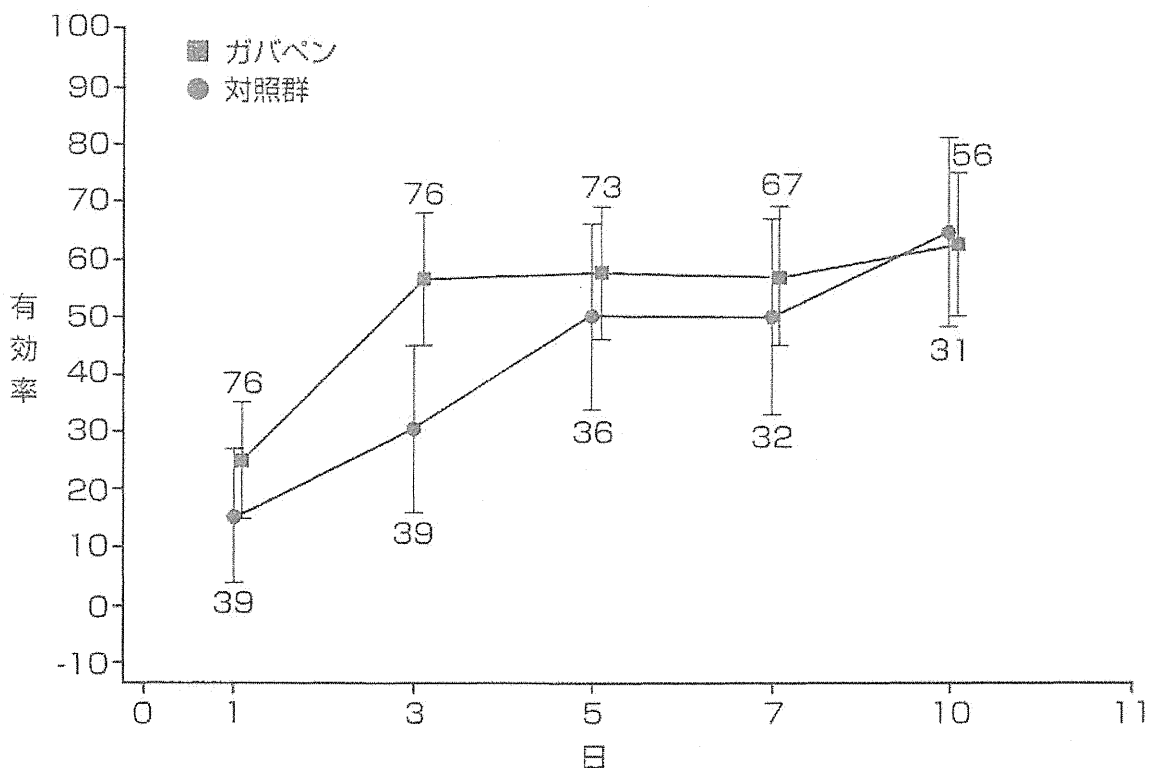


痛ガイドラインの作成責任者である。介入群ではオピオイドに加えてガバペン1,800mgを、対照群ではオピオイドだけを用いた。疼痛のエンドポイントとしては、Average pain (1日での平均の痛み)のNRSが33%以上低下した場合を「有効」と定義した(平均値の比較は最近是用いられず、カットオフを決めることがすすめられている)。結果としては、痛みの平均値ではガバペン併用群は7.0から4.6、オピオイド単独では7.7から5.5と、絶対値で0.8くらいのまあまあの(中程度の)差があった。一方、「有効率」をみると、最初の5日ほどはガバペンを加えているほうが有効な患者さんが多いようだったが、後半ではあまり変わりはなくなった(図1)。この結果を受けて筆者らは、「ガバペンの限定的な効果を示した(Our study could demonstrate a limited role of gabapentin as adjuvant to opioids for neuropathic pain)」と結論した。

この研究はしばしば、「ガバペン誘導体ががん疼痛に有効だった」という根拠として用いられる。それは間違っていないが、研究者自身が述べているよう

図1 がん患者におけるガバペンの神経障害性疼痛に対する有効率



に効果の幅はあまり大きくない。臨床の実感としては、「少し後押ししたかな」くらいの感じであると言える。

リリカに特徴的な副作用として、浮腫、失神がある。浮腫は特に終末期患者さんでは静脈閉塞、低栄養などいろいろな原因で起こりうるが、リリカ内服中に器質的な原因のはっきりしない浮腫を生じたら中止を検討するほうがいい。

### ■ トリプタノール<sup>®</sup> —— アミトリプチリン 日医工

歴史の古い抗うつ薬で三環系抗うつ薬に属する。鎮痛薬としてもガバペン登場前も登場後も確実な鎮痛効果のある鎮痛補助薬として使用されており、下降抑制系の賦活を経由して鎮痛効果を示す。非がん領域での豊富な臨床試験と対照的に、がん疼痛では効果を示した比較試験はほとんどない。

トリプタノールが、慢性疼痛で使われるほどには緩和ケアで頻用されない理由は、厄介な抗コリン性副作用にある。三環系抗うつ薬は抗うつ薬の中でも最も抗コリン性が高い薬剤で、トリプタノールはその中でも最も抗コリン性が強い。抗コリン性の副作用は、せん妄、便秘・まひ性イレウス、尿閉、口渇である。緩和ケア対象の患者さんでは、オピオイド、抗がん剤のいずれもこれらをきたす可能性がある薬剤を使用している場合が多いので、単独では大丈夫でも、「合わせ技で副作用が出現」（相加作用）になってしまう場合が少なくない。特にやり直しの効かない終末期ではかなり慎重に使うべき薬剤と言える。

抗コリン作用の弱い三環系抗うつ薬ということで、鎮痛効果よりも安全性を優先する医師は、ノリトレンを使用しており、国際的にもトリプタノールより使用がすすめられているが、国内ではそれほど使用されていないようだ。

### ■ サインバルタ<sup>®</sup> —— デュロキセチン 塩野義

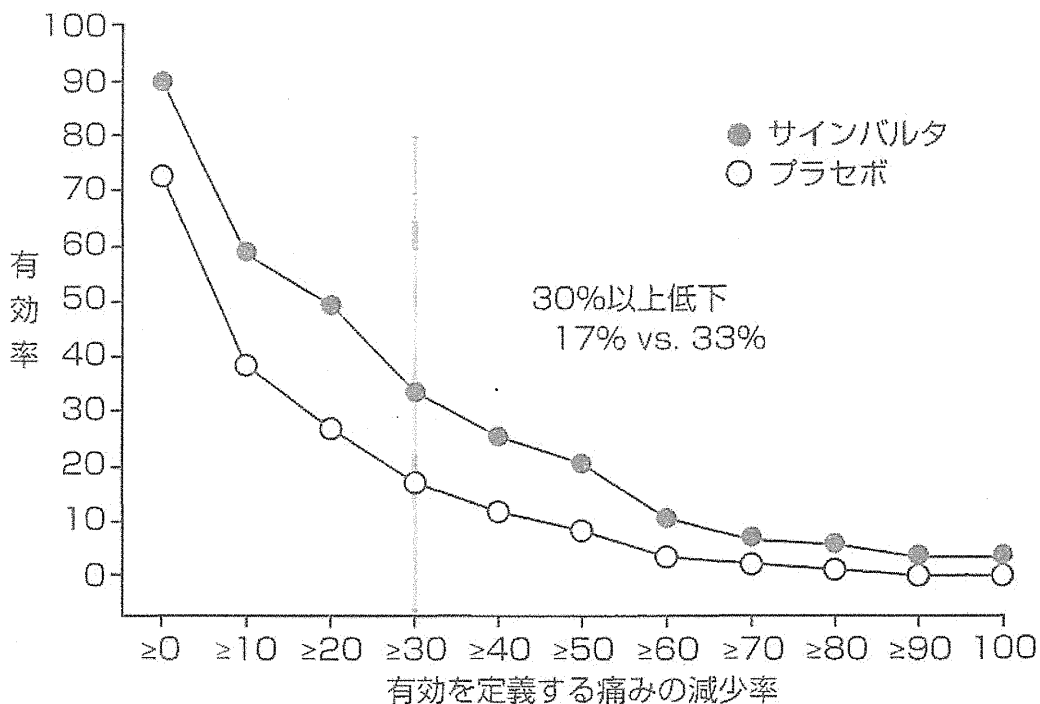
サインバルタはSNRIで、特に鎮痛効果を前面に出した薬剤である。抗うつ薬では、ノルアドレナリンに作用する薬剤、すなわち、三環系抗うつ薬とSNRIに鎮痛効果がある（SSRIにはない）ことになっている。うつ病の患者

さんに対するマーケティングで、「痛みのある人、それはうつ病かもしれません」との広告を打ったことでも有名になった。サインバルタはもともと糖尿病性神経障害の疼痛にエビデンスがあり、その後、繊維筋痛症など慢性疼痛領域に用いられてきた。

がん領域では、化学療法による神経障害性疼痛での効果が示唆されている。抗がん剤による神経障害性疼痛の大規模な試験が発表されたのでみておく。

この研究では、ドセタキセル、パクリタキセル、オキサリプラチン、シスプラチンによる CTCAE1 以上の神経障害性疼痛患者さん 231 名を対象とした (図 2)<sup>2)</sup>。対照群ではプラセボを、治療群ではサインバルタ 30mg 1 週間に続いて、60mg 4 週間の計 5 週間投与した。主要評価項目は疼痛の NRS で、糖尿病の試験との比較可能性を重視したため、糖尿病の神経障害性疼痛で使用された有効率の基準として、痛みの NRS が 0.98 以上改善したら有効と定義された。さて、結果は、投与前後での痛みの変化は、治療群では 1.06 の改善、

図 2 抗がん剤による神経障害性疼痛に対するサインバルタの効果



対照群では 0.34 の改善（平均値としては治療群と対照群に 0.73 の差）であり、治療群で有意に改善した。30%以上の改善を有効と定義した場合は、治療群の 33%、対照群の 17%が有効、50%以上の改善を有効と定義した場合は、治療群の 20.7%、対照群の 8.5%が有効となった。

総合的にみると、30%痛みの減る人が、無治療なら 17%、サインバルタを使用すると 33%になるということで、「ものすごく有効である」というわけではないが「そこそには有効」と感じられる治療といえるようだ。興味深いのは、プラチナ系の抗がん剤による痛みには有効であったが、タキサン系の抗がん剤の痛みには効果がなく、同じ化学療法剤による神経障害性疼痛といっても、原因が異なる（原因ごとに臨床試験が必要である）ことが示唆されたことだ。

サインバルタは、SSRI、SNRI の常として、嘔気が生じる場合が多いので、もともと嘔気・食欲不振のあるこの患者さんグループで実際に使用する場合には、痛みが減ったという自覚と、嘔気や食欲不振との自覚とのバランスを患者さんがどう評価するかが、患者さんが満足するかどうかの基準になるのではないかと思われる。

### ■ テグレトール® —— カルバマゼピン ノバルティス

テグレトールは鎮痛補助薬としての抗けいれん薬としては定番の薬である。特に、三叉神経痛で使用されることが多く、ペインクリニック出身の医師はしばしば緩和ケアでも利用している。抗けいれん薬は薬剤によって作用機序が違うが、これは、Na チャネルの遮断が主な機序である。

がん疼痛を対象とした大規模な試験はないが、臨床家の実感としては、「きれがいい」というものが多い。がん患者さんで使用する上では、しかし、Stevens-Johnson 症候群や、致命的な骨髄抑制を生じることがある。使用する上では（医師は一生に一度しか体験しなかったとしても、患者さんにとっては一生に一度のことなので）、万が一にもこれらの副作用を生じるリスクと、テ

グレートールを鎮痛補助薬として使用するメリットをよく比較検討する必要があるだろう（筆者は、比較検討するとたいていの場合、使用しないほうに旗が揚がる）。

### ■ メキシチール® —— メキシレチン ベーリンガーインゲルハイム

抗不整脈薬もしばしば鎮痛補助薬として使用され、内服ではメキシチールが代表選手である。イギリスを含むヨーロッパでは、一時期（局地的に？）、タンボコール®（フレカイニド [エーザイ]）が用いられていた（国内では突然死のリスクや、抗精神病薬との併用によるQT延長症候群の可能性も考えるとほとんど処方する医師はいないと思われる）。非がん患者さんを対象とした比較試験では、メタ分析で中程度の効果があるとされているが、がん患者さんでは大規模な臨床試験はない。大きな副作用はないが胸焼け・消化器症状の原因となる。

### ■ ケタラール® —— 経口ケタミン 第一三共プロファーマ

ケタラールはNMDA受容体拮抗薬として鎮痛補助薬として用いられる。ごく最近ケタミンの経静脈・皮下投与の効果がよくデザインされた比較試験で否定された（346ページ参照）。経口ケタミンは、ケタミンに加えて、肝臓で代謝されたノルケタミンの効果によって鎮痛効果がある（かもしれない）と考えられている。少数の比較試験や、比較群をもたない試験で有効性が示唆されている（が、比較試験を行ったら効果ないのかもしれない）。

## ~~~~~ デギュスタシオン ~~~~~

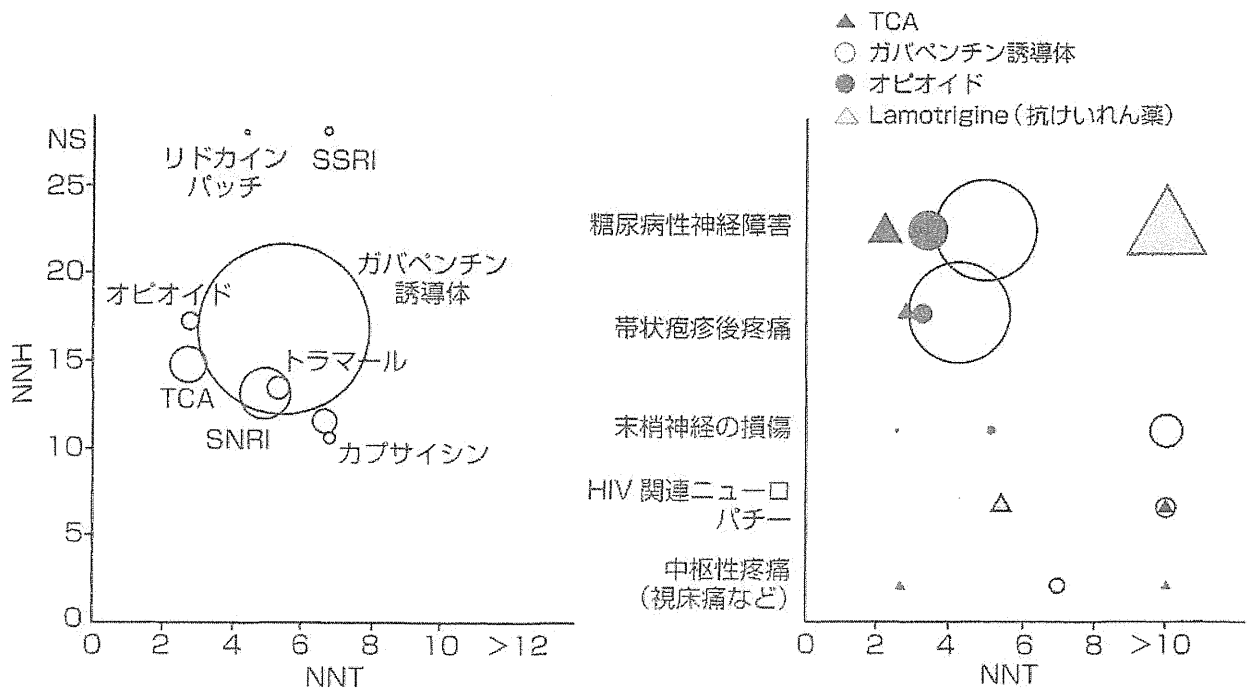
鎮痛補助薬の評価は、よくデザインされた臨床試験が行われるようになってから、「下がる」傾向にある。この理由を少し考えてみたい。図3は慢性疼痛領域での鎮痛補助薬のNNTを示したものである。これをみると、三環系抗う

つ薬で NNT3 程度、SNRI やガバペンチン誘導体で NNT5 程度の効果を認める薬剤が多い。しかし、がん疼痛領域では比較試験を行うと鎮痛効果のなかったとする試験も少なくない。この最も大きい理由は、対照群に使用される鎮痛薬にある。がん疼痛では両群共にオピオイドが投与されていることが多く、非がん疼痛でみられるように完全に鎮痛薬がないという比較試験は行い得ない。したがって、「オピオイドを超えるかなり確実な鎮痛効果」がなければ、鎮痛効果を測定できないと考えられるようになってきた。

これを受けて、最近に出版された European Association of Palliative Care (EAPC：国際的に最大規模の緩和ケアの学術団体) のガイドラインでは、「鎮痛補助薬の NNT と NNH の幅は狭いようだ (Gap between NNT and NNH may be very small)」と表現が修正された<sup>4)</sup>。少し前であれば、難治性疼痛の患者さんに次々と鎮痛補助薬を重ねていくという治療がすすめられる向きがあったが、今日では、投与した後、効果をがっちりと（厳しめに）判定して確かな効果がないものは中止するほうがすすめられる。

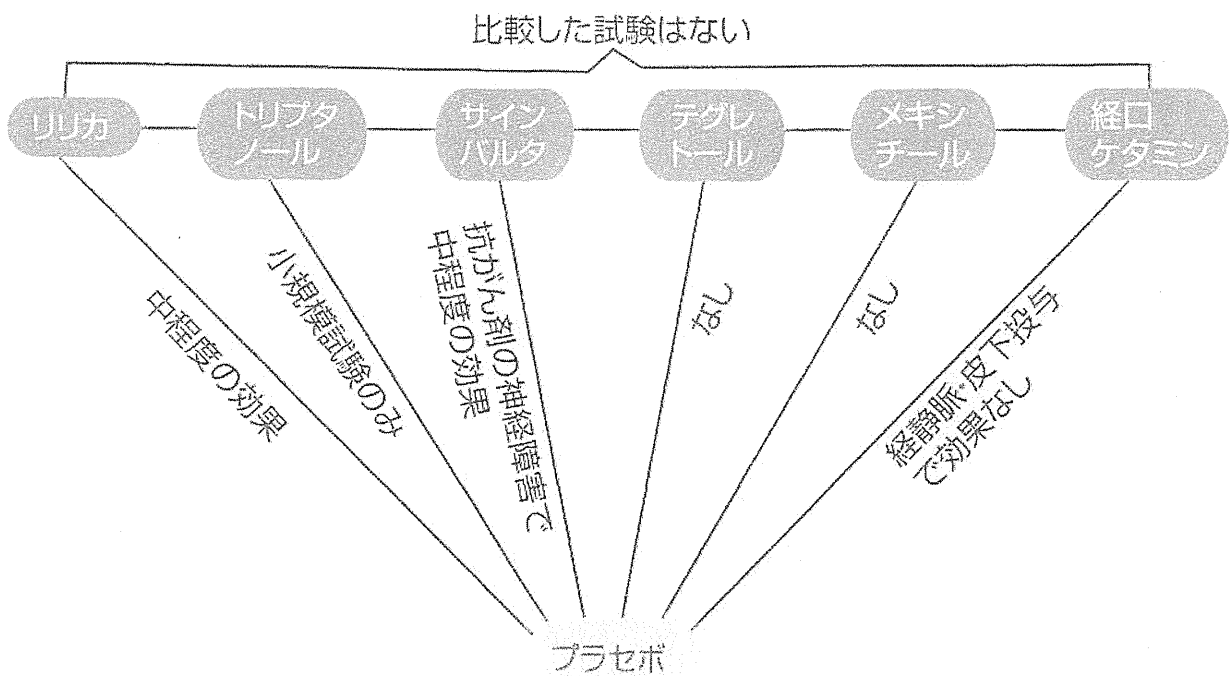
その上で何を使用するかであるが、現在の鎮痛補助薬のエビデンスをまとめると図 4 のようになる。第一選択はやはり、がんを対象とした比較試験で「中程度の」効果が検証されており、かつ、保険適用も取得しているリリカが使いやすいだろう。浮腫、失神に気を付ければ、眠気以外に致命的な副作用も（他の薬剤と同じ程度以上には）ない点も使用しやすい点である。状態のよい患者さんでは、トリプタノールも第一選択に入るだろう。その場合には、抗コリン性副作用の禁忌がないことを確認する必要がある。サインバルタは化学療法の神経障害性疼痛では第一選択とってよいが、それ以外では第二選択以降である。リリカの効果が不十分な時、トリプタノールが使用できない時に、追加、使用するのが妥当だろう。その場合には、嘔気を出現してもいいかどうかの見極めになる。テグレトール、メキシチール、経口ケタミンはこれ以降の薬である。メキシチールは「だめもと」で使ってみて数日で効果が判断できる点はよい（投与量の増量がいらないため）。この先は個人の好き嫌いというか判断の

図3 非がん疼痛における鎮痛補助薬のNNTとNNH



※円の大きさは対象患者数を示す。

図4 がん患者に対する経口投与可能な鎮痛補助薬



領域だが、筆者はテグレトールは使用しない。経口ケタミンを使用している。就眠の確保でリボトリール<sup>®</sup>（クロナゼパム）を使用する場合もある。

このように見てくると、「鎮痛補助薬をあえて使用しない」とか、「安全な鎮痛補助薬しか使用しない（少なくとも、効果よりも、まず安全性の高い鎮痛補助薬を選択する）」という考えがありなのではないか、と現時点では考えている。

#### [ 参考文献 ]

- 1) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15; 22 (14) : 2909-2917.
- 2) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Apr 3; 309 (13) : 1359-1367.
- 3) Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010 Sep; 150 (3) : 573-581.
- 4) Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med.* 2011 Jul; 25 (5) : 553-559.



[編者略歴]

\*岩田健太郎 Kentaro Iwata

神戸大学都市安全研究センター感染症リスクコミュニケーション分野

神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

神戸大学医学部附属病院感染症内科

神戸大学医学部附属病院国際診療部

島根県生まれ。島根医科大学（現・島根大学）卒業。沖縄県立中部病院、ニューヨーク市セントルークス・ルーズベルト病院内科、同市ベスイスラエル・メディカルセンター感染症科、北京インターナショナルSOSクリニック、亀田総合病院を経て現職。

## 薬のデギュスタシオン ― 製薬メーカーに頼らずに薬を勉強するために

2015年11月20日 第1版第1刷 ©

編 集 岩田健太郎

発行者 宇山閑文

発行所 株式会社 金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111 (代)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組 版 株式会社 データボックス

印 刷 株式会社 サンエムカラー

製 本 株式会社 兼文堂

落丁・乱丁本は直接弊社へお送りください。お取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1656-9

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

# 薬

製薬メーカーに  
頼らずに薬を  
勉強するために

岩田健太郎 編集  
Kentaro Iwata

## のデギュスタシオン

É G U S T A T I O N O F M E D I C I N E



Dégustation

47

## がん疼痛に対する 非経口の鎮痛補助薬の比較： ケタミンとキシロカイン

森田達也

### ポイント

- ケタミンは無効とする質の高い比較試験がある。キシロカインはほとんどエビデンスがない。
- 患者さんにとって効果があるかどうかをしっかりと判断する必要がある。少なくとも、鎮痛補助薬によって「よけいに苦しい症状が増えた」ということがないように。

### イントロダクション

鎮痛補助薬も経口以外になるとそもそもの選択肢がぐっと数が少なくなる。国際的にも国内でも使用可能かという点、ケタミンとキシロカインくらいになる。それ以外に出ては消え出ては消えしたあまたの「鎮痛補助薬」があるが、やはり定着するほど効かなかったということの意味する。

■ ケタラール® —— 経口ケタミン 第一三共プロファーマ

NMDA 受容体拮抗薬であるケタラールは治療抵抗性のがん疼痛にしばしば

使用されてきたが、がん疼痛でのエビデンスはとても少ない。2012年のコクランレビューでは、「がん性疼痛に対して、強オピオイドにケタミンを追加することの効果・副作用は確立していない」と結論していた<sup>1)</sup>。

オーストラリアのJacksonのグループは、burst ketamineという方法を用いてケタラールの有効性を主張してきた。Burst ketamineとは、ケタミンを比較的高用量で数日間投与して中止する、というステロイドパルスに似た使い方のことを指す。1990年代後半に行った研究では、オピオイドと鎮痛補助薬を併用しても緩和できない患者さんに対して、ケタミンを100～300～500mg/3～5日と投与したところ、全体の67%で有効（痛みのVRSが50%以上低下）だったと報告した。当時は、緩和ケアで臨床試験を行うことは「非倫理的である」という考えがあったためか、ランダム化も盲検化もしなかったと述べられている。

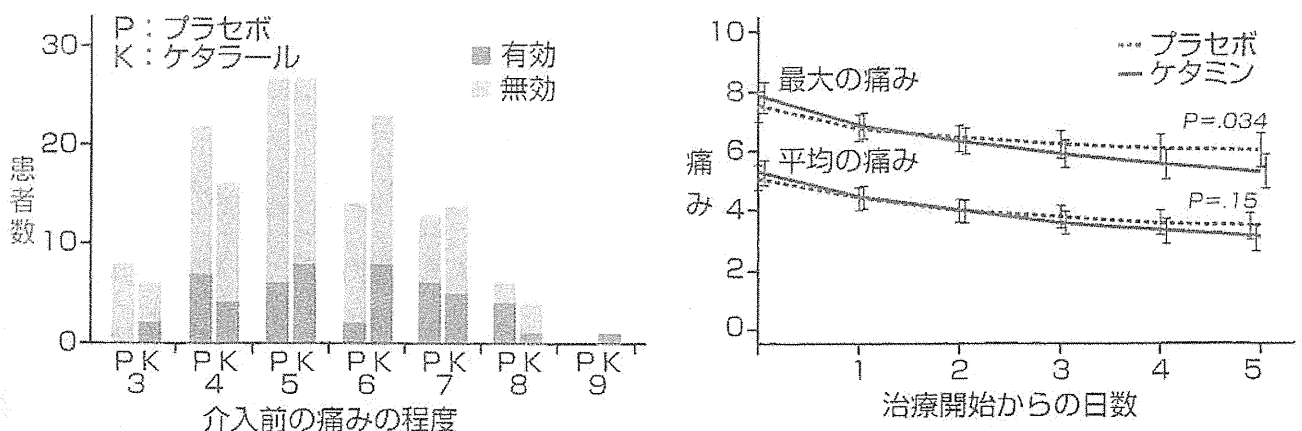
Burst ketamine 以外に、ケタラールを少量から、たとえば、50mg/日から開始して、鎮痛が得られるまで増量するといった方法は比較的多くの国、施設で行われてきた方法である。

さて、近年、同じオーストラリアの緩和ケアの多施設研究グループ(PACCSという)のHardyとCurrowがプラセボを利用した比較試験を行った(図1)<sup>2)</sup>。この試験では、オピオイドがある程度(経口モルヒネ60mg以上)使用され、かつ、あらかじめ設定した鎮痛補助薬が少なくとも1つ十分量投与されてもaverage painが3以上のがん患者さん185名を対象とした。実際に投与されていた薬剤は、アセトアミノフェン、NSAIDS、ガバペン<sup>®</sup>、テグレート<sup>®</sup>、トリプタノール<sup>®</sup>などなど。対照群はオピオイドのみで、治療群はburst ketamineをオピオイドに併用した。結果はなかなかの反響を呼ぶものであった。Average painで2以上の低下を有効とした場合、効果は全くなく、有効とされたのは、対照群で27%、治療群は31%であった。NNTは25(信頼区間が、6-∞)であった。この手の研究では、通常、痛みがひどい患者さんでは(グラフの右側の7以上の患者さんでは)有効率が高くなる傾向が

みられるが、痛みの強い患者さんでも対照群とあまり変わらないようである。さらに探索的にであるが、たとえば、有効率の定義を、average pain ではなく worst pain が2以上低下する、としても対照群 23% 介入群 27% で有意差はなかった。また、右のグラフのように、平均値の解析もしているが、最小の痛み、平均の痛み、最大の痛みともほとんど変化がなかった。その一方、対照群に比較してケタラール投与群では副作用の出現が多く、NNH6（信頼区間が、4～13）、つまり、6人に1人ではあまり効果がないにもかかわらずケタラールのために不快な症状、特に、意識障害、精神症状、眠気などを体験したと結論している。

今回の研究の最も大きな限界は、ケタミンが有効なサブグループを同定できなかったのではないかと、ということだろう。肺がんの患者さん全員を対象としてタルセバ®（エルロチニブ [中外製薬]）を投与しても、遺伝子変異のある患者さんだけを対象とした臨床試験を行わなければ、個々の患者さんへの再現性は得られない。残念なことに、「ケタミンが有効そうな患者さん」を同定する生物学的マーカーはまだ見つかっていないので、実際には不可能だが、もし「中枢性感作のある患者さんだけ」を対象としたら、という疑問（希望？）は

図1 がん患者におけるケタミンの比較試験



なくならない。この知見が示したことは、「オピオイドと鎮痛補助薬1種類を使っても痛みの平均値が3より下がらない患者さん」全体に対して、ケタミンを「100～300～500mg/日」と投与すると、オピオイド単独と比べて痛みを和らげないようだが、副作用が増える、というものだ。現時点で、ケタラールをすべて使用することをやめる必要はないと筆者は考えるが、これまで思われていたよりもケタラールそのものの効果はない（他の方法、オピオイドや時間経過、非薬物療法、その他の医学介入でよくなっている）可能性を考える必要がある。つまり、ケタラールを一度投与するのはいいが、その後モニタリングをしっかりと行い、「効いているか効いていないかあまりわからない」時には一旦中止する方向により決断したほうがいいと考えられる。

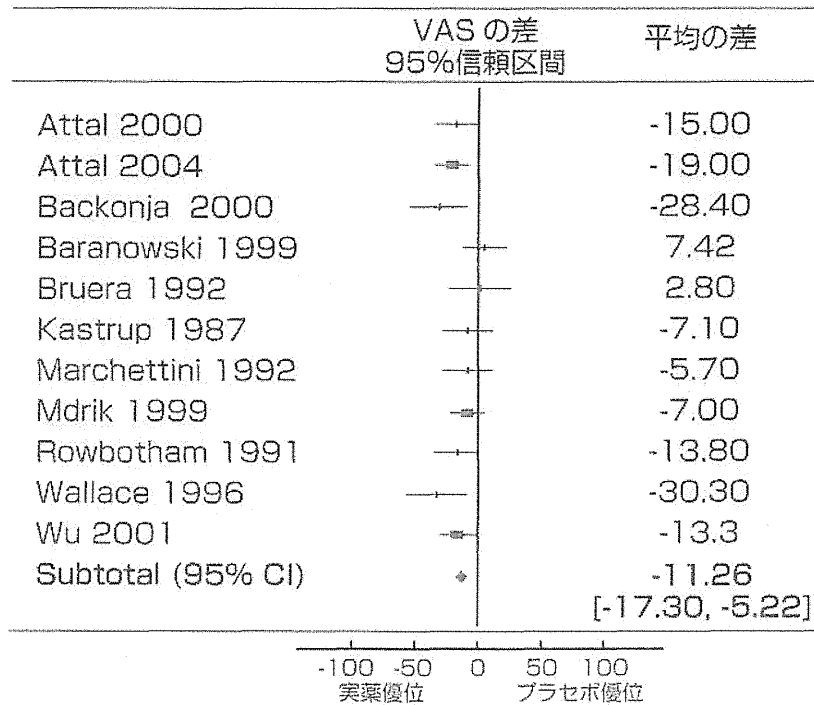
ケタラールの主な精神症状であり、幻視が有名である。終末期では、せん妄を励起する可能性もある。脳圧亢進作用があるため、脳転移のある患者さんでは禁忌とされている。

### ■ キシロカイン<sup>®</sup> —— リドカイン アストラゼネカ

キシロカインは国際的にはあまり使用されないが、国内では1990年代後半に「ブーム」があった鎮痛補助薬である。当時はキシロカイン点滴静注用(1,000mg/10ml)があったため、皮下注や静注の中に少量混ぜて投与できたという簡便性も大きかった。内服できない患者さんでは現実的に使用できる鎮痛補助薬はキシロカインとケタラールしかなく、ケタラールはどこでも使用可能というわけでもないので、内服できない時に実際に使える選択として用いられることが多い。

効果の程度は、他の鎮痛補助薬と同じく、効いているのかどうか「はっきり」はわからないが、効く（ように見える患者さんはいる）レベルと考えている臨床家が多いと思われる。エビデンス上は、非がん患者さんの神経障害性疼痛を主としたコクランレビューのメタ解析では、キシロカイン静注の前後でのVASの減少平均値は-11で、だいたい10くらいは減少する薬という位置づ

図2 リドカインの経静脈投与のメタ分析 (非がん患者)

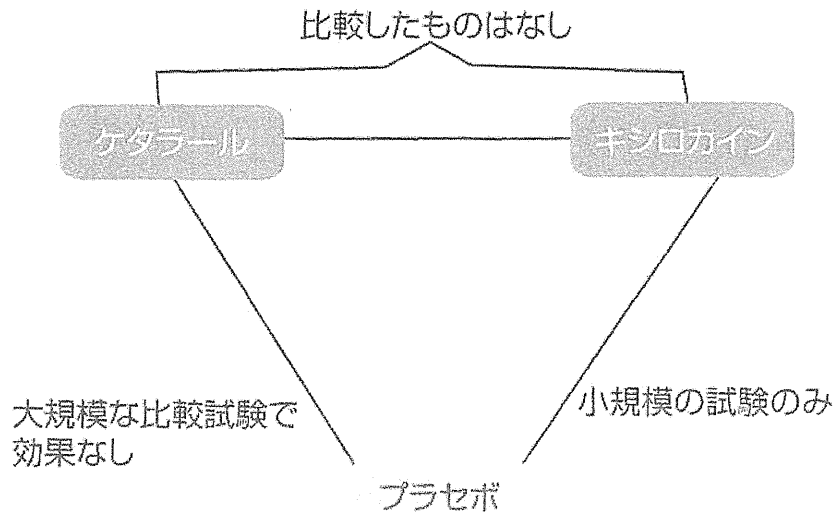


けになる (図2)<sup>3)</sup>。がんによる神経障害性疼痛への有効性については、3件程度の無作為化比較試験が行われているが、すべて小規模な試験であり、しかも短時間の投与をしただけのものが多くはっきりした結論は出ていない。たいていの非がんで観察された程度の鎮痛の差はがん疼痛では (オピオイドの鎮痛効果を大きく上回らずに) 検出されないことを考えると、質の高い比較試験を行うとあまり差はないことも想定される。特に、キシロカイン中毒がある程度生じ得ることを考えると、「気楽に使う」という薬剤ではないといえる。

### デギュスタシオン

経口投与ができない時の鎮痛時補助薬として何を使うかはチャレンジングといえる。エビデンス的には、比較試験で (有効なサブグループが確定されていないだけかもしれないが) 効果が否定されているケタミンと、がん対象の試験

### 図3 非経口の鎮痛補助薬



がほとんどないキシロカインからの選択になるからだ (図3)。そもそもこの環境では、鎮痛補助薬を使うことが本当に必要なのかを最初に考えることが臨床家としては重要だろう。放射線治療はどうか、局所の神経ブロックはどうか、オピオイドは (副作用対策をした上で) 十分量投与できているか、薬物以外の鎮痛のための介入 (リハビリや看護師による介入) は十分行えているか…。

その上で、何らかの鎮痛補助薬をとということであれば、「集団を対象とした比較試験では効果がなかったケタミンを、特定のサブグループには効果があるかもしれない、この患者さんは特定のサブグループに属するかもしれない」と思って投与するか、「効果がはっきりしないし、キシロカイン中毒を起こすかもしれないけれど、副作用を見ながらキシロカインを投与する」の二択になる。ここから先は施設や個人の考えになると思われるが、筆者の考えを述べる。

主治医として処方する場合には、第一選択として、精神症状の出現を避けたい状況下では、キシロカインを最初に考え、血中濃度のモニタリングは行う；精神症状の出現があっても回復可能・共用できる状況では、ケタラールを少量から投与するのが、初動としては妥当ではないか。血中濃度がモニタリングさ



ればキシロカインは初回投与とすると大きな害はきたさないであろうし、精神症状のリスクを許容できる場合にはケタミンも数日間の投与も取り返しのつかない事態には至らないだろう。いずれも重要なのは、初動の次、効果の判定であり、数日後の効果判定で「いまひとつよくわからない」場合や、精神症状の出現がみられる場合には一度鎮痛補助薬を中止してみるのが望ましいと考える。

#### [ 参考文献 ]

- 1) Bell RF. Cochrane Database Syst Rev 2012 Nov 14; 11: CD003351.
- 2) Hardy J. J Clin Oncol 2012; 30: 3611-3617.
- 3) Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct 19; (4) : CD003345.

[編者略歴]

\* 岩田健太郎 Kentaro Iwata

神戸大学都市安全研究センター感染症リスクコミュニケーション分野

神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野

神戸大学医学部附属病院感染症内科

神戸大学医学部附属病院国際診療部

島根県生まれ。島根医科大学(現・島根大学)卒業。沖縄県立中部病院、ニューヨーク市セントルークス・ルーズベルト病院内科、同市ベスイスラエル・メディカルセンター感染症科、北京インターナショナルSOSクリニック、亀田総合病院を経て現職。

## 薬のデギュスタシオン — 製薬メーカーに頼らずに薬を勉強するために

---

2015年11月20日 第1版第1刷 ©

編集 岩田健太郎

発行者 宇山閑文

発行所 株式会社 金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111 (代)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組版 株式会社 データボックス

印刷 株式会社 サンエムカラー

製本 株式会社 兼文堂

---

落丁・乱丁本は直接弊社へお送りください。お取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1656-9

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

◎本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The relationship between pain management and psychospiritual distress in patients with advanced cancer following admission to a palliative care unit

Ya-Ping Lee<sup>1,2</sup>, Chih-Hsun Wu<sup>2,3</sup>, Tai-Yuan Chiu<sup>2</sup>, Ching-Yu Chen<sup>2,4</sup>, Tatsuya Morita<sup>5</sup>, Shou-Hung Hung<sup>6</sup>, Sin-Bao Huang<sup>7,8</sup>, Chia-Sheng Kuo<sup>6</sup> and Jaw-Shiun Tsai<sup>2,9\*</sup>

## Abstract

**Background:** Although many cross-sectional studies have demonstrated the association between cancer pain and psychospiritual distress, the time-dependent relationship has not been fully explored. For that reason, this study aims to investigate the time-dependent relationship between psychospiritual distress and cancer pain management in advanced cancer patients.

**Methods:** This is a prospective observational study. Two hundred thirty-seven advanced cancer patients were recruited from a palliative care unit in Taiwan. Demographic and clinical data were retrieved at admission. Pain and psychospiritual distress (i.e.: anxiety, depression, anger, level of family and social support, fear of death) were assessed upon admission and one week later, by using a "Symptom Reporting Form". Patients were divided into two groups according to the pain status one week post-admission (*improved* versus *not improved* groups).

**Results:** One hundred sixty-three (68.8 %) patients were assigned to the *improved* group, and 74 (31.2 %) patients were assigned to the *not improved* group. There were no differences in the psychospiritual variables between groups upon admission. In overall patients, all psychospiritual variables improved one week post-admission, but the improvement of depression and family/social support in the *not improved* group was not significant. Consistent with this, for depression scores, there was a statistically significant *pain group × time* interaction effect detected, meaning that the pain group effect on depression scores was dependent on time.

**Conclusions:** We demonstrated a time-dependent relationship between depression and pain management in advanced cancer patients. Our results suggest that poor pain management may be associated with intractable depression. The inclusion of interventions that effectively improve psychospiritual distress may contribute to pain management strategies for advanced cancer patients.

**Keywords:** Cancer pain, Psychospiritual distress, Advanced cancer, Hospice palliative care

\* Correspondence: jawshiun@ntu.edu.tw

<sup>2</sup>Department of Family Medicine, Hospice and Palliative Care Unit, College of Medicine and Hospital, National Taiwan University, 7 Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan

<sup>9</sup>Center for Complementary and Integrated Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Lee et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Moderate to severe pain affects 70–80 % of advanced cancer patients [1]. Although the World Health Organization's (WHO's) analgesic ladder has been reported to provide adequate pain relief in 80–90 % of cancer patients [2, 3], more recent reports have brought this percentage into question. In fact, pain may be undertreated in as many as 43 % of cancer patients [4]. Regardless of pharmacological treatment, most advanced cancer patients still experience pain and report that their quality of life is significantly compromised [5, 6]. Thus, pain management is still unsatisfactory in this patient population, and remains a core issue in cancer patient care.

Advanced cancer patients often exhibit symptoms of weakness, pain, anorexia, and cachexia [7]. There is a high prevalence of these symptoms in advanced cancer patients regardless of the primary cancer site [7]. We have reported that 81 % of patients with advanced cancer admitted to a palliative care unit in Taiwan reported having pain [7]. Furthermore, we have reported that the constellation of symptoms associated with advanced cancer can be grouped according their pattern of expression (i.e.: symptom patterns) at the end stage of life [8]. Pain and depression severity followed the same "decrease-static" symptom pattern, which is characterized by only an initial improvement in symptoms after admittance into palliative care, followed by a maintenance of that level until death [8]. Therefore, it is crucial to make great progress in pain management in these patients.

Although advanced cancer patients experience both psychological and physical pain, treatment is mostly targeted at alleviating the physical symptoms [9]. However, cultural and psychosocial factors can hinder pain management [10]. Psychological factors such as depression, anxiety and a fear of catastrophes are associated with more severe pain [11]. Indeed, cancer pain can become intractable, particularly in the presence of psychological distress [12]. Unrecognized psychosocial variables that cause distress can worsen pain severity and increase the use of medications [12]. Besides, spiritual distress can also aggravate the physical/psychological symptoms of cancer patients [13]. Thus, cancer pain is a multidimensional phenomenon and a complex subjective experience.

Advanced cancer patients often experience suffering of the whole person. Thus, in order to better manage cancer pain, it is important to consider not only biomedical factors but also the level of psychosocial and spiritual distress of the patient [14]. There have several cross-sectional studies reporting that pain is associated with psychosocial distress [15–17]. Despite literatures reported that psychological distress complicates cancer pain considerably [12], there is lack of quantitative evidence showing the time-dependent relationship between

pain and psychospiritual distress in advanced cancer patients. The aim of this study was to examine the time-dependent relationship between pain management and psychospiritual distress in advanced cancer patients admitted to a palliative care unit.

## Methods

### Study design, patients and palliative care setting

This is a prospective observational study. Participants were selected from patients with advanced cancer, not responsive to any cancer therapy administered by oncologists and consecutively admitted to the Palliative Care Unit of the National Taiwan University Hospital between October 2006 and December 2007. All patients provided informed consent. The conscious levels of patients were divided into six categories by primary care physicians: alertness (normal response to orders), lethargy (sleepy but normal response to orders), obtundation (slow response to orders), delirium (confusion), stupor (near-unconsciousness) and coma (unconsciousness). The inclusion criteria is that the individual's level of consciousness had to be clear enough (alert or lethargic consciousness) to report symptoms both on admission and one week after admission. The participants were under active, total care, provided by a multidisciplinary team of physicians, nurses, psychologists, social workers, clinical Buddhist chaplains, and volunteers. The physicians managed the patients' symptoms by pharmacologic and non-pharmacologic strategies and coordinated the care team. The nurses provided routine nursing care. The psychologists provided psychotherapy, such as cognitive behavioral therapy, positive thinking, problem solving, relaxation strategies and so on. The social workers provided psychosocial and financial support. The clinical Buddhist chaplains provided spiritual support including life review, fulfillment of spiritual needs, and prayer for the patients and their family. Team meetings were held on a weekly basis. This study was approved by the ethical committee at the National Taiwan University Hospital.

### Symptom assessment and data collection

Patient demographics (age, gender, primary site of cancer, and survival days) were obtained from routine records. The symptom assessment tool was a "Symptom Reporting Form" which was used to assess physical, psychosocial and spiritual distress using different scale systems [7, 8]. Information was gathered from the "Symptom Reporting Forms" at the time of admission and one week after admission. Pain scores were rated on a 10 point likert scale of 0–10 (0 = none, and 10 = extreme). A psychosocial evaluation was conducted by the psychologists to assess the severity of depression, anxiety, and anger on a scale of 1–5 (1, almost none; 2, mild; 3, moderate; 4, severe; 5, extreme); the degrees of family and social