

低容量ケタミンの鎮痛メカニズムとしては、ミクログリアの活性化抑制や NMDA 受容体阻害作用以外の機序も考えられた。

今回開発したラット脊椎骨転移痛モデルは、新しいがん疼痛モデルとして、その疼痛発生メカニズムを解析し新たな鎮痛薬の開発に活用できる。臨床においてケタミンを骨転移痛に使用することの根拠となると考えられた。

骨転移による痛みはオピオイド抵抗性であり、臨床で治療に難渋する痛みである。しかしながら、骨の痛みの機序は明らかになっていなかった。本研究により、骨には有髄神経線維とペプチド含有無髄神経線維が投射し、ペプチドを含まない無髄神経線維は投射していないことが明らかとなった。皮膚にはこれらすべての線維が投射していることから、皮膚と骨では投射する知覚神経の種類が異なり、皮膚とは異なった機序で痛みが伝達されていることが推測された。また、痛み関連分子として TRPV1 と TRPV2 が骨髄内投射神経に発現していることが明らかとなり、これらは治療の標的となりうる可能性がある。我々はこれまでに TRPV1 拮抗薬を用いた研究により骨がん疼痛状態では TRPV1 が持続的に活性化して痛みを惹起していることを報告してきた。その結果、TRPV1 陽性神経が自発痛を伝達していることが明らかとなったが、TRPV2 がどのような感覚を伝達しているか今後の研究課題である。

今回の研究では臨床特に関心となる脊椎骨転移の痛みのモデル動物作成を試みた。

痛み関連分子マーカーの発現を確認することはできたが、行動学的に痛みを評価することは困難であった。ヒトは 2 足歩行であり、歩行により脊椎に荷重がかかり痛みを感じるが、マウスは 4 足歩行であり脊椎に荷重をかけることが難しい。今後、歩行解析システムを用いて疼痛関連行動を検討する予定である。

(3) 疼痛下におけるドロナビノールの精神依存と鎮痛耐性形成抑制の解明

カンナビノイド受容体作動薬は神経障害性疼痛下において、モルヒネの鎮痛効果を増強し、鎮痛耐性もほとんど認められなかった。この現象には CB1 受容体の upregulation が関与していることが推測された。

カンナビノイド受容体作動薬 CP-55,940 の弁別刺激効果に対してドロナビノールが一般化したことにより、ドロナビノールの弁別刺激効果は、カンナビノイド受容体を介して発現し、カンナビノイド受容体作動薬は類似した弁別刺激（感覚）効果を発現することが確認された。

カンナビノイド受容体作動薬であるドロナビノールならびに WIN-55,212-2 の精神依存を検討したところ、いずれも精神依存は認められなかった。さらに、これらのカンナビノイド受容体作動薬により、モルヒネの精神依存はほぼ完全に抑制された。モルヒネの精神依存の形成には、中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が重要であり、この活性化には、モルヒネによる腹側被蓋野で

の GABA の遊離低下が重要な役割を果たしている。本研究により、CB1 受容体が腹側被蓋野の GABA 神経系に存在し、モルヒネによる GABA 神経系の抑制をカンナビノイド受容体作動薬が抑制し、モルヒネの精神依存を抑制していることが明らかとなった。

(4) フロセミド吸入試験およびトロメタモールの静注試験

プロトコール作成における問題点として、がん患者の呼吸困難に確立した治療法は存在せず、本研究班で標準治療を定義する必要があった。また、がん患者における呼吸困難はがん病態の進行と共に出現するケースが多く、予めがん性呼吸困難の発現を予測することが困難である。さらに、中等度以上の呼吸困難が存在する場合、患者自身が試験に参加するかどうかの正確な判断ができなる可能性がある。そこで、臨床試験の登録は 2 段階登録とし、第一次登録はがん性呼吸困難を対象を限り、試験参加への説明と同意を得ることとし、第二次登録では試験参加への条件を規定し、その条件に適合した場合のみ試験を施行するようにプロトコールに規定した。また、プロトコール作成の段階において、わが国における医師主導型臨床試験の二つの問題点が浮き彫りになった。第一は補償に関する問題であり、がん患者を対象とした臨床試験において健康被害の補償を目的とした保険への加入はわが国では難しいとされている。今回は保険会社の理解があり、損害補償保険への

加入が出来たが、バリアは高く、今後解決されるべき問題として残っている。第二に、研究で使用する薬剤に関して、薬剤の参加施設への薬物の分配、あるいは健康保険での適応外使用となる場合の各施設における費用負担の問題などが、円滑な臨床試験施行の障害となることが明らかとなった。

(5) 進行頭頸部がんの症状と機能に関する観察

頭頸部癌患者の終末期医療については質の高いエビデンスが無く、緩和医療の方針におけるコンセンサスもほとんどない状況にある。今回の研究は頭頸部癌終末期に対する初めての前向き研究であり、その手法および結果は今後の研究に大きく役立つものと期待される。今後も症例の集積を継続する予定である。

(6) 脊椎骨転移に伴う動作時痛に対するケタミンの効果

脊椎転移を有する患者では、動作時に出現する突出痛が患者の QOL を障害する。そのため、何らかの手段でこの突出痛の頻度を減少させ、程度を減じる手段を施さなければならない。しかし、これまでに脊椎転移に起因する動作時痛の予防についての研究はほとんど見当たらない。

骨転移の由来の痛みの伝達には A δ 神経線維が関与しており、その伝達には脊髄後角のシナプスでのグルタミン酸が重要で、グルタミン酸受容体拮抗薬であるケタミン

有用である可能性が考えられている。

しかし、国内外においてケタミンを用いた脊椎転に起因する動作時痛の予防効果についての臨床検討した報告はなく、その臨床研究実施概要作成、研究班の構築、臨床試験実施することは、医学的貢献の高いことが明白である。

脊椎転に起因する動作時痛の予防効果に必要なケタミンの投与量について文献的調査を続けたところ、麻酔効果を示さない程度の少量のケタミンの持続静注で十分であることが判明し、本臨床研究での投与量を2.0～4.0mg/kg/日と設定することになった。

研究班内の各施設の倫理委員会で本研究の臨床研究実施概要追行の可否についての審査を受けたところ、倫理的配慮、臨床研究としての安全性、研究成果がもたらす医学的貢献について概ね問題がないことが判断され、臨床試験開始に至った。

本臨床試験でのケタミンの有効性を証明するために必要な症例数が統計学的検討により60例と設定されており、研究班を構成する施設は20程度であると考えられ、今後は10施設の倫理委員会での承認を受けた際にキックオフミーティングを開催、データの集積を開始する予定である。

(7) 緩和ケア領域の臨床試験支援体制の確立

平成21年度より本研究班は4つ臨床研究を企画。3年度中に2つの臨床研究を実施し、現在も患者登録中である。多施設共同臨床

研究を行うために、緩和医療の領域でもデータセンターの機能をIT（情報通信技術）で担うという動きが活発になることが予想されるが、本研究班ではそれに先んじて独自にEDCシステムを構築し臨床研究を実施することができた。一方、インターネットを利用した臨床研究において問題となるデータのセキュリティに関しては、個人情報に属する情報をインターネットを經由して収集しないことを基本方針として対応した。これにより、患者の追跡可能性（特定可能性）が減る可能性があるものの、様々な対策を講じて生じ得る個人情報の流出リスクを根本的に避けることが可能と考えられる。

E. 結論

本研究班における、基礎研究の成果は、今後の臨床試験の実施にあたって有用性が高い。特にリドカインやケタミンの基礎研究の結果は、臨床で最近工夫されてきた治療方法について、モデルを通して治療効果のメカニズムを確認することができた。また、ドロナビノール等の新規治療薬についても、疼痛下での安全性が基礎的に明らかになり、今後の第I相試験に当たって極めて重要な成果であると考えられる。

また、緩和ケア領域の臨床試験では、研究計画から研究実施までのノウハウが不足しているが、今年度の活動によって臨床試験が開始され、症例集積が開始されたことは意義深い。

本研究班では緩和医療における医師主導型

臨床研究を効率的に管理し、質の高いエビデンスが創出できるシステムを立ち上げ、実際に運用することで質の高い研究を行うことができ、その成果が出つつある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, Narita M, Furuya M, Yamashita A, Saeki M, Matsushima Y, Imai S, Shimizu T, Asato M, Kuzumaki N, Okutsu D, Miyoshi K, Suzuki M, Tsukiyama Y, Konno M, Yomiya K, Matoba M, Suzuki T: Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. PAIN. 152: 1358-1372, 2011.
- 2) Akiyama M, Takebayashi T, Morita T, Miyashita M, Hirai K, Matoba M, Akizuki N, Shirahige Y, Yamagishi A, Eguchi K: Knowledge, beliefs, and concerns about opioids, palliative care, and homecare of advanced cancer patients: a nationwide survey in Japan. Support Care Cancer. online: PMID_21656339, 2011.
- 3) Hirai K, Kudo T, Akiyama M, Matoba M, Shiozaki M, Yamaki T, Yamagishi A, Miyashita M, Morita T, Eguchi K: Public Awareness, Knowledge of Availability, and Readiness for Cancer Palliative Care Services: A Population-Based Survey across Four Regions in Japan. J Palliat Med. 14(8): 918-922, 2011.
- 4) 古村 和恵、宮下 光令、木澤 義之、川越 正平、秋月 伸哉、山岸 暁美、的場 元弘、鈴木 聡、木下 寛也、白髭 豊、森田 達也、江口 研二: 進行がん患者と遺族のがん治療と緩和ケアに対する要望—821名の自由記述からの示唆—、Palliative Care Research. 6(2): 237-245, 2011.
- 5) 杉浦 宗敏、宮下 光令、佐藤 一樹、森田 達也、佐野 元彦、的場 元弘、恒藤 暁、志真 泰夫: がん診療連携拠点病院における緩和ケア提供体制と薬剤業務の困難感、日本緩和医療薬学雑誌. 4(4): 103-109, 2011.
- 6) Torigoe K, Nakahara K, Rahmadi M, Yoshizawa K, Horiuchi H, Hirayama S, Imai S, Kuzumaki N, Itoh T, Yamashita A, Shakunaga K, Yamasaki M, Nagase H, Matoba M, Suzuki T, Narita M: Usefulness of olanzapine as an adjunct to opioid treatment and for the treatment of neuropathic pain. issue of Anesthesiology. 116(1): 159-169, 2012.
- 7) 古村 和恵、山岸 暁美、赤澤 輝和、鈴木 聡、和泉 典子、的場 元弘、森田 達也、沢口 研二: 市民の緩和ケアに対するイメージの変化、緩和ケア. 22(1):

- 79-83, 2012.
- 8) Y. Takemura, A. Yamashita, H. Horiuchi, M. Furuya, M. Yanase, K. Niikura, S. Imai, N. Hatakeyama, H. Kinoshita, Y. Tsukiyama, E. Senba, M. Matoba, N. Kuzumaki, M. Yamazaki, T. Suzuki, M. Narita, : Effects of gabapentin on brain hyperactivity related to pain and sleep disturbance under a neuropathic pain-like state using fMRI and brain wave analysis. Synapse, 65 : 668-676, 2011
 - 9) 宮崎 東洋, 並木 昭義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 内田 英二, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘, : がん疼痛に対する HFT-290 の第Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬, 26 巻 9 号, 2010, 649-660
 - 10) 吉本 鉄介, 久田 純生, 余宮 きのみ, 冨安 志郎, 長谷川 徹, 村上 敏史, 的場 元弘, : がん性疼痛に対する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—: 癌と化学療法 第 37 巻 5 号, 2010, 871-878
 - 11) 宮崎 東洋, 並木 昭義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 内田 英二, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘 : がん疼痛に対する 1 日 1 回貼付のフェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の第Ⅱ相臨床試験 : 癌と化学療法 第 37 巻 9 号, 2010, 1748-1752
 - 12) 国分 秀也, 的場 元弘, 山田 安彦, 矢後 和夫 : わが国のがん疼痛治療薬における問題点とその解決方法, YAKUGAKUZASSHI, 131 (1), 113-127, 2011
 - 13) 的場 元弘, 小川 節郎, 井関 雅子 : 新しいフェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤の臨床的有用性 : Pharma Medica, 28 (8), 126-131, 2010
 - 14) 内田 英二, 宮崎 東洋, 並木 和義, 小川 節郎, 北島 敏光, 増田 豊, 巖 康秀, 井関 雅子, 的場 元弘, 橋爪 隆弘, 鈴木克己 : フェンタニルクエン酸塩含有経皮吸収型製剤 (HFT-290) のがん疼痛患者における薬物動態の検討, : 臨床医学, 第 26 巻 第 5 号 2010
2. 学会発表
- 1) 12th CONGRESS of the EAPC, Efficacy and Safety of Intravenous or Subcutaneous Oxycodone Injection for the Management of Cancer Pain : An Open Trial in Japan, 2011.5.18, Lisbon Congress Center, Matoba M, Yomiya K, Takigawa C, Yoshimoto T; Pain & Symptom Control Research Group (SCORE-G)
 - 2) 12th CONGRESS of the EAPC, Pharmacokinetics of Oxycodone after Intravenous and Subcutaneous Administration in Japanese Cancer Pain Patients, 2011.5.18, Lisbon Congress Center, Kokubun H, Yoshimoto T, Hojo M, Fukumura K,

- Matoba M
- 3) 12th CONGRESS of the EAPC, ALPHA(Algorithm with the Lists for Palliation by Helping Analgesia) for Palliative Care Team: A Consistency, Multicenter, Preliminary Study in Japan, 2011. 5. 18, Lisbon Congress Center, Yoshimoto T, Tomiyasu S, Tamaki T, Hashizume T, Murakami M, Murakami S, Iwase S, Saeki T, Matoba M; Symptom Control Research Group (SCORE-G)
 - 4) 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 卒後外科教育における緩和医療科研修必修化の経験, 2010. 4. 10, 名古屋, 大屋 久晴, 村上 敏史, 的場 元弘
 - 5) 第 4 回日本緩和医療薬学会, フェンタニルパッチのリザーバーおよびマトリクスタイプにおける薬物血中濃度の比較, 2010. 9. 25, 鹿児島, 三浦 百合香, 国分 秀也, 的場 元弘, 金井 昭文, 益田 典幸, 尾鳥 勝也, 矢後 和夫
 - 6) 第 4 回日本緩和医療薬学会, フェンタニルパッチによる呼吸抑制の実態調査および要因探索, 2010. 9. 25, 鹿児島, 国分 秀也, 三浦 百合香, 的場 元弘, 新井 万理子, 松原 肇, 矢後 和夫
 - 7) 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 日本癌治療学会, 頭頸部癌に対する緩和医療, 2010. 10. 28, 京都, 松永 夏来, 的場 元弘
 - 8) 6th Research Congress of the EAPC,

- Population pharmacokinetic analysis of transdermal fentanyl in Japanese patients with cancer pain, 2010. 6. 12, Glasgow UK, Hideya kokubun, Kenichi Ebinuma, Motohiro Matoba, Misako Fukawa, Hajime Matsubara, Kazuo Yago
- 9) 13th WORLD CONGRESS ON PAIN(IASP), DEVELOPMENT OF A RAT MODEL FOR CANCEROUS PERITONITIS PAIN , 2010. 8. 31, MONTREAL M. Suzuki , M. Matoba , H. Sasaki , K. Terawaki , S. Shiraishi, Y. Uezono

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料

がん治療に携わる一般医師とがん診療連携拠点病院の緩和ケアチームの医師 に対する難治性の症状治療に関するアンケート調査

(平成21年度実施)

A. 研究目的

1986年、世界保健機関（WHO）により、モルヒネなどのオピオイドを中心としたWHO方式がん疼痛治療法が開発され、使用が推奨されている。これによって、本邦においてもオピオイド製剤が広く用いられるようになった。

しかしながら、体動時痛や神経障害性疼痛といったオピオイドが効きにくい痛みや、がんによる呼吸困難などは、治療に難渋するうえ、これらに対する治療法は確立していない。

脊椎などの骨転移を有する患者では、鎮痛薬の定時服用により良好な除痛が得られていても、体動時に出現する突出痛の安定した除痛は困難であり、患者のQOLを低下させる。骨転移由来の痛みはA δ 神経線維が関与しており、グルタミン酸受容体の1つであるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が治療の標的となると考えられているため、NMDA受容体拮抗薬であるケタミンが有効であるとの報告が散見される。

がんに伴う呼吸困難は末期がん患者の約70%に認められる症状と考えられており、治療としてモルヒネ製剤や酸素投与が行われるが、効果は十分ではない。呼吸困難に対する治療としてループ系利尿薬であるフロセミドの吸入の有効性が示唆されているものの、エビデンスとして不十分である。

神経障害性疼痛の1つとしてがん性腹膜炎による疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛では、損傷した神経において、Naチャンネルの量および質の変化が起こっていると考えられ、Naチャンネルを阻害するリドカインなどの局所麻酔薬が有効と考えられているが、エビデンスはない。

今後、本邦において展開されていく緩和医療に関する臨床試験において、これら治療が難渋する代表的な症状に関する臨床医の印象や実態を把握することは、非常に重要である。そこで、本研究では、臨床で医師が経験する「脊椎骨転移に伴う体動時痛」、「がんに伴う呼吸困難」、「がん性腹膜炎に伴う腹痛」の実態に関するアンケート調査を行い、その結果を報告する。

B. 研究方法

1) 調査対象とアンケート実施方法

がん性疼痛の治療に携わっている医師に対し、インターネットによるアンケート調査を実施した。また、がん診療連携拠点病院の緩和ケアチームの医師を対象に、調査票送付によるアンケート調査を行った。

2) アンケート内容

アンケートは「身体的苦痛緩和治療に関する実態調査」として行われた。「脊椎骨転移に伴う体動時痛」、「がんに伴う呼吸困難」、「がん性腹膜炎に伴う腹痛」に関する質問項目を、付表1に示す。がん性腹膜炎に伴う腹痛では、腹水による高度の膨満感やイレウスによる腸管の痛みが主原因となっているものは除外して回答するよう明記した。

(倫理面への配慮)

研究プロトコール作成にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針(平成19年11月1日施行)」、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

C. 研究結果

1) 調査対象の特徴

インターネット調査では512名のがん性疼痛に携わる医師から、質問票送付による調査では303名の緩和ケアチームの医師から回答を得た。表1-3に回答者の背景を示した。

勤務施設の形態や医師としての経験年数は、がん性疼痛に携わる医師群と緩和ケアチーム医師群の間はほぼ同様であった。病床数ではがん診療拠点病院の医師のみを対象とした緩和ケアチーム医師群のほうが、がん性疼痛に携わる医師群よりも多い傾向にあった。

2) 脊椎骨転移に伴う体動時痛について

2-1) 診察症例数

両群における、脊椎骨転移に伴う体動時痛を訴える症例の1か月あたりの診察症例数を、表4に示した。診察していない医師の割合はがん性疼痛に携わる医師群では約10%、緩和ケアチーム医師群では約2%程度で、多くは1例未満または1~5症例と回答した。

2-2) 最初に用いる鎮痛薬とその効果に対する印象

脊椎骨転移に伴う体動時痛に対し、どのような初期治療を行っているかを図1に示した。緩和ケアチーム医師群の多くは「非オピオイドとモルヒネ/オキシコドン/フェンタニルの何れかを併用」を選択しているが、がん性疼痛に携わる医師群の多くは「非オピオイド(アセトアミノフェン、NSAIDs 単独) または「モルヒネ/オキシコドン/フェンタニル製剤の何れかを併用」を選択していた。

これら選択した薬物療法で、軽度の痛みのレベルまで改善が得られる患者の割合について尋ねたところ、両群ともに回答が割れたものの、多くは40~59%程度と回答した(図2)。

2-3) 行うことが多い「非薬物療法」と「鎮痛薬以外の薬物療法」

行うことが多い「非薬物療法」と「鎮痛薬以外の薬物療法」について、各々頻度が高いものを2つまでの選択として回答を得た結果を、表5に示した。

「非薬物療法」では、両群ともに「コルセット装着」と「放射線治療」の選択する割合が多く、その割合は緩和ケアチーム医師群のほうが、がん性疼痛に携わる医師群よりも有意に高かった。また、「非薬物療法は行わない」を選択した緩和ケアチーム医師はいなかった。

「鎮痛薬以外の薬物療法」では、両群ともに「ビスホスホネート」の選択の割合が最も高かったが、両群に差が認められた。緩和ケアチーム医師群のほうが、がん性疼痛に携わる医師群よりも選択した割合が有意に高かったのは「ビスホスホネート」、「抗けいれん薬」、「ケタミン」であった。がん性疼痛に携わる医師群のほうが、緩和ケアチーム医師群よりも選択した割合が有意に高かったのは、「抗うつ薬」、「行わない」であった。

2-4) 脊椎骨転移に伴う体動時痛の治療の印象

脊椎骨転移に伴う中等度以上の体動時痛の治療を難しいと感じているかについての回答結果を図3に示した。両群ともに「ときどき難しいと感じている」、「しばしば難しいと感じている」と回答した割合が多かった。緩和ケアチーム医師群では、がん性疼痛に携わる医師群の倍となる約20%が「ほぼ常に難しいと感じている」と回答した。

3) 脊椎骨転移に伴う体動時痛に対するケタミンの使用

3-1) ケタミンの投与とその積極性

脊椎骨転移に伴う体動時痛に対し、ケタミンを投与することがあるか、またその積極性についての回答を表6に示した。緩和ケア医師群の60%は投与することがあると回答したのに対し、がん性疼痛に携わる医師群では26%と有意に低い割合であった。

どの程度積極的に使用するかについては、両群ともに「他の方法を優先的に試み、効果が不十分な場合に使用する」と回答した割合が最も高かった。

3-2) ケタミンを投与する際に感じている問題点、ケタミンを投与しない理由

ケタミンを投与することがあると答えた回答者に対しては、ケタミンを投与する際に感じている問題点を尋ねた。また、ケタミンを投与することがないと答えた回答者に対しては、ケタミンを投与しない理由について尋ねた。結果を表7に示した。

ケタミンを投与する際に感じている問題点としては、両群ともに「眠気・せん妄・幻覚などの精神症状」、「適応外使用である」を選択した割合が高かった。「院内での使用制限」以外の選択肢全てにおいて、緩和ケアチーム医師が選択した割合が有意に高かった。

ケタミンを投与することがない理由としては、両群ともに「有効性が不明」と答えた割合が高かった。また、「用法・用量がわからない」、「適応外使用である」「院内での使用制限」と答えた割合は、緩和ケアチーム医師群よりも、がん性疼痛に携わる医師群のほうが有意に高かった。

3-3) ケタミン投与の実際

ケタミンを投与することがあると回答した医師に対し、実際の投与方法について、投与経路と投与量について尋ねた結果を表8に示した。両群に特に差はなく、投与経路は持続静注、投与量は100~149mg/日の選択が最も多かった。

3-4) ケタミンの効果に対する満足度

ケタミンの効果に対する満足度を、図4に示した。両群とも、「やや満足」と選択した割合が最も高く、ついで「やや不満」と選択した割合が高かった。

4) がんに伴う呼吸困難について

4-1) 診察症例数

両群における、がんに伴う中等度~高度の呼吸困難を訴える患者の1ヶ月あたりの診察症例数を、表9に示した。がん性疼痛に携わる医師群では1ヶ月あたりに1症例未満の診察症例数の選択が最も多かったが、緩和ケアチーム医師群では、1ヶ月あたり1-5症例は診察している割合が高かった。

4-2) 最もよく使用する薬剤とその効果に対する印象

がんに伴う中等度~高度の呼吸困難に対して最もよく使う薬剤とその効果に対する印象について、図5および6に示した。両群ともに最もよく使用する薬剤として「モルヒネ」を選択している。しかしながら、緩和ケアチーム医師群の約9割がモルヒネを選択しているのに対し、がん性疼痛に携わる医師群でモルヒネを選択したのは約5割にとどまり、その他の「オキシコドン」や「ステロイド」などを選択している医師が多かった。

これら選択した薬物療法で、呼吸困難が軽度のレベルまで改善する患者の割合をたずねたところ、両群ともに「40~59%」、「60~79%」を選択した医師が最も多かった。

4-3) 行うことが多い非薬物療法

行うことが多い非薬物療法について、表10に示した。両群ともに最もよく行われているのは「酸素投与」と「体位の調整」であった。また、「酸素投与」、「室温の調整」、「体位の調整」、「うちわや扇風機などの風を送る」の選択肢全てにおいて、がん性疼痛に携わる医

師群よりも、緩和ケアチーム医師群において、選択している割合が有意に高かった。

4-4) がんに伴う呼吸困難の治療の印象

がんに伴う中等度～高度の呼吸困難の治療を難しいと感じているかについての回答結果を図7に示した。両群ともに「ときどき難しいと感じている」、「しばしば難しいと感じている」と回答した割合が多かった。また、両群ともに約2割が「ほぼ常に難しいと感じている」と回答した

5) がんに伴う呼吸困難に対するフロセミドの使用

5-1) フロセミド吸入の使用とその積極性

がんに伴う呼吸困難に対し、フロセミド吸入を使用することがあるか、またその積極性についての回答を表11に示した。

フロセミド吸入を使用したことがある割合は、緩和ケアチーム医師群では17.3%であり、がん性疼痛に携わる医師群の9.5%よりも有意に高い割合だった。しかし、両群ともに8割以上の医師が使用したことがないと答えた。

どの程度積極的に使用するかについては、両群ともに「他の方法より優先的に使用する」の選択はなかったが、それ以外の選択肢である「やむを得ない場合に限って使用する」、「他の方法を優先的に試み、効果が不十分な場合に使用する」、「必要と判断されれば他の方法と同等な選択肢の1つとして使用する」については同様の割合であった。

5-2) フロセミド吸入を使用する際に感じている問題点、フロセミド吸入を使用しない理由

フロセミド吸入を使用することがあると答えた回答者に対しては、フロセミド吸入を使用する際に感じている問題点を尋ねた。また、フロセミド吸入を使用することがないと答えた回答者に対しては、フロセミド吸入を使用しない理由について尋ねた。結果を表12に示した。

フロセミド吸入を使用するさいの問題点として、選択された割合が全て低いものの、「エビデンスがない」、「適応外使用である」を選択している医師が多かった。

フロセミド吸入を使用しない理由としては、両群ともに「有効性が不明」、「用法・用量がわからない」を選択した医師が多かった。特に、緩和ケアチーム医師群は、がん性疼痛に携わる医師群よりも「有効性が不明」を選んだ割合が有意に高く、一方でがん性疼痛に携わる医師群は、緩和ケアチーム医師群よりも「用法・用量がわからない」を選んだ割合が有意に高かった。

5-3) フロセミド吸入の効果に対する満足度

フロセミド吸入の効果に対する満足度を図8に示した。がん性疼痛に携わる医師群では「やや不満」について「やや満足」の選択が多かったが、緩和ケアチーム医師群では「やや不満」について「不満」の選択が多かった。

6) がん性腹膜炎に伴う腹痛について

6-1) 診察症例数

両群における、がん性腹膜炎に伴う腹痛訴える患者の1ヶ月あたりの診察症例数を、表13に示した。がん性疼痛に携わる医師群では1ヶ月あたりに「診察していない」または「1症例未満」の診察症例数の選択が約6割を占めているが、緩和ケアチーム医師群では、1ヶ月あたり「1-5症例」の診察症例数の選択が約6割を占めた。

6-2) 最初に用いる鎮痛薬とその効果に対する印象

がん性腹膜炎に伴う腹痛に対し、どのような初期治療を行っているかを図9に示した。緩和ケアチーム医師群の多くは「非オピオイドとモルヒネ/オキシコドン/フェンタニルの

何れかを併用」を選択しているが、がん性疼痛に携わる医師群の多くは「モルヒネ/オキシコドン/フェンタニル製剤の何れかの単独」を選択していた。

これら選択した薬物療法で、軽度の痛みのレベルまで改善が得られる患者の割合について尋ねたところ、両群ともに回答が割れたものの、多くは40～59%程度と回答した(図10)。

6-3) 行うことが多い「鎮痛薬以外の薬物療法」

行うことが多い鎮痛薬以外の薬物療法について、表14に示した。緩和ケアチーム医師群のほうが、がん性疼痛に携わる医師群よりも「抗けいれん薬」、「抗不整脈薬」、「ステロイド」を選択した割合が有意に高かった。一方で、がん性疼痛に携わる医師群のほうが、緩和ケアチーム医師群よりも、「抗うつ薬」、「薬物療法を行わない」を選択した割合が有意に高かった。

6-4) がん性腹膜炎に伴う腹痛の治療の印象

がん性腹膜炎に伴う腹痛の治療を難しいと感じているかについての回答結果を図11に示した。両群ともに「ときどき難しいと感じている」、「しばしば難しいと感じている」と回答した割合が多かった。がん性疼痛に携わる医師群の「ほぼ常に難しいと感じている」と答えた割合は、緩和ケアチーム医師群の約2倍の14.6%であった。

7) がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインの使用

7-1) リドカイン投与とその積極性

がん性腹膜炎に伴う腹痛に対し、リドカインを投与することがあるか、またその積極性についての回答を表15に示した。緩和ケア医師群の55%は投与することがあると回答したのに対し、がん性疼痛に携わる医師群では23%と有意に低い割合であった。

どの程度積極的に使用するかについては、両群ともに「他の方法を優先的に試み、効果が不十分な場合に使用する」と回答した割合が最も高かった。

7-2) リドカインを投与する際に感じている問題点、リドカインを投与しない理由

リドカインを投与することがあると答えた回答者に対しては、リドカインを投与する際に感じている問題点を尋ねた。また、リドカインを投与することがないと答えた回答者に対しては、リドカインを投与しない理由について尋ねた。結果を表16に示した。

リドカインを投与する際に感じている問題点としては、両群ともに「薬用量が確立していない」、「適応外使用である」を選択した割合が高かった。「副作用」、「薬用量が確立していない」、「適応外使用である」、「エビデンスがない」を選択した割合は、緩和ケアチーム医師群が有意に高かった。

リドカインを投与することがない理由としては、両群ともに「有効性が不明」と答えた割合が高かった。また、「用法・用量がわからない」、「適応外使用である」、「エビデンスがない」、「院内での使用制限」と答えた割合は、緩和ケアチーム医師群よりも、がん性疼痛に携わる医師群のほうが有意に高かった。

7-3) リドカイン投与の実際

リドカインを投与することがあると回答した医師に対し、実際の投与方法について、投与経路と投与量について尋ねた結果を表17に示した。投与経路に関して、両群ともに持続静注を選んだ割合が最も高かった。投与量に関して、がん性疼痛に携わる医師群では200～399mg/日、緩和ケアチーム医師群では400～799mg/日を選んだ割合が最も高かった。

7-4) リドカインの効果に対する満足度

リドカインの効果に対する満足度を図12に示した。がん性疼痛に携わる医師群では「やや不満」について「やや満足」の選択が多かったが、緩和ケアチーム医師群では「やや満足」について「やや不満」の選択が多かった。

D. 考察

本研究では、がん性疼痛に携わる医師とがん診療拠点病院の緩和ケアチームの医師を対象に、治療が難渋する体動時痛、呼吸困難、がん性腹膜炎に伴う腹痛に焦点をあてたアンケート調査を行った。

体動時痛、呼吸困難、がん性腹膜炎に伴う腹痛の1ヶ月あたりの診察症例数は、がん性疼痛に携わる医師群では約50%が「診察していない」または「1症例未満」と答えているが、緩和ケアチーム医師群では約80%以上が1症例以上は診察していることになる。緩和ケアチームにとってはよく診察する症状であり、また一般のがん性疼痛に携わる医師も、日常的に診察しうる症状であることが示された。

呼吸困難の初期治療に対し、緩和ケアチーム医師群とがん性疼痛に携わる医師群の両群ともにモルヒネを選択する割合が高かった。体動時痛、がん性腹膜炎に伴う腹痛に対して、緩和ケアチーム医師群はともに「非オピオイドとモルヒネ/オキシコドン/フェンタニルの何れかを併用」を選択する割合が高かったが、がん性疼痛に携わる医師群ではそれぞれ「非オピオイド（アセトアミノフェン、NSAIDs）単独」、「モルヒネ/オキシコドン/フェンタニル製剤の何れかの単独」を選択する割合が高く、最初に行う主な治療が異なっていた。また、鎮痛薬以外の治療としては、多くの選択肢について、緩和ケアチーム医師群のほうが積極的に選択していたが、抗うつ薬だけは、がん性疼痛に携わる医師群のほうを選択している割合が有意に高かった。しかしながら、その治療により症状が軽度にまで改善される患者の割合は、両群に特徴的な差を認めなかった。両群ともに、様々な治療法を試みているものの、治療には難渋することがあることが示されている。

近年、有効性が報告されている体動時痛に対するケタミン、呼吸困難に対するフロセミド吸入、がん性腹膜炎に伴う腹痛に対するリドカインを投与したことがある割合は、緩和ケアチーム医師群のほうが全て有意に高かった。がん性疼痛に携わる医師群における投与したことがある割合は、3剤全てが30%以下と低く、フロセミド吸入に関しては緩和ケアチーム医師群でも17.3%と低かった。がん性疼痛に携わる医師がこれら3剤を処方しない理由として共通に割合が高かったのは、「有効性が不明」と「用法・用量がわからない」であった。緩和ケアチームのように専門で診察するのではなく、がん性疼痛に携わる一般の医師がこうした薬剤を使用するには、情報が不足している問題点が伺える結果となった。実際の投与経路や投与量には、ある程度の傾向が示されて入るが、有効性および用法・用量を明らかにする必要があることが示された。

E. 結論

緩和ケアチームに所属する医師だけでなく、日常診療でがん性疼痛に携わる医師の多くが、オピオイドだけでは治療に難渋する症例を診察している。本邦におけるがん性疼痛や呼吸困難といった身体的苦痛から患者を開放するためには、効果のあると考えられている薬剤の有効性および用法・用量を明らかにしていく必要があると考えられた。

表1 回答者の特性

	がん性疼痛に携わる 医師 (n=485)		緩和ケアチーム 医師 (n=301)	
	n	%	n	%
勤務施設の形態			(n=301)	
国公立病院 (国立病院機構)	41	8.5	28	9.3
国公立病院 (国立病院機構以外)	100	20.6	92	30.6
大学病院 (国公立)	77	15.9	42	14.0
大学病院 (私立)	46	9.5	22	7.3
一般病院	217	44.7	115	38.2
その他	4	0.8	2	0.7
勤務施設の病床規模				
1000床以上	38	7.8	22	7.3
500～999床	168	34.6	166	55.1
200～499床	173	35.7	106	35.2
200床未満	106	21.9	7	2.3
医師としての経験年数				
20年以上	223	46.0	143	47.7
20年未満	110	22.7	74	24.7
15年未満	103	21.2	52	17.3
10年未満	43	8.9	25	8.3
5年未満	6	1.2	6	2.0
緩和ケア病棟の有無				
ある	79	16.3	61	20.3
ない	406	83.7	240	79.7

表2 がん性疼痛に携わる医師の特性

	がん性疼痛に携わる医師	
	n	%
1ヶ月に診察するがん患者症例数	(n=485)	
100例以上	42	8.7
50~99例	55	11.3
20~49例	109	22.5
10~19例	90	18.6
10例未満	189	39.0
診察経験があると答えた割合	(n=485)	
脊椎転移に伴う動作時痛	435	85.0
がんに伴う呼吸困難	433	84.6
がん性腹膜炎に伴う腹痛	389	76.0
緩和ケアチームの有無	(n=485)	
ある	305	62.9
ない	180	37.1
緩和ケアチームに対する1か月あたりの依頼症例数	(n=305)	
依頼していない	58	19.0
1例未満	89	29.2
1例	53	17.4
2例	50	16.4
3例以上	55	18.0

表3 緩和ケアチームの医師の特性

	緩和ケアチーム医師	
	n	%
緩和ケアチームの活動歴	(n=297)	
1年未満	2	0.7
2~4年	191	64.3
5~10年	94	31.6
11年以上	10	3.4
年間依頼件数のうち、身体的な症状緩和への対応件数	(n=299)	
20件未満	28	9.4
20~50件未満	82	27.4
50~100件未満	87	29.1
100~200件未満	73	24.4
200~300件未満	21	7.0
300件以上	8	2.7
所属する緩和ケアチームの診療形態	(n=300)	
1対処方法や薬剤お推奨が基本（処方原則行わない）	111	37.0
対処方法や薬剤の推奨が基本であるが、例外的に処方することもある	95	31.7
対処方法や薬剤の推奨か、処方するかは症例ごとに決定している	62	20.7
緩和ケアチームが処方を行うことが多い	32	10.7
所属する緩和ケアチームの夜間・休日対応の体制	(n=297)	
夜間・休日対応の体制はなく、担当医か当直医が対応している	164	55.2
夜間・休日対応の体制はないが、連絡は取れるようになっている	110	37.0
オン・コール体制になっている	23	7.7
緩和ケア領域での経験年数	(n=301)	
5年未満	115	38.2
10年未満	109	36.2
15年未満	41	13.6
20年未満	24	8.0
20年以上	12	4.0
診察上の緩和ケアチームへの関与の程度	(n=301)	
専従（業務の8割以上）	115	38.2
専従（業務の5割以上）	109	36.2
週1~2日程度	41	13.6
不定期	24	8.0
その他	12	4.0

表4 1ヶ月あたりに診察する脊椎骨転移に伴う体動時痛を訴える症例数

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師	
	n	%	n	%
	(n=485)		(n=301)	
診察していない	59	12.2	7	2.3
1症例未満	214	44.1	38	12.6
1-5症例	192	39.6	204	67.8
6-10症例	16	3.3	39	13.0
11症例以上	4	0.8	13	4.3

図1 脊椎骨転移に伴う体動時痛に対して最初に用いる鎮痛薬

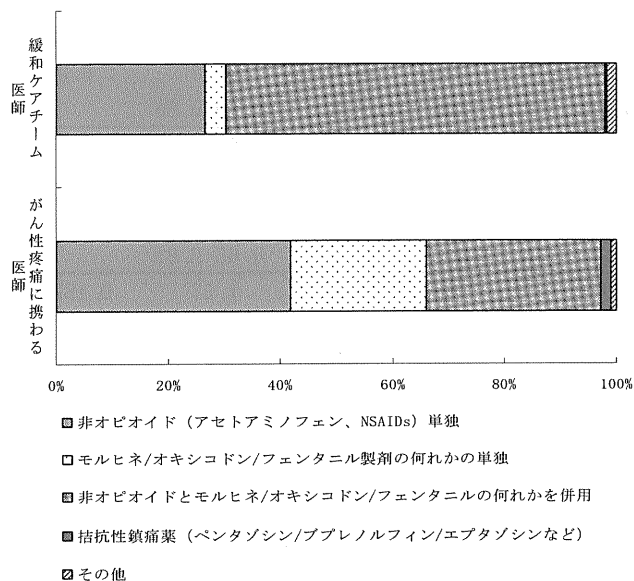


図2 脊椎骨転移に伴う体動時痛の初期治療で軽度の痛みのレベルにまで改善が得られる患者の割合

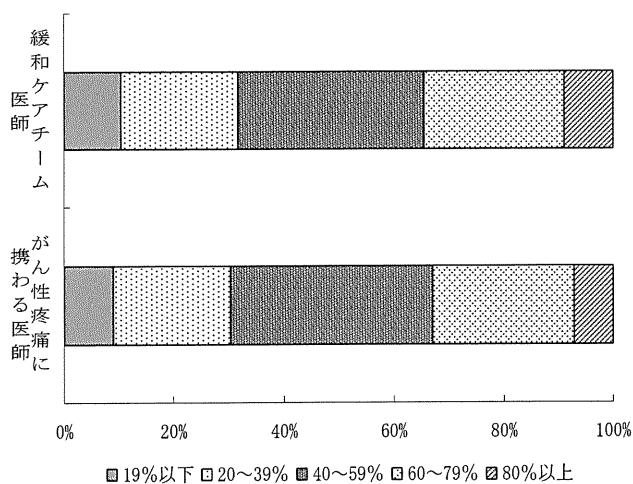


表5 脊椎骨転移を伴う体動時痛によく用いる非薬物療法と鎮痛薬以外の薬物療法

		がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
		n	%	n	%		
非薬物療法							
コルセット装着	選択	289	56.4	222	73.5	0.77	< 0.0001
	非選択	223	43.6	80	26.5	0.69-0.85	
放射線治療	選択	332	64.8	284	94.0	0.69	< 0.0001
	非選択	180	35.2	18	6.0	0.64-0.74	
ストロンチウム	選択	23	4.5	10	3.3	1.36	0.4092
	非選択	489	95.5	292	96.7	0.65-2.81	
日常生活の制限指示	選択	82	16.0	38	12.6	1.27	0.1820
	非選択	430	84.0	264	87.4	0.89-1.82	
非薬物療法は行わない	選択	9	1.8	0	0.0	-	0.0205
	非選択	503	98.2	302	100.0	-	
鎮痛薬以外の薬物療法							
ビスホスホネート	選択	306	59.8	245	81.1	0.74	< 0.0001
	非選択	206	40.2	57	18.9	0.67-0.81	
抗けいれん薬	選択	99	19.3	148	49.0	0.39	< 0.0001
	非選択	413	80.7	154	51.0	0.32-0.49	
抗うつ薬	選択	111	21.7	19	6.3	3.45	< 0.0001
	非選択	401	78.3	283	93.7	2.16-5.49	
抗不整脈薬	選択	14	2.7	8	2.6	1.03	0.9422
	非選択	498	97.3	294	97.4	0.44-2.43	
ステロイド	選択	169	33.0	111	36.8	0.90	0.2770
	非選択	343	67.0	191	63.2	0.74-1.09	
ケタミン	選択	22	4.3	34	11.3	0.38	0.0002
	非選択	490	95.7	268	88.7	0.23-0.64	
行わない	選択	22	4.3	1	0.3	12.98	0.0010
	非選択	490	95.7	301	99.7	1.76-95.79	

図3 脊椎骨転移に伴う体動時痛の治療的印象

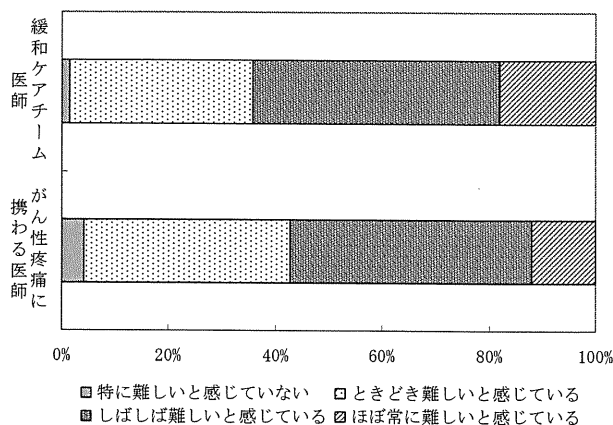


表6 脊椎骨転移に伴う体動時痛に対するケタミンの投与とその積極性

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
	n	%	n	%		
ケタミンの投与						
投与することがある	111	26.1	170	58.4	1.78	< 0.0001
投与することがない	315	73.9	121	41.6	1.53-2.06	
積極性						
やむを得ない場合に限って使用する	27	24.3	20	11.6		
他の方法を優先的に試み、効果が不十分な場合に使用する	55	49.5	114	66.3		
必要と判断されれば他の方法と同等な選択肢の一つとして使用する	29	26.1	37	21.5		
他の方法より優先的に使用する	0	0.0	1	0.6		

表7 ケタミンを投与する際に感じている問題点、ケタミンを投与しない理由

		がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
		n	%	n	%		
ケタミンを投与する際の問題点							
眠気・せん妄・幻覚などの精神症状	選択	66	12.9	71	23.5	0.55	< 0.0001
	非選択	446	87.1	231	76.5	0.40-0.74	
皮下注での皮膚障害	選択	16	3.1	32	10.6	0.29	< 0.0001
	非選択	496	96.9	270	89.4	0.16-0.53	
薬用量が確立していない	選択	32	6.3	32	10.6	0.59	0.0260
	非選択	480	93.8	270	89.4	0.37-0.94	
適応外使用である	選択	61	11.9	54	17.9	0.67	0.0182
	非選択	451	88.1	248	82.1	0.48-0.93	
エビデンスが無い	選択	18	3.5	21	7.0	0.51	0.0265
	非選択	494	96.5	281	93.0	0.27-0.93	
院内での使用制限	選択	14	2.7	10	3.3	0.83	0.6383
	非選択	498	97.3	292	96.7	0.37-1.84	
ケタミンを投与しない理由							
有効性が不明	選択	111	21.7	56	18.5	1.17	0.2844
	非選択	401	78.3	246	81.5	0.88-1.56	
用法・用量がわからない	選択	141	27.5	32	10.6	2.60	< 0.0001
	非選択	371	72.5	270	89.4	1.82-3.71	
副作用	選択	60	11.7	24	7.9	1.47	0.0875
	非選択	452	88.3	278	92.1	0.94-2.32	
適応外使用である	選択	81	15.8	27	8.9	1.77	0.0052
	非選択	431	84.2	275	91.1	1.17-2.67	
エビデンスが無い	選択	32	6.3	11	3.6	1.72	0.1081
	非選択	480	93.8	291	96.4	0.88-3.35	
院内での使用制限	選択	39	7.6	11	3.6	2.09	0.0225
	非選択	473	92.4	291	96.4	1.09-4.02	

表8 ケタミン投与の実際

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師	
	n	%	n	%
投与経路				
持続静注	65	58.6	117	68.4
持続皮下注	24	21.6	29	17.0
経口投与	20	18.0	22	12.9
その他	2	1.8	3	1.8
投与量				
50～99mg/日	25	22.5	53	31.5
100～149mg/日	45	40.5	59	35.1
150～199mg/日	21	18.9	30	17.9
200～299mg/日	9	8.1	13	7.7
300mg/日以上	3	2.7	1	0.6
その他	6	5.4	9	5.4
体重あたりで設定している	2	1.8	3	1.8

図4 ケタミンの効果に対する満足度

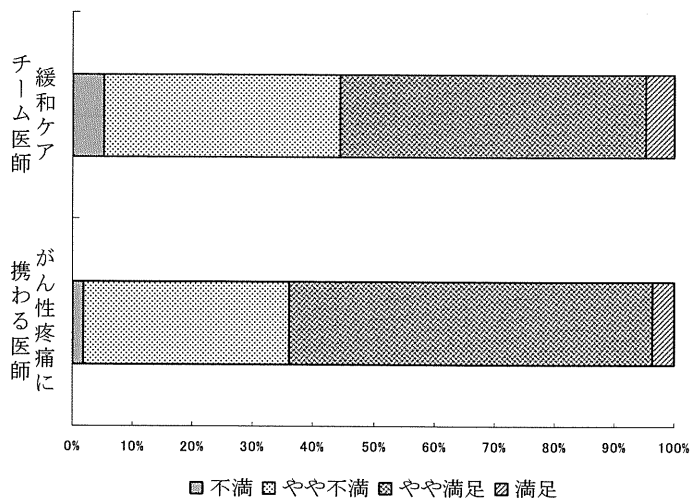


表9 1ヶ月あたりに診察するがんに伴う
中等度～高度の呼吸困難を訴える症例数

	がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師	
	n	%	n	%
	(n=482)		(n=301)	
診察していない	51	10.6	5	1.7
1症例未満	219	45.4	30	10.0
1-5症例	188	39.0	198	65.8
6-10症例	19	3.9	55	18.3
11症例以上	5	1.0	13	4.3

図5 がんに伴う呼吸困難に最もよく使用する薬剤

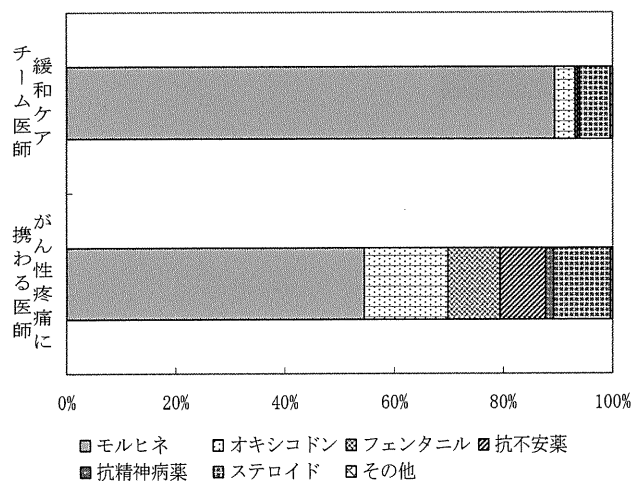


図6 がんに伴う呼吸困難の治療の印象

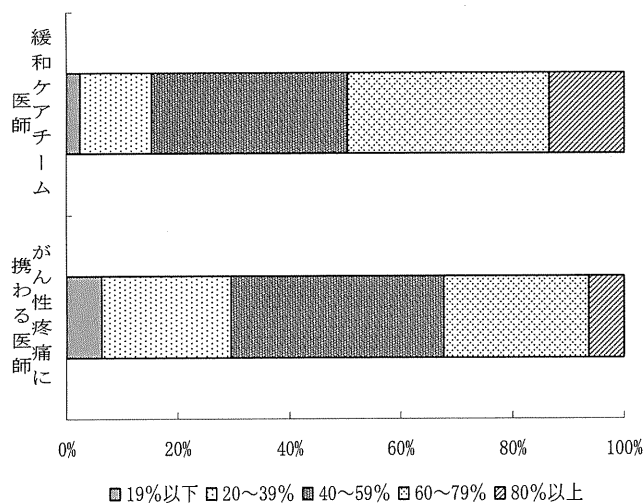


表10 がんを伴う呼吸困難に行うことが多い非薬物療法

		がん性疼痛に携わる医師		緩和ケアチーム医師		Relative Risk (95%CI)	p-value
		n	%	n	%		
酸素投与	選択	404	78.9	272	90.1	0.88	< 0.0001
	非選択	108	21.1	30	9.9	0.83-0.93	
室温の調整	選択	24	4.7	27	8.9	0.52	0.0156
	非選択	488	95.3	275	91.1	0.31-0.89	
体位の調整	選択	324	63.3	250	82.8	0.76	< 0.0001
	非選択	188	36.7	52	17.2	0.70-0.83	
うちわや扇風機などの風を送る	選択	15	2.9	23	7.6	0.38	0.0022
	非選択	497	97.1	279	92.4	0.20-0.73	