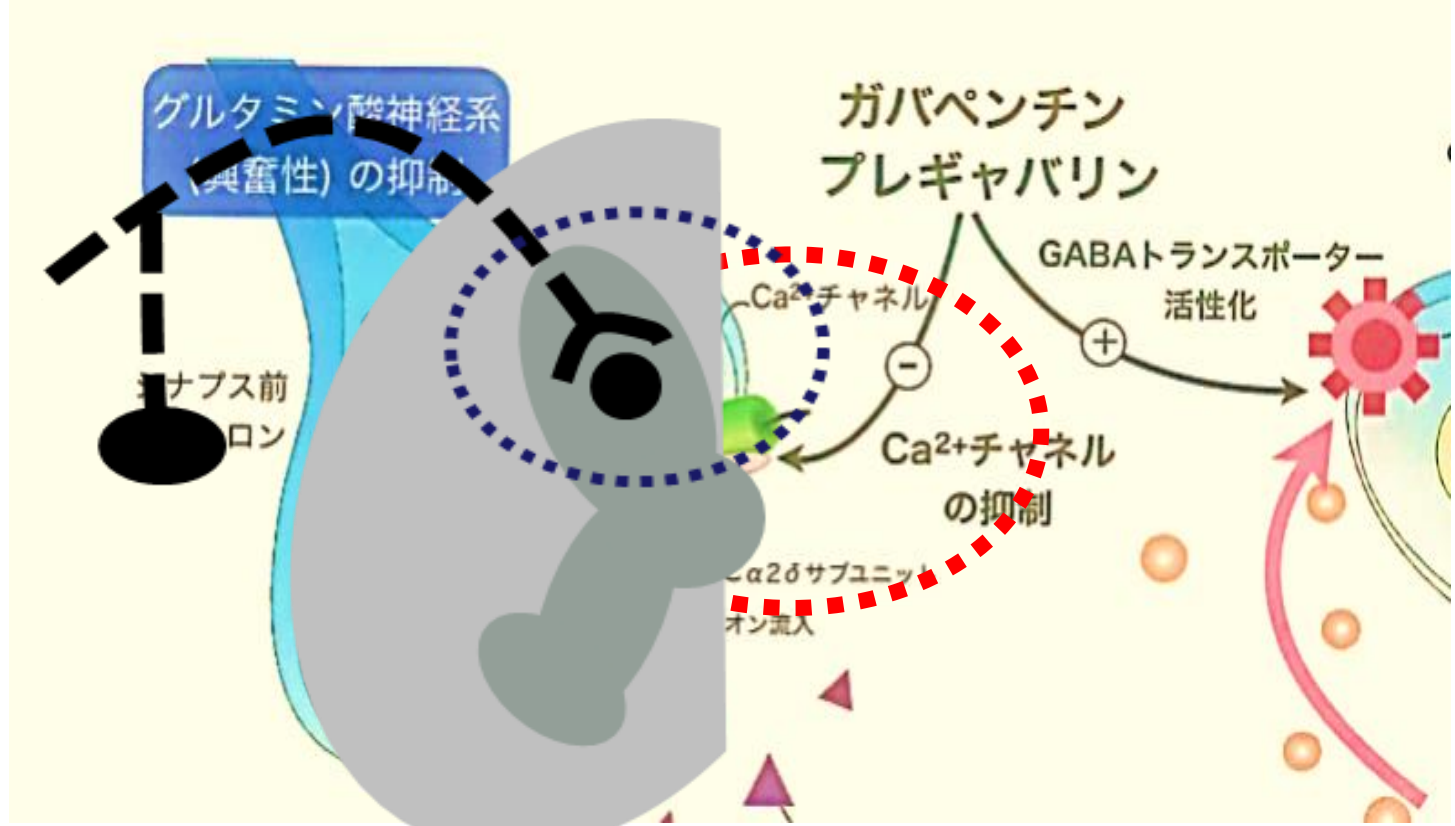
白金製剤へのデュロキセチンの有効性は示唆したが、有効性に関する十分な有効性は示せていない。

抗うつ薬は、悪心、便秘、眠気、せん妄などのリスクもあるため、漫然な投与は行わないことを推奨する。

使用する場合は、副作用を加味しながら漸増していく効果発現まで数週間を要する可能性を患者と共有する

<p>様々な種類の痛みに用いる</p> <p>multipurpose analgesics</p>	コルチコステロイド
	抗うつ薬
	三環形
	SNRI
	SSRI
	その他
<p>主に神経障害性疼痛に用いる</p> <p>Used for neuropathic pain</p>	アドレナリン α 2受容体作動薬
	カンナビノイド(本邦は未承認)
	局所外用薬
	抗てんかん薬
	抗不整脈薬 class I b
<p>主に骨転移の痛みに用いる</p> <p>Used for bone pain</p>	NMDA受容体拮抗薬
	GABA(A, B)受容体作動薬
	ビスホスホネート製剤
<p>主に消化管狭窄の痛みに用いる</p> <p>Used for bowel obstruction</p>	抗ランクル抗体
	抗コリン薬
	ソマトスタチンアナログ

	特徴
Gabapentin, ガバペン®	作用機序は同様(後述)。 眠気やふらつきが高頻度に出現する。
Pregabalin リリカ®	腎排泄のため、腎障害の程度によって減量が必要。 薬物動態は、Gabapentinが非線形、Pregabalinが線形なので、薬物の必要量に大きな差がある。
valproate, デパケン®	GABAトランスアミナーゼを阻害し神経興奮を抑制。 効果発現までに数週間。肝障害などに注意。
Carbamazepine テグレトール®	神経細胞膜のナトリウムチャネルを阻害し神経興奮を抑制。肝障害や汎血球減少に注意。
Clonazepam ランドセン®	GABA _A 受容体を介し神経興奮を抑制。筋弛緩作用。 がん疼痛に有効だった5例のケースシリーズがある。 Hugel H, et al. J Pain Symptom Manage. 26(6):1073-4 2013.



分子病態薬理学II 2013

プレガバリン、ガバペンチンの主な作用部位

プレガバリンは、グルタミン酸の遊離を抑制し

急性期の神経障害性疼痛の有効な可能性がある

Caraceni A, et al. J Clin Oncol. 22(14):2909-17 2004.

Patient

24時間以内にNRS 5/10以上の神経障害性疼痛があった、オピオイド使用中のがん患者121名

Intervention

ガバペンチン 600 – 1800 mg/日

Comparison

プラセボ薬(盲検、ガバペンチン群:プラセボ薬=1:2)

Caraceni A, et al. J Clin Oncol. 22(14):2909-17 2004.

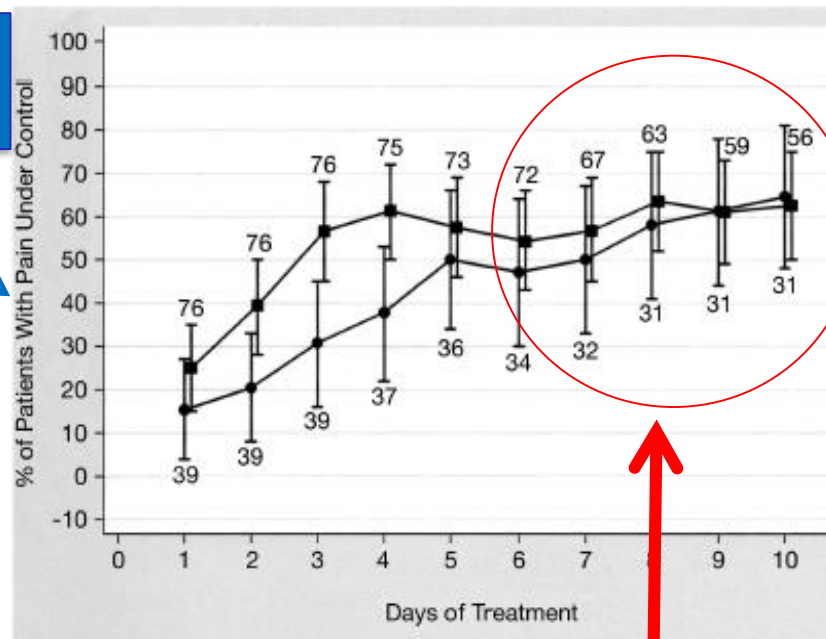
Outcome

NRS: ガバペンチン群: 7.0→4.6 プラセボ群 : 7.7→5.4 (p=0.025)

ベースラインと比して
NRS 33%以上改善した割合

レスキュードーズ使用回数は、
プラセボ群で比較的多い傾向
も有意差無し

眠気:
ガバペンチン23% vs 9.7%



5日目以降は有意差なし

ガバペンチン

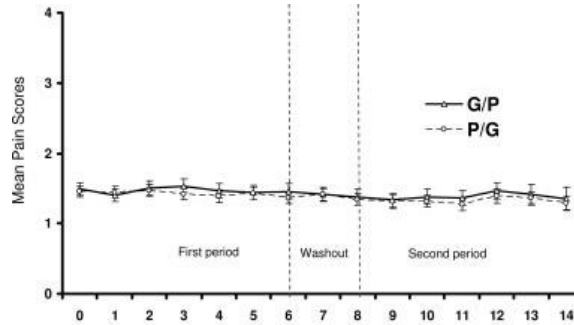
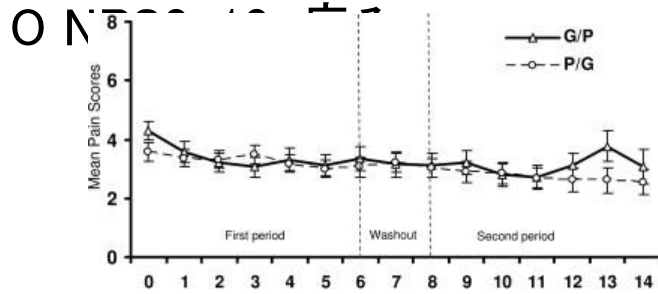
Rao RD, et al. Cancer 2007;110:2110-8.

Design: 6週間毎のクロスオーバー、二重盲検化無作為化対照試験

P NRS 4/10以上の痛み、“mild”以上の感覚異常・深部腱反射低下のある患者68名

I 効果に関わらず、2700mg/日まで3週間で漸増する

C プラセボ薬



統計学的に差は見られない

44% タキサン
20% 白金製剤
27% 上記の混合

Mishra S, et al. Am J Hosp Palliat Care. 29(3):177-82. 2012.

対象

重度のがん性の神経障害性疼痛があった、
オピオイド使用中のがん患者120名

無作為化比較試験

プレガバリン： 150mg/日⇒ 300 mg/日⇒ 600mg/日 (1⇒2⇒3週目)

ガバペンチン： 900mg/日⇒ 1200mg/日⇒ 1800mg/日 (1⇒2⇒3週目)

アミトリプチリン： 50mg/日⇒ 75 mg/日⇒ 100mg/日 (1⇒2⇒3週目)

プラセボ

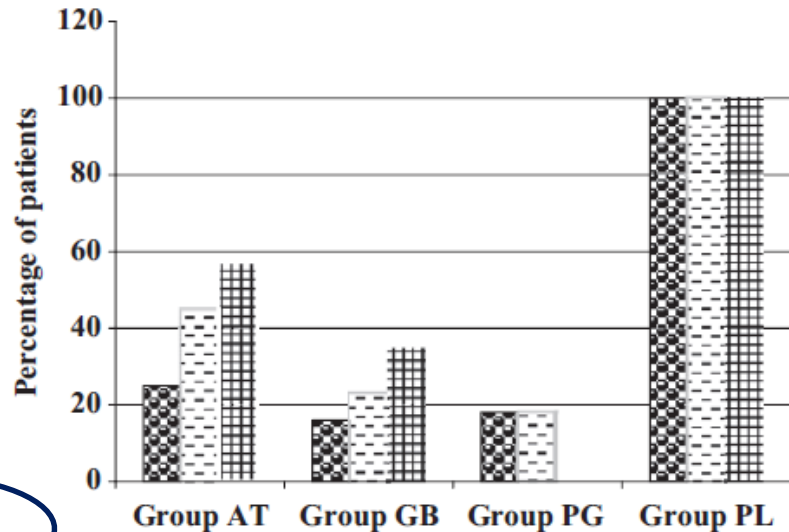
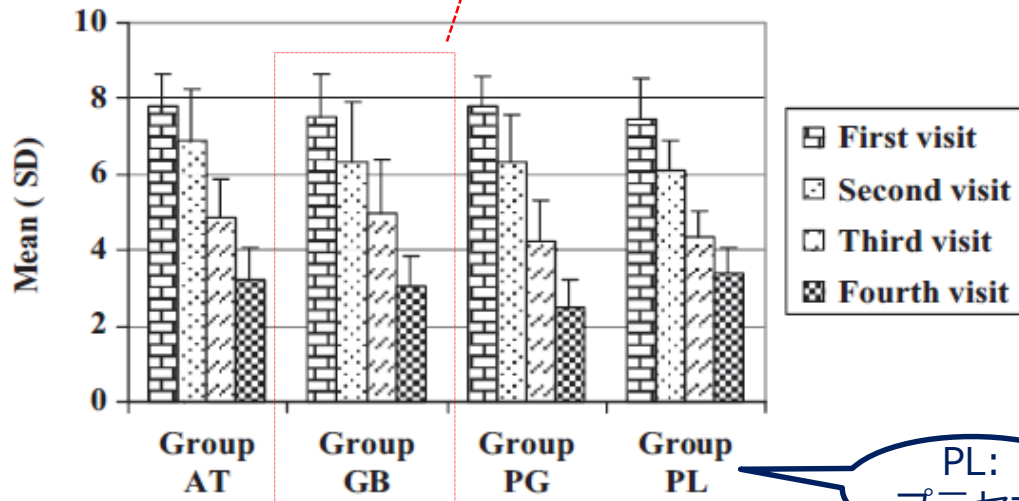
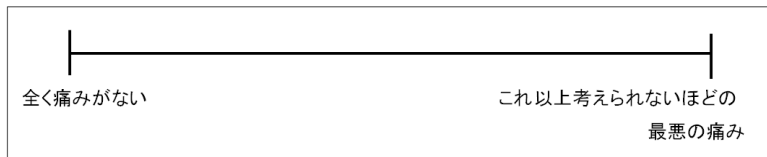
VASで痛みの強さ測定

3週目: アミトリプチリン群(AT)

4週目: ガバペンチン群(GB)

プレガバリン群(PG)が有意に低値($p < 0.05$)

Visual analogue scale (VAS) : 全長は10 mm



電撃痛・異常感覚もプレガバリン群が有意に改善した。
実薬群は口渇、眠気、悪心、便秘ともに有意に多かった。

モルヒネのレスキューを1週間で使用した人の割合(%)

良い結果だが、質は低い研究

プレガバリン (リリカ®)

Saif MW, et al. Anticancer Res 2010;30(7): 2927-33.

Design: single arm

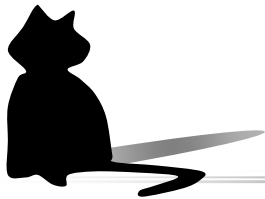
- P NCI-CTC grade 2-3のL-OHP因性感覚障害・神経障害性疼痛がある23名消化器がん患者
- I プレガバリン 1回50mg 1日3回⇒漸増⇒1回150mg 1日3回(有害事象を加味)
- O 22%プレガバリン450 mg/日まで増量できた。52% が300mg/日、残りは150mg/日

用量が多いほど有効な傾向
 開始後2-6週間で効果発現？

Neuropathy	Patients (number)	Patients (%)
Grade 3 stable	0	0
Grade 3 → 2	3	13
Grade 3 → 1	2	9
Grade 2 stable	6	26
Grade 2 → 1	5	22
No benefit	4	17
Discontinued	3	13

眩暈
 傾眠
 失調

Side effects	Patients (number)	Patients (%)
Non-hematological		
Dizziness	13	57
Headache	6	26
Somnolence	5	22
Ataxia	4	17
Dry mouth	4	17
Peripheral edema	3	13
Tremors	3	13
Constipation	2	9
Weight gain	2	9
Confusion	1	4
Vertigo	1	4
Diplopia	1	4
Muscle twitching	0	0
Hematological		
Thrombocytopenia	1	4



抗てんかん薬

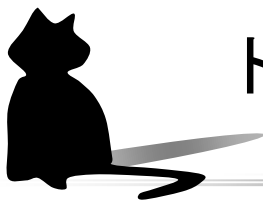
非がんの神経障害性疼痛への根拠が豊富である

がん患者の神経障害性疼痛に対して、ガバペンチンの有効性を示唆する臨床試験がある

化学療法因性神経障害性疼痛への鎮痛効果の有効性は示されていない

化学療法誘発性神経障害性疼痛に対する その他の薬剤





トラマドール・アセトアミノフェン合剤（トラムセット®）

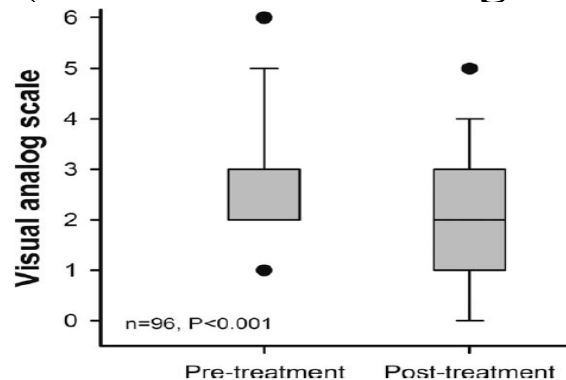
Lui YC, et al. Cancer. 2012;118(6):1718-25.

Design: **トラマドール**に関しては**非比較試験**（※ **遺伝子多型有無で比較**）

P L-OHPによるmild以上のCIPNがある大腸がん患者96名

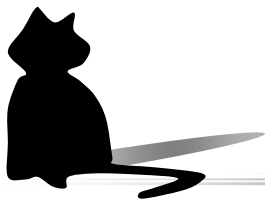
I 合剤(トラマドール37.5mg+アセトアミノフェン325mg)1回1錠 6時間毎内服

O



VAS値 3.1 \Rightarrow 2.1 ($p < .001$)

※ μ オピオイド受容体A118G遺伝子多型



オピオイド×CIPNの注意

CIPNへの有効性も安全性も現状では示されていない

CIPNとがん疼痛は大きく機序が異なるため、
通常の神経障害性疼痛に準じて依存性や嗜癖リスクを
加味しなくてははいけない ⇒ 推奨度は低くなる

※ CIPNに対してオピオイドのレスキュー使用は
行わないことを強く推奨する！！！！





牛車腎気丸

Kuriyama A, et al. Supportive Care Cancer. 2018;26:1051-1059.

牛車腎気丸によるCIPNの予防効果のレビュー

対象は5つの比較試験

(プラセボ比較が2本、メチコバールと比較1本、コントロールアームと比較が1本)

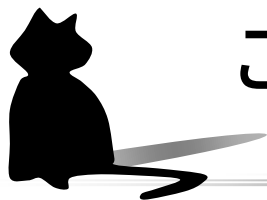
DebiopharmのNeurotoxicity Criteriaで評価:

Gr1 (RR比0.43、95%CI、0.27-0.66)、Gr3 (RR 0.42; 95%CI 0.25~0.71) 以上のCIPN発生率の低下と関連も、Gr2以上については関連がなかった。

CTCAEで評価した場合には、CIPN発生率の低下と関連しなかった

予防効果はあるかもしれない・・・程度？

タキサン、L-OHP
総投与量・投与回数
の差もなかった



ここまで見てわかるように……

化学療法誘発性神経障害性疼痛は「疼痛」である。

■ 痛みには効く

■ 麻痺には効かない……？

- ・ デュロキセチン×CIPNの研究は痛みの程度がprimary outcome
- ・ 糖尿病因性神経障害性疼痛では痛みの程度をアウトカムにしている

PAIN[®]



Painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: lack of treatment efficacy or the wrong clinical trial methodology?

Jennifer S. Gewandter^{a,*}, Robert H. Dworkin^a, Nanna B. Finnerup^b, Nimish A. Mohile^c

CIPNでは神経障害(しびれ・麻痺)の改善をアウトカム設定していることが多い
⇒ デザインや方法論が誤っている可能性？

化学療法誘発性神経障害性疼痛は「痛み」。
鎮痛補助薬は「しびれを伴った麻痺」は改善しない！！



抗がん剤を始めてから、四肢がしびれてきた。
あらかじめ聞いていたとはいえ、辛い……
四六時中しびれているし、しびれが強い、
何を触っても麻痺している感じ



さて、なぜ多くの患者さんに
CIPNへの対処の薬剤が効果がないのでしょうか？



じゃあ……、サインバルタ®でも試してみますか？
(化学療法誘発性神経障害性疼痛のエビデンスあるし)

この薬、だるくて吐き気が出るだけで全然効かないじゃないか！
全然しびれた感覚が取れないじゃないか！嘘つき！





抗がん剤を始めてから、四肢がしびれてきた。
あらかじめ聞いていたとはいえ、辛い……
四六時中しびれているし、しびれが強い、
何を触っても麻痺している感じ

このしびれた感じが無くなれば、
麻痺した感覚もよくなるんじゃないかな？



じゃあ……、サインバルタ®でも試してみますか？
(化学療法誘発性神経障害性疼痛のエビデンスあるし)

全然しびれた感覚が取れないから、麻痺した感覚が
取れないじゃないか！このやぶ医者！嘘つき！





齟齬が生じていたことはわかった？

とある、膵臓がんの患者さん(nab-PTX + GEM施行中)

ACP(愛称:人生会議)とCIPNの対症療法目的に緩和ケア外来を受診。

サインバルタ®、リリカ®処方も効果はなかった。

手足の身体所見)

- 四肢末端にしびれ、ピリピリした痛みを伴う。
- 触覚低下・痛覚低下・深部覚低下・アロディニア無し、感覚は正常部位の2/10
- しびれのために、日常生活に支障あり:歩行、細かい作業
- 改善するのは、お風呂に入った時、夜布団で温まった時



牛車腎気丸、試してみますか？
一か月後、また来てみてください。

一か月後……

牛車腎気丸は、とても気に入りました。

飲み始めて2週間目位から手足がポカポカするようになりました

しびれた感じやピリピリした感じが和らいだ気がします

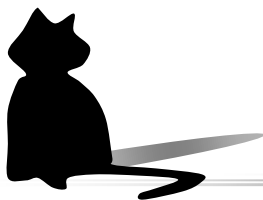
ただね、分かったことがあるんです

しびれやピリピリが和らいでも、麻痺はよくなるんだって

患者はね、きっと「麻痺をよくしたい」から「しびれを訴える」んです
「しびれが取れたら、麻痺もよくなるんじゃないかな」って

先生さ、他の患者にも教えてあげた方がいいですよ





この大切なことを教えてくださった 患者さんは亡くなりましたが教えを広めています

- 今困っているのは「しびれ」「麻痺」「痛み」どれですか？
- 「痛み」や「しびれを伴った痛み」は緩和できるかもしれませんが
- ただし「0」にはできないことが多いこと、薬にも副作用があります
- 「しびれ」「痛み」はよくなっても麻痺は改善しないと思います



時間が経つのを待つしかない……



困っているのは麻痺です……
しびれが取れたら麻痺もよくなると思ったのに…

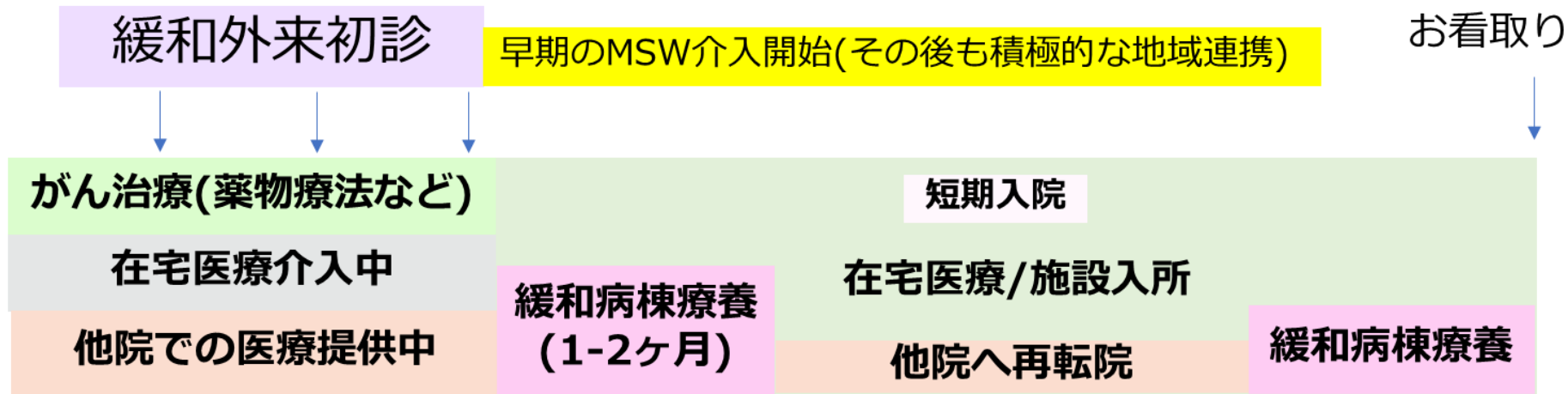
いつも

緩和ケア病棟の運用に

ご配慮いただき、

ありがとうございます！

治療中からの外来併診推進：早めからの緩和ケアとの関係づくり



緩和医療科外来初診は
治療中からでもOK!

在宅療養支援診療所からの相談であれば、
緊急入院対応も行います!

身体症状の緩和、精神的苦痛の相談、終末期の過ごし方の準備の相談など

大学病院・がん治療病院における緩和ケア病棟としての役割

 複雑な症状の症例を受け入れる(院内転科・院外紹介)

身体症状や精神症状を速やかに緩和する。

地域の緩和ケアを担う医療者の育成

 病状が安定したと判断した場合は退院

基本的に在宅療養へ移行、入院継続希望は転院調整：地元での療養支援

 緩和ケア病棟入棟前にまずは在宅医療へ移行

残りの時間が短い(日、週単位)患者さん、医療機関での療養が必要な方に入棟して頂きたい。

多くの方に在宅医療を経験してもらいたい

ご清聴ありがとうございました！



がん治療を応援する
緩和医療学分野
です！

これからもどうか
協働してください

Email: keita.tagami.d7@tohoku.ac.jp