

平成 23 年 6 月 3 日現在

機関番号：33916
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008-2010
 課題番号：20590523
 研究課題名（和文） 地域医療圏でのオピオイド使用によるがん疼痛管理の標準化を目指した多施設共同研究
 研究課題名（英文） Multi center study for generalizing of terminally cancer pain management about administration of opioid
 研究代表者
 伊藤 彰博 (ITO AKIHIRO)
 藤田保健衛生大学・医学部・准教授
 研究者番号：50273355

研究成果の概要（和文）：当院緩和ケア病棟入院中の患者を対象として、疼痛制御クリニカルパスの確立を目的とし、オピオイド導入期パス、さらに連動したレスキュー量、タイトレーション法の設定を明らかにした。がん性疼痛緩和におけるクリニカルパスの導入は、急速な痛みからの解放をもたらし、QOL向上に極めて有用であった。

研究成果の概要（英文）：For patients who are in our palliative care unit, we reveal the introductory period of an opioid pass, the amount of rescue dose which is reacted on in this period, and how to set up titration by aiming on establishing and alleviating of the cancer pain. Introducing clinical pass for cancer patients in order to release from the cancer pain rapidly and is really useful to improve the patient's quality of life (QOL).

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	100,000	30,000	130,000
2010 年度	100,000	30,000	130,000
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医薬・代謝学

キーワード：オピオイド、疼痛パス、レスキュー、地域連携

1. 研究開始当初の背景

「がん対策基本法」が施行され、緩和医療を視野に入れたがん医療への社会的関心は急速に拡大している。しかし、現実的には緩和ケアという名の元でケアを享受している終末期がん患者においても、未だ十分な症状コ

ントロールを受けるシステムが構築されているとはいえない。

そこで、当科では 2003 年 10 月より緩和ケア NST (Nutrition Support Team : 栄養サポート) をはじめとした新たな視点での緩和医療の構築を試み、より詳細な全身管理をお

こなつて QOL を維持しつつ、平均入院期間を 35.7 日から 1 年後 56 日、2 年後 62.3 日と飛躍的に延長することが可能となった。しかし、当院への紹介患者が、前施設で緩和ケアに関する説明を受けてから当院への入院に至るまでの期間は平均わずか 13.0 日であり、極めて短期間に最後の時を迎えるための医療手段を選ばざるを得ないという悲しい実態が見えてくる。しかも、この間にも臨死期特有の多彩な臨床症状が多重的に出現し、緩和医療領域の専門性を活かしつつ一般病床でも、そしていつでもどこでも、どの医療領域でも実施できる症状制御システムの確立が強く望まれる。その制御システムの構築に際して、真っ先に必要とされるのが疼痛制御法の確立であることは言うまでもなく、さらに次のステップとしてこの疼痛制御法が当科だけでなく、当科と連携する一般病床群や療養病床群、さらに在宅支援組織にも実施可能か否かの実証がする必要がある。

一方、麻薬の使用について市中の医療現場には混乱が生じていると考えざるをえない背景がある。疼痛管理が不十分な状態で紹介されてきた患者の多くは、現在数多く上梓されている、いわゆる“疼痛マニュアル”に準拠してはいたが、最終的には効果が不十分なまま増量を重ねられていた。これはこのような多くのマニュアルが、疼痛の評価や麻薬の投与方法に関して、エビデンスの検証を含めて、実際の臨床においては必ずしも適切ではないことが指摘される。

2. 研究の目的

当科では患者自身による主観的疼痛評価と客観的疼痛指標を基盤とする総合的な疼痛管理を目指し、まず導入期に対して疼痛制御クリニカルパス（疼痛パス）を作成して、疼痛を有する終末期がん患者をカバーする。また、疼痛パス実施例と非実施例について比較検討する。さらに、ここで得られた成績に基づき当科に関連する地域医療連携の多施設において、実際に疼痛ケアが可能か否かを検証するとともに、緩和医療における地域連携体制（緩和ケア地域ネットワーク）の確立を試みる。

具体的な本研究の目的は、(1)疼痛制御クリニカルパスの確立：①オピオイド使用による導入期パス、ローテーション期パス、安定期パスの 3 種のクリニカルパスを基盤とし、さらに神経因性疼痛に対する鎮痛補助薬パスなどを包含した疼痛管理クリニカルパスの運用による疼痛管理を図る。②患者申告による主観的疼痛等の自己評価と、発熱、白血球・CRP などによる炎症所見、あるいは各種腫瘍進展にかかわるサイトカインや代謝制御に関係する各種ホルモンの推移などによる客観的指標による疼痛評価法の確立を目

指す。③上記②に連動したレスキュー量、タイトレーション法の設定を明らかにすること、さらに、(2)地域連携多施設共同研究：上記の研究で得られた疼痛制御パスを地域医療圏において多施設共同研究として検証する。上記(1)を達成すると共に、地域における緩和医療の円滑化、標準化を図ることである。

3. 研究の方法

ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重して行う。がん疼痛によるオピオイド使用が必要となる全ての終末期がん患者を対象とし、文書による十分な説明・同意を得た後に以下の方法により臨床試験を行う。

疼痛制御パスの確立

(1)疼痛制御パスの運用

- ①オキシコドンによる導入期パス
- ②フェンタニル貼布剤あるいはモルヒネ注射薬を用いたローテーション(変動)期パス
- ③オキシコドン、フェンタニル、モルヒネの各薬剤による安定期パスの 3 種のオピオイド使用パスを基盤とした疼痛管理クリニカルパス運用による疼痛管理を行う。

(2)至適レスキュー量の選定:

- 上記の 3 種のパスにおいて
- ① レスキュー量を一日量の 1/4 に設定
 - ②同 1/6 に設定
- フェンタニル貼布剤あるいはモルヒネ注射薬の場合の各 2 群においてパスを用いたランダム化比較試験を実施する。

(3)至適タイトレーション法の選定:

- 上記の 3 種のパスにおいて、
- ①レスキュー使用一日総量を翌日へ全量追加
 - ②同 1/2 量追加
- の各 3 群においてパスを用いたランダム化比較試験を実施する。

(4)疼痛評価

- ①患者申告による自己評価に依拠する
- ②病態生理学的な客観的指標も併せて記録し将来の疼痛評価の精度向上を目指す

(5)オピオイド使用による副作用は、前治療との整合性も考慮し、「有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版により評価する。

(6)当該オピオイドが十分な効果を得られない場合ローテーション期パスに移行するが、オピオイド投与の継続自体が困難な場合試験を中止する。

4. 研究成果

(1)疼痛制御パスの運用

疼痛制御クリニカルパスの確立：オピオイド使用による導入期パス、ローテーション期

パス、安定期パスの3種のクリニカルパスを基盤とした疼痛管理クリニカルパスの運用による疼痛管理を目的に開始したが、ローテーション期パス、安定期パスは、非常にVariationに富み、パス化することが困難であった。

オキシコドンの導入パスを作成し、運用につき検討することが、精一杯であった。

(2)至適レスキュー量の選定:

オキシコドン導入パスに連動したレスキュー量、タイトレーション法の設定を明らかにするために、当院緩和ケア病棟にて、症例の集積を中心に研究を行った。すなわち、オピオイド導入期パスを、さらに連動したレスキュー量、タイトレーション法の設定基準を試みた。

実際のレスキュー量は、低用量の場合、規格もあり、効果と合わせ、下記の表の如くに行うことが、QOL向上に効果的と判断した。

オキシコンチン錠 1日投与量	オキノーム散 1回投与量
10mg	2.5mg
20mg	5mg
30mg	5mg
40mg	5~10mg
50mg	10mg
60mg	10mg
70mg	10~15mg
80mg	15mg
80mg以上	1日投与量の1/6量

(3)至適タイトレーション法の選定:

①レスキュー使用一日総量を翌日へ全量追加する場合、②レスキュー使用一日総量の1/2量追加する場合の2条件にて、当院緩和ケア病棟にて、症例の集積を中心に研究を行った。導入期に低用量の場合、②レスキュー使用一日総量の1/2量追加する症例では、①レスキュー使用一日総量を翌日へ全量追加する症例よりも、翌日のレスキュー使用頻度が多い傾向にあった。さらに、①レスキュー使用一日総量を翌日へ全量追加する症例において、大きな有害事象の発生を認めなかった。したがって、導入パスにおいては、①レスキュー使用一日総量を翌日へ全量追加す

ることとした。①、②の数例に関し、TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8などのサイトカイン、WBC、CRPなどの炎症反応も、比較検討したが、明らかな有意差は認められなかった。

また、オキシコドンの1日投与量が、高用量症例では、今後の有害事象などのさらなる症例調査が必要となる。

これらの結果に基づき、オキシコドン導入パスを作成（非公開）し、導入パスを使用しなかった患者と比較検討した。

当院緩和ケア病棟入院患者に対して、疼痛制御クリニカルパス（オキシコドン導入パス）を導入し、クリニカルパスを使用した群と使用していない群とを比較検討した。すなわち、クリニカルパスを使用したがん患者24名（CP群）と同時期にCPを使用せずオキシコドンを開始された患者10名（非CP群）に分類し、比較検討を行った。

【検索項目】

1) オキシコドン投与前、投与後2週間の栄養状態の変化：①Alb (g/dl)、トランスサイレチン (TTR ; mg/dl) の推移、サイトカインの推移：①TNF α 、②IL-1、③IL-6、④IL-8の測定

2) オキシコドン投与後の臨床症状の変化：①2日以内の夜間の良眠、②3日以内の安静時疼痛の消失、③5日以内の体動時痛の消失を達成率で、④導入直前と5日目の症状をフェイススケール (FS) で比較検討した。

【結果】

1) オキシコドン投与前、投与後2週間の栄養状態の変化：①Alb：投与前；CP群で2.7 \pm 0.6、非CP群で2.8 \pm 0.7、と全く有意差はなかった。投与後；CP群で2.9 \pm 0.9、非CP群で3.1 \pm 0.7と全く有意差はなかった。さらに、CP群、非CP群ともに、投与前、投与2週間後を比較しても、明らかな改善は認められなかった。②TTR：投与前；CP群で21.8 \pm 7.6、非CP群で23.8 \pm 10.9、と全く有意差はなかった。投与後；CP群、非CP群で全く有意差はなかった。さらに、CP群、非CP群ともに、投与前、投与2週間後を比較しても、明らかな改善は認められなかった。

オキシコドン投与前、投与後2週間のサイトカインの推移：①TNF α ：投与前；CP群で2.351 \pm 3.175、非CP群で1.967 \pm 2.971と全く有意差はなかった。投与後；CP群で1.819 \pm 2.374、非CP群で2.371 \pm 3.273と全く有意差はなかった。さらに、CP群、非CP群ともに、投与前、投与2週間後を比較しても明らかな改善は認められなかった。②IL-1、③IL-6、④IL-8の測定も行ったが、CP群、非CP群で全く有意差はなかった。さらに、CP群、非CP群ともに、投与前、投与2週間後を比較しても、明らかな改善は認められなかった。

2) オキシコドン投与後の臨床症状の変化：

①2日以内の夜間の良眠が得られた達成率は、CP群で61.5%、非CP群で55.6%と高率であったが、有意差はなかった(P=0.78)。②3日以内の安静時疼痛の消失した達成率は、CP群で69.2%、非CP群で22.2%とCP群で有意に改善していた(P=0.03)。③5日以内に体動時痛が消失した達成率はCP群で46.2%、非CP群で11.1%と有意差はなかったが、CP群のほうが改善傾向にあった(P=0.08)。④導入直前と5日目の症状を比較すると、CP群と非CP群のFS(導入直前→5日目)の変化は、 $2.9 \pm 1.1 \rightarrow 0.6 \pm 0.6$ 、 $3.7 \pm 1.1 \rightarrow 2.7 \pm 1.1$ であり、CP群で有意に改善していた(P<0.0001)。

【結論】

がん性疼痛緩和におけるCPの導入は、急速な痛みからの解放をもたらし、QOL向上に極めて有用であった。

この背景に、栄養状態の改善、サイトカイン動態の変動も考慮したが、明らかな有意な差は認められなかった。

お詫び： オキシコドン以外は使用頻度が低く、パスによる使用の考慮には至らず、遂行できなかった。今後は、当院が作成したオキシコドン導入パスをさらに検証を加え、問題がないと考えられた時点で、他院にも施行していただけるよう働きかけていきたい。

今回の実績では、地域連携までには、到達できず今後の課題と考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

伊藤彰博、東口高志、村井美代、二村昭彦、定本哲郎、児玉佳之、天野晃滋、柴田賢三：
外科・緩和医療学講座が担う緩和医療の重要性
癌の臨床 Vol. 55 No. 9:637-643、2009
査読無

〔学会発表〕(計3件)

① 天野晃滋、東口高志、伊藤彰博、定本哲郎、村井美代、大原寛之、篠邊篤志

がん性疼痛緩和におけるオキシコドン導入
クリニカルパスの有用性
第72回日本臨床外科学会、
2010. 11. 23、横浜

② 伊藤彰博、東口高志、定本哲郎、村井美代、児玉佳之：
外科・緩和医療学講座が担う緩和医療の重要性—新しい緩和ケア導入の試み—
第109回日本外科学会定期学術集会、
2009. 4. 3、福岡

③ 伊藤彰博、東口高志、村井美代、児玉佳之、定本哲郎、二村昭彦、柴田賢三、井谷功典：
代謝・栄養学的立場からみた終末期がん患者に

おける悪液質と予後に関する臨床的研究、
第26回日本静脈経腸栄養学会、
2009. 1. 30、鹿児島

④ 伊藤彰博、東口高志、定本哲郎、児玉佳之、村井美代：
終末期がん患者に対する緩和ケア
病棟の役割とその効果、
第106回日本臨床外科学会総会
2008. 11. 27、東京

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 彰博(ITO AKIHIRO)

藤田保健衛生大学・医学部・准教授

研究者番号：50273355

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

東口 高志(HIGASHIGUCHI TAKASHI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：40198974

村井 美代(MURAI MIYO)

藤田保健衛生大学・医学部・助教

研究者番号：60351053