

特 集

疼痛の機序解明と疼痛治療の最前線

疼痛治療—がん性疼痛

獨協医科大学 麻酔科学

恵川 宏敏 濱口 眞輔

緒 言

がん性疼痛撲滅が1986年に世界保健機構によって宣言され、20年以上の歳月が経過した現在、がんの治療の進歩とともに本邦のがん性疼痛治療も大きな進歩を遂げてきたが、残念ながら未だに撲滅には至っていない。しかし、2002年、本誌に癌性疼痛対策に関する総説¹⁾を寄稿してから約10年の歳月が経過した間に、麻薬性鎮痛薬がモルヒネしか使用できなかったがん性疼痛の治療環境は新薬の登場などによって大きな変化を遂げた。

本稿では、近年確立されてきたがん性疼痛治療の実際について、とくに複数の薬物を使用できるようになって発展した麻薬性鎮痛薬による疼痛治療の現状について概説する。

1. がん性疼痛の診断と治療（目標設定）

がん性疼痛を正しく診断し、治療開始時の身体所見や精神状態などを考慮して適切な治療目標を立案することは幾年の歳月を重ねても変わることはない。しかし、医療体制の整備が進むにしたがって疼痛の原因検索、痛みの正しい評価、痛みの治療計画立案や治療に関する考え方は体系化が進んでいる。

がん疼痛の原因は、がん自体が原因となる痛み、がん治療に関連して起こる痛み、がん患者に併発したがん以外の疾患による痛みなどに大別され（表1）²⁾、効果的に痛みの治療を行うためにはこれらの分類に基づいて適切に痛みを評価する必要がある。痛みの評価には表2に示すような疼痛ワークシートの使用が有用であり、早期にワークシートを活用して軽度なうちに治療を開始することで痛みの軽減が安全かつ速やかに得られることが多い。

痛み治療の第1目標は痛みに妨げられない夜間睡眠の確保であり、第2目標は安静時痛の消失、第3目標が体動時痛の消失である³⁾（表3）。さらに、第4段階には日常生活動作の改善が挙げられるが、この目標の達成は困難なことが多いので、現実的には第1段階から第3段階

までの目標を達成することを目指す。この目標にしたがって鎮痛薬を投与する際には、経口摂取が可能か、中心静脈栄養がなされているか、などの情報から鎮痛薬の投与可能経路を確認し、さらに痛み強度やそれまでの治療による副作用などを考慮したうえで最適な投与経路を選択する（表4）⁴⁾。がん患者の持続性の痛みを鎮痛薬によって効果的に治療するには、表5に示す基本原則を守らなければならない⁵⁾。

2. 近年のオピオイド製剤の基本構成

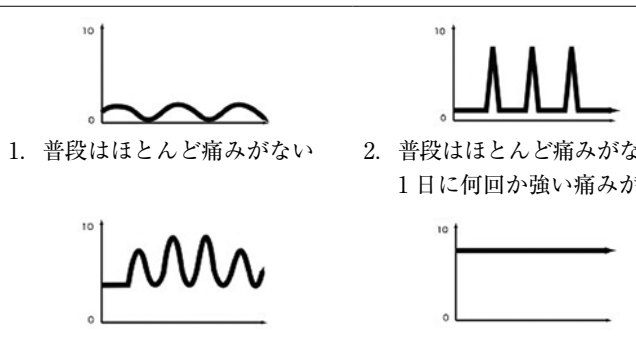
がん疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の基本構成は、経口徐放剤、経口速放剤、注射剤の3つからなる。そして、患者の状況によっては坐剤、近年では貼付剤がこれに加わり、今後は注射剤を除いて貼付剤が基本構成を構築すると思われる。

がん疼痛は持続的な痛みのみではなく、間歇的な痛みもあるため、長時間作用性の薬剤のみではなく、即効性の薬剤が必要となる。また、患者の痛みを緩和できる投与量を“titration”によって決定することが必要であり、それには速放製剤の役割は大きい。さらに、速放製剤はオピオイドの効果、忍容性などを評価するうえで極めて重要である。

表1 がん患者に生じる痛み（文献2より引用、改変）

| |
|---|
| ①がん自体による痛み |
| 侵害受容性疼痛 |
| 体性痛：骨がんおよび骨転移による痛み、リンパ浮腫による痛みなど |
| 内臓痛：腹膜・胸膜への浸潤・炎症の波及、腹膜・胸膜の進展など |
| 神経障害性疼痛 |
| 腫瘍による末梢神経・中枢神経浸潤・圧迫など |
| ②がん治療による痛み |
| 化学療法による末梢神経障害、化学療法・放射線治療による粘膜炎、放射線治療による神経炎、術後痛、など |
| ③がん以外の疾患による痛み |
| 带状疱疹、脊椎ヘルニア、褥瘡などの痛み |

表2 疼痛ワークシート（日本緩和医療学会緩和ケア医養成プログラムより引用）

| | |
|------------------|---|
| 部位 | |
| 種類, 性状 | <input type="checkbox"/> ズーンと重い, <input type="checkbox"/> ズキッとする <input type="checkbox"/> びりびり電気が走る, しびれる, じんじんする <input type="checkbox"/> () |
| パターン (該当するものに○印) |  <p>1. 普段はほとんど痛みがない 2. 普段はほとんど痛みがないが, 1日に何回か強い痛みがある</p> <p>3. 普段から強い痛みがあり, 1日の間に強弱がある 4. 強い痛みが, 1日中続く</p> |
| スケール | 痛くない ←—————→ とても痛い NRS (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10) |

Copyright © Japanese Society for Palliative Medicine

表3 痛み治療の目標の設定（文献3より引用, 改変）

第1目標：痛みを妨げられない夜間の睡眠時間の確保
 第2目標：安静時の痛みの消失
 第3目標：起立時や体動時の痛みの消失

表5 鎮痛薬投与の基本原則（文献5より引用, 改変）

なるべく簡便な経路で投与する・経口投与で：by mouth
 時間を決めて規則正しく投与する（定時投与）：by the clock
 3段階除痛ラダーに従い、痛みの強度に応じて：by the ladder
 患者ひとりひとりに対して量を決め：for the individual
 その上で細やかな配慮を：attention to details

表4 痛みの治療法と鎮痛薬投与法の選択（文献4より引用, 改変）

鎮痛薬の全身投与
 経口投与
 非経口投与
 経直腸：下痢, 下血, 人工肛門を有する患者には困難である
 注射（持続皮下注, 持続点滴）：経口投与より副作用が少ない
 硬膜外・髄腔内投与：強度の痛みの出現や鎮痛薬の副作用が継続するときに適応
 神経ブロック：腹腔神経叢ブロック, 交感神経ブロック以外はしびれを伴うので, 適さないこともある
 放射線治療
 脳神経外科的治療法, 理学療法, 心理療法など
 東洋医学的アプローチ（漢方薬・鍼灸など）

しては, 本邦ではモルヒネ製剤, オキシコドンが使用可能である. また, モルヒネ徐放剤の一日投与量が安定した時点で, 服薬コンプライアンスを考慮して貼付剤に変更する場合もある.

経口速放剤

経口速放剤は即効性があるが, 効果持続時間が短いことが特徴である. 現在, 速放製剤としてはモルヒネ水和水とオキシコドン散剤があり, 今後フェンタニル経口製剤が加わる予定である.

経口速放剤は, 適正な徐放製剤の投与量を決定するためのレスキューとして非常に有用である. また, 経口徐放剤などで鎮痛が得られている間に突発的に生じる痛み, いわゆる breakthrough pain に対しても投与され, その後に徐放製剤の増量を行う方法もとられる. 除痛の目標としては, 経口速放剤のレスキューが2~3回/日程度, 徐放製剤の1日投与量のモルヒネ換算で1/6量の投与が理想的である.

経口徐放剤と貼付剤

経口徐放剤と貼付剤は効果発現が遅いが, 効果持続時間が長いことが特徴である. 従って, 服薬コンプライアンスの点から考えると, 経口徐放剤の内服が鎮痛薬処方の基本となり, 定期的な服用によって経口速放剤の必要量が最小となるように投与量に調節する. 経口徐放剤と

注射薬

注射薬は静注も皮下注にも適応があり、経口投与ができない場合に非常に有用である。現在はモルヒネとフェンタニルの注射剤が使用可能である。しかし、皮下注の場合には1 ml/h以上投与ができないため、現在の製剤規格では投与量に限界がある。

3. 近年使用されるようになった麻薬性鎮痛薬

トラマドール（トラマドール塩酸塩）

WHO方式がん性疼痛治療法の第2段階に位置する弱オピオイドとして、今日まで注射剤しかなかったトラマドール塩酸塩が2010年9月から経口カプセル製剤として、本邦での処方が可能となった。

トラマドール⁶⁾の作用機序は、 μ 受容体への作用によるオピオイド作動性による上行伝導路の抑制、神経終末におけるノルアドレナリンの再取り込み阻害による下行抑制路の活性化、神経終末におけるセロトニンの再取り込み阻害による下行抑制路の活性化が知られており、これらの作用によって鎮痛効果を発揮する⁷⁾。剤形は25mg、50mgの2種類であり、25~50mgの単回投与を開始量とするが、高齢者、肝・腎機能障害を有する患者では投与量を半量とする。本邦では1日量として100から300mgを4回に分割投与すること、さらに1回100mg、1日400mgを超えないことが承認時に定められている。副作用として嘔気を訴えることがあるため、投与初期に制吐剤を予防的に投与したほうがよいとの意見もある。

オキシコドン（塩酸オキシコドン徐放錠、オキシコドン速放散剤）

μ オピオイド受容体作動薬であるオキシコドン⁸⁾は1917年から世界中で臨床使用されているが、モルヒネ製造時の廃棄物であるテバインから合成されてきた経緯によって、「半合成オピオイド」と呼ばれている。欧米ではこれまでアセトアミノフェンなどと配合されて使用されてきたため、アセトアミノフェンの投与量限界などの関係から、がん性疼痛に対しては弱オピオイドとして使用されてきた。日本で2003年に発売されたオキシコドン徐放製剤は投与量の有効限界（Ceiling Effect）がなく、がん性疼痛管理のうえで、モルヒネとともに強オピオイドにおける中心的な存在と現在なっている⁹⁾。欧米では、オキシコドンは5mg製剤とアセトアミノフェンの合剤が中等度のがんの痛みに対して使用されている。本邦では、強オピオイドであるためWHO方式に従って強い痛みに対して使用されるが、中等度の痛みに対するコデインに徐放製剤がないために中等度の痛みに対

しても使用される。日本での治験の結果ではオキシコドン徐放錠と硫酸モルヒネ徐放錠の換算比は1:1.5であり、現状ではNSAIDsや弱オピオイドの投与で鎮痛効果が不十分な痛みに対して、モルヒネよりも投与量と副作用が少ないオキシコドンが選択されることが多い。

オキシコドンはモルヒネと同様に μ オピオイド受容体に作用して鎮痛、鎮咳などの薬理作用を発揮するが、モルヒネと同様に呼吸抑制、嘔吐、縮瞳、便秘、掻痒、紅潮、発汗も認められる¹⁰⁾。しかし、嘔気、嘔吐、眠気、せん妄、痒みなどはモルヒネよりも少ないことが知られている¹¹⁾。

オキシコドンを経口投与した場合には、消化管から吸収され肝臓で初回通過効果を受け、肝臓のチトクロームP450（CYP）2D6でオキシモルフォン、CYP3A4でノルオキシコドンに代謝される。このうちオキシモルフォンは活性代謝産物であるが、ごく微量であり、体への影響はほとんどみられない。オキシコドンの鎮痛作用、副作用は主として未変化体が関与しているため、これらの代謝酵素の阻害は副作用の遷延を起こす可能性がある。経口投与の場合、15~30分で効果が発現し、1時間以内で血中濃度が最大となる。血中での蛋白結合率は約45%と報告されている。

オキシコドンは初回通過効果を受けにくい薬物動態の特性に加え、血漿中薬物濃度のピークとトラフの差が小さく、投与量ならびに血漿中濃度と鎮痛効果との相関性が高いことから、治療効果を予測しやすい。また、鎮痛補助薬あるいは他剤と併用しても相互作用が起きる可能性が低く、高齢者などでみられる著しい血漿中濃度の上昇が硫酸モルヒネ徐放錠（MSコンチン錠[®]）に比べて起こりにくい。さらに、オキシコドン徐放錠からのオキシコドンの溶出はpHに影響されず、さらに溶出パターンが速放相と持続放出相の2相性を示すことから、鎮痛効果の発現は短縮され、鎮痛効果が12時間以上持続するという利点を有する。

肝障害のある患者を対象としたオキシコドン徐放錠の比較試験では、肝障害患者では肝機能正常患者に比して高い血漿中濃度を示すので、オキシコドン徐放錠の投与は通常量の1/3~1/2で開始する。また、クレアチニンクリアランスが60ml/min未満に低下している患者では、血漿中オキシコドン濃度は正常腎機能患者よりも約50%高値を示すので、慎重に投与すべきである。

フェンタニル（クエン酸フェンタニル注射剤）

フェンタニルは注射剤と貼付剤の2種類の製剤があり、2004年3月にフェンタニル注射剤が全身麻酔以外にがん性疼痛に対する保険適応を認可された。フェンタ

表6 オピオイドの鎮痛力価換算表 (文献18, 19より引用, 改変)

| | | | | | | |
|----|-----------------------|-----|-----|-----|------|------|
| 経口 | 経口モルヒネ (mg/日) | 30 | 60 | 120 | 240 | 360 |
| | アンベック座薬 (mg/日) | | 40 | 80 | 160 | 240 |
| 座薬 | オキシコンチン (mg/日) | | 40 | 80 | 160 | 240 |
| 経皮 | デュロテップ MT パッチ (mg/3日) | 2.1 | 4.2 | 8.4 | 16.8 | 25.2 |
| | コデイン (mg/日) | 180 | | | | |
| | レベタン座薬 (mg/日) | 0.6 | 1.2 | | | |
| 静脈 | モルヒネ (mg/日) | | 30 | 60 | 120 | 180 |
| 皮下 | フェンタニル (mg/日) | | 0.6 | 1.2 | 2.4 | 3.6 |

ニルは μ 受容体, とくに μ_1 選択性が高く, モルヒネに比べ副作用が少ないことが挙げられる. しかし, フェンタニルも他のオピオイドと同様に鎮痛のみではなく, 腸管の運動を抑制するために便秘が起こるが, フェンタニルはモルヒネに比べ便秘は少なく, 症状が出現してから緩下剤を使用する. 嘔吐は制吐剤によって十分調節可能である. 眠気は投与量の増量によって起こる可能性があり, 48-72時間以内に減少していくが, 車の運転に関しては医療者とよく相談すべきである.

フェンタニル (クエン酸フェンタニル貼付剤)

フェンタニル貼付剤は, 日本ではがん性疼痛と非がん性疼痛に保険使用が認められている. 貼付剤は72時間ごとにはり替えるだけでよいから, 患者の服薬コンプライアンスが著しく高い. さらに, 経口摂取ができない患者でも投与可能であり, 持続皮下, 持続静脈内投与するための機器が必要ない. とくにモルヒネ不耐性患者に対しての代替薬として有効である. 一方で, フェンタニル貼付剤は効果発現までに12~16時間を要するため, モルヒネ徐放錠からフェンタニル貼付剤に変更する際には, モルヒネの血中濃度の低下速度とフェンタニル貼付剤の血中濃度の上昇速度を的確に判断し, 痛みが出現しないようにモルヒネ速放製剤またはオキシコドン速放製剤を適宜併用することが重要である. 本来は効果発現の短いフェンタニルのレスキューが望ましく, 米国では口腔粘膜からの吸収による即効性のフェンタニル飴 (Actique) が発売されているが, 日本では認可されていない.

徐放性の経皮製剤であるため, 過度の鎮静や呼吸抑制などの理由で投与継続が困難になった場合, 貼付剤を剥離したのみでは皮下にフェンタニルが残存しているために血中濃度が低下しない. フェンタニル貼付剤の剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%減少するためには17

時間を要するとされている¹²⁾. 従って, ナロキソンによる拮抗は数時間持続投与をする必要がある¹³⁾.

2010年に72時間ごとに張り替える3日型の製剤に加えて, 24時間ごとに張り替える1日型の経皮吸収型持続性癌性疼痛治療薬も使用が認可されている.

4. オピオイドローテーション

がん性疼痛に対するオピオイドの使用は, 1986年のWHOがん疼痛治療指針¹⁴⁾の提唱以来, モルヒネが標準的薬物とされているが, モルヒネと同じく μ 受容体に作用する薬物であっても, それぞれで鎮痛効果や副作用など, 異なる特徴を持っている場合が多いので, その特徴を利用し, 鎮痛効果の質を高めていくために薬物を変更することがオピオイドローテーション (またはopioid switch) である¹⁵⁾. オピオイドローテーションは鎮痛効果の向上, 副作用の低減とそれによる患者のQOLの向上が主な目的として施行される¹⁶⁾. しかし, 日本では使用できるオピオイドの種類が少ないため, 欧米に比してオピオイドローテーションに制限がある. また, オピオイドローテーションは患者に合ったオピオイドが選択できるという利点がある反面, オピオイド使用にあたっての副作用対策の基本的な技術を低下させてしまう危険性も有している.

がん患者の痛みに対するオピオイド鎮痛薬の最小限の基本構成は, 徐放製剤, 速放製剤, 注射剤の3つである. 従って, オピオイドローテーションにあたっては薬剤の種類だけでなく剤型の変更も含めた総合的な観点で考える必要がある¹⁷⁾. さらに, オピオイドローテーションを施行するためには各オピオイドの鎮痛力価を確認し, 適切な力価換算に基づいて薬剤の種類と剤型の変更を行う必要がある^{18,19)} (表6).

経口徐放製剤から経口徐放製剤へのローテーション

日本における経口の徐放製剤のローテーションは硫酸モルヒネ徐放剤からオキシコドン徐放剤への変更のみが可能である。モルヒネとの換算比は3:2であり、例えば硫酸モルヒネ徐放剤 30mg/日の場合、オキシコドン徐放剤では20mg/日に変換する。レスキューは各々の速放製剤で行なうことが可能である。低容量の5mgのオキシコドン徐放剤が発売されているため、オキシコドン徐放剤をモルヒネ 15mg/日に相当する10mg/日で投与することが可能となり、オキシコドン徐放剤が先行投与されるケースも見られるようになった²⁰⁾。

経口徐放製剤から貼付剤へのローテーション

日本では、硫酸モルヒネ徐放剤やオキシコドン徐放剤をフェンタニル貼付剤に変更することが可能である。モルヒネとの換算比は100:1であり、フェンタニル貼付剤が1日あたり600 μ gのフェンタニルを放出する製剤が硫酸モルヒネ徐放剤60mg/日と同等であると考えて、硫酸モルヒネ徐放剤からフェンタニル貼付剤への変更を行う。モルヒネ不耐性の場合にはフェンタニルを皮下注で間歇的に投与する。

持続静注（皮下注）から持続静注（皮下注）へのローテーション

経口摂取が不能な患者に対する持続静注（皮下注）から持続静注（皮下注）に切り替えるオピオイドローテーションはモルヒネとフェンタニルの間で行われることが多い。前述のごとく、モルヒネとフェンタニルの換算比は100:1であり、例として、モルヒネが1日に30mg/日で投与されている場合にはフェンタニルを300 μ g/日(0.3mg/日)で投与し、鎮痛効果をみながら適量まで増量する。レスキューはフェンタニルの1時間放出量に設定する。

フェンタニルは持続皮下注では最大量として1,200 μ g/日程度なので、それ以上になる場合には静注または貼付剤使用を検討する。

経口徐放製剤から静注薬へのローテーション

経口のモルヒネ製剤を服用している患者がせん妄などで内服が困難になった場合やサブイレウスなどの状態ではフェンタニル持続静注に変更すると改善する場合が多い。

5. オピオイドローテーションを検討するタイミング

オピオイドローテーションは、良好な鎮痛が得られず、

かつ可能な限りの副作用対策によっても副作用が軽減しない場合に検討する。オピオイドの副作用は投与初期と投与後の安定期にみられ、安定期のオピオイドの副作用は全身状態の変化や痛みの変化などによって起こることが多い。

嘔気・嘔吐

嘔気・嘔吐はモルヒネの投与初期において、オピオイドの偏見を増悪させる最も大きな要因となる。メトクロプロミドやドンペリドンなどの制吐剤では効果が弱い場合があり、プロクロルペラジン 30mg/日やハロペリドール 1.5mg/日などの抗精神病薬を使用し、制吐剤や抗精神病薬の投与で症状が改善しない場合にオピオイドローテーションを検討する。安定期に嘔気が出現する場合は患者の全身状態の変化によるものであることが多く、原因の検索を行う必要がある。

便秘

モルヒネは末梢モルヒネ受容体に対する直接的な作用によって腸管運動を抑制して便秘を起こす。便秘は耐性が生じないため、投与開始時から投与中は塩類下剤による便の軟化、センナなどの刺激性下剤による刺激を併用する。しかし、緩下剤の増量によっても反応が見られず、腹部膨満感が強くなる場合にはオピオイドローテーションを検討する。オキシコドンとモルヒネの便秘の出現頻度はほぼ同等であるが、フェンタニルでは便秘発症の頻度が少ないため、フェンタニルにローテーションすることで重症な便秘が改善することが多い。

眠気

眠気はモルヒネの投与初期に多くみられるが、通常は経過観察のみで数日中に消失することが多い。以前は眠気に対してメチルフェニデート 20mg/日を処方したが、現在は適応がないために約20%の減量で軽減を図る。特に体動で増悪する疼痛の緩和に徐放製剤を増量すると眠気がみられやすいので、増量以外にレスキューでの対応を検討する。減量でも眠気があり、全身倦怠感もみられるときはペモリンの朝、昼の内服を処方する。安定期に突如眠気が増悪した場合にはオピオイドローテーションを行う適応となる。

かゆみ

モルヒネによるかゆみも投与初期にしばしばみられ、抗ヒスタミン薬の投与が行われるが、鎮痛効果を拮抗しない程度の低用量のナロキソンが有効であるという報告もある。抗ヒスタミン薬が無効なかゆみがみられる場合

にはオピオイドローテーションを検討することがある。

その他

モルヒネによる排尿障害には α ブロッカーで対応することが可能だが、改善しない場合にはオピオイドローテーションを検討する。

せん妄はモルヒネ単独でみられることは少なく、多くは電解質異常などによることが多い。せん妄に対してはハロペリドールなどを使用するが、薬物で対処困難な場合はオピオイドローテーションによって改善することもある。

モルヒネの大量投与ではミオクロヌスが出現することがあり、クロナゼパムなどで症状の改善がない場合にはオピオイドローテーションで症状の改善を図る。

食欲不振、全身倦怠感やふらつきはモルヒネの副作用と見做されることが多いが、他の原因であることが多いので、検索を怠ってはならない。除外診断でモルヒネによるものと判断された時にはオピオイドローテーションを検討する。

その他に、モルヒネに対する反応性が低下した場合、薬物の相互作用による副作用の増加を避ける場合、剤型変更が服薬コンプライアンスの改善につながる場合、患者がモルヒネに偏見を持っている場合などにローテーションを行うことがあるが、患者教育によって解決できる問題は患者教育によって対応する。

Paradoxical pain

日本での認識度は高くないが、モルヒネ投与が大量になることで逆に疼痛が増強することが欧米ではすでに広く知られている。これは Opioid induced hyperalgesia とも称され、代謝産物の Morphine-3-glucronide (M3G) が原因と考えられており、くも膜下投与で多くみられるが、全身投与時にも起こり得る。欧米では Opioid induced hyperalgesia を回避するためにオピオイドローテーションが行われることがある²¹⁾。

ローテーションを考慮すべき患者の状態の変化

モルヒネの活性代謝産物である Morphine-6-glucronide (M6G) は腎から排泄されるため、腎機能障害が進行した場合には眠気、だるさ、嘔気・嘔吐、せん妄などが出現する。したがって、腎機能の悪化が予測され、上記の症状が軽度でもみられる場合には早急にオピオイドローテーションを検討し実施する。

また、肝機能障害が進行した場合の予防的なオピオイドローテーションは必要ないと考えられているが、多くのオピオイドは肝臓のチトクローム P450 で代謝される

ため、肝機能障害時には副作用が出現する可能性を否定できない。

まとめ

がんの痛みは、患者本人だけでなく家族にとっても耐えがたい苦しみであり、がんの痛みという診断を下されてから死に至るまで、常に身体的、精神的、社会的、霊的な痛みなどが、「トータルペイン」として存在する。そのため、医療従事者は「トータルペインの緩和」を目指した医療に従事する必要がある。

がん性疼痛の治療は患者の病態を悪化させることなく痛みを取り除き、なおかつ副作用を最小限にするために細心の注意と努力を払って行われるが、個々の患者の満足度は違うことも十分に理解し、痛みの除去とともに QOL の高い生活を送れることを目標とすることは、医学の進歩によっても変わらない理念である。

参考文献

- 1) 濱口眞輔：癌性疼痛対策. Dokkyo J Med Sci **29** : 343-347, 2002.
- 2) 川股知之：がん疼痛の種類と発生機序. ペインクリニック **31** : S14-25, 2010.
- 3) 武田文和 (訳)：痛み治療の目標設定の方法. がんの痛みからの解放 (第2版), 世界保健機関 (編), 金原出版, 東京, pp40-41, 1996.
- 4) 宮崎東洋：痛みの治療法と鎮痛薬投与法の選択. ペインクリニックが関わる緩和医療. 宮崎東洋 (編), 真興交易医書出版, 東京, pp67-104.
- 5) 武田文和 (訳)：WHO が推奨する鎮痛薬使用の基本原則. がんの痛みからの解放 (第2版), 世界保健機関 (編), 金原出版, 東京, pp16-19, 1996.
- 6) 下山直人, 下山恵美：がん性疼痛の治療. 日本臨床麻酔学全書, 花岡一雄 (編), 真興交易医書出版, 東京, pp652-663, 2003.
- 7) 新城拓也：トラマドールの臨床的立場と使用法. ペインクリニック **31**, S315-325, 2010.
- 8) 高橋美奈, 下山直人：21世紀のオピオイド鎮痛法の発展. がん患者と対症療法 **12** : 31-35, 2001.
- 9) Levy MH : Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone. Eur J Pain **5** : 113-116, 2005.
- 10) 武田文和：新経口オピオイド-オキシコドン徐放錠. がん患者と対症療法 **14** : 41-46, 2003.
- 11) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain **73** : 37-45, 1997.

- 12) 緩和ケア編集委員会・編：緩和ケア 10 月増刊：緩和ケアのための医薬品集. 東京, 青梅社, 2006, 41-43.
- 13) 下山恵美, 下山直人：フェンタニルパッチのがん性疼痛治療における有用性と問題点. 緩和医療学 **4** : 9-14, 2002.
- 14) 武田文和 (訳)：がんの痛みからの解放. WHO 方式がん疼痛治療法. 世界保健機関 (編), 金原出版, 東京, pp16-19, 1987.
- 15) 服部政治：オピオイドローテーションの意義と実践. ペインクリニック **27** : S92-100, 2006.
- 16) 下山直人, 高橋秀徳, 戸谷美紀：オピオイドローテーションの理由について. がん患者と対症療法 **14** : 35-40, 2003.
- 17) 川股知之：がん性疼痛. ペインクリニック **31** : S14-25, 2010.
- 18) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C et al : Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. Ann Int Med **119** : 906-907, 1993.
- 19) 日本医師会・監：2008年版がん緩和ケアガイドブック. 2008, 50-52.
- 20) Koizumi W, Toma H, Watanabe K et al : Efficacy and Tolerability of Cancer Pain Management with Controlled-release Oxycodone Tablets in Opioid-naïve Cancer Pain Patients, Starting with 5 mg Tablets. J J Clin Oncolog **34** : 608-614, 2004.
- 21) Mercadante S, Ferrera P, Villari P et al : Hyperalgesia : An Emerging Iatrogenic Syndrome. J Pain Symptom Manage **26** : 769-775, 2003.