

1

PCA ってなに？

オピオイドの静脈内投与は、がんによる痛みの治療において重要な手法のひとつである。なかでも自己調節鎮痛法（patient-controlled analgesia: PCA）を用いた経静脈的自己調節鎮痛法（intravenous patient-controlled analgesia: IV-PCA）やPCAによる皮下投与（subcutaneous patient-controlled analgesia: SC-PCA）は、痛みの程度の個人差や変動にもっとも柔軟に対応できることと、過量投与による弊害を避けることに役立つ。本稿では、モルヒネ注射剤による鎮痛の歴史を簡単に述べ、オピオイドの注射による鎮痛効果、注射法による鎮痛法を概説し、PCAの歴史、PCAが有効であることの解説、PCAに用いる機器の特徴、在宅療養においてPCAを用いることの利点と基本的な注意点を述べる。

A. モルヒネの注射剤による鎮痛の歴史■■■■

モルヒネの原料であるアヘンが処方されていた記録は、紀元前3世紀頃のメソポタミア地方のシュメール人の粘土板や、それと前後するエジプト文明のパピルスに残っている¹⁾。これがオピオイドの歴史の始まりであり、その後もアヘンは文明が開化する地で薬剤として用いられていった。そして18世紀末、スウェーデンの薬剤師 Carl Wilhelm Scheele がさまざまな天然物から有機化合物を抽出して単離することに成功したことで、薬用植物の有効成分の抽出・分離の道が拓かれ、19世紀初めにドイツの薬剤師である Friedrich Wilhelm Adam Sertürner がアヘンからモルヒネを分離抽出する

ことに成功し、1817年にモルヒネの発見と生体への作用についての論文を発表した。これにより薬用植物から精製された有効成分であるモルヒネが薬剤として用いられるようになっていった。しかし、モルヒネが注射剤として投与されるためには注射器と中空針の開発を待たねばならず、1853年にエジンバラの医師 Alexander Wood が自身の開発した注射器で患者に皮下投与したことが最初の報告であった²⁾。そして、鎮痛薬としてのモルヒネの皮下投与は欧米で急速に普及した。しかし、これと同時にモルヒネの弊害も明らかとなっていった。皮肉なことに、記録上モルヒネの過剰投与による最初の犠牲者として記録されたのは Wood の妻であった²⁾。19世紀後半には欧米各地で濫用が社会問題となり、20世紀初頭には法による規制も始まっていった³⁾。同時に、中毒や呼吸抑制の少ないオピオイドの開発も進められてきた。しかし、鎮痛効果が同等かそれ以上で毒性がモルヒネよりも少ないものを我々はいまだに手にすることはできず、鎮痛薬としての有効性と、長い使用経験のなかで副作用、合併症を軽減する工夫が編み出されてきたことから、モルヒネは現在も臨床から姿を消すことなく、とくに手術や外傷後の痛み、がんによる痛みに対して日常的に用いられている。

モルヒネの持続静脈内投与ががんによる痛みの治療法として文献上に登場したのは1970年代であった。これには、当時、持続注入機器が開発され臨床に導入されていったことも関連すると推察される。1980年代になると、世界保健機構（World Health Organization: WHO）による「Cancer Pain Relief」が発表され、がんによる痛みに対するモルヒネの位置づけが明確にされ、欧米ではIV-PCAによる鎮痛が普及し始めた。これが、現在の静脈内モルヒネ投与による鎮痛法の始まりであるといえる。

B. オピオイドによる鎮痛

～血中濃度の上昇と鎮痛効果～■ ■ ■ ■

モルヒネに代表されるオピオイドを投与すると血中濃度が上昇し、脳、脳幹、脊髄、一次知覚神経終末に分布するオピオイド受容体の、主に μ 受容体に作用して鎮痛が得られる⁴⁾。そして、血中濃度の低下とともに鎮痛効果は

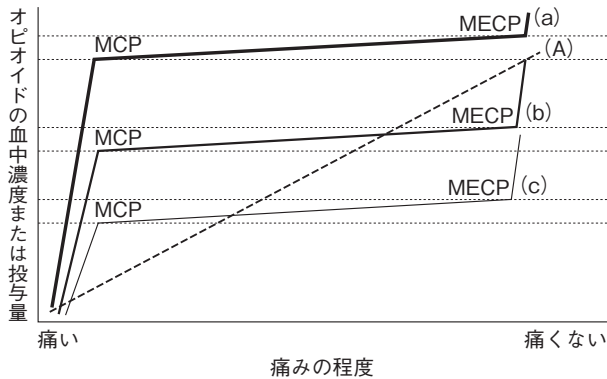


図 1-1 ● 痛みの程度と血中オピオイド濃度の関係の模式図

グラフ左端の痛みが強い状態からオピオイドを投与していったとき、破線 (A) のように投与量に比例して鎮痛効果が得られていくわけではない。

太さの異なる実線 (a), (b), (c) で示したように、はじめはオピオイドを投与して血中濃度が上昇しても鎮痛効果に大きな変化はなく、閾値となる血中濃度 (投与量) を越えると初めて鎮痛効果が得られる。この強い痛みを感じている際の血中オピオイド濃度の最大値を MCP (maximum concentration of pain) といい、鎮痛効果が得られた時点における血中オピオイド濃度の最小値を MECP (minimum effective concentration for pain) という。

そして、各患者 (a), (b), (c) によって MCP と MECP の濃度には差があり、そこに至るためのオピオイド投与量も異なることが特徴である。もうひとつの特徴は、(a), (b), (c) それぞれの MECP と MCP の差 (グラフ中では各点線の間隔) は小さく、各患者間で大きな差がないことである。

消失していく。ここでもっとも注意しなくてはいけないことは、図 1-1 で解説しているように、投与量に比例して直線的に鎮痛効果が得られるわけではなく、閾値となる投与量、血中濃度を越えた時点で鎮痛効果が出ること、その閾値の個人差が大きいことである。オピオイドで鎮痛が得られている患者の血中オピオイド濃度は、急性痛では 5 倍の差がある⁵⁾。また、モルヒネの経口投与や皮下投与で鎮痛が得られている患者の血中モルヒネ濃度には 10 倍以上の差があることが報告されている^{6, 7)}。モルヒネの場合、モルヒネがグルクロン酸抱合によって代謝された結果生じるモルヒネ-6-グルクロ

ニド（M6G）にも薬理作用があり，長期投与ではこの M6G の鎮痛作用への影響も大きく，その血中濃度の個人差はモルヒネ同様に大きい⁵⁾．そして，この個人差を予測する方法は現在のところない．さらに，悪性腫瘍による痛みの原因，部位は多岐にわたり，痛みの程度や性状が状況や時間経過によって変化する．そこで，画一的なオピオイドの投与方法で鎮痛を得ることは困難であり，各患者の痛みの程度を評価しながら，少量投与を繰り返し，痛みが治まる状態まで血中濃度を上昇させていくことが必要となる．この，鎮痛効果が得られるまで少量のオピオイドを繰り返し投与する方法は，あたかも痛みの強さを鎮痛薬で測る（滴定する）ようであることから，滴定を意味する“タイトレーション”とよぶ．

痛みと血中オピオイド濃度の関係について，急性痛における研究でもうひとつ明らかにされている重要なことは，鎮痛状態における血中オピオイド濃度の最低値（図 1-1 の MECP）と，痛みを感じている状態の血中オピオイド濃度の最高値（図 1-1 の MCP）の差は小さく，個人差が少ないことである⁵⁾．この MECP と MCP の差が小さく，個人差が少ないことと，鎮痛が得られる血中オピオイド濃度の個人差は大きいことを理解することが，オピオイドの静脈内投与や皮下投与による鎮痛を成功させるカギであり，IV-PCA や SC-PCA を上手に使うためには必須である．

C. 注射剤による鎮痛■■■

注射剤の特長には，①経口投与とは異なり，肝臓での初回通過効果によって薬物の生体内利用率が低下することがないために効果が確実なこと，②血中濃度の上昇が速やかで，投与から効果発現までの時間が短いこと，③経口摂取が困難な状況においても投薬できること，があげられる．一方，経口投与や直腸内投与と比較して，血中濃度が速やかに上昇するために薬物の副作用が急激に発現しうることと，注射針による穿刺の苦痛があることが欠点である．また，持続静脈内投与では静脈路が体につながり拘束的になることも欠点である．

一般的に，鎮痛薬を注射投与する状況は，①経口鎮痛薬では鎮痛効果が不

十分な状態、②経口摂取が困難な状態、③経口製剤がない薬剤を投与する場合、に大別される。モルヒネの経口投与では、腸管から吸収されたモルヒネの多くは肝臓を初回に通過した際にグルクロン酸抱合され、生体利用率は25%にとどまる⁴⁾。この生体利用率の低さは高用量を内服する場合に問題となりうる。また、病状によっては、経口投与されたモルヒネの腸管からの吸収性が低下することがある。そこで、高用量を要する場合や腸管の吸収に問題があると考えられる場合、注射剤を用いて血中濃度を確実に上昇させ、鎮痛状態を維持するほうがよい。また、痛みが急激に強くなっている状況では、注射剤によって速やかに血中オピオイド濃度を上昇させて鎮痛状態を得て、新たなオピオイドの投与量を調整する。

1 注射剤の投与経路の比較～静脈内投与と皮下・筋肉内投与～

注射剤の投与経路には静脈内、筋肉内、皮下がある。静脈内投与の最大の利点は、薬物が直接血管内に投与されるため、効果発現までが最短なことである。一方、血管を正しく穿刺しなくてはいけないことや、持続投与では血管内にカテーテルを留置しておかなくてはいけないことが欠点である。皮下投与は、テフロン留置針を皮下に留置するだけでよいので、血管穿刺よりも手技と留置針の管理が簡便である。しかし、1時間あたりの投与量が多くなると、投与部位の不快さや痛みを感じるが多くなる。また、長期間投与していると投与部位の皮膚に硬結を生じ、投与部位が制限されることもある。

2 注射による鎮痛薬の投与方法

投与方法には、①患者の要求に応じた単回投与、②持続投与、③PCAに分けられる。

患者の要求に応じた単回投与は、比較的高用量を4～6時間程度の長い投与許可間隔で静脈内（点滴または緩徐な静注）、皮下・筋肉内注射によって投与する。経口摂取が困難で、痛みがコントロールされている状況における突出痛に対して有効な手段である。がんの痛みを用いることは少ないが、術