

厚生労働科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

がん疼痛治療に置けるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 平賀 一陽

平成 16 (2004) 年 3 月

目次

I	総括研究報告	
	がん疼痛治療に置ける	
	オピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究 - - - - -	1
		平賀 一陽
II	分担研究報告	
1	がん疼痛治療の現状と問題点に関する研究 - - - - -	13
		平賀 一陽
2	がん疾患と病態における	
	オピオイド適正使用基準作成の試案に関する研究 - - - - -	35
		安達 勇
3	在宅緩和ケアにおけるオピオイドの適正使用に関する研究 - - - - -	45
		志真 泰夫
4	在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及に関する研究 - - - - -	53
		本家 好文
5	非ステロイド性抗炎症薬と	
	オピオイドの中樞神経系における相互作用に関する研究 - - - - -	57
		鈴木 勉
6	モルヒネの悪心・嘔吐と Vasopressin (ADH) の影響について - - - - -	63
		村園 均
III	研究成果の刊行に関する一覧表 - - - - -	67
IV	研究成果の刊行物 別刷 - - - - -	69

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

（総合）研究報告書

がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究

主任研究者 平賀一陽 国立がんセンター中央病院特殊病棟部長

研究要旨

がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究のために、がん患者に対する現在の除痛法の実態調査、オピオイドと NSAIDs 併用の鎮痛効果および副作用出現の機序解明に関する動物実験を行った。

1) がん患者の有痛率および除痛率 全国の病院の看護師、医師にアンケート調査を行った結果、以下のことが判明した。①病院群、いわゆる成人病・がんセンター群、大学病院、がん診療施設、病院機能評価認定病院の研修病院、病院機能評価認定病院で比較すると、末期状態の除痛率は成人病・がんセンター施設群が64%と最も高かったか、緩和病棟入院中の患者の除痛率86%より低かった。②緩和病棟以外では、病期が進行するのにしたがい、NSAIDs の併用が減少している。③病期に拘らず一定の鎮痛効果が得られている鎮痛法はオピオイドの経口、注射、貼付であった。④オピオイド投与時の文書による服薬指導の実践は、全ての病院群において保存的治療期および末期状態の患者の除痛率を有意に向上させていた。⑤薬品名を患者に説明している医師の割合は成人病・がんセンター施設群が86%と最も高かった。

2) オピオイドローテーションのアルゴリズム作成 rescue dose (RD) の有効性と安全性の検討を目的に、緩和ケア病棟に入院中の患者を対象にオピオイド使用中におけるRDの使用量と使用前後に於ける疼痛の強さの変化ならびに有害事象の発現状況などについて調査した。その結果、モルヒネ製剤の経口投与 (I群)、モルヒネの持続皮下注 (II群)、

およびフェンタニルを含有するパノチ製剤の貼付中（Ⅲ群）の3群ともRDによって疼痛が有意に改善した。Ⅰ群、Ⅱ群とも80%以上に有害事象を認めなかったか、Ⅲ群では42%で何らかの有害事象を認め、嘔気、嘔吐の発現あるいは増悪が多かった。

3) がん患者の疼痛マネージメント 地域でがん緩和医療に取り組んでいる医師へのアンケート調査の結果、症状マネージメントに関する自己評価で「症状マネージメントの習熟度」（自己評価）は、症状マネージメントに自信を持っている医師とあまり持つことかできていない医師の割合は半々であった。WHO方式に基づいた疼痛マネージメントの基本原則については、痛みの評価、オピオイドの使用、オピオイドの説明に関しては原則に沿った理解かされている。オピオイドの副作用に関しては、便秘、嘔気、眠気、嘔吐の順に経験する頻度は高かった。

4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及 在宅がん疼痛治療経験のある訪問看護ステーションにおいて投与経験かある鎮痛剤の種類は、悪性腫瘍患者の在宅ケアの経験かある72施設のなかで60施設（83%）か経口モルヒネ投与の経験かあり、フェンタニルの貼付剤も40施設（56%）で投与経験かあった。また、在宅でモルヒネ持続皮下注射か行われていたのは72施設中10施設で、持続静脈注射によるモルヒネの投与経験かあるのは12施設にととまっていた。

5) NSAIDs かオピオイド投与の除痛効果に与える影響 正常動物において、モルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害薬であるインドメタシンおよびCOX 1阻害薬であるモフェソラクの脳室内前処置により有意に増強された。モフェソラクを正常動物の脳室内に前処置した後にモルヒネを髄腔内投与すると、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用は有意に増強された。一方、起炎物質であるcomplete Freund's adjuvantを足趾投与することにより認められる痛覚過敏反応は、エトトラクの繰り返し髄腔内投与により著しく抑制された。このような炎症性疼痛モデルを用いて、炎症性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用に及ぼす脳および脊髄におけるCOXの役割について検討した結果、正常動物においては何ら有意な影響を与えなかったエトトラクを炎症性疼痛動物の脳室内ならひに髄腔内に前処置すると、モルヒネの脳室内ならひに髄腔内投与による鎮痛作用はいずれも有意に増強された。

6) モルヒネ投与時の嘔気の解明 大を対象にした電気生理学的実験で、悪心、嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器（CTZ）を経由して嘔吐中枢（VC）にいたる経路か一般的たか、オピオイドによる悪心・嘔吐の病態には少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路か重要であることか示唆された。

がん患者の痛みを除去するためには、オピオイドの使用法（副作用対策を十分に行い、禁忌でない限りNSAIDsを併用）に習熟し、文書を用いての服薬指導を行うことか大切である。オピオイド使用（作用、服薬法、副作用予防など）に関する一般向け解説書の作成、普及か必要である。

分担研究者

安達 勇

静岡県立静岡がんセンター緩和医療科部長

志真泰夫

国立がんセンター東病院緩和ケア病棟医長

本家好文 県立広島病院緩和ケア科部長

鈴木 勉 星葉科大学薬品毒性学教室教授

村國 均 東邦大学医学部第二外科講師

A 研究目的

1) がん患者の有痛率および除痛率

中程度、強度の痛みの治療の王軸をなすオピオイド鎮痛薬（モルヒネ）の適正使用の研究として下記のことを目的として行った。

①病院群の種類によって、がん患者の有痛率および鎮痛法の実能に差があるか。②治療内容（病期）別によるがん有痛率およびその鎮痛効果の差異を明らかにする。③WHOがん疼痛治療指針が発刊され、その鎮痛法の王軸であるモルヒネ投与時の薬品名を患者に説明することの有無で除痛率かどのように変化するのか。④地域別でがん患者の有痛率およびその除痛率に差があるのか。

2) オピオイドローテーションのアルゴリズム作成

本邦においても各種オピオイド製剤が導入されてきたので、患者の QOL を最大限に維持できるがん疼痛コントロールに関する指針「各種病態に応じたオピオイド適正使用の試案」を作成することを目的とする。その一環として、オピオイド使用中の患者の疼痛増強時に使用した RD の使用量と使用前後における疼痛の強さの変化ならびに有害事象の発現状況などについて調査し、

RD の至適投与法を検討する。

3) がん患者の疼痛マネージメント

患者が療養の場として入院、あるいは在宅を選択するためには、緩和医療の基本であるがん疼痛をはじめとした症状マネージメントの臨床的技術と知識の地域医療への普及が課題である。地域医療における疼痛マネージメントの現状と問題点を明らかにし、普及と改善のために必要な方策を明らかにすることか目的である。

4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及

在宅医療におけるオピオイド鎮痛薬使用上の問題点を在宅ケアに関わる医療者（地域基幹病院医師、かかりつけ医、訪問看護師、調剤薬局薬剤師など）の関連機関における疼痛治療の実能を調査し、在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用状況を把握するとともに、その問題点を解明して、患者でも良好な疼痛治療が可能となるための新たに必要な技術について明らかにし、安心して自宅で過ごせる体制の整備に貢献することを目的とする。

5) NSAIDs かオピオイド投与の除痛効果に与える影響

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）とオピオイドの併用による鎮痛作用の相乗効果に関する詳細な機序、特に中枢における相互作用についてはこれまでほとんど明確にされていない。そこで本研究ではまず、シクロオキシゲナーゼ（COX）1 ならびに COX 2 をそれぞれ阻害する NSAIDs を正常動物の脳室内あるいは髄腔内に前処置し、モルヒネの鎮痛作用発現に及ぼす中枢の COX アイソフォームの役割について検討する。

一方、臨床においてはかん疼痛のような慢性疼痛に対して、モルヒネとNSAIDsが併用されることから、本研究ではさらに炎症性疼痛モデルを作製し、炎症性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用発現に及ぼす各種NSAIDsの脳室内あるいは髄腔内前処置の影響について検討する。

6) モルヒネ投与時の嘔気の解明

モルヒネ投与時に見られる悪心 嘔気出現の機序を解明し、予防対策を確立する目的で、大を対象にした電気生理学的実験を行った。前庭器経由の悪心 嘔吐に注目しモルヒネなどのオピオイド投与後の血中 vasopressin (ADH) 濃度を測定し前庭器の関与について検討し、さらに臨床的にさまざまな制吐薬が使用されるなかでも乗り物酔いとして汎用される合剤、トラヘルミンと抗コリン薬、メチルスコポラミンをオピオイド投与前に投与して、その投与後の血中 ADH の動態を比較し有用性について検討する。

B 研究方法

1) かん患者の有痛率および除痛率

全国成人病 かんセンター施設 (A群)、かん診療施設 (B群)、大学病院 (C群)、病院機能評価認定病院の研修病院 (D群)、病院機能評価認定病院 (E群) を対象に看護師と医師にアンケート調査を依頼した。入院しているかん患者の疾患名、病期、病期毎の有痛率および除痛率、病期毎の使用鎮痛薬の頻度 (有痛率) とそれらの鎮痛効果、鎮痛法の満足度、除痛困難な理由、モルヒネ服薬指導の有無などの実態を患者に昼夜を通して一番接している看護師に記入して頂いた。(末期状態) とか (十分に効果

あり) とか (無効) などの項目を説明した記載例を同封し、調査日の前後2~3日を参考にして看護師に総合的に評価してもらった。

鎮痛対策を施行している患者の頻度を有痛率、その患者か「十分に満足している状態」と看護師が記載している割合を除痛率と定義した。

かん患者の疼痛治療の実施状況に関する医師アンケートは、痛みの評価、鎮痛法の選択順位、モルヒネ投与開始時期、薬品名の説明、経口モルヒネの中止理由、経験したモルヒネ最高投与量などを記入して頂く形式である。さらに、志真班員がアンケートを送付した在宅医療実践医師 (F群) にも同様の医師用アンケート用紙を同封して回答を依頼した。

2) オピオイドローテーションのアルゴリズム作成

緩和病棟に入院した患者のカルテからフェンタニル持続注射患者のモルヒネからの変更理由などの実態調査をした。緩和ケア病棟に入院中の患者を対象にモルヒネ製剤の経口投与 (I群)、モルヒネの持続皮下注 (II群)、およびフェンタニルを含有するパノチ製剤の貼付中 (III群) におけるRDの使用量と使用前後における疼痛の強さの変化ならびに有害事象の発現状況などについて調査した。

3) かん患者の疼痛マネージメント

地域でかん緩和医療に取り組んでいる医師を対象にして、かん疼痛マネージメントの臨床知識と考え方を問うアンケート調査を実施した。

①「在宅ホスピスケア実施医療機関のネットワーク化と情報提供」研究事業 (主任

研究者 川越 厚)により作成された「がん患者の在宅ケア実施医療機関データベース」(以下、在宅ケアデータベース)に登録された医療機関に所属する医師488名を対象とした。

②アンケートは、「回答者の背景と個人情報」、「WHO方式に基づいた疼痛マネジメントの基本原則について」、「疼痛マネジメントに際して考慮する臨床的事項について」、「強オピオイドの副作用について」、「仮想症例 肺がん」、「仮想症例 胃がん」、「疼痛マネジメント改善のための方策について」の7項目から構成されている。

4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及

訪問看護ステーションに対してアンケート調査を行い、訪問看護ステーションの運用状況、実際の訪問看護ケアの内容、がん患者の在宅ケアに必要な24時間連絡体制の確保に関する状況、進行がん患者に関するケアの実績と疼痛治療を行った薬物療法などについて調査した。

5) NSAIDs かオピオイド投与の除痛効果に与える影響

マウスの脳室内ならびに髄腔内投与によるモルヒネの鎮痛作用は、tail flick法に従って検討した。各種NSAIDsは、モルヒネの脳室内ならびに髄腔内投与の10分前にそれぞれ脳室内ならびに髄腔内に前処置した。さらに、起炎物質であるcomplete Freund's adjuvant (CFA)をラットの足趾に投与することにより作製した炎症性疼痛モデルを用いて、正常動物との比較検討を行った。

6) モルヒネ投与時の嘔気の解明

ヒークル大(n=5)で無拘束・意識下の

消化管運動を観察し、コンピューター収録解析用ソフト上に記録した。観察対象は嘔吐とレノチングの有無、逆行性強収縮運動 Retrograde Giant Contraction RGC、Amyogenesis相の持続時間(duration)と空腹期強収縮運動 Migrating Motor Complex MMCを検討した。薬物はモルヒネ注射液10mg(武田薬品工業KK)、M6G 2mgを生理食塩水10mlに溶解し前肢静脈内に投与した。血中ADH値の測定はVor、5、15、30、60、120、240、360分後に外頸静脈から5ml毎採血し、ラノイムノアノセイ法で計測した。

(倫理面への配慮)

1)、3)、4)は回答者個人を特定できない方法で行うことを条件にアンケートの回答に協力していただいた。また、患者に対する情報は個人を識別できない方法での集計結果(パノケンテータ)であるので、倫理的な問題は生しない。2)に関してはレトロスペクティブな調査でなおかつパノケンテータであるために倫理的な問題は生しない。5)、6)に関しては施設の動物実験に関する規定に準じて倫理委員会の承認を得て動物実験を行ったので、倫理的な問題は生しない。

C 研究結果

1) がん患者の有痛率および除痛率

看護師アンケートの回答施設率は、A群82.8%、B群64%、C群61.3%、D群66.5%、E群58.9%であった(表1)。医師アンケートの回答施設率は、A群69.0%、B群66.6%、C群67.5%、D群60.0%、E群43.5%、F群53.0%であった。

①病院群、いわゆる成人病 がんセンタ

一群、大学病院、がん診療施設、病院機能評価認定病院の研修病院、病院機能評価認定病院で比較すると、末期状態の疼痛出現率は、70%前後で病院群の間に有意差はなかった。②末期状態の除痛率は成人病・がんセンター施設群が64%と最も高かったか、緩和病棟の86%より有意に低かった。③病期に拘らず一定の鎮痛効果が得られている鎮痛法はオピオイドの経口、注射、貼付であった。④オピオイド投与時の文書による服薬指導の実践は全ての病院群において保存的治療期および末期状態の患者の除痛率を有意に向上させ、とくに末期状態の除痛率は成人病・がんセンター施設群で75%であった。⑤薬品名を患者に説明している医師の割合は成人病・がんセンター施設群が86%と最も高かった。⑥病期が進むにつれ、NSAIDsの使用頻度が低下していた。⑦がん患者の痛みを除去するためには、オピオイドの使用法（とくに嘔気などの副作用予防）に習熟し、服薬指導を行うことが大切である。

2) オピオイドローテーションのアルゴリズム作成

フェンタニル持続注射患者31名はせん妄、傾眠、イレウス、腎障害、悪心・嘔吐、肝障害が原因となって変更された。27例において良好な除痛コントロールが得られたか、呼吸苦には効果が見られなかった。31例のうち、がん性腹膜炎11例が存在していたか、良好な除痛が得られた。

I群における52回のRD係数の平均値は18.8% (1/5.3) であった。II群における31回のRD係数は全て4.2% (1/24) であり、一般的に提唱されている1時間分に相当する用量が用いら

れていた。III群における19回のRD係数は、前述のように、フェンタニル貼付剤2.5mgとモルヒネ経口量90mgを等価として計算した場合、RDにモルヒネ水を用いた17回においては平均10% (1/10) であった。

RDによる疼痛の改善度は、I群では平均2.2 (投与前3.9か、投与後には1.9まで有意に低下) であった。II群では、疼痛の改善度は平均3.2 (投与前か6.3で、投与後には3.1まで有意に低下) であった。III群における19回では、疼痛の改善度は平均2.7 (投与前か5.0で、投与後には2.3まで有意に低下) であった。

モルヒネ経口投与および持続皮下注とも80%以上に有害事象を認めなかった。フェンタニル貼付剤では、58%では有害事象を認めなかったか、残りの42%では何らかの有害事象を認め、嘔気・嘔吐の発現あるいは増悪が多かった。

3) がん患者の疼痛マネージメント

①記載漏れなど無効回答を除いた有効回答者数は307名 (有効回答率 62.9%) であった。回答者の背景は、40から50歳代の臨床経験の豊富な医師が中心で、所属する医療機関の形態に関しては、無床診療所が最も多く64%と過半数を占めた。麻薬施用者免許に関しては、全回答者の95%は取得しており、日常診療で麻薬処方を行っている医師の割合は高かった。進行・終末期がん患者の年間診療数は、回答者によりかなり差のあることが判った。

②回答者の症状マネージメントに関する自己評価を5段階評価で尋ねたところ、「全く十分である」、「十分である」49%、「とち

らとも言えない」23%、「不十分た」、「まったく不十分た」28%となり、症状マネジメントに自信を持っている医師とあまり持っていない医師の割合は半々であった。

③WHO方式に基づいたがん疼痛マネジメントの基本原則については、「痛みの評価は、患者の訴えを重視する」、「がん患者の痛みはモルヒネなどオピオイド鎮痛薬か効くことか多い」、「モルヒネなどオピオイド鎮痛薬は必要ならば病期にかかわらず使用するほうがよい」、「まず患者に対して説明をする必要がある」、「痛みが消失するまで個別に投与量を設定する」、「時刻を決めて規則正しく使用する」、「副作用対策に十分配慮して使用する」、「最終目標は痛みが消失し普通の日常生活を送ることかできる」ということを理解していた。

④強オピオイドの副作用について、最も経験する頻度の高い副作用は「便秘」であり、ついで「嘔気」、「眠気」、「嘔吐」、「食欲不振」、「倦怠感」という順であった。経験する頻度が低いものとしては「ミオクロニス」、「掻痒感」、「モルヒネ不耐性」が挙げられた。

⑤仮想症例の肺がん（内服可能な終末期の症例）患者への薬剤の選択に関して「モルヒネ投与」、「NSAIDsの併用」を選択する傾向があり、「NSAIDsのみ」、「コデイン投与」、「キノロン投与」は選択しない傾向がみられた。仮想症例の胃がん（内服不能な終末期の症例）患者への薬剤の選択に関して「モルヒネ持続皮下注入法の使用」、「モルヒネ坐薬投与」を選択する傾向がみられた。

⑥疼痛マネジメント改善のための方策について、支持が高い方策は「患者 家族向けのパンフレットの作成」、「医師を対象に

したセミナー」、「訪問看護師を対象にしたセミナー」の3つであった。

4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及

平成15年一年間に新規に訪問看護を行った患者数が年間100名以下の施設が45%、100名以上の施設が55%であった。回答のあった80施設のうち74施設が24時間連絡のできる体制を組んでいることか分かった。24時間体制は組まれているか、0名から5名までという施設が57施設、末期がん患者を最も多くケアしていた施設で年間43名という結果であった。在宅で最後まで看取った経験のある施設は90施設中50施設たったか、そのうち45施設は年間に5人以下であり、最も多く看取った施設は一年間に23名という結果たった。

在宅がん疼痛治療経験のある訪問看護ステーションにおいて投与経験のある鎮痛剤の種類は、悪性腫瘍患者の在宅ケアの経験がある72施設のなかで60施設(83%)が経口モルヒネ投与の経験があり、フェンタニルの貼付剤も40施設(56%)で投与経験があった。また、在宅でモルヒネ持続皮下注射が行われていたのは72施設中10施設で、持続静脈注射によるモルヒネの投与経験があるのは12施設にとどまっていた。

5) NSAIDs かオピオイド投与の除痛効果に与える影響

正常動物において、モルヒネの脳内投与により誘発される鎮痛作用は、非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬であるインドメタリンおよびCOX1阻害薬であるモフェノラクの脳室内前処置により有

意に増強された。モフェンラクを正常動物の脳室内に前処置した後にモルヒネを髄腔内投与すると、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用は有意に増強された。一方、起炎物質である complete Freund's adjuvant を足跡投与することにより認められる痛覚過敏反応は、エトトラクの繰り返し髄腔内投与により著しく抑制された。このような炎症性疼痛モデルを用いて、炎症性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用に及ぼす脳および脊髄における COX の役割について検討した結果、正常動物においては何ら有意な影響を与えなかったエトトラクを炎症性疼痛動物の脳室内ならびに髄腔内に前処置すると、モルヒネの脳室内ならびに髄腔内投与による鎮痛作用はいずれも有意に増強された。

6) モルヒネ投与時の嘔気の解明

①Retching と嘔吐 モルヒネは 20microg/kg、M-6 G は 4microg/kg の低用量から生じ、フェンタニルは 0.8microg/kg の常用量に対し 1.6 microg/kg まで嘔吐はなく、5倍量の 4microg/kg になると retching が目立ち、嘔吐も 3～5 回生じた。

②モルヒネ、M 6 G 投与後の血中 ADH 値 オピオイド投与後 15 分値が最も高く、それぞれ 9.6～10.6pg/ml と正常値の 2.5 倍に増加した。60 分後には正常値に復した。メチルスコポラミンおよびトラヘルミン前投与例では ADH 値は 4 pg/ml 以下であった。またフェンタニルの 0.8 microg/kg では ADH 値は変動しなかった。ロルファン前投与時は増加しない。

③悪心・嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器 (CTZ) を経由して嘔吐中枢 (VC) にいたる経路か一般的か、オピ

オイトによる悪心・嘔吐の病態には少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることが示唆された。

D 考察

WHO 方式に基づいた疼痛マネジメントの基本原則については、痛みの評価、オピオイドの使用、オピオイドの説明に関しては原則に沿った理解がされている。末期状態の患者の疼痛出現率は過去の調査と同じであるか、除痛率は 60% しかなくて、WHO 癌疼痛治療法を実践した諸外国の報告 (除痛率 80%) より低いので、副作用対策を含めたオピオイド投与法の習熟とオピオイドローテーションの研究が必要である。看護師へのアンケート結果、医師の癌疼痛治療への診療態度 (鎮痛法の選択、モルヒネ投与時期) から、改めてモルヒネの服薬指導が必要であることが判明した。癌患者の痛みを除去するためには、オピオイドの使用法 (とくに嘔気などの副作用予防) に習熟した上で、服薬指導を行うことが大切である。全国の病院で積極的に利用できる患者向けの服薬指導書を作成し、アンケート結果と一緒に送付し、オピオイド適正使用の普及に寄与したいと考えている。

RD の至適投与法を確立するためには、疼痛の強さの変化や有害事象の発現状況に加えて、除痛に関する満足度についても評価が可能なプロスペクティブな研究が必要と考える。

在宅ケアタータヘースに登録し、在宅医療で終末期癌患者を積極的に診療している医師群は、疼痛マネジメントに関する関心、理解共に高いと言える、しかし、自己評価で「症状マネジメントの習熟度」を尋

ねたところ「どちらとも言えない」、「不十分」、「全く不十分」を併せて51%となり、「医師を対象にしたセミナー」の必要性を認める回答が多いことと合わせて、疼痛マネジメントに関する実践的な教育の必要性があると考える。

オピオイドの副作用に関しては、便秘、嘔気、眠気、嘔吐の順に経験する頻度は高く、従来の報告と一致している。一方、食欲不振、倦怠感なども副作用として経験するとする医師もあり、病状の進行に伴う症状との鑑別については不十分な可能性がある。

疼痛マネジメント改善のための方策としては、患者・家族向けのパンフレット、医療従事者向けのパンフレットの必要性、医師、看護師を対象にした教育セミナーの必要性が明らかとなった。そのほか「調剤薬局からオピオイド鎮痛薬の配達をできるようにする」という方策も必要とされた。

末期がん患者が在宅で過ごしていくためには、十分な疼痛治療が行われていることが必要であり、そのためにはオピオイド鎮痛薬を使いこなすことが重要である。多くの訪問看護ステーションでオピオイド鎮痛薬投与の経験があり、オピオイド製剤そのものへの抵抗は比較的少なくなっているように思われたか、オピオイド投与量、鎮痛効果などを調査し、管理面を含めた在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及を推進させると、本人が希望すれば、最期まで自宅で暮らすことができる患者も多くなることが予想される。

オピオイド鎮痛薬の投与経験の豊富な訪問看護ステーションを中心に、具体的な投与内容や疼痛治療の効果について検討する

必要がある。また、在宅ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の供給経路についての調査、かかりつけ医や調剤薬局に対するオピオイド製剤の投与状況や問題点についても明らかにする必要がある。

正常動物において、モルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は、非選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬であるインドメタノンおよび COX 1 阻害薬であるモフェノラクの脳室内前処置により有意に増強された。モフェノラクを正常動物の脳室内に前処置した後にモルヒネを髄腔内投与すると、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用は有意に増強された。最近、モルヒネによる GABA 遊離抑制作用か COX、とくに COX 1 を阻害することで増強されることか示唆されている。そのため、本研究で得られた急性仮性疼痛反応に対するモルヒネの鎮痛作用の COX 1 阻害薬による増強は、モルヒネによる脳内の GABA 遊離抑制作用の増強に起因している可能性か示唆される。また、モルヒネは上行性痛覚伝達系を遮断することによっても鎮痛作用を発現することから、急性疼痛に対する COX 1 阻害薬によるモルヒネの鎮痛作用の増強作用には、上位中枢における COX 1 阻害作用に起因した上行性痛覚伝達系の直接的な遮断作用も重要な役割を果たしている可能性か推察される。それに対して、NSAIDs を髄腔内前処置しても、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用には全く影響を与えなかったことから、脊髄の COX は脊髄レベルにおけるモルヒネの鎮痛作用にはほとんど関与していない可能性か示唆された。これらのことから、NSAIDs によるモルヒネの鎮痛作用増強のメカニズムには、

従来考えられてきた NSAIDs の末梢作用のみならず、上位中枢を介した作用も重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

一方、起炎物質である complete Freund's adjuvant を足趾投与することにより認められる痛覚過敏反応は、エトトラクを繰り返し髄腔内投与により著しく抑制された。このような炎症性疼痛モデルを用いて、炎症性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛作用に及ぼす脳および脊髄における COX の役割について検討した結果、正常動物においては何ら有意な影響を与えなかったエトトラクを炎症性疼痛動物の脳室内ならびに髄腔内に前処置すると、モルヒネの脳室内ならびに髄腔内投与による鎮痛作用はいずれも有意に増強された。

脊髄における COX が炎症性疼痛発現にどのような役割を担っているかについて行動薬理的に検討した結果、COX 2 阻害作用を有する NSAIDs を繰り返し髄腔内投与することにより、CFA 投与による熱痛覚過敏反応は著明に抑制された。これらのことから、炎症性疼痛の発現には脊髄での COX 2 の発現誘導が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。このような条件下、炎症性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用に及ぼす NSAIDs の影響について検討した。その結果、正常動物においては何ら有意な影響を与えなかった COX 2 阻害薬であるエトトラクを炎症性疼痛動物の脳室内ならびに髄腔内に前処置すると、モルヒネの脳室内ならびに髄腔内投与による鎮痛作用はいずれも有意に増強された。それに対して、COX 1 阻害薬であるモフェノラクを炎症性疼痛動物の脳室内ならびに髄腔内に前処置しても、モフェノラクによるモル

ヒネ（脳室内ならびに髄腔内投与）の鎮痛作用増強効果は、正常動物において認められるそれと同程度の効果しか得られなかった。これらのことから、慢性疼痛時に脳および脊髄において発現誘導された COX 2 は、炎症性疼痛の発現のみならず、モルヒネの鎮痛作用に対して負の調節を司っている可能性が示唆された。臨床的に観察されていたモルヒネと NSAIDs 併用の鎮痛効果増強作用が科学的に証明されたことは、良質な鎮痛医療の遂行に寄与する。

悪心・嘔吐は延髄の化学受容体（CTZ）、大脳、前庭器などを介して嘔吐中枢へ伝達される。前庭器の関与についてモルヒネなどのオピオイド投与後の血中 vasopressin（ADH）濃度を経時的に測定し、ADH の変動からオピオイドによる悪心・嘔吐の作用機序を推定することを試みた。悪心・嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器（CTZ）を経由して嘔吐中枢（VC）にいたる経路か一般的か、オピオイドによる悪心・嘔吐の病態には少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることが示唆された。モルヒネ投与時の嘔気、嘔吐の予防を確立することかてきれば、オピオイドによる良質な疼痛治療は推進することかてきる。

悪心・嘔吐と同時期に胃のリズム不整が生ずること、MMC が不規則になることか判明しているか、消化管の dysrhythmia に有効な薬剤は未だ不明である。一方、悪心・嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器（CTZ）を経由して嘔吐中枢（VC）にいたる経路か最も多いか、動揺病においては前庭器を経由し CTZ から VC に至ることか知られている。モルヒネあるいはその

代謝産物 M6G により前庭器を経由する経路の関与をみるため、血中ADH値を経時的に測定し、15分以内の早期に正常値の2～5倍に増加することかわかった。この現象は60分以内に正常値に復した。フェンタニルは常用量では嘔吐のエピソードはなくADHにも変化はなかった。また、トラヘルミン、メチルスコポラミンを前投与すると、モルヒネ、M6Gによる嘔吐は抑制され、血中ADH値は正常値の4pg/ml以下であった。オピオイドによる悪心・嘔吐の病態に少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることが示唆された。

E 結論

全国の病院の看護師、医師にアンケート調査を行った結果、以下のことが判明した。①病期に拘らず一定の鎮痛効果が得られている鎮痛法はオピオイドの経口、注射、貼付であった。②オピオイド投与時の文書による服薬指導の実践は全ての病院群において保存的治療期および末期状態の患者の除痛率を有意に向上させていた。③薬品名を患者に説明している医師の割合は成人病がんセンター施設群が86%と最も高かった。

WHO方式に基づいた疼痛マネジメントの基本原則については、痛みの評価、オピオイドの使用、オピオイドの説明に関しては原則に沿った理解がされている。オピオイドの副作用に関しては、便秘、嘔気、眠気、嘔吐の順に経験する頻度は高かった。

在宅がん疼痛治療経験のある訪問看護師・看護師において投与経験のある鎮痛剤の種類は、悪性腫瘍患者の在宅ケアの経験

がある72施設のなかで60施設(83%)が経口モルヒネ投与の経験があり、フェンタニルの貼付剤も40施設(56%)で投与経験があった。また、在宅でモルヒネ持続皮下注射が行われていたのは72施設中10施設で、持続静脈注射によるモルヒネの投与経験があるのは12施設にとどまっていた。

NSAIDsによるモルヒネの鎮痛作用増強のメカニズムには、従来考えられてきたNSAIDsの末梢作用のみならず、中枢を介した作用も重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、炎症性疼痛時におけるNSAIDsによるモルヒネの鎮痛作用の増強は、炎症性疼痛時に発現・誘導される脳および脊髄のCOX2を阻害することにより起因している可能性が示唆された。さらに、COX2阻害作用を有するNSAIDsとモルヒネの併用は、炎症性疼痛患者のQOL改善においてより有効な治療法である可能性が示唆された。

大を対象にした電気生理学的実験で、悪心・嘔吐の反射回路としては延髄の化学受容器(CTZ)を経由して嘔吐中枢(VC)にいたる経路が一般的か、オピオイドによる悪心・嘔吐の病態には少なからず前庭器を経由する嘔吐反射の回路が重要であることが示唆された。

がん患者の痛みを除去するためには、オピオイドの使用法(副作用対策を十分に行い、禁忌でない限りNSAIDsを併用)に習熟し、文書を用いての服薬指導を行うことが大切である。オピオイド使用(作用、服薬法、副作用予防など)に関する一般向け解説書の作成、普及が必要である。

F 研究発表

1 論文発表

平賀一陽 特集 肺癌合併症と肺癌治療の副作用に対する最新治療法 癌性疼痛対策 呼吸器科 4 (3) 186-190, 2003

本家好文 特集 介護保険と地域リハビリテーション どうする?在宅ターミナルケアは Medical Rehabilitation 34 (増大号) 117-121, 2003

2 学会発表

平賀一陽 がん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。パネルディスカッション 緩和医療の現状と問題点 第 4 1 回日本癌治療学会 2003, 10, 札幌。

志真泰夫, 安達勇 他 終末期がん患者の輸液に関する全国調査 輸液治療に関する医師の態度と考え方 第 8 回日本緩和医療学会総会 パネルディスカッション 2003 6, 千葉市

宮下光令 安達勇 他 終末期がん患者の輸液に関する看護師の認識 第 8 回日本緩和医療学会総会 パネルディスカッション 2003 6, 千葉市

森田達也 安達勇 終末期癌患者に対する輸液治療の身体症状に対する影響 多施設向き観察的研究 Japan Palliative Oncology Study Group 第 8 回日本緩和医療学会総会 パネルディスカッション。 2003, 6 千葉市

兵頭一之介, 安達勇, 森田達也, 他 終末期がん患者の予後予測研究 第 8 回日本緩和医療学会総会 一般演題 2003, 6 千葉市

横山智子 安達勇 他 静岡県立静岡がんセンターの新しい試み その 2 2つの緩和ケア病棟の特徴と今後の課題 第 8 回日本緩和医療学会総会 一般演題 2003 6, 千葉市

本家好文 今こそモルヒネ! 副作用と代替オピオイド 第 37 回日本ペインクリニック学会 2003, 7, 仙台

本家好文 今、死の臨床の「場」を問う 一般病院、ホスピス、在宅 2003 11 徳島

村國均 白倉立也 他 morphine, morphine-6-glucuronide (M-6-G) および Fentanyl の消化管運動におよぼす影響と血中 arginine-vasopressin (AVP) 値の変動について 第 45 回日本平滑筋学会総会 シンポジウム 消化管運動の制御と病態 富士吉田 2003, 7

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

がん疼痛治療の現状と問題点に関する研究

主任研究者 平賀一陽

国立がんセンター中央病院 特殊病棟部長

研究要旨

オピオイド適正使用のために、病院の種類によって、がん患者の有痛率および鎮痛法の実態に差があるか、治療内容（病期）別によるがん有痛率およびその鎮痛効果の差異を明らかにする、WHOがん疼痛治療指針 2)が発刊され、その鎮痛法の主軸であるモルヒネ投与時の某品名を患者に説明することの有無で除痛率かどのように変化するのか、地域別でがん患者の有痛率およびその除痛率に差があるのかの調査を行った。全国成人病 がんセンター施設（A群）、がん診療施設（B群）、大学病院（C群）、病院機能評価認定病院の研修病院（D群）、病院機能評価認定病院（E群）を対象に看護師と医師にアンケート調査を依頼した。

その結果、以下のことが判明した。病院群、いわゆる成人病 がんセンター群、大学病院、がん診療施設、病院機能評価認定病院の研修病院、病院機能評価認定病院で比較すると、末期状態の疼痛出現率は、70%前後で病院群の間に有意差はなかった。末期状態の除痛率は成人病 がんセンター施設群が64%と最も高かったか、緩和病棟の86%より有意に低かった。病期に拘らず一定の鎮痛効果が得られている鎮痛法はオピオイドの経口、注射、貼付であった。オピオイド投与時の服薬指導は保存的治療期および末期状態の患者の除痛率を向上させる。現在のところ、がん患者の痛みを除去するためには、オピオイドの使用法（とくに嘔気などの副作用予防）に習熟したうえで、服薬指導を行うことが大切である。

A 研究目的

全国成人病 かんセンター施設に入院しているかん患者を対象にかん疼痛の出現率および除痛率をアンケート調査してきた結果、根治的治療期患者では30%前後、保存的治療患者では40%強、末期状態の患者では70%前後に何らかの鎮痛対策が行われていた¹⁾。除痛率は末期かん患者で60%弱であった。

そこで、今回の調査は中程度、強度の痛みの治療の王軸をなすオピオイド鎮痛薬（モルヒネ）の適正使用の研究として下記のことを目的として行った。

病院群の種類によって、かん患者の有痛率および鎮痛法の実態に差があるか。治療内容（病期）別によるかん有痛率およびその鎮痛効果の差異を明らかにする。WHOかん疼痛治療指針²⁾が発刊され、その鎮痛法の王軸であるモルヒネ投与時の薬品名を患者に説明することの有無で除痛率かどのように変化するのか。地域別でかん患者の有痛率およびその除痛率に差があるのか。

B 方法

全国成人病・かんセンター施設（A群）、かん診療施設（B群）、大学病院（C群）、病院機能評価認定病院の研修病院（D群）、病院機能評価認定病院（E群 各フロノク毎に国政選挙の代議士の割当数を無作為抽出）を対象に看護師と医師にアンケート調査を依頼した。入院しているかん患者の疾患名、病期、病期毎の有痛率および除痛率、病期毎の使用鎮痛薬の頻度（有痛率）とそれらの鎮痛効果、鎮痛法の満足度、除痛困難な理由、モルヒネ服薬指導の有無などの

実態を患者に昼夜を通して一番接している看護師に記入して頂いた。〈末期状態〉とか〈十分に効果あり〉とか〈無効〉などの項目を説明した記載例を同封し、平成15年12月の水曜日を設定し、調査日の前後2～3日を参考にして看護師に総合的に評価してもらった。なお、集計中に不明な点については追加調査を依頼した。かん患者か1名も入院していない病棟、無記入の病棟は集計から除外した。

鎮痛対策を施行している患者の頻度を有痛率、その患者か「十分に満足している状態」と看護師が記載している割合を除痛率と定義した。

また、A群、D群の施設からの回答の中に緩和病棟と記載されていたアンケート用紙が複数あり、各病期の有痛率、除痛率とも両群間に差が無かったため、再掲として緩和病棟に入院している末期状態のかん患者の有痛率および除痛率を計算し、各病院群に入院している末期状態の患者と比較検討した。

かん患者の疼痛治療の実施状況に関する医師アンケートは、痛みの評価、鎮痛法の選択順位、モルヒネ投与開始時期、薬品名の説明、経口モルヒネの中止理由、経験したモルヒネ最高投与量などを記入して頂く形式である。鎮痛法の選択順位では、経口モルヒネ投与と記載されている中で、モルヒネ経口投与前の鎮痛法に拮抗性麻薬の注射が記載されていたものを非WHO方式とした。禁食の場合にはオピオイド（モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル）を記載してあるものをモルヒネ投与とし、NSAIDsのみの記載はNSAIDs投与群、拮抗性麻薬までの記載は拮抗性麻薬投与群とし

た。

さらに、志真班員がアンケートを送付した在宅医療実践医師（F群）にも上記の医師用のアンケート用紙を同封して回答を依頼した。

看護師アンケートの回答施設率は、A群82.8%、B群64%、C群61.3%、D群66.5%、E群58.9%であった（表1）。医師アンケートの回答施設率は、A群69.0%、B群66.6%、C群67.5%、D群60.0%、E群43.5%、F群53.0%であった（表1）。

C 研究結果

看護師アンケート結果

1 病院群毎の病期別入院患者の割合（表2）

治療内容（病期）別に入院がん患者の割合を表2に示した。「治療前の患者」を「根治的治療中の患者」のカテゴリにまとめて集計した。

入院がん患者の病期別割合は根治的治療期の患者が一番多く、C群では85%、E群で68%であった。保存的治療期と末期状態の患者はE群が一番多く30%強であり、B群、D群では20%強であった。末期状態の患者はA群に比して、B群、D群、E群では有意に多く、C群では有意に少なかった。

2 病院群毎の病期別有痛率と除痛率（図1）

1) 有痛率

治療内容別にかん疼痛出現率をみると、根治的治療患者は20%前後、保存的治療期の患者は30%強、末期状態の患者は67~75%で、病院群による差はなかった（緩和病棟の有痛率は86%）。

2) 除痛率

病期別の除痛率は根治的治療患者で58%から74%、保存的治療患者で48%から58%、末期状態の患者で40%から64%で、保存的治療期および末期状態の患者はA群か除痛率が最も高く、C群が最も低かった。しかし、緩和病棟に入院している末期状態の患者の除痛率は86%で、A群の76%より約10%も高かった。

3 病院群毎の病期別疼痛患者の汎用鎮痛法とその効果（図2~4）

病院群別の疼痛出現がん患者の病期別鎮痛法の汎用頻度とその鎮痛効果を図2~4に示した。

1) 根治的治療期（図2）

根治的治療期では非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の経口坐剤投与が50%前後で、鎮痛効果は50~60%に見られ、病院群による差も無かった。モルヒネ経口投与は10%強から20%強で、鎮痛効果も60%前後に見られ、C群で使用頻度が少なく、B群で除痛効果が低かった。

2) 保存的治療期（図3）

保存的治療期ではモルヒネ経口投与が40%を超え、50~60%に見られ、B群で使用頻度が多く、除痛効果はA群で60%と最も高かった。フェンタニル貼付剤も10%強の患者に投与されていて、鎮痛効果も約50%にみられ、鎮痛効果はC群で最も低く、A群で最も高かった。

3) 末期状態（図4）

末期状態ではどの病院群でもNSAIDsの使用頻度が減少し、その鎮痛効果も根治的治療期の患者と比べて有意に低下していたが、緩和病棟（H群）では71%の患者に鎮痛効果を認めている。ペンタノンとか

フプレノルフィンという非麻薬系鎮痛薬の注射は、数%に投与されていたか、鎮痛効果にはばらつきがあり、19～52%と低かった。モルヒネ経口投与の頻度と鎮痛効果にはばらつきが見られたか、保存的治療期の患者とほぼ同じ傾向を示した。モルヒネの注射は30%前後の患者に使用されていたか、病院群による差は顕著ではなかった。モルヒネ注射の除痛率はH群でもっとも高く84%で、ついてA群、B群の70%弱であった。E群は53%、C群は45%と、H群、A群、B群に比して低い除痛率であった。

4 病院群毎の鎮痛法の満足度と癌疼痛治療を阻害している因子 (表3～4)

同時に、看護師側に医師の診療と鎮痛医療の動向を評価してもらった。鎮痛医療に積極的な医師はH群が94%と最も高く、ついでA群の49%で、他の病院群でも病棟に勤務している医師の中で約40%の医師が鎮痛治療に積極的と評価された (表3)。WHO方式癌疼痛治療を実践している医師はH群が94%と最も高く、ついでA群の46%で、他の病院群でも病棟に勤務している医師の中で約30%の医師がWHO方式癌疼痛治療を実践していると評価された。このように、癌患者の疼痛対策は確実に進歩 向上し、痛みを苦しむ患者が減少していることが判明した。

「2～3年前と比較して改善した」と回答した病棟はH群が79%と最も高く、ついでA群、B群の68%、低い病院群のD群、E群でも50%を超えていた (表3)。

勤務している病棟の鎮痛法の満足度の評価では、「満足している」と回答した病棟はH群で70%を超えていたか、他の病院群

では40%以下であった。

「不満足」、「その他」と回答した病棟で、除痛を困難にしている要因の記載結果は「ホスピス 緩和ケア病棟の欠如」や「プライベートな空間かない」など病院設備的な要因が一番多く、ついて医療者側の問題、その中でも「医師の認識不足」、「知識不足」、「チーム医療の欠如」などか多かったか、その頻度は病院群によって異なっていた (表4)。患者側の要因としては、E群を除いて「誤った知識」が最も多く、28～48%であった。社会的要因としての「病名を告知していない」を除痛困難な要因にあけたのはA群の7%に比して他の病院群 (E群が31%) では有意に高かった。

また、これからの研究分野と考える回答はどの病院群でも少なかった。

5 病院群毎の文書での服薬指導の有無による差 (図5～10)

モルヒネ投与時に「文書で説明して服薬指導をしている」群 (服薬指導群) と「口頭のみ」、「説明無し」、「無回答」など群 (その他の群) とに分類して両群間に差があるか否かについて検討した。

根治的治療期の患者、保存的治療期の患者、末期状態の患者の有痛率は、どの病院群でも服薬指導群とその他の群との間に有意差がなかった (図5)。

除痛率はどの病院群でも服薬指導群かその他の群に比して高く、とくに保存的治療期、末期状態では服薬指導群の除痛率がその他の群に比して有意に高かった (図6)。

モルヒネ内服による鎮痛法は全ての病院群の全ての病期で服薬指導群とその他の群の両群で同しように使用されていた (図7～9の左側) か、B群を除く他の全ての病

院群の保存的治療期、末期状態の患者での除痛率は服薬指導群かその他の群に比して有意に高かった（図8～9の右側）。

6 地域別の有痛率、除痛率（表5～7）

D群、E群の病期別有痛率、除痛率に差がなかったため、D群、E群を総計して病院機能評価認定の一般病院として、地域別に集計した結果を表5～7に示した。

根治的治療期の患者、保存的治療期の患者の有痛率、除痛率とも四国が一番低かった（表5）。末期状態の患者の有痛率、除痛率とも北海道が最も高かった（表5）。

「2～3年前と比較して改善した」と回答した病棟は北海道か他の地域に比して有意に多かった。勤務している病棟の鎮痛法の満足度の評価では、「満足している」と回答した病棟は東京で19%と最も低かった（表6）。

「不満足」、「その他」と回答した病棟で、除痛を困難にしている要因の記載結果は、「ホスピス 緩和ケア病棟の欠如」や「プライベートルーム空間がない」など病院設備的な要因が一番多く、27～50%であった。ついて医療者側の問題、その中でも「医師の認識不足」、「看護師の力不足」などか多かったか、その頻度は地域によって異なっていた（表6）。

患者側の要因としては、「誤った知識」、「医師に対する遠慮」が多かった。社会的要因としての「病名を告知していない」を除痛困難な要因にあけたのはどの地域でも10%を超えていた。「在宅が困難」を除痛障害要因にあけたのは、北海道を除いてどの地域でも10%を超えていた（表7）。

7 看護師へのアンケート結果の小括

非ステロイド系抗炎症薬の経口 坐剤投

与や拮抗性麻薬の筋注 静注は病期が進んでくるにしたがい、鎮痛法の評価からみると、鎮痛効果も段々落ちていっている。それらに比べて、モルヒネの経口 坐剤投与やフェンタニル貼付剤などのオピオイドは末期状態になるにしたがって使用頻度上がり、その鎮痛効果もそれほど低下していないことか判明した。言い換えれば、オピオイド投与はどの病期でも一定の鎮痛効果をもたらしている訳である。すなわち、病期に拘らず一定の鎮痛効果か得られている鎮痛法は、オピオイドの経口 注射 貼付である。

除痛を困難にしている医療者側の要因としては「医師の認識 知識不足」、「看護師の力不足」の項を指摘した回答か多く、病院設備の面では「患者のプライベートルーム空間がない」、「緩和病棟がない」の項を指摘した回答か40%以上を占めていた。除痛を困難にしている患者 家族側の要因として「誤った知識」かE群を除いて一番高く、地域による除痛率の差は少なく、B群を除いて文書によるモルヒネ服薬指導は保存的治療期の患者、末期状態の患者の除痛率を向上させていた。

医師のアンケート結果

1 鎮痛薬の選択順位と投与時期（表8）

医師へのアンケート結果での鎮痛法の順位は、「WHO方式（非ステロイド系抗炎症薬 鎮痛薬→モルヒネ経口）」を実践している医師はF群か90%、A群か86%で、他の病院群の医師は70%台であった。C群、B群、D群、E群では十数%の医師は鎮痛薬投与として「非WHO方式（非ステロイド系抗炎症薬 鎮痛薬→非麻薬系鎮痛薬の注射→モルヒネ経口）」を行っていた。

モルヒネ投与の時期については、「病期に拘らず、痛みの治療にモルヒネが必要なら積極的に投与する」と答えた医師は一番低いC群でも82%であり、A群、F群は90%を超えていた。

2 モルヒネ投与時の薬品の説明 (表8)

モルヒネ投与時の薬品の説明では、「患者にモルヒネであることを話している」医師はA群が89%で最も多く、ついでB群、F群の71%、最も低いのはE群の51%であった。「家族にのみモルヒネであることを話す」医師はE群を除いては10%以下であった。がん患者の鎮痛医療は、服薬コンプライアンスを上げることから始まるので、医療者はモルヒネの作用・副作用およびその対策を、患者によく説明するよう努力する必要がある。

3 経験したモルヒネ最高投与量 (表8)

今までに経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量をみると、60mg以下/日かA群で13%と最も低く、他の病院群では20%前後であった。モルヒネの投与量や投与回数が少なかったために、鎮痛効果が得られずモルヒネ投与を中止したという現状が推測される。すなわち、WHO方式がん疼痛治療法が急速に普及しているか、現場では恐る恐る投与していること、そして副作用対策の不十分さかがん疼痛治療上の問題点であると考えられることかできる。

4 末期がん患者への病名告知 (表8)

末期がん患者に対する病名告知を調べた結果、原則として告知している医師は、A群で75%と最も高く、他の病院群は35%~56%とA群に比して有意に低かった。

5 麻薬取扱いの問題点、研究機関など (表8)

モルヒネ投与量に関しては「制限無し」と回答した医師が70%以上、「麻薬取扱で困ったことがある」との回答の医師は20%前後、がん疼痛の研究機関が必要と回答した医師は70%台、がん疼痛治療のガイドラインが必要と回答した医師は40%台で、病院群による差はなかった。

6 モルヒネ経口投与か中止になる原因 (表9)

モルヒネ経口投与か中止になる原因は「経口摂取不能」の項が64~76%と一番多く、ついで「副作用のため」の項が60%前後で、病院群による差はなかった。疼痛の軽減のために中止する項が20%から30%あり、モルヒネ治療に習熟してきていることを窺わせる。

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あり、病院群による差はなかった。とくにモルヒネ投与初期にみられる嘔気のために中止した経験を有する医師かどの病院群でも50%前後と最も高いことから、モルヒネ投与時の嘔気対策を十分に行う必要がある。モルヒネ経口投与の副作用は対応可能であるにもかかわらず、副作用対策が不十分なためや副作用が出現したから、モルヒネ投与を中止あるいは不十分量のモルヒネ投与にととまっていることか、治療成績の向上の妨げになっているという現状が推測される。

7 薬品 (モルヒネ) 名の説明の有無による差 (図10~16)

薬品名の説明を患者(±家族)に行っている医師を説明群、家族にのみ説明やケースバイケースなどを非説明群に分類して検討を行った。