

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの
有用性に関する研究

平成 11 年度 研究報告書

主任研究者 平 賀 一 陽

国立がんセンター中央病院

総括研究報告書

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

主任研究者 平賀 一陽 国立がんセンター中央病院

研究要旨 日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）の有効性を評価するための臨床試験を行った。

①ガイドライン配布前（介入前）でのがん患者の除痛状況についての調査では、経過とともにがん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、2週間で11%から20%に増加し、1日の有痛時間も6.7時間から4.3時間に短縮された。安静時の疼痛の強さは、VASスケール29mmから23mmまで低下した。入浴が可能な患者の割合は変化がなく、便秘、嘔気・嘔吐、眠気などのオピオイド薬の副作用は増加する傾向を示さなかった。

②看護婦、医師へのアンケートによる癌疼痛実態調査では、ガイドライン配布前と後の各病期における有痛率、及びガイドライン配布前の除痛率は昨年調査とほぼ同じであったが、ガイドライン配布後の除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともガイドライン配布前の除痛率に比して有意に改善していた。また、ガイドライン配布後のモルヒネ経口投与による除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともガイドライン配布前のモルヒネ経口投与による除痛率に比して有意に改善していた。一方、医師のがん疼痛治療に対する診療態度（モルヒネの開始時期、薬品名の説明、モルヒネ投与量など）はガイドライン配布前後で変化が見られなかった。

個々の患者の配布後の調査結果の集計・解析はまだ行っていないが、WHOが癌疼痛治療法を発刊した1986年に全てのがん患者の痛みが除去される目標を14年後の2000年においていることから、ガイドライン配布後の3カ月の期間で医師のがん疼痛治療への意識・知識・技量が啓発されることは困難と推測された。「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の有効性を判定するためには、平成12年度もガイドライン配布後の調査を継続する必要がある。

分担研究者 福井次矢
京都大学大学院医学研究
臨床疫学教授

大橋京一
浜松医科大学臨床薬理学教授

村國 均
東邦大学医学部第二外科講師

A. 研究の目的

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-

based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療ガイドライン」(1999年9月発行)の有効性を評価することが目的である。同時にガイドラインのなかでEBMが希薄であるモルヒネの副作用の機序を明らかにして、その対策を確立することである。

モルヒネの副作用として頻度の多い便秘、悪心・嘔吐などを制御する薬剤の投与方法について検討する。癌疼痛管理上、モルヒネ投与のガイドラインを設定する上で有用な投与方法を示唆することを目的とする。

B. 研究方法

I. 多施設共同臨床試験(個々の患者の疼痛治療の推移からの有用性の検討)

1. 臨床試験内容と方法

1) 研究施設及び研究対象

がん診療施設に指定されている国立病院を研究施設とし、施設長に研究の概要を説明したプロトコールを郵送して、参加の意志を確認し代表者を選定してもらった。参加施設に入院している患者のうち、がん疼痛を訴えるがん患者を研究対象とする。

2) 対象患者の登録期間と痛みの評価時期

がん疼痛治療ガイドラインの配布前として、参加施設の対象病棟に1ヶ月間に入院したがん疼痛を訴える患者全員(WHOのどの段階でも良い)を登録し、今までの方法による除痛治療(自由)を行う。ただし、痛みの評価(アセスメント)は、1週間毎、2週間行う(退院後も追跡)。調査開始後の2週間以内に退院した患者については、外来で調査をして2週間までのデータを揃える。また、調査開始時点から、例えばエントリー期間の3週間目に入院した患者にがん疼痛が出現した場合には、その時点から2週間を調査(評価)期間とする。

3) 痛みの評価者

対象病院でのがん患者について、プロトコールに基づいて、患者の背景、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し、記録する。疼痛の程度、有痛時間、日常生活の程度、眠気、便秘、嘔気などの副作用の有無を記載してもらい、がん疼痛調査用紙に転記する。背景因子(病期、診断名、疼痛の原因、転移の有無、PSなど)を担当医ががん疼痛調査用紙に記載する。

2. 説明会

説明会を行うだけで、除痛率が向上する可能性(over estimate になる危険性)があり、また予算的、日程的に制約があるので、今回の臨床研究の目的・方法などを説明する会を開催しなかった。

3. 臨床研究プロトコール

臨床研究プロトコール(がん疼痛調査用紙を含む)を平成11年6月下旬迄に作成した。平成11年8月下旬~9月に患者のエントリーを行い、個々の患者のガイドライン配布前のがん疼痛治療状況を調査した。10月にガイドラインを配布し、ガイドラインに対する医師へのアンケートを行うと同時に、平成12年2~3月に配布後の患者のエントリーを行った。

II. 看護婦、医師への癌疼痛実態調査

エントリーした施設に入院しているがん患者の疼痛の出現率・鎮痛法の現状と除痛率などについて看護婦・医師にアンケート調査を行い、昨年の結果と比較検討する。具体的には、看護婦へのアンケート調査の項目は、病期別鎮痛対策患者数(有痛患者)と鎮痛効果(患者が十分に満足する除痛率)、鎮痛法の

汎用頻度とそれらの鎮痛効果などである。がん治療医へのアンケート調査項目は、鎮痛法選択の順位、モルヒネ投与の時期、モルヒネ投与時の薬品の説明、モルヒネ経口投与が中止になる原因、今までに経験したモルヒネ経口の最高投与量、末期がん患者に対する病名告知の有無などである。

Ⅲ. よりよきモルヒネ投与についての研究

モルヒネの血漿中濃度と除痛の関係についてやモルヒネの消化管への作用のEvidenceは少ないので、大橋教授にはモルヒネ血漿中濃度と除痛についての研究を、村國講師にはモルヒネ投与時の便秘対策についての研究をしていただき、その結果をガイドラインに反映させる。

C. 研究結果

I. 多施設共同臨床試験（個々の患者の疼痛治療の推移からの有用性の検討）

1. 対象施設と対象患者数

対象施設は37国立病院で、対象患者数は313名（男性187名 [58%]、女性135名 [42%]）であった。平均年齢は62.5歳で、入院治療中の患者は87%であり、入院患者での入院目的（複数回答可）は手術が5%、化学療法が28%、放射線療法が25%、緩和医療が44%であった。

2. 患者の全身状態、疼痛の現況

PSの中央値は2（歩行や身の回りのことができ、日中の50%以上は起居している）で、経口摂取が可能であった患者は81%、転移を有する患者は87%であった。

疼痛の原因（複数回答可）は骨転移が41%、神経圧迫が26%、軟部組織浸潤が25%、内臓転移浸潤が37%などであった。

疼痛の部位（複数回答可）は上肢肩部が13%、背部が22%、前胸部が14%、腹部が32%、腰

部が25%、会陰臀部が14%、下肢部が18%であった。

3. 使用薬剤

主な薬剤のうち、塩酸モルヒネ（経口）が使われていた患者は13%、塩酸モルヒネ（注射）が15%、硫酸モルヒネ（MSコンチン錠）経口が39%、モルヒネ坐薬（アンベック坐剤）が13%で使用されていた。主なNSAIDsは、ロキソニン経口が12%、ボルタレン経口が5%、ボルタレン坐薬が13%であった。

4. 痛みの程度

1) 一日を通しての疼痛程度

“0：痛まない”から“3：非常に痛い”の4段階評価で、“0：痛まない”と答えた患者の割合は、観察開始日は11%であったが、1週間後16%、2週間後20%と増加していた。経過が進むにつれ、痛みを訴える患者は減少していた。

2) 一日の平均有痛時間

観察開始時6.7時間であったが、1週間後が5.2時間、2週間後が4.3時間と経過が進むにつれて短くなった。

3) 一日の平均睡眠時間

観察開始時が8.0時間、1週間後が7.9時間、2週間後が8.2時間と有意な変化はみられなかった。

4) 安静時のVAS

VASによる痛みのスケール（0mm：全く痛みなし、100mm：最高に痛い）では、観察開始時の平均が29mm、1週間後が25mm、2週間後が23mmと次第に低下した。

5) 疼痛時のVAS

観察開始時が42mm、1週間後が37mm、2週間後が33mmと次第に低下した。

6) 最も辛い時期のVAS

観察開始時が55mm、1週間後が45mm、2週間後が39mmと次第に低下した。

7) 最も辛い疼痛の持続時間

観察開始時が2.1時間、1週間後が1.8時間、2週間後が1.5時間と徐々に短縮した。

8) 一日を通してのVAS

観察開始時が35mm、1週間後が30mm、2週間後が27mmと次第に低下した。

以上により、経過とともに患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。

5. 日常動作

入浴が可能であった患者は観察開始時が64%、1週間後が64%、2週間後が67%と有意な変化はなかった。

6. 薬の副作用

1) 便秘

便秘を訴えた患者は、観察開始時が53%、1週間後が50%、2週間後が53%と、有意な変化はなかった。

2) 嘔気・嘔吐

嘔気・嘔吐を訴えた患者の割合は、観察開始時が23%、1週間後が25%、2週間後が24%と、有意な変化はなかった。

3) 眠気

眠気を訴えた患者の割合は、観察開始時が39%、1週間後が48%、2週間後が46%であった。

[多施設共同臨床試験の小括]

経過とともに、がん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、2週間で、11%から20%に増加し、一日の有痛時間も6.7時間から4.3時間に短縮された。安静時の疼痛の強さは、VASスケールで、29mmから23mmまで低下した。入浴が可能な患者の割合に有意な変化はなかった。便秘、嘔気・嘔吐、眠気などのオピオイド薬の副作用は増加する傾向を示さなかった。

以上の結果は、現在の国立病院におけるがん患者での除痛の状況をよく反映するものであり、次年度は「Evidence-based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン」を配布後の除痛状況のデータと比較する予定である。

II. 看護婦、医師への癌疼痛実態調査

平成11年7月（配布前）と平成12年1月（配布後）に実施したがん診療施設の国立病院を対象にしたがん疼痛の実態調査の結果は次の通りであった。

1. 看護婦へのアンケート結果

1) 入院がん患者

ガイドライン（以下GLと略す）配布前後とも入院患者の約40%を占め、平成10年の調査結果の33%より少し増加していた。また、入院がん患者のうち、保存的治療期の患者の占める割合はGL配布前が9.8%、配布後が14.2%（平成10年は14%）、末期状態の患者は配布前が11.6%、配布後が10.7%（平成10年は13%）であり、3群間に有意差がなかった。

2) 有痛率と除痛率

保存的治療期の患者の有痛率はGL配布前が36.4%（平成10年は38.7%）、配布後が35.0%で、除痛率はGL配布前が65.7%（平成10年は48.9%）、配布後が65.2%で、保存的治療期の患者における有痛率も除痛率もGL配布前後で有意差がなかった。

末期状態の患者の有痛率と除痛率はそれぞれ配布前が67.0%、59.8%（平成10年は72.2%、52.3%）、配布後が66.7%、66.7%で、有痛率は変わりがなかったが、末期状態の患者における除痛率はGL配布後は配布前、前年と比較して向上する傾向があった。

3) モルヒネ使用頻度とその除痛率

保存的治療期の有痛患者での経口モルヒネ使用頻度と除痛率は、それぞれGL配布前が

48.8%、41.9%（平成10年は43.3%、42.3%）、配布後が32.3%、66.7%で、保存的治療期の患者におけるモルヒネ経口による除痛率は配布後の方が配布前、前年と比較して有意に向上していた。

末期状態の有痛患者での経口モルヒネ使用頻度と除痛率は、それぞれGL配布前が47.3%、47.8%（平成10年は41.8%、50.0%）、配布後が63.0%、62.0%で、末期状態の患者における経口モルヒネの使用頻度、除痛率とも、配布後の方が配布前、前年と比較して有意に高かった。

末期状態の有痛患者でのモルヒネ注射の使用頻度と除痛率は、それぞれGL配布前が28.2%、55.8%（平成10年は35.0%、64.5%）、配布後が24.3%、67.3%で、末期状態の有痛患者でのモルヒネ注射の除痛率は、配布後の方が配布前と比較して有意に高かった。

4) がん疼痛治療に対する看護婦の意識

病棟におけるがん疼痛治療全体で「満足している」と回答した病棟はGL配布前で27.9%、配布後で28.8%と変化がなかったが、不満足の原因としてGL配布前後で10%以上の差があった項目は、医療従事者の認識不足の項であった（配布前が29.0%、配布後が48.9%）。WHO方式ががん疼痛治療法を実践している医師は配布前が23.6%、配布後が32.4%と評価された。

5) モルヒネ服用患者への服薬指導

モルヒネ服用患者への服薬指導を行っている病棟はGL配布前が37.5%（うち、口頭のみで行っている病棟が25.5%）で、配布後は47.9%（うち、口頭のみで行っている病棟が32.9%）であった。

2. 医師へのアンケート結果

1) がん治療医へのアンケート結果での鎮痛法の順位

「WHO方式（非ステロイド性抗炎症鎮痛薬→モルヒネ経口）」を実践している医師は配布前で68.9%（平成10年は69.1%）、配布後が73.6%であった。

2) モルヒネ投与の時期については

「病期に拘らず、必要なら積極的に投与する」と答えた医師は配布前で81.1%（平成10年は68.0%）、配布後が82.1%とGLの配布前後で変化は見られなかった。

3) モルヒネ投与時の薬品の説明

「患者にモルヒネ（麻薬）であることを話している」医師は配布前で41.2%（29.8%）、配布後が42.1%と、GLの配布前後で変化は見られなかった。

4) モルヒネ経口投与が中止になる原因

「経口摂取不能」の項が配布前、配布後とも一番多く、約70%であった。ついで「副作用のため」の項がGL配布前で59.4%（平成10年は61.4%）、GL配布後が58.3%と両群に有意差がなかった。副作用の内容は嘔気、便秘などの消化器系と眠気、幻覚・混乱などの中枢神経系が主なもので配布前後での有意差はなかった。

5) 経験したモルヒネ経口の最高投与量

経験したモルヒネ経口の最高投与量をみると、60mg以下/日が配布前後とも30%前後で、両群間に差が見られなかった。

[看護婦、医師への癌疼痛実態調査の小括]

GL配布前と後の各病期における有痛率、およびGL配布前の除痛率は昨年調査とほぼ同じであった。GL配布後の除痛率は、保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前の除痛率に比して有意に改善していた。

GL配布後のモルヒネ経口投与による除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前のモルヒネ経口投与による除痛率に比して有意に改善していた。

医師のがん疼痛治療に対する診療態度はGL配布前後で変化がなかった。

D. 考察

参加施設が希望するだけ「EBMに則ったがん疼痛治療ガイドライン」を平成11年10月に発送した。配布してから3カ月後の調査では、医師のがん疼痛治療への診療態度には変化が見られなかった。個々の患者の配布後の調査結果の集計・解析はまだ行っていないが、WHOが1986年に癌疼痛治療法を発刊し、すべてのがん患者の痛みが除去される目標を14年後の2000年においていることから、GL配布後3カ月で医師のがん疼痛治療への意識・知識・技量に変化して、GLの有効性の判定ができると考えた計画に無理があったと思われる。

医師だけでなく薬剤部、病棟にも配布した結果、癌疼痛治療の看護婦の意識調査で、がん疼痛治療を困難にしている原因の中で「医療者の認識不足」の項が配布前の29%から、配布後は48.9%と有意に高かった。また、看護婦評価による入院がん患者の除痛率もGL配布後は、保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前の除痛率に比して有意に改善していた。また、GL配布後のモルヒネ経口投与による除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともGL配布前のモルヒネ経口投与による除痛率に比して有意に改善していた。

「EBMに則ったがん疼痛治療ガイドライン」の有効性を判定するためには、平成12年もGL配布後の調査を継続する必要がある。また、モルヒネ経口投与の中止理由として「副作用のために中止」の項がGL配布前後ともほぼ60%あったので、モルヒネ投与時の副作用発現の機序とそれらへの対策の研究が必要である。

E. 結論

日本緩和医療学会が作成した「Evidence-based Medicine (EBM) に則ったがん疼痛治療ガイドライン」(1999年9月発行)の有効性を評価するための臨床試験及びガイドラインのなかでEBMの希薄な項目であるモルヒネの副作用の機序と対応の基礎的実験を行った。

I. ガイドライン配布前(介入前)でのがん患者の除痛状況についての調査では、経過とともにがん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、2週間で11%から20%に増加し、一日の有痛時間も6.7時間から4.3時間に短縮された。安静時の疼痛の強さは、VASスケール29mmから23mmまで低下した。入浴が可能な患者の割合は変化がなく、便秘、嘔気・嘔吐、眠気などのオピオイド薬の副作用は増加する傾向を示さなかった。

II. 看護婦、医師へのアンケートによる癌疼痛実態調査では、ガイドライン配布前と後の各病期における有痛率、及びガイドライン配布前の除痛率は昨年調査とほぼ同じであったが、ガイドライン配布後の除痛率は、保存的治療期の患者、末期状態の患者ともガイドライン配布前の除痛率に比して有意に改善していた。また、ガイドライン配布後のモルヒネ経口投与による除痛率は保存的治療期の患者、末期状態の患者ともガイドライン配布前のモルヒネ経口投与による除痛率に比して有意に改善していた。医師だけでなく薬剤部、病棟にもガイドラインを配布した結果、がん疼痛治療を困難にしている原因のうち、「医療従事者の認識不足」の項が配布前の29%から、配布後は48.9%と有意に高かった。一方、医師のがん疼痛治療に対する診療態度(モルヒネの開始時期、薬品名の説明、モルヒネ投

与量など)はガイドライン配布前後で変化が見られなかった。

個々の患者の配布後の調査結果の集計・解析はまだ行っていないが、WHOが癌疼痛治療法を発売した1986年にすべてのがん患者の痛みが除去される目標を14年後の2000年においていることから、ガイドライン配布後3カ月で医師のがん疼痛治療への意識・知識・技量が変化して、ガイドラインの有効性の判定ができると考えた計画に無理があったと思われる。「EBMに則ったがん疼痛治療のガイドライン」の有効性を判定するためには、平成12年もガイドライン配布後の調査を継続する必要がある。また、モルヒネ経口投与の中止理由として「副作用のために中止」の項がガイドライン配布前後ともほぼ60%あったので、モルヒネ投与時の副作用発現の機序を明らかにすることとそれらへの対策のEvidenceが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 平賀一陽、がん疼痛管理、インフォームド・コンセントガイダンス(森岡恭彦編)、先端医学社:358-359、1999
- ② 平賀一陽、癌性疼痛の対策、癌治療指針(岩永剛編)医薬ジャーナル社:20-27、1999
- ③ 平賀一陽、大橋靖雄、癌性疼痛における鎮痛薬投与前後の視覚アナログ尺度(VAS)値変化に基づく鎮痛効果の評価—医師、看護婦、患者に対するアンケート調査—、Pain Research14(1):9-19、1999
- ④ 平賀一陽、本邦における癌性疼痛管理の現況と今後の展望、ペインクリニック20:479-484、1999
- ⑤ 平賀一陽、武田文和、日本におけるがん疼痛治療の現状と今後の展望～大学病院におけるがん疼痛治療の推移を主に～、緩和医療1:134-142、1999
- ⑥ 中村尊子、平賀一陽、他、頭頸部癌の痛みと精神腫瘍学的諸問題、JOHNS15(10):1565-1574、1999
- ⑦ 平賀一陽、「がん疼痛治療ガイドライン」作成の意義、血液・腫瘍科39(6):500-506、1999
- ⑧ 平賀一陽、症状コントロールの実際(1)痛みのコントロール、今日の緩和医療1(1):22-23、1999
- ⑨ 明智龍男、平賀一陽、他、一週一話◎サイコオンコロジー、日本医事新報3899:105、1999
- ⑩ 平賀一陽、近藤まゆみ、事例検討IV、一般病院で行う在宅医療の限界を感じた終末期胃がん症例、死の臨床22(1):44-46、1999
- ⑪ 石橋幸雄、平賀一陽、他、症例検討:癌転移患者の麻酔術前の肺機能検査、術後の精神的ケアが不可欠、ILISA6(8):798-800、1999
- ⑫ 平賀一陽、緩和医療 KEY WORD モルヒネ、緩和医療1(1):104-105、1999
- ⑬ 武田文和、平賀一陽、他:癌患者における徐放性硫酸モルヒネ製剤カディアン投与後のモルヒネの薬物動態、緩和医療Suppl.1:131-144、2000
- ⑭ 石谷邦彦、平賀一陽、他、座談会:持続性癌疼痛治療剤“カディアンの臨床評価～癌疼痛治療における1日1回投与の意義、緩和医療Suppl.1:1-16、2000
- ⑮ 横川陽子、平賀一陽、他、がん患者さんに行う疼痛緩和鍼灸の実際とその効果、エキスパートナーズ16(4):16-19、2000

- ⑬ 木村謙太郎、平賀一陽、他、座談会：呼吸器疾患患者のターミナルケアをめぐる、呼吸 19 (3) : 217-228、2000
- ⑭ 松井邦彦、福井次矢、EBM(Evidence-based Medicine)と臨床中毒、中毒研究 12 : 353-359、1999
- ⑮ 福井次矢、Evidence-based Medicine (EBM) の手順と意義、麻酔 48 (増刊) : S13-S22、1999
- ⑯ 福井次矢、診療ガイドラインの作成方法、JIM 10 : 14-17、1999
- ⑥ 村國 均、他、モルヒネのおよぼす消化管運動異常について、第 36 回日本癌治療学会、福岡、1998,10、日本癌治療学会誌抄録集 33.1
- ⑦ 村國 均 他、消化管におよぼす Morphine の影響、第一回日本国際消化管運動研究会、長崎、1999,4,24、第一回日本国際消化管運動研究会抄録集 P33
- ⑧ 村國 均 他、Morphine のおよぼす悪心・嘔吐などの消化器症状の解明とその対策、第 55 回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000,7 一般演題発表予定

2. 学会発表

- ① 平賀一陽、小冊子を用いたモルヒネ服薬指導の有無とがん疼痛の除痛率の変化、第 20 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、1999. 9. 2.
- ② 平賀一陽：がんの痛み治療におけるモルヒネの適切な使い方、第 25 回日本医学会総会シンポジウム「疼痛ケアと QOL」、1999. 4. 2.
- ③ 平賀一陽：がん性疼痛治療のガイドライン作成に向けて、EBM に基づくがん疼痛治療ガイドラインの作成過程、第 33 回日本ペインクリニック学会総会、1999. 7.17.
- ④ 平賀一陽、がんの痛みに対するモルヒネの有効な使い方と臨床の実際、がんの痛みは除去できるモルヒネの正しい使い方、「1999/2000 講習会」講演録、ミクス社 : 15-69、2000
- ⑤ Hitoshi Murakuni, Tadaaki Shiba, Yukuo Tsugu, Effect of Daily Morphine Administration on Gastrointestinal Motility , 6th Collegium International Chirurgiae Digestivae(CICD), Madrid, 1998,Sep,18, Dig Surg 15 : 183.1998

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究

分担研究者 福井次矢 京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授

研究要旨

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会による「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）の有効性を評価するための対照データとして、本ガイドラインを用いる前(介入前)の、がん患者での除痛状況について調査した。

対象病院でのがん患者について、プロトコルに基づいて、患者の背景、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し記録した。

経過とともに、がん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、2週間で、11%から20%に増加し、1日の有痛時間も6.7時間から4.3時間に短縮した。安静時の疼痛の強さは、VASスケールで、29から23まで低下した。入浴が可能な患者の割合に有意な変化はなかった。便秘、嘔気・嘔吐、眠気などのオピオイド薬の副作用は増加する傾向を示さなかった。

現在の国立病院における、がん患者での除痛の状況をよく反映するものであり、次年度は、「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）を配布後の除痛状況のデータと比較する予定である。

A. 研究の目的

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドライン作成委員会による「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」（1999年9月発行）の有効性を評価するための対照データとして、本ガイドラインを用いる前(介入前)の、がん患者での除痛状況について調査した。

B. 研究方法

対象病院でのがん患者について、プロトコルに基づいて、患者の背景、全身状態、疼痛の原因、使用薬剤、薬の副作用、疼痛の強さの時間経過などについて観察開始時と1週間後、2週間後に観察し、記録した。

C. 研究結果

1. 対象施設：37 国立病院

2. 対象患者：313 名（男性 187 名[58%]、女性 135 名[42%]）で平均年齢は 62.5 歳。外来通院中の患者は 13%、入院治療中の患者は 87%であり、入院患者での入院目的（複数回答可）は、手術 5%、化学療法 28%、放射線療法 25%、緩和医療 44%であった。

3. 患者の全身状態：PS の中央値は 2（歩行や身の回りのことができ、日中の 50%以上は起居している）、経口摂取が可能であった患者は 81%、転移を有する患者は 87%であった。検査所見（平均値）はビリルビン 1.2 mg/dl、アルブミン 3.6 g/dl、クレアチニン 2.0 mg/dl、BUN16.8mg/dl であり、主治医が異常と判断した患者の割合は、ビリ

ルビン 80%、アルブミン 41%、クレアチニン 87%、BUN76%であった。

4. 疼痛の原因（複数回答可）：骨転移 41%、神経圧迫 26%、軟部組織浸潤 25%、内臓転移浸潤 37%、神経障害性 5%、頭蓋内圧上昇 1%。

5. 疼痛の部位（複数回答可）：頭部 3%、上肢肩部 13%、背部 22%、全胸部 14%、腹部 32%、腰部 25%、会陰臀部 14%、下肢部 18%、全身 3%。

6. 使用薬剤：主な薬剤のうち、塩酸モルヒネ（経口）が使われていた患者は 13%、塩酸モルヒネ（注射）15%、硫酸モルヒネ（MS コンチン、経口）39%、アンペック座薬 13%で、使用されていた主な NSAIDs は、ロキソニン内服 12%、ボルタレン経口 5%、ボルタレン座薬 13%であった。

7. 痛みの程度

①一日を通しての疼痛程度

“0：痛まない”から“3：非常に痛い”の4段階評価で、“0：痛まない”と答えた患者の割合は、観察開始日は 11%であったが、1週間後 16%、2週間後 20%と増加していた。経過が進むにつれ、痛みを訴える患者は減少していた。

②一日の平均有痛時間

観察開始時 6.7 時間であったが、1週間後 5.2 時間、2週間後 4.3 時間と、経過が進むにつれて短くなった。

③一日の平均睡眠時間

観察開始時 8.0 時間、1週間後 7.9 時間、2週間後 8.2 時間と、有意な変化はみられなかった。

④安静時の VAS

VAS による痛みのスケール（0:全く痛みなし、100:最高に痛い）では、観察開始時の平均が 29、1週間後 25、2週間後 23 と、次第に低下した。

⑤疼痛時の VAS

観察開始時 42、1週間後 37、2週間後 33 と、次第に低下した。

⑥最も辛い時期の VAS

観察開始時 55、1週間後 45、2週間後 39 と、次第に低下した。

⑦最も辛い疼痛の持続時間

観察開始時 2.1 時間、1週間後 1.8 時間、2週間後 1.5 時間と、徐々に短縮した。

⑧一日を通しての VAS

観察開始時 35、1週間後 30、2週間後 27 と、次第に低下した。

以上より、経過とともに、患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。

8. 日常動作

入浴が可能であった患者は、観察開始時 64%、1週間後 64%、2週間後 67%と、有意な変化はなかった。

9. 薬の副作用

①便秘

便秘を訴えた患者は、観察開始時 53%、1週間後 50%、2週間後 53%と、有意な変化はなかった。

②嘔気・嘔吐

嘔気・嘔吐を訴えた患者の割合は、観察開始時 23%、1週間後 25%、2週間後 24%と、有意な変化はなかった。

②眠気

眠気を訴えた患者の割合は、観察開始時 39%、1 週間後 48%、2 週間後 46%であった。

G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

D. 考察

1. 経過とともに、がん患者が感じる疼痛の強さは弱くなり、痛みの持続時間も短くなった。まったく痛みを訴えなくなった患者の割合は、2 週間で、11%から 20%に増加し、1 日の有痛時間も 6.7 時間から 4.3 時間に短縮した。安静時の疼痛の強さは、VAS スケールで、29 から 23 まで低下した。
2. 入浴が可能な患者の割合に有意な変化はなかった。
3. 便秘、嘔気・嘔吐、眠気などのオピオイド薬の副作用は増加する傾向を示さなかった。

E. 結論

現在の国立病院における、がん患者での除痛の状況をよく反映するものであり、次年度は、「Evidence-based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」(1999 年 9 月発行)を配布後の除痛状況のデータと比較する予定である。

F. 研究発表

- 1) 松井邦彦、福井次矢. EBM(Evidence-based Medicine)と臨床中毒. 中毒研究 12:353-359, 1999
- 2) 福井次矢. Evidence-based Medicine (EBM) の手順と意義. 麻酔 48 (増刊) :S13-S22, 1999
- 3) 福井次矢. 診療ガイドラインの作成方法. JIM 10:14-17, 1999

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネの有効性・安全性を確保するための至適投与法における
科学的方法論の確立に関する研究

分担研究者 大橋 京一 浜松医科大学臨床薬理学教授

研究要旨：癌性疼痛を有し、モルヒネの投与により疼痛がコントロールされている患者を対象とし、NONMEM を用いモルヒネの母集団薬物動態解析を行い、母集団薬物動態パラメーターを求め、同時にモルヒネの鎮痛効果と血中濃度との関係、治療有効濃度及び薬効に対する影響因子について解析する。現在、Pharmacokinetic model を作成し、4 医療機関が参加してサンプルを収集しているところである。

A. 研究目的

モルヒネの薬物動態と薬力学の関係は種々の要因に影響されていると考えられる。従来、モルヒネの投与量は十分な臨床薬理的検討が行われておらず、経験的に投与量を決めているのが現状である。モルヒネの血中濃度と薬効との関係を検討するため、母集団薬物動態論の臨床応用への基礎的検討は行われていない。本研究ではモルヒネ投与により疼痛がコントロールされている患者を対象として母集団薬物動態理論を用いモルヒネの母集団薬物動態パラメータを算出する。さらに、モルヒネ及び代謝物の血中濃度と薬効を検討し、これらに影響する因子を解析することにより、モルヒネの至適投与法が

設定可能であるのか検討することが目的である。

B. 研究方法

1. 研究対象

モルヒネ投与により癌性疼痛をコントロールされている入院患者を対象とした。参加医療機関は国立四国ガンセンター、国立佐賀病院、福井医科大学、浜松医科大学である。現在まで患者数 8 名（男 3 名、女 5 名）、年齢の平均 53.9（44～84）歳、体重の平均 46.3（30～68）kg、より 39 サンプルの血中濃度測定を終了している。

2. 研究方法

1) Pharmacokinetic Model

$$A_2 = A_1 \exp(-K_{el} \Delta t) + \frac{K_0}{K_{ab} - K_{el}} [\exp(-K_{el} \Delta t) - \exp(-K_{ab} \Delta t)]$$

$$+ \frac{K_0}{K_{el}} [1 - \exp(-K_{el} \Delta t)]$$

$$A_4 = A_3 \cdot \exp(-K_{ab} \Delta t) + F \cdot d$$

$$C = A_2 / V$$

$$K_{el} = CL / V$$

ここで A_1 は t_1 における体内薬物量で、 A_2 は t_2 における体内薬物量である。

A_3 は t_1 における吸収部位の薬物量、 A_4 は t_2 における吸収部位の薬物量である。 k_0 は $(t_2 - t_1)$ の間の点滴速度で、 C は予測血中濃度、 F は吸収率、 K_{ab} は吸収速度、 d は投与量、 V は分布容積、 CL はクリアランス、 Δt は t_2 と t_1 の時間間隔即ち $(t_2 - t_1)$ である。

クリアランス (CL) をパラメータ (θ_{CL}) として次の式が得られる。

$$K_{el} = \theta_{CL} / V$$

パラメータ θ_{CL} が影響因子 (骨転位、腹水、胸水、痛みコントロールの状態、併用薬、病状進行、傾眠の有無) によりその値が異なるかを検討するため θ_{CL} を以下のように設定した。

$$\theta_{CL} = \theta_0 \times \theta_1 \times \dots \times \theta_n$$

ただし、 $\theta_k = 1$ (fixed) ($k = 1 \dots, n$)

条件が成立しないとき

$$\theta_k = \theta(\text{free})$$

条件が成立するとき

θ_1 : 骨転位の有無、 θ_2 : 腹水の有無、 θ_3 : 胸水の有無、 θ_4 : 痛みコントロールの有無、 θ_5 : 併用薬の有無、 θ_6 : 病状進行の有無、 θ_7 : 傾眠の有無、とする。

この Pharmacokinetic Model 式を用いて定常状態での血中モルヒネ濃度のデータを最尤度推定法の手法を用いた NONMEM によりパラメータを求める。モデルの選択基準は NONMEM により算出される。対数尤度を示す目的関数の値 (OBJ) の差 (LLD) を χ^2 検定を用いてパラメータの減少を自由度として $\alpha = 5\%$ 及び 1% の基準を用いて判定する。

C. 結果

モルヒネの血中濃度データを表に示す。

患者	年齢	体重	投与量	濃度	経過時間
1	60	45	20, 2×	12.3	0
1				28.5	2
1				29.2	4
4	84	45	30, 3×	15.1	0
4				23.9	2.5
4				18.1	4
4	84	45	90, 3×	32.3	0
4				47.3	2.2
4				38.8	4.75
5	59	45	30	26.1	
5			100	80.3	

6	50	68	90,3×	5.9	0
6				17.5	2
6				8.5	6
7	53	43	60,2×	22.4	1
7				24.8	2
7				43.1	5
8	44	54	50,3×	25.7	0
8				24.8	2
8				18.1	6
※8	44	54	60,1×	54.5	0
※8				44.9	3.5
※8				56.4	6
6	50	68	120,4×	12.6	0
6				15.9	2
6				16.5	6
9	65	30	80	42.4	
9	65	30	120	59.7	
10	76	41	120	113	
6	50	68	160,4×	17.7	0
6				25.6	2
6				16.8	6
6	50	68	200,4×	25.9	0
6				27.4	2
6				17	6
6	50	68	50	36.7	
6	50	68	100	25.4	
6	50	68	100	23.6	
6	50	68	150	61.3	

D. 考察

NONMEMによる解析は、多くの血中モルヒネ濃度データが収集した時点で行う予定であるが、現在までのデータからは、まず、経口徐放製剤は吸収時の影響を受けやすく、バイオアベイラビリティが非常に悪い場合がある。また、定常状態時におい

ても最高血中濃度と最低血中濃度の差が大きく疼痛コントロールが難しいのではないかとと思われる。これらのことからモルヒネの体内動態解析においては持続点滴データと経口データは区別して解析する必要があると思われる。

モルヒネの肝代謝は、主に硫酸抱合によるもの（第2相代謝）であるが、この第2相代謝においては第1相代謝（肝代謝による代謝）と同様に遺伝的要因による影響をうけることが報告されている。症例6は他の症例とは異なる特異的な体内動態を示しており遺伝的な要因も考えられる。また、他の可能性は、肝代謝における飽和現象、すなわち非線形の薬物動態を示す症例の存在も推測される。

これらのことを考慮した解析を行うために、次年度はさらに血中モルヒネ濃度データを数多く集め、NONMEM解析により次のことを解明したいと思う。

1. モルヒネの有効血中濃度の設定。

1) 痛みも部位別に有効域が存在するか（骨転移等）。

2) 併用薬（鎮痛補助剤）による有効域の違い。

3) 病状進行により有効域の変化。

2. 投与計画のためのモルヒネ薬物動態値の設定。

- 1) 母集団パラメータの設定。
- 2) 影響因子の影響率の設定（年齢、浮腫等）。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

モルヒネのおよぼす消化管運動機能異常の解明に関する研究

分担研究者 村國 均 東邦大学医学部第二外科

研究要旨

モルヒネは悪心・嘔吐(30%)あるいは便秘(95%)などの消化器症状を高頻度に生じ得る。一方、この病態の解明は未だ不十分で併せて有効な対策を講じる必要がある。モルヒネは小腸上部に起源する異所性の強収縮運動（migrating motor complex-MMC）を誘導したのち肛門側への伝播運動を抑制する amyogenesis 相に移行することが知られている。また嘔吐に先立ち逆行性強収縮(retrograde giant contraction-RGC)をおこす場合がみられる。通常、胃幽門前庭部の平滑筋から生じる slow wave-electrical control activity (ECA) は規則正しく発現しておりヒトで 4 cycle/min(CPM)、イヌでは 6CPM である。ECA に注目するとモルヒネは bradYGastria から tachyGastria までさまざまな dysrhythmia を生じ amyogenesis 相に一致して遷延する。分担研究はこのモルヒネのおよぼす 3 つの作用にたいして臨床上用いられる頻度の高い各種制吐剤のおよぼす影響を検討した。またモルヒネ投与前後の門脈血をサンプリング(投与前、5、15、30、60、120、240 分後)して vasopressin, oxytocin, vasoactive intestinal polypeptide(VIP), NOx を測定した。ドパーミン受容体拮抗剤の domperidone、Metoclopramide(MCP)、抗精神薬の Prochlorperazine、Tropisetron、ヒスタミン H2 受容体拮抗剤 Nizatidine、セロトニン拮抗剤 Tropicamide、抗コリン剤 atropine、ステロイド剤 Dexamethazone(DEX)を前投薬とした。結果：MCP は Amyogenesis 持続期間を有意に抑制した。胃の dysrhythmia は Nizatidine により有意差はないが抑制をうける傾向がみられた。モルヒネ投与後の門脈血中の vasopressin は増加したが DEX・MCP 前投与群では上昇しなかった。Vasopressin は悪心・嘔吐と関連するとの報告があり DEX・MCP 前投与の有効性が示唆された。

A. 研究の目的

モルヒネの副作用として頻度の多い便秘、悪心・嘔吐などを制御する薬剤の投与方法について消化管運動機能の面から検討する。癌疼痛管理上、モルヒネ投与のガイドラインを設定するうえで有用な投与方法を示唆すること。

B. 研究方法

ビーグル犬 (n=5) を全身麻酔下に開腹し 8 本の自製銀針双極電極を胃前庭部、十二指腸、小腸の各漿膜筋層内に埋設、同時に胃瘻作成と小腸間膜を経由した門脈血サン

プリング用ポリエチレンチューブを留置した。電極コード、チューブ類は背部皮下に誘導し予め用意したイヌ用ジャケットのポケット内におき術後 10 日以上隔てた後、無拘束・意識下に消化管各部位の活動電位を記録した。モルヒネ (2mg/kg) は生理食塩水 20ml に溶解し胃瘻から注入。さらに抗コリン剤 atropine sulfate (1 μ g/kg)、5 HT3 拮抗剤 tropisetron (10 μ g/kg)、抗精神薬 prochlorperazine (5mg/body)、消化管運動賦活調整剤 metoclopramide (100 μ g/kg)、domperidone (1mg/kg)、ヒスタミン H2 受容体拮抗剤 nizatidine (150mg/body) を胃

瘻あるいは経静脈的に前投与した結果についても同様に検討した。

観察対象は空腹期 MMC の有無とその様相、amyogenesis の持続期間、胃の ECA リズムである。また門脈血中の vasopressin, oxytocin, vasoactive, intestinal polypeptide (VIP), NOx を投与前、5、15、30、60、120、240(360)分後に採血し各計測した。

C. 研究結果

1 : モルヒネ単独投与

十二指腸あるいは空腸上部を起源とする異所性の phasic contraction(伝播速度 : 5.63cm/min) を誘発し、嘔吐例に retrograde giant contraction(RGC)を認めた。その後 amyogenesis 相に移行し MMC の新たな発現を 492 ± 25 分抑制した。この amyogenesis 相に伴い胃の ECA 分時発生頻数(CPM)は投与前の 5.8 ± 0.4 から様々な dysrhythmia 相→bradYGastria(2.7 ± 1.3)、tachyGastria(12.9 ± 0.3)、arrhythmia(5.6 ± 3.9)に移行した。

モルヒネ投与後の門脈血中の vasopressin は $7.86(\text{vor}) \Rightarrow 54.9(15), 74.9(30), 14.0(60), 17.1(120), 15.8(180), 25.4(240)\text{pg/ml}$ と経時的に増加したが oxytocin は変動しなかった。VIP、NOx に一定の傾向は得られなかった。

2 : 制吐剤の影響

atropine sulfate($n=5$)は RGC を抑制し phase I の静止期が 339 ± 32 分持続した。Tropisetron は RGC を抑制し phase II 主体の相が 423 ± 28 分持続した。Prochlorperazine は RGC を 3 例発現し MMC の抑制は 542 ± 68 分と延長した。Metoclopramide、Domperidone は嘔吐、RGC とともにみられ MMC に影響しなかった。いずれも dysrhythmia の発現を抑制しなかった。

Nizatidine のみ dysrhythmia の抑制傾向を得たが有意差はなかった。以上の成績から臨床上制吐剤として有用なステロイドを併用したモルヒネ投与の Regimen を作成した。dexamethasone、metoclopramide を 30 分前に経静脈投与し Nizatidine をモルヒネと同時投与する ($n=3$)。嘔吐例はなく MMC の抑制は 108 ± 43 分と著明に短縮したが ECA リズム不整の発生頻度にたいし明らかな改善は得られなかった。

門脈血中の vasopressin は dexamethasone、metoclopramide 前投与群で上昇しなかった。 $0.32(\text{vor}) \Rightarrow 0.52(5), 0.23(15), 0.15(30), 0.44(60), 0.27(120), 0.15(180), 0.15(240)\text{pg/ml}$

D. 考察

モルヒネは空腹期強収縮運動を抑制する (Sarna SK et al J Pharmacol Exp Ther,234:814 - 20,1985),この作用はおもに消化管局所の opioid receptor に作用するとされている (Telford GL et al,Am J Physiol.249:G557-62,1985)、(Manara L et al,J Pharmacol Exp Ther.237:945-9.1986)(MurphyDB et al,Anesthesiology,87:765-70.1997) RGC は嘔吐に先行し小腸中部から発生し胃前庭部にいたる逆行性の giant contraction であり (Sha S et al,Dig Dis Sci 41:1546-50,1996)同期して ECA リズムは slow になることが指摘されている (Lang IM et al Am J Physiol, 251:G830-8, 1986) 分担研究ではさまざまな pattern の dysrhythmia を認めた。

vasopressin 濃度は悪心・嘔吐に先行して増加する。Vasopressin は結腸の ECA を短縮し高濃度で giant migrating contraction を誘発する (Zhu YR et al Gastroenterology,102:

868 -74,1992)。Vasopressin 分泌には Mu, kappa1 receptor が関与する(Iwasaki Y et al Endocrinology,134:55-62,1994) とされ本研究中でモルヒネ投与後に分泌された vasopressin が悪心・嘔吐を引き起こすとする仮説をしめした。

amyogenesis 相に VIP と NO が関与するとの報告がある。(Sarna SK et al,Am J Physiol.258:G282-9.1990) amyogenesis 相では Phasic contraction が消失あるいは減退するため消化管の肛門側への内容移送はおこらないと考えられ同様な薬理効果は結腸でもおこることから便秘の主要な原因と思われる。悪心・嘔吐の制御は抗がん剤にたいする meta analysis が多く 5HT3 拮抗剤が有効とされている。モルヒネに起因する悪心・嘔吐はセロトニンの影響をうけないとされている (Pitkanen MT,Eur Anesthesiol.14:172-7. 1997)。

一方、麻酔科における patient control analgesia(PCA) の臨床比較試験で Ondansetron は Metoclopramide に比べ優れているとの報告が多い。Metoclopramide と Steroid は临床上、最も使用頻度が高い制吐剤で本実験でも amyogenesis 相を良く抑制したが ECA リズムには影響しなかった。Domperidone はモルヒネの悪心・嘔吐にたいして無効とされている。ヒスタミン H2-blocker は主に酸分泌面から研究され胃運動については不明な点が少なくない。なかでも Nizatidine が胃排泄能を改善するとの研究があるが理由は不明である。

消化管運動をヒトで観察するにはマノメトリと胃電図(electrogastrography-EGG)が消化管の dysmotility をよく反映するとされている。Camilleri M,Gastroenterology ,115:747

-62,1998 EGG 上から dysrhythmia を検討した結果、悪心・嘔吐に先行し生ずることが判明している。dysrhythmia の制御の方法は解明されておらず悪心・嘔吐に関連する因子としてはセロトニン 5HT3, 5HT4 受容体あるいはサブスタンス P 受容体、ドーパミン D2 受容体などが想定されている。本研究中でヒスタミン H2 受容体と vasopressine の関与について若干の検討を加えた。

E. 結論

モルヒネを投与する際に中枢性因子とともに消化管運動面から MMC 発現の遅延、遷延する amyogenesis 相と併せて dysrhythmia の制御を考慮に入れる必要がある。

F. 研究発表

学会発表

氏名 ○Hitoshi Murakuni, Tadaaki Shiba, Yukuo Tsugu

発表 Effect of Daily Morphine Administration on Gastrointestinal Motility

学会報告 16th Collegium International Chirurgiae Digestivae(CICD), Madrid

発表年月日 1998, Sep, 18

巻号(頁) Dig Surg 15 : 183.1998

氏名 ○村國 均、清宮清二、若林峰生、柴 忠明

発表 モルヒネのおよぼす消化管運動異常について

学会報告 第 36 回日本癌治療学会、福岡

発表年月日 1998, 10

巻号(頁) 日本癌治療学会誌抄録集 33.1

氏名 ○村國 均 清宮清二 柳澤輝昌

ほか

発表 消化管におよぼす Morphine の
影響

学会報告 第一回日本国際消化管
運動研究会、長崎

発表年月日 1999,4,24

巻号（頁） 第一回日本国際消化管運
動研究会抄録集 P33

氏名 ○村國 均 清宮清二 島田長人

柴 忠明

発表 Morphine のおよぼす悪心・嘔吐など
の消化器症状の解明とその対策

学会報告 第55回日本消化器外
科学会総会、宮崎

発表年月日 2000,7 一般演題発表予
定