

原著(二次出版)

進行がん患者における重度の疼痛を訴える割合は
オピオイドの低い利用と関連している：
日本におけるデータベース研究と
全国アンケート調査の複合解析（二次出版）

長谷川 麻衣子¹・森 岡 靖 英²・廣 居 伸 蔵²
納 谷 憲 幸²・鈴 木 ゆ ら³・惟 高 裕 一³
原 瑛里奈⁴・阿 部 博 昭⁵・内 田 寛 治⁴
住 谷 昌 彦⁵

抄 録

目的：進行がん患者の緩和ケアにおけるオピオイドの利用は世界的に高まっている。しかし、日本ではオピオイドの利用は極めて低いままである。我々は、日本の進行がん患者における疼痛が限られたオピオイド処方によって適切にコントロールされているかどうかを調査した。

方法：患者が末期がんで死亡する30日前までの疼痛の詳細を評価するため、日本国内の2000の地域包括支援センターの介護者を対象に全国ウェブ調査を実施した。また、がん患者の死亡前90日間のオピオイド処方量と医療サービスのデータを健康保険請求データベースから抽出した。

結果：1034人の介護者から回答が得られ、665例の患者が解析対象となった。合計で254例の患者（38.2%）が重度から耐えられないがん性疼痛を訴えていた。患者の死亡前

1：東京大学大学院医学系研究科 疼痛・緩和病態医科学講座

2：塩野義製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部 3：同 データサイエンス部

4：東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 5：同 緩和ケア診療部

責任著者連絡先：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター 住谷昌彦

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Tel：03-3815-5411（内線30765） Fax：03-5800-8938 E-mail：sumitanim-ane@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

キーワード：がん性疼痛，末期がん患者，オピオイド処方，緩和ケア

90日間のオピオイドの累積処方量の中央値は、経口モルヒネ換算量で311.0mgであった。重回帰分析により、都道府県別の重度から耐えられないがん性疼痛を有する患者の割合は、死亡前90日間の経口モルヒネ換算量で表わされる累積オピオイド処方量と負の関連を示した。

結論：末期がん患者に対するオピオイドの充足性が非常に低いため、重度から耐えられないがん性疼痛患者の割合が高くなる可能性がある。この研究にはいくつかの限界があり、結果の解釈には注意が必要だが、オピオイド使用の絶対量を増やすことで、緩和ケアの診療内容を世界標準の疼痛管理レベルに改善できる可能性がある。

はじめに

痛みは、がん患者に最もよく見られる症状の1つである。痛みは、生活の質（QOL）を低下させ、生存の独立した予後因子として持続する可能性がある¹⁾。根治的治療後、または抗がん治療を受けている患者の52.2%が痛みを訴え、抗がん治療中または進行性転移がん で治療を受けている患者の74.8%が痛みを訴える²⁾。

世界保健機関（WHO）が定義した最新の国際疾病分類では、「がん性疼痛」が、がん自体、またはその治療に起因する慢性疼痛として定義されるようになった。がん治療関連疼痛の最も重大なもの1つである化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、数年にわたって遷延することがある³⁾。進行がんおよび末期がんの患者は、がん自体による疼痛とがん治療関連疼痛からなる慢性疼痛に苦しんでいる。オピオイド鎮痛剤は、特に末期がん患者のがん性疼痛を効果的に緩和するための主要な鎮痛療法である⁴⁾。さらに、WHOは2018年に強オピオイドの適応症を、重度のがん性疼痛だけでなく軽度から中等度のがん性疼痛にも拡大した⁵⁾。

それにもかかわらず、多くの国では、公衆衛生政策、法律、または医療者への誤った教育のために、オピオイドの利用が妨げられている⁶⁾。効果的な緩和ケアの提供とがん関連の痛みの緩和への普遍的なアクセスを拡大する

ことに対して、国際麻薬統制委員会によって供給側の問題が十分なオピオイドの利用を妨げる障壁の1つとして特定されている⁴⁾。

Wuらは、台湾における2012年から2017年までのオピオイドの年間処方パターンを調査した台湾全土規模のデータベース研究の後ろ向き観察研究から重要な知見を報告した。この研究では、患者1人当たりのオピオイドの年間累積投与量が年代とともに減少し、がん患者のオピオイド使用率は極めて緩やかだが減少傾向を示していることがわかった⁷⁾。2014年に実施されたがん患者を対象とした台湾全土の調査研究では、がん性疼痛を有する患者の3分の1が疼痛管理と鎮痛剤の処方に対して不満を持ち、QOLに関連する結果は著しく悪いことを明確に示していた⁸⁾。台湾や他の東アジア諸国におけるオピオイドの過少使用とオピオイドに関する偏見は、がん性疼痛管理にとって依然として大きな課題であることを考えなければならない。

日本のオピオイド鎮痛剤の推定総消費量は、WHOががん性疼痛に対するオピオイドの充足性を評価するために使用し世界的に認知されている指標である適正消費指標（ACM）に、2010年代初頭には達しておらず都道府県によってオピオイド推定総消費量は大きな違いが見られた⁹⁾。台湾と同様に、日本のオピオイド消費量の充足性は2013年から2015年にかけてわずかに減少した。この傾向は、米国疾病管理予防センター（CDC）の2016年のガイドライ

ンが、オピオイドの蔓延と危機を制御するために、がん性疼痛を含む慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の使用を制限することを推奨している米国に倣ったものであると考えられる¹⁰⁾。この米国の傾向は、明らかに、がんの末期患者のがん性疼痛管理の転帰不良をもたらした¹¹⁾。そのため、CDCのガイドラインと矛盾して、最新の米国政府の疼痛管理ガイドライン（米国保健福祉省、疼痛管理に関するタスクフォース、2020年）は、がん患者に対するオピオイド鎮痛剤の必要性と、オピオイド鎮痛剤に伴うリスクの両方を強調している¹²⁾。オピオイドに関するWHOのACMは、予後不良の末期がん患者向けに設定されている。末期がん患者に対するオピオイドの使用が世界標準量を達成していない日本やその他の東アジア諸国の医療者と政府は、国家および地域レベルにおいて、オピオイドの蔓延と危機が生じていない状況であることを認識する必要がある¹³⁾。

本研究では、日本の各都道府県で医療介護従事者からケアを受けている末期がん患者の疼痛の重症度に関する現状を調査することを目的とした。次に、健康保険請求データベースを調査し、患者の死亡前90日間のオピオイド処方パターンと、緩和ケアに関連する他の医療サービスの数または割合を明らかにした。最後に、両方の結果を統合し、がん性疼痛強度とオピオイドの充足性の都道府県間の違いに関連する要因を調査した。

I 方法

倫理

この研究は東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て実施された（参照番号202176NI）。

研究デザインと参加者

研究1

2021年9月1日から2021年11月15日にかけて、日本全国を対象としたアンケート調査に

よる横断研究を実施した。日本国内には、高齢者、障害者、疾患末期患者を保健福祉の観点から公的に支援する地域包括支援センターが5000以上ある。我々は、センターの数と各都道府県の人口のバランスを取り、人口比で全国2000のセンターを選択し、センターに所属する介護者に調査依頼状を送り、ウェブアンケート調査に参加してもらった（表1）。センターでは、資格を持った介護士、看護師、医療ソーシャルワーカーが有資格の介護者として働いているほか、無資格の事務職員も働いている。末期がん患者の介護を実際に行っている介護者に調査への回答を依頼した。このとき、有資格の介護者が調査への最も主要な回答者であると想定し、回答する介護者の職業の種類を特定せず、また、調査の回答者の職業に関する情報も収集しなかった。調査の実施は日本リサーチセンター（東京）に委託した。参加者は、インターネットシステムを通じて研究に同意し、末期がんで最近死亡した担当患者の詳細についての質問に答えた。調査内容は、身体症状（痛み、倦怠感、吐き気など）、精神的苦痛、がん診断の告知、終末期ケアおよび看取りの場所、社会福祉サービスの利用など、緩和医療に関する45項目の質問項目が含まれていた。がん性疼痛に焦点を当て、「担当がん患者の終末期ケア中の身体状態についてお答えください。がんによる死亡の1週間前、担当患者の痛みをどのように評価しますか」という項目で評価した。疼痛強度は、5段階Likert尺度（なし、軽度、中等度、重度、耐えられない）で評価した。がん自体による疼痛とがん治療関連疼痛を区別することは回答者に求めなかった。これらの結果を都道府県別に集計した。

研究2

がんによる死亡前の90日間の緩和ケアの実践とオピオイド処方量に関連するデータを分析するために、入院、外来の診療環境での調剤内容のレセプトが蓄積されている日本の健

表1 都道府県別ウェブアンケート調査に対する有効回答数の割合

都道府県	郵送した地域包括支援センター数	有効回答数	全回答数	有効回答数の割合 (%)
北海道	64	27	48	56.3
青森県	31	19	22	86.4
岩手県	30	11	18	61.1
宮城県	39	14	14	100.0
秋田県	28	8	11	72.7
山形県	29	6	11	54.5
福島県	36	9	12	75.0
茨城県	44	11	26	42.3
栃木県	36	9	13	69.2
群馬県	37	16	24	66.7
埼玉県	82	33	49	67.3
千葉県	73	16	23	69.6
東京都	136	44	60	73.3
神奈川県	97	45	69	65.2
新潟県	39	15	19	78.9
富山県	29	17	23	73.9
石川県	30	7	10	70.0
福井県	27	4	9	44.4
山梨県	26	7	12	58.3
長野県	37	11	19	57.9
岐阜県	37	22	31	71.0
静岡県	51	19	29	65.5
愛知県	83	20	29	69.0
三重県	35	10	21	47.6
滋賀県	32	10	15	66.7
京都府	41	11	18	61.1
大阪府	94	23	35	65.7
兵庫県	66	24	26	92.3
奈良県	31	7	12	58.3
和歌山県	28	7	9	77.8
鳥取県	25	5	8	62.5
島根県	26	7	13	53.8

(表つづく)

(表のつづき)

都道府県	郵送した地域包括支援センター数	有効回答数	全回答数	有効回答数の割合 (%)
岡山県	36	18	28	64.3
広島県	43	21	38	55.3
山口県	32	6	10	60.0
徳島県	26	8	12	66.7
香川県	24	11	19	57.9
愛媛県	31	10	15	66.7
高知県	26	6	9	66.7
福岡県	63	13	16	81.3
佐賀県	27	14	19	73.7
長崎県	31	3	4	75.0
熊本県	35	20	31	64.5
大分県	30	11	18	61.1
宮崎県	29	8	14	57.1
鹿児島県	34	10	14	71.4
沖縄県	32	12	15	80.0
総計/平均	2000	665	1000	66.5

康保険請求データベースを使用した。日本最大の健康保険組合であるこのデータベースは、日本医療データセンター (JMDC) によって提供され、日本の人口の25%をカバーしている。

このデータベースは匿名化されて商業的に提供されているものであり、患者からのインフォームドコンセントは不要である。2011年9月から2021年8月までに死亡前6カ月以内にがん (ICD-10: C00-D09) と診断され、死亡前90日間の記録がある18歳以上の患者のデータが含まれていた。診断、人口統計学的特性、投薬、および請求を含む匿名化されたデータセットを取得した。患者の人口統計を別表1に示す。死亡前90日以内の緩和医療サービスに関連する25のレセプト項目に焦点を当てた。死亡前90日を超える患者に対するオピオイドの平均処方率 (%) を都道府県別に

示し、死亡前90日間の患者1人当たりのオピオイドの累積処方量 (経口モルヒネ換算量) の中央値を取得した。日本では、がん性疼痛の管理にいくつかのオピオイドが利用可能である。最近のWHOガイドライン⁵⁾は、あらゆるオピオイドを推奨しているが、患者の疼痛を許容できるレベルまで緩和するためのオピオイドの用量に特に注意を払っている。そのため、我々はデータベースからオピオイドの種類に関する情報は収集せず、WHOガイドライン⁵⁾とほぼ同じである日本の計算¹⁴⁾に基づいて経口モルヒネに換算され決定されたオピオイドの投与量 (すなわち、経口モルヒネ換算量) のみを収集した。

統計解析

緩和ケアの質の指標としてがん性疼痛を反映する項目を探索することを目的として、ウェ

ブ調査の結果と健康保険請求データベースの調査項目を併せて分析し、以下の方法で、重度から耐えられないがん性疼痛とオピオイド処方量の関連を解析した。47都道府県を対象に2つの重回帰分析を実施した。1つ目の分析では、重度から耐えられないがん性疼痛がある患者の割合をアウトカムとして重回帰分析を実施した。2つ目の分析では、オピオイド処方量をアウトカムとして重回帰分析を実施した。25のレセプト項目のうち、緩和ケアサービスに関連する項目を臨床経験に基づいて任意に選択し、重回帰モデルの構築において独立変数とした。我々は、日本の末期がん患者の現状とオピオイドの充足性を反映し、がんによる死を迎える前の終末期ケアの改善に繋がる可能性のある因子を重回帰分析で探索的に検討した。次に、死亡前90日以内に受けた緩和医療サービスに関連する25のレセプト項目から寄与が最も低い項目と多重共線性がある項目を削除する消去法を実施し、最終モデルを得た。最終モデルでは、重度から耐えられないがん性疼痛の割合を説明するために選択された11のレセプト項目に対して変数減少法で、変数の過剰選択を避けるようにし、25のレセプト変数データセット間でオピオイド投与量の10の変数を独立変数とみなした ($p < 0.05$ で有意な変数は保持した)。2つの重回帰分析では10の共通変数を採用し、重度から耐えられないがん性疼痛を予測するための分析では、累積オピオイド処方量がさらに11番目の独立変数として追加された。分析は、SPSSソフトウェアバージョン22 (IBM Corp, 米国ニューヨーク州アーモンク) を使用して実施された。 $p < 0.05$ を有意とみなした。

Ⅱ 結果

研究1

全国2000カ所の地域包括支援センターの介護者1034人から回答を回収し、末期がんで亡

くなった患者1000例に対する回答を有効とした(表1)。このうち「答えたくない」「不明」「該当なし」を除いた665例の患者に対する回答を解析に使用した。性別、年齢、がんの種類など、患者の人口統計を別表2に、47都道府県別のウェブ調査の質問票に対する有効回答率を表1に示す。都道府県別の質問票分析では、末期がん患者665例中486例(73.1%)が死亡前30日以内に中等度から耐えられないがん性疼痛を訴えていたことが明らかになった。さらに、665例中254例(38.2%)が重度から耐えられないがん性疼痛を訴えていた。都道府県間で有効回答率に大きなばらつきが見られた。都道府県別の分析結果を別図1に示す。都道府県別の重度から耐えられないがん性疼痛患者の平均割合は $36.9 \pm 16.2\%$ (平均±標準偏差)であった(表2)。

研究2

患者の人口統計を別表1に、日本の健康保険請求データベースにおける死亡前90日以内の緩和医療サービスと関連するレセプト項目の分析的記述を表2に示す。オピオイド処方率の47都道府県の平均は、 $80.1 \pm 4.7\%$ (平均±標準偏差)であった。処方率の範囲は狭くなかった(徳島県67.1%, 青森県91.2%, 別表3)。日本の都道府県別の1人当たり死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算オピオイド処方量の中央値は311.0mg(四分位範囲220.3~400.0mg, 表2, 図1)であった。都道府県別の累積経口モルヒネ換算オピオイド処方量の中央値の最小値と最大値の差は16.7倍であった(徳島県36.3mg, 山形県605mg)。死亡前90日間のオピオイド処方に関連する緩和ケア診療(がん性疼痛緩和指導管理料)の算定件数の平均は、患者1人当たり 2.0 ± 1.0 件(平均±標準偏差)であった(表2)。死亡前90日間にオピオイド処方に関連しない基本的な緩和ケア診療(がん患者指導管理料ロとハ)の算定件数の平均は 0.1 ± 0.05 件(平均±標準偏差)であった。外来診療において専門の緩和ケアチーム

表2 47都道府県におけるウェブアンケート調査と緩和医療サービスのレセプト項目の分析的記述

ウェブアンケート調査	単位	平均	標準偏差
重度から耐えられないがん性疼痛患者の割合	%	36.9	16.2
レセプト項目	単位	平均	標準偏差
患者一人当たりの死亡前90日間のがん性疼痛緩和指導管理料の算定件数	件	2.0	1.0
患者一人当たりの死亡前90日間のがん患者指導管理料ロとハの算定件数	件	0.1	0.05
非ステロイド性消炎鎮痛薬またはアセトアミノフェンが処方されている患者の割合	%	85.2	3.5
便秘治療薬が処方されている患者の割合	%	74.6	4.7
オピオイドの処方を受けていない患者の割合	%	20.6	4.7
死亡前90日間のがん性疼痛緩和指導管理料の算定のあった患者数に対するがん患者指導管理料ロとハの算定があった患者数の割合	%	5.5	2.5
入院緩和ケア診療加算の算定のあった患者の割合	%	14.4	7.1
外来緩和ケア管理料の算定のあった患者の割合	%	1.1	1.1
全オピオイド処方に対する緩和ケアに係る研修を受けている医師によるオピオイド処方（がん性疼痛指導管理料2）の割合	%	18.6	12.1
緩和ケアに係る研修を受けている緩和ケアチーム以外の医師によるオピオイド処方（がん性疼痛指導管理料1）に対する研修を受けていない医師によるオピオイド処方（がん性疼痛指導管理料2）の割合	%	22.2	6.3
	単位	中央値	25-75% 四分位範囲
死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算量	mg	311.0	220.3-400.0

の医師によるオピオイドを処方された患者（外来緩和ケア管理料の算定のあった患者）の割合は $1.1 \pm 1.1\%$ （平均 \pm 標準偏差）であった。**研究1と2のデータを結合した重回帰分析の結果**

オピオイドの処方を受けていない患者の割合は、死亡前30日間に重度から耐えられないがん性疼痛を訴えた患者の割合と負の関連を示した（表3）。同様に、死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算量は、死亡前30日間に重度から耐えられないがん性疼痛を訴えた患者の割合と負の関連を示した。2つ目の重回帰分析からは、患者1人当たりの死亡前90日間の

オピオイド処方とは関係のない基本的緩和ケア診療（がん患者指導管理料ロとハ）の算定件数が、累積経口モルヒネ換算量と負の関連を示した（表4）。

III 考察

本研究から、日本では末期がん患者のうち、重度から耐えられないがん性疼痛を訴える患者の割合が30%を超えていることが明らかになった。末期がん患者の約80%がオピオイドを投与されているにもかかわらず、死亡前90日間のオピオイド累積処方量の中央値は、

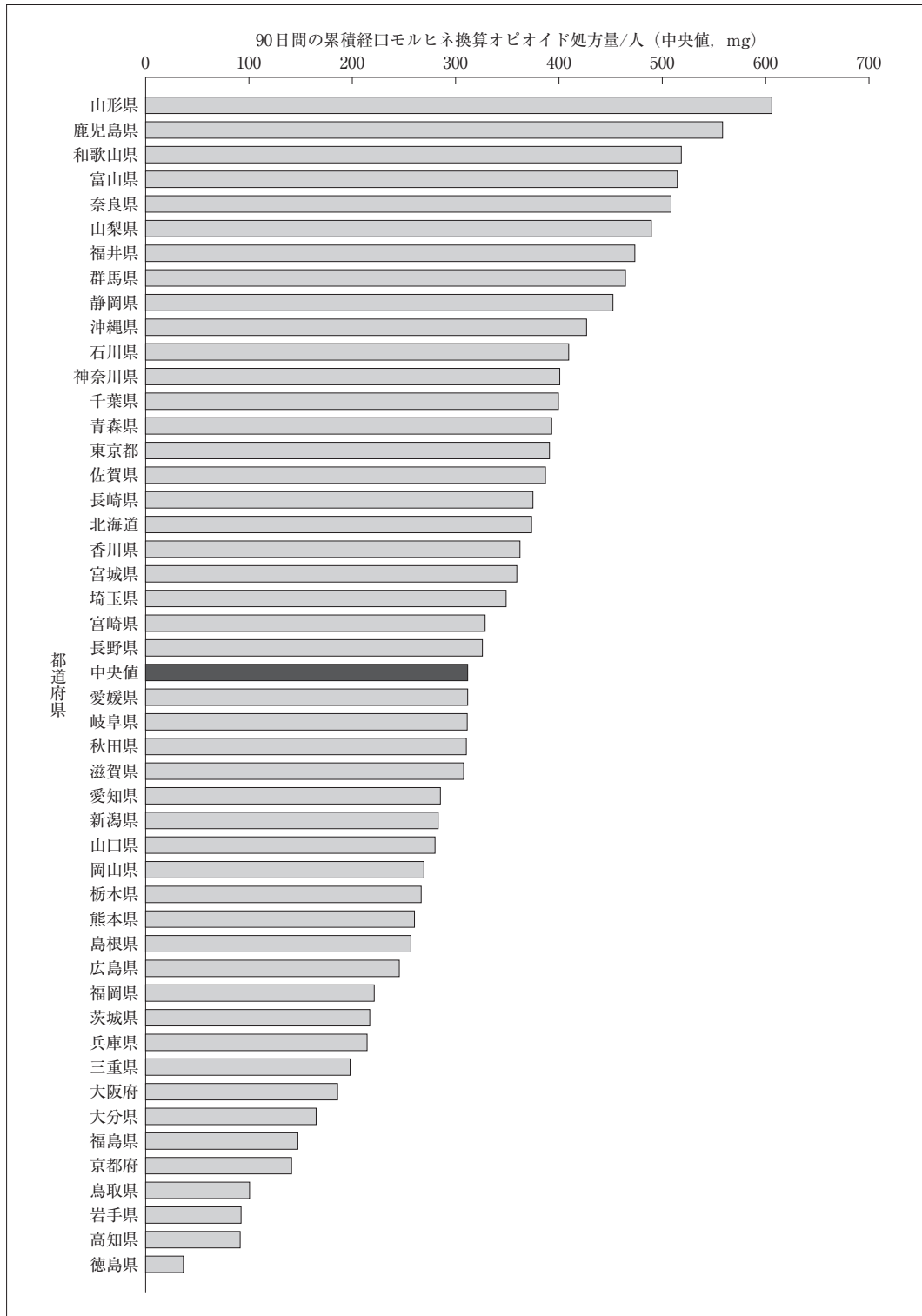


図1 各都道府県の末期がん患者1人当たりの死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算オピオイド処方量 (中央値, mg)

表3 重度から耐えられないがん性疼痛に関する重回帰分析

	非標準回帰係数		標準回帰係数	t	P	共線性	
	B	標準誤差	Beta			トレランス	VIF
定数	164.2	55.6		3.0	0.005		
患者一人当たりの死亡前90日間のがん患者指導管理料ロとハの算定件数	3.7	2.5	0.2	1.5	0.1	0.8	1.2
患者一人当たりの死亡前90日間のがん性疼痛緩和指導管理料の算定件数	-80.1	48.1	-0.3	-1.7	0.1	0.8	1.2
便秘治療薬が処方されている患者の割合	-1.0	0.6	-0.3	-1.6	0.1	0.6	1.8
オピオイドの処方を受けていない患者の割合	-1.7	0.7	-0.5	-2.4	0.02	0.4	2.3
死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算量 (mg)	-0.05	0.02	-0.4	-2.2	0.03	0.6	1.8

略：B, 偏回帰係数；Beta, 標準偏回帰係数；VIF, 分散拡大係数 (variance inflation factor)

表4 死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算量に関する重回帰分析

	非標準回帰係数		標準回帰係数	t	P	共線性	
	B	標準誤差	Beta			B	標準誤差
定数	794.8	97.4		8.2	<0.001		
患者一人当たりの死亡前90日間のがん患者指導管理料ロとハの算定件数	-924.6	421.7	-0.4	-2.2	0.03	0.3	3.0
オピオイドの処方を受けていない患者の割合	-20.0	2.9	-0.7	-7.0	<0.001	0.8	1.2
外来緩和ケア管理料の算定のあった患者の割合	57.8	12.4	0.5	4.7	<0.001	0.9	1.2
死亡前90日間にがん性疼痛緩和指導管理料の算定のあった患者数に対するがん患者指導管理料ロとハの算定があった患者数の割合	8.6	8.2	0.2	1.0	0.3	0.4	2.8
緩和ケアに係る研修を受けている緩和ケアチーム以外の医師によるオピオイド処方 (がん性疼痛指導管理料1) に対する研修を受けていない医師によるオピオイド処方 (がん性疼痛指導管理料2) の割合	-2.5	2.2	-0.1	-1.1	0.3	0.8	1.3

略：B, 偏回帰係数；Beta, 標準偏回帰係数；VIF, 分散拡大係数 (variance inflation factor)

経口モルヒネ換算でわずか311.0mgであった(図1)。本研究の結果は、日本では進行がん患者に対する低用量のオピオイド処方ではがん性疼痛がまだ適切にコントロールされていないことを示唆している。WHOのACMは、末期がん患者1人当たりの鎮痛に必要なオピオイドの経口モルヒネ換算量を示している。これは、末期がん患者の80%が死亡前の90日間に1日当たり75mgの経口モルヒネ換算投与量を必要とするという仮定に基づいている¹⁵⁾。言い換えると、WHOは死亡前の最後の90日間に1人当たり5400mgのオピオイド投与量を推奨している。しかし、今回の日本のデータベース解析は、末期がん患者に対するオピオイドの処方量がこれにまったく達していないことを明らかにした。別の日本の医療保険請求データベースを用いた先行研究では、処方されたオピオイド投与量の具体的なデータは示されていなかったが、死亡前30日間の1日当たりのオピオイド投与量が経口モルヒネ換算量で60mg未満であった末期がん患者が最も多い(30~40%)と報告されていた¹⁴⁾。また、高齢患者は若年患者よりもオピオイド必要量が少ない¹⁶⁾。今回の我々の研究結果では、死亡前90日間にオピオイドの処方を受けていた末期がん患者の割合は約80%であり、高齢患者および若年患者の両方を対象としたこれまでの研究結果(オピオイド処方率60~70%)よりも高い値であった。これは、我々の研究対象者のほとんどが65歳未満であったことと関連している可能性がある。WHOのACMの推奨事項¹⁶⁾を参照し、さらに本研究の末期がん患者では若年層がほとんどであることを考慮すると、日本ではオピオイドの処方量が不十分であり、その結果、重度から耐えられないがん性疼痛が高い割合で生じている可能性がある。重度から耐えられないがん性疼痛の発生率を低下させ、ACMを改善するための特別な措置を講じることを目指し、我々は複数の分析を用いて健康保険請求データベース

を調査し、今回の結果をこの目的に沿って解釈した。オピオイドを投与されなかった患者の割合は、重度から耐えられないがん性疼痛を有する患者の割合と負の相関関係にあった(表3)。がん性疼痛患者におけるオピオイドの開始は、適切に普及していた。死亡前90日間の累積経口モルヒネ換算量は、重度から耐えられないがん性疼痛の患者の発生率と負の相関関係にあり(表3)、オピオイドの累積処方量の中央値が高いほど、重度から耐えられないがん性疼痛の患者が少なくなることを示した。日本では、重度から耐えられないがん性疼痛の患者の割合が高いにもかかわらず、オピオイドの処方量が少ないことを考慮すると、適切な疼痛管理の観点から、これらの患者にはより高用量のオピオイドを適切に処方する必要がある。

オピオイド処方量は、外来での専門的緩和ケア医による処方に依存するが、入院での専門的緩和ケアチームによる介入には依存しなかった(表4)。日本では、集学的な緩和ケアチームによる支援は入院診療を基本として浸透している。我々の以前の予備研究では、プライマリケアの実践を代表する高血圧と糖尿病の1日当たりの外来医療費が、日本におけるオピオイドの利用の適切さに関する都道府県の違いと関連していることが示された⁹⁾。がん性疼痛管理においてより重要な役割を果たすように医師を奨励し、教育することは、前述の2つの課題を克服することに貢献できると考えられる。我々の目標は、日本で重度から耐えられないがん性疼痛を抱える患者の数を減らすことである。適切な痛みの評価とそれに応じたオピオイド処方のためには、医療者のトレーニングと医療者の痛みに対する認識の欠如が、十分なオピオイドの利用を妨げる主な障壁であることが明らかにされている¹⁰⁾。オピオイドの充足性を十分に改善する利点とオピオイド依存の防止とのバランスをとるための教育は、オピオイドの利点を実現し、欠点を

最小限に抑えて末期がん患者のQOLを改善するために不可欠である。日本を含む東アジア諸国や東ヨーロッパでは、西ヨーロッパ、米国、カナダなどの他の先進国と比較してオピオイドの利用が極めて低い¹³⁾。世界のさまざまな地域での疼痛管理の実践に影響を与える根深い問題の可能性が指摘されている。Berterameら¹⁷⁾は、医療従事者における訓練と認識の欠如、文化的態度、依存への恐れ、転用への恐れ、煩わしい規制など、オピオイド使用の障壁を特定した。我々の研究は、末期がん患者の重度から耐えられないがん性疼痛を世界標準レベルに制御するためには、訓練を受けた緩和ケア医、できれば緩和ケアチームのメンバーによる適切なオピオイド処方が必要であることを示唆している。

研究の限界

2つの分析結果を組み合わせるにあたっては、いくつかの限界があり、まず、痛みの評価方法に限界がある。健康保険請求データベースからは症状が評価できない。その代わりに、がん末期の患者に最も近い介護者を対象とした質問票調査によって客観的な指標を得た。有効回答率は都道府県によって大きく異なり、各都道府県の回答が本当にがん末期の患者を取り巻く状況を代表しているかどうか検討する必要がある。また、我々は介護者に対して医療資格を限定せずに調査への回答を依頼したが、回答者の職業に関する情報は収集しなかった。がん患者の痛みやその他の症状の強さは、ほとんどの場合、患者と同様に医療者によって適切に評価されるが、一部は過小評価され、一部は過大評価されることが知られている¹⁸⁾。さまざまな医療者の間での身体的症状の強さに対する態度や評価の違いは依然として議論の余地があるが¹⁹⁾、看護師と介護者は一般的に痛みの評価と記録を適切に行っている²⁰⁾。第二に、この研究で使用した健康保険請求データベースは、企業に雇用されているかまたはその親族を対象としていること

から、がん患者の年齢が65歳までである。がん患者の約75%が65歳以上であることを考えると、今回の調査結果は日本の現状とは異なる可能性がある。高齢のがん患者のほうが通常、がん関連の痛みの管理に必要なオピオイドの量が少ないため、がん患者の年齢分布を鑑みても、今回の我々の結果が日本でのオピオイド充足性は極端に低いという現在の解釈に変わりはない。第三に、2016年以前は、基礎的緩和ケアの研修受講の有無にかかわらず、オピオイドを処方した際の診療報酬点数に差がなかった。基礎的緩和ケア研修を受講した医師と「受講していない」医師の間で、痛みの強さとオピオイド処方量の違いを、今回の研究では明らかにできなかった。しかし、別の日本のレセプトデータベースを使用した最近の研究では、オピオイド処方を受けた末期がん患者の割合が2016年から2017年にかけて増加しており、この増加は一般病院と比較して緩和ケア病棟に入院している患者で特に顕著であることが明らかになった¹⁶⁾。これは、訓練を受けた専門的緩和ケア医によるオピオイド処方がオピオイド用量調整に重要であることを示唆している。そして最後に、これらの限界に加えて、結果として、組み合わせで分析した2つのコホートがかなり異なっていたことも限界の1つとして挙げなければならない。この限界に基づいて、現在の研究結果を非常に慎重に解釈する必要がある。しかしながら、複合解析により、末期がん患者に対するオピオイドの充足性が非常に低いことが、重度から耐えられないがん性疼痛の発生率の高さと関連していることが明確に示されたため、この研究結果は一定の妥当性を達成していると考えられる。

結 論

本研究の結果を慎重に解釈するためにいくつかの制限が生じたが、末期がん患者のかな

りの割合が重度から耐えられない痛みに苦しんでおり、実際のデータベースを使用して、がんによる死亡直前にWHO推奨量にまったく達しない極めて低い用量のオピオイドが処方されていたことが実証された。47都道府県全体で、重度から耐えられないがん性疼痛患者の割合とオピオイド処方量には大きなばらつきがあった。

<謝辞>

本研究の計画とデータ収集にご協力いただいた本郷良泳博士に感謝する。また、本原稿の編集にご協力いただいたEdanz (<https://jp.edanz.com/ac>) の Joe Barber Jr. 博士に感謝する。

利益相反

資金提供の宣言：塩野義製薬株式会社は、JMDC データベースからのデータ収集に関与した。日本臓器製薬株式会社と株式会社ハートフェルトは、データの収集、分析、解釈、原稿の執筆、および論文投稿の決定には関与していない。すべての著者は、すべての研究データに完全にアクセスでき、研究を論文投稿する決定の責任を負う。

金銭的/その他の関係の宣言：長谷川麻衣子が所属する部門は、塩野義製薬株式会社、日本臓器製薬株式会社、株式会社ハートフェルト、および愛和病院によって支援されている。内田寛治は、本研究とは無関係のトピックで、日本光電工業株式会社（東京、日本）およびニプロ株式会社（大阪、日本）と研究資金を含む共同研究契約を結んでいる。住谷昌彦は、塩野義製薬株式会社、日本臓器製薬株式会社、株式会社ハートフェルト、愛和病院から本研究の資金提供を受け、第一三共株式会社およびグラクソ・スミスクライン株式会社から講演料を受けとった。森岡靖英、廣居伸蔵、納谷憲幸、鈴木ゆら、および惟高裕一は、塩野義製薬株式会社の従業員である。納谷憲幸、鈴木ゆらは、塩野義製薬株式会社の株主である。その他の著者は、利益相反がないことを宣言する。

著者の貢献

森岡靖英、廣居伸蔵、納谷憲幸、および住谷昌彦は、研究のコンセプトと設計に貢献した。森岡靖英、納谷憲幸、鈴木ゆら、および惟高裕一は、データ収集に貢献した。原 瑛里奈と住谷昌彦は、分析1で長谷川麻衣子のデータ分析を支援した。鈴木ゆらと惟高裕一は、データ分析に貢献した。長谷川麻衣子は、原稿の最初の草稿を書いた。森岡靖英、廣居伸蔵、納谷憲幸、鈴木ゆら、惟高裕一、および住谷昌彦は、原稿の準備に貢献した。阿部博昭は、統計分析をレビューした。内田寛治は、原稿の全体的な内容をレビューした。住谷昌彦は、研究費を受領した。すべての著者は、研究の全体的な内容と実施について完全に責任を負う。すべての著者は、データにアクセスし、研究を公開する決定を下した。すべての著者が原稿をレビューし、提出された最終版を承認した。

データ可用性に関する声明

研究参加者およびサプライヤーからデータ公開の同意を得ておらず、倫理的承認に公開が含まれていなかったため、生データを自由に提供することはできないが、この研究中使用および/または分析されたデータセットは、共同研究の目的で、合理的な要求に応じて、対応する著者から完全に入手できる。

倫理声明

機関審査委員会による研究計画の承認：この研究は、東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受けて実施された（参照番号202176NI）。

インフォームド コンセント：参加者は、研究1に参加することにインターネットシステムを通じて同意した。研究2では、データ匿名化を伴うクレームデータベースを使用し、各参加者からのインフォームド コンセントは不要であった。

研究/試験のレジストリおよび登録番号：N/A。動物実験：N/A。

附記

本論文は日本精神神経薬理学会 Neuropsychopharmacology Reports誌にオンライン

掲載 (doi : 10.1002/npr2.12448.) された論文²¹⁾を、国際医学雑誌編集者会議 (<https://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>) の二次出版の許容要件に基づき、日本精神神経薬理学会 Neuropsychopharmacology Reports編集委員会および「新薬と臨牀」編集部の許諾を得て二次出版として掲載する。

参 考 文 献

- 1) Van den Beuken-van Everdingen MHJ, De Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer : a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007 ; **18**(9) : 1437-49.
- 2) van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer : systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016 ; **51**(6) : 1070-90.e9.
- 3) Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013 ; **18**(1) : 132-8.
- 4) International Narcotics Control Board (INCB). Progress in ensuring adequate access to internationally controlled substances for medical and scientific purposes. 2018 [cited 2021 Aug 7]. Available from : <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-supplement-2018.html>
- 5) The World Health Organization Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. [cited 2024 Mar 31]. Available from : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?sequence=1>
- 6) World Health Organization. Ensuring balance in national policies on controlled substances—guidance for availability and accessibility of controlled medicines [Internet]. [cited 2020 Jun 21]. Available from : http://fileserv.idpc.net/library/GLs_Ens_Balance_NOCP_Col_EN_sanend.pdf
- 7) Wu TC, Hsu CH, Sun WZ, et al. Impact of expanded strong opioid availability on opioid prescription patterns in patients with cancer : a nationwide cohort study in Taiwan. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021 ; **16** : 100255.
- 8) Shen WC, Chen JS, Shao YY, et al. Impact of undertreatment of cancer pain with analgesic drugs on patient outcomes : a nationwide survey of outpatient cancer patient care in Taiwan. *J Pain Symptom Manage.* 2017 ; **54**(1) : 55-65.
- 9) Azuma K, Abe H, Hozumi J, et al. Prefectural adequacy of opioid availability for cancer pain and its determinants in Japan : a preliminary study. *JMA J.* 2020 ; **3**(4) : 340-6.
- 10) The International Narcotics Control Board and the World Health Organization. Guide on estimating requirements for substances under international control. 2012 [cited 2021 Aug 7]. Available from : [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Guide lines/estimating_requirements/NAR_Guide_on_Estimating_EN_Ebook.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Guide%20lines/estimating_requirements/NAR_Guide_on_Estimating_EN_Ebook.pdf)
- 11) Enzinger AC, Ghosh K, Keating NL, et al. US trends in opioid access among patients with poor prognosis cancer near the end-of-life. *J Clin Oncol.* 2021 ; **39**(26) : 2948-58.
- 12) U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report. [cited 2024 Mar 31]. Available from : <https://www.hhs.gov/opioids/>

- prevention/pain-management-options/index.html
- 13) Ju C, Wei L, Man KKC, et al. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019 : a longitudinal study. *Lancet Public Health*. 2022 ; 7(4) : e335-46.
- 14) Mawatari H, Shinjo T, Morita T, et al. Revision of pharmacological treatment recommendations for cancer pain : clinical guidelines from the Japanese Society of Palliative Medicine. *J Palliat Med*. 2022 ; 25 : 1095-114.
- 15) Seya MJ, Gelders SFAM, Achara OU, et al. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011 ; 25(1) : 6-18.
- 16) Takahashi R, Miyashita M, Murakami Y, Oba MS. Trends in strong opioid prescription for cancer patients in Japan from 2010 to 2019 : an analysis with large medical claims data. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 ; 52(11) : 1297-302.
- 17) Berterame S, Erthal J, Thomas J, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics : a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 2016 ; 387(10028) : 1644-56.
- 18) Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, et al. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients : a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 ; 8 : 104.
- 19) Makhlof SM, Pini S, Ahmed S, Bennett MI. Managing pain in people with cancer—a systematic review of the attitudes and knowledge of professionals, patients, caregivers and public. *J Cancer Educ*. 2020 ; 35(2) : 214-40.
- 20) Vallerand AH, Collins-Bohler D, Templin T, Hasenau SM. Knowledge of and barriers to pain management in caregivers of cancer patients receiving homecare. *Cancer Nurs*. 2007 ; 30(1) : 31-7.
- 21) Hasegawa-Moriyama M, Morioka Y, Hiroi S, et al. High prevalence of severe pain is associated with low opioid availability in patients with advanced cancer : Combined database study and nationwide questionnaire survey in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024 (in press)

**High Prevalence of Severe Pain is Associated with Low Opioid Availability
in Patients with Advanced Cancer :
Combined Database Study and Nationwide Questionnaire Survey in Japan
(Secondary Publication)**

Maiko Hasegawa-Moriyama¹, Yasuhide Morioka², Shinzo Hiroi², Noriyuki Naya²,
Yura Suzuki³, Yuichi Koretaka³, Erina Hara⁴, Hiroaki Abe⁵,
Kanji Uchida⁴ and Masahiko Sumitani⁵

1 : Department of Pain and Palliative Medical Sciences, Faculty of Medicine,
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

2 : Medical Affairs Department, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan

3 : Data Science Department, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan

4 : Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

5 : Department of Pain and Palliative Medicines, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Corresponding author : Masahiko Sumitani

Department of Pain and Palliative Medicines, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Tel : +81-3-3815-5411 (ext. 30765) Fax : +81-3-5800-8938

E-mail : sumitanim-ane@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

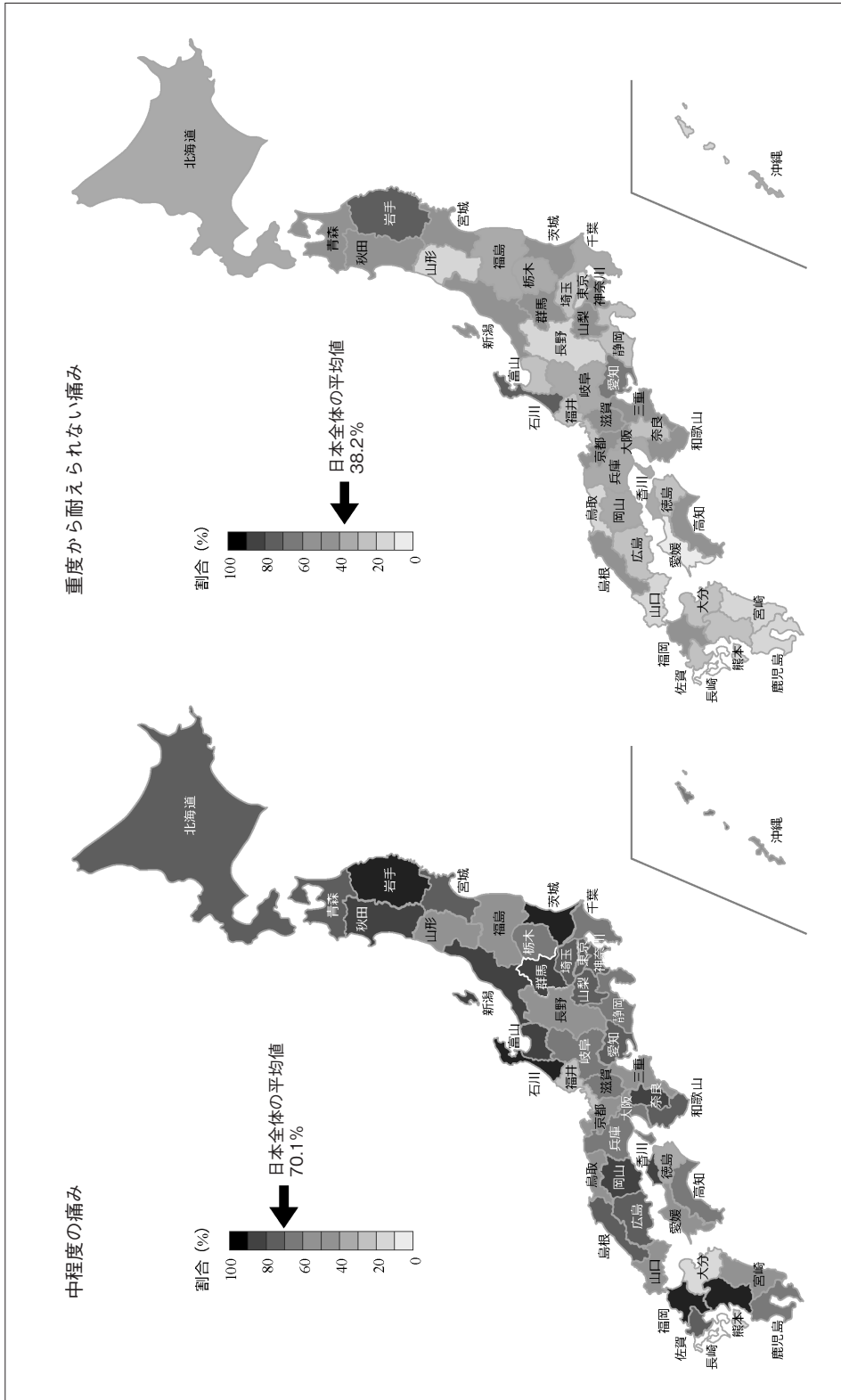
Abstract

Objectives : Opioid availability for the palliative care of patients with advanced cancer is increasing globally. However, opioid availability remains extremely low in Japan. We investigated whether pain is appropriately controlled by low-dose opioid prescriptions in patients with advanced cancer in Japan.

Methods : A web-based nationwide survey for caregivers from 2000 community comprehensive support care centers was performed in Japan to assess details about pain in the 30 days before patients died of end-stage cancer. Separately, the data for opioid prescription doses and medical services in the 90 days before the death of patients with cancer were extracted from a health insurance claim database.

Results : Responses from 1034 responders were retrieved and 665 patients were included. In total, 254 patients (38.2%) complained of severe-to-intolerable cancer-related pain. The median cumulative prescription dose of opioids in the 90 days before patient death was 311.0mg by oral morphine equivalent doses. Multiple regression analyses across prefectures revealed that the proportion of patients with severe-to-intolerable cancer-related pain was negatively associated with the cumulative opioid consumption expressed as morphine-equivalent doses within 90 days before death.

Conclusions : The very low availability of opioids for patients with end-stage cancer could result in high rate of severe-to-intolerable cancer-related pain patients. There were several limitations in this study, and the interpretations of the findings should be carefully. However, the increase in the absolute dose of opioids could improve the palliative care framework to the pain-control levels of the global standard.



別図1 終末期に痛みを有するがん患者の割合 (都道府県別)

別表1 日本の健康保険請求データベースから抽出した患者の人口統計

性別	男性	12433 (57.3)
	女性	9270 (42.7)
年齢 (歳)		58.0±10.0
がんの種類	肺がん	3750 (17.3)
	乳がん	2403 (11.1)
	食道がん	1079 (5.0)
	胃がん	2562 (11.8)
	大腸がん	3130 (14.4)
	肝臓がん	1378 (6.4)
	膵臓がん	2444 (11.3)
	腎臓・尿路がん	603 (2.8)
	前立腺がん	451 (2.1)
	子宮がん	979 (4.5)
	卵巣がん	924 (4.3)
	頭頸部がん	968 (4.5)

人数 (%), 年齢: 平均±標準偏差

別表2 全国アンケート調査における患者の人口統計

		患者数	割合 (%)
性別	男性	544	54.4
	女性	429	42.9
	答えたくない	12	1.2
	無回答	15	1.5
年齢	20歳未満	1	0.1
	20～29歳	1	0.1
	30～39歳	4	0.4
	40～49歳	33	3.3
	50～59歳	57	5.7
	60～69歳	134	13.4
	70歳以上	745	74.5
	答えたくない	14	1.4
がんの種類	肺がん	283	28.3
	乳がん	52	5.2
	食道がん	34	3.4
	胃がん	122	12.2
	大腸がん	139	13.9
	肝臓がん	115	11.5
	膵臓がん	144	14.4
	膀胱がん	32	3.2
	前立腺がん	35	3.5
	子宮頸がん	25	2.5
	血液のがん	30	3.0
	その他	146	14.6
	不明	16	1.6
	答えたくない	8	0.8
	応答なし	19	1.9

別表3 各都道府県のオピオイドの処方率

都道府県	処方率 (%)	都道府県	処方率 (%)
北海道	81.2	滋賀	80.0
青森	91.2	京都	76.5
岩手	67.9	大阪	76.4
宮城	86.4	兵庫	75.7
秋田	81.4	奈良	78.4
山形	86.3	和歌山	77.1
福島	75.0	鳥取	71.4
茨城	78.7	鳥根	82.2
栃木	79.3	岡山	82.6
群馬	81.9	広島	79.3
埼玉	78.2	山口	80.0
千葉	81.4	徳島	67.1
東京	82.5	香川	80.7
神奈川	82.4	愛媛	78.0
新潟	81.1	高知	72.2
富山	83.2	福岡	76.0
石川	84.7	佐賀	84.4
福井	71.9	長崎	79.8
山梨	86.7	熊本	77.8
長野	77.4	大分	78.1
岐阜	80.7	宮崎	74.4
静岡	82.1	鹿児島	82.2
愛知	81.0	沖縄	83.0
三重	74.7	平均±標準偏差	80.1±4.7

(受理日：2024年9月30日)