

Kotliska-Lemieszek A, Slatkin NE, Mercadante S, McQueen AL)、中には RCT も存在する (Mercadante S, Yang CY)。しかし、いずれも小規模試験であることや、投与方法にかなりばらつきが大きいことや実際の臨床での使用状況と異なるなど、エビデンスとして十分に満足できるものではない (Bell R, Bell RF)。

CQ5：オピオイドは、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：B

介入の有効性：神経障害性疼痛に対するオピオイドの有用性は不十分ながら示されている。

がん性疼痛の場合には、神経障害性疼痛＝オピオイドが効きにくい痛みというイメージが強いが、これは決してオピオイドが神経障害性疼痛に効かないことを意味しているわけではない (Lussier D, Martin LA)。非がん性の神経障害性疼痛についてのオピオイドの有用性についてはすでに示されている (Eisenberg E)。がん性疼痛においては、非がん性疼痛のように純粋な神経障害性疼痛は少ない (Caraceni A, Manfredi PL) ことから、WHO方式によるオピオイド投与が鎮痛補助薬に先行することが多く、がん性の神経障害性疼痛を特に対象としたオピオイドの有用性についての評価は難しい。一般的には、オピオイドはがん性の神経障害性疼痛に対してある程度の鎮痛効果を認めつつも、タイトレーションに伴って相対的に副作用とのバランスが問題となることから、ここに鎮痛補助薬の併用の意義があるものと考えられている (Lussier D, Hanks GW)。

CQ6：鎮痛補助薬は組み合わせて使用することは、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か？

推奨のレベル：C

介入の有効性：鎮痛補助薬を組み合わせて使用することによる有用性についてのエビデンスは不十分である。

様々な鎮痛補助薬の併用使用は実際には広く行われているものの、この有用性を支持できる臨床試験はこれまでのところ存在しない。一般的な併用方法としては、まず一剤を少量から開始、効果と副作用のバランスを考慮しながら増量・調節し、それでも鎮痛効果が不十分な場合には他剤併用を考慮する (Lussier D, Lussier D, Dworkin RH)。また、再評価の段階で有用性がないと判断される場合には、その薬剤は原則として中止する。併用する薬剤の選択については、使用中の薬剤とは薬効分類上異なるクラスの薬剤 (例えば、抗けいれん薬を使用している場合には、次は抗うつ薬から選択、など) を適宜選択・併用していくことが推奨されてきた (WHO, AHCPR, 9, Wall PD, Twycross R, 日本緩和医療学会)。しかし近年では、エビデンスレベルの高い順に選択していく方法や、受容体レベルでの作用機序は異なるという観点から同じクラスの薬剤群の中で併用する (例えば、抗けいれん薬をすでに使用していても、別

の抗けいれん薬をさらに併用、など) ことも提唱されるようになってきている。いずれにせよ、その有用性に関する評価は今後の課題である (Davis MP、Finnerup NB、Beydoun A)。

<推奨のレベル>

- A : 強く支持する根拠がある
- B : 中等度の強さの根拠がある
- C : 弱い根拠しかない
- D : 全く、またはほとんど根拠がない

<文献>

<CQ 1 : 抗けいれん薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か? >
非がん性疼痛

Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;2(05-25-2005) (抗けいれん薬 1) (1a)

McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al: Anticonvulsant drugs for management of pain: A systematic review. BMJ 1995;311:1047-52 (旧疼痛ガイドライン A) (1a)

カルバマゼピン

Wiffen P, McQuay H, Moore RA, et al: Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;2(05-22-2006) (抗けいれん薬 3) (1a)

Bhatia MT: Anticonvulsant alone in the relief of cancer pain. J Indian Med Assoc 1992;90:301-2 (4e)

フェニトイン

Chang VT: Intravenous phenytoin in the management of crescendo pelvic cancer-related pain. Pain 1997;13:238-40 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

Yajnik S, Singh GP, Singh G, et al: Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:209-13 (1b)

クロナゼパム

Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A, et al: Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1073-4 (抗けいれん薬 4) (4d)

Bartusch SL, Sanders JB, D'Alessio JG, et al: Clonazepam for the treatment for lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain* 1996;12:59-62 (抗けいれん薬 5) (4e)

バルプロ酸

Hardy JR, Rees EA, Gwilliam B, et al: A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;3:204-9 (4a)

ギャバペンチン

Wiffen P, McQuay H, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(08-23-2006) (抗けいれん薬 2) (1a)

Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34 (1b)

Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-17 (抗けいれん薬 8) (1b)

Ross JR, Goller K, Hardy J, et al: Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: A prospective, open-label study. *J Palliat Med* 2005;8:1118-26 (抗けいれん薬 6) (4a)

Caraceni A, et al Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17: (抗けいれん薬 7) (4a)

Oneschuk D, al-Shahri MZ: The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *J Palliat Care* 2003;19:185-7 (4f)

Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al: Efficacy of gabapentin in the management of

chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer* 2007;110:2110-8 (1a)

Chandler A, Williams JE: Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:82-6 (4d)

Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I: Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:183-9 (1b)

Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, et al: Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother* 2002;14:214-9 (4a)

<CQ2 : 抗うつ薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か?>
非がん性疼痛

Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(05-25-2005) (抗うつ薬1) (1a)

McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27 (1a)

Sindup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400 (1a)

三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、アモキサピンなど)

Ventafriida V, Bonezzi C, Caraceni A, et al: Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Italian J Neurological Science* 1987;8:579-87 (抗うつ薬3) (1b)

Walsh TD: Controlled study of imipramine and morphine in chronic pain due to advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:237 (1b)

Panerai AE, Bianchi M, Sacerdote P, et al: Antidepressants in cancer pain. *J Palliat Care* 1991;7:42-4 (5)

Magni G, Arsie D, De-Leo D, et al: Antidepressants in the treatment of cancer pain. A

survey in Italy. *Pain* 1987;29:347-53 (4f)

Peter C, Watson N: Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:392-405 (旧疼痛ガイドライン E-3) (5)

Eija K, Tiina T, Pertti NJ: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1995;64:293-302 (旧疼痛ガイドライン C) (1b)

Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, et al: Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2001;40:745-50 (1b)

Mercadante S: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: A randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002;88:239-42 (抗うつ薬 2) (1b)

Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;51:1166-71 (抗うつ薬 4) (1b)

< CQ3 : 抗不整脈薬は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か? >

Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al: Systematic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(12-14-2005) (抗不整脈薬 1) (1a)

リドカイン

Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ, et al: Systemic local anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic reviews. *Eur J Pain* 1998;2:3-14 (抗不整脈薬 6) (1a)

Brose WG, Cousins MJ: Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991;45:145-8 (抗不整脈薬 2) (4e)

Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, et al: Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatients hospice chart review. *J Palliat Med* 2004;7:660-7 (抗不整脈薬 4) (4e)

Nagaro T, Inoue H, Fujitani T, et al: The efficacy of intravenous lidocaine on various

types of neuropathic pain. *Masui* 1995;44:862-7 (4a)

Devulder JE, Ghys L, Dhondt W, et al: Neuropathic pain in a cancer patient responding to subcutaneously administered lignocaine. *Clin J Pain* 1993;9:220-3 (4e)

Galer BS, Harle J, Rowbotham MC: Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:161-7 (旧疼痛ガイドライン D) (4a)

Massey GV, Pedigo S, Dunn NL, et al: Continuous lidocaine infusion for the relief of refractory malignant pain in a terminally ill pediatric cancer patient. *J Palliat Hemat/Oncol* 2002;24:566-8 (4e)

Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al: A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:138-40 (旧疼痛ガイドライン A) (1b)

Elleman K, Sjogren P, Banning A, et al: Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989;5:291-5 (抗不整脈薬 5) (1b)

その他の抗不整脈薬 (メキシレチン、フレカイニド)

Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, et al: Pilot study evaluating local anesthetics administered systematically for treatment of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:112-7 (抗不整脈薬 3) (4a)

Sinnot C, Edmonds P, Cropley I, et al: Flecainide in cancer nerve pain. *Lancet* 1991;337:1347 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

<CQ4 : ケタミン (NMDA 受容体拮抗薬) は、がん性の神経障害性疼痛を持つ患者に対して、有用か?>

Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA: Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:358-73 (5)

Lloyd-Williams M: Ketamine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:79-80 (ケタミン 6) (4e)

Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E, et al: High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:405-7 (ケタミン 5) (4e)

Bell RF: Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999;83:101-3 (ケタミン 12) (4e)

Jackson K, Ashby M, Martin P, et al: 'Burst' ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:834-42 (ケタミン 4) (4a)

Oshima E, Tei K, Kayazawa H, et al: Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can J Anaesth* 1990;37:385-6 (ケタミン 7) (4a)

Ogawa S, Kanamaru T, Noda K, et al: Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *Pain Clin* 1994;7:125-9 (ケタミン 13) (4a)

Fine PG: Low dose ketamine in the management of opioid non-responsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:296-300 (ケタミン 8) (4e)

Clark JL, Kalan GE: Effective treatment of severe cancer pain of the head using low dose ketamine in an opioid tolerant patient. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:310-4 (ケタミン 9) (4e)

Mercadante S, Lodi F, Sapio M, et al: Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:564-8 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

Mercadante S: Ketamine in cancer pain. *Palliat Med* 1996;10:225-30 (旧疼痛ガイドライン E-3) (5)

Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, et al: The effect of ketamine on phantom pain: A central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77 (旧疼痛ガイドライン C) (1a)

Stannard CF, Porter GE: Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993;54:227-30 (旧疼痛ガイドライン D) (4e)

Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body, JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93 (ケタミン 3) (4a)

Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med* 2005;8:49-57 (ケタミン 2) (4d)

Okon T: Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007;10:493-500 (4e)

Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E: Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain & Palliat Care Pharmacotherapy* 2007;21:7-14 (5)

Chung WJ, Pharo GH: Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an outpatients. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:2-5 (4e)

Sen S, Aydin ON, Aydin K: Beneficial effect of low-dose ketamine addition to epidural administration of morphine-bupivacaine mixture for cancer pain in two cases. *Pain Med* 2006;7:166-9 (4e)

Akin-Takmaz S, Inan N, Gunal S, et al: Ketamine combined with morphine for the management of cancer pain in a patient with meperidine tolerance and addiction. *Agri Dergisi* 2005;17:44-7 (4e)

Kotliska-Lemieszek A, Luczak J: Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:100-2 (4e)

Slatkin NE, Rhiner M: Ketamine in the treatment of refractory cancer pain: case report, rationale, and methodology. *J Support Oncol* 2003;1:287-93 (4e)

Mercadante S, Villari P, Ferrera P: Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:302-5 (4e)

McQueen AL: Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Annals Pharm* 2002;36:1614-9 (4e)

Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al: Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-51 (ケタミン 11) (1b)

Bell R, Eccleston C, Kalso E: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2(01-20-2003) (ケタミン 1) (1a)

Bell RF, Eccleston C, Kalso E, et al: Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867-75 (ケタミン 10) (1a)

<CQ 5 : オピオイドは、臨床において神経障害性疼痛 に効かないのか>

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91 (5)

Martin LA, Hagen NA: Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99-117 (5)

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;3:CD006146 (1a)

Caraceni A, Portenoy RK: An international survey of cancer pain characteristic and syndromes. *IASP Task Force on Cancer Pain. Pain* 1999;82:263-74 (4f)

Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, et al: Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-8 (4f)

Hanks GW, Forbes K: Opioid responsiveness. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41:154-8 (5)

<CQ 6 : 鎮痛補助薬は、組み合わせて使用するのか>

Lussier D, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in pain management. *Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd Edition Oxford University Press* 2003:349-78 (旧疼痛ガイドライ

ン E-1) (E)

Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91 (5)

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34 (5)

World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO, 1986 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Agency for Health Care Policy and Research, U.S. department of health and human services public health service: *Management of cancer pain. Clinical guideline N.9, AHCPR Publication N 94-0592*. Rockville, MD, 1994 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Wall PD, Melzack R: *Textbook of Pain*. Fourth Edition. 1999 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Twycross R, Wilcock A: *Symptom management in advanced cancer*. Third Edition 2001 Radcliffe Medical Press. 2002:p55 (旧疼痛ガイドライン E-1) (5)

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* 日本緩和医療学会 真興交易株式会社医書出版部 2000:80-91 (旧疼痛ガイドライン E-1) (E)

Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al: Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6:696-704 (5)

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305 (1a)

Beydoun A, Backonja MM: Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S18-30 (5)

資料 7

放射線治療ガイドライン

放射線治療ガイドライン

(担当者)

清水 わか子	君津中央病院放射線治療科	部長
内田 伸恵	島根大学医学部放射線医学講座 (がん放射線治療教育学)	教授
岸 和史	和歌山医科大学放射線医学教室	准教授
熊野 智康	金沢大学医学部附属病院放射線科	助教

<概論>

症状緩和の放射線治療(以下、姑息的放射線治療)について、有痛性骨転移を除いては Randomized clinical trial (RCT) などのエビデンスレベルの高い論文が大変少ない。また一般的な放射線治療の専門書では個々の照射方法等について詳細に述べられているが、治療方針決定や最適な照射方法についての記載は少ない。その原因として姑息的放射線治療の持つ大きな多様性が考えられる。

「症状緩和」治療は決して根治的治療を否定するものではない。特に疾患の診断・治療過程の早い段階での緩和医療の導入が望まれている今、この点は重要である。放射線治療においては、一時的に腫瘍を小さくせたり腫瘍の増大を食い止めたりすることによる症状緩和から、長期生存の可能性や根治も目的とした腫瘍の局所制御までの目標設定が可能である。この治療の目標に応じて治療範囲の設定や線量及び治療に要する期間も異なるため、多くのきめ細かい配慮が必要である。また、放射線治療による症状緩和が得られ全身状態が改善した場合などでは、治療方針が変更されることもある。

姑息的放射線治療の対象となるのは、局所症状を有する、或いは症状発現の可能性のある悪性腫瘍の患者で、禁忌 (contraindication) はほとんど無いと考えてよい。一般的な姑息的放射線治療は照射線量も少ないため、根治的治療が不可能な全身状態の悪い患者や合併疾患のある患者でも施行できる。姑息的放射線治療の効果出現までの予後が期待されない患者や終末期の Performance status (PS) 4 の患者は通常、放射線治療の適応外とされている。ただし、臨床現場では予後予測が短めに考えられる傾向にあることやPS 4 の原因が癌性疼痛であったりする場合もあることを理解した上での適応を判断して欲しい。

姑息的放射線治療の線量などを決定する要因の一つに期待される放射線治療の奏効期間がある。一般に姑息的放射線治療後の症状の再燃は照射野内の腫瘍の再増大によることが多いとされる。そのため、患者が残された生存期間中に同じ症状に悩まされないような腫瘍の縮小や増殖抑制が得られることが大切である。つまり、予後が短いと予測される場合には腫瘍の長期間の局所制御を目的とするような照射は不要であり、また経過によっては再照射も許される(考慮する必要がある?)。

さらに姑息的放射線治療においては、正常組織に放射線があたることによって発生する有害事象(副作用)も治療の可否を決定する上で大切なことである。放射線治療の対象となる痛みの責任病巣がどこにあって、どのような正常臓器が治療範囲に含まれるか、また、それらの臓器が放射線によってどのような影響を受けるか、といったことを考慮しなくてはならない。

放射線治療中あるいは治療直後に見られる急性の副作用は、患者の予後が限られている場合、QOL に大きな影響を与える可能性があるため注意が必要である。一般的に姑息的放射線治療とされる場合には総線量及び治療期間が通常の根治的放射線治療に比べて短いため副作用は比較的軽いと考えられるが、照射方法などを工夫することでさらに副作用を軽減する努力が望ましい。また、栄養状態の改善や粘膜保護剤処方などの対症療法による副作用の症状軽減についても積極的に検討する必要がある。

通常の放射線治療では、悪性リンパ腫などの放射線感受性の高い腫瘍の場合を除き、治療範囲やその周辺の正常臓器への長期的な副作用を考慮し、その副作用を回避するように使用する放射線の総量を決定する。この長期

的な副作用は出現するまでに少なくとも放射線治療終了後数ヶ月以上かかるため、非常に短期間の予後が想定される場合はほとんど配慮を必要としないことが多い。一方、数ヶ月を超える予後を期待される場合には、根治的放射線治療の場合と同様、長期的な副作用への配慮が必要となる。

疼痛治療においては、痛みの責任病巣であれば、それが原発巣であっても転移巣であっても放射線治療の適応がありうる。治療範囲や治療回数など、放射線治療のやり方を決定するのに最も重要なのは、責任病巣がどこにあるかということである。さらに最適な治療を選択するには患者の全身状態や疾患の進展状況・予後の予測、あるいは他の治療との併用などについて十分に検討する必要がある。

以下に、もっともエビデンスが得られている有痛性骨転移について、幾つかの推奨を提示するが、これは緩和的放射線治療のごく一部に過ぎない。腫瘍の存在による症状緩和において、常に放射線治療は一定の効果が期待される有効な治療である。積極的に放射線治療担当医へのコンサルテーションを行い、適切な治療目標を設定し、実行することが望ましい。(参考文献 ex1～ex6)

<有痛性骨転移>

A. 骨転移の成立と疼痛

骨転移は、癌性疼痛の代表的なものであり、日常的な QOL に大きく関わっている。その頻度は原疾患により大きく異なるが、例えば肺癌・乳癌・前立腺癌では 85% の患者がその全経過中に骨転移を有するようになるとされている。

骨転移が成立する過程は原発巣の腫瘍細胞の遊離と血管内への移動、血流中での生残、血管から組織への浸潤骨への定着と微小転移巣の形成、血管新生と腫瘍増大および骨融解に大別出来る。細胞の遊離や移動にはカドヘリン等の接着因子の機能状態、ケモカイン、低酸素や酸性環境、細胞形態の変化などの役割が大きい。骨転移巣の特徴のひとつは、炎症時に見られるマクロファージや破骨細胞などの間質細胞間のシグナル伝達が、腫瘍細胞によっても引き出される点である。よって転移巣は炎症と同様に、骨の融解と造骨のいずれをももたらしうるが、破壊的骨融解に終わることが多い。PTH-rP は腫瘍細胞そのものが分泌し破骨細胞の活性を高める。

腫瘍組織そのものは無痛の存在である。骨転移巣がもたらす疼痛は、まず影響を受けた骨に由来する痛みと巻き込まれた周辺の神経の痛みとに大別できる。前者は腫瘍細胞による発痛物質や、骨の内圧の上昇や骨の機械的強度の低下による骨内や骨膜にある感覚神経の終末装置への刺激による痛みであり、後者は腫瘍の直接神経根などへの浸潤・圧迫で生じる痛みと整理できる。しかしこれらの痛みを明確に区分できないことも多い。骨転移による痛みも長期続けば慢性疼痛化する。

骨転移による疼痛にはこれらの因子が複雑に関与している。そのため、効果的な疼痛治療には幾つかの治療法の併用が望ましい場合がある。(参考文献 ex2、ex4)

B. 有痛性骨転移に関するクリニカルクエスチョンと推奨

1) 有痛性骨転移に対して放射線治療はどの程度有用か？

推奨 1: 疼痛の責任病巣である骨病変に対する体外照射によって、およそ 60～90% の症例で何らかの疼痛の軽減が得られる。(グレード A)

報告により多少のばらつきはあるが、疼痛緩和率は 60% 程度～90% 超とされている¹⁻⁹⁾。原疾患^{7,10)}、神経障害性疼痛の有無^{11,12)}などによる違いも示されている。放射線治療の有用性は強く推奨されるが、その一方で鎮痛剤も不要になるほどの著効を示す率は 50% にも満たない¹³⁾ことも理解しておく必要がある。

推奨2: 有痛性骨転移に対する放射線治療が除痛のみを目的とする場合は1回照射も検討する必要がある。(グレードB)

欧州やオーストラリアを中心に出版された多くの RCT では、ほぼすべてで一回照射と分割照射の疼痛緩和率に違いがないと報告している^{1,6-9,14-15)}。ただ、これらの RCT では骨折や脊髄圧迫のリスクの高い症例を除外している場合が多いので、注意が必要である。

基本的に、疼痛緩和という点においては、8Gy/1回~30Gy/10回程度の分割方法の違いによる大きな違いはないと考えられる。しかし、個々の報告では、一回線量が高いほど照射開始後2週以内の早い時期の除痛率が高い^{4,13)}ことや肝癌骨転移に対する高線量の有効性¹⁶⁾などが示されている。すべての骨転移に対して一回照射と分割照射の有効性が全く同等であるとは言い切れない。さらに疼痛再燃率・骨折率・脊髄圧迫の発生率については一回照射が高いとする報告が多く^{14,17)}、この点でも注意が必要である。

RCT の存在から考えれば、グレードAの推奨と考えられるが、骨転移という病像の多様性を考慮した上での適応判断が求められるという観点から、グレードBとした。

治療選択に対する患者の好みや医師の判断基準も調査されている。その中で再照射や骨折率が高いという情報によって患者は分割照射を選択するし¹⁸⁾、治療施設へのアクセスや予後の厳しさを考慮すると医師は一回照射を選びやすい¹⁹⁾と報告されている。患者の意思を尊重する緩和医療の領域では、臨床現場で一義的な治療適応の判断は極めて困難だろうと思われる。

このような状況を考慮し、疼痛緩和に対する1回照射の有用性を十分理解したうえで、個々の症例の状況や放射線治療の目的に応じた選択が望ましい。さらに全身状態・予後・通院の困難さ等も十分に考慮しなくてはならない。今後、緩和医療領域のエビデンスレベルを向上させ、意思決定のプロセスを明確にしていくためには、データの集積とそのアウトカムの検討を継続的に行うことが重要である。

推奨3: 疼痛の種類や原疾患などにより、体外照射の効果発現には違いが生じることがある。(グレードB)

推奨1で「疼痛緩和率は60~90%」と記載したが、原疾患などによっても疼痛緩和効果に違いがある。RCTのデータの分析から、前立腺・乳癌の80%という高い疼痛緩和率に対して、肺癌では60%と報告されている⁷⁾。腎癌骨転移の疼痛緩和率は48%と報告されている¹⁰⁾し、肝癌骨転移では疼痛再燃率の高さと効果の線量依存性^{5,16)}が報告されている。痛みの性状や患者の状態の影響も認められる。神経障害性疼痛の疼痛緩和率は低く、RCTでは60%前後であった^{11,12)}。さらに、鎮痛薬の使用量が多い場合や全身状態が不良の場合に、除痛効果が得にくいという報告もある¹³⁾。

このように、状況によって放射線治療の効果を十分に期待できない場合もあるが、放射線治療の適応がないとは言えない。放射線治療だけでは十分な疼痛緩和が得られない可能性がある場合は、患者・家族や他の医療スタッフに説明し、他の治療との組み合わせなどで一層の疼痛軽減を図ることが望ましい。

推奨4-a: 全身性の有痛性多発骨転移に対しては、ラジオアイソトープによる治療の適応がある。(グレードB)

推奨4-b: 全身性の有痛性多発骨転移に対しては、半身照射の適応がある。(グレードC)

ストロンチウム-89 (Sr-89) による有痛性骨転移の治療についてはいくつかの RCT が報告され、外照射と同様の有効性が報告されている²⁰⁻²⁴⁾。しかし、RCT の対象疾患が骨髄腫・乳癌・前立腺癌に偏っていることや、骨融解性病変では効果が劣る²⁰⁾ことに注意が必要である。さらに、本来、アイソトープ治療が治療戦略の主力として期待されるべき広汎な骨転移では効果が落ちるという報告²¹⁾もある。副作用としてのフレア現象(疼痛

再燃)、骨髄抑制などについてのデータの蓄積もまだ不十分である。広く臨床で使用するには、放射線科医・放射線治療医の管理下で効果及び副作用の十分なデータ集積が不可欠である。その上で、最適な適応の判断は今後解決していくべき問題かもしれない。欧米ではレーニウム-186 (Re-186) の臨床応用の報告^{20,24-26)}が出ており、今後は核種の変更・増加も予測しながらの臨床研究が求められる。

半身照射は、RCT レベルの報告はないが、有効性は外照射やラジオアイソトープ治療と同等と報告されている。ラジオアイソトープと同様の骨髄抑制のほか、急性期有害事象（副作用）としての消化器症状（悪心・嘔吐・下痢）が知られており、補液や前投薬などの十分な管理が必要である²⁷⁾。

推奨 5: 体外照射による除痛効果は照射後 4 週程度で最大になることが多い。そのため、治療効果判定には照射後の経時的変化を観察する必要がある。(グレード B)

一回照射の RCT を行った Hoskin らによって照射後の徐痛効果は 4 週から 6 週に最大になると報告されている^{ex1)}。他の報告でも同様の傾向を認めている¹⁾。別の報告では、鎮痛薬も不要になるほどの著効率が照射開始後 2 週とそれ以降の最終的な（数ヵ月後）時期とで違いがある¹³⁾。言い換えれば、照射後の予後が 1 ヶ月に満たないような症例に対する放射線治療は、十分な疼痛緩和効果を得られない可能性がある。このことは放射線治療の適応を判断する材料の一つと考えられる。

2) 有痛性骨転移の放射線治療を行う際に、鎮痛薬の使用は避けるべきか？

推奨 6: 有痛性骨転移の放射線治療を開始する際には、放射線治療によって疼痛が緩和されるまで、鎮痛薬の使用を適切に行うべきである。(グレード B)

1) の推奨 5 にあるように放射線治療開始後、十分な疼痛緩和効果を得るまでには 1 ヶ月程度の期間を要する。さらに、既に多くの RCT^{4,6,8,9,10)}では研究の対象患者の選択として強オピオイドを含む鎮痛薬の使用が前提となっており、鎮痛薬の使用量の変化も効果指標に含んだ効果判定が行われている。米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) で用いられている narcotic score や他のオピオイドの使用を含んだ効果判定方法も提唱²⁸⁾されており、今後のデータ蓄積の参考にすることが望ましい。

narcotic score を取り入れた日本の臨床データ¹³⁾では、照射後 2 ヶ月以内に 44~48% の患者でオピオイドの使用が不要になると報告されており、放射線治療によって鎮痛薬の減量・中止の可能性が示された。治療の十分な効果判定のためには、疼痛の変化を見ながらの鎮痛薬投与量の十分な調整も重要である。

オピオイドと放射線治療との併用においては、オピオイドの副作用としての消化器症状が問題になると思われるが、適切な対処さえしておけば十分に安全である²⁹⁾。

最後に、教科書レベルではあるが、鎮痛薬の適正な併用は放射線治療時の体位保持のためにも重要である。

3) 有痛性骨転移の疼痛再燃時、同一責任病巣に対する再照射は可能か？

推奨 7: 有痛性骨転移の疼痛再燃時の再照射は状況によっては可能である。但し、初回照射時の線量や晩期障害の可能性なども考慮し、可及的に線量分布を改善する等の配慮が好ましい。(グレード B)

再照射という治療選択肢を考えるには、予後予測も含めた晩発性の副作用のリスクと治療効果のバランスに配慮しなければならない。さらに、初回治療による除痛効果が大きいほど再照射が有効であるということ³⁰⁾も再照射の適応の判断材料となる。

ラジオアイソトープの再投与²⁰⁾や8Gy一回照射後の再照射^{7,14)}については、晩発性の副作用のリスクも比較的低いと考えられる。問題となるのは分割回数で脊髄をはじめとする **critical organ** に対して、ある程度耐容線量に近い照射が行われている場合である。

Cyberknife (定位放射線治療に含めるものとして削除?)⁴⁾や定位放射線治療などの技術的進歩に伴って脊髄線量などの軽減が図れるようになり、再照射の可能性を大きくしていると考えられる一方で、抗がん剤などの各種の治療手段の進歩による生存期間の延長によって、従来は観察されなかった晩発性の副作用が顕在化する可能性も大きい。現状としては、再照射による疼痛緩和の可能性はある程度期待されるものの、可及的に晩発性の副作用を軽減する努力と障害の可能性についての十分な説明が不可欠である。さらに、リスクとベネフィットの正当な評価を得るためには、臨床経過をしっかりと観察していくことが必要である。

4) 有痛性骨転移の放射線治療に際して、他治療の併用は必要か?

推奨8: 速やかな除痛効果や多発転移巣への対応、骨折の危険性など、様々な観点から、併用可能な治療についても十分に考慮する。(グレードB)

有痛性骨転移に対する **Bisphosphonate** は、多発性骨転移のひとつの治療手段として重要である。放射線治療(外照射、ラジオアイソトープ)との併用の報告³¹⁾もあり、疼痛の早期改善や溶骨性変化による骨折予防を考える上では十分検討に値すると考えられる。**Bisphosphonate** と外照射との併用も報告されている^{3,32,33)}。広い臨床応用の可能性がある治療であるが、骨壊死の報告も散見されており、今後のデータ集積が求められる。

RCTの中から大腿骨の病的骨折を検討したデータ¹⁷⁾では骨皮質の破壊範囲の広さなどによって骨折率が高くなる状況が報告されている。このような場合、可能であれば外科療法との組み合わせなども検討する方がよい。それ以外にも、肝癌骨転移に対する動脈塞栓術(TAE)併用放射線治療の有用性の報告³⁴⁾など疾患特異的な併用療法もある。

経皮的骨形成術も、早い時期にQOLの改善を得るための手段として有効性が注目されている³⁰⁾が、特殊技術であり、十分に評価が定まっている状況ではない。個々の症例で慎重な適応判断と十分な経過観察でデータを蓄積・評価する必要がある。

こうした様々な併用療法については、個々の治療の優位性よりも、患者のQOLの速やかな改善と長期の効果維持という観点に立った治療方法の開発を積極的に考えることが必要である。

5) 転移性脊髄圧迫に対して放射線治療はどの程度有用か?

推奨9: 転移性脊髄圧迫に対する外照射は神経症状が軽度であるほど有効である。速やかな画像診断による責任病巣の評価と放射線治療の開始が望ましい。(グレードB)

転移性脊髄圧迫に限定した報告は決して多くないが、いくつかの報告で同じ傾向が示されている^{9,36,37)}。すなわち、麻痺の程度が軽く、進行がゆっくりで、リンパ腫・骨髄腫・乳癌・前立腺癌など放射線感受性の高い疾患ほど、放射線治療が有効であり、予後も良好である、というものである。全体での運動改善率が40%というデータから、可及的に早い時期の診断および治療によって麻痺を起こさない努力が重要であると考えられる。

推奨10: 転移性脊髄圧迫に対する外照射としては、ある程度の長期生存が期待される場合、分割照射で比較的高線量を照射することが望ましい。(グレードB)

欧州における大規模な pooled-analysis などによると、転移性脊髄圧迫については分割回数の多い放射線治療が再発率などの点で有意に有効であると報告^{9,37)}されている。推奨 2 で疼痛制御に対する一回照射の有用性を認めたが、脊髄圧迫という要素が加わった場合には別の観点からの治療方針の決定が望まれる。

構造化抄録

A : 構造化抄録作成 : 文献選択 (1) ~有痛性骨転移~

検索条件 : bone metastases, pain, (radiation and/or radiotherapy and/or radiation therapy and/or irradiation)

限定条件 : all adult (19+ years), (English and /or Japanese), Publication date from 2000/01/01 to 2007/01/31, (clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, case report, classical article, "clinical trial, phase I", "clinical trial, phase II", "clinical trial, phase III", "clinical trial, phase IV", comparative study, controlled clinical trial, guideline, journal article, multicenter study)

文献数 213

症例報告、疾患特異的なものを除外 72

3名の担当者に提示、2名以上が選択したもの 42

42文献について分担して構造化抄録作成

エビデンスレベル、内容への評価について意見交換

文献採用についての意見を点数化

4名がそれぞれ採点(積極採用2点、採用1点、不採用0点)

3点以上を採用 34

B : 構造化抄録作成 : 文献選択 (2) ~転移性脊髄圧迫~

検索条件 : spinal compression, (radiation and/or radiotherapy and/or radiation therapy and/or irradiation)

限定条件 : 有痛性骨転移と同様

文献数 19

症例報告・疾患特異的なものを除外 7

担当者に提示、2名以上が選択したもの 3

A+B 37文献を採用した。

- 1) Amichetti, M., P. Orru, Madeddu A, et al.: Comparative evaluation of two hypofractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases. *Tumori* . 2004; 90: 91-5.
- 2) Chow E, Wong R, Hruby G, et al.: Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2001; 61: 77-82.
- 3) Di Lorenzo G, Autorino R, et al: External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. *Oncol Rep*. 2003; 10: 399-404.
- 4) Gerszten PC, Burton SA, Welch WC, et al.: Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer*. 2005; 104: 2244-54.
- 5) 原田英幸、西村哲夫、鎌田実 他 : 肝癌肺癌骨転移に対する放射線療法. *癌と化学療法*. 2006; 33: 1061-4.
- 6) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al.: Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* . 2005; 97: 798-804
- 7) van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al.: Single fraction radiotherapy is efficacious: A further analysis of the DUTCH BONE METASTASIS STUDY controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59: 528-37.

- 8) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al.: Meta-analysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 594-605.
- 9) van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al.: Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer.* 2005; 103: 320-8.
- 10) Lee J, Hodgson D, Chow E, et al.: A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005; 104: 1894-900.
- 11) Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, et al.: A Role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rate from prospective trial (TRANS-TASMAN RADIATION ONCOLOGY GROUP, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 975-81.
- 12) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al.: Randomized trial of 8Gy in 1 versus 20Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases(Trans-Tasman Radiation Oncology Group,TROG96.05). *Radiother Oncol.* 2005; 75: 54-63.
- 13) 村上龍次 西東龍一 宮崎俊幸 高橋睦正: 有痛性骨転移に対する放射線治療 最適な照射スケジュールを目指して. *日医放会誌.* 2001; 61: 337-41.
- 14) Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al.: Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006; 79: 278-84.
- 15) van der Linden YM, Steenland E, von Houwelingen HC, et al.: Patients with a favorable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 2006; 78: 245-53.
- 16) Seong J, Koom WS, Park HC: Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver International.* 2005; 25: 261-5.
- 17) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, et al.: Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2003; 69: 21-31.
- 18) Shakespeare TP, Lu JL, Back MF, et al.: Patient Preference for Radiotherapy Fractionation Schedule in the Palliation of Painful Bone Metastases. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2156-62.
- 19) Haddad P, Wong RK, Pond GR, et al.: Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005; 17:430-4.
- 20) Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, et al.: Multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:788-98.
- 21) Kraeber-Bodéré F, Champion L, Rousseau C, et al.: Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:1487-93.
- 22) 西尾正道、佐野宗明、玉木義雄 他: 疼痛を伴う骨転移癌患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム (Sr-89) (SMS.2P) の有効性および安全性を評価する他施設共同オープン試験. *日医放会誌.* 2005; 65: 399-410.
- 23) Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al.: Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003; 44: 519-26.
- 24) Sciuto R, Festa A, Paqualoni R, et al.: Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 66: 101-9.
- 25) Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al.: The Placorhen study: A double-blinded, placebo-controlled,

randomized radionuclide study with ^{186}Re -etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J Nucl Med.* 2002; 43: 1150-6.

26) Liepe K, Kropp J, Runge R, et al.: Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer.* 2003; 89: 625-9.

27) Skolyszewski J, Sas-Korczynska B, Korzeniowski S, et al.: The efficiency of half-body irradiation in patients with multiple metastasis The Krakow Experience. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177: 482-6.

28) Mercadante S.: Scoring the effect of radiotherapy for painful bone metastases. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 967-9.

29) Pistevou-Gompaki K, Kouloulis VE, Varveris C, et al.: Radiotherapy plus either transdermal fentanyl or paracetamol and codeine for painful bone metastases: a randomised study of pain relief and quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 159-63.

30) Hayashi S, Hoshi H, Iida I: Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiat Med.* 2002; 20:231-6.

31) Storto G, Klain M, Paone G, et al.: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone.* 2006; 39: 35-41.

32) Kouloulis V, Matsopoulos G, Kouvaris J, et al.: Radiotherapy in conjunction with intravenous infusion of 180 mg of disodium pamidronate in management of osteolytic metastases from breast cancer: clinical evaluation, biochemical markers, quality of life, and monitoring of recalcification using assessments of gray-level histogram in plain radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 143-57.

33) Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, et al.: Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67: 264-72.

34) Uemura A, Fujimoto H, Yasuda S, et al.: Transcatheter arterial embolization for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2001; 11: 1457-62.

35) Jang JS, Lee SH: Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J.Neurosurg Spine.* 2005; 12: 243-8.

36) Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al.: Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 50-6.

37) Rades D, Fehlauer F, Schulze R, et al.: Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3388-93.

構造化抄録外の参考資料

ex1) Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K: Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd edition. Oxford. 2004: 239-55

ex2) Halperin EC, Perez CA, Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008: 1986-99

ex3) Berger AM, Shustur JL, von Roenn JH: Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 537-47

ex4) DeVita Jr., VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer, Principles and Practice of Oncology, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 2368-81

ex5) American Pain Society: Guideline for the management of cancerpain in adults and children. 2005: 93-6.

ex6) American Cancer Society: American Cancer Society's guide to pain control, revised version. 2004: 106-9