

厚生労働科学研究研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 平賀 一陽

平成17(2005)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括・分担研究報告書

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

## 目次

I.	総括研究報告	
	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 - - - - -	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 - - - - -	19
		平賀 一陽
	(資料) がん患者の疼痛および鎮痛法の実態調査に関するお願い	
	がん疼痛治療・末期がん患者さんについてのアンケート	
	2. がん疾患と病態におけるオピオイドの	
	適正使用基準作成の試案に関する研究 - - - - -	43
		安達 勇
	3. がん患者の在宅における疼痛マネジメントに関する研究 - - - - -	49
		志真 泰夫
	(資料) がん患者さんの在宅における疼痛マネジメントに関する調査	
	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 - - - - -	69
		本家 好文
	(資料) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用の普及に関する調査	
	「保険薬局におけるオピオイドの使用状況」に関するアンケート調査	
	5. 在宅緩和ケアにおけるオピオイド適正使用に関する	
	ホスピスの役割に関する研究 - - - - -	87
	(資料) 「在宅ホスピス緩和ケア」に関するアンケート調査	
		井田 栄一
	6. 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 - - - - -	97
		鈴木 勉
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 - - - - -	102
IV.	研究成果の刊行物・別刷 - - - - -	103

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

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 特殊病棟部部長

研究要旨：

がん疼痛治療におけるオピオイドの適正使用のためには臨床的、基礎的研究が必要である。がん患者が緩和病棟、一般病棟、在宅医療を自由に選択できる必要条件はオピオイド鎮痛薬の適正使用によってがん疼痛が緩和されることである。本年度は、現時点でのがん疼痛治療の到達点の目標を設定することを目的として緩和病棟（P群）でのがん疼痛治療の現状のアンケート調査、難治性がん疼痛の治療の現状調査、かかりつけ医・訪問看護ステーション・保険薬局などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の精神依存に関する研究などを行った。

1) 除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状

緩和病棟における除痛率は保存的治療患者（80.0%）でも末期状態の患者（76.9%）でも、がん専門病院であるがんセンター・成人病施設（A群）、医育機関である大学病院（C群）、卒後研修病院である病院機能評価認定病院の研修病院（D群）に比して有意に除痛率は高かった。保存的治療期、末期状態におけるNSAIDsの使用頻度、その除痛率ともP群はA群、C群、D群に比して有意に高かった。モルヒネ経口投与、フェンタニル貼付剤、モルヒネ注射などのオピオイド製剤による除痛率は、P群では保存的治療期が80%前後、末期状態の患者でも70%強とC群、D群に比して有意に高かった。

がん疼痛治療（鎮痛法の順位、投与開始時期など）への医師の診療態度（WHO方式採用、病期にかかわらず必要なら投与、経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量が180mg以上/日は緩和病棟の医師（P群）がA群、C群、D群より優れていた。P群においても医師の診療態度のうち、説明群は非説明群に比してモルヒネ開始時期では積極的に投与、末期がん患者への病名告知で有意に高かった。

疼痛緩和に難渋している神経因性疼痛を有するがん患者を含めて緩和病棟入院がん患者の疼痛は80%緩和されているので、現時点でのがん疼痛除痛率は全ての医療機関で80%を目指すべきである。とくに医療機関であるC群、卒後初期研修を受け入れているD群の役割は大きい。具体的には、服薬指導を含めたオピオイド使用法に習熟することが重要である。

また、残薬の処理、在庫管理、休日・夜間の供給体制などを含めて様々な事例が記載されていたことから、かかりつけ医のためのオピオイドのQ&Aの説明書、および保険薬局の連携体制の構築が必要である。

## 2) 難治性がん疼痛治療法の確立

静岡県立静岡がんセンター入院中の患者について、難治性がん疼痛の鎮痛補助薬である塩酸リドカインと塩酸ケタミンのオピオイド併用の有効性は62%、55%に認められた。また、がん疼痛治療の際の塩酸モルヒネ持続皮下注時のレスキュードーズは1日基本投与量の4.16%で、1時間分の量が投与されていた。疼痛は10段階評価で、投与前平均6.27から3.10へと有意に低下し、また安全性に問題はなかった。

## 3) がん患者の在宅における疼痛マネジメントに関する研究

全国11地域の医師会に所属する医師を対象にして、がん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。平成15年度に行なった在宅ケア実施医療機関の調査と今回の調査を比較すると、①有効回収率は9%と著しく低く、この領域に対する地域のかかりつけ医の関心は高くない、②自己評価で「症状マネジメントの習熟度」は、「不十分」と「全く不十分」をあわせて60%もあった。疼痛マネジメントに関する実践的な教育研修の必要性が高いと考える。また、緩和ケアの専門外来や緩和ケア専門の在宅支援チームが必要であるとの回答は前回の調査に比べて多かった。

## 4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド適正使用に関するホスピスの役割に関する研究

アンケート調査の対象は、熊本市医師会、熊本県医師会および広島市医師会に所属しているかかりつけ医である。「在宅緩和ケアにおいて、末期がん患者を担当することがある」と回答したかかりつけ医は、「末期がん患者を年間に1～2人在宅で看取っている」との回答の頻度が最も高かった。

ホスピス緩和ケア担当医師との連携に関する意識調査で、その分野の医師との連携システムの必要性を感じているかかりつけ医が多いことが分かった。在宅緩和ケアにおける対応の難しい点として、かかりつけ医が疼痛、呼吸困難を選択する割合は高かった。

在宅緩和ケアにおけるオピオイドの適正使用を推進するために、かかりつけ医と地域の

ホスピス緩和ケア担当医師との連携の必要性を示す研究結果となった。

#### 5) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用の普及推進

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のアンケート調査の結果、平成16年一年間の平均利用者数は244人、年間延べ訪問件数は平均3,449件であった。在宅で最後まで看取った経験のある施設は34施設中27施設(79.4%)あり、そのうち、23施設は年間にケアした患者数は5名以下で、最も多く看取った施設で15名という結果であった。総計で100名が在宅死を迎えていた。在宅で行われているがん疼痛治療の実態調査として、訪問看護ステーションで投与経験のある鎮痛薬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のある施設のなかで29施設において経口モルヒネ投与の経験があり、フェンタニル貼付製剤の投与も25施設で経験していた。

広島県内にある1,294の保険薬局に対して麻薬性鎮痛薬の使用状況についてのアンケート調査を実施した結果、回答のあった607施設のうちオピオイド鎮痛薬の払い出し経験のある保険薬局は269施設(44.3%)で、患者数は452名だった。取り扱っている鎮痛薬の種類は、硫酸モルヒネ徐放錠が37.4%、フェンタニル貼付剤11.2%、塩酸モルヒネ坐剤21.4%、塩酸オキシコドン錠6.0%という結果であった。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が十分普及しているとは言えない。がん患者が自宅で過ごすためには、痛みなどの身体的苦痛が十分に緩和される必要がある。そのためにはオピオイド鎮痛薬が、地域で円滑に供給される体制づくりを行う必要がある。

#### 6) 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

臨床において頻用される非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)のジクロフェナクを用いて、モルヒネの精神依存形成に及ぼす脳内の(cox)の関与について検討した結果、ジクロフェナクを脳室内前処置してもモルヒネの精神依存形成は全く抑制されなかった。さらに、精神依存に関連した行動の一つである自発運動についても検討したが、ジクロフェナクを脳室内投与しても、モルヒネ誘発自発運動促進作用は全く抑制されなかった。本研究の結果から、NSAIDsを併用してもモルヒネの精神依存形成は抑制されなかったことから、脳内の(cox)はモルヒネの精神依存形成にはほとんど関与していない可能性が示唆された。

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 筑波メディカルセンター病院

緩和医療科 部長

井田 栄一 イエズスの聖心病院

みこころホスピス 医長

本家好文 県立広島病院

緩和ケア科 部長

鈴木 勉 星薬科大学薬品毒性学教室

教授

#### A.研究目的

がん疼痛治療におけるオピオイドの適正使用のためには臨床的、基礎的研究が必要である。がん患者が緩和病棟、一般病棟、在宅医療を自由に選択できる必要条件是オピオイド鎮痛薬の適正使用によってがん疼痛が緩和されることである。がん疼痛治療におけるオピオイド適正使用の推進に関する研究として、以下のことを目的とした。

1) 除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状

緩和病棟でのがん疼痛治療の現状の調査を行い、2003年度の調査結果のうち、がん専門病院であるがんセンター・成人病施設(A群)、医育機関である大学病院(C群)、卒後研修病院である病院機能評価認定病院の研修病院(D群)と比較し、到達点の目標を設定することを研究目的とした。さらに、研究班の班員、研究協力者が所属する地域の医師(G群)のがん疼痛治療の実情を調査し、昨年在宅医療実践医師(F群)のアンケート結果と比較して在宅医療におけるオピオイド使用上の問題点を抽出することも研究目的とした。

2) 難治性がん疼痛治療の確立

難治性がん疼痛患者に対して除痛コントロールをより適切に効率的に行う治療方法を開発することを研究目的とした。そのために、当施設で治療された患者を対象に後ろ向きにこれらの症状の治療の実態を調査し、その結果を踏まえて鎮痛可能性の高い補助薬について前向き試験に移行できるように計画した。また、がん疼痛治療を目的とした塩酸モルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性を検討した。

3) がん患者の在宅における疼痛マネジメントに関する研究

がん疼痛をはじめとした苦痛をもつがん患者の在宅療養に対応できる医療提供体制を整備するためには、がん患者の症状マネジメント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。この調査の目的は、地域医療の第一線で診療に携わるかかりつけ医の、①WHO方式癌疼痛治療法を基本にした疼痛マネジメントの理解と認識を明らかにする、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、という二点である。

4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド適正使用に関するホスピスの役割に関する研究  
在宅緩和ケアの部門とホスピスの双方の医療者が円滑に連携し、在宅と病棟の一貫した緩和ケアが構築できる地域に発展させることを研究目的として、かかりつけ医とホスピス緩和ケア担当医師との共同診療を構築する必要性に関する意識調査を行った。  
5) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用の普及推進

①在宅医療におけるオピオイド鎮痛薬の

## 使用実績と問題点の抽出

訪問看護ステーションや保険薬局などを通じて現状を調査して、問題点を明らかにし、患者でも良好な疼痛治療が可能となり、安心して自宅で過ごせる体制の整備に貢献することを研究目的として、平成 16 年度、広島県におけるがん患者の在宅医療の実態について訪問看護ステーションを通じて調査を行った。

### ②保険薬局の麻薬取扱いの現状と問題点の抽出

県内の保険薬局におけるオピオイド鎮痛薬の取り扱い状況を調査し、疼痛治療の実施状況と今後の課題について調査を行った。

### 6) 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

モルヒネの精神依存形成に及ぼす脳内のシクロオキシゲナーゼ (cox) の役割について検討することは、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) NSAIDs とモルヒネの併用意義を明確にする上で非常に重要である。そこで、本研究では、臨床において頻用されるジクロフェナクを用いて、モルヒネの精神依存形成に及ぼす脳内の (cox) の役割について検討した。

## B.研究方法

現時点でのがん疼痛治療の到達点の目標を設定することを目的として緩和病棟でのがん疼痛治療の現状のアンケート調査、かかりつけ医・訪問看護ステーション・保険薬局などへのアンケート調査を実施した。アンケート調査の目的、方法、内容、アンケート用紙の作成などについては、平成 16 年 6 月から研究班の研究者間で郵送、およ

びメールで打ち合わせを行い、9月の合同班会議で討議し、さらに打ち合わせを行って作成した。

### 1) 除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状

平成 16 年 11 月に全国の緩和病棟、ホスピス (P 群) を対象に看護師と医師にアンケート調査を依頼した。入院しているがん患者の疾患名、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。

が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、研究班の班員、研究協力者が所属する地域のかかりつけ医 (G 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。集計・解析は平成 16 年 12 月から平成 17 年 3 月にかけて行った。

### 2) 難治性がん疼痛治療の確立

以下の項目を平成 16 年 4 月から平成 16 年 9 月にかけて調査をした。

#### ①がん疼痛に対する補助薬の治療効果

2003 年 1 月から 2003 年 12 月までに緩和ケア病棟で死亡された 301 例の患者を対象に症状緩和の治療効果について実態を調査した。

#### ②レスキュードーズの適正使用についての調査

フェンタニルのレスキュードーズについ



ては、2002年9月から2003年11月までに緩和ケア病棟に入院された295例の患者のうち、がん疼痛治療を行った患者を対象に後ろ向き調査を行った。塩酸モルヒネのレスキュードーズについては、2003年4月から2004年2月までに、緩和ケア病棟の入院患者において塩酸モルヒネの持続皮下注とともに疼痛増強時に実施された早送り31回について、持続皮下注および早送りとして投与されたモルヒネ量、早送り前後における疼痛の変化と有害事象を電子カルテより後ろ向きに調査した。

### 3) がん患者の在宅における疼痛マネジメントに関する研究

研究班員および研究協力者の所属する医師会および近接地域の医師会員を対象に、「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」、「疼痛マネジメント改善のための方策について」、「在宅における健康保険診療報酬について」などの項目から構成されているアンケートの回答記入を依頼した。

### 4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド適正使用に関するホスピスの役割に関する研究

熊本市医師会(約350名)、熊本県医師会(約450名)および広島市医師会(約600名)に所属しているかかりつけ医(約1400人)を対象に、郵送によるアンケート調査を平成16年12月から平成17年3月にかけて行った。集計・解析は平成17年3月に行った。

#### ①かかりつけ医の実態

在宅緩和ケアに関する現状と問題点を明らかにする内容で、主たる調査項目は、末期がん患者の担当数・在宅死数である。

#### ②連携意識

ホスピス緩和ケア担当医師との連携システムの必要性に関する意識調査を行った。

#### ③在宅緩和ケアで治療困難な症状

在宅緩和ケアにおいて対応が難しいと感じられる項目および在宅緩和ケアの展望を記入して頂いた。

### 5) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用の普及推進

#### ①在宅医療におけるオピオイド鎮痛薬の使用実績と問題点の抽出

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平成16年度の実績について調査した。

#### ②保険薬局の麻薬取扱いの現状と問題点の抽出

広島県内の保険薬局に対しても、オピオイド鎮痛薬の払い出し状況についてアンケート調査を実施して、実態調査と問題点について検討した。

上記①、②のアンケート調査は平成16年12月から平成17年3月にかけて行い、集計・解析は平成17年2月から平成17年3月にかけて行った。

#### (倫理面への配慮)

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であり、直接患者のプライバシーを侵害するような結果を生じることはない。

### 6) 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

実験動物にはICR系雄性マウスを用いた。使用薬物はジクロフェナク(100nmol/mouse, i. c. v.)を処置した30分後にモルヒネ(10mg/kg)を皮下投与

## 1. モルヒネの精神依存形成の評価

モルヒネの精神依存は、条件づけ場所嗜好性試験 (conditioned place preference: CPP 法) に従って検討した。

## 2. モルヒネ誘発自発運動促進作用の測定

モルヒネ誘発自発運動促進作用に対するジクロフェナクの影響について検討するために、ジクロフェナク (100nmol/mouse, i. c. v.) を処置した 30 分後にモルヒネ (10mg/kg) を皮下投与し、投与後 10 分間隔で計 180 分間にわたり、tilting cage 法に従い、自発運動量を測定した。

倫理委員会の認可は平成 16 年 5 月で、6 月から 11 月に実験を行い、12 月から平成 17 年 1 月に解析を行った。

### ・倫理面への配慮

アンケート調査に関しては調査の匿名化、調査結果の還元などを通して慎重な配慮を行うことを考慮した。患者個人への倫理面に関する影響はないと考える。

動物実験では、星薬科大学実験指針に従い、動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面を十分に考慮してすべての実験を行った。

## C. 研究結果

### 1) 除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状

緩和病棟における除痛率は保存的治療患者 (80.0%) でも末期状態の患者 (76.9%) でも A 群、C 群、D 群に比して有意に高かった。汎用鎮痛法とその効果では、保存的治療期、末期状態における NSAIDs の使用頻度、および除痛率ともに P 群は A 群、C 群、D 群に比して有意に高かった。モルヒネ経口投与、フェンタニル貼付剤、モルヒ

ネ注射などのオピオイド製剤の P 群における除痛率は保存的治療期が 80% 前後、末期状態の患者でも 70% 強と C 群、D 群に比して有意に高かった。

看護師側からの医師の鎮痛医療の評価では、「鎮痛医療に積極的な医師」、「WHO 方式癌疼痛治療法の実践医師」とも 90% で、A 群、C 群、D 群に比して有意に高く、緩和病棟勤務の医師とその他の医療機関に勤務する医師との開きは大きかった。

がん疼痛治療 (鎮痛法の順位、投与開始時期) への医師の診療態度 (WHO 方式採用、病期にかかわらず必要なら投与、経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量が 180mg 以上/日) は緩和病棟の医師 (P 群) が A 群、C 群、D 群より優れていた。P 群では、医師の診療態度のうち、説明群は非説明群に比してモルヒネ開始時期では積極的に投与、末期がん患者への病名告知で有意に高率であった。

研究班の班員・研究協力者の所属する地区のかかりつけ医のがん疼痛治療への診療態度は「がん患者の在宅ケア実施医療機関データベース」に登録された在宅医療実践医師より、「WHO 方式の採用、病期にかかわらず必要なら投与、薬品名を説明、経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量が 180mg 以上/日、病名を告知」の面で低い値を示した。

末期がん患者への病名告知、がん疼痛の研究機関が必要、がん疼痛治療のガイドラインが必要、モルヒネ経口投与の中止理由、その副作用の内容などの項目は F 群との間に有意差がなかった。また、薬品 (モルヒネ) 名の説明の有無でがん疼痛治療への医師の診療態度を比較・検討したが、G 群と

F群の間に差はなかったが、G群、F群とも説明している医師はWHO方式採用率、モルヒネ開始時期では積極的に投与の頻度、末期がん患者への病名告知率などが高かった。残薬の処理、在庫管理、休日・夜間の供給体制などを含めて麻薬取扱いに困難を感じていた。

看護師へのアンケート結果、医師のがん疼痛治療への診療態度（鎮痛法の選択、モルヒネ投与時期）からも、改めてモルヒネによるがん疼痛治療時にはモルヒネの薬品名、作用、副作用などについてのモルヒネの服薬指導が必要であることが判明した。

## 2) 難治性がん疼痛治療の確立

### ①がん疼痛に対する補助薬の治療効果

#### 1. 鎮痛補助薬の使用頻度

塩酸リドカインが86例(29%)、クロナゼパム82例(27%)、塩酸ケタミン49例(16%)、パミドロンニナトリウム30例(10%)、塩酸アミノトリプチン22例(7%)、アモキサピン14例(5%)、酢酸オクトレオチド14例(5%)であった。

#### 2. 塩酸リドカイン86例の使用実態

対象症状は腹痛を伴うがん疼痛が32例、神経因性疼痛が30例、嘔吐を伴う腹満が12例などであった。初回投与量は平均480mg/日で維持投与量は911mg/日を平均1.8日使用した結果は有効が62%に達していた。有害事象は眠気23%が主でとくに重篤な副作用で中断された症例はみられなかった。

#### 3. 塩酸ケタミン46例の使用実態

主な対象症状は神経因性疼痛30例、腸閉塞に伴う強い腹痛8例などであった。初回投与量は平均230mg/日、維持量は427mg/日、平均投与結果は著効を含めて有効は

55%であった。有害事象としては眠気22%、嘔気20%が認められたが、その他重篤な有害事象で中断された症例は認められなかった。

4. 骨転移症例に対するパミドロン酸ニナトリウムの平均投与量は32mg/2wで、50%に疼痛緩和が認められた。

### ②レスキュードーズの適正使用についての調査

1. フェンタニルの皮下注射と静脈注射の鎮痛効果に対する後ろ向き調査の結果：フェンタニルへのローテーションの理由は、せん妄や意識障害が14例、58%に認められた。イレウスなどの消化器症状が5例、21%に認められた、他は肝腎機能などの低下が理由であった。

2. がん性腹膜炎に伴う腹痛に対して、オピオイドに塩酸リドカインを併用することでほぼ全例に相乗効果が認められた。

3. 塩酸モルヒネ製剤からフェンタニルパッチへの変更量は50分の1が鎮痛効果として適正であった。

4. 神経因性疼痛に関しては種々の鎮痛補助薬の併用が必要であり、迅速な鎮痛に関する調査は今回はされなかったが、今後の課題である。

5. がん疼痛治療を目的とした塩酸モルヒネ持続皮下注時におけるレスキュードーズとしての早送りの有効性と安全性を検討した結果、塩酸モルヒネ持続皮下注の1日基本投与量は $46.72 \pm 35.99$ mg/日（平均±標準偏差）であった（範囲：9.6~192mg/日）。疼痛増強時に早送りされた塩酸モルヒネ量は0.4mg~8mg/回で、31回の早送りは全て1日基本投与量の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。

早送り前の疼痛の程度は 10 段階評価で  $6.27 \pm 2.49$  (範囲: 1.5~10) であったが、早送り後には  $3.10 \pm 2.80$  (範囲: 0~10) まで有意に低下した ( $p < 0.001$ )。31 回のうち 25 回では有害事象を認めなかったが、嘔気・嘔吐の発現や増悪を 3 回で認め、眠気を 2 回、口渇を 1 回で認めた。

基本投与として塩酸モルヒネを持続皮下注している場合には、レスキュードーズとして 1 時間相当量を早送りすることにより疼痛を有意に低下させることが示された。ただし、嘔気・嘔吐、眠気や口渇などの有害事象が少数に認められた。

### 3) がん患者の在宅における疼痛マネジメントに関する研究

年間の進行・終末期がん患者は、外来診療では平均 14.6 人/年 (0~300 人/年)、訪問診療では平均 2.9 人/年 (0~150 人/年) となり、昨年在宅ケア実施医療機関調査の対象となった医師に比べてがん患者の外来診療、訪問診療の経験人数は少ないことが判った。全回答者の 74% は麻薬施用者免許を取得していたが、日常診療で麻薬処方をしている医師の割合は前回調査と比べると低かった。

症状マネジメントに関する自己評価では、「不十分だ」と「まったく不十分だ」が 60% となり、症状マネジメントに自信をあまりもっていないかかりつけ医の割合は 6 割であった。自分自身ががん終末期となった場合の療養場所は、自宅で可能な限り過ごしたいと希望する回答が 8 割を越えた。

「オピオイド鎮痛薬の使用」については、在宅ケア実施医療機関の結果と比べると消極的な態度を示している。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」という回答より、「まず家族に説明する」という回答への支持が高く、在宅ケア実施医療機関の結果とは逆の結果となった。

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「医療従事者向けのパンフレットの作成」、「医師を対象にしたセミナー」、「緩和ケア専門の外来を設置する」、「緩和ケア専門の在宅支援チームを設置する」の 4 つであった。

在宅療養に関連して設けられている健康保険の診療報酬について使用頻度を「まったく使用しない」から「頻繁に使用する」の 5 段階に分けて答えてもらった。使用頻度からみてある程度使われている診療報酬は「在宅患者訪問診療料」2.9、「寝たきり老人在宅総合診療料」2.3 のみであり、「在宅ターミナルケア加算」など他の診療報酬はほとんど使われていない。診療報酬が設定されていても、現場ではほとんど活用されていないことが明らかになった。

### 4) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド適正使用に関するホスピスの役割に関する研究

#### ① かかりつけ医の実態

末期がん患者のかかりつけ医となることがあると回答したのは、熊本市医師会で約 35%、熊本県医師会で約 50% だった。年間に担当する末期がん患者数は約 70% が 1~2 人であり、年間の在宅死患者数の約 50% を占めていた。

#### ② 連携意識

ホスピス緩和ケア担当医師との連携に関する意識調査では、地域にホスピス緩和ケア病棟が存在するか否かでは回答の傾向に差はなく、全県でかかりつけ医の約 70%

がその分野の担当医師との連携システムが必要と思っているという結果であった。

### ③在宅緩和ケアで治療困難な症状

在宅緩和ケアにおける対応が難しい症状として、疼痛、呼吸困難を選択する割合は高かった。

5) 在宅緩和ケアにおけるオピオイド鎮痛薬の使用の普及推進

①在宅医療におけるオピオイド鎮痛薬の使用実績と問題点の抽出

1. 平成16年一年間の平均利用者数は244人、年間延べ訪問件数は平均3,449件であった。

2. がんの在宅ケアにおいては24時間対応が可能な体制を作ることが不可欠で、回答のあった34施設の内29施設が24時間対応可能な体制を組んでいた。しかし、そのうち体制はできていても末期がん患者のケア体験数が0という施設が2施設あり、1名から5名までの施設が16施設、6名から10名が5施設、11名から20名が7施設で、最も多くケアを実施していた施設で年間31名という状況であった。

3. 在宅で最後まで看取った経験のある施設は34施設中27施設(79.4%)あり、そのうち23施設は年間にケアした患者が5名以下で、最も多く看取った施設で15名という結果であった。総計で100名が在宅死を迎えていた。

4. 在宅で行われているがん疼痛治療の実態調査として、訪問看護ステーションで投与経験のある鎮痛薬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のある施設のなかで29施設において経口モルヒネ投与の経験があり、フェンタニル貼付製剤の投与も25施設で経験して

いた。

②保険薬局の麻薬取扱いの現状と問題点の抽出

1. 広島県内にある1,294の保険薬局に対して麻薬性鎮痛薬の使用状況についてもアンケート調査を実施した。回収数は607(46.9%)であった。回答のあった607保険薬局のうちオピオイド鎮痛薬の払い出し経験のある保険薬局は269(44.3%)で、患者数は452名だった。

2. 取り扱っている鎮痛薬の種類は、硫酸モルヒネ徐放錠が37.4%、フェンタニル貼付剤11.2%、塩酸モルヒネ坐剤21.4%、塩酸オキシコドン錠6.0%という結果であった。

6) 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

### 1. モルヒネの精神依存形成の評価

昨年度までの研究成果を基に正常動物においてモルヒネの鎮痛作用が有意に増強される用量のジクロフェナク(100nmol/mouse, i. c. v.) を使用した。モルヒネ5mg/kg(s. c.)を処置することにより、生理食塩液処置群と比較して有意な精神依存形成が認められた。このような条件下で、モルヒネの精神依存形成に及ぼすジクロフェナクの脳室内前処置の影響について検討したところ、ジクロフェナクを脳室内前処置をしても、モルヒネの精神依存形成は抑制されなかった。

### 2. モルヒネ誘発自発運動促進作用の測定

精神依存に連動していると考えられている脳内のドパミン関連行動の一つである自発運動に着目し、モルヒネ誘発自発運動促進作用に及ぼすジクロフェナクの脳室内前処置の影響について検討した。しかしなが

ら、ジクロフェナクを脳室内前処置しても、モルヒネ誘発自発運動促進作用には全く影響を与えなかった。

#### D. 考察

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、現時点でのがん疼痛治療の到達点の目標を設定することを目的として緩和病棟でのがん疼痛治療の現状の調査、難治性がん疼痛の治療実態、かかりつけ医・訪問看護ステーション・保険薬局などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の精神依存に関する研究を行った。

看護師へのアンケートの汎用鎮痛法とその効果では、保存的治療期、末期状態におけるNSAIDsの使用頻度、その除痛率ともP群はA群、C群、D群に比して有意に高かった。モルヒネ経口投与、フェンタニル貼付剤、モルヒネ注射などのオピオイド製剤のP群における除痛率は保存的治療期が80%前後、末期状態の患者でも70%強とC群、D群に比して有意に高かった。P群の除痛率は病期を勘案すれば、WHO方式癌疼痛治療法を実践した諸外国の報告（除痛率80%）と同等以上である。

1991年4月からホスピス・緩和ケア病棟に健康保険の適用が認められてから、専門施設としての緩和ケア病棟は増加しており、それに伴い症状緩和の技術も向上し、これらの病棟では普及している結果と思われる。

今回の調査結果では、痛みがない状態で入院生活を送っている患者の頻度は保存的治療期では全て80%を超えているが、末期状態では緩和病棟の81%に比してC群では60%弱と低い。がん患者が緩和病棟、一般

病棟、在宅医療のなかから自由に選択できる必要条件是オピオイド鎮痛薬の適正使用によってがん疼痛が緩和されることである。2002年4月から病院の一般病棟における緩和ケアチームにも健康保険による加算が認められたので、緩和ケアチームが中心になり、医育機関、研修病院は病院内での症状緩和の技術を向上させて、普及させる必要がある。

看護師側からの医師の鎮痛医療の評価では、鎮痛医療に積極的な医師、WHO方式癌疼痛治療法の実践医師とも90%で、A群、C群、D群に比して有意に高く、緩和病棟勤務の医師とその他の医療機関に勤務する医師との開きは大きかった。P群以外では、30~40%の医師が鎮痛に積極的と評価されて、がん患者の疼痛対策は数年前と比較して確実に進歩・向上し、痛みで苦しむ患者が減少していることが判明しているが、一層の啓発が必要である。

がん疼痛治療（鎮痛法の順位、投与開始時期）への医師の診療態度（WHO方式、病期にかかわらず必要なら投与、経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量が180mg以上/日）は緩和病棟の医師（P群）がA群、C群、D群より優れており、看護師へのアンケート結果の除痛率も他の病院群より優れていた結果を裏付けている。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。また、P群以外の医療施設では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、WH

○方式癌疼痛治療法が急速に普及しているが、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ががん疼痛治療上の問題点であると考えられる。

がん疼痛治療のガイドラインが必要との回答は50%未満であったことは日本緩和医療学会のガイドラインが普及していることを示唆している。しかし、自由記載の意見から判明したが、現状のガイドラインを上手に利用しても除痛されない病態が多くあることが、がん疼痛治療の研究機関が必要と回答した医師が多かった(70%)原因と思われる。とくに、神経因性疼痛の緩和は緩和病棟の医師、看護師とも悪戦苦闘している記載が多くあったが、他の研究組織での「神経因性疼痛の機序と対策」班の研究結果に期待したい。

研究班の班員・研究協力者の所属する地区のかかりつけ医のがん疼痛治療への診療態度は「がん患者の在宅ケア実施医療機関データベース」に登録された在宅医療実践医師より「WHO方式の採用、病期にかかわらず必要なら投与、薬品名を説明、経験したモルヒネ経口・注射の最高投与量が180mg以上/日、病名を告知」の面で低い値を示した。地域医療においてはがん患者に対する在宅医療が求められているが、なかなか普及していない原因の一部を表している。在宅医療における症状緩和の技術、とくにがん疼痛治療の技術と方法を十分に普及させることが、がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の適正使用にとっての今後の課題となっている。

在宅医療に必要ながん疼痛治療の技術は何か、在宅医療でがん疼痛治療を行うときに問題あるいは隘路となることは何か、さ

らに、在宅医療で新たに必要とされるがん疼痛治療の技術は何か、ということの研究を推進し、患者に還元する必要がある。がん患者の希望する在宅をかなえるためには在宅医療を実践する医師を育てることが大切である。「麻薬取扱いで困ったこと」の有無と具体的な事柄を自由記載して頂いた欄に残薬の処理、在庫管理、休日・夜間の供給体制などを含めて様々な事例が記載されていたことから、かかりつけ医のためのオピオイドQ&Aの説明書、および保険薬局の連携体制の構築が必要であると思われる。

末期がん患者への病名告知、がん疼痛の研究機関が必要、がん疼痛治療のガイドラインが必要、モルヒネ経口投与の中止理由、その副作用の内容などの項目はF群との間に有意差がなかった。また、薬品(モルヒネ)名の説明の有無でがん疼痛治療への医師の診療態度を比較・検討した結果、G群、F群とも説明している医師はWHO方式、モルヒネ開始時期では積極的に投与、末期がん患者への病名告知などが高く、がん疼痛治療への診療態度は緩和病棟勤務の医師たちと同じようであることが示唆される。

P群の医師は薬品名の説明の有無にかかわらずWHO方式癌疼痛治療法を選択しているが、説明群は非説明群に比してモルヒネ開始時期では積極的に投与、末期がん患者への病名告知で有意に高かった。A群、C群、D群、F群、G群では、説明群は非説明群に比してWHO方式の採用頻度も有意に高かった。看護師へのアンケート結果、医師のがん疼痛治療への診療態度(鎮痛法の選択、モルヒネ投与時期)からも、改めてオピオイドによるがん疼痛治療時には薬品名、作用、副作用などについての服薬指

導が必要であることが判明した。

鎮痛補助薬である塩酸リドカイン、塩酸ケタミン、フェンタニル、酢酸オクトレオチドなどの認容性や有用性についての実態を明らかにすることができたので、これらの薬剤の適正使用の基準となる臨床計画書を作成して、多施設臨床研究を目指す基本情報としたい。更に、最終的にはがん疼痛患者への症状緩和のアルゴリズムを完成させて、日常臨床および在宅治療患者への指針とする。また、がん専門施設である緩和ケア病棟、一般病棟から在宅療養へ移行した患者・家族の実態と満足度の調査を行い、地域コミュニティにおけるがん医療の継続性、統合性、包括性のあり方に関するモデルを構築していきたい。

今回の有効回答率は9%で、昨年度の在宅ケア実施医療機関調査の回答率62%より低かった原因は、がん疼痛マネジメントをはじめとしたがん緩和医療への関心の差と考えられる。今回のかかりつけ医の自己評価での「症状マネジメントの習熟度」は、「不十分」と「全く不十分」をあわせて60%であったことから、「医療従事者向けのパンフレットの作成」、「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、やはり疼痛マネジメントに関する実践的な教育の必要性は高いと考える。

痛み治療の倫理とモルヒネの使用に関して、昨年度の在宅ケア実施医療機関調査と比べると痛み治療を求めることは患者の権利であり、モルヒネは病期にかかわらず使用すべきであるという理解は低い傾向にある。とくにモルヒネに関する説明は、患者よりまず家族にする、という考え方は今回の調査で顕著であった。これは、モルヒネ

についての説明だけではなく、終末期の様々な説明やインフォームドコンセントが患者本人より家族を優先して行なわれるという臨床現場の現状を反映しているといえる。

疼痛マネジメント改善のための方策としては、医療従事者向けのパンフレットの必要性が高く、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。昨年の在宅ケア実施医療機関調査と比べると、「病院に緩和ケア専門の外来を設置して診療する」、「病院に緩和ケア専門の在宅支援チームを設置して、訪問診療を行なう」という対策への支持が高かった。これは、昨年の調査の対象は、すでに外来や訪問で積極的かつ専門的に緩和ケアに取り組んでいる医師が多く、今回は地域での一般診療を担っているかかりつけ医という背景の違いからくるものと考えられる。地域医療では、疼痛マネジメントをはじめ緩和ケアを専門的に担う医師、あるいは在宅支援チームが求められているといえる。

在宅医療における診療報酬に関する質問の結果は、「在宅ターミナルケア加算」、「在宅看取り加算」、「在宅末期総合診療料」、「在宅老人ターミナルケア加算」、「難病等複数回加算」は診療報酬として請求したことがほとんどないか、全くない状況であったことは、がん疼痛をはじめとした苦痛を持つがん患者の在宅療養に対応できる医療提供体制の整備が遅れているためと考えられる。がん疼痛をはじめとした苦痛をもつがん患者の在宅療養に対応できる医療提供体制の整備は地域の第一線のかかりつけ医に対する教育研修、一般市民への啓発活動と同様に専門の医師やチームを提供することが必要と考える。



かかりつけ医が、年間に担当する末期がん患者数は1～2人が最も多かったことから、症例からの学びを次の症例に生かすことが難しい状況にあると考えられる。在宅緩和ケアにおける対応の難しい点として、疼痛、呼吸困難を選択する割合は高かった。このことは、オピオイドの適正使用に習熟できていないことを反映していると推察できる。この視点に基づいて、かかりつけ医はホスピス緩和ケア担当医師との連携が必要と考えている。かかりつけ医は、オピオイドによる疼痛マネジメントなどの経験が豊かな地域のホスピス緩和ケア担当医師との連携を期待していると思われる。ホスピス緩和ケア担当医が充足した地域は、かかりつけ医を支援する取り組みを展開できると考えられる。

在宅緩和ケアを推進するためには、地域機関病院、かかりつけ医、訪問看護ステーションなどとの連携が不可欠である。なかでも疼痛治療を実施するためのオピオイド鎮痛薬の処方や供給が円滑に進むための体制作りは重要である。在宅緩和ケアにおいて患者ケアの中心的役割を担う訪問看護師がオピオイド鎮痛薬の効果や副作用について習熟し、適切な評価を行える必要がある。本調査結果では疼痛を有する患者のケアを経験している施設数は85%を越えていたが、一施設で経験する患者数は、大半の施設で年間5名以下という状況であった。今後はオピオイド鎮痛薬使用患者のケア経験の少ない施設に対して、地域で適切な連携体制を構築して、支援することが重要である。

また、保険薬局においても、それぞれの薬局でオピオイドを払い出す機会は極めて限られていた。機会が少ないうにオピオ

イドには返品ができないなどの規制があるために、経営的に無駄が生じることや管理の厳しさから、扱うことを控えている状況も認められた。オピオイドの種類が増加している現状において、多くの剤形をそろえることが困難なことが予想される。扱う薬剤の種類を限定したり、薬剤を扱いやすく無駄が生じにくい小包装にすることなどの改善が必要と考えられた。

モルヒネは強度の精神依存を形成するため、このことが臨床におけるモルヒネの使用を妨げる大きな要因となっている。そのため、モルヒネの精神依存形成に及ぼす脳内の(cox)の役割について検討することは、臨床でのNSAIDsとモルヒネの併用意義を明確にする上で非常に重要であると思われる。そこで本年度は、モルヒネの精神依存形成ならびに自発運動促進作用における脳内の(cox)の関与について検討した。モルヒネの鎮痛作用を増強させる用量のジクロフェナクを脳室内に投与したところ、モルヒネの精神依存形成ならびに自発運動促進作用は全く抑制されなかった。

一般的に、依存性薬物の精神依存形成ならびに自発運動促進作用の発現には、中脳辺縁ドパミン神経系が深く関与していることが知られている。モルヒネは中脳辺縁ドパミン神経系の起始核である腹側被蓋野の $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 神経上に存在する $\mu$ -オピオイド受容体に作用し、GABA神経の抑制作用に起因した脱抑制機構によりドパミン神経を興奮させ、投射先におけるドパミンの遊離量を増加させることで、精神依存や自発運動促進作用を誘発することが知られている。今回の結果から、脳内の(cox)はモルヒネによる中脳辺縁ドパミ

ン神経系の活動性にほとんど関与していないと考えられる。一方、前年度までに我々は、正常時ならびに炎症性疼痛時にモルヒネとNSAIDsを併用することにより、モルヒネの鎮痛作用が増強することを見出している。したがって、NSAIDsとの併用はモルヒネの精神依存形成を直接的には抑制しないものの、十分な鎮痛作用を維持しながらモルヒネの用量を軽減させることができると考えられる。

以上本研究の結果から、NSAIDsを併用してもモルヒネの精神依存形成は抑制されなかったことから、脳内の(COX)はモルヒネの精神依存形成にはほとんど関与していない可能性が示唆された。

#### E. 結論

がん疼痛治療におけるオピオイドの適正使用のためには臨床的、基礎的研究が必要である。がん患者が緩和病棟、一般病棟、在宅医療を自由に選択できる必要条件是オピオイド鎮痛薬の適正使用によってがん疼痛が緩和されることである。本年度は、現時点でのがん疼痛治療の到達点の目標を設定することを目的として緩和病棟(P群)でのがん疼痛治療の現状のアンケート調査、難治性がん疼痛の治療の現状調査、かかりつけ医・訪問看護ステーション・保険薬局などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の精神依存に関する研究などを行った。

疼痛緩和に難渋している神経因性疼痛を有するがん患者を含めて緩和病棟入院がん患者の疼痛は80%緩和されているので、現時点でのがん疼痛除痛率は全ての医療機関で80%を目指すべきである。とくに医育機

関であるC群、卒後初期研修を受け入れているD群の役割は大きい。具体的には、看護師へのアンケート結果、医師のがん疼痛治療への診療態度(鎮痛法の選択、モルヒネ投与時期)からも、オピオイドによるがん疼痛治療時にはモルヒネの薬品名、作用、副作用などについての服薬指導が必要であることが判明しているため、服薬指導を含めたオピオイド使用法に習熟することが重要である。

かかりつけ医の症状マネジメントに関する自己評価では、症状マネジメントに自信があまりない割合は6割であった。WHO方式の5つの基本原則に関しては、「強い痛みに対してはモルヒネなど強オピオイドを使用する」という考え方を重視しない傾向がみられた。臨床上的問題としてオピオイドの使用開始が遅れる可能性がある。

在宅医療における診療報酬に関する質問に回答した医師の多くは「在宅ターミナルケア加算」、「在宅看取り加算」、「在宅末期総合診療料」、「在宅老人ターミナルケア加算」、「難病等複数回加算」は診療報酬として請求したことがほとんどないと答えており、がん疼痛をはじめとした苦痛をもつがん患者の在宅療養に対応できる医療提供体制の整備は診療報酬の面からだけでは不十分と考えられる。

在宅緩和ケアの啓発および普及は、日本の緩和ケアの発展・充実における課題の一つである。アンケート調査の結果は、「かかりつけ医」、「訪問看護ステーション」、「保険薬局」が末期がん患者の在宅緩和ケアに関与する頻度は少なかった。ホスピス緩和ケア担当医との連携システムの必要性を感じているかかりつけ医は多いことが分かつ

た。とくに、在宅緩和ケアにおける対応の難しい症状として、疼痛、呼吸困難を選択するかかりつけ医は多い。また、がん患者が自宅で過ごすためには、痛みなどの身体的苦痛が十分に緩和される必要がある。そのためにはオピオイド鎮痛薬が、地域で円滑に供給される体制づくりを行う必要がある。

モルヒネの精神依存形成に及ぼすジクロフェナクの脳室内前処置の影響について検討した結果、ジクロフェナクを脳室内前処置をしても、モルヒネの精神依存形成は抑制されなかった。さらに、精神依存に連動していると考えられている脳内のドパミン関連行動の一つである自発運動に着目し、モルヒネ誘発自発運動促進作用に及ぼすジクロフェナクの脳室内前処置の影響について検討した。しかしながら、ジクロフェナクを脳室内前処置しても、モルヒネ誘発自発運動促進作用に全く影響を与えなかった。NSAIDs を併用してもモルヒネの精神依存形成を直接的には抑制しないものの、十分な鎮痛作用を維持しながらモルヒネの用量を軽減させることができると考えられる。

#### F.健康危険情報

特記すべきことなし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

平賀一陽他：「痛み止めの薬」の易しい知識—あなたの痛みを上手に取り除くために—（改訂版）、財団法人がん研究振興財団発行、国立がんセンター監修（患者用のオピオイド服薬指導書）。

Morita T, Adachi I et al: Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multicenter, prospective, observational study [Record Supplied By Publisher]. J Pain Symptom Management 27 (6) : 533-539, 2004.

Morita T, Adachi I, Shima Y. et al: Emotional burden of nurses in palliative sedation therapy; Palliative Medicine 18:550-557, 2004.

Morita T, Adachi I, et al: Physician-and Nurse-Reported Effects of Intravenous Hydration Therapy on Symptoms of Terminally Ill Patients with Cancer, J Palliative Med 7:683-693, 2004.

Morita T, MD, Adachi I, MD, et al: Family Experience with Palliative Sedation Therapy for Terminally Ill Cancer Patients, Journal of Pain and Symptom Management, 557-565, 2004.

Morita T, Adachi I, et al: Concerns of family members of patients receiving palliative sedation therapy, Support Care Cancer: 885-889, 2004.

安達 勇：高齢者のがん治療戦略とがん看護 がん看護：9:39-43, 2004.

安達 勇：転移性乳癌患者との付き合い方：312-313「乳癌診療二頁の秘訣」 編集，光山昌珠，金原出版(株)，2004.

安達 勇：がん治療に漢方薬をどう生かすか 伝統医学 7 (2)，東洋学術出版社 35-42, 2004.

安達 勇：高齢者における緩和医療 がん看護 9:39-43, 2004.

安達 勇：ホスピス・緩和ケア病棟への紹介をい

つ、どのように行うか:68-77 「ギア・チェンジ  
緩和医療を学ぶ二十一会」 編集,池永昌之,  
木澤義之. 医学書院, 2004.

安達 勇:緩和医療のあり方 がん患者の  
呼吸困難マネジメント 著者田中桂子 照  
林社 98-99, 2004.

安達 勇:改定第3版 抗がん剤の選び方  
と使い方 南江堂 95-115, 2004.

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(1):44-52,2004.

Morita T, Shima Y, et al: Communication  
about the ending of anticancer treatment  
and transition to palliative care. Ann  
Oncol. 15(10):1551-1557,2004.

Morita T, Shima Y, et al: Measuring the  
quality of structure and process in  
end-of-life care from bereaved  
familyperspective.J Pain Symptom  
Manage.27(6):492-501,2004.

Akechi T, Shima Y, et.al : Major  
depression, adjustment disorders, and  
post-traumatic stress disorder in  
terminally ill cancer patients: associated  
and predictive factors. J Clin  
Oncol22(10):1957-1965,2004.

土井千春、志真泰夫: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 13(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  
14(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.

志真泰夫:ホスピス・緩和ケアにおける役  
割と問題点. 緩和医療学  
5(3):225-228, 2003.

志真泰夫:緩和医療の現状と展望. 現代医  
療 36(6):1168-1184, 2004.

志真泰夫:がん性疼痛治療薬:最近の動向.  
看護技術 150(4):11-14, 2004.

志真泰夫:末期癌患者における消化管閉塞  
に伴う消化器症状に対する Octreotide  
Acetate の臨床試験. 癌と化学療法  
31(9):1377-1382, 2004.

1.Morita.T, Honke.Y et al: Existential  
concerns of terminally ill cancer patients  
receiving specialized palliative care in  
Japan Supportive Cancer Care:12  
137-140 , 2004

2.Morita.T, Honke.Y et al: Concerns of  
family members of patients receiving  
sedation therapy Supportive Cancer  
Care:12 885-889 , 2004

3.Morita.T, Honke.Y et al: Family  
Experience with palliative sedation  
therapy for terminally ill cancer patients  
J Pain and Symptom Management: 28(6)  
557-565 , 2004

Narita M, Kishimoto Y, Ise Y, Yajima Y,  
Misawa K and Suzuki T: Direct evidence  
for the involvement of the mesolimbic  
kappa-opioid system in the  
morphine-induced rewarding effect under  
an inflammatory pain-like state.  
Neuropsychopharmacology 30, 111-118,