

図2. オピオイドが効かずに困ったときのチェックリスト

図1のアルゴリズムの各モジュールに対応して使用

SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, NMDA: NメチルDアスパラギン酸, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

アルゴリズムの治療抵抗性リストを軸として、国内の文献³⁾やマニュアル⁵⁾を参考に作成した。特に、AHCPRアルゴリズムは臨床腫瘍医による(外来での鎮痛setting)二重盲検試験にて有用

性・安全性が確認されている¹⁾。また、われわれのClinical Audit(連続初診93例)でも、「落ち」はなかった。

2) 困ったときこそ診断レビュー!

痛みがとれず、HPCTが困り果てたときに頼りになるのは何だろう。治療パターンが豊富なものよすが、何より疼痛病態の正確な把握(再検討、レビュー)が必須条件だと考える。「除痛ができていても(新症状がマスクされる可能性などがあるから)疼痛病態のレビューを常時怠るな!」という教えもある(Twycrossの口演, 1979)。よって図1では、困ったときはAHCPRアルゴリズムと同様のデザインでもう一度診断レビューからやり直すことを推奨している。まさに、“急がば回れ”である。そして、当然のことであるが、丁寧に正確な診断があれば(難治例で困り果てる可能性を予想してHPCTは普段からコンサルテーション・ルートを確保すべき)、上級医や専門医へ依頼した場合の成功率が高くなるだろう。

3) 困るようなパターンや解決法は有限なのか

筆者は本誌にて、複雑な呼吸困難も教科書的に①病態は7つ、②急性の原因疾患も有限(数十程度)なのだ、という情報提供をした²⁾。加えて、問題解決パターンも有限であろうと予想している。推測に過ぎないが、疼痛でも同様にWHOガイドラインの基本的な鎮痛治療に抵抗する病態や疾患、そして対応するパターンも有限かもしれない。これは大変興味深いことであり、アルゴリズムの多施設オープン試験やフィールドワークの集計を通じて明らかにしたいと思っている。

3. 主張③の理由と実例(図3)

1) 逆に悪くなるかも! =健全なる臆病さ

HPCTが扱う患者には、オピオイドの副作用で状態が悪くなってしまう可能性が付きまとう。「痛みがとれない」どころか、「病状を悪化させてしまう」リスクをいつも考えて治療にあたるべきである。HPCTは呼吸・循環・代謝が不安定な患者を新患管理する。だから、このようなチェックリストによりリスク回避を常時心がけるべきであると思う。

オピオイドでとれない疼痛鑑別(病態リスト→対策)

- 神経障害性疼痛(特に骨盤や腹腔神経叢, 胸壁や腕神経叢)
→鎮痛補助薬, 神経ブロック, ペインクリニックの早期検討
- 粘膜・皮膚の炎症・潰瘍・感染疼痛→局所処置・投薬
- 筋痙攣(攣縮)→理学療法, トリガーポイントブロック, 鎮痙剤
- 脳圧亢進→除圧(浮腫や血圧コントロールなど)
- 動作時の骨転移痛→固定療法, 生活指導, 神経ブロック
- 特定オピオイドの作用減弱→他のオピオイドへ切り替え
- 精神的問題(うつ, 適応障害, 不安, 理解不良, 怒り, 悲嘆)→睡眠障害への対応, 傾聴, 精神・心理専門家介入

オピオイドを処方するときのトラブル予想リスト

- 除痛による病的骨折, または転倒事故
- 交通事故を起こす(自損・人身)
- Oncology Emergence(急性腹症, 脊髄障害, 切迫骨折, 感染症疼痛)がマスクされて致命的になる
- 本人, 家族(児童, 同居認知症老人など)による誤用事故
- 吐き気や宿便, または悪化(サブイレウス, 肝硬変)
- せん妄が誘発または潜在的せん妄の悪化
- 炭酸ガス蓄積への反応低下でCO₂ナルコーシスになる
- 咳反射低下で誤嚥, 喀痰詰まり, 肺炎を起こす
- 心筋梗塞・狭心症の発見が遅れて致命的イベントになる

図3. オピオイド投与前にチェックしておくべき事項

2) 困った! のデータサイズを大きくする

効かなくて困った, 悪くなってしまった, をくり返してHPCTは成長していく。しかし, とともに最初の予測が悪いほうに外れた(失敗という表現も可能)経験は単施設ではサイズの限界がある。多数の経験を共有することは有益だし, 記録伝達で経験の減衰と再発が防止できる。つまり, 「こんなに上手く除痛できた」という学際的ケースレポートでなく, 「こんなに困った」, 「こんな危ない目にあった」というデータベースづくりがHPCTには有用である。これは, HPCTの予測(読み)を深く, 正確にして多くの患者に還元できるだろう。よって, 筆者は地域有志の助力によりHPCTの「困った!」情報の共有とディスカッションを主眼とするHPCT多職種の症例検討会(年3回程度)を, 2008年より立ち上げた(図4)。まだドラフトなので参考程度としていただきたい

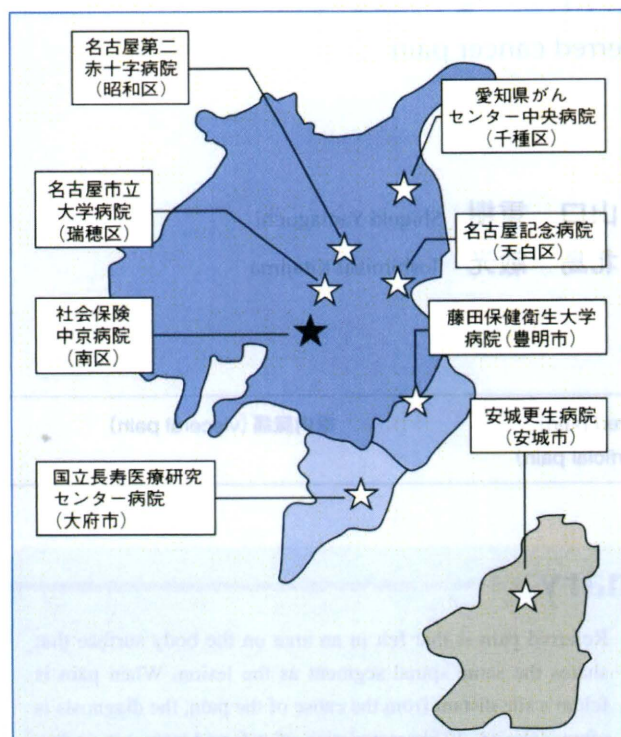


図4. 名古屋緩和ケアカンファレンス(Nagoya-Palliative Care Conference: N-PACC)の参加施設
(2010年7月時点; 合計病床数5,835)

が、自験および症例検討会のプロダクトとしてオピオイド抵抗性疼痛、オピオイドによる悪化リスクのチェックリスト(図3)を示した。これは、HPCTが知るべき難治・リスク症例のpredictorを明らかにする一歩となりうるかもしれない。

3) 困った! のディスカッションを深くする

レベルが桁違いに高い指導者がいると症例検討会の深み・有用性が増すことは明らかで、医学の他分野でもよく行われる方法である。また、囲碁・将棋の局后感想戦でも高段者の指摘は必須と聞く。われわれは、第1回から毎回国立がん研究センター中央病院の的場元弘先生の指導を受けられ、この点を痛感した。先生のご厚意に対して、会を代表し恩恵を受けた医療者・患者さん方に代わり深く感謝の意を表したい。

なお、各地域の検討会の指導者マンパワーは、日本緩和医療学会が2010年に発足させた専門医制度に今後の期待が寄せられる。

文献

- 1) Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, et al : Implementing guidelines for cancer pain management ; results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Oncol 17 : 361-370, 1999
- 2) 吉本鉄介 : がん患者の呼吸困難を緩和する現場の知恵と技術—メカニズムを解明し系統だった治療をするために。がん患者と対療 19 : 99-109, 2008
- 3) 富安志郎 : 神経障害性疼痛のメカニズムと治療薬の選択。がん患者と対療 19 : 90-98, 2008
- 4) Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al : Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol 19 : 1985-1991, 2008
- 5) 的場元弘 : がん疼痛治療のレシピ。東京, 春秋社, 2006

がん性疼痛治療を目的とした複方オキシコドン注射液の有効性と安全性

—多施設での処方調査—

吉本 鉄介^{*1} 久田 純生^{*1} 余宮きのみ^{*2} 富安 志郎^{*3} 長谷川 徹^{*1}
村上 敏史^{*4} 的場 元弘^{*4}

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(5):871-878, May, 2010]

Efficacy and Safety of Compound Oxycodone Injection for Cancer Pain Relief—a Multicenter Survey of Prescriptions: Tetsusuke Yoshimoto^{*1}, Atsuo Hisada^{*1}, Kinomi Yomiya^{*2}, Shiro Tomiyasu^{*3}, Toru Hasegawa^{*1}, Satoshi Murakami^{*4} and Motohiro Matoba^{*4} (^{*1}*Palliative Care Team, Social Insurance Chukyo Hospital*, ^{*2}*Dept. of Palliative Medicine, Saitama Cancer Center*, ^{*3}*Dept. of Anesthesiology, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital*, ^{*4}*Dept. of Palliative Medicine, National Cancer Center*)

Summary

Oral oxycodone has been available since 2003 in Japan. Oxycodone consumption is increasing along with the decrease in morphine consumption. Although this drug currently has a central role in cancer pain treatment, at this time pure oxycodone injection has not yet been available in Japan. As an alternative, we can subcutaneously administer a compound oxycodone injection (PavinalTM) containing a small amount of hydrocotarnine. Since few clinical reports on efficacy and safety of the compound oxycodone injection have been published in Japan, we conducted a retrospective multicenter survey with structured sheets. Monthly survey data regarding the compound prescriptions for cancer pain control have been collected from 3 cancer hospitals. Finally, sixty adult patients were analyzed with the following results.

(1) The adverse effects caused by the prior opioids improved in more than half of the patients, and worsened in none.

(2) Dose escalation of the drug was achieved through subcutaneous administration (the mean was 1.6 times), and resulted in "pain relief with tolerable adverse effects" in more than 80% of patients.

(3) Adverse effects occurred in 13% of patients, but more than 80% of the episodes were mild in severity. Conversely, we found no adverse effects becoming sequelae, failure and/or fatal in severity.

(4) Subcutaneous administrations with the drug were available in long-term (mean 15.4 days, maximum 53 days), including home palliative care use (1.7%). No toxicities due to accumulation were observed.

(5) The conversion ratio from oral oxycodone to compound oxycodone injection was 0.82 ± 0.20 , and the domestic and international reports are basically consistent with our result. So we speculate that the compound can be regarded as a pure oxycodone injection using subcutaneous administration.

While further studies are needed, our study indicated that compound oxycodone injection has efficacy and safety in cancer pain treatment. Especially in switching opioids and/or their routes of administration to enhance the analgesic potency along with reducing the adverse effect, we conclude that prescribing this drug can be a convenient alternative. **Key words:** Oxycodone, Cancer pain, Adverse effect (Received Jan 12, 2010/Accepted Feb. 19, 2010)

要旨 日本では2003年に経口オキシコドン製剤が発売され、減少するモルヒネ製剤と反対にその消費量は増加し、がん疼痛治療の中心的役割を果たしつつある。だが現時点では純粋なオキシコドン注射液が国内では発売されておらず、1920年代から発売されている少量のヒドロコタルニンが添加された複方オキシコドン注射液(パビナル[®]注)を皮下投与で代替使用できる。しかし、複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告はまれであるため、われわれはその有効性と安全性について構造化調査票による後ろ向き多施設調査を施行した。3施設から成人のがん疼痛治療目的に処方された合計60例のデータを集計できた。解析結果は以下のようであった。①先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半

*1 社会保険中京病院・緩和ケアチーム

*2 埼玉県立がんセンター緩和医療科

*3 長崎市立市民病院・麻酔科・緩和ケアチーム

*4 国立がんセンター中央病院・緩和医療科

数の症例で改善し、悪化例は観察されなかった、②本剤は皮下投与による増量調節（平均1.6倍）が可能であり、鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が80%を超える症例が達成できていた、③本剤の副作用は13.3%に観察されたが、その80%以上は軽度であり、後遺症、未回復、死亡例を認めなかった、④長期皮下投与（平均15.4日、最大53日）や在宅移行（1.7%）が可能であり蓄積毒性は観察されなかった、⑤経口オキシコドンからの切り替え比率は 0.82 ± 0.20 であり国内外の報告とほぼ一致していた。よって皮下投与を用いれば、複方剤であるが純粋なオキシコドン注とみなせると推測される。

さらなる調査を要するが、複方オキシコドン注射液はがん疼痛治療において安全かつ有用な選択肢であることが本研究から推測できる。特に鎮痛効果を上げ、副作用を軽減する目的で、オピオイドの投与経路変更やオピオイド切り替えをする際には、本剤は利便性の高い選択肢の一つであると考えられる。

はじめに

2003年にオキシコドン徐放製剤、2004年に同じく速放製剤が発売され、その国内消費量は減少する経口モルヒネ製剤と対照的に急増している¹⁾。これら経口オキシコドン製剤に対応する純粋なオキシコドン注射液は、欧州でがん疼痛治療に積極的に使用されている²⁾が、日本では現時点で発売されていない。ただし代替薬として約90年前から国内固有薬として発売されている少量の塩酸ヒドロコタルニンが添加（2mg/mL）された複方オキシコドン注射液（パピナル[®]注：塩酸オキシコドン8mg/mL含有、1アンプル1mL）を皮下投与して用いることはできる。複方オキシコドン注射液は、急激なオピオイドのクリアランス低下を引き起こす病態において、リスクを伴う他オピオイドへのローテーションを回避できる、専門医の推奨・情報提供³⁾が存在する、などの理由で処方されていると思われる。

しかし複方オキシコドン注射液のがん疼痛治療成績の有効性と安全性報告は希少であり、インタビューフォームや市販後治験報告データも存在しない。また現時点で施設単位の処方調査としても、われわれによる単施設クリニック・オーデイト⁴⁾報告があるのみである。よって今回われわれは複方オキシコドン注射液の有効性・安全性を多施設で確認するために、国内の協力可能ながん治療施設を選定・依頼し、統一調査フォーマットを用いた集計解析を行った。

I. 目的

複方オキシコドン注射液の皮下投与における有効性および安全性を、複数施設の使用実態に対する調査を通じて明らかにする。

II. 施設および対象症例

複方オキシコドン注射液が採用され消費量が多い全国20施設のうち、①同薬剤を緩和ケアで積極的に使用している、②専門知識をもった医師と薬剤師が専任または専従チームとして施設内の麻薬処方を指導している、

③緩和ケア領域の多施設処方調査の実績がある、の3条件を満たす5施設を選定し調査協力を依頼した。そして調査対象症例は、複方オキシコドン注射液を持続皮下または間欠皮下投与した症例のうち、①成人のがん疼痛治療を目的とする処方、②処方期間が2009年2月末まで、のいずれも満たすものに限定した。

III. 方法

1. 研究主体、研究計画の概要、倫理面の配慮

研究主体: 国立がんセンター緩和医療科、研究代表者は同医長、的場元弘とし、調査施設の実施責任者は研究代表者が同意を得て指名した。

研究計画の概要: ①研究代表者がレトロスペクティブな使用成績調査のプロトコルと調査票を2008年8月作成、選定された5施設の調査対象施設の管理者および研究施設責任者に郵送、調査票の受付期間（2008年9月より2009年2月）を通達、②本研究に同意した調査対象施設の研究施設責任者は診療録を用いて、がん性疼痛に対する複方オキシコドン注射液（パピナル[®]注射液）処方調査票に可能な限り記載し研究代表者宛にすべて郵送、③各施設の調査期間は施設責任者が月単位で選定し、その期間に処方されたすべての基準合致症例を調査（連続症例調査）、④研究代表者は収集された調査票の記載内容、整合性を確認した。各調査票に不明点があれば、該当施設の研究責任者に問い合わせ、研究責任者が診療録を再確認して修正・追記した。修正箇所は修正前の記載を二重線で消して行い、修正日の記載と捺印をして研究代表者に再送付した。

倫理面配慮: 文部科学省・厚生労働省から告示された「疫学研究に関する倫理指針（疫学指針第3の1(2)②)」⁵⁾に準拠した。すなわち既存の診療情報の一部を利用する純粋な観察研究であり、患者・処方者とも特定できないデザインである。よって研究対象者および処方者からの同意の取得は不要としたが、個人情報保護に関する措置として、集計データはすべて厳重に保管し解析終了後は裁断破棄した。なお倫理規定における集計情報の公開については論文発表により行うこととした。

2. 調査項目

1) 患者の背景因子

年齢(20~90歳代までのカテゴリー), 体重, 性別, 区分(入院・在宅), 原発巣部位, 転移巣の有無, 転移部位, performance status (The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による)の8項目。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰

先行(1週間以内)オピオイド鎮痛薬の有無: ありの症例は薬剤名, 投与経路を調査; 先行オピオイド鎮痛薬に起因する副作用が観察された場合は, 副作用名, 副作用重症度, 複方オキシコドン注射液への切替え後の症状転帰(改善, 不変, 悪化, 判定不能の4カテゴリー)の3項目。

3) オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況

開始時皮下投与速度(mg/時), 開始日の1日投与量(mg/日), 治療効果判断日(治療効果が安定したと調査者が判断)の1日投与量(mg/日), 投与開始から終了までの投与期間(日数)の4項目。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況

治療効果判断日で鎮痛効果を副作用と組合せた4カテゴリー(効果良好で副作用忍容可, 効果良好で副作用忍容不可, 効果不良で副作用忍容可, 効果不良で副作用忍容不可)を用いて総合的な疼痛コントロール状況を評価。

5) 複方オキシコドン注射薬の副作用

臨床検査値異常を含む副作用の有無を調査。副作用が観察された症例では以下の6項目を調査。副作用名, 発現までの時間(日), 複方オキシコドン注射液の処方対応(中止, 減量, 増量, 不変の4カテゴリー), 重症度(軽度, 中等度, 高度の3カテゴリー), 副作用の転帰(完全に回復, 軽快, 未回復, 後遺症を残した回復, 本剤による死亡の5カテゴリー), 副作用への対症療法薬がある場合は薬剤名を記載。

6) 複方オキシコドン注射薬の処方転帰

転帰決定(投与終了・中止)までの日数, 転帰決定の理由, 転帰決定後のオピオイド鎮痛薬, の3項目。

7) 調査票作成時の患者状況

作成日付およびその時点での転帰(生存, 死亡, 転院または退院による転帰不明の3カテゴリー)。

IV. 結果

1. 参加施設と集積症例数

調査依頼文書には選定5施設のうち3施設(国立がんセンター中央病院, 埼玉県立がんセンター, 社会保険中京病院)より同意回答があり, 研究代表者が各施設に施

設責任者を指定し同意を得た。

調査期間終了までに国立がんセンター中央病院6例, 社会保険中京病院23例, 埼玉県立がんセンター31例, 合計60例の使用成績調査票が集積された。各施設が集計した期間は国立がんセンター中央病院で8か月間(2008年6月~2009年1月), 埼玉県立がんセンターが10か月間(2008年5月~2009年2月), 社会保険中京病院が6か月間(2008年7月~12月:文献(4)と重複なし)であった。集積したデータが分散的集積(case series研究)でなく調査月の連続(全例)集積であることは研究代表者から各施設実施責任者に確認を行った。

2. 調査票から得られた調査結果

1) 患者の背景因子(表1)

年齢分布は60歳代, 50および40歳代の壮年期症例, 70歳以上高齢者が約1/3ずつを占めた。また高齢者の占める割合は中京病院症例の50.0%, 埼玉県立がんセンターの13.0%, 国立がんセンターの0.0%と施設間の差が大きかった。体重は50kg以下の症例が45%と多くを占めていた。転移巣を有する(4期進行がん)症例が80%以上みられ, その部位は骨転移が全体の30%であった。performance statusは3以下の症例が80%近くを占めていた。

2) 先行鎮痛オピオイドの投与状況およびそれに起因する副作用と転帰(表1, 2)

複方オキシコドンの投与時の投与状況(表1)では, 先行オピオイドの処方(非ナীব)症例が90%以上と大多数を占め, その約70%は経口オキシコドン製剤(投与経路切り替え)処方であった。複方オキシコドン注射液の処方理由は, 先行オピオイドの効果不十分または副作用発現が過半数であり, 経口投与困難により処方された症例も40%と多かった。先行オピオイドに起因する副作用(表2)は消化器系副作用(悪心・嘔吐, 便秘)が約70%を占めており, これらは複方オキシコドン注射液持続皮下投与への切り替えで, 半数以上の症例で改善し悪化例は観察されなかった。

3) 複方オキシコドン注射液持続皮下投与の処方状況(図1)

開始時皮下投与速度は 1.2 ± 1.3 (0.1~8.0) mg/時であり症例により大きな差がみられ, 希釈しての低用量投与も観察された。投与量は開始時と判定時で皮下投与タイトレーション増量(図1a, b)されており, 統計的に有意の差を認めた(χ^2 検定にて $p < 0.001$)。投与期間(図1c)の平均日数は15日を超え, 最大53日の長期間まで投与可能例が観察されていた。そして投与開始日の複方オキシコドン1日持続用量から推定された切り替え比, すなわちオキシコドン注射液用量(mg):経口オキシコ

表 1 背景因子と先行鎮痛オピオイドの投与状況 (n=60)

項目	カテゴリー	n (% patients)	項目	カテゴリー	n (% patients)
性別	男性	37 (61.7%)	原発部位	頭・頸部	3 (5.0%)
	女性	23 (38.3%)		気管支・肺	16 (26.7%)
年齢	40歳代	5 (8.3%)	上部消化管	7 (11.7%)	
	50歳代	16 (26.7%)	下部消化管	7 (11.7%)	
	60歳代	24 (40.0%)	胆肝膵	17 (28.3%)	
	70歳代	9 (15.0%)	乳腺	3 (5.0%)	
	80歳以上	6 (10.0%)	泌尿器・生殖器	5 (8.3%)	
				血液・リンパ	1 (1.7%)
体重	30 kg 未満	0 (0.0%)	皮膚・骨・結合組織	0 (0.0%)	
	30 kg 台	6 (10.0%)	不明	1 (1.7%)	
	40 kg 台	21 (35.0%)	処方時	持続投与	59 (98.3%)
	50 kg 台	20 (33.3%)	投与方法	間欠投与のみ [†]	1 (1.7%)
	60 kg 台	4 (6.7%)	先行オピオイド	なし	5 (8.3%)
	70 kg 台	2 (3.3%)		あり	55 (91.7%)
	80 kg 以上	0 (0.0%)	複方オキシコドン	経口投与困難	24 (40.0%)
	不明	7 (11.7%)	注射薬の	鎮痛効果の改善	23 (38.3%)
入院・外来	入院	60 (100.0%)	主な処方理由	副作用回避	10 (16.7%)
	外来	0 (0.0%)	(n=60)	その他 [‡]	3 (5.0%)
転移	なし	10 (16.6%)		オキシコドン徐放錠	37 (67.3%)
	あり	50 (83.4%)	先行	フェンタニル経皮	6 (10.9%)
Performance status*	0	0 (0.0%)	オピオイド	吸収剤	6 (10.9%)
	1	7 (11.7%)	(n=55) の	フェンタニル注射液	6 (10.9%)
	2	11 (18.3%)	薬剤と経路	モルヒネ注射液	2 (3.6%)
	3	19 (31.7%)		モルヒネ坐剤	2 (3.6%)
	4	21 (35.0%)		コデイン粉末剤	2 (3.6%)
	不明	2 (3.3%)			

*: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による

†: 経皮フェンタニル投与中に経口不能期間のレスキュー皮下投与として (6日間使用)

‡: 強度咳嗽の合併、腎機能低下、フェンタニルのアンブルカット負担軽減、それぞれ1例

表 2 先行鎮痛オピオイドによる副作用と複方オキシコドン注射液切り替え処方により観察された症状転帰 (n=25, カッコ内は副作用全体における%患者数)

副作用	発生時投与されていた先行鎮痛オピオイド* (症例数, 投与量)					切り替え後の症状転帰				
	オキシコドン 徐放錠 (n=37) mg/日	フェンタニル 注射液 (n=6) mg/日	リン酸 コデイン (n=2) mg/日	モルヒネ 注射液 (n=2) mg/日	モルヒネ 坐剤 (n=2) mg/日	改善	不変	悪化	判定 [†] 不能	副作用 転帰の 合計
せん妄					1 (4.0)		1 (4.0)			1 (4.0)
ミオクロー ヌス	1 (4.0)					1 (4.0)				1 (4.0)
意識レベル 低下				1 (4.0)		1 (4.0)				1 (4.0)
傾眠・眠気	1 (4.0)	2 (8.0)		1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.0)			5 (20.0)
便秘	8 (32.0)		1 (4.0)	1 (4.0)		2 (8.0)	6 (24.0)	2 (8.0)		10 (40.0)
悪心・嘔吐	7 (28.0)					7 (28.0)				7 (28.0)
合計	17 (68.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	10 (40.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	25 (100.0)

*: 経皮フェンタニル製剤 (n=6, 1.2±0.78 mg/日) では副作用観察されず

†: 原疾患および関連疾患による全身状態不良、意識レベル低下のため

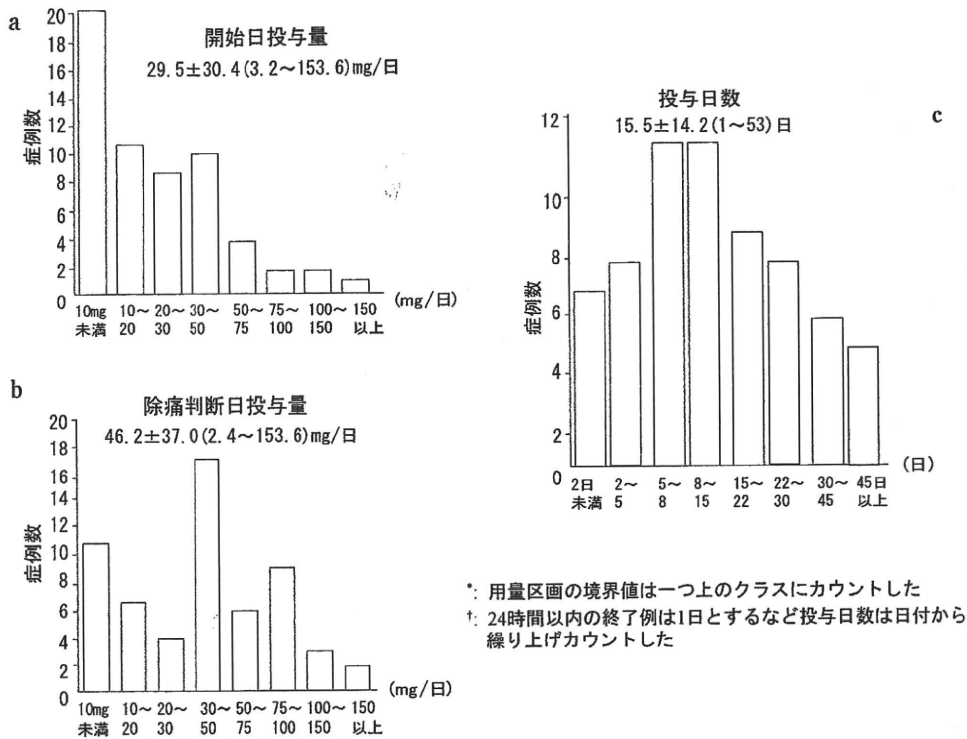


図1 複方オキシコドン注射液の持続皮下投与量および投与日数 (n=59)

- a: 処方開始時の複方オキシコドン注射液投与量*
- b: 除痛判断日の複方オキシコドン注射液投与量*
- c: 処方開始から終了に至る投与日数†

表3 複方オキシコドン注射液による副作用のイベントシリーズ (8例, 11エピソード)

副作用名	発現日	複方オキシコドン注射液の処方処置	重症度	転帰	処置薬の有無	投与された対症療法薬剤
悪心・嘔吐	2日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	オランザピン ロヒプノール
悪心*	3日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	あり	クロルペラジン
せん妄	3日目	投与量変更せず	軽度	軽快	あり	リスベリドン
傾眠†	3日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
せん妄	4日目	減量	軽度	軽快	あり	ハロペリドール
せん妄†	4日目	一時中止, 再開	軽度	軽快	なし	—
便秘*	7日目	一時中止, 再開§	高度	軽快	あり	塩類下剤増量
眠気	8日目	投与量変更せず	軽度	完全回復	なし	—
せん妄‡	12日目	減量	中等度	軽快	あり	ロヒプノール クロルプロマジン
ミオクローヌス*	13日目	投与量変更せず	軽度	軽快	なし	—
無呼吸	16日目	一時中止, 再開	高度	完全回復	あり	ナロキソン

*、†、‡: それぞれ同じ症例での副作用イベント

§: 痔疾により再開後経皮フェンタニルにローテーション

ドン用量 (mg) (経口製剤の生体利用率に相当) は 0.82 ± 0.20 (n=38 の集計からスミルノフ棄却検定で先行投与量のはずれ値3例を除外) であった。この統計的はずれ値は処方医判断によるオーバードーズ調整 (切り替え比 0.19, 0.17), およびアンダードーズ調整 (切り替え比 1.54) 1例によるものと推定された。

4) 複方オキシコドン注射液の処方による疼痛コントロール状況の変化

開始または他オピオイドからの切り替えによる効果判定は、「効果良好で副作用忍容可」が50例 (83.3%) と最も多く、「不良だが副作用忍容可」は4例 (6.7%), 「良好だが副作用忍容不可」は3例 (5.0%), 「効果不良で副作用忍容不可」1例 (1.7%), かつ意識や全身状態により正確なカテゴリー判定が不能な症例が2例 (3.3%) で

表 4 複方オキシコドン注射液によるがん疼痛治療の処方転帰 (n=60)

処方転帰決定の理由	n (% patients)	投与期間 (日)	処方終了後のオピオイド n (% patients)
がんおよび がん関連死	38 (63.3%)	15.5±16.1 (1~53)	—
他オピオイドへ 切り替え (opioid rotation)	14 (23.3%)	15.6±11.6 (2~36)	モルヒネ注 [†] 7 (11.7%) モルヒネ坐剤 1 (1.7%) 経皮フェンタニル [‡] 6 (10.0%)
オピオイド投与 経路切り替え (route switch)	5 (8.3%)	11.0±6.4 (5~27)	オキシコドン 徐放錠, 速放剤 5 (8.3%)
疼痛の改善による 投与終了	2 (3.3%)	23.5 (20,27)	—
在宅持続皮下 投与へ移行	1 (1.7%)	49	複方オキシコドン注 1 (1.7%)

[†]: 主たる目的は皮下投与の限度 (1 mL/時) による鎮痛力価増強 4 例 (6.7%), 併発した呼吸困難症状の改善 2 例 (6.6%), 在宅緩和ケアへ移行 1 例 (3.3%)

[‡]: 主たる目的は在宅緩和ケアへ移行 5 例 (8.3%), 眠気・せん妄の改善 1 例 (3.3%)

あった。

5) 複方オキシコドン注射薬の副作用 (表 3)

本剤によると思われる臨床検査異常値は報告されなかった。副作用として記載があったのは 8 例 (13.3%) 11 エピソードであり、対症療法と転帰をタイムシリーズ集計した。全エピソードが投与から 16 日以内に発生し、8 エピソード (72.7%) は軽度で、転帰では後遺症を残した回復、本剤による死亡の 2 カテゴリーは観察されなかった。複方オキシコドンの処方対応では、中止が 4 エピソードみられたが 3 エピソードは一時中止として再開でき、高度便秘の 1 例 (9.0%) のみがフェンタニル注へのローテーションを要していた。なお減量は 2 エピソード、増量症例はなし、不変 5 エピソードであった。転帰は 9 エピソード (81.9%) が完全回復または軽快のカテゴリーであったが、8 エピソード (72.7%) で投薬を要し、高度の 2 エピソード (2 例) は以下のものであった。① 60 歳代、肺がんで肝臓転移以外の消化管病変はなかったが排便困難となり塩類下剤の極量を投与して改善。複方オキシコドン注射液を再開できたが痔疾のため経皮フェンタニル製剤へローテーションで症状改善、② 80 歳代、男性で死亡 4 日前に原因不明の一過性呼吸抑制が発現し、中止して塩酸ナロキソン投与で改善した後は、複方オキシコドン注射薬を減量することなく再開できていた。

6) 複方オキシコドン注射薬の処方転帰 (表 4)

処方終了はがんおよびがん関連疾患死亡が 63% 以上と最多であった。ただし施設ごとの死亡転帰は中京病院

での 51.7%、国立がんセンター 42.9% に対し、埼玉がんセンター 73.9% と差を認めた。オキシコドン以外の他オピオイドへのローテーション転帰が約 1/4 あり、モルヒネとフェンタニルはほぼ半数ずつであった。

7) 調査票作成時の患者状況

死亡例は 48 例 (80.0%)、入院継続 3 例 (5.0%)、不明 (生存退院または転院による追跡不能) 9 例 (15.0%) であった。

V. 考 察

本研究は計画的調査により、がん疼痛治療における複方オキシコドン注射薬の有効性と安全性を多施設で明らかにした初めての報告であり、これはわれわれの調査において以下のような情報が得られたことによる。すなわち、① 先行オピオイド副作用が本剤への切り替え後に過半数症例で改善し悪化例は観察されなかった、② 本剤は皮下投与による増量調節が可能であり、鎮痛効果判定「効果良好で副作用忍容可」が 80% を超える症例で達成できていた、③ 本剤副作用のうち約 70% が軽度であり対症療法や投与調節で対応可能であり、後遺症、未回復、死亡例を認めなかった。④ 長期皮下投与 (平均 15 日超過、最大 53 日、在宅への移行含む) が可能であり、副作用発生は全例 16 日以内であり、本剤長期投与による蓄積毒性が観察されなかった、の 4 点である。

本研究は計画的な施設選択を経ているため、症例背景と先行オピオイド副作用プロファイルにより複方オキシコドン注射液の開始基準をある程度推定できる。すなわ

ち、ナীব例への投与も有効だが基本的に先行オピオイドの副作用と鎮痛効果の改善、または経口困難時の経路変更の2つを主目的としていた。副作用改善または回避を要した具体的な対象病態・副作用として、①超高齢、PSが悪い症例、るい瘦や脱水状態などによるせん妄・傾眠ハイリスク症例、および②上部下部の消化管機能低下(悪心・嘔吐、便秘)があげられる。これは、90%以上を占めた先行オピオイド投与症例における副作用調査での、消化器系(悪心・嘔吐、便秘)、中枢神経系副作用(傾眠、意識レベル低下)が多かった、複方オキシコドン注射薬皮下投与を用いた用量増加は大多数の症例の除痛につながった、の2点から裏付けられる。

副作用改善はオキシコドンの活性代謝産物が蓄積しにくい³⁾薬理特性の相加効果として、皮下投与の利点も重要である。つまり皮下投与によって初回肝臓代謝をパスできるため代謝産物の産生量減少と消化管内レセプター結合減少により消化器系、中枢神経系副作用がともに軽減し、それによる脱水や栄養状態改善を通じて副作用を軽減させた可能性がある。加えて調査でも観察された薬液希釈を含めた患者病態に合わせた微量調節タイトレーションも副作用回避と除痛達成に有用であったと思われる。この薬理特性と皮下投与利点の双方で、副作用が制限因子となった疼痛コントロール不良(いわゆるPseudo-Ceiling効果)症例において、切り替えて良好な除痛を達成できたと推測できる。また、在宅への移行も含む長期投与も同様に代謝産物蓄積を少なくすることで実施可能とせしめている理由でもある。そして副成分の塩酸ヒドロコタルニンは、われわれは皮下投与可能な用量範囲では薬理活性や蓄積性を無視できると推測している^{3,4)}。本研究では、塩酸オキシコドン用量が開始日(最頻値は10mg未満)より鎮痛効果が安定した時点で、約1.6倍増量(最頻値は30~50mg/日)が達成でき、長期投与も可能であった。これは、①副作用などでオピオイド量アンダードーズ状態からの処方開始であった、②処方開始を要した病態による疼痛の悪化傾向、のいずれか、または双方の機序が想定され、複方オキシコドン注射液は薬理特性と皮下投与の利点で患者QOLを改善したと考えている。

さらにわれわれは、多施設での複方オキシコドン注射液の副作用イベントシリーズ(全例の13.3%)を作成することができた。これはわれわれの単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾報告での副作用報告(7.2%)と比較すると、発生は16日以内で消化器系と中枢神経系が大部分であることは同じであったが、中止後オピオイドローテーション必要例は1例のみ(1.7%)、減量2例(3.4%)と比較的続行可能な症例が多かった。この機序は、①消

化器系や中枢神経系に副作用がしやすい70歳以上の高齢者割合が中京病院で他の施設より多い、②高齢者割合13%の埼玉県立がんセンターには排便や精神状態へのナーシングケアが一般病棟より優れている緩和ケア病棟が稼働している、の2点が推測される。よって緩和ケア病棟のない地域レベルのがん治療施設での複方オキシコドン皮下投与調査では、今回よりやや重症度の高いイベントシリーズが形成される可能性に留意せねばならない。

臨床的に最も頻度が高い複方オキシコドン注射液への経口オキシコドン製剤からの切り替え比率(経口製剤の推定生体利用率)については、本研究では平均値0.82が得られている。これは欧米での平均値0.6~0.85^{6,7)}とほぼ一致していた。ただし国内報告の比率0.68~0.73^{8,9)}よりやや高いが、これは約40%で疼痛効果不十分という投与時状況と、処方医師や指導医が複方オキシコドン注射液に習熟し投与時から増量調整を行った為の可能性がある。

処方転帰の集計においては、63.3%でがんおよび関連死まで継続投与ができており死戦期の有用性が示唆されたが、われわれの単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾報告の死亡転帰例46.4%より約20%多く、経口オキシコドンに経路変更した症例は単施設クリニカル・オーデイトの36.1%に比して8.3%と少なかった。これは、①埼玉県立がんセンターの緩和ケア病棟による院内死亡転帰が必然的に高い、②消化管機能不全が回復しなかった症例の割合が高い、為と推測される。なお在宅や緩和ケア病棟へ移行して長期投与が単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾と合わせて計4例(3.2% patients)観察され、さらなる症例報告の集計が求められる。

今回、複方オキシコドン注射薬の限界が、処方終了や減量、中止してオピオイドローテーションを要した症例集積で明らかになった。すなわち、①除痛必要用量が皮下投与の限界を超える場合(約200mg/日)、②重症呼吸困難でオキシコドンでの管理が難しい場合は、いずれも塩酸モルヒネ製剤へのローテーション、または複数皮下投与を要する。③保険適応はあるものの在宅緩和ケア処方医要請に応じて塩酸モルヒネ製剤皮下投与や経皮フェンタニル製剤へのローテーションの必要がある。④単施設クリニカル・オーデイト⁴⁾と同じく複方オキシコドン注射液皮下投与にも耐えられない消化管機能低下やせん妄状態の症例が観察され、減量やフェンタニル製剤へのローテーションを要すること、などに十分留意せねばならない。

経口オキシコドン製剤で除痛を得た患者が服薬困難になった場合には、塩酸モルヒネ製剤(注射剤、坐剤)や

フェンタニル製剤（経皮吸収剤，注射剤）にオピオイドローテーションするか，複方オキシコドン注射液を純粋なオキシコドン注射剤の代替薬とするかの選択をせざるを得ない。だが前者の選択肢では，服薬困難な原因病態で血管内脱水や臓器不全などでオピオイドのクリアランスが低下している場合には副作用発現や疼痛悪化のリスクが避けられないと思われる。また，せん妄などで服薬困難である場合もオキシコドン注射剤がモルヒネ製剤より有利であることは国内試験で示された¹⁰⁾。一方，後者の選択肢では経口オキシコドン製剤の生体利用率が約70%と高いこともあって，経路変更リスクは最小限にでき得る。そして添加された塩酸ヒドロコタルニンの作用および病態による血中濃度上昇の可能性¹¹⁾の指摘の報告もあるが，経験的に持続皮下投与限界（約1 mL/時）以下では無視できる^{3,4)}と考えた上で，複方オキシコドン注射液を使用している実態が示された。

本研究には調査者による診療録からの後ろ向き情報収集集計という限界がある。だが本研究の多施設調査結果は，がん疼痛治療に当たる緩和ケアチームや臨床医に対して貴重な情報として提供できていると考える。その理由としては，①消費量，指導的緩和ケア専門チームによる指導体制，調査研究の実績の三つから調査施設を限定，②研究主体や調査方法を明確にした計画的な研究，③case seriesではなく長期間での施設内連続症例を調査，の3点からである。なお今後はより詳細な処方情報を得るために施設数と症例数を増やす，臨床試験を行うなどの方策が必要と思われる。

文 献

- 1) International Narcotic Control Board: Statistical information on narcotic drugs, pp214-268 http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/part_four_2007.pdf
- 2) Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symptom Management* 29(58): S47-56, 2005.
- 3) 的場元弘: がん疼痛治療のレシピ 2007年版. 春秋社, 東京, pp90, 93, 94.
- 4) 吉本鉄介, 久田純生, 長谷川徹: がん性疼痛における複方オキシコドン注持続皮下注の有効性と安全性—過去4年間の処方調査—. *癌と化学療法* 36(10): 1683-1689, 2009.
- 5) 文部科学省・厚生労働省, 疫学研究に関する倫理指針(疫学指針 第3の1(2)②) http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/rinrishishin_071101.htm
- 6) Kalso E and Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5): 639-646, 1990.
- 7) Pöyhkä R, Olkkola KT, Seppälä T, et al: The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 32: 516-518, 1991.
- 8) 丸山美由紀, 的場元弘, 伊藤伸大・他: がん疼痛治療におけるオキシコドン徐放錠から塩酸オキシコドン・塩酸ヒドロコタルニン複方注射液への変換の有用性. *緩和医療学* 17(1): 65-69, 2005.
- 9) 国分秀也, 中村和代, 府川美沙子・他: がん性疼痛患者における複方オキシコドン注射薬とオキシコドン徐放錠の変換比に関する検討. *癌と化学療法* 34(13): 2255-2258, 2007.
- 10) 瀧川千鶴子, 小村好弘, 上田敬子・他: 終末期のモルヒネによるせん妄に対する複方オキシコドンへの一部オピオイドローテーションの有用性. *日ペインクリニック会誌* 16(2): 153-157, 2009.
- 11) Kokubun H, Fukawa M, Matoba M, et al: Pharmacokinetics and variation in the clearance of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain. *Biol Pharm Bull* 30(11): 2173-2177, 2007.

議 事 録

議 事 録

第3回 的場班がん臨床事業班会議

がん性疼痛治療の施設成績を評価する指標の妥当性を検証する研究

日時：平成23年2月16日（水） 15:00～18:00

場所：国立がん研究センター中央病院 第3会議室

参加者

的場先生 吉本先生 岩瀬先生 東先生 宮下先生 武林先生 秋山先生 土器屋先生 古田
さん 川合さん 木原（記）

（敬称略）

内容

1. 的場先生挨拶

2. 先生方自己紹介

3. 除痛率の定義についてと臨床班の位置づけの説明

的場先生

- ・3次がん（新規治療）について
- ・がん開発費
- ・がん患者必携（国立がん研究センターで作っている）
- ・がん患者に対して一番初めの掛け声等などの必携が出版される。
 - 今回の除痛率の試験の協力施設として、青森県立中央病院が現在決まっている。
 - 1施設だと普遍的にはアルゴリズムや除痛率がどうかということが分らないので、他の施設との比較が必要である。（多施設での試験の必要性）
 - また、除痛の定義が決まっていないので共通の定義が必要である。
- ・除痛とは
 - 患者本人が評価するもの。無痛＝除痛とはしない。
 - 痛みの医療への満足度をあらわすものではない。
 - 除痛されている状態とは、患者が痛みがなくなった、あるいは日常生活の中で痛みの影響をほとんど意識しない程度に軽減していると、主観的に感じる状態が一定期間続いていること。我慢している生活はじゅうぶんな除痛ではない
 - 除痛とは医療者の治療姿勢（努力）の評価ではなく、患者に対する（治療の）成果への評価であるべき

- これ以上の痛みの治療を望まないという患者も、除痛されているには含まない＝されていない
- 除痛の手段としては、薬剤、看護、リハビリがある。
- ・どのような聞き方をすればよいのか。治療プロセスへの満足が入らないような質問が必要
 - プラン1：痛みがじゅうぶんとれていますか？ プラン2：痛みがなくなった、あるいは日常生活の中で痛みの影響を意識しない程度に軽減していると習慣的に感じる状態が一定期間続いていますか？
- ・研究班で共有しなければならないもの
 - がんの痛みについて
 - ⇒がん自体、治療によって生じている、衰弱に伴う、がんとは関連しない疼痛（持病）
 - 除痛についての定義を合意形成しなければならない
 - （研究者への班長からの依頼）①タイムリーに反映、②負荷を増やさない、③市民に理解できるシンプルさ、④副次的に比較用の測定項目、サンプル数チェック
 -
 -
 - 合意形成後の意見の食い違いが出ないようにしなければならない
 - 各専門家の立場を超えて共有でき定義を作り進めていく。

的場先生よりの案

- 毎日聞くことを想定している。毎日聞くことで数字がでてき、平均が出せるのではないか。（1週間・1ヶ月と期間を経るにつれて）
- 期間をあけて聞くと痛みの記憶が曖昧であったり、がんが起ってから今までのことを聞くと嫌なことを思い出すので難しい。
- 質問は「昨日から今日（24時間で）にかけて痛みはどうでしたか？」とする。
- がんと診断されてから現在まで痛みがあった患者（放射線・がん治療・鎮痛薬等で痛みが取れている患者）も有痛患者として分母として入れる。
- かつて手術して、もう1年以上痛みがない人が有痛者にいれるのか？＝痛みの原因が亡くなった人は分母に入らない、入院したときのスクリーニングが必要になる
-
- 分子は痛みの治療を受けている患者が、「痛みがなくなった」・「日常生活の中で痛みの影響をほとんど意識しない程度に軽減」できた患者とする。
-

（意見）

- 聞き取り集計のタイミングは？（東先生）
- 朝1回時間を決めてやった場合それは除痛率なのか？すでに痛みの取れた患者に過去の痛みを聞き取るのは難しい点がある。（武林先生）

- 聴き方としては、昨日から今日にかけて、という（24時間でなく）あった痛みがとれた、という聴き方ですか？（秋山先生）
- 手術1日後の患者はどうするのか？除外しなくてもよいのか？（除外の方向で考えていた）ICU等は除外し易い
- ペインリリーフは的場班で作ったものとして発表する。現在、世界ではそのような指標はない。
- 過去のことをいれると大変だし、病院の除痛がすっきりしない＝決して患者の生涯にどれほどの程度の痛みを、という研究でないので、24時間以内、という定義（くくり）で除痛率の定義を考えていこうと思う（武林先生）

⇒CONSENSUS

- 試験開始時に痛みがある（痛みの治療中で痛みがある患者と、痛みの治療がされていなく痛みがある）患者を分母にする。（東先生）
- 分子は痛みの治療を受けている患者が、「痛みがなくなった」・「日常生活の中で痛みの影響をほとんど意識しない程度に軽減」できた患者とする。（東先生）

4. 進行がん患者の緩和ケアに関するイメージや療養安心感に関する調査

秋山先生

- OPTIMの4地域のベースライン調査形跡 ⇒資料参照
- 進行がん患者の直近の24時間平均痛みスコアなど
- 受けているケアの質と共に、痛みが少ないことが、地域で療養生活を送ることへの安心感に関連している
- 的場より：WHOの成績＝痛みがじゅうぶんにとれている、という表現があり、無痛では成績が悪くなりすぎることもあり採用しない、年齢の影響なく痛みを和らげることを緩和ケアに対するイメージ

5. がん疼痛の除痛率と医療機関内オピオイド消費量の関係評価

吉本先生

- 施設ごとの痛みに対して何%麻薬を使用しているのか
- 痛みの治療中+治療なしの有痛者を分母にし、十分取れている人を分子としている。
- 海外では非がんに対しても麻薬の使用が多く。しかしその報告はない。

（意見）

- 慢性痛に対する使用はどうするのか？（的場先生）
- 各施設にがん患者数での麻薬の消費量を出す。
- がん患者数あたりで算出する（オペを除く）
- 呼吸苦に対する麻薬使用はどのようにするのか？
→分離することに意味があるかないかを確認し、簡便な方を選択する。
- 薬剤について

- 薬剤もできる限り簡便にする。(いくつかは絞り込む)
- 目標は簡便な代理指標にしたい。
 - 外来・手術での処方分離する。(循環器系の手術で大量使用される施設は少なくない)
 - 多施設での比較が必要である。
 - 換算比率は国立がんセンター中央病院のデータに用いた比率(がん疼痛治療レシピ等)が国内コンセンサスとして妥当と思われる。モルヒネ内服にすべて換算して比較する。

6. 疼痛が QOL に与えるインパクトについて

宮下先生

- H19～H21 のデータの宮下班で測定した疼痛と QOL の横断データで、インパクトを予備的に調査した
- 埼玉医療センターと重症例として5つの PCU に依頼
- 疼痛の測定には BPI を使用、QOL の測定には EORTC-QLQ-C15PAL を使用した。
- 平均と最大疼痛と QOL 相関性は変わらない(平均のほうが感覚的には理解しやすい)
- 痛みのスコアリング (PMI と同じ) と QOL は直線的に相関した
⇒疼痛は中等度に QOL に相関していた
- 今後の課題として、的場班との疼痛指標 (PMI や除痛率) と QOL との関連を分析
⇒疼痛を軽減すれば QOL が改善するか (タイムシリーズは調査負担が大きい) が主たるターゲットになると思う
- 宮下班よりデータの提供が可能である。
- 的場より、縦断的に追跡する研究として5以上の痛みで改善が QOL 向上をみることは少ない施設でも意義あることと思う

7. がん患者における自記式除痛質問票の妥当性研究

岩瀬先生

- 研究のフレーム作りについて：除痛を定義したときに、その妥当性を研究する必要がある
- 対象は 300 人の患者に自記式の質問票を渡し記入してもらう。また、同時に緩和ケアチームのメンバーによる評価も行う。
- APS (American Pain Society) によるとヘルスケアチームによる pain intensity (疼痛強度) と pain relief (除痛程度) の評価を gold standard としている。
- pain intensity (疼痛強度) と pain relief (除痛の程度) の双方を相補的に継続的に記録し、評価する。

(意見)

- 除痛率の痛みの関することについて、口頭で聞くのに自記式にする意味はあるのか?
(的場先生)

- 除痛の程度の表し方について、NRSのように数字(0~10)にするのか言葉(良~悪)にするのか?→今後どうして行くのか議論していく。
- 評価方法はNRSで取った方がよいのでは。質問票についてはBPIの文言を直接患者さんにいうのか?「これ以上想像できない」など、どういう聴き方をするか、班内で統一してほしい。(宮下先生)
→聞き方も含め今後議論していく(現在はNRSが有力)
- 日常診療を考えると質問はインタビュー形式になると思う。
米国の調査をしたことがあるが、最初の1週間だと20%程度しか妥当な程度の答えができない(相当な不安や、処方予想などのバイアス):数字自身の絶対値は治療のトリガーでなく、効果をみるためのツールであることを最初にNRS使い方の説明をすることになっている、使い始めは正確な評価ができる。(的場先生)
- 医療者側の評価がgold standardでの試験はこの研究目標とは違うのではないか。
- 医療者の介入なしに患者の評価だけにする。
- 医療者側の評価は今後の治療の判断にもなるので、医師と患者の両方が評価するのはありである。(的場先生)
- 今後どのよな方向での試験にするのかは要相談。

8. レセプトを使った、5癌患者の鎮痛薬処方の有病割合
東先生

- 5つの企業健保組合15万人のレセプト(2005年1月~2009年10月)を解析(意見)
- ソセゴン、レペタンを除き、コデインはフスコデ以外をカウントする。
- 3-4%が麻薬、非麻薬は15%程度

9. 本日の会議での合意形成された内容

① 除痛(率)の定義について

- 患者本人が評価するもの。無痛=除痛とはしない。
- 痛みの医療への満足度をあらわすものではない。
- 除痛されている状態とは、患者が痛みがなくなった、あるいは日常生活の中で痛みの影響をほとんど意識しない程度に軽減していると、主観的に感じる状態が一定期間続いていること。我慢している生活はじゅうぶんな除痛ではない
- 除痛とは医療者への努力の評価ではなく、患者に対する治療への評価であるべき
- これ以上の痛みの治療を望まないという患者も、除痛されているには含まない=されていない(除痛されていないと評価する)

② Pain relief について

- Pain relief は的場班で作ったものとして発表する。

③ 吉本先生の研究(麻薬の消費量)に関して

- 呼吸苦の患者に対する麻薬の使用については、分離することに意味があるのかない

のかを確認し、より簡便なものを選択する。

➤ 薬剤については強オピオイド (MO、OXY、FEN) に限定して行う。

④ 協力施設について

➤ 青森県立中央病院

⑤ 分子の決定

➤ 痛みの治療を受けている患者で痛みの改善があった患者にする

10. 今後検討していく内容

① 手術後 1 日目の患者は対象に入れるのかどうか (除外の方向で考えている)

② 痛みがあった (ある) 患者 (適格基準) と除痛率を出す式の分母についての定義について

➤ 入院した時点で痛みがあった患者にするのか (入院時にスクリーニングすれば可能)

➤ がんが発症した時点で痛みがあった患者にするのか (本人に痛みがあったか確認するのは難しく思われる)

➤ 現在 (24 時間以内で) 痛いたみの治療中で痛みのある患者あるいは痛みに対して未治療で痛みのある患者に対してするのか (現在最有力)

③ Pain relief について

➤ NRS のように数字 (0~10) にするのか言葉 (良~悪) にするのか

➤ 患者に対する痛みの聞き方について (どのような言葉で質問するのか)

➤ 口頭でのインタビュー形式で行うのかどうか

④ 吉本先生の研究 (麻薬の消費量) について

➤ 薬剤を限定《強オピオイド (MO、OXY、FEN)》しているがトラマール等について含めるかどうか。

➤ 大量投与の患者に対するカットオフ値の決定。

➤ 手術患者をどのようにするのか?

⑤ 協力施設について

➤ 多施設での比較が必要になるため、除痛の定義等の議論をしながら募っていく。

⑥ 医療者側の pain intensity (疼痛強度) と pain relief (除痛程度) の評価を行うのかどうか。(医療者側の今後の治療判断にもなるので、医師と患者両方の評価をとってもいいのではとの意見もある)

⑦ 岩瀬先生の研修 (妥当性研究) について

今後どのような研究にするのか要相談

11. 今後について

・本日の議論をもとに定義を決めていき、研究班内での合意形成をする。

・次回会議日程

→日時：平成23年3月15日（火）15：00～

場所：国立癌研究センター中央病院 管理棟5階 第5会議室

・研究報告書・収支決算報告書の提出

→締め切り日 報告書：平成23年3月25日正午

決算報告書：平成23年3月15日

→武林先生・秋山先生は連名

吉本先生・富安先生は連名

岩瀬先生・山口先生は連名

以上

（文責：木原）

第3回 的場班がん臨床事業班会議

日時 平成23年2月16日(水)

場所 国立がんセンター中央病院 第3会議室

的場	<p>それでは、第3回の班会議を始めたいと思います。「がん疼痛の除痛率を含めた緩和ケアの提供体制の評価に関する研究班」、通称としては「がん臨床除痛率班」ということで話を始めたいと思います。</p> <p>冒頭に私から簡単にもう1回この班での議論の進め方についての話をさせていただきます。また、東先生最後に資料のご説明があります。出席者の方の自己紹介をお願いします</p>
宮下	<p>東北大学の宮下と申します。もともとはがん緩和ケアの評価が専門なんですけれども、今は厚労省の研究班でがん治療のQOLの評価に関する研究のほうもやっております。よろしく申し上げます。</p>
東	<p>東京大学公衆衛生の東と申します。緩和の治療を含む5がんにおける標準診療のから見た評価ということをやっております。よろしく申し上げます。きょうはちょっと追加で、レセプトを使ってどの程度の鎮痛剤もしくは麻薬が一般に処方されているかというようなことを解析してみましたので、後ほど御紹介いたします。</p>
古田	<p>日経サイエンスという科学誌の記者をしております古田と申します。主に基礎科学を扱っている雑誌でございまして、たまたま医療経済学を大学のとき****のと、神経障害性疼痛の患者自身であったり、この分野に関して取材しております。よろしく申し上げます。</p>
川合	<p>日本経済新聞の記者をしております川合と申します。科学技術部というところにおりまして、医療含めた科学技術全般について担当しております。今回初めて参加させていただきます。よろしく申し上げます。</p>
吉本	<p>名古屋の社会保険中京病院の吉本です。除痛率と麻薬の消費量、長崎の、きょう欠席ですが富安先生と一緒にやっていきます。よろしく申し上げます。</p>
秋山	<p>はじめまして。第3回目で初参加となります慶応大学の秋山と申します。私は社会科学のコミュニケーションが専門でして、患者さんとか御家族とか、地域の中でどう情報を伝えていくかという立場から、的場先生にお誘いいただきましてこの班に参加させていただいています。緩和ケア普及のための地域プロジェクトOPTIMに参加させていただいております。ここにいらっしゃる宮下先生とか的場先生とか武林先生といっしょに調査させていただいております。その一部をきょうはお話したいと思っております。よろしく申し上げます。</p>