

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 平賀 一陽

平成18年(2006)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.	オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン作成に関する研究 - - - - -	19
	(資料) ーオピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン (案)	
	平賀 一陽	
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 -	83
	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 - - - - -	89
	志真 泰夫	
4.	在宅ホスピス緩和ケアにおけるオピオイドの適正使用に関する	
	ホスピスの役割に関する研究 - - - - -	105
	(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	
5.	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 - - - - -	125
	本家 好文	
	(資料) 麻薬性鎮痛薬に関するパンフレット	
6.	非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における	
	相互作用に関する研究 - - - - -	129
	鈴木 勉	
7.	モルヒネ代謝物の消化管運動障害に関する薬理的検討 - - - - -	135
	矢野 眞吾	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 - - - - -	143
IV.	研究成果の刊行物・別刷 - - - - -	145

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 特殊病棟部部长

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、がん疼痛治療の現状のアンケート調査結果を踏まえて、オピオイドによるがん疼痛治療のガイドラインの作成、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などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の相互作用の解明の研究、モルヒネ代謝物M6Gの腸管運動への影響に関する研究などを行った。

医師に対してのアンケート調査用紙の「除痛困難な体験について」を自由記載して頂く欄に記載されてあった内容から、がん疼痛治療のガイドラインのクリニカルセッション（CQ）を作成した。CQから文献検索、構造化抄録作成を行い、その構造化抄録をもとにオピオイド治療のガイドライン（案）を作成した。

緩和医療科と他科とのレスキュードーズ係数を比較した結果、緩和医療科においてレスキュードーズがより適正に使用されていたことが判明した。また、薬剤管理指導業務が開始され、緩和ケアチームの活動が院内で開始されてから、レスキュードーズがより適切に使用されるようになった。他のオピオイドからオキシコドンにローテーションされた理由の多くは吐気、せん妄、便秘や不眠などの有害事象の出現、腎機能の低下や除痛不十分であった。

平成16年度に全国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。今年度はこの調査データに基づいて、さらに詳細な統計解析を行った。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、「全く十分である」、「十分である」14%、「不十分だ」、「まったく不十分だ」60%となり、症状マネジメントに自信をあまり持っていない医師の割合は6割であった。WHO方式の5つの基本原則の「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」、「強い痛みに対してはオピオイド鎮痛薬を最初から使用する」、「副作用対策に十分配慮して使用する」という考え方を重視しない傾向がみられた。

在宅ホスピス緩和ケアの実情について、ホスピス緩和ケア病棟を有する施設、かかりつけ医および介護保険に関わる種々の事業所に対するアンケート調査を実施した。熊本県のホスピス緩和ケア病棟で死亡したがん患者数は増加しているが、在宅死数は増えていない。熊本市のかかりつけ医は、「在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所」の開設およびその診療所

の医師と相談できるシステムの開始を期待していることが分かった。在宅ホスピス緩和ケアにおいて生活を支えている多職種は、がん患者との関わりで対応が難しいと感じる項目として、「疼痛」を選択した。どの療養の場においても同質のホスピス緩和ケアが実施できるためには、オピオイドの適正使用に基づく疼痛マネジメントの取り組みが必要であると考えらる。

全国10地域の訪問看護ステーションに対して、オピオイド鎮痛薬の使用に関する項目を中心として、在宅緩和ケアに関するアンケート調査を実施した結果、在宅末期がん患者を担当した場合の対応方法について、計画的に訪問すると回答した施設が36施設（41.9%）、緊急時のみ訪問すると回答した施設が46施設（53.5%）という結果であった。在宅末期がん患者のケアを経験したことのある訪問看護ステーションで経験した疼痛治療法では、最も多いものがモルヒネの経口投与や坐剤投与で77施設、次いでNSAIDsが74施設、フェンタニルパッチが51施設という順であった。疼痛治療の中心がオピオイド鎮痛薬であることは在宅ケアにおいても施設ケアにおいても同様の傾向であった。

非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における相互作用を研究した結果、炎症性疼痛の発現は、COX-2阻害薬であるエトドラクならびにメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によって著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はそれらの薬物を繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。さらに、脊髄におけるインターロイキンならびに腫瘍壊死因子は、脊髄でのCOX-2の発現を誘導し、炎症性疼痛を発現させる可能性が明らかになった。また、脊髄におけるプロスタグランジン（PG）E2を介したPGE2受容体（EP受容体）の反応性の亢進が、炎症性疼痛の発現に関与している可能性も明らかになった。

モルヒネ代謝産物の消化管運動障害に関する薬理的検討を行った結果、モルヒネの便秘の誘発にはモルヒネ代謝産物M6Gが深く関わっていることが示唆された。また、M6Gによる作用はオピオイド受容体拮抗薬のみならず、漢方薬である大建中湯によっても抑制できることが判明した。

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 熊本ホームケアクリニック
管理者・院長
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
矢野眞吾 千葉大学大学院・薬学研究

院・薬物治療学研究室・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) オピオイドによるがん疼痛治療ガイド

ライン作成に関する研究

過去2年間に実施した医師・看護師へのアンケート調査の結果、オピオイド投与時に文書を用いた服薬指導を実施すると、保存的治療期および末期状態の患者の除痛率が向上していた。したがって、がん患者の痛みを除去するためには、医療者がオピオイドの使用法に習熟し、患者に服薬指導を行うことが大切であることが判明した。昨年度は患者用オピオイド服薬指導書「痛み止めの薬の易しい知識」を作成したので、今年度は医療者用オピオイド適正使用のガイドラインを作成することを研究目的とした。

2) 難治性がん疼痛の治療の確立

オピオイドの適正使用基準作成にあたり、経口レスキュードーズの実態について緩和医療科と他の診療科の使用実態を明らかにし、院内薬剤管理指導業務と緩和ケアチーム活動の成果を検証した。

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

地域医療の第一線で診療に携わる医師の①WHO方式癌疼痛治療法を基本にした疼痛マネジメントへの理解と認識の程度を明らかにする、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、この二つの目的で全国11地域の医師会に所属している医師を対象にして「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」を実施した。

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

在宅ホスピス緩和ケアの問題点を抽出し、どの療養の場においても同質のホスピス緩和ケアが受けられるための条件を調査する。

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と推進

訪問看護ステーションの現状を調査して、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ための体制の整備に貢献することを研究目的として、11地区の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。

6) 非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における相互作用に関する研究

炎症性疼痛下におけるCOX-2 阻害によるモルヒネ誘導鎮痛作用の増強効果の機序を明確にすることを目的に炎症性疼痛の発現機序を検討した。

7) モルヒネ代謝産物の消化管運動障害に関する薬理的検討

モルヒネを用いた疼痛緩和治療を行う上で、最も頻繁に発生する副作用に便秘がある。この便秘がモルヒネの代謝産物であるモルヒン-6-グルクロナイド(M6G)の関与があるかどうかについて実験動物を用いて検討した。

B. 対象・方法:

1) オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン作成に関する研究

医師に対してのアンケート調査用紙の「除痛困難な体験について」を自由記載して頂く欄に記載されてあった内容から、がん疼痛治療のガイドラインのクリニカルクエッション(CQ)を作成した。CQから文献検索、構造化抄録作成を行い、その構造化抄録をもとにオピオイド治療のガイドライン(案)を作成した。対象とした医師アンケートの内容は、がんセンター・成人

病施設、大学病院、がん診療施設、病院機能評価認定・研修病院、病院機能評価認定病院、緩和病棟の医師、及び在宅実践医師、地域医師会所属医師の回答から抽出した。

2) 難治性がん疼痛の治療の確立

①レスキュードーズの使用実態と適正使用の指導成果の検討：モルヒネ、オキシコドン製剤の基本投与に加えてレスキュードーズが処方された1023例に使用された速放性オピオイド処方4997件を解析し、レスキュードーズの使用実態を調査した。レスキュードーズ係数＝レスキュードーズの用量／1日基本投与量、オキシコドンの量はモルヒネの量の1.5倍として換算した。

②オキシコドンの使用実態調査：緩和医療科でオキシコドンを使用した175例についての使用実態を調査し、臨床上の適正性について検討した。

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

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4000名を対象に、「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」、「強オピオイドの副作用について」、「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調査用紙を郵送し、回答を集計・解析した。

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：

以下の調査対象に電子メールか郵送によりアンケート調査を依頼した。

①熊本県（人口187万人）内のホスピス緩和

ケア病棟死数と在宅死数の調査。

②熊本市（人口67万人）内における診療所のかかりつけ医335人を対象に、「在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所の理想数」、「在宅ホスピス緩和ケアの相談システム」などに関する調査を施行した。

③在宅ホスピス緩和ケアに関する看護師と多職種への年間にどのくらいのがん患者の自宅療養の生活を支え、どのような内容において対応が難しいと感じているのかについての調査を施行した。

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と推進

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のために全国10地域の訪問看護ステーションに対して、オピオイド鎮痛薬の使用に関する項目を中心として、在宅緩和ケアに関するアンケート調査を実施した。

6) 非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における相互作用に関する研究
炎症性疼痛下におけるCOX-2 阻害によるモルヒネ誘導鎮痛作用の増強効果の機序を明確にすることを目的に炎症性疼痛の発現機序をマウスで検討した。

7) モルヒネ代謝産物の消化管運動障害に関する薬理的検討

モルヒネを用いた疼痛緩和治療を行う上で、最も頻繁に発生する副作用に便秘がある。この便秘の発現にモルヒネの代謝産物であるM6Gの関与があるのかどうかについて実験動物を用いて検討した。

C. 研究成果

1) オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン作成に関する研究

医師に対するアンケート調査用紙に記載された事柄を中心にクリニカルクエッション（CQ：臨床疑問）を作成した。フェンタニル貼付剤、オキシコドンが新たに発売されたので、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどのオピオイド治療に関するCQを中心に作成したがん疼痛治療のガイドラインを提示した。

2) 難治性がん疼痛治療の確立

1. 緩和医療科と他科とのレスキュードーズ係数を比較した結果、①緩和医療科での係数は 0.18 ± 0.08 であったのに比較して緩和医療科以外の診療科では 0.20 ± 0.10 となり、 $P < 0.01$ と有意な差が認められていたことから、緩和医療科においてはレスキュードーズがより適正に使用されていたことが判明した。②薬剤管理指導業務が開始され、緩和ケアチームの活動が院内で開始された前後でレスキュードーズ係数を比較した結果、後では有意により適正な係数（ $P < 0.01$ ）に近づいていたことが判明した。緩和ケアチームの役割が肯定された。

2. オキシコドンの使用実態を調査した結果、変更理由の多くは吐気、せん妄、便秘や不眠などの有害事象の出現と腎機能の低下と除痛不十分であったことにあった。

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

①次に今回の調査の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、「全く十分である」、「十分である」14%、「どちらとも言えない」26%、「不十分だ」「まったく不十分だ」60%となり、地域医師会の医師を対象とした今回の調査では症状マネジメントに自信を持っていない医師の割合は6割という結果で、前

回の調査に比較して有意に多かった。②WHO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方式の基本原則について前回の調査と比較解析した。「痛みの評価」に関しては、「患者の訴えを重視する」、「看護師の観察と評価を重視する」を支持する回答は有意に少なく、「痛みの治療の倫理」に関しては「患者は痛みの治療を要求する権利がある」、「医師は鎮痛薬を処方する義務がある」という考え方を支持する回答は前回の調査に比べると有意に少ない。③「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」、「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」を支持する回答は少なく、前回の調査の結果と比べると疼痛マネジメントに消極的な態度を示す医師が有意に多かった。④症状マネジメントに関する自己評価について「全く十分である」、「十分である」と答えた医師のみを前回の調査と今回の調査で比較した。「オピオイド鎮痛薬は終末期のみに使用したほうがよい」、「オピオイド鎮痛薬はなるべく使用しないほうがよい」、「オピオイド鎮痛薬についてはまず家族に説明する」、「オピオイド鎮痛薬について患者、家族に説明しないほうがよい」を支持する回答は前回調査に比べて有意に少なかった。⑤WHO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」、「時刻を決めて規則正しく使用する」、「強い痛みに対してはオピオイド鎮痛薬を最初から使用する」、「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が送れることである」を支持する医師は前回の調査の方が有意に多かった。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」、「調剤薬局からオピオイド鎮痛薬の配達ができるようにする」の2つであった。

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

①2005年にホスピス緩和ケアを実施するために登録したのはホスピス緩和ケア病棟5施設（計83床）および同年に開設された診療所1施設であった。がん死亡者数の合計は497人で、内訳はホスピス緩和ケア病棟死93.6%（465人）、在宅死6.4%（診療所の5人を含め32人）であった。②熊本市内におけるかかりつけ医の調査結果は、「末期のがん患者の在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所の理想数」に関する回答で、最も多かったのは10ヶ所以上が53.3%、次に3～5ヶ所が35.0%と二分極した結果であった。また、在宅ホスピス緩和ケアを専門的に担当できる診療所の医師と相談できるシステムがあった方がよいと答えたのは75.8%であった。③在宅ホスピス緩和ケアに関する多職種の調査結果は末期のがん患者の在宅医療において、「問題となる点、対応が難しいと感じられる内容」の回答は、心のケア、家族のケア、疼痛が上位三項目で、4位は食事であった。また、「対応が難しい内容」に多くの回答者が選択した項目は疼痛、呼吸困難、医師との連携、服薬管理であった。

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全国10地域の訪問看護ステーションに対して、オピオイド鎮痛薬の使用に関する項目を中心として在宅緩和ケアに関するアンケート調査を実施して、86施設から回答を得た。②平成16年1月から12月までに訪問した患者数について、86施設すべての総計では、全訪問患者数が17,589名、そのうち悪性腫瘍患者数は1,317名（7.5%）。悪性腫瘍患者数のうち末期のがん患者数は740名でがん患者に限定すると56.2%は末期のがん患者であった。また、在宅で看取ったがん患者数は357名という結果であった。③在宅末期がん患者を担当した場合の対応方法について、計画的に訪問すると答えた施設が36施設（41.9%）、緊急時のみ訪問すると回答した施設が46施設（53.5%）という結果であった。④在宅末期がんのケアを経験したことのある訪問看護ステーションで経験した疼痛治療法をみると、最も多いのがモルヒネの経口投与や坐剤投与で77施設、次いでNSAIDsが74施設、フェンタニルパッチが51施設という順で多かった。疼痛治療の中心がオピオイド鎮痛薬であることは在宅ケアにおいても施設ケアにおいても同様の傾向があった。

6) 非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における相互作用に関する研究
Complete Freund's Adjuvant (CFA) の足蹠皮下投与により引き起こされる炎症性疼痛の発現は、COX-2阻害薬であるエトドラクならびにメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によって著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はそれらの薬物を繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。さらに、脊髄におけるインターロイキンならびに腫瘍壊死因子は、

脊髄でのCOX-2の発現を誘導し、炎症性疼痛を発現させる可能性が明らかになった。また、脊髄におけるプロスタグランジン (PG) E2を介したPGE2受容体 (EP受容体) の反応性の亢進が、炎症性疼痛の発現に関与している可能性も明らかになった。

7) モルヒネ代謝産物の消化管運動障害に関する薬理的検討

M6 Gはマウスの回腸の縦走筋と輪状筋においてオピオイド受容体を介して収縮作用を示し、小腸輸送能はモルヒネより3倍以上強い抑制を生じた。この結果から、モルヒネの便秘の誘発にM6 Gが深く関わっていることが示唆された。また、M6 Gによる作用はオピオイド受容体拮抗薬のみならず、漢方薬である大建中湯によっても抑制できることが判明した。

D. 考察

1) オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン作成に関する研究

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などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の相互作用の解明の研究、モルヒネ代謝物M6 Gの腸管運動への影響に関する研究などを行った。

日本緩和医療学会の「Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」には、その後に市販されたフェンタニル貼付剤、オキシコドンに関する記載がないので、医師の疑問をまとめたCQの内

容からがん疼痛に対するオピオイド治療への疑問が多いことが分かった。ガイドラインの必要性、作成手順^{2) - 4)}などもガイドラインに記載したので、それらの考察は省略した。

残薬の処理、在庫管理、休日・夜間の供給体制などを含めて、アンケートに回答して下さった医師たちは麻薬取扱いに困難さを感じていたが、今回のガイドラインはオピオイド使用法に限定した。また、神経因性疼痛の緩和のためには緩和病棟の医師、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することにしたい。

緩和医療科とその他の診療科における塩酸モルヒネを用いたレスキュードーズの使用実態調査を行い、それらを時期別に検討した結果、薬剤管理指導業務や緩和ケアチームなどの活動介入時期からより理論的なレスキュードーズが院内で実施されるようになったことが明らかになった。また、新規オピオイドのオキシコドンの使用実態を調査した結果、初回オピオイド投与ではWHO癌疼痛治療法の第2段階の中等度の疼痛時期から使用されていること、また他のオピオイドからオキシコドンに変換される理由が腎機能低下、吐気や便秘などの消化器症状やせん妄、不穏などの精神症状が認められたことであることが判明した。

現在当センター内で緩和ケアチーム活動が軌道に乗ってきているので、基本オピオイド製剤の病態別使用アルゴリズムに沿って、適応症例を逐次追加してその適正性を検証している。同時にリドカイン、ケタミン、サンドスタチンなどの主な鎮痛補助剤

の適応アルゴリズムに沿って適応症例について検証している。

今回、アンケート調査の対象となった医師は、全国11地域の医師会に所属する地域医療の第一線で診療する開業医師である。前回の調査で対象となったの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であり、今回の調査の対象となった地域医師会医師のなかには終末期がん患者の疼痛マネジメントに積極的に取り組んでいる医師は少ない。それは今回の調査の結果に如実に表れている。

今回の調査の対象となった医師に自己評価で「症状マネジメントの習熟度」を尋ねたところ「不十分」と「全く不十分」とを合わせると60%となった。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」、「強い痛みに対してはオピオイド鎮痛薬を最初から使用する」「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が送れることである」を支持する理解を持っている医師は今回の調査では有意に少なく、特に「症状マネジメントの習熟度」は十分であると今回の調査で答えた医師でも同様の傾向であった。さらに、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の必要性」が高く、ついで「調剤薬局からのオピオイド鎮痛薬の配達」の必要性が明らかとなった。

末期のがん患者が療養するどの場においても同質のケアを提供できるようにするための取り組みがなされている。末期のがん

患者が療養する場である、在宅、ホスピス緩和ケア病棟および病院などにおける疼痛マネジメントのあり方について、お互いの経験を交流させ合うことは大切である。熊本県の日本ホスピス緩和ケア協会に所属する施設で看取ったがん患者数は年々増加し、2004年は計499人と増加した。熊本県においてがんで死亡した4,976人のうち10.0%がホスピス緩和ケア施設のケアを受けて亡くなっていた。しかし、2005年は計497人と増加はなく、内訳はホスピス緩和ケア病棟の死亡93.6%（465人）、在宅死6.4%（32人）であった。熊本県のホスピス緩和ケアにおいて、在宅死の患者数は始動からこの12年間で大きく変化していない。

熊本市におけるかかりつけ医の調査において、在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所の開設が期待されていることが分かった。在宅ホスピス緩和ケアは、がんの症状緩和および日常生活の支援が大きな柱であり、医療保険と介護保険の両者の運用が必要となる。2006年4月より40～64歳のがん患者にも65歳以上と同様に介護保険が適応となる。上手な介護保険の利用の実現は、介護支援専門員（ケアマネージャー）の働きに負うところが大きい。

がん患者の在宅医療において、「問題となる点、対応が難しいと感じられる内容」の上位3項目は「心のケア」、「家族のケア」、「疼痛」であった。本研究の前年度実施のかかりつけ医における対応の難しい項目も「疼痛」、「呼吸困難」、「心のケア」、「家族のケア」が上位4項目で、今回の研究と類似した結果であった。

「疼痛」に対するマネジメントが良好に行なわれることで、「患者の心のケア」お

よび「家族のケア」への対応を改善させる可能性があると考ええる。身体と心の苦痛がない安らかな人生の最後の日々を患者と家族は心から願っていると思われる。その意味において、在宅ホスピス緩和ケアにおいても、オピオイドの適正使用が求められる。オピオイドの使用経験の多いホスピス緩和ケアの医師や看護師は、地域のかかりつけ医および訪問看護師がオピオイドを適正に使用できるように支援する役割があると思う。在宅ホスピス緩和ケアは、住み慣れた自宅での生活を支えるだけに留まらず、多くのがん患者を担当できる場としても期待されている。そのためには、シームレスなケアは、がん疼痛マネジメントにおけるオピオイドの適正使用に基づくと考ええる。

訪問看護ステーションの看護師がかかりつけ医との関係で困っていることとしては、かかりつけ医の緩和ケアに対する理解のなさ、病状や薬に関する説明不足、疼痛をはじめとする症状緩和への関心度や具体的な取り組みへの不満などが意見として多数あった。

さらに24時間対応をするためのスタッフのストレスマネジメントや、家族の負担の軽減を図ることが重要な点だという指摘もあった。その他の意見として、後方支援病床の確保や、看護師自身が経験を積んで力をつけていく必要性などの意見があった。

炎症性疼痛下におけるCOX-2阻害薬によるモルヒネ誘導鎮痛作用の増強効果の結果から、脊髄におけるCOX-2は神経障害性疼痛よりも炎症性疼痛に深く関与している可能性が示唆された。また、炎症性疼痛下の中枢水道周囲灰白質においては、COX-2の量的な変化よりも質的な変化が生じており、こ

うした変化が炎症性疼痛を引き起こしている一因となっている可能性が考えられる。以上、本研究の結果から、炎症性疼痛発現には脊髄におけるIL-1ならびにTNFを介したCOX-2の発現・誘導が、非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

モルヒネが誘発する便秘に対して効果的な治療法を検討することを目的の一つに掲げていたが、研究の結果、漢方薬の大建中湯を用いて、モルヒネの副作用の便秘を軽減できる科学的根拠が得られた。

E. 結語

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などへのアンケート調査、オピオイドとNSAIDs併用時の相互作用の解明の研究、モルヒネ代謝物M6Gの腸管運動への影響に関する研究などを行った。

医師が除痛困難であった体験（過去2年間のアンケートの回答から抽出）からがん疼痛治療のガイドラインのクリニカルセッション（CQ）を作成し、オピオイド治療のガイドラインを作成した。

塩酸モルヒネ水溶液を用いたレスキュードーズの使用実態を明らかにし、さらに薬剤管理業務（服薬指導の実施）や緩和ケアチーム介入による院内教育の効果が認めら

れた。このことは在宅医療や一般総合病院における緩和ケアチーム活動や医療者への薬剤指導・患者の教育などが大切であることが示唆された。また、新規にオキシコドンの使用実態と臨床上オピオイドローテーションの位置づけが必要であることが明らかにされた。今後、これらのデータを基にして、がん疼痛患者の除痛のアルゴリズムを完成させて、日常の臨床および在宅医療がん患者の疼痛治療の適正化への指針となるようにしたい。

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、「全く十分である」、「十分である」14%、「どちらとも言えない」26%、「不十分だ」「まったく不十分だ」60%となり、症状マネジメントに自信を持っていない医師の割合は6割であった。また、WHO方式の癌疼痛治療法の5つの基本原則である「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」、「強い痛みに対してはオピオイド鎮痛薬を最初から使用する」「副作用対策に十分配慮して使用する」という考え方を重視しない傾向がみられた。臨床上の問題としてはオピオイドの使用開始が遅れる可能性がある。

熊本県のホスピス緩和ケア病棟で死亡したがん患者数は増加しているが、在宅死数は増えていない。熊本市のかかりつけ医は、「在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所」の開設およびその診療所の医師と相談できるシステムの開始を期待している。在宅ホスピス緩和ケアにおいて生活を支えている多職種は、がん患者との関わりで対応が難しいと感じる項目として、「心のケア」、「家族のケア」、「疼痛」を選択した。疼

痛は、患者の身体と心の安らぎを損なうだけでなく、家族の不安や恐怖にも大きく影響すると思われる。今後、どの療養の場においても同質のホスピス緩和ケアが実施できるシームレスなケアを目指していくことが必要となる。そのためには、オピオイドの適正使用に基づく疼痛マネジメントからの取り組みが望ましいと考える。

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が多いことが分かった。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。

非ステロイド性抗炎症薬とオピオイドの中枢神経における相互作用を検討した結果、炎症性疼痛の発現は、COX-2阻害薬であるエトドラクならびにメロキシカムの繰り返し髄腔内投与によって著しく抑制されたのに対し、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛はそれらの薬物を繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。さらに、脊髄におけるインターロイキンならびに腫瘍壊死因子は、脊髄でのCOX-2の発現を誘導し、炎症性疼痛を発現させる可能性が明らかになった。

モルヒネ代謝産物の消化管運動障害に関する薬理学的検討を行った結果、モルヒネの便秘の誘発にモルヒネ代謝産物M6Gが深く関わっていることが示唆された。

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

- 1) T Fukui, K Hiraga, et al : Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan. JMAC (Japan Medical Association Journal) Vol48, No5, May. 216-223, 2005.
- 2) 武田文和、平賀一陽他：硫酸モルヒネ徐放錠使用中の癌患者に対する S-8117 (塩酸オキシコドン徐放錠) 切り替え後の臨床評価－第Ⅱ相臨床試験－。臨床医薬 21 (3) : 281-293, 2005.
- 3) 武田文和、平賀一陽他：癌患者の疼痛治療における S-8117 (塩酸オキシコドン徐放錠) と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験－第Ⅲ相臨床試験－。臨床医薬 21 (3) : 295-313, 2005.
- 4) 武田文和、平賀一陽他：S-8117の癌患者の痛みに対するオープンラベル試験－オピオイドナীব患者に対する有効性および安全性－第Ⅲ相臨床試験－。臨床医薬 21 (3) : 315-333, 2005.
- 5) Morita T, Adachi I: 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.
- 6) Morita T, Adachi I: Emotional

burden of nurses in palliative sedation therapy; Palliative Medicine 18:550-557, 2004.

- 7) Morita T, Adachi I: Physician-and Nurse-Reported Effects of Intravenous Hydration Therapy on Symptoms of Terminally Ill Patients with Cancer, J Palliative Med 7:683-693, 2004.
- 8) Morita T, MD, Adachi I, MD: Family Experience with Palliative Sedation Therapy for Terminally Ill Cancer Patients, J of Pain and Symptom Management, 557-565, 2004.
- 9) Morita T, Adachi I, Concerns of family members of patients receiving palliative sedation therapy, Support Care Cancer :885-889, 2004.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 安達 勇 高齢者における緩和医療がん看護9:39-43, 2004.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 志真泰夫、他：癌による症状への対策；消

化器症状への対策. コンセンサス癌治療

ヘルス出版、2004

厚生労働省・日本医師会 監修 がん緩和ケアに関するマニュアル 改訂第2版

18) 志真泰夫：痛み以外の身体症状のマ

ジメント. 日本ホスピス緩和ケア研究振興財団、2005

19) 志真泰夫：がん診療における医師の分業. ペインクリニック

Vol. 23. No. 3. 2002 ; 281-282. 真興交易

(株) 医書出版部

20) 志真泰夫 他：呼吸器疾患の緩和医療をめぐって. 呼吸. 21巻. 4号. 2002 ; 313-321. レスビレーションリサーチファンデーション

21) 高橋秀徳、志真泰夫 他：硫酸モルヒネ徐放性細粒の使用法と問題点.

ターミナルケア

Vol13. No1. 2003;23-27, 三輪書店

22) 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. Vol. 13. 増刊号. 2003 ; 60-65. 三輪書店

23) 土井千春、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 Vol. 13. No. 1. 2003 ; 5-10. 三輪書店

24) 志真泰夫：オピオイド鎮痛薬による痛みの現状と展望. がん患者と対症療法.

Vol. 14. No. 2. 2003 ; 6-11. メディカルレビュー社

25) 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.

第129巻. 第11号. 2003 ; 1723-1726.

26) 志真泰夫 他：補完代替療法のホスピス・緩和ケアにおける役割と問題点

緩和医療学. Vol. 5. No. 3. 2003 ; 225-228. (株) 先端医学社

27) 志真泰夫 他：緩和医療の現状と展望.

現代医療. Vol. 36. No6. 2004 ; 1168-1184. (株)

現代医療社

28) 村上敏史、志真泰夫 他：がん性疼痛治療薬：最近の動向. 看護技術. Vol150. No4 ; 11-14、2004, メディカルフレンド社

29) 志真泰夫 他：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

30) 鈴木将玄、志真泰夫：酢酸オクトレオチド. クリニカルプラクティス 24 (4) : 354-356、2005

31) 長岡洋人、志真泰夫：延命治療の差し控えと中止をめぐって. 緩和ケア 15 (2) : 125-128、2005

32) Kohara H, Shima Y. et.al : Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients

with dyspnea. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26(4):962-967

33) Akechi T, Shima Y. et.al : Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer.

Cancer 2004; 100(1):183-191.

34) 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.* 2004; 27(1):44-52

35) Morita T, Shima Y. et al : Emotional burden of nurses in palliative sedation therapy.

Palliat Med. 2004;18(6):550-557.

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

37) Morita T, Shima Y. et al : Measuring the quality of structure and process in end-of-life care from bereaved family perspective.

J Pain Symptom

- Manage.* 2004;27(6):492-501.
- 38) Morita T, Shima Y, et al : Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally cancer patients: a multicenter, prospective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(6):533-539.
- 39) Morita T, Shima Y, et al : Family-perceived distress about appetite loss and bronchial secretion in terminal phase. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(2):98-99.
- 40) Morita T, Shima Y, et al : Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. *Psychosomatics.* 2004;45(2):107-113
- 41) 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 Oncol.* 2004;22(10):1957-1965.
- 42) Miyashita M, Shima Y et. al : Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS=J). *Palliative and Supportive Care* 2:379-385, 2004
- 43) 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
- 44) Morita T, Honke Y et. al: Concerns of family members of patients receiving sedation therapy *Supportive Cancer Care*:12 885-889 , 2004
- 45) 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
- 46) 本家好文, 他 : 難治性疼痛とせん妄の関連が疑われた進行食道がんの1例 *広島医学* : 58 (8) 468-471 , 2005
- 47) 本家好文, 他 : がん疼痛マネジメントにおけるオキシコドン ーオキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実例 *がん患者と対症療法* : 16 (2) 27-32 , 2005
- 48) 本家好文放射線科医がはじめた緩和医療 *緩和医療学* : 7 (1) 83-86 , 2005
- 49) Narita M., Usui A., Narita M., Niikura K., Nozaki H., Khotib J., Nagumo Y., Yajima Y. and Suzuki T. : Protease-activated receptor-1 and platelet-derived growth factor in spinal cord neurons are implicated in neuropathic pain after nerve injury. *J. Neurosci.*, 25, 10000-10009 (2005).
- 50) Suzuki T., Nurrochmad A., Ozaki M., Khotib J., Nakamura A., Imai S., Shibasaki M., Yajima Y. and Narita M. : Effect of a selective GABAB receptor agonist baclofen on the μ -opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology*, 49, 1121-1131 (2005).
- 51) Narita M., Suzuki M., Narita M., Niikura K., Nakamura A., Miyatake M., Aoki T., Yajima Y. and Suzuki T. : Involvement of spinal metabotropic glutamate receptor 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. *J. Neurochem.*, 94, 1297-1305 (2005).
- 52) Yajima Y., Narita M., Usui A., Kaneko C., Miyatake M., Narita M., Yamaguchi T., Tamaki H., Wachi H., Seyama Y. and Suzuki T. : Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice. *J. Neurochem.*, 93, 584-594 (2005).

53) Suzuki M., Narita M., Narita M., Niikura K. and Suzuki T.: Chronic morphine treatment increases the expression of the neural cell adhesion molecule in the dorsal horn of the mouse spinal cord. *Neurosci. Lett.* (in press).

54) Suzuki M., Narita M., Nakamura A. and Suzuki T.: Role of gap junction in the expression of morphine-induced antinociception. *Eur. J. Pharmacol.*, (in press).

55) Suzuki M., Narita M., Narita M. and Suzuki T.: Chronic morphine treatment increases the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the mouse spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.*, (in press).

56) T. Nakamura, Suzuki T., et al.; Memory and learning-enhancing effect of Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, in mice; *J. Natural Medicines* 60, 64-67 (2006)

57) M. Suzuki, Suzuki T, et al.; Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to the anti-oxidative activities; *Biol. Pharm. Bull.* 28, 1438-1443 (2005)

2. 学会発表

1) 平賀一陽：日本におけるがん患者の除痛率の到達目標、日本床麻酔学会、神戸、学会、2006年6月1日

2) 矢島義識、成田 年、臼井あい子、成田道子、野崎博之、鈴木 勉：疼痛制御機構に関する研究（第 43 報）：慢性疼痛発現における脊髄内 PDGF の役割 日本ペインクリニック学会第 39 回大会、2005年7月

3) 吉田拓也、成田 年、矢島義識、成田道子、宮竹真由美、高木智絵、鈴木 勉：疼痛制御機構に関する研究（第 44 報）：神経因性疼痛下における

脊髄内ミクログリアの増殖 日本ペインクリニック学会第 39 回大会、2005年7月

4) 中島直弓、成田 年、矢島義識、宮竹真由美、南雲康行、鈴木 勉：疼痛制御機構に関する研究（第 45 報）：神経因性疼痛下における脊髄内電位依存性 Ca^{2+} チャネルの変化 日本ペインクリニック学会第 39 回大会、2005年7月

5) 中邨篤史、成田 年、尾崎雅彦、鈴木雅美、池上大悟、矢島義識、鈴木 勉：薬物依存の研究（第 414 報）：神経因性疼痛下における morphine および oxycodone 誘発抗侵害効果ならびに報酬効果発現機序の比較 第 113 回日本薬理学会関東部会、2005年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|---------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案 | なし |
| 3. その他 | なし |

オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 平賀 一陽 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部部长

研究要旨：

医師に対してのアンケート調査用紙の「除痛困難な体験について」を自由記載して頂く欄に記載されてあった内容から、がん疼痛治療のガイドラインのクリニカルセッション（CQ）を作成した。CQから文献検索、構造化抄録作成を行い、その構造化抄録をもとにオピオイド治療のガイドライン（案）を作成した。

A. 研究目的

過去2年間に実施した医師・看護師へのアンケート調査の結果、オピオイド投与時に文書を用いた服薬指導を実施すると、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ていた。したがって、がん患者の痛みを除去するためには、医療者がオピオイドの使用法に習熟し、患者に服薬指導を行うことが大切であることが判明した。昨年度は患者用オピオイド服薬指導書「痛み止めの薬の易しい知識」を作成したので、今年度は医療者用オピオイド適正使用のガイドラインを作成することを研究目的とした。

B. 研究方法

医師に対してのアンケート調査用紙の「除痛困難な体験について」を自由記載して頂く欄に記載されてあった内容から、がん疼痛治療のガイドラインのクリニカルセッション（CQ）を作成した。CQから文献検索、構造化抄録作成を行い、その構造化抄録をもとにオピオイド治療のガイ

ドライン（案）を作成した。対象になった医師アンケートの内容は、がんセンター・成人病施設、大学病院、がん診療施設、病院機能評価認定・研修病院、病院機能評価認定病院、緩和病棟の医師、及び在宅実践医師、地域医師会所属医師の回答から抽出した。

C. 研究成果

医師に対するアンケート調査用紙に記載された事柄を中心にクリニカルセッション（CQ：臨床疑問、表1）を作成した。フェンタニル貼付剤、オキシコドンが新たに発売されたので、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどのオピオイド治療に関するCQを中心に作成したがん疼痛治療のガイドラインを巻末に提示した。

D. 考察

日本緩和医療学会の「Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」¹⁾には、フェンタニル貼付剤、オキシコドンに関する記載がないので、医師

の疑問をまとめたCQの内容からがん疼痛に対するオピオイド治療への疑問が多いことが分かった。ガイドラインの必要性、作成手順²⁾ - ⁴⁾などもガイドラインに記載したので、それらの考察は省略した。

残薬の処理、在庫管理、休日・夜間の供給体制などを含めて、アンケートに回答して下さった医師たちは麻薬取扱いに困難さを感じていたが、今回のガイドラインはオピオイド使用法に限定した。また、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することにした。

E. 結語.

医師が除痛困難であった体験からがん疼痛治療のガイドラインのクリニカルセッション(CQ)を作成し、オピオイド治療のガイドラインを作成した。

F. 参考文献

- 1) 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編：「Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン」．真興交易医書出版部，東京，2000.
- 2) 中山健夫：EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイドブック．金原出版，2004.
- 3) 森実敏夫他：EBM実践のための医学文献評価選定マニュアル．ライフサイエンス出版，2004.

G. 研究発表

- 1) 平賀一陽：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。1-18, 2005. 03.

2) 平賀一陽：日本におけるがん患者の有痛率およびその鎮痛法の実態に関する研究－除痛率の到達目標の設定と在宅医療の現状に関する研究－。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。（主任研究者：平賀一陽）。19-42, 2005. 03.

1. 論文発表

1) T Fukui, K Hiraga, et al : Clinical Effectiveness of Evidence-based Guidelines for Pain Management of Terminal Cancer Patients in Japan. JMAC(Japan Medical Association Journal) Vol48, No5, May. 216-223, 2005.

2) 武田文和、平賀一陽他：硫酸モルヒネ徐放錠使用中の癌患者に対する S-8117（塩酸オキシコドン徐放錠）切り替え後の臨床評価－第Ⅱ相臨床試験－。臨床医薬 21（3）：281-293, 2005.

3) 武田文和、平賀一陽他：癌患者の疼痛治療における S-8117（塩酸オキシコドン徐放錠）と硫酸モルヒネ徐放錠との比較試験－第Ⅲ相臨床試験－。臨床医薬 21（3）：295-313, 2005.

4) 武田文和、平賀一陽他：S-8117の癌患者の痛みに対するオープンラベル試験－オピオイドナীব患者に対する有効性および安全性－第Ⅲ相臨床試験－。臨床医薬 21（3）：315-333, 2005.

2. 学会発表

平賀一陽：日本におけるがん患者の除痛率
の到達目標、日本床麻酔学会、2006. 06. 01.
神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし