

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ペインクリニック (2010.04) 31巻別冊春号:S191～S201.

【がん疼痛管理に必要な知識】
病態別鎮痛法
血液がんによる疼痛に対する鎮痛法

鳥本悦宏, 高後裕

VI. 病態別鎮痛法

3) 血液がんによる疼痛に対する鎮痛法

鳥本悦宏¹⁾ 高後 裕²⁾

¹⁾旭川医科大学病院腫瘍センター

²⁾旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科

要 旨

血液疾患では、疾患そのものに伴う痛みに加えて、治療に関連した痛みや合併症による痛みの頻度が高い。原疾患に対する薬物療法や外科・放射線治療を実践するだけでなく、合併症による疼痛に、WHOの三段階除痛ラダーに沿った疼痛管理が重要である。この際、血小板減少や、合併する腎障害、粘膜障害などに応じた薬物・投与経路の選択も配慮する必要がある。また、疾患そのものに対する不安に加えて、無菌室などの限られた空間での治療からくる精神的な要因も大きく、主治医だけでなく、看護師、薬剤師などによるチーム医療が重要である。

(ペインクリニック 31 : S191-S201, 2010)

キーワード：骨痛，粘膜障害，造血幹細胞移植

はじめに

血液疾患の領域では、多発性骨髄腫による骨病変による疼痛以外には他の悪性固形腫瘍と比べて痛みを訴える症例は少ないとされてきた。しかしながら、欧米での検討によると、血液疾患患者においても疼痛の発現頻度はけっして低いわけではなく、入院では30%以上、在宅でも50%を超える患者が痛みを自覚し、疾患の発症時はもちろんのこと、特に進行期の血液悪性腫瘍で高率に痛みを自覚している¹⁻³⁾。また、痛みの発生頻度に関して過小評価されているだけでなく、オピオイドなどの鎮痛薬投与による治療を適切に受けていない場合が多いことが指摘されている^{1,4)}。血液疾患では、白血球減少や貧血、血小板減少といった特有の病態を伴っていることが多く、また、根治を目標とした化

学療法や造血幹細胞移植といった大量の薬物療法や放射線治療が施行される症例があり、疼痛対策として使用する薬物および投与法の選択に注意が必要な場合もある。

痛みの性状自体は、他のがん関連疼痛と同様に、口内炎や骨痛などの体性痛 (somatic pain)、消化管などの痛みで代表される内臓痛 (visceral pain)、神経の圧迫、障害によって生じる神経障害性疼痛 (neuropathic pain) に分類される。突出痛 (breakthrough pain) もしばしば生じ、特に原疾患のコントロールがつかず、病状が進行した場合には、局所への腫瘍細胞の浸潤や粘膜炎、胸膜炎、膿瘍などが生じ、体動や不随意的な内臓の運動などによって誘発され、難治性の疼痛となる⁵⁾。

本稿では、血液疾患診療の際に経験される痛みと、それに対する鎮痛法に関してレビューしてみたい。

Pain management in hematologic malignancies

Yoshihiro Torimoto, Yutaka Kohgo

¹⁾Oncology Center, Asahikawa Medical College Hospital

²⁾Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Asahikawa Medical College

表1 血液疾患診療に関連した痛み

<p>診断に関連した痛み 骨髄穿刺・生検に伴うもの</p>
<p>疾患そのものの病態に関連した痛み 腫瘍の浸潤に伴うもの（骨髄，脾臓，リンパ節，中枢神経，髄膜） 腫大臓器による圧排症状 骨痛（骨粗鬆症・骨折）</p>
<p>治療に関連した痛み 化学療法によるもの 粘膜炎（口内炎，下痢），末梢神経障害 ステロイド関連骨粗鬆症 放射線治療によるもの 口腔乾燥症 同種造血幹細胞移植に特有のもの GVHD（急性，慢性）</p>
<p>合併症による痛み サイトメガロウイルス腸炎，带状疱疹 真菌感染症</p>

1. 診断のための検査・手技に伴う痛み

血液疾患に関連した痛みには、疾患そのものに起因するものに加えて、その合併症によるものや、診断・治療に関連するものなどがある（表1）。血液疾患の診断に欠かせない骨髄穿刺・生検においても、多くは一時的ではあるものの患者の70%は痛みを感じ、その半数以上は強い（severe）、あるいは激しい（worst possible pain）痛みを自覚していると報告されている⁶⁾。穿刺針や穿刺部位の注意深い選択に加えて、手技の習熟が疼痛発生頻度および痛みの軽減には必要である。

2. 血液腫瘍の病態に関連した痛み

疾患の進行に伴う腫瘍細胞の浸潤、圧排・圧迫症状によるもので、血液悪性腫瘍細胞は、造血に関連した臓器である骨髄や肝臓、脾臓、リンパ節などに浸潤しやすく、浸潤臓器の腫大・腫脹による疼痛を生じる。また、リンパ系腫瘍

では、中枢神経系や髄膜浸潤を生じやすい。それぞれの血液疾患によって頻度の高い痛みの種類が異なり、多発性骨髄腫では骨融解や骨折による骨痛や腫瘍による脊髄の圧迫症状が代表的な痛みであるが、悪性リンパ腫では、腫大したリンパ節の伸展痛や周辺組織・神経組織への圧迫痛などのほかに、浸潤部位・臓器に応じた症状を呈しやすく、消化管浸潤例では消化管の閉塞や出血等による疼痛をきたす。白血病では骨髄や髄膜・中枢神経への浸潤による症状を呈しやすい。以下に代表的な血液疾患の進行・進展に関連した疼痛を示す。

1) 骨痛

多発性骨髄腫が骨の破壊・融解をきたす代表的な血液疾患で、図1に示すように体重負荷のかかりやすい胸椎～腰椎の圧迫骨折（図1a）や、腕や足に負荷をかけた際の長管骨の骨折（図1b）をきたす。また、治療に頻用する大量のプレドニゾロンやデキサメタゾンといったコルチコステロイドの影響もあり、治療の過程で骨粗鬆症の進行に伴う骨折も生じる（図1c）。

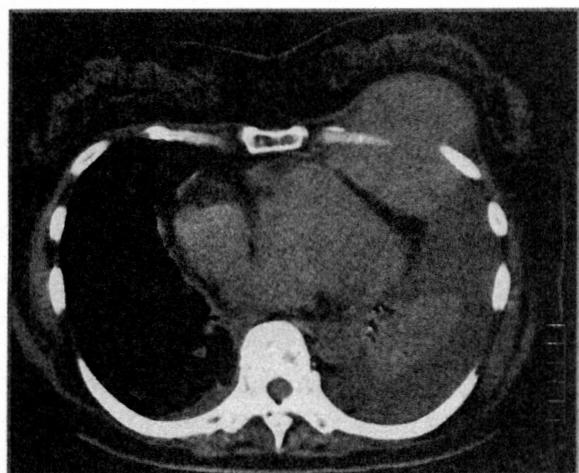


a. 腰椎圧迫骨折

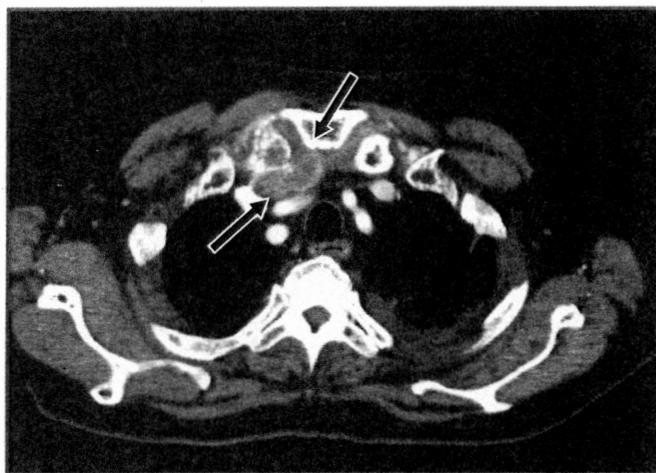
b. 大腿骨

c. 上腕骨

図1 病的骨折



a. 肋骨から発生した骨髄腫病変



b. 右胸肋関節を巻き込む骨原発悪性リンパ腫

図2 腫瘍形成による骨痛

骨折だけでなく、図2に示すように、骨髄腫細胞が骨に腫瘍を形成し疼痛を生じる場合もある(図2a)。悪性リンパ腫では骨髄浸潤をきたしても臨床的な骨破壊による疼痛を生じることは少ないが、時には、骨原発の悪性リンパ腫のように、骨に腫瘍を形成し、疼痛を主訴に診断さ

れるものがある(図2b)。急性白血病では有病率が少ないことに加えて痛みを伴う症例も少ないことから、臨床的に痛みに対する対応で苦慮する経験は少ないが、小児科領域に頻度の高い急性リンパ性白血病でしばしば骨痛の報告がなされており、骨髄における白血病細胞の急速

な増殖による骨髄内圧上昇がその原因と考えられている。

多発性骨髄腫では、骨髄腫細胞により、骨折を生じなくても骨基質の減少による骨粗鬆症といったX線画像上の溶骨性変化が初診時の77%にみられ⁷⁾。骨痛も初診時58%の患者にみられるとされる⁸⁾。骨痛の機序に関しては十分解析されているわけではないが、一つには骨の不安定性や骨髄内圧の上昇といった機械的因子や、腫瘍浸潤部位における痛みを媒介する液性因子の関与、神経障害性因子が関与していると考えられている。腫瘍浸潤部位における痛みを誘導する液性因子としては、interleukin-1, bradykinin, histamine, prostaglandinsなどが知られている⁹⁾。

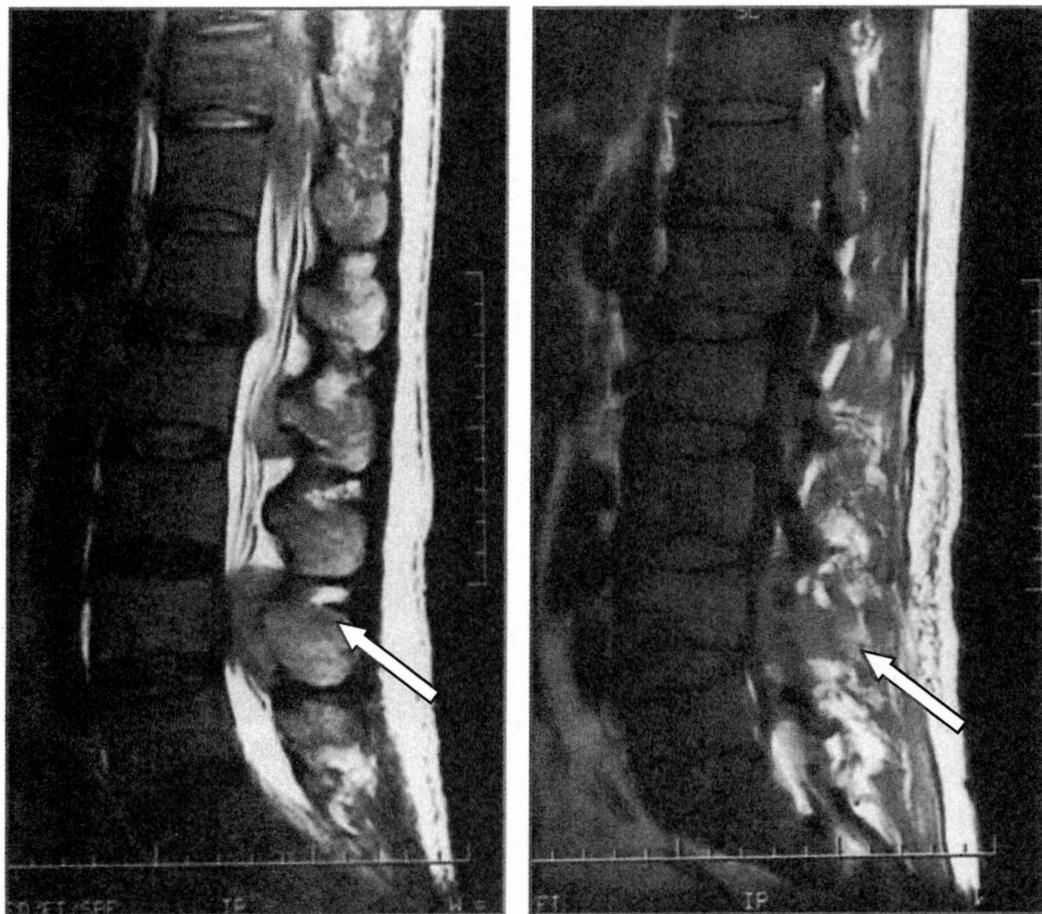
骨髄腫細胞は放射線に感受性の高い腫瘍の一つで、局所の疼痛管理目的には1回線量8Gy程度の少線量による放射線照射で鎮痛効果が得られる^{10,11)}。骨痛に対する薬物療法としては、World Health Organization (WHO)の三段階除痛ラダーに沿って鎮痛を図ることが必要で、オピオイドも積極的に使用すべきである。ただ、多発性骨髄腫患者はしばしば腎障害を合併しており、その際には、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)の使用は腎機能を増悪する可能性があるため注意が必要である。長管骨の骨折を伴っている場合には、通常の骨折とは異なり、単純に修復・固定するのみでは骨折部位に腫瘍細胞が存在するため治癒せず、髄内固定術等の整形外科的対応が有効である。また、腰椎を代表とする脊椎のように、体重を支える骨の圧迫骨折や広範な溶骨性変化を伴う骨の疼痛には、局所的な放射線治療では不十分で、整形外科的なアプローチに加えコルセットなどの装具が有効な支持療法となる。

骨病変を有する場合には、骨病変の進行を止めるだけでなく、骨痛を軽減する上でもビスホスホネート製剤は有効である¹²⁻¹⁴⁾。ビスホスホ

ネートは破骨細胞をアポトーシスにより死滅させたり、その機能を抑制させたりすることで骨吸収を抑制し、骨病変の進行を止め、骨関連事象の発症を減少させる。問題点は腎障害や顎骨壊死といった副作用で、特に顎骨壊死の予防として、投与開始前の歯科受診で必要な処置を済ませておくことと、投与中は口腔内を清潔に保ち、侵襲的歯科処置を避けることが発症予防には重要である¹⁵⁾。パミドロネートおよびゾレドロン酸の有効性が示されているが、本邦ではゾレドロン酸が、保険適応上の問題と短時間投与で済むため頻用されている。

2) 中枢神経浸潤・脊髄外腫瘍による痛み

急性リンパ性白血病を代表とする悪性度の高いリンパ系腫瘍では、中枢神経浸潤の頻度が高い。さらに、blood brain barrierのため、脳あるいは脊髄における腫瘍細胞内の抗がん剤の有効濃度が維持できず、抗腫瘍効果が不十分となりやすい。このため、急性リンパ性白血病などでは、化学療法などにより血液中の腫瘍細胞が減少した時点で抗がん剤の髄腔内投与が必須となっている。このような対処にもかかわらず、中枢神経腫瘍再発が治療上の大きな問題の一つである。中枢神経系への腫瘍細胞の浸潤は、脳圧亢進に伴う激しい頭痛や、髄膜刺激による末梢神経痛、脳内や髄膜内脈管の進展による疼痛、神経の圧排・圧迫による痛みなどがその機序と考えられている。抗がん剤の髄腔内投与や、全脳、場合によっては全脊髄放射線照射といった腫瘍細胞に対する治療が必要であるが、同時にデキサメタゾンなどのステロイド薬による脳浮腫軽減と、脳圧亢進が高度な場合は減圧手術を考慮する必要もある。しかしながら、再発症例や、全身状態が悪く根治的な治療の適応がない場合には、侵襲的な処置の適応は限られ、オピオイドを中心とした緩和的な対応が望まれる。また、オピオイドの効果が十分ではない神経障害性疼痛も多くの症例で合併しており、抗うつ



T2 強調画像

T1 強調画像

図3 多発性骨髄腫患者にみられた脊髄を圧迫する髄外腫瘍

薬や抗痙攣薬などの鎮痛補助薬を適切に使用する¹⁶⁾。このような場合には、抗痙攣薬としてはガバペンチンが頻用されている¹⁷⁾。一方、カルバマゼピンは無顆粒球症や血小板減少の危険性があり、血液疾患に対する治療薬物としては使用しにくいとされている¹⁸⁾。

多発性骨髄腫では、直接、中枢神経浸潤をきたすことは稀だが、しばしば、図3に示すような脊髄腔内に脊髄を圧排するような髄外腫瘍を認めることがある。髄外腫瘍による疼痛、感覚・運動障害を認めるような場合には、不可逆な脊髄傷害を回避するために、24時間以内の緊急放射線照射を行う。

3) 臓器腫大による痛み

血液疾患以外でも、しばしばリンパ節や脾臓の腫脹を認めるが、臍を超えるような巨脾は血液疾患以外では稀である。巨脾を呈するものには慢性骨髄性白血病や骨髄線維症、脾原発悪性リンパ腫などがある。巨脾自体で疼痛を生じることがあまりないが、急激に脾腫が増大するような症例では、被膜の進展による疼痛を自覚する。また、巨脾の症例では図4に示すような脾梗塞を生じやすく、激しい痛みを伴う。小さな梗塞や自覚症状が軽い場合は保存的に対応できることがあるが、梗塞部位が広範であったり疼痛が高度であったりした場合には脾摘が必要である。Performance status (PS) が不良であったり、高齢、高度の出血傾向を伴う場合などの

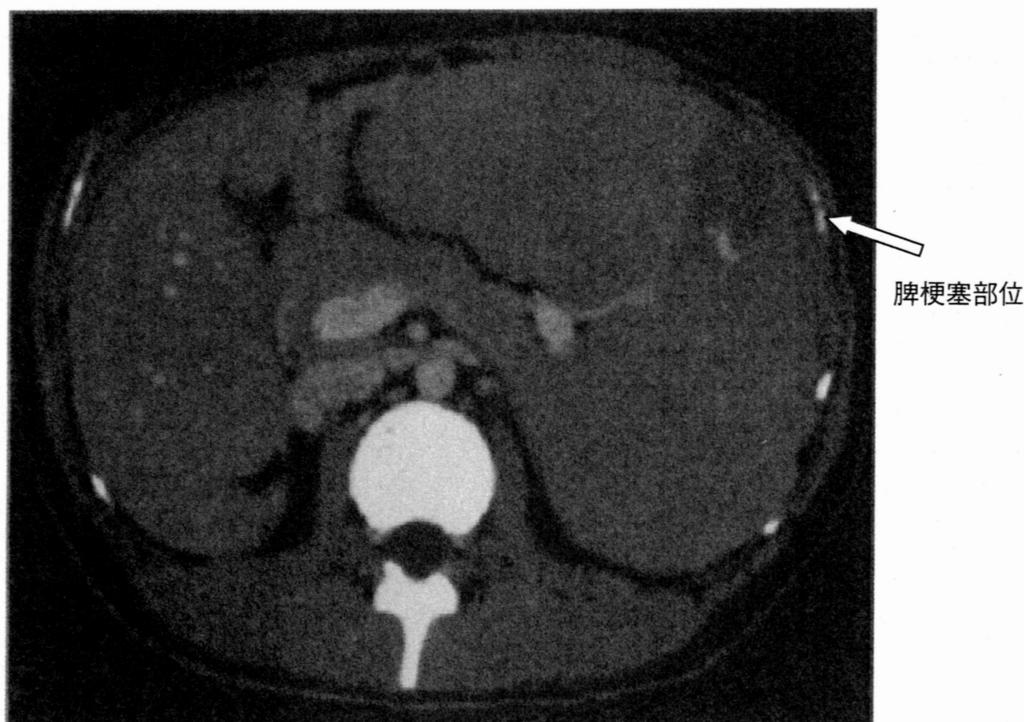


図4 脾原発悪性リンパ腫による巨脾と脾梗塞

ような外科的な対応ができないような巨脾に伴う疼痛やリンパ節等の臓器腫大の場合には、低線量の鎮痛目的の放射線治療が有効な手段となる。

3. 治療に関連した痛み

治療に関連した痛みには、治療直後から起こる薬物や放射線の直接作用や、関連した炎症による急性痛 (acute pain) とその後に継続する慢性痛 (chronic pain) がある。特に大量の抗がん剤と放射線照射を併用する造血幹細胞移植では、程度の差はあるものの粘膜障害を代表とする痛みを伴う。高度の骨髄抑制期間は無菌室という隔離された環境下で過ごしなくてはならず、身体的のみならず精神的にも苦痛を強いられる。また、同種造血幹細胞移植では、特有の移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) を認める。とかく治療に伴う苦痛・痛みはある程度は仕方がないと医療者側は見がちであるが、主治医を中心に看護師、薬剤師など

により苦痛・疼痛の緩和を図ることが重要である。

1) 粘膜障害

粘膜障害は、軽度の発赤から潰瘍形成に至るまで程度は様々であるが、血液疾患治療においては最も高頻度に発生する。発生する部位も、口腔から肛門粘膜に至るまでの消化管粘膜のどこにでも生じ、シクロホスファミドなどのアルキル化剤では膀胱粘膜に、大量シタラビン治療では結膜に炎症を生じる。粘膜障害は、それ自体、患者に苦痛を与え重要であるが、後述する感染症や GVHD 発症の重要な危険因子となり、それらを避けるためにも発生の予防と適切な治療が大切である。粘膜障害の中では、特に図5に示すような口内炎は最も頻度が高く、痛みによって経口摂取や会話が妨げられ、患者の日常生活に大きく影響する。一般の化学療法の 30~40%程度に出現するとされるが、血液悪性腫瘍に頻用されるメトトレキサート、ドキシソルビシン、エトポシド、シタラビン、イダルビシン、

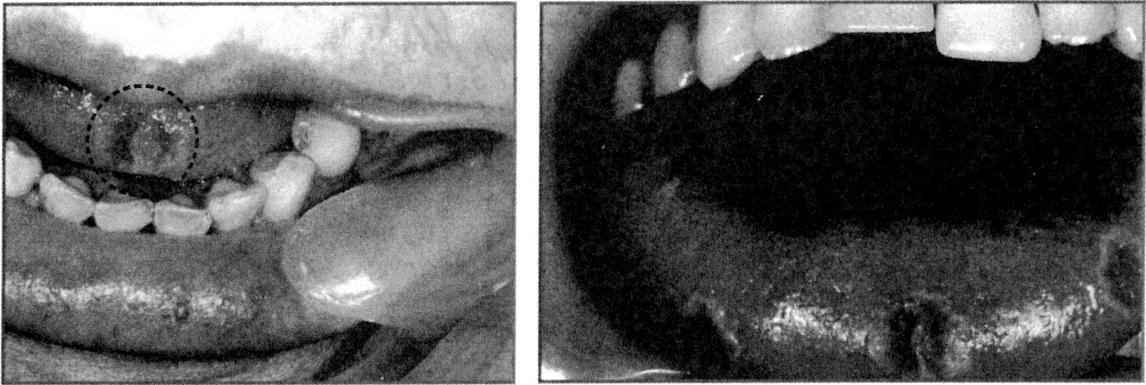


図5 化学療法中に生じた潰瘍性口内炎

ダウノルビシン、メルファラン、シクロホスファミドなどは、いずれも粘膜障害を引き起こす頻度の高い薬物である。化学療法の種類や年齢によって口内炎の発生頻度は異なるが、一般に抗がん剤の量が多くなるほど、また、高齢者になるほど発生頻度は高く、造血幹細胞移植ではほとんどの症例で口内炎を合併する¹⁹⁾。特に、移植前処置に全身放射線照射を併用した場合や、移植後のGVHD予防にメトトレキサートを使用した症例での発生頻度が高い。

粘膜障害は血液疾患診療上重要な問題であるが、その予防や治療に関して確立したものはない。予防には口腔内を清潔に保ち、化学療法開始前に齲歯や歯肉炎などの治療を行っておくことが望ましいとされている。化学療法後は、口腔内を傷つけないよう柔らかい歯ブラシを用いた歯磨きやうがいを励行する。白血球減少に伴って悪化している場合は、G-CSF投与による骨髄抑制の改善が重要であり、粘膜病変への二次感染はさらに病状を悪化させるので、効果的な感染対策も大切である。

口内炎を代表とする粘膜炎に対する鎮痛対策として、各施設で種々の処方によるうがい試みられている。当院では、口内炎にはHKS含嗽水 {アズレンスルホン酸ナトリウム (アズレン®)、リドカイン、幼牛血液抽出物 (ソルコセリル®)} を、大量メトトレキサートを使用した場合には15%ロイコボリン含嗽水を口内炎予

防として1日3~4回程度使用している。しかしながら、必ずしも有効とはいえず、最終的にはモルヒネ製剤の経静脈的投与が必要になることが多い^{18,20)}。血液疾患に限らず、がん性疼痛管理に有用性が広く知られている経皮的なフェンタニルに関しては、相反する報告がなされており、今後、更なる検討が必要である²¹⁻²³⁾。また、最近、ヒト recombinant keratinocyte growth factor の化学療法や造血幹細胞移植に関連した口内炎に対する有効性が報告されており、本邦での使用が期待される²⁴⁾。

2) 移植片対宿主病 (GVHD)

同種造血幹細胞移植では、移植されたドナー由来のTリンパ球による、患者正常組織に対する免疫応答であるGVHDが、移植後の患者のquality of life (QOL) や移植成績に大きく影響する。移植後早期に生じる急性GVHDは、皮膚、消化管粘膜、肝臓が好発部位で、皮膚では図6にみられるような熱傷様の痛みを伴う紅斑や水泡、表皮の剥脱をきたす。消化管では、口腔から肛門に至るまでどの部位にも生じるが、主たる症状は疼痛と下痢で、化学療法や放射線による治療関連の粘膜障害や後述するサイトメガロ腸炎と重複することがあり、診断に苦慮する場合には内視鏡検査や生検による鑑別が必要である。免疫抑制剤 (ステロイドやシクロスポリン、タクロリムス) によるTリンパ球

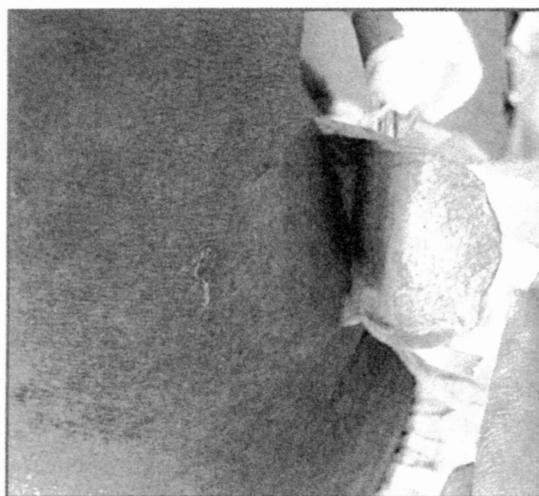


図6 同種造血幹細胞移植後40日目にみられた皮膚急性GVHD

機能の抑制に加えて、痛みに対する対応が必要になるが、血小板減少がありNSAIDsは使用しにくく、また、経口摂取が困難な症例も多いことから非経口的なアプローチになることが多い。また、造血・免疫機能が回復しない時期に、皮膚や消化管粘膜が障害されることから、障害された部位からの感染症発生リスクが高く、抗生薬等による予防策が重要になる。移植後100日を過ぎた時期からは、慢性GVHDが問題になる。唾液腺の破壊・委縮による口腔内乾燥や、舌の委縮・潰瘍形成などによる口内炎をみることがある(図7)。慢性GVHDの際の口腔内乾燥に対しては、シェーグレン症候群に対する治療に準じてサリベート®を保湿目的に使用している。



図7 同種造血幹細胞移植後10カ月後のみられた舌の慢性GVHD

4. 合併症に関連した痛み

血液疾患の多くは免疫担当細胞の異常を伴い、さらに免疫抑制をきたす薬物を頻用する上、粘膜障害をしばしば生じるため、多くは易感染状態にある。ハイリスクの症例では細菌感染対策を実施するもののしばしば感染症を合併する。特に通常の抗生薬で発症を予防できないウイルスや真菌感染症が問題となることが多い。造血幹細胞移植において、骨髄生着後に発症す

ることが多い帯状疱疹による体性痛や神経障害性疼痛、サイトメガロウイルス腸炎による内臓痛などがある(図8)。また、移植後後期には図9に示すようなカンジダによる口内炎や食道炎がみられ、疼痛や嚥下痛により経口摂取に支障をきたす。抗ウイルス薬や抗真菌薬による病原微生物に対する治療に加えて、鎮痛薬による治療を併用する。帯状疱疹後の神経痛にはNSAIDsを用いることが多いが不十分なことが多く、ガバペンチンなどの鎮痛補助薬や0.5%あるいは1.5%ケタミン親水軟膏、0.025%カプ

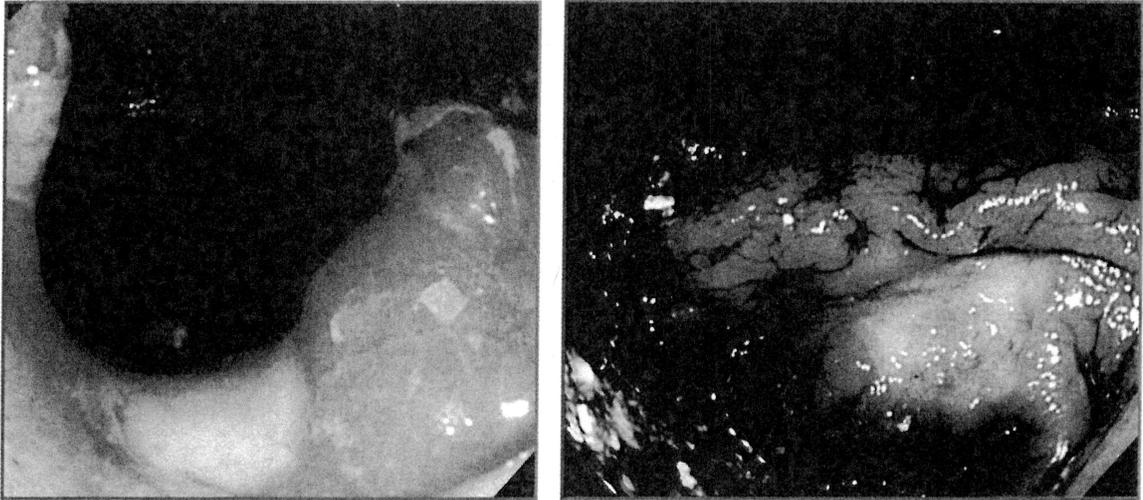
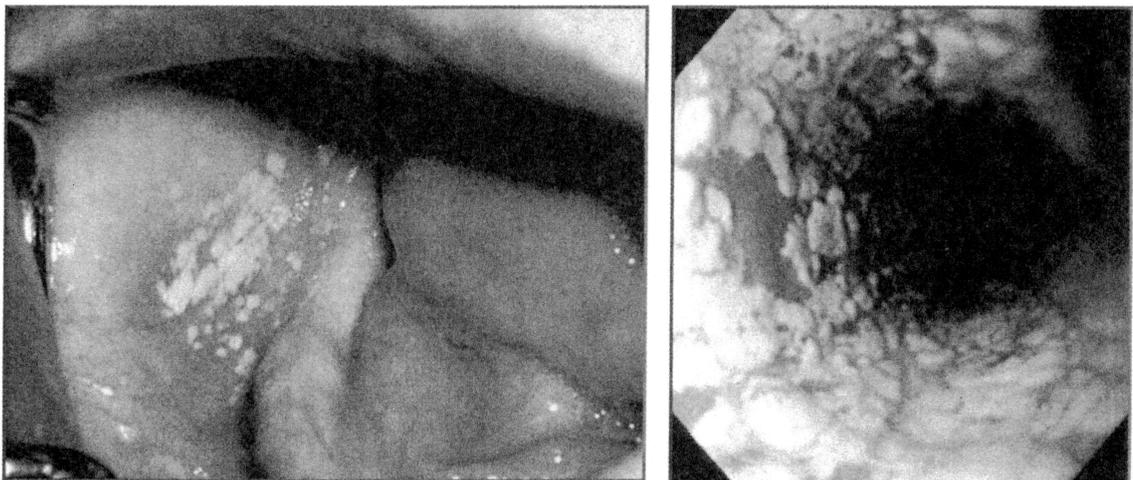


図8 サイトメガロウイルスによる消化管潰瘍



a. カンジダ口内炎

b. カンジダ食道炎

図9 造血幹細胞移植後に見られたカンジダ感染症

サイシン親水軟膏が有効なこともある。なるべく早期からの神経ブロックが有効ことが多い。

5. 血液疾患領域での痛み対策

血液疾患に限らず、痛みに対する基本的な方針は、痛みが疾患の進行そのものに関連したものであれば、原疾患に対するアプローチが基本的な鎮痛対策となる。すなわち、局所的な腫瘍によって神経細胞や周辺組織が圧排されているような場合には、放射線治療や外科治療によっ

て痛みをきたす原因を排除することが最優先とされる。また、全身に及ぶような病変を有し、局所的な対応が困難な場合には、有効な全身化学療法が重要となる。この場合には、患者の年齢やPS、重要臓器障害の有無、抗腫瘍薬剤に対する感受性などを考慮し、根治的な化学療法が可能か、緩和的な化学療法に留まるのか十分に検討しなくてはならない。特に悪性リンパ腫や多発性骨髄腫のようなリンパ系悪性腫瘍ではコルチコステロイド薬の投与のみで鎮痛効果を得られる場合が多い。機序としては、炎症性サイトカイン産生の抑制や、腫瘍細胞に対するア

ポトシス誘導効果，腫瘍周辺の浮腫軽減によるリンパ節や腫瘍の縮小効果による圧迫症状の軽減といったものが考えられている。そのほかにも，抗不安薬や抗痙攣薬，抗うつ薬といった鎮痛補助薬を適切に使用することが，神経障害性疼痛を代表とする難治性の疼痛に有効な場合が多い。

痛みの原因が治療に関連したものや合併症による場合には，通常，WHOの三段階除痛ラダーに沿った対応で対処する。詳細は他で説明されると思うのでご参照いただきたい。ただ，薬物を選択する際には，血液疾患に高頻度に合併する白血球減少や血小板減少，臓器障害などに配慮して選択することが重要である。例えば，NSAIDsは骨痛には非常に有効な薬物であるが，血小板凝集抑制効果や腎機能障害作用，消化管出血の危険性があるので，血小板減少があり出血傾向がある患者では可能な限り控える必要がある。NSAIDsを使用する場合には，血小板への影響が少ないアセトアミノフェンを使用するようにするが，アセトアミノフェンは抗炎症作用が少ないため，痛みが強い場合は早めのオピオイドの使用が勧められる。

オピオイドを使用する場合は，血液疾患においても他のがんの場合と同様に，経口投与が侵襲も少なく摂取も容易なことから最も一般的である。しかしながら，造血幹細胞移植や化学療法症例では，嘔気・嘔吐や，口内炎，消化管粘膜障害の合併のため経口摂取が困難な場合も多い。また，消化管閉塞や意識障害を伴う場合や終末期の患者では，非経口ルートからのオピオイド投与を選択せざるを得ない。血液疾患の場合，出血や感染リスクがある場合が多く，筋肉内投与や坐薬での投与は避けることが望ましく，経静脈内投与が選択される。静脈内投与は，通常，持続投与で行われることが多く，最も効果が早く確実な鎮痛が得られるが入院が必要である。また，粘膜炎や多発性骨髄腫などでは突出通の出現頻度も高いが，その場合には，基礎

となる持続投与に加えて疼痛時には bolus 投与（通常，持続注入ポンプの早送り）で対応できる。外来や在宅の患者で経口投与が困難な症例では経皮的なオピオイドのパッチ製剤の有効性が示されている²⁵⁾。欧米ではブプレノルフィンとフェンタニルのパッチ製剤が利用できるが，本邦では，現時点でフェンタニルが保険収載されている。

おわりに

血液診療の際に遭遇頻度の高い疼痛とそれに対する管理に関して概説した。血液疾患患者の疼痛に関する認識は過小評価される傾向にある。個々の患者ごとに疼痛の発生要因を解析し，発生要因に応じた薬物療法，外科的・放射線科的対応，さらには医師，看護師，薬剤師などによる集学的治療が重要である。

文 献

- 1) Stalfelt AM, Brodin H, Pettersson S, et al: The final phase in acute myeloid leukaemia (AML): A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res* 27 : 481-488, 2003
- 2) Niscola P, Arcuri E, Giovannini M, et al: Pain syndromes in haematological malignancies: An overview. *Hematol J* 5 : 293-303, 2004
- 3) Niscola P, Cartoni C, Romani C, et al: Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in a home care program: An Italian survey. *Ann Hematol* 86 : 671-676, 2007
- 4) Niscola P: Effective pain management in hematological malignancies. *Expert Rev Hematol* 2 : 219-222, 2009
- 5) Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al: Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network, et al: Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 94 : 832-839, 2002
- 6) Liden Y, Landgren O, Arner S: Procedure-related pain among adult patients with hematological malignancies. *Acta Anaesthesiol Scand*

- 53 : 354-363, 2009
- 7) 日本骨髄腫研究会・編：多発性骨髄腫の診療指針，第1版．東京，文光堂，2004
 - 8) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al: Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78 : 21-33, 2003
 - 9) Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al: Interleukin-1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 410 : 471-475, 2001
 - 10) Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, et al: Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 : 801-804, 1993
 - 11) Chow E, Harris K, Fan G, et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 25 : 1423-1436, 2007
 - 12) Smith A, Wisloff F, Samson D: UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 132 : 410-451, 2006
 - 13) Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 91 : 1191-1200, 2001
 - 14) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group *N Engl J Med* 334 : 488-493, 1996
 - 15) Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 25 : 2464-2472, 2007
 - 16) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132 : 237-251, 2007
 - 17) Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 25 : 81-104, 2003
 - 18) Niscola P, Scaramucci L, Romani C, et al: Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol* 85 : 489-501, 2006
 - 19) Niscola P, Romani C, Cupelli L, et al: Mucositis in patients with hematologic malignancies: An overview. *Haematologica* 92 : 222-231, 2007
 - 20) Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al: Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 (Suppl 9) : 2026-2046, 2004
 - 21) Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al: Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 37 : 4488-4491, 2007
 - 22) Demarosi F, Lodi G, Soligo D, et al: Transdermal fentanyl in HSCT patients: An open trial using transdermal fentanyl for the treatment of oral mucositis pain. *Bone Marrow Transplant* 33 : 1247-1251, 2004
 - 23) Strupp C, Sudhoff T, Germing U, et al: Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep* 7 : 659-661, 2007
 - 24) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351 : 2590-2598, 2004
 - 25) Skaer TL: Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 64 : 2629-2638, 2004

※ ※ ※