

「第22回北里腫瘍フォーラム」

骨転移痛に対する麻酔科的アプローチ

金子 晴香, 鈴木 麻葉, 岡本 貴, 金井 昭文, 岡本 浩嗣

北里大学医学部麻酔科学

骨転移では、骨痛のみならず、関節痛、筋痛、神経障害痛などが続発し、身体機能は障害され、生活の質は低下する。骨転移痛は世界保健機関のラダーに従ったオピオイド中心の薬物療法のみでは取りきれないことも少なくない。麻酔科では骨転移痛に対し、新しい薬物療法や様々な神経ブロック療法を取り入れている。薬物療法としてはステロイド、ビスフォスフォネート、プレガバリンなどを鎮痛補助薬として応用する。神経ブロック療法としては、高周波熱凝固ブロック、持続硬膜外ブロック、持続くも膜下ブロック(ポート埋め込み)などの長期神経ブロック療法があり、放射線照射の際の一時的神経ブロック療法も有用である。

Key words: 骨転移痛, 薬物療法, 神経ブロック, 麻酔科

はじめに

骨転移は、転移がん症例全体の約60~84%に存在する¹。その原発臓器は、肺と乳腺が多く、転移部位としては、脊椎、骨盤、肋骨が多い。また骨転移痛は、がん性疼痛の約40%に関与し²、激しい痛みと骨折などから、身体機能障害と生活の質の低下を引き起こす。骨転移痛は世界保健機関(WHO)のラダーに従った薬物療法のみでは取りきれないことも少なくない。

麻酔科では難渋する骨転移痛に対し、新しい鎮痛薬や様々な神経ブロック療法を取り入れている。今回、麻酔科における骨転移痛に対する薬物、放射線、神経ブロック療法についての段階的治療戦略について述べる。

骨転移痛のメカニズム

骨転移痛の強度、頻度、性状、鎮痛薬反応性はしば

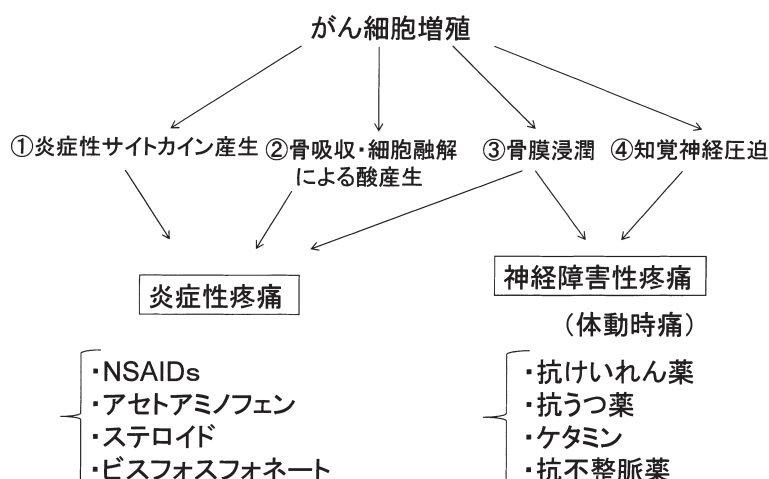


図1. 骨転移痛のメカニズムと薬物療法

しばしば変化する。これは、がんの発育に伴い、痛みの発生因子が変化するためである³。がん細胞の増殖により、炎症性サイトカイン産生、骨吸収や細胞融解による酸産生、骨膜浸潤、神経圧迫が生じ、炎症性、神経障害性の急性痛と慢性痛が生じる(図1)。

骨転移痛の治療の流れ

骨転移痛の治療アルゴリズムを図2に示す。古典的WHO除痛ラダーは薬物による3段階治療であるが、近年、より少量の強オピオイドで鎮痛作用を増強させるために、硬膜外腔またはくも膜下腔に強オピオイドを投与する4段階が設けられている。これには神経ブロックの手技が必要である。また、WHO4段階除痛ラダーのステップに関わらず、適応があれば神経ブロックと放射線療法を行う。その他、骨の動揺性を減らすためのコルセットなどの装具着用も必要となる。

放射線療法

放射線療法では60~90%の症例に良好な痛みの緩和が得られるため、適応があれば積極的に行う⁴。骨転移が確認された時点で、放射線療法の適応を放射線科にコンサルトする。放射線療法では、鎮痛効果発現までに時間を要することがしばしば問題である。概して、鎮痛効果発現まで2週間、最大鎮痛効果まで4~6週間とされる⁵。また、痛みのために体位保持が困難となり、放射線を照射できないことも問題である。痛みなく放射線照射を繰り返し、その鎮痛効果が始まるまでの一時的神経ブロックがしばしば有効である。併用してビスフォスフォネート、エルシトニン、オピオイド、鎮痛補助薬の追加・増量を行う。

また、多発性骨転移症例では、ストロンチウム-89 (⁸⁹Sr) が適応となる場合がある。静注した⁸⁹Srが骨転移部位に集積し、β線を放出することでがん細胞を死滅

させるため、単回静注で一度に全身の骨転移部位に放射線を暴露させることが可能である。適応は造骨性固形がんで、骨シンチグラフィーで多発性骨転移が認められ、痛みの部分と一致することが必要である⁶。多発性骨髄腫などの血液悪性腫瘍は骨病変が溶骨性であり対象外である。⁸⁹Sr投与による有効率は76%、完全寛解が32%、鎮痛薬の減少が71~81%と報告されている⁷。副作用で骨髄抑制が出現することがあるため、抗がん剤との併用は不可能であること、また、投与後1~5日以内に一時的に痛みが増強し4日程度続く現象 (Pain Flare) が15%で現れることがあるので注意を要する⁷。

薬物療法

1. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs) は、アラキドン酸カスケードでシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン (PG) の産生を阻害することで、骨の炎症を抑えて鎮痛作用をもたらす。WHOラダーで第1段階の薬剤である。長期に使用する場合には、誘導酵素COX2に選択性の高いNSAIDs (セレコキシブ、エトドラク、メロキシカムなど) を処方する。消化管出血の予防のため、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、高用量H₂受容体拮抗薬のいずれかを併用する。消化管出血、腎機能障害、血小板低下症例ではNSAIDsをアセトアミノフェンで代用する。

2. オピオイド

炎症性疼痛と神経障害性疼痛の両方に有効である。強オピオイドに天井効果はなく、有効量まで漸増する。有効量の定時投与により安静時痛の緩和は比較的良好だが、体動時痛と突発痛が緩和安静時の投与量ではカバーできないため⁸、即効性のオピオイドを頓用 (レスキュー) する。

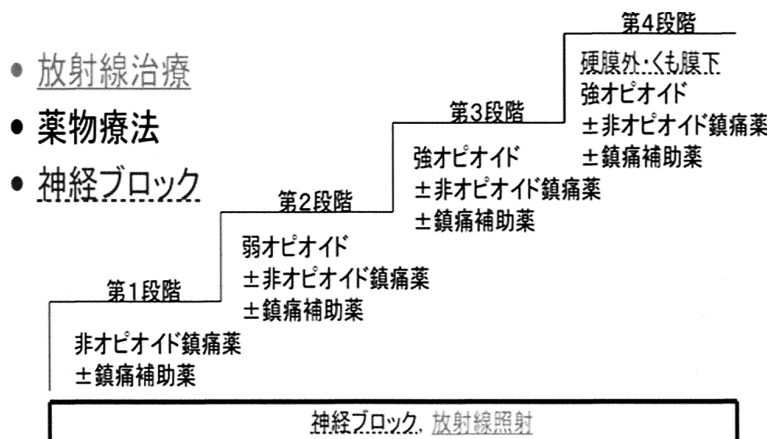


図2. 当科における骨転移痛治療の流れ

3. 副腎皮質ステロイド

抗炎症作用と抗浮腫作用による強力な鎮痛効果を期待できる¹。Na貯留作用のないベタメタゾンを4~12 mg/日で開始し、3~5日ごとに半量ずつ漸減し、効果が維持できる最小量を維持量とする。

4. ビスフォスフォネート

破骨細胞の活性を選択的に阻害することで鎮痛作用を発揮する。溶骨性病変の新規発生と病的骨折予防作用も有するため⁹、長期予後に関与する。WHOラダーの段階に関わらず、顎骨壊死や発熱の副作用に注意し、1回/3週間の頻度で投与する。効果発現は比較的緩徐であり、投与4日目以降に最大効果が発現する¹。

5. カルシトニン

破骨細胞上のカルシトニン受容体に作用することで、破骨細胞の運動や分化抑制により鎮痛作用を発揮する^{10,11}。末梢神経や中枢神経への直接作用による鎮痛効果もあるとされる¹。ビスフォスフォネートに対し、効果が速やかに発現し、重篤な副作用が少ない。

6. その他の鎮痛補助薬

NSAIDs, オピオイド抵抗性の痛み、特に、神経障害性の痛みが[h1]顕著な際に有用である。以下に代表的な鎮痛補助薬について述べる。

ケタミンは、脊髄後角広域作動性ニューロンのNMDA受容体を遮断し、中枢性感作の減弱作用、オピオイド(δ)受容体、GABA受容体への作用により鎮痛

をもたらす。少量でも不快感、離人体験、幻覚、悪夢などの中枢性副作用がでることがあり¹²、抗不安薬を併用する。また、交感神経賦活作用を有するため、血圧上昇に注意する。さらに、脳圧を亢進させるため、脳血管障害、高血圧、脳圧亢進症、重症の心代償不全の患者には禁忌である¹²。

プレガバリンは、電位依存性Ca²⁺チャンネルに結合し、Ca²⁺の流入を抑制、神経伝達物質の放出を抑制することによって痛みを緩和する¹³。1回25~150 mg, 1日1~2回の経口投与を行うが、腎機能低下症例、高齢者では慎重投与する必要がある。副作用としては眠気、めまい、体重増加、下腿浮腫、眼症状(霧視、複視など)がある。

神経ブロック

神経ブロックは、強オピオイドが多量となる場合、強オピオイドが副作用のため増量できない場合、強オピオイド抵抗性の痛みを有する場合などに適応され

表1. 骨転移痛で施行される神経ブロック

- ・硬膜外ブロック
- ・脊髄くも膜下ブロック・ポート
- ・肋間神経ブロック
- ・仙腸関節周囲高周波熱凝固ブロック
- ・脊髄神経後枝内側枝高周波凝固ブロック
- ・(経皮的椎体形成)

表2. 強オピオイドの投与経路と力価比

	経口	直腸内	静注・皮下	経皮	硬膜外	くも膜下
モルヒネ	300	150~200	100~150		15~30	1~2
オキシコドン	200		150		30~60	
フェンタニル			1~2	2~7	0.5~1	0.5~1

表3. 硬膜外ブロックと脊髄くも膜下ブロック

	硬膜外ブロック	脊髄くも膜下ブロック
有効期間	硬膜外癒着や脊椎変形による麻酔減弱が多い	麻酔減弱少ない 長期鎮痛に有利
筋弛緩	出現しにくい	出現しやすい
局所麻酔薬・オピオイドの量	多い (局所麻酔薬中毒の危険性あり)	少ない
在宅療養の可否	困難	ポート留置で可能
その他		頭蓋内圧亢進で禁忌 低髄液圧症候群

る。長期神経ブロックと、放射線療法や鎮痛薬によるタイトレーション中の一時的神経ブロックがある。麻酔科で施行する骨転移痛に対する神経ブロックを表1に示す。

神経ブロックの最大の利点が、オピオイドの減量とその副作用の軽減である。表2に強オピオイドの投与経路と力価比を示すが、モルヒネを例にあげると、個人差はあるものの、硬膜外投与では経口投与の約1/10、くも膜下投与では経口投与の約1/100で鎮痛を得られる。

1. 硬膜外ブロックと脊髄くも膜下ブロック

表3に硬膜外ブロックと脊髄くも膜下ブロックを比較

したものを示す。くも膜下ブロックでは、少量の局所麻酔薬でブロックが可能であるため、局所麻酔薬中毒の危険性が低いこと、麻酔薬の広がり良好でポート挿入による長期使用に向くことが利点である。当科で施行した、実際のくも膜下ポート埋め込み術の様子を図3に紹介する。

2. 肋間神経ブロック

肋骨の骨転移痛に適応となる。局所麻酔薬で肋間神経ブロックを施行し、痛みが十分に緩和されることを確認した後、X線透視下で神経破壊薬（無水アルコール、フェノール）によるブロックを施行する。肋骨下縁

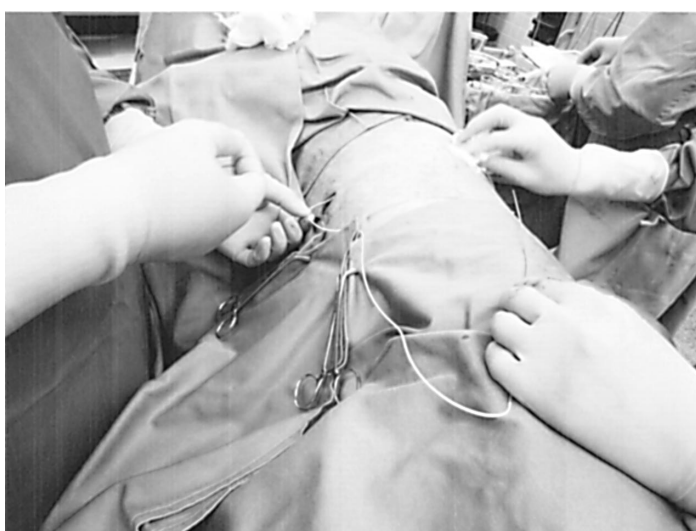


図3. くも膜下ポート埋め込み術の様子 (患者は右側臥位・写真左が患者腹側)

肺癌患者の第3胸椎レベルのくも膜下腔に挿入したカテーテルを、皮下を通し左側胸部へ出しているところである。

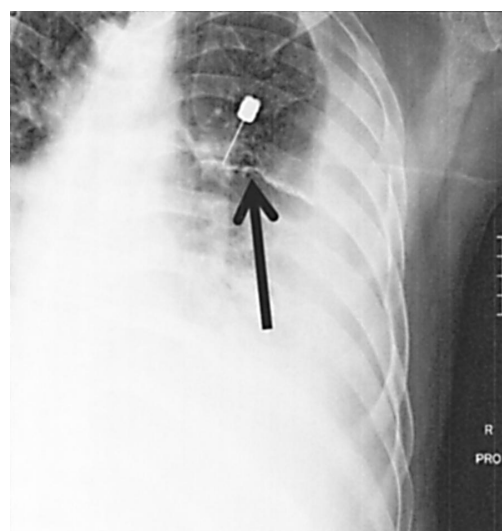


図4. 肋間神経ブロックの際の透視画像 (P-A撮影法)

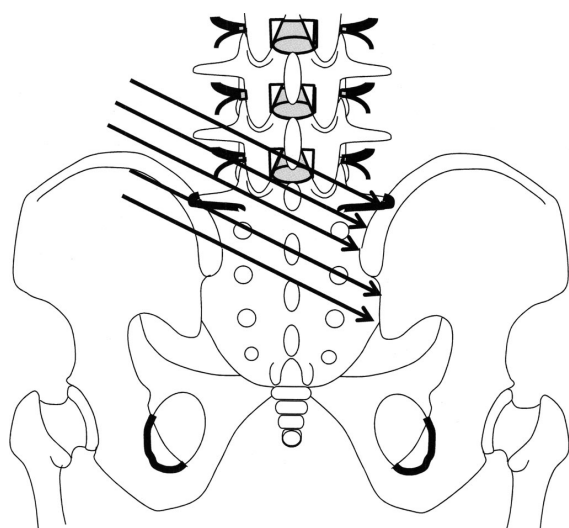


図5. 仙腸関節周囲高周波熱凝固ブロック

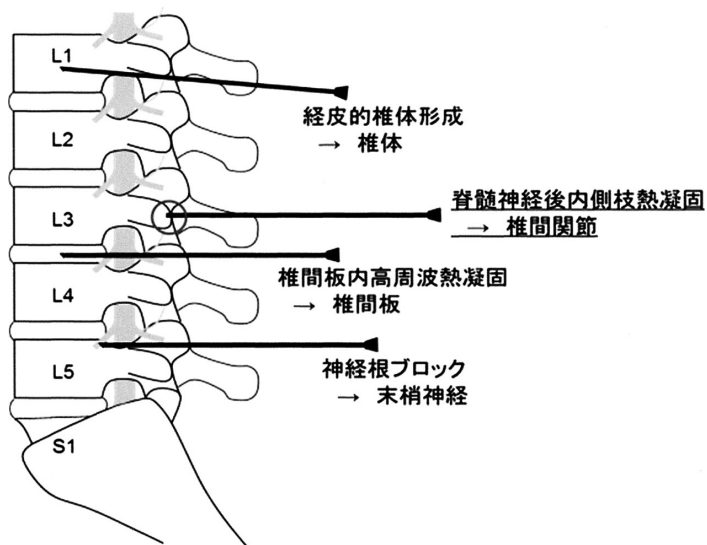


図6. 脊髄神経後枝内側枝ブロック

に針を進め、造影剤を注入し、図4のように肋骨神経血管鞘を流れる像が得られたら、神経破壊薬を注入する¹⁴。神経破壊薬による神経炎を合併することがある。ブロック後2週間程度びりびりした痛みが残るものの、多くは自然に軽快する。

3. 高周波熱凝固神経ブロック

高周波電磁波を用いて神経組織を熱凝固するものである。脊髄近傍に液体である神経破壊薬を使用すると、神経破壊薬が脊髄、神経根、栄養血管に流れ、麻痺が起きる。一方、高周波熱凝固では神経破壊領域が針先端に局限するため、麻痺の危険性は低い。したがって、脊髄近傍では一般に高周波熱凝固を行う。また、高周波熱凝固ではブロック後の体位保持が不要であり軽度せん妄のある症例でも施行が可能である。効果は4か月以上続く¹⁵。

高周波熱凝固ブロックのうち、仙腸関節周囲の骨転移に対しては仙腸関節周囲高周波熱凝固ブロックを施行する(図5)。局所麻酔薬での仙腸関節ブロックで疼痛緩和を認めるものの効果が一時的である症例に施行する。

また、椎体や椎弓などへの骨転移やそれに伴う椎間関節由来の腰背部痛に対して、脊髄神経後枝内側枝ブロックが適応となる(図6)¹⁵。脊髄神経後枝内側枝は、椎間関節へ分布し、椎体や椎弓などへの骨転移例で痛みの原因となる。そのため、これを熱凝固することで良好な痛みの緩和が得られる。

おわりに

骨転移痛に対する麻酔科的アプローチについて第22回北里腫瘍フォーラム(2012年1月)で発表した内容を中心にまとめた。

文 献

1. 細川豊史. 骨転移痛に対する薬物療法. *がん患者と対症療法* 2007; 18: 11-7.
2. Caraceni A, Portenoy PK. A working group of the IASP task force on cancer pain: an international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999; 82: 263-74.
3. 表圭一. 骨がん性疼痛モデルとそれにもとづく新たな知見. *緩和医療学* 2005; 7: 351-8.
4. 熊野智康. 【特集: がん疼痛治療の最新情報】7. 骨転移の治療・対策 2) 放射線照射による疼痛緩和. *Prog Med* 2011; 31: 1245-50.
5. 清水わか子, 内田伸恵, 岸和史, 他. 「がん疼痛治療を主とする緩和医療領域における放射線治療」グループ報告: 有痛性骨転移を主としたがん性疼痛における放射線治療ガイドラインの提案. *日放種会誌* 2009; 21: 159-64.
6. 西尾正道. 【特集: ここまで進んだRI内用療法】ストロンチウム(89Sr)による多発性骨転移の疼痛緩和治療. *臨床放射線* 2007; 52: 873-82.
7. Finlay IG, Mason MD, Shelley M, et al. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncology* 2005; 6: 392-400.
8. Mercadenti S, Villari P, Ferrera P, et al. Optimization of therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 505-10.
9. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patients, Academic Press; New York: 2000; 88-117.
10. Takahashi N, Yamana H, Yosshiki S et al. Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 1988; 122: 1373-82.
11. Kurihara N, Civin C, Roodman GD. Osteotropic factor responsiveness of highly purified populations of early and late precursors for human multinucleated cells expressing the osteoclast phenotype. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 257-61.
12. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン(第1版). 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. 金原出版株式会社, 東京, 2010.
13. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin-calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [$\text{Cav } \alpha_2\text{-}\delta$] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-6.
14. 宮下亮一, 鈴木森香, 松岡修平, 他. 【神経ブロックを極める—脊髄神経に関連して—】脊髄神経ブロック 脊髄神経ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック. *ペインクリニック* 2011; 37: 343-50.
15. 長沼芳和. 【神経ブロックを極める—脊髄神経に関連して—】脊髄神経ブロック 脊髄神経ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック 脊髄神経末梢枝ブロック. *ペインクリニック* 2011; 37: 361-4.