

貼付しているテュロテノブ®パノチの規格は2.5mgか7例、5mgか8例、7.5mgか3例、10mgか1例であった。

3) rescue doseの使用量

I群では、rescue doseとしての1回当たりの最小量は2mgであり、最大量は300mgであった。II群では、疼痛増強時に早送りされたモルヒネ量は1回当たり0.4mg~8mgであった。III群では、疼痛増強時にrescue doseとして使用されたのはモルヒネ水か17回であり、その投与量は 15.44 ± 7.82 mg (範囲 10~37.5mg)であった。残りの2回にはrescue doseとしてモルヒネの皮下注が使用され、いずれも1回12mgであった。

4) rescue dose係数の分布

I群における52回のrescue dose係数の平均値は18.82%であり、最小値は2.78%、最大値は31.25%であった。このうち、2.78%と算出されたのはMSコンチン錠180mg/日を服用している患者がrescue doseとしてオプソ®液を1回5mg服用した例であった。

II群における31回のrescue dose係数は全て4.16%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rescue dose係数は、前述のように、テュロテノブ®パノチ2.5mgとモルヒネ経口量90mgを等価として計算した場合、rescue doseにモルヒネ水を用いた17回においては平均9.98%であり、モルヒネの皮下注を用いた2回では、いずれも13.33%であった。

5) rescue doseによる疼痛の改善
rescue doseによる疼痛の改善度は、I群では平均2.15であり、最高値は8、最小値は0であった。改善度が0となったのは、

疼痛の増強時ではなく、予防的投与のためにrescue doseを用いる前の疼痛の強さが0の事例であった。なお、rescue doseを用いることにより疼痛が増強した例はなかった。

II群における31回では、疼痛の改善度は平均3.15であり、最高値は10、最小値は0であった。I群と同様にrescue doseを用いることにより疼痛が増強した例はなかったか、効果を認めなかった例が4回あった。III群における19回では、疼痛の改善度は平均2.79であったか、1回のみ疼痛の増強を認めた。

今回、検討した3つの群のすべてにおいて、rescue doseの使用により疼痛は有意に低下した。すなわち、I群ではrescue dose投与前の 3.93 ± 2.60 (範囲 0~10)か、投与後には 1.78 ± 1.99 (範囲 0~6)まで有意に低下した ($p < 0.001$)。

また、II群でもrescue dose投与前には 6.27 ± 2.49 (範囲 1.5~10)であったか、投与後には 3.10 ± 2.80 (範囲 0~10)まで有意に低下した ($p < 0.001$)。

同様に、III群においてもrescue dose投与前には 5.03 ± 2.02 (範囲 1~8)であったか、投与後には 2.34 ± 2.10 (範囲 0~9)まで有意に低下した ($p < 0.001$)。

6) rescue dose投与時における有害事象

rescue doseを用いた際の有害事象についても検討した。I群では、52回のうち43回(82.69%)では有害事象を認めなかったか、9回において何らかの有害事象を認めた。

I群において、嘔気 嘔吐の発現を認めたのは、MSコンチン錠20mgを服用中にrescue

dose としてモルヒネ水を 3mg 服用したところ、3 に上昇した 1 回のみであり、ノハミン錠の服用後に症状は消失した。眠気については 2 まで上昇したのか 3 回、1 まで上昇したのか 4 回であった。その他の副作用として、混乱か 1 に上昇した例か 1 回、口渇については 3 に上昇した例と 1 に上昇した例が各々 1 回であった。

II 群においては、31 回のうち 25 回 (80.65%) では副作用を認めなかったか、残りの 6 回では何らかの副作用を認めた。すなわち、嘔気・嘔吐の発現あるいは増悪を 3 回 (9.68%) で認めた。その内訳は、投与前に 0 であったか rescue dose 投与後に 1 になった 1 回ならびに 3 まで増悪した 1 回であった。また、投与前に 2 であったか投与後に 3 に増悪したのは 1 回であった。眠気については、投与前に 0 であったか、1 および 3 に上昇した例が各々 1 回であった。ただし、眠気か 3 に上昇したのは午前 4 時 40 分に早送りを行っていた例であった。その他の副作用として、投与前に 2 であった口渇か 3 に上昇した例か 1 回であった。

III 群では、19 回のうち 11 回 (57.89%) では有害事象を認めなかったか、残りの 8 回で何らかの有害事象を認めた。その内訳は、嘔気・嘔吐の発現あるいは増悪か 6 回で認められ、眠気は 2 回で増悪か認められた。その他、口渇の発現か 2 回で認められた。

D 考察

I フェンタニル持続皮下注射
フェンタニル持続注射を施行した 31 例中、27 例において良好な除痛コントロールが得られた。しかし、呼吸苦、除痛不良や皮

下注射の限界が原因であった。さらに直接フェンタニル持続注射から開始された 6 例においては、2 例においてモルヒネへの変更を要した。うち、がん性腹膜炎 1 例が存在していたか、いずれも良好なコントロール得られていた。

この結果から、病態に応じたフェンタニル注射薬の選択基準試案を次のように提示したい。

1) 対象症例に腎機能障害を認めた場合で、呼吸苦があれば、モルヒネによる鎮痛治療を開始する。なければフェンタニル持続注射を行い、良好となった場合にはフェンタニルパッチに変更する、不良の場合にはモルヒネの併用を検討する。

一方対象症例に腎機能障害がなく、がん性腹膜炎を併発していればフェンタニル持続注射とするか、呼吸苦が併発していてもフェンタニルが無効ならばモルヒネに変更する。

今後の検討課題としては、病態に応じたフェンタニル持続注射の有用性について検証する。まずステップ 1 として、他施設における使用状況の実態調査を行う。それを参考にしてフェンタニル持続注射を行うアルコニズムを作成する。その後、フェンタニルアルコニズムを多施設での共同試験で検証する。

II 今回実施した rescue dose 調査で得られた結果は以下の点であった。

モルヒネ製剤もしくはモルヒネ水の定時投与を基本投与とする I 群では、1 日投与量に対する rescue dose の比率として最も少ない例は 27.8% であり、最も多い例は 31.25% であった。I 群における rescue

dose 係数の平均値は 18.82%であり、一般的に推奨されている値である 1/6 に近似した値であった。2) モルヒネ持続皮下注を基本投与とするⅡ群においては、全例で疼痛増強時には rescue dose として 1 時間相当量か早送りされており、Ⅰ群と同様に一般的に推奨されている比率が用いられていた。

3) 今回対象とした 3 つの群において、rescue dose として使用されたモルヒネ水の服用量のうち、最小量は 1 回 20mg、最大量は 1 回 300mg であった。

rescue dose の使用により、いずれの群においても疼痛の強さは有意に低下した。すなわち、Ⅰ群では rescue dose 投与前は 3.93 ± 2.60 (範囲 0~10) であったか、投与後には 1.78 ± 1.99 (範囲 0~6) まで有意に低下した ($p < 0.001$)。Ⅱ群においても rescue dose 投与前には 6.27 ± 2.49 (範囲 1.5~10) であったか、投与後には 3.10 ± 2.80 (範囲 0~10) まで有意に低下した ($p < 0.001$)。Ⅲ群でも rescue dose 投与前には 5.03 ± 2.02 (範囲 1~8) であったか、投与後には 2.34 ± 2.10 (範囲 0~9) まで有意に低下した ($p < 0.001$)。rescue dose の使用時における有害事象として、嘔気、嘔吐、眠気、口渇および混乱が少数に認められた。

疼痛増強時や体動時痛の出現時には rescue dose として主にモルヒネの速効性製剤が用いられる。rescue dose の投与量の指標として、内服の場合には 1 日あたりの基本投与量の 5~15%、10~15%、1/6 あるいは 1/4~1/6 など、種々の数値が提唱されている。また、持続静注あるいは持続皮下注時には 1 時間相当量を用いることが推

奨されている。しかしながら、がん患者を対象とした rescue dose 使用に際しての有効性や安全性に関する検討はきわめて少ない。

今回の調査では、実際にかん患者に用いられている rescue dose の使用量とともに、使用前後の疼痛の強さと有害事象の発現状況について基本投与別に 3 つの群に分けて検討した。その結果、基本投与としてモルヒネ製剤を内服している場合には、1 日総量の平均 18.82% (範囲 2.78%~31.25%) で用いられた rescue dose は疼痛を有意に低下させ得ることが示された。

また、基本投与としてモルヒネを持続皮下注している場合には、rescue dose として 1 時間相当量を用いることにより疼痛を有意に低下させることが示された。

今回の検討では、rescue dose の有効性とともに、少数ながら嘔気、嘔吐、眠気、混乱および口渇などの有害事象が認められた。今後、rescue dose の至適投与法を確立するためには、症例数を多くするとともに、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可能な prospective study が必要と考える。

E 結論

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。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。

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可能なプロスペクティブな研究が必要と考える。

研究協力者

大坂巖医師、篠道弘薬剤師、片岡智美薬剤師、佐藤哲薬剤師

F 参考文献

1) 的場元弘 鎮痛薬の頓用処方 どう考え、どう処方するか ターミナルケア 6 39-46, 1996

2) McCaffery M How to calculate a rescue dose Am J Nurs, 96 65-66, 1996
Cherny NI et al Cancer pain management Current strategy Cancer 72(11 Suppl) 3393-3415, 1993

3) C Stratton Hill, Jr Oral opioid analgesics in Cancer Pain, Richard B Patt, pp129-142, J B Lippincott Company, Philadelphia 1993

4) G Hanks, N I Cherny, M Fallon, "Oxford Textbook of Palliative Medicine", ed by D Doyle, G Hanks, N I Cherny and K Calman, pp316-341,

Oxford University Press Inc, New York 2004

5) 的場元弘 モルヒネの頓用の出し方、使い方 ターミナルケア 7 (Suppl) 73-80, 1997

6) Babul N, Provencher L, Laberge F, et al Comparative efficacy and safety of controlled-release morphine suppositories and tablets in cancer pain J Clin Pharmacol 38 74-81, 1998

7) 伊藤美由ほか モルヒネによるがん疼痛におけるレスキュートースの有用性と安全性の検討 第7回日本緩和医療学会総会 2002年6月(愛媛)

8) 的場元弘ほか モルヒネの上手な使い方痛みと臨床 2 143-149, 2002

9) 後明郁男ほか がん疼痛治療のオピオイド療法はレスキューなしには成り立たない—医師の立場、薬剤師の立場 臨床と薬物治療 21 249-253, 2002

10) 後明郁男 フェンタニル貼付薬を臨床でどう使いこなすか—レスキューの使い方 臨床と薬物治療 21 1032-1038, 2002

11) 近藤尚子ほか モルヒネによるレスキュートースの投与量の検討 第23回日本臨床麻酔学会 2003年10月(下関)

G 研究発表

論文発表

安達勇 緩和医療における漢方の位置づけ
緩和医療学 5(3) 17-22, 2003

西崎久純、安達勇 癌治療における終末期
医療のあり方 日本臨牀
61(6) 1039-1044, 2003

安達勇 高齢者における緩和医療 かん看
護 9(1) 39-43, 2004

2 学会発表

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

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

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

分担研究者 志真泰夫

国立がんセンター東病院 緩和ケア病棟医長

研究要旨

地域でがん緩和医療に取り組んでいる医師を対象にして、癌性疼痛マネ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。この調査の目的は、地域医療における1)WHO方式癌疼痛治療法を基本にした疼痛マネジメントの現状と問題点を明らかにする、2)疼痛マネジメントの普及と改善のために必要な方策を明らかにする、という2点である。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」あわせて51.1%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高いと考える。

A 研究目的

わか国のかんによる死亡者はこの3年間に平均して毎年およそ30万人である。そのうち、自宅て死を迎える患者は6%にすぎず、94%のかん患者か病院て死を迎える。その背景には地域医療におけるかん緩和医療の立ち遅れか指摘されている。特に、癌性疼痛をはしめとした症状マネメントは緩和医療の基本であり、この面での臨床的技術と知識の地域医療への普及は緊急の課題といえる。そこで、地域てかん緩和医療に取り組んでいる医師を対象にして、癌性疼痛マネ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。

この調査の目的は、地域医療における1)WHO方式癌疼痛治療法を基本にした疼痛マネメントの現状と問題点を明らかにする、2)疼痛マネメントの普及と改善のために必要な方策を明らかにする、という2点である。

B 研究方法

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「か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。対象となった医師に研究の趣旨説明書とアンケート用紙を郵送し、無記名て記入回答を依頼した。

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メントの基本原則について」「疼痛マネメントに際して考慮する臨床的事項について」「強オ

ピオイトの副作用について」「仮想症例 肺がん」「仮想症例 胃がん」「疼痛マネメント改善のための方策について」以上7項目から構成されている。

C 研究結果

1)回答総数は315名、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、男性288名 女性19名、年齢 平均51.1歳(34~83歳)、医師免許取得後年数 平均25年目(2~60年目)であった。40から50歳代の臨床経験の豊富な医師か中心となっている。所属する医療機関の形態に関しては、表1に示すように無床診療所か最も多く63.5%と過半数を占めた。ついて199床以下の医療機関12.4%、有床診療所11.7%に所属する医師か多かった。

2)診療について、年間およそどれくらいの進行・終末期かん患者を診ているか、回答を求めたところ、外未診療ては平均24.1人/年(SD54.4、0~500人/年)、訪問診療ては平均11.8人/年(SD17.8、0~120人/年)となり、医療機関によりかなり差のあることか判った。麻某施用者免許に関しては、表2に示すように全回答者の9.5%は取得しており、日常診療て麻某処方をしてる医師の割合は高い。

3)次に回答者の症状マネメントに関する自己評価を5段階評価て尋ねたところ、「全く十分である」、「十分である」48.8%、「どちらとも言えない」23.1%、「不十分た」、「まったく不十分た」28.0%となり、症状マネメントに自信をもって

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(表3)。さらに、自分自身ががん終末期(6ヶ月程度あるいはそれより短い期間の余命を想定)となった場合の療養場所について、質問したところ「自宅で最後まで療養したい」が最も多く50.2%、「自宅で療養して必要になれば緩和ケア病棟に入院したい」34.5%となり、8割を越える医師が自宅での療養を望んでいる(表4)。

4) 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、痛みの評価、オピオイドの使用に関する認識、オピオイドの説明、WHO方式の基本原則の4項目について解析した。解析は、「まさにそう思う」(5点)から「全くそう思わない」(1点)まで5点評価法の回答を加重した平均値と標準偏差を求め集計した。

「痛みの評価」に関しては、「痛みの評価は、患者の訴えを重視する」4.60と高く、看護師、医師、家族による評価は補助的な評価として考えている医師が多い。「オピオイド鎮痛薬の使用」については、「がん患者の痛みはモルヒネなどオピオイド鎮痛薬が効くことが多い」4.30、「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」4.39と積極的な使用が支持され、「終末期のみ」「使用を控える」という意見は支持されなかった。オピオイドの説明に関しては「まず患者に対して説明をする必要がある」4.17という回答が高く、「家族に説明する」3.87、「説明を控える」1.31という結果であった。WHO方式の基本原則に関しては、「痛みが消失するまで個別に投与量を設定する」4.45、「時刻を決めて規則正しく

使用する」4.01、「副作用対策に十分配慮して使用する」4.57、「最終目標は痛みが消失し普通の日常生活が送れることである」4.44という原則については重視する回答がおおく、「てきるだけ経口で」3.36「薬の効力の順に」3.53「痛みの強さに応じて」3.38という原則は比較的重視しないという傾向がみられた。

5) 強オピオイドの副作用について、解析は「とてもよく経験する」(5点)から「全く経験しない」(1点)まで5点評価法の回答を加重した平均値と標準偏差を求め集計した(表5)。最も経験する頻度の高い副作用は「便秘」4.75であり、ついて「嘔気」3.95、「眠気」3.63、「嘔吐」3.53、「食欲不振」3.30、「倦怠感」3.03という順であった。経験する頻度が低いものとしては「ミオクローヌス」「掻痒感」「モルヒネ不耐性」が挙げられた。

6) 仮想症例 肺がんは内服可能な終末期の症例として呈示した。薬剤の選択に関して「モルヒネ投与」3.53、「NSAIDsの併用」3.01を選択する傾向があり、「NSAIDsのみ」「コデイン投与」「オピオイド投与」は選択しない傾向がみられた。

7) 仮想症例 胃がんは内服不能な終末期の症例として呈示した。薬剤の選択に関して「モルヒネ持続皮下注入法の使用」3.29、「モルヒネ坐薬投与」3.21を選択する傾向がみられた。

8) 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」4.04、「医師を対象にしたセミナー」4.01、「訪問看護師を対象にしたセミナー」4.00の3つであった。

D 考察

今回、アンケート調査の対象となった医師は、在宅ケアデータベースに登録し、在宅医療で終末期がん患者を積極的に診療している医師群であり、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」あわせて51.1%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。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。WHO方式の5つの基本原則 (by mouth, by the clock, by the ladder, by the individual, attention to detail) には by mouth, by the ladder の考え方を重視しない傾向がみられた。この点について仮想症例 肺がんとの関連についてみると「モルヒネ内服」「NSAIDs の併用」を選択する傾向があり、臨床上的問題として今回の調査からは重大な支障とはならないと考える。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不十分な可能性がある。仮想症例では内服可能な場合（肺癌症例）、内服不能な場合（胃癌症例）で強度の疼痛に対してそれぞれ薬剤の選択について質問したところ、肺癌症例では「モルヒネ投与」

を選択する傾向があり、NSAIDs の坐薬、コデイン、オキシコドンには選択されず、胃癌症例では「モルヒネ持続皮下注法」と「モルヒネ坐薬」を選択する傾向があり、NSAIDs の坐薬、フプレノルフィンの坐薬、フェンタニル貼付薬、モルヒネ持続点滴法は選択されない。在宅医療では代替オピオイド（オキシコドン、フェンタニル）の導入はこれからの課題といえる。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。

E 結論

回答者の症状マネ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、「全く不十分である」、「十分である」48.8%、「どちらとも言えない」23.1%、「不十分だ」「まったく不十分だ」28.0%となり、症状マネジメントに自信をも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。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。WHO方式の5つの基本原則 (by mouth, by the clock, by the ladder, by the individual, attention to detail) には by mouth, by the ladder の考え方を重視しない傾向がみられた。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。疼痛マネジメント改善のための方策としては、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。

G 研究発表

志真泰夫 がんに対する積極的な治療から
緩和ケアへの移行 ターミナルケア
VoI 13 増刊号 60-65, 2003

志真泰夫 他 オピオイドローテーショ
ン その定義と考え方 ターミナルケア
VoI 13 No 1 5-10, 2003

志真泰夫 オピオイド鎮痛薬による痛みの
現況と展望 がん患者と対症療法
VoI 14 No 2 6-11, 2003

志真泰夫 がんセンターにおける緩和ケア
病棟の取り組み 日本医師会雑誌 129
(11) 1723-1726, 2003

Kohara H, Shima Y et al Efficacy of
nebulized Furosemide in terminally ill
cancer patients with dyspnea J
Pain Symptom Manage 26 962-967, 2003

Akechi T, Shima Y, et al Suicidality in
terminally ill Japanese patients with
cancer Cancer 100, 2003

Morita T, Shima Y, et al Desire for death
and requests to hasten death of Japanese
terminally ill cancer patients receiving
specialized inpatient Palliative care
J Pain Symptom Manage 27 44-52, 2003

資料

表1 所属医療機関

無床診療所	195名
有床診療所	36名
病院(199床以下)	38名
病院(200床以上)	21名
病院(400床以上)	17名

表2 麻薬施用者免許

現在取得している	292名
現在所得していないか、今後申請する予定である	3名
現在所得していないか、過去に所得した事がある	11名
現在所得しておらず、今後も申請する予定はない	0名
その他	1名
空欄	0名

表3 疼痛マネジメントの知識や臨床技術

全く不十分た	4名
不十分た	82名
どちらとも言えない	71名
十分である	128名
全く十分である	22名
空欄	0名

表4 あなた自身は療養場所についてどう思っているのか?

なるべく早く今まで通った医療機関に入院したい	0名
なるべく早く緩和ケア病棟に入院したい	11名
自宅で療養して、必要になればそれまで通院した医療機関に入院したい	26名
自宅で療養して、必要になれば緩和ケア病棟に入院したい	106名
自宅で最後まで療養したい	154名
専門医療機関で積極的な治療を受けたい	2名
老人ホームに入所したい	0名
その他	6名
わからない	2名
空欄	0名

表5 オピオイド鎮痛薬の副作用

問題	平均	空欄	問題	平均	空欄
便秘	4.75	4	めまい	2.38	7
嘔気	3.95	5	不安	2.42	4
嘔吐	3.53	5	幻覚、せん妄	2.67	4
眠気	3.63	5	興奮	2.32	5
食欲不振	3.30	6	発汗	2.28	5
倦怠感	3.09	4	呼吸抑制	2.41	5
排尿障害	2.62	6	ミオクローヌス	1.96	6
多幸感、陶酔感	2.39	6	モルヒネ不耐性	2.23	6
掻痒感	2.21	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

在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の適正使用に関する研究

分担研究者 本家好文
県立広島病院緩和ケア科部長

研究協力者 志真泰夫 国立がんセンター東病院緩和ケア病棟医長

研究要旨

地域医療においてがん患者に対する在宅医療が求められているか、十分普及していないのか現状である。がん患者が自宅を過ごし続けるためには、家でも痛みがきちんと緩和されていることが必要である。かかりつけ医がオピオイド鎮痛薬の処方になじめないことも多く、在宅医療における疼痛緩和の技術と方法が十分普及していないことが考えられる、そこで在宅医療における疼痛治療の技術とは何か？在宅医療でがん疼痛治療を行なう際に問題になっていることには何かあるのか？地域の基幹病院医師、調剤薬局、さらに訪問看護ステーションなどと連携して在宅での疼痛治療を行なうために新たに必要な技術について明らかにする。

A 研究目的

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態を調査し、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になり、安心して自宅を過ごす体制の整備に貢献することを目的とする。

B 研究方法

平成 15 年度は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について調査した。また、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や、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についても調査した。平成 16 年度には、積極的に末期がん患者の在宅ケアを実施しているステーションを中心に、具体的な疼痛治療の内容について調査する。また調剤薬局に対してオピオイド鎮痛薬かどのように使用されているかをアンケート調査して、地域におけるオピオイドの処方経路などについても調査を行なう予定である。平成 17 年度には、在宅緩和ケアを行うための方策を検討する

C 研究結果

広島県訪問看護ステーション連絡協議会に加入している 150 の訪問看護ステーションに対してアンケート調査を実施し、以下

のような結果を得た（回収率 60%）。ひとつの訪問看護ステーションに勤務する看護師数は常勤で 31 名、非常勤が 50 名であった。

また平成 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 45.2%、100 名以上の施設が 54.8%、年間延べ訪問件数の平均は 3,903 件であった。がんの在宅ケアにおいては 24 時間対応できる体制を作ること不可欠で、回答のあった 90 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が分かった。

24 時間体制は組まれているかケアした末期のがん患者数が 0 という施設も 17 あり 1 名から 5 名までという施設が 40、6 人から 10 名が 18、11 名から 20 名が 10 施設であった。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 (55.5%) たったか、そのうち 45 施設 (90%) 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 名という結果だった。

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について調査した。その結果、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のあるのは 12 施設にとどまっていた。NSAIDs は全施設で投与が実施され、プレノルフィン座剤の投与が 28 施設、ペンタノン内服が 13 施設、ペンタソニン

の注射は 11 施設が実施していた。

D 考察

広島県の訪問看護ステーション 150 施設にアンケート調査を行い、回答のあった 90 施設からの調査用紙を分析した結果、72 施設（80%）が在宅末期がん患者のケア体験があった。しかし、最期の看取りまで行った施設は 50 施設にとどまっていた。最終的に病院で最後を迎えた患者もかなりあることが分かった。

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。末期がん患者のケア経験のある 72 施設における鎮痛薬の投与内容について調査した結果、60 施設（83%）で経口あるいは座剤のモルヒネ投与経験を持っていた。またフェンタニル貼付剤も 40 施設（56%）で投与されていた。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。

平成 16 年度には、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。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も調査する予定である。また、かかりつけ医や調剤薬局に対しても、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予定である。

E 結論

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か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。

倫理面への配慮

訪問看護ステーション、調剤薬局、医療機関への調査が中心であり、患者個人への倫理面への影響はないと考える。

G 研究発表

論文発表

本家好文 骨転移に伴う病態を見逃してはいけない 治療 35 209 211,2003

本家好文 骨転移 Modern Physician 23 347 349,2003

本家好文 がんを伝えることはなせ大切かターミナルケア 13 186 189,2003

本家好文 この痛みを何とかしてシミュレーション内科 呼吸器疾患を探る(腫瘍編)
永井書店、大阪 186 189,2003

本家好文 どうする?在宅ターミナルケアは Medical Rehabilitation 34 (増大号) 117 121,2003

本家好文 オピオイド鎮痛薬に鎮痛補助薬を併用すべきとき～ 神経因性の痛みに視点を置いて～ がん患者と対症療法
14 54 59,2003

学会発表

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 ー
一般病院、ホスピス、在宅 2003 11 徳島

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

非ステロイド性抗炎症薬と

オピオイドの中樞神経における相互作用に関する研究

分担研究者 鈴木 勉

星薬科大学薬品毒性学教室

研究協力者 成田 年（星薬科大学薬品毒性学教室）

矢島義識（星薬科大学薬品毒性学教室）

研究要旨

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ノラクの脳室内前処置により有意に増強された。しかしながら、COX-2阻害薬であるエトトラクを正常動物の脳室内に前処置しても、モルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は全く影響を受けなかった。また、モフェノラクおよびエトトラクを髄腔内に前処置し、髄腔内投与したモルヒネの鎮痛作用に対する影響を検討したか、いずれの処置によってもモルヒネの鎮痛作用には全く影響を与えなかった。一方、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。それに対し、エトトラクを脳室内に前処置しても、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用は全く影響を受けなかった。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。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、COX-2阻害作用を有する非ステロイド性抗炎症薬とモルヒネの併用は、炎症性疼痛の抑制のみならず、モルヒネの鎮痛作用を増強させる可能性が期待できる。

A 研究目的

臨床において非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs) は、一般的な鎮痛薬として使用されるほか、世界保健機関 (world health organization, WHO) のがん疼痛治療三段階除痛ラダーでは、オピオイドと併用することか推奨されている。しかしながら、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した。

一方、臨床においてはが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した。

B 研究方法

実験には、ICR 系雄性マウスを使用した。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、正常動物と比較検討を行った。

C 研究結果

正常動物におけるモルヒネ (1.1 nmol/mouse) の脳室内投与により誘発される鎮痛作用は、非選択的 COX 阻害薬であるインドメタシン (100 nmol/mouse) および COX-1 に選択性の高い阻害薬であるモフェノラク (10 nmol/mouse) の脳室内前処置により有意に増強された。しかしながら、COX-2 に選択性の高い阻害薬であるエトトラク (100 nmol/mouse) を脳室内に前処置しても、モルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は全く影響を受けなかった。また、モフェノラク (30 nmol/mouse) およびエトトラク (100 nmol/mouse) を髄腔内に前処置し、髄腔内投与したモルヒネ (0.2 nmol/mouse) の鎮痛作用に対する影響を検討したか、いずれの処置によってもモルヒネの鎮痛作用には全く影響を与えなかった。一方、モフェノラク (10 nmol/mouse) を脳室内前処置した後に、モルヒネ (0.2 nmol/mouse) を髄腔内に投与すると、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。これに対して、エトトラク (100 nmol/mouse) を脳室内に前処置しても、モルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用は全く影響を受けなかった。

臨床においては急性疼痛よりも慢性疼痛のコントロールのほうか非常に問題となる。そこで本研究では、起炎物質である CFA の足趾投与による炎症性疼痛モデルを使用し、炎症性疼痛に対するモルヒネの鎮痛作用発現に及ぼす脳および脊髄における NSAIDs

の影響を検討した。まず、このような炎症性疼痛モデルにおいて認められる痛覚過敏反応に対して、脊髄における COX かのどのような役割を担っているかについて検討した。その結果、イントメタノン (3 nmol/mouse) を CFA 投与前から繰り返し髄腔内に投与することにより、CFA 誘発熱痛覚過敏反応は著明に減弱した。そこで、脊髄の COX-1 あるいは COX-2 のいずれの COX アイソフォームか、CFA 誘発熱痛覚過敏反応により深く関与しているかを検討するために、それぞれの COX アイソフォームに選択性の高い阻害薬であるモフェノラクおよびエトトラクを用いて同様の検討を行った。その結果、エトトラク (3 および 30 nmol/mouse) を CFA 投与前から繰り返し髄腔内投与することにより、CFA 誘発熱痛覚過敏反応の著しい抑制が認められた。一方、モフェノラク (10 および 30 nmol/mouse) を CFA 投与前から繰り返し髄腔内投与しても、このような効果は全く認められなかった。このような条件下、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 (100 nmol/mouse) ならびに髄腔内 (30, 56 および 100 nmol/mouse) に前処置すると、モルヒネの脳室内 (1.7 nmol/mouse) ならびに髄腔内 (0.17 nmol/mouse) 投与により誘発される鎮痛作用はいずれも有意に増強した。一方、モフェノラクを炎症性疼痛動物の脳室内 (10 nmol/mouse) ならびに髄腔内 (56 および 100 nmol/mouse) に前処置しても、モルヒネ (脳室内投与 1.7 nmol/mouse, 髄腔内投与 0.17 nmol/mouse) の鎮痛作用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。

D 考察

正常動物におけるモルヒネの鎮痛作用は、COX-1 阻害作用を有する NSAIDs の脳室内前処置によってのみ有意に増強されたことから、正常動物においては脳内の COX-1 を阻害することにより、モルヒネの脳ならびに脊髄を介した鎮痛作用は増強されることか明らかとなった。これまでの膨大な研究成果から、モルヒネの鎮痛作用発現には下行性痛覚抑制系の賦活、上行性痛覚伝達系の遮断および脊髄後角における直接的な痛覚伝達物質の遊離抑制が寄与していると考えられている。通常、この下行性抑制神経は γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 神経により制御されているか、モルヒネは μ -オピオイド受容体を介した GABA 神経の抑制 (脱抑制) 作用により、下行性抑制系を賦活させることか知られている。最近、モルヒネによる GABA 遊離抑制作用が COX、特に 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が示唆される。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が推察される。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が示唆された。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。

近年、末梢局所での炎症反応に伴い、脳脊髄液中においてもインターロイキン (interleukin, IL)- 1β が増加すること、またそれに伴って脊髄後角において COX-2 が誘導されることなどが報告されている。研究者らも、起炎物質である CFA を足趾皮下に投与した 6 時間後の脊髄において、COX-2 の mRNA 量のみが著明に増加し、CFA 投与 3 日後の脊髄においてもその発現量の増加が有意に持続していることを確認している。また、CFA を投与すると CFA 投与側の後肢においてのみ、投与後 6 時間から約 2 週間以上持続する著明な熱痛覚過敏反応ならびに浮腫が観察されることも確認している。そこで、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。その結果、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。

E 結論

以上、本年度の研究成果から、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、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 COX-2 を阻害することに起因している可能性が示唆された。さらに、COX-2 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。

G 研究発表

1 Aoki T, Narita M, Ohnishi O, Mizuo M, Narita M, Yajima Y and Suzuki T
Disruption of the type 1 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor gene suppresses