

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15～17年度 総合研究報告書

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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

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

目次

I. 総合研究報告	
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	
(資料) 一オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン (案)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 - - - - -	79
III. 研究成果の刊行物・別刷 - - - - -	81

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 特殊病棟部部长

研究要旨：

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。

がん疼痛治療の実情をオピオイド鎮痛薬の投与頻度、除痛率、勤務する医師のがん疼痛治療への診療態度などの調査を実施して、がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬使用上の問題点を医師、看護師、薬剤師（調剤薬局を含む）の立場から抽出し、問題解決のためにホスピス・緩和ケア病棟で実施されているがん疼痛治療の技術などをもとに在宅医療で実践できるがん疼痛治療法を明確にすることを目的として研究を行った。

平成15年度の研究結果から、オピオイドの服薬指導の実施は除痛率を向上させることが判明したので、患者・家族用の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、アンケートを依頼した病院、在宅ケア実施医療機関に病棟数以上の部数を送付した。平成16年度の研究結果から、がん患者の除痛率を80%にすることを目標に服薬指導を推進させる必要があると判明した。平成17年度にはオピオイドによるがん疼痛治療のガイドライン（案）を作成した。緩和医療学会での討議を経て発刊の予定である。

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%、「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あまり持っていない医師の割合は6割であった。WHO方式癌疼痛治療法の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。

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、痛みが十分に緩和されている必要がある。そのためには、かかりつけ医が麻薬性鎮痛薬の処方に十分習熟していないことや、地域の麻薬性鎮痛薬の供給体制が不備なことといった課題がある。そこで平成15年度には、広島県内の訪問看護ステーションを対象として、がん患者の在宅医療の実態について調査した。

平成16年度には調査対象を全国10地域に拡大して、平成15年度と同様の訪問看護ステーションへの

調査を行った。さらに広島県内の保険薬局を対象として、麻薬性鎮痛薬の取り扱い状況を調査し、在宅におけるがん疼痛治療の問題点について検討した。平成17年度には、在宅緩和ケアを推進するために、地域の保険薬局で使用できるような麻薬性鎮痛薬に関するパンフレットを作成した。

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実施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。疼痛は、患者の身体と心の安らぎと併せて家族の不安や恐怖に大きく影響すると思われる。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可能なためには、オピオイドの適正使用に基づく疼痛マネジメントへの取り組みが必要であることが判明した。

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に関する動物実験において、モルヒネの脳室内投与により誘発される鎮痛作用は、シクロオキシゲナーゼ (COX)-1阻害薬であるモフェゾラクの脳室内前処置により有意に増強されたが、COX-2阻害薬であるエトドラクではそのような効果は全く認められなかった。また、モフェゾ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、モルヒネの鎮痛作用は有意に増強されたが、エトドラクとの併用では増強効果は全く引き起こされなかった。炎症性疼痛の発現は、COX-2阻害薬であり、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 (IL)ならびに腫瘍壊死因子 (TNF) 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因子であ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。一方、炎症性疼痛下の中脳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示唆された。以上の結果から、正常動物においては脳内のCOX-1を阻害することにより、モルヒネの鎮痛作用が増強されることが明らかとなった。また、炎症性疼痛発現には脊髄ならびに脳内におけるCOX-2が重要な役割を果たしており、炎症性疼痛下でのNSAIDsによるモルヒネ鎮痛作用の増強効果は、脳および脊髄におけるCOX-2の阻害作用に起因している可能性が示唆された。

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	井田 栄一	熊本ホームケアクリニック
安達 勇	静岡県立静岡がんセンター	管理者・院長
緩和医療科 部長	本家好文	県立広島病院 緩和ケア科
志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院	部長
緩和医療科 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

1. がん疼痛治療の現状調査と問題解決の ためのガイドラインの作成

全国のがんセンター・成人病施設、大学
病院、がん診療施設などに入院中のがん患
者の有痛率、除痛率、及び医師の診療態度
のアンケート調査を行い、がん疼痛治療が
推進されていない原因となる問題点を抽出
した。平成16年度は在宅医療に従事して
いる医師に対して同様の調査を行った。1
7年度は文献的検討を行い、がん疼痛治療
のガイドラインの改訂を行うことが目的目
的である。

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

①緩和医療における症状緩和のうちでも、
がん疼痛のコントロールが最も大切なスキ
ルとされているので、速放性モルヒネのレ
スキュードーズの使用実態を調査検討する
こと、②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
療方法を開発するために、静岡県がんセン
ター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の可能性が高い補助薬
について前向き試験に移行する基本情報を
収集すること、③これらの情報と研究者の
経験を踏まえて種々の病態に伴う除痛アル
ゴリズム案を作成することで研究目的で
ある。

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
とが目的である。

4. 在宅緩和ケアにおけるオピオイド使用 の普及に関する研究

在宅緩和ケアの推進を阻む要因として、
地域の医療機関、かかりつけ医、訪問看護
ステーション、保険薬局などの連携が十分
できていないことがある。また、かかりつ
け医や訪問看護師などががん患者の疼痛治
療に必要な麻薬性鎮痛薬を使用するための
十分な知識や経験を持っていないことや、
麻薬性鎮痛薬の管理が厳しくて煩雑なため
に、かかりつけ医が保有したがないとい
う問題点もある。本研究では、訪問看護ス
テーション、保険薬局などの関連医療機関
などを通じて在宅でのがん疼痛治療の実態
を調査し、在宅緩和ケアにおける麻薬性鎮
痛薬使用の現状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
療が可能となって、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
した。

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

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条件を調査することが
研究目的である。

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

臨床において非ステロイド性抗炎症薬
(non-steroidal anti-inflammatory drugs:

NSAIDs) とオピオイドの併用による相互作用に関する詳細な機序、特に中枢性の機序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、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。また、臨床の場合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成し、炎症性疼痛下におけるモルヒネとNSAIDsの併用効果について検討することが研究目的である。

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。この便秘の発生に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する事が研究目的である。

B. 研究方法

1. がん疼痛治療の現状調査と問題解決のためのガイドラインの作成

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記載内容は、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、及び在宅医療実践医師、地域医師会所属医師の回答から抽出した。

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

1) レスキュードーズの適正使用についての調査は、①フェンタニルのレスキュードーズについては、静岡県がんセンター緩和ケア病棟に入院したがん疼痛を有する患者を対象に後ろ向き調査を行った。②塩酸モルヒネのレスキュードーズについては、同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同センター内でモルヒネ、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、オキシコンチンはモルヒネの1.5倍として換算した。

2) フェンタニル持続皮下注射施行症例の検討の対象と方法の調査としては、同緩和ケア病棟にて死亡した患者のうち、フェンタニル持続注射を実施した患者を対象とし、rotationの理由、先行オピオイドの種類、量、フェンタニル開始量、最大量、投与期間、在院期間に関してレトロスペクティブな調査を実施した。

3) がん疼痛に対する補助薬の治療効果に

についての検討のために緩和ケア病棟に入院して死亡した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。

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た。平成15年に実施した在宅医療実践医師の診療態度と比較・検討をした。

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

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、痛みが十分に緩和されている必要がある。そのためには、かかりつけ医が麻薬性鎮痛薬の処方にも十分習熟していないことや、地域の麻薬性鎮痛薬の供給体制が不備なことといった課題がある。そこで平成15年度には、広島県内の訪問看護ステーションを対象として、がん患者の在宅医療の実態について調査した。平成16年度には調査対象を全国10地域に拡大して、平成15年度と同様の訪問看護ステーションへの調査を行った。さらに広島県内の保険薬局を対象として、麻薬性鎮痛薬の取り扱い状況を調査し、在宅におけるがん疼痛治療の問題点について検討した。

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

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。③在宅ホスピス緩和ケアに関係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。

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（東京実験動物（株））を用いた。起炎症物質であるCFAの足蹠皮下投与による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発現に及ぼすNSAIDsの影響を検討した。

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. 研究結果

1. がん疼痛治療の現状調査と問題解決のためのガイドラインの作成

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

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. 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

1) レスキュードーズの研究：①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の検討の結果として、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（VAS6.3→3.1）が示された。ただし、嘔気・嘔吐、眠気や口渴などの有害事象が少数に認められた。

2) レスキュードーズの使用実態と適正使用の検討結果

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。

3) 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であった。

4) 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、①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、他は肝腎機能などの低下が理由であった。②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。

5) がん疼痛に対する補助薬の治療効果は、①塩酸リドカイン86例の使用実態としては各種がん患者の腹痛を伴うがん疼痛32例、神経因性疼痛30例、嘔吐を伴う腹満12例などに投与した結果、有効が62%に達していた。有害事象は眠気23%が主で特に重篤な副作用で中断された症例はみられなかった。②塩酸ケタミン46例の使用実態としては神経因性疼痛30例、腸閉塞に伴う強い腹痛8例などに投与した結果、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%、吐気20%が認められた。③腸管機能低下に伴う嘔吐、腹痛に対する酢酸オクトレオチドの効果は50%の症例に改善が認められた。有害事象は特に認められなかった。

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

①有効回答者数は377名（有効回答率：9%）であったが、今回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調査では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割とい

う結果で、前回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、痛みの評価、オピオイドの使用に関する認識、オピオイドの説明について前回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、「痛み治療の倫理」に関しては「患者は痛み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調査に比べると有意に少なかった。

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のオピオイド鎮痛薬が効くことが多い」、「モルヒネなどの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調査と今回調査で比較した。「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を送ることができる」を支持する医師は前回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使用の普及に関する研究

1) 平成15年度研究結果

平成15年度の研究として、広島県の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て、以下のような結果を得た。

①回答のあった90施設の内74施設が24時間対応可能な体制を組んでいた。

②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%)であったが、そのうち45施設は年間にケアした患者は5名以下であり、最も多く看取った施設で23名という結果であった。

③在宅ケアの経験のある72施設のなかで60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40施設で経験していた。

④在宅でのモルヒネ持続皮下注射は72施設中10施設が体験しているだけであり、持続静脈注射によるモルヒネ投与を経験した施設も12施設にとどまっていた。

2) 平成16年度研究結果

広島県内の保険薬局に対するアンケート調査の結果、以下のような結果を得た。

①麻薬管理上の問題点としては、経営面に影響のある余剰在庫に関する記載が多かった。

②管理上の問題点として、金庫の必要性や盗難の不安も大きいことが分かった。

③処方する医師からの情報が処方箋からの情報しかないために、的確な服薬指導が困難であるという指摘もあり、病名や麻薬をどのように説明しているのかなどの情報を求める声も多かった。

④在宅緩和ケアに対する意見としては、薬剤師として患者と向き合うことへの不安が大きいという意見が多かった。

⑤在宅緩和ケアは必要なことであるという認識も高く、在宅緩和ケアを担う医療チームの一員として協力していきたいという声も多かった。患者の自宅に薬剤を持参し服薬指導も行いたい、マンパワーの面から現実には困難なことが多いとの指摘もあった。

⑥処方箋上だけの情報に限らず、医師間でやりとりされるような患者情報も必要であるとの意見も多かった。

3) 平成17年度研究結果

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た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。

①在宅末期がんのケアを経験したことのあつた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施設という順が多かった。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であった。

②訪問看護ステーション看護師とかかりつけ医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つた。

③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つた。また、在宅で看取つたがん患者数は357名という結果であつた。

④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%)という結果であつた。

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
①2005年にホスピス緩和ケアでの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)であつた。

②熊本市内におけるかかりつけ医への調査結果では、「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つたのは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つた。また、在宅ホスピス緩和ケアを専門的に担当する診療所の医師と相談できるシステムがあつた方がよいと答えたのは75.8%であつた。

③在宅ホスピス緩和ケアに関する多職種の調査結果の中では、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。

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
正常動物における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COX阻害薬であるインドメタシンおよびCOX-1に選択性の高い阻害薬であるモフェゾラクの脳室内前処置により有意に増強された。炎症性疼痛モデルを作成した6時間後の脊髄では、COX-1のmRNA量に変化は認められなかったものの、COX-2のmRNA量が著明に増加した。坐骨神経結紮により引き起こされる神経障害性疼痛は、これらのCOX-2阻害薬を繰り返し髄腔内投与しても全く抑制されなかった。

一方、COX-2の上流に位置し、COX-2の発現を調節するインターロイキンの特異的抗体ならびに可溶性腫瘍壊死因子（TNF）受容体の抗体様分子を繰り返し髄腔内投与し、炎症性疼痛発現に及ぼす影響について検討した。その結果、IL-1に対する特異的抗体ならびに可溶性TNF受容体に対する抗体様分子を繰り返し髄腔内に投与し、脊髄におけるIL-1ならびにTNFを介したシグナル伝達を遮断することにより、CFAの足蹠皮下投与による炎症性疼痛の発現は有意に抑制された。さらに、IL-1ならびにTNF自体を正常マウスの髄腔内に投与することにより、COX-2の発現および疼痛反応が引き起こされるか否かについて検討したところ、IL-1ならびにTNFの単回髄腔内投与により、COX-2の発現は対照群と比較して有意に増

加し、さらには投与後5日以上も持続する痛覚過敏反応が観察された。

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

M6G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。

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、モルヒネ代謝産物M6G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、出版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、アンケート調査の回答に記載された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るが、今回のガイドラインの改訂作業はオピオイド使用法の内容に限定した。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。

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では、レトロスペクティブな研究であるが、塩酸モルヒネからフェンタニルへのローテーションの実態、有効性を明らかにした。また塩酸モルヒネ製剤のレスキュードーズの適正使用についても明らかにした。また、平成16年度研究で鎮痛補助薬である塩酸リドカイン、塩酸ケタミン、酢酸オクトレオチドなどの忍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。平成17年度は静岡県立がんセンターにおける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となり、それらの役割の重要性が明確になった。

これらの結果を踏まえて、①塩酸リドカイン静脈注射と皮下注射による腹部症状に対する前向き第1相研究を行っている。可能であれば、それらの結果をまとめて多施設による臨床第2相研究を計画している。静岡県立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

オ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薬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。

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では、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群で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」、「全く不十分」をあわせて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。

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。

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の研究では、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。

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では、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ことが判明した。熊本県で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る。しかし、2005年は計497人と増加はなく、在宅死の患者数は始動してからこの12年間で大きく変化していないことが問題である。

熊本市におけるかかりつけ医の調査によって、在宅ホスピス緩和ケアに専従する診療所を期待し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った。上手な介護保険の利用は、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られる。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。

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では、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が増強されることが明らかとなった。

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が示唆されている。そのため、正常動物において認められたCOX-1阻害薬の併用によるモルヒネの鎮痛作用の増強効果は、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、正常状態におけるCOX-1阻害薬によるモルヒネの鎮痛作用の増強効果には、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。このように、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。

炎症性疼痛下におけ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ところ、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阻害薬であるエトド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ゾ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、モフェゾ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、炎症性疼痛下におけるNSAIDsによるモルヒネの鎮痛作用の増強効果は、脳および脊髄において発現・誘導されたCOX-2の阻害作用に起因している可能性が示唆された。

COXを介して産生されるPGのうち、PGE2とPGI2は特に痛みに関与するPGであることが知られている。一方、炎症性疼痛モデルの脊髄ではCOX-2の発現量が増加することを見出していることから、脊髄におけるCOX-2/PG経路が炎症性疼痛発現に関与している可能性が示唆される。

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. 結論

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の適正使用のためには臨床的、基礎的研究が必要である。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、モルヒネ代謝産物M6Gの腸管運動への影響に関する研究などを行った。

1. がん疼痛治療の現状調査と問題解決のためのガイドラインの作成

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（案）を作成した。

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

1) 平成15年度の研究ではオピオイド、特に塩酸モルヒネからフェンタニルへのローテーションの実態、有効性を明らかにした。また塩酸モルヒネ製剤のレスキュードーズの適正使用について明らかにした。

2) 平成16年度研究で鎮痛補助薬である塩酸リドカイン、塩酸ケタミン、酢酸オクトレオチドなどの忍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。

3) 平成17年度の研究では、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た。特に薬剤指導業務指導や緩和ケアチーム介入による院内教育の効果の有効性を認めた、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などが大切であることが示唆された。

今後、これらのデータを基にして、がん疼痛患者への除痛のアルゴリズムを完成させて、日常臨床および在宅治療がん患者への除痛治療の適正化への指針となるようにしたい。

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

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。

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

平成16年度には調査対象を全国10地域に拡大して、平成15年度と同様の訪問看護ステーションへの調査を行った。さらに広島県内の保険薬局を対象として、麻薬性鎮痛薬の取り扱い状況を調査し、在宅におけるがん疼痛治療の問題点について検討した。平成17年度には、在宅緩和ケアを推進するために、地域の保険薬局で使用できるように、麻薬性鎮痛薬に関するパンフレットを作成した。

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

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構築を期待していることが判明した。在宅ホスピス緩和ケアにおいて生活を支える多職種は、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と併せて家族の不安や恐怖に大きく影

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への取り組みが望ましいと考える。

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

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、炎症性疼痛下における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。

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. 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

がん疼痛治療におけるオピオイドの適正使用に関する研究

—オピオイドによるがん疼痛治療ガイドライン（案）—

1. はじめに（背景）

- 1) 日本緩和医療学会ガイドラインとその有効性
- 2) 世界中のガイドライン作成状況及び systematic review の状況
- 3) がん疼痛治療の臨床試験の問題点
- 4) WHO 癌疼痛治療ラダーの遵守について

2. がん疼痛治療ガイドライン改定の必要性

3. がん疼痛治療ガイドライン改定の手順

- 1) 臨床的な問題点を Guideline Question(Clinical Question)として示す
- 2) 文献検索及び文献の選択
- 3) 構造化抄録の作成
- 4) 推奨の作成

4. 推奨(recommendation)案の作成

- 1) 中等度以上のがん疼痛に対する開始オピオイド製剤の選択
- 2) オピオイド製剤のタイトレーション
- 3) 維持療法としてのオピオイド製剤の選択
- 4) オピオイド投与開始からの NSAIDs 投与の是非
- 5) 臨時追加投与（レスキュー）の投与量の設定
- 6) 他のオピオイドへの変更（オピオイド・ローテーション）
- 7) 投与経路
- 8) 製剤的特徴

5. 終わりに

6. 引用文献リスト

7. 引用文献構造化抄録（抜粋）

1. はじめに（背景）

1) 日本緩和医療学会ガイドラインとその有効性

日本緩和医療学会では、医療専門職ががん疼痛治療に難渋している現状を改善するために、「EBM（Evidence-Based Medicine）に則ったがん疼痛治療の実践的なガイドライン」が必要であると判断し、1996年より内科医、外科医、放射線科医、麻酔科医、看護師及び薬剤師の各専門職で「がん疼痛治療ガイドライン作成委員会」を組織し、ガイドラインの作成に着手した。

1999年にガイドラインは完成し、2000年6月に真興交易（株）医書出版部から「Evidence-Based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン」として出版された。

このガイドラインの有効性に関しては、厚生科学研究費による多施設共同臨床試験によるガイドライン配布前と配布後のがん疼痛治療法と疼痛の程度及び副作用を比較するBefore-After試験で評価を行った結果、①モルヒネ経口の頻度(12.8%→24.5%, P=0.004)やNSAIDsの使用頻度(30.5%→50.0%, P=0.001)が増加したが、モルヒネ注射の使用頻度(15.3%→6.6%, P=0.022)が減少したこと、②ガイドライン配布後では配布前に比較して疼痛を訴えない例が多かったこと(14.7%→8.8%, P=0.036)、③便秘(23.1%→11.8%, P=0.05)、吐き気(14.9%→5.7%, P=0.03)、眠気(26.5%→9.5%, P<0.01)などの副作用が配布後に有意に減少することが認められた(文献001, エビデンスレベル2c)。

同時に実施した入院がん患者の疼痛実態に関する看護師へのアンケート調査の結果、①末期がん患者の有痛率（配布前67%、配布後66.7%）は配布前後で差は認められなかったが、除痛率は配布前の59.8%から配布後は66.7%と上昇していた、②経口モルヒネの使用率は配布前の47.8%から配布後は62%と多く使用されるようになっていた、③末期がん患者の経口モルヒネによる除痛率は配布前の47.8%から配布後は62.0%と上昇していた(文献002, エビデンスレベル2c)。

すなわち、本ガイドラインを遵守することで、がん疼痛治療の処方内容が変わり、除痛率が改善すると同時に副作用発現頻度が低下し、がん疼痛治療が適正化されることが示されたと言える。

日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドラインの推奨数(recommendation)とエビデンスの質を表1に示した。本ガイドラインはEvidence-Based Medicine(EBM)の手順に従ったが、ランダム化比較試験の結果に基づく推奨は28.4%しかなく、むしろ質が良いとは言えないエビデンスを中心にしたconsensus-based medicineの色彩が強い。このような良質なエビデンスが少なくても、内科医、外科医、放射線科医、麻酔科医、看護師及び薬剤師の各専門職がEBMの手順に従って体系的に合意したガイドラインであれば、がん疼痛治療の適正化の可能性を示したと言える。

表 1. 日本緩和医療学会がん疼痛治療ガイドラインの推奨数とエビデンスの質

項目	推奨数	A	B	C	D	E	備考
アセスメント	6	1		2		3	ベッドサイドでの記録
NSAIDs	6	2				4	副作用回避(併用, PG 投与)
弱オピオイド	6	3	1	2			投与回数, NSAIDs の併用, 投与量
強オピオイド	18	6	2	3	2	5	モルヒネ使用, 非経口投与, 硬膜外, オピオイドの変更, その他
副作用対策	8	2				6	眠気(メチルフェニデート), 搔痒感(オンダンセトロン)
鎮痛補助薬	9	3		3		3	糖尿病性神経因性疼痛(アミノトリプチリン, 抗痙攣薬), ビスフォスフォネート
放射線	6	1		2		3	放射線照射による骨転移痛緩和
神経ブロック	3	1				2	膵臓がんに対する腹腔神経叢ブロック
外科	5			2		3	
合計	67	19	3	14	2	29	

(エビデンスの質の分類) A: ランダム化比較試験による, B: 非ランダム化比較試験による, C: 症例報告以外の臨床研究による, D: 症例報告, E-1: オースドックスな教科書, AHCPR などのガイドラインに記載, E-2: 複数の専門家が総説に記載, 複数の専門家の勧告及び本委員会の合意, E-3: 専門家の個人的な意見

2) 世界中のガイドライン作成状況及び Systematic Review の状況

最近, がん疼痛治療に関する体系的レビュー(Systematic Review)が Cochrane 共同研究などから報告されている(表 2)。しかし, がん疼痛に対する経口モルヒネの有効性, NSAIDs との併用効果, オピオイドの変更に関する臨床試験は症例数が少なく, 研究対象や効果指標が試験によって異なることから, メタ分析などの定量的な解析が出来ず, 定性的な体系的レビューとなっており, ガイドラインには大きな影響を与えていない。

日本緩和医療学会のがん疼痛治療ガイドライン作成の前には, 1986 年に発刊された世界保健機関(WHO)の「癌の痛みからの解放」, 1994 年に出版された AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)の「Management of Cancer Pain」のみであり, それらは WHO が提唱したがん疼痛治療をベースにするものであった。

表 2. がん疼痛に対するオピオイド投与の体系的レビュー

① がん疼痛に関する経口モルヒネ

Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM, Oral morphine for cancer pain, The Cochrane Database of Systematic Review, CD004846, 2003

② オピオイドの変更

Quigley C, Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability, The Cochrane Database of Systematic Review, CD004847, Issue 3, 2004

③ オピオイドと NSAIDs の併用

McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB, NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain, The Cochrane Database of Systematic Reviews, CD005180, 2005

④ オピオイドタイトレーション

Davis MP, Weissman DE, Arnold RM, Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic evidence-based review. J Palliat Med. 2004 Jun;7(3):462-8.