

がんサバイバーの慢性疼痛治療に関する ステートメント

Consensus statement on chronic pain treatment
in cancer survivors

編集：一般社団法人 日本ペインクリニック学会
がんサバイバーの慢性疼痛診療ワーキンググループ

2023年9月4日発行

目次

| | |
|---|----|
| 1. 基本理念と概要 | 1 |
| 1.1 背景 | 1 |
| 1.2 目的 | 1 |
| 1.3 がんサバイバーの定義 | 1 |
| 1.4 対象 | 2 |
| 1.5 オピオイド鎮痛薬の定義 | 2 |
| 1.6 作成グループの構成 | 3 |
| 1.7 利益相反 | 3 |
| 2. エビデンスレベル・推奨度 | 5 |
| 2.1 系統的レビュー | 5 |
| 2.2 エビデンスの確実性・推奨度 | 5 |
| 2.3 推奨度決定基準と合意形成 | 5 |
| 2.4 関連学会からのパブリックコメント | 6 |
| 3. 臨床疑問 | 7 |
| CQ1-1 がんサバイバーの慢性疼痛治療においてオピオイド鎮痛薬は有効か？ | 7 |
| CQ1-1-1 処方方法（対象疾患，投与量，投与期間，一過性の痛みの増強への対応，副作用対策，etc）はどのようなものか？ | 7 |
| CQ1-1-2 医療用麻薬は有効か？ | 8 |
| CQ1-1-3 トラマドール，ブプレノルフィン，コデインは有効か？ | 9 |
| CQ1-2 がんサバイバーの慢性疼痛治療においてオピオイド鎮痛薬以外の薬物療法は有効か？ | 10 |
| CQ1-2-1 非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs，アセトアミノフェン）は有効か？ | 10 |
| CQ1-2-2 がんサバイバーの慢性疼痛治療において鎮痛補助薬は有効か？ | 12 |
| CQ1-2-3 がんサバイバーの慢性疼痛治療において漢方薬やビスホスホネート製剤は有効か？ | 13 |
| CQ1-3 がんサバイバーの慢性疼痛治療において薬物療法以外の治療は有効か？ | 14 |
| CQ1-3-1 インターベンショナル治療は有効か？ | 14 |
| CQ1-3-2 心理療法，補完代替療法，その他の療法は有効か？ | 15 |
| CQ1-3-3 運動療法，その他の療法は有効か？ | 17 |
| CQ1-3-4 集学的治療は有効か？ | 18 |
| CQ2 がんサバイバーの慢性疼痛患者における医療用麻薬使用障害のリスクアセスメントと軽減戦略は，オピオイド鎮痛薬適正使用に有用か？ | 19 |
| CQ2-1 ガイドラインで示される内容とは？ | 19 |
| CQ2-2 評価ツールは有用か？ | 20 |
| CQ2-3 同意書取得は有用か？ | 21 |
| CQ2-4 教育は有用か？ | 22 |
| Appendix | 24 |
| CQ1-1：がんサバイバーにおける薬物療法（オピオイド鎮痛薬） | 24 |
| CQ1-2：がんサバイバーにおける薬物療法（オピオイド以外の鎮痛薬） | 24 |
| CQ1-3：がんサバイバーにおける非薬物療法 | 25 |
| CQ2：慢性疼痛患者における医療用麻薬使用障害のリスクアセスメント | 25 |
| 引用文献 | 26 |

1. 基本理念と概要

1.1 背景

がん性疼痛治療の成績向上を目指して作成された「WHO（世界保健機関：World Health Organization）方式がん疼痛治療法」を普及するために、『がんの痛みからの解放』の第1版が1986年に、そして第2版が1996年にWHOから出版され、世界中で多くのがん患者が痛みから解放されるようになった。それから20年以上が経過し、2018年にWHOは時代の変化に呼応した新たなガイドラインとして『WHOガイドライン 成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント』を公表している。

同様に、本邦においては、日本緩和医療学会が『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン』を2010年に発表、これまでに二度改訂されている。しかしながら、これらのガイドラインは進行がん患者のがん直接による痛み（がん性疼痛）に焦点が当てられており、がんサバイバーの慢性疼痛に対する記載はほとんどない。

がんサバイバーとは「がんの診断を受け、様々な問題を抱えながら、その後を生きていく人々」と説明されている。がんサバイバーが抱える問題の一つに痛みがある。近年のがんの早期診断、がん治療の進歩などにより、がんの生命予後は改善し、がんサバイバーの長引く痛みは慢性疼痛と捉え、対応することが望まれている。これまでに、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）による『成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン』¹⁾の発表、国際疾病分類第11版（International Classification of Diseases 11th Revision：ICD-11）における「慢性がん関連疼痛」という用語の使用などの動きがある。これらの背景には、社会問題化しているオピオイド鎮痛薬を過信しすぎた結果としてのオピオイド鎮痛薬の不適正使用が存在している。

一方、本邦においては、医療用麻薬を中心としたオピオイド鎮痛薬の管理に関する厳しい規制があることで、オピオイド鎮痛薬の不適正使用が社会問題になるまでには至っていない。しかし、本邦におけるオピオイド使用障害の現状を調べた報告²⁾では、オピオイド鎮痛薬の不適正使用はがん患者で多くみられ、その危険因子としてがん患者でのがん性疼痛およびがん治療後の疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用が挙げられることが明確となった。また、オピオイド鎮痛薬の使用障害や過量摂取を予防するには、非がん患者同様にがん患者に対しても普遍的予防策の遵守が重要であることが指摘された。この背景には、がんサバイバーの慢性疼痛に対する医療従事者の理解の不足、がん患者における非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の適正処方が蔑ろになっていることなどが挙げられる。

1.2 目的

本ステートメントの目的は、今後のがんサバイバーの増加とともに直面するがんサバイバーの慢性疼痛の問題に対応すべく、[図1](#)³⁾に示すオピオイド鎮痛薬の適正使用を中心に、これまでに蓄積したエビデンスをもとに適切な慢性疼痛治療の普及の意義を示すものであり、オピオイド鎮痛薬の使用を制限するものではない。

1.3 がんサバイバーの定義

がんサバイバーの慢性疼痛治療のステートメントを作成するにあたって、最初のがんサバイバーの定義を検討した。がんサバイバーの定義には諸説あるが、痛みの診療という特殊性から、本ステートメントでは、「がんが治癒した人のみを意味するのではなく、がんの診断を受けたときあるいは疑われたときから人生の終末を迎えるまでのすべての段階にある人」をがんサバイバーと定義した。要するに、がんサバイバーは「生存者」というより「がん経験者」という語意が的確であると考えている。

| | | |
|----------|---|--------------|
| 生命予後 | 非がん性慢性疼痛に準じた オピオイド鎮痛薬の使用 *適応, 投与量, 投与期間について 最大限の配慮が必要 | WHO 方式がん疼痛治療 |
| 数日 数週 | | |
| 数ヵ月 | 必要最小限のオピオイド鎮痛薬 *レスキュー薬の使用は最小限にとどめる | 【がん直接による痛み】 |
| 数年 | | |
| 予測困難 | 【がん以外の痛み】 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ・治療に伴う痛み ・合併症による痛み ・がんと関係ない痛み | |

図1 痛みの原因 (文献3) より引用)

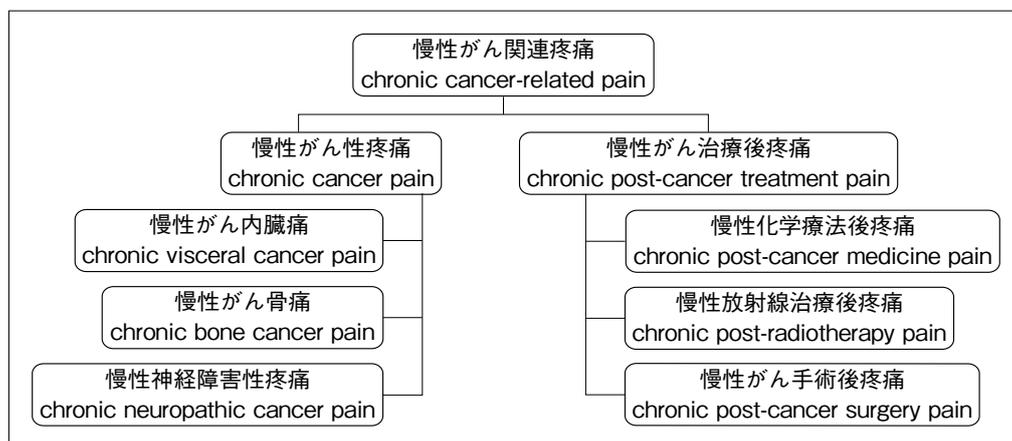


図2 慢性がん関連疼痛 (ICD-11) (文献4) より改変)

1.4 対象

本ステートメントにおけるがんサバイバーの慢性疼痛は、ICD-11の「慢性がん関連疼痛」⁴⁾に示されている慢性がん性疼痛（がん直接による痛み）と慢性がん治療後疼痛（がん治療に関連した痛み）のみならず、がんの診断前から有するあるいは診断後に発症した痛みすべてを対象とする。要するに、がんサバイバーの慢性疼痛には、ICD-11の慢性疼痛の分類に示されているすべての痛みが含まれる（図2）⁴⁾。

がん治療の発展・医療従事者等の尽力によりがんサバイバーの生存率・生存数が向上し、がんが不治の病ではなく慢性疾患として考えられるような時代となったことを考慮すると、慢性疼痛を自覚するがんサバイバーの診療は通常診療においてすでに普遍的なものになっていることを強調し、がんを専門とする医療従事者のみならずすべての医療従事者に、本ステートメントが広く知れわたることを願っている。

1.5 オピオイド鎮痛薬の定義

オピオイド鎮痛薬とは、アヘン（opium）が結合する受容体（オピオイド受容体）に作用して、鎮痛効果を発揮する薬物の総称と定義する。

1.6 作成グループの構成

本ステートメントは以下のメンバーが作成した。

一般社団法人日本ペインクリニック学会 **がんサバイバーの慢性疼痛診療ワーキンググループ (WG)**

WG 長: 間宮 敬子 (信州大学医学部附属病院 信州がんセンター緩和部門/教授)

WG メンバー: 飯田 宏樹 (岐阜大学名誉教授, 社会医療法人厚生会 中部国際医療センター 麻酔・疼痛・侵襲制御センター/統括センター長)

井関 雅子 (順天堂大学医学部 麻酔科学・ペインクリニック講座/教授)

上野 博司 (京都府立医科大学 麻酔科学教室/准教授)

小杉 寿文 (地方独立行政法人佐賀県医療センター 好生館 緩和ケア科/部長)

笹良 剛史 (社会医療法人友愛会 豊見城中央病院 全人的痛みセンター 麻酔科・緩和ケア内科/部長)

高雄由美子 (兵庫医科大学病院 ペインクリニック部/教授)

高薄 敏史 (獨協医科大学医学部 麻酔科学講座/准教授)

橋口さおり (聖マリアンナ医科大学 緩和医療学講座/主任教授)

平川奈緒美 (医療法人平川病院/副院長 麻酔科・ペインクリニック科)

山口 重樹 (獨協医科大学医学部 麻酔科学講座/主任教授) ※前 WG 長 (2021 年 6 月~2022 年 11 月)

米倉 寛 (藤田医科大学 ばんだね病院 麻酔・疼痛制御学/助教)

協力者: 杉山 陽子 (社会医療法人厚生会 中部国際医療センター 麻酔・疼痛・侵襲制御センター 緩和ケアセンター長)

山田 恵子 (順天堂大学大学院 医学研究科 疼痛制御学/准教授)

山本 兼二 (信州大学医学部附属病院 信州がんセンター緩和ケアセンター/診療助教)

1.7 利益相反

1. 利益相反を有するワーキンググループメンバーの参画

がんサバイバーの慢性疼痛診療ワーキンググループ (WG) はメンバー 12 名, 協力者 3 名で構成され, 2023 年 7 月にステートメントを出版することを目標に, 2021 年 6 月から活動している。

本ステートメントの素案となる原稿の執筆を終えた 2022 年 7 月, 「一般社団法人日本ペインクリニック学会の利益相反に関する規定」が改定され, 利益相反を有する CPG (clinical practice guideline) 策定者への参画制限が規定された。これにより, 当時の WG 長に制限の対象となる利益相反が認定された。

本学会の利益相反規定では, CPG 策定参画にあたり, WG 長は金額区分 A (講演料等が年間 50 万円以上 100 万円未満) の基準値を超えないことが求められているが, これに抵触する場合でも, ステートメントの透明性と公平性が担保され, 最終決定権 (推奨度決定の議決権) を持たないことを条件に参画が認められている。制限の対象となった WG 長は専門的な知識を持っており, 本ステートメント策定参画の継続は不可欠であった。そこで, WG 会議やガイドライン作成委員会, 理事会の審議を経て 2022 年 11 月に WG 長を交代し, 一メンバーとして参画を継続することとした。

参画制限の対象メンバーは議決権を持たないため, 推奨度決定には関与していない。また, 当該メンバーは「基本理念と概要」を執筆したが, 以降の査読・校正はコアメンバーが中心となり WG メンバー全員で複数回のチェックを行い, さらに問題点については WG 全体で議論を重ね内容を決定したため, 公平性は担保されている。

以上のように, 基準額を超える利益相反を有する WG メンバーが, 規定の条件下で本ステートメントの策定に参画していることを報告する。

2. 利益相反の開示について

一般社団法人日本ペインクリニック学会「利益相反に関する規定」では、利益相反の開示項目と開示基準額を表1のとおり定めている。

規定に則り、WGメンバーおよび協力者の利益相反（conflict of interest：COI）を表2に開示する。

表1 個人の利益相反の開示項目と開示基準額

（年間の1企業または1団体あたりの規定）

| 申告項目 | 開示基準額区分 | | |
|----------------------|--|-----------|-----------|
| | 金額区分 A | 金額区分 B | 金額区分 C |
| 1. 役員・顧問職・社員等の報酬 | 100万円以上 | 500万円以上 | 1,000万円以上 |
| 2. 株の保有とその株式から得られる利益 | 100万円以上、5%以上の公開株式の保有 | 500万円以上 | 1,000万円以上 |
| 3. 特許権使用料・譲渡料 | 100万円以上 | 500万円以上 | 1,000万円以上 |
| 4. 講演料など | 50万円以上 | 100万円以上 | 200万円以上 |
| 5. 原稿料など | 50万円以上 | 100万円以上 | 200万円以上 |
| 6. 研究費 | 100万円以上 | 1,000万円以上 | 2,000万円以上 |
| 7. 奨学寄附金 | 100万円以上 | 500万円以上 | 1,000万円以上 |
| 8. 寄附講座 | 実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間総額 100万円以上 | | |
| 9. 旅行・贈答品など | 5万円 | 20万円以上 | 50万円以上 |
| 10. 配偶者の利益相反 | 上記に準ずる | | |

※ WG長は金額区分 A、WGメンバーは金額区分 B を超えた場合、策定への参画制限が定められている。

表2 WGメンバーおよび協力者の利益相反（前年に遡り過去3年分）

（WGメンバー）

| 氏名 | COI 状態（企業名・申告項目・金額区分） |
|--------|--|
| 間宮 敬子 | 久光製薬株式会社・4・A／塩野義製薬株式会社・4・A／株式会社ツムラ 4・A |
| 飯田 宏樹 | 第一三共株式会社・4・B |
| 井関 雅子 | 第一三共株式会社・4・B／塩野義製薬株式会社・4・A |
| 上野 博司 | 第一三共株式会社・4・B／ファイザー株式会社・4・A |
| 小杉 寿文 | 第一三共株式会社・4・B |
| 笹良 剛史 | なし |
| 高雄 由美子 | 第一三共株式会社・4・A |
| 高薄 敏史 | なし |
| 橋口 さおり | 第一三共株式会社・4・B／協和キリン株式会社・4・5・A／塩野義製薬株式会社・4・A |
| 平川 奈緒美 | なし |
| 山口 重樹 | 第一三共株式会社・4・C／塩野義製薬株式会社・4・B／ムンディファーマ株式会社・4・B／久光製薬株式会社・4・A／マルホ株式会社・4・A |
| 米倉 寛 | なし |

（協力者）

| 氏名 | COI 状態（企業名・申告項目・金額区分） |
|-------|------------------------|
| 杉山 陽子 | ファイザー株式会社・7・A／農業協同組合・8 |
| 山田 恵子 | なし |
| 山本 兼二 | なし |

2. エビデンスレベル・推奨度

2.1 系統的レビュー

2021年11月にMEDLINE (PubMed) でがんサバイバーにおける慢性疼痛治療に関する文献の系統的レビューを実施した。臨床疑問 (Clinical Question: CQ) を設定し、それぞれに対して系統的に文献検索を実施した。キーワードは、ASCOが2016年に出版した“Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline” (成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン)¹⁾を参考とした。“がんサバイバー”という概念が新しく、現時点でのエビデンスが少ないため、対象患者として慢性疼痛を有する成人のがんサバイバー、または慢性疼痛のリスクがある他の成人集団における慢性疼痛患者も対象とした。術後痛など急性痛に関する文献は除外した。対象期間はASCOのガイドライン以降の2014年1月から2021年11月までと設定した。研究デザインは、がんサバイバーにおけるシステマティックレビュー、無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は数が少ないため限定しなかった。事前に設定したKey論文が含まれていることを確認した上で、文献検索式を最終決定し、PubMedでの文献検索実施日とヒット文献数を記録した。本ステートメントで使用した検索式は、Appendixに示した。追加検索として、適宜、ハンドサーチ、被引用検索を実施した。検索結果は、英語で発表された研究に限定した。既存の診療ガイドラインもしくはシステマティックレビューがある場合は、研究の質・最新性・関連性を評価した上で採用した。

2.2 エビデンスの確実性・推奨度

エビデンスの確実性、および使用指針の推奨度の強さは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0』⁵⁾、『診療ガイドラインのためのGRADE システム (第3版)』⁶⁾を参照した。

アウトカムに関する全体的なエビデンスの確実性を以下のように規定した。

- A (強): 効果の推定値に強く確信がある
- B (中): 効果の推定値に中程度の確信がある
- C (弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

推奨度判定には全体的なエビデンスの質、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、価値観や嗜好、コストや資源の使用の4つの要因を考慮しながら推奨度を決定した。推奨度の強さを以下のように規定し提示した。

- 1: する (しない) ことを強く推奨する
- 2: する (しない) ことを弱く推奨する

各ステートメントに、エビデンスの確実性 (A, B, C, D) と推奨度の強さ (1あるいは2) を組み合わせ併記した。確実性・推奨度の強さを決定できない場合には、確実性・推奨度を記載しなかった。

2.3 推奨度決定基準と合意形成

ステートメント草案をコメントと再評価のために各WGメンバーに回覧した。WGメンバーは、各項目について確認することが求められ、フィードバックを受けた後、全員参加の合意形成会議を行った。推奨度作成のための一致率に関して、WGメンバーの80%以上の合意基準を設定した。合意基準を満たすまで、議論した。

2.4 関連学会からのパブリックコメント

日本ペインクリニック学会および関連学会からパブリックコメントを募集した。寄せられたコメントに対して、会議で議論し、賛否を判断した。

3. 臨床疑問

CQ1-1 がんサバイバーの慢性疼痛治療においてオピオイド鎮痛薬は有効か？

CQ1-1-1 処方方法（対象疾患，投与量，投与期間，一過性の痛みの増強への対応，副作用対策，etc）はどのようなものか？

Summary Statement

- 非オピオイド鎮痛薬が無効の場合に限り，オピオイド鎮痛薬が有効である場合には，条件付きで使用できる。
- 予後や痛みの原因ががんによるものか否かによって使用方法は異なる。
- 予後が数ヵ月以内でがん直接の痛みの場合には，WHO 方式がん疼痛治療法を適応し，レスキュー薬の使用も容認する。
- 予後が数ヵ月から数年単位でがん直接の痛みの場合には，WHO 方式がん疼痛治療法を適応しつつも，レスキュー薬の使用は必要最小限にとどめる。
- 予後にかかわらず，がん以外の要因による痛みの場合には，あくまでも非オピオイド鎮痛薬や神経ブロックなどの非薬物治療が無効な場合にのみ，『非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン』に準じたオピオイド鎮痛薬の処方を行う。経口モルヒネ換算で 60 mg/日までが推奨され，上限を 90 mg/日とする。投与期間は 3 ヶ月を目安とし，最長でも 6 ヶ月までで休薬・減量を検討し，再評価する必要がある。

解説

がん治療の進歩により，がんサバイバーの治療期間は長くなり，予後も改善傾向にある。がんサバイバーが痛みを有する期間も長期化しており，サバイバーの置かれている状況を正しく評価して，その状況ごとに痛みに応じて対処する必要がある。また，がん直接の痛みなのか，がん以外の痛みなのか（治療による痛み，がんに関連した痛み，がんに関連しない痛み）を評価しなければならない。予後が数ヵ月以内でがん直接の痛みの場合には，WHO 方式がん疼痛治療法を適応し，レスキュー薬の使用も容認する。予後が数ヵ月から数年単位でがん直接の痛みの場合には，WHO 方式がん疼痛治療法を適応しつつも，レスキュー薬の使用は必要最小限にとどめる。予後にかかわらず，がん以外の要因による痛みの場合には，あくまでも非オピオイド鎮痛薬が無効でかつ神経ブロックなどの非薬物治療が無効な場合にのみ，『非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン』に準じたオピオイド鎮痛薬の処方を行う⁷⁾。経口モルヒネ換算で 60 mg/日までが推奨され，上限を 90 mg/日とする。投与期間は 3 ヶ月を目安とし，最長でも 6 ヶ月までで休薬・減量を検討し，再評価する必要がある。アルコール依存や薬物依存の既往，精神心理的な背景に注意して処方を行う必要がある。

オピオイド鎮痛薬の長期使用による副作用は¹⁾，便秘，意識混濁，上部消化管症状（胸やけ，悪心，膨満感），性腺機能抑制とプロラクチン分泌亢進による内分泌障害（疲労，不妊，骨粗鬆症，性欲減退，月経不順），神経毒性（ミオクローヌス，気分変調や記憶障害などの精神的症状の悪化），オピオイド誘発性疼痛増悪の危険性，睡眠関連障害（ベンゾジアゼピン併用による無呼吸の危険性，睡眠時無呼吸症候群の悪化）などが報告されている。また，エビデンスは乏しいが，免疫抑制や腫瘍増殖なども報告されている。便秘や悪心に対しては，下剤や制吐薬などの対策を講じる。また，長期使用に至らないように，痛みの評価を継続し，

オピオイド鎮痛薬の減量/中止を目標とし、最少量を最短期間で投与すること、サバイバー本人と家族への教育が重要である^{7,8)}。減量・中止の際は段階的な減量が必要である。痛みがコントロールされている場合は2~4週間ごとの減量⁷⁾、10~25%ずつの減量と再評価、過鎮静など危険な副作用発現時には50~75%ずつの一時的な減量などが提示されている⁹⁾。

CQ1-1-2 医療用麻薬は有効か？

Summary Statement

- がんサバイバーに対して医療用麻薬を処方する際は、痛みの原因ががんによるものか否かを判断する。がん以外が原因の慢性疼痛に対して医療用麻薬を使用する際は、『非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン』に則る。
- がんサバイバーの適応障害の有病率は高く、非がん性慢性疼痛患者と同様に長期オピオイド鎮痛薬投与に伴う薬物乱用が懸念される。
- がんサバイバーにおける薬物乱用、消化管・心血管イベント、転倒・骨折、重症感染症、入院のリスクは高く、オピオイド鎮痛薬の投与量が多いとこれらのリスクが高まる。
- 医療用麻薬の長期投与が必要となるような慢性疼痛を診療する場合は、厳密な患者のスクリーニング、モニタリングを実施できる疼痛治療専門医による処方と患者管理が望ましい。

解説

本邦ではがん性疼痛に対して医療用麻薬が処方可能であり、がんサバイバーの慢性疼痛に対しても同様に処方されている。しかし、非がん性慢性疼痛に使用可能な医療用麻薬はモルヒネ錠、モルヒネ末、フェンタニル貼付剤、オキシコドン（オキシコンチン[®] TR 錠）に限定されている。がんサバイバーの慢性疼痛に対して医療用麻薬の長期投与を行う際、非がん患者の慢性疼痛の場合と同様に処方を行うべきかを検討する必要がある。

デンマークにおける34,188名の早期乳がん患者のオピオイド鎮痛薬と乳がん再発、二次がん発症の関係についてのコホート研究¹⁰⁾で、オピオイド鎮痛薬投与の有無、強・弱オピオイド鎮痛薬の違い、6ヵ月以上の長期投与の有無、投与量の違い、免疫抑制作用の強いオピオイド鎮痛薬（コデイン、モルヒネ、フェンタニル）とそれ以外のオピオイド鎮痛薬について比較している。オピオイド鎮痛薬の種類、投与量、投与期間と乳がん再発率の関係は明らかではなかった。同様に米国における4,216名の早期乳がん患者におけるコホート研究¹¹⁾では、オピオイド鎮痛薬の長期投与（がん診断後75日以上）と乳がん再発、もしくは二次がん発症の関係を検討している。乳がん再発率、二次がん発症率について、オピオイド鎮痛薬長期投与の有無による有意差を認めなかった。

Jones らのがんサバイバーのオピオイド鎮痛薬投与の状況に関する統合レビュー¹²⁾では、多くの文献において、根治的がん治療後に3~6ヵ月以上オピオイド鎮痛薬投与を継続することを長期オピオイド鎮痛薬治療と定義し、がん治療終了後に6~12ヵ月以上オピオイド鎮痛薬を使用することを慢性的なオピオイド鎮痛薬使用と定義している。がんサバイバーの5~45%で長期オピオイド鎮痛薬投与が行われ、頭頸部がんや乳がんの患者でその頻度が高い。大部分の長期オピオイド鎮痛薬投与は経口モルヒネ換算（morphine milligram equivalents: MME）で20 mg MME/日未満であったが、がん治療終了後3年以降における90 mg MME/日を超えた長期オピオイド鎮痛薬投与患者の割合は非がん患者と比較して高かった。がん治療終了後のオピオイド鎮痛薬の処方も多くの場合、オピオイド鎮痛薬治療を専門としない医師から行われていた。カナダでは、がん治療後5年以上経過した患者の長期オピオイド鎮痛薬処方の80%以上が家庭医によるものであった。がんの診断前からのオピオイド鎮痛薬使用歴や慢性疼痛既往歴はがんサバイバーの長期オピオイド鎮痛薬使用

のリスクとなることが示された。

Carmona-Bayonas らの長期がんサバイバーの長期オピオイド鎮痛薬治療に関する文献レビュー¹³⁾では、オピオイド鎮痛薬投与による人体への影響について述べられている。オピオイド鎮痛薬による免疫細胞発現の低下などの免疫系への影響が多く指摘されているが、長期がんサバイバーの長期オピオイド鎮痛薬投与による免疫系への影響は明らかではない。長期がんサバイバーの適応障害（不安、気分障害も含めて）の有病率は27～40%であり、心理的ストレスが長期オピオイド鎮痛薬治療中の薬物乱用につながる懸念が指摘されている。慢性疼痛患者の長期オピオイド鎮痛薬治療と自傷行為、中毒、過量内服、病院搬送の発生率は相関し、特にモルヒネ、フェンタニル、オキシコドンでこれらのリスクが高まるとされているが、長期がんサバイバーに関するこれらのデータは少ない。

米国において66～90歳の乳がん治療後に完治したがんサバイバー38,310名を対象としたコホート研究¹⁴⁾では、薬物関連の有害事象のリスクについて検討している。薬物乱用、消化管イベント、転倒・骨折、心血管イベント、重症感染症、入院のリスクがオピオイド鎮痛薬投与により高まることが示された。また、非オピオイド鎮痛薬投与患者と比較した際に、50 mg MME/日以上以上の投与群では薬物関連の有害事象のリスクが3.4倍であるのに対して、1～49 mg MME/日の投与群では同リスクは2.3倍であり、オピオイド鎮痛薬の投与量が多いと薬物関連の有害事象リスクが高まることが示唆された。この研究では明らかではないが、50 mg MME/日以上以上のオピオイド鎮痛薬投与の多くはモルヒネ、フェンタニル、オキシコドンなどによって行われていると推察される。

がんサバイバーの慢性疼痛に対しては、がんの種類や根治的治療法によっては長期かつ高用量のオピオイド鎮痛薬が処方されている実態が明らかになった。ただし、がんサバイバーの長期オピオイド鎮痛薬投与による影響について、一部の有害事象は明らかになっているが、研究途上である。これらの患者の慢性疼痛に対する医療用麻薬の処方において、有害事象を防ぐという観点から、レスキュー投与の可否、投与量上限、投与期間の設定についての議論が必要であり、現状ではがん以外の要因による慢性疼痛に対しては非がん性慢性疼痛と同様に扱うべきである。また、オピオイド関連の有害事象の予防や治療、アドヒアランス管理は疼痛管理の専門家が行うべきである。

CQ1-1-3 ترامadol、ブプレノルフィン、コデインは有効か？

Summary Statement

推奨：オピオイド鎮痛薬以外の治療に反応せず、痛みに関連した苦痛や機能障害が続いているがんサバイバーを慎重に選んで ترامadol を処方することを弱く推奨する。【2B】

- ترامadol はがんサバイバーの鎮痛ではあらゆるタイプの疼痛に対して最もよく処方されている。
- ترامadol は神経障害性疼痛に対して鎮痛補助薬でも十分な鎮痛ができない場合に第二選択として用いられる。
- ترامadol は本邦において麻薬指定されていないため処方しやすい薬物であるが、オピオイド鎮痛薬であることを考慮の上、用法用量を厳守し漫然とした長期投与は避けるべきである。
- ブプレノルフィンの鎮痛効果と副作用はモルヒネ、オキシコドン等のオピオイド鎮痛薬と同等である。
- ブプレノルフィンは同一成分であっても剤型によって保険適用が異なる。

解説

ترامadol は様々なタイプの疼痛に対して用いられ¹⁵⁾、がんあるいは非がん疾患による中等度から重度の痛みに対して最も多く処方されているオピオイド鎮痛薬である^{16,17)}。代謝物である O-desmethyl-trama-

dol (M1) が μ オピオイド受容体に対する弱い親和性を持つことに加えて、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み抑制作用を持つ。その薬理作用から神経障害性疼痛への効果が期待されるが、NNT (Number Needed to Treat) 4.4, NNH (Number Needed to Harm) 4.2 であり¹⁸⁾、日本ペインクリニック学会の『神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン』では抗うつ薬やガバペンチノイド (プレガバリン, ガバペンチン, ミロガバリン) で十分な効果が得られない場合の第二選択となっている¹⁹⁾。他のオピオイド鎮痛薬にはない副作用として痙攣があり、過量の場合のみならず治療に用いられる投与量でも起こり得るとされることから注意が必要である²⁰⁾。慢性疼痛に対して長期に使用した場合でも依存性は低いとされてきたが、近年の報告では依存に関連する高揚感, 興奮, リラックス効果などがあり, 医療用麻薬としての規制がかからないことによる不適正使用について報告されている²¹⁾。また, がんに限定しないコホート研究ではコデインとの比較において, 死亡率と心血管イベント, 骨折のリスクは高く, 便秘, せん妄, 転倒, オピオイド依存, 睡眠障害の発症には差がなかったとの報告がある²²⁾。本邦ではトラマドール単剤の保険適用は非オピオイド鎮痛薬で治療困難な疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛および慢性疼痛における鎮痛となっているが, トラマドールとアセトアミノフェンの合剤は非オピオイド鎮痛薬で治療困難な非がん性慢性疼痛および抜歯後の疼痛となっている。

ブプレノルフィン は μ オピオイド受容体の部分アゴニストで, 他の μ オピオイド受容体アゴニストよりも μ オピオイド受容体への親和性が高い。鎮痛効果は高く, 呼吸抑制作用に天井効果が認められ, 鎮痛用量での呼吸抑制のリスクが少ないことから, 睡眠時無呼吸, 依存傾向, 呼吸器疾患がある場合やベンゾジアゼピン, ガバペンチノイド, 筋弛緩薬などを服用している患者に選択される²³⁾。モルヒネ徐放剤, オキシコドン徐放剤, フェンタニル貼付剤, ブプレノルフィン貼付剤の比較では, 28 日間の観察期間において鎮痛効果に差は認められなかった。悪心・嘔吐, 便秘, 眠気等の副作用の発現頻度にも差は認められていない²⁴⁾。その鎮痛効果の高さから, 海外では強オピオイド鎮痛薬として扱われている。長期投与による影響としては, ホルモン分泌への影響を考慮する。プロラクチン分泌は低用量ブプレノルフィン (3~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で亢進し, 高用量 (1,000~3,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で抑制される。オピオイド依存患者での研究で, ブプレノルフィン使用患者はメサドンを使用している患者よりもテストステロン分泌が保たれ, 性腺機能低下が少ないことが報告されている²⁵⁾。本邦では注射剤, 坐剤, 貼付剤が臨床使用されているが, 注射剤の保険適用は術後, 各種がん, 心筋梗塞症, 坐剤の適用は術後, 各種がん, 貼付剤の適用は非オピオイド鎮痛薬で治療困難な腰痛症および変形性関節症に伴う慢性疼痛となっている。

コデインは CYP2D6 によってモルヒネへと代謝されて鎮痛効果を発揮するが, CYP2D6 の poor metabolizer では鎮痛効果が期待できない。米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の慢性疼痛ガイドライン²⁶⁾ 発行後, 米国でもコデインの処方が増加傾向にあるが²⁷⁾、がん性慢性疼痛に対してのエビデンスが高い研究はない。本邦での保険適用は疼痛時における鎮痛となっており, 疾患を問わず投与できる。

CQ1-2 がんサバイバーの慢性疼痛治療において オピオイド鎮痛薬以外の薬物療法は有効か？

CQ1-2-1 非オピオイド鎮痛薬 (NSAIDs, アセトアミノフェン) は有効か？

Summary Statement

推奨：がんサバイバーの慢性疼痛緩和や機能改善を目的として, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) およびアセトアミノフェンの使用を弱く推奨する。【2B】

- がんサバイバーの慢性疼痛緩和や機能改善を目的として、NSAIDs およびアセトアミノフェンの使用を考慮してもよい。
- 神経障害性疼痛に対する NSAIDs, アセトアミノフェンの有効性は示されていない。
- NSAIDs, アセトアミノフェンは最小限の有効量をできるだけ短期間で使用することが望ましく、定期的に効果と有害事象を評価して使用の継続または中止を判断する。

解説

非オピオイド鎮痛薬は軽度から中等度の痛みに世界中で広く使用されている。非ステロイド性抗炎症薬 (non steroidal anti inflammatory drugs : NSAIDs) は抗炎症作用および鎮痛作用を示す。一方、アセトアミノフェンは鎮痛、解熱作用を有するが、末梢での抗炎症作用はほとんどない。

これらの薬剤は、主に侵害受容性疼痛に有効であると期待される²⁸⁾。がんサバイバーの侵害受容性疼痛に対する NSAIDs やアセトアミノフェンの使用頻度は高い^{29,30)}が、その有効性を示した質の高い研究は少ない。慢性がん性疼痛治療において、81 の RCT (10,003 人) を対象としたネットワークメタアナリシス³¹⁾では、オピオイド鎮痛薬以外にコデインとアスピリンの併用療法やジクロフェナクが有効な個別治療の記載があった。ASCO による『成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン』¹⁾では、「重篤な薬物相互作用や禁忌がなければ、慢性疼痛の緩和および機能改善のために NSAIDs やアセトアミノフェンを処方することができる」としている。しかし、短期的な疼痛コントロールに NSAIDs やアセトアミノフェンは有効であるかもしれないが、それらの有害事象 (後述) を考慮すると、長期使用や高用量での使用を避けることが望ましい。

また、がんサバイバーにおける慢性疼痛にはしばしば神経障害性疼痛がみられるが、NSAIDs, アセトアミノフェンともに神経障害性疼痛に対する有効性を示した質の高い報告はなく、本邦の『神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン』¹⁹⁾では、それらの使用を推奨していない。『がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き』³²⁾にも推奨はない。

留意すべき NSAIDs の副作用として胃腸粘膜障害、心血管疾患、腎障害、肝毒性、出血、気道炎症等が挙げられる³³⁾。胃腸障害は NSAIDs の高用量、長期使用でリスクが高い。COX-2 阻害薬を用いるか、プロトンポンプ阻害薬を併用することでリスクを減らすことができる³⁴⁾が、消化性潰瘍のある患者では投与禁忌である。心血管系のリスクについては、従来の NSAIDs も COX-2 阻害薬と同様のリスクがあるとされ、心血管疾患を有する患者には使用を避けることが望ましく³⁵⁾、海外では冠動脈バイパス術既往のある患者で使用禁忌とされている。腎障害に関して Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) ガイドラインでは推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) < 30 の患者には NSAIDs の投与を避けること、eGFR < 60 の患者では NSAIDs の継続的な投与を避けることが提案されている³⁶⁾。その他、NSAIDs の過敏症既往、重篤な血液の異常、重篤な肝障害、重篤な心機能不全、重篤な高血圧、妊娠後期では NSAIDs の使用は禁忌とされている。がんサバイバーの慢性疼痛治療においては、適切な痛みの評価に加えて患者の全身状態の評価を行い、NSAIDs の適応があり治療が有効である場合にのみ、最小有効量を最短期間で使用することが望ましい。

アセトアミノフェンは NSAIDs に比較して忍容性が高いとされているが、2 g/日を超える使用では有意に上部消化管出血のリスクが高くなる (RR3.6 (95%CI, 2.6~5.1))³⁷⁾。さらに近年では変形性関節症による慢性疼痛に対するアセトアミノフェンの長期投与の有効性が疑問視されている³⁸⁾ことから、がんサバイバーの慢性疼痛に対しても定期的な評価を行い、十分な鎮痛効果がないと判断される場合は投与中止を検討する。また、肝機能障害には注意が必要である。

QC1-2-2 がんサバイバーの慢性疼痛治療において鎮痛補助薬は有効か？

Summary Statement

推奨：ガバペンチノイドは、がんサバイバーのがんに直接関連した神経障害性疼痛に使用され、オピオイド鎮痛薬を減量できることから使用を弱く推奨する。【2B】

デュロキシセチンは、他の鎮痛補助薬と比較して化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）の痛みにも有効であるため使用を弱く推奨する。【2B】

コルチコステロイドは、慢性疼痛の緩和のみを目的としてがんサバイバーに長期使用することを避ける。【2D】

- 神経障害性疼痛で第一選択薬となるガバペンチノイドや抗うつ薬などの鎮痛補助薬は、がんに関連した神経障害性疼痛にも使用され、オピオイド鎮痛薬を減量することができる。プレガバリンなどのガバペンチノイドは有効性が検証されている。
- プレガバリンは、乳房切除後痛症候群の遷延する痛みや、開胸術後症候群の痛みにも有効であると報告されているが、長期間の効果についての報告はない。
- デュロキシセチンは、他の薬剤と比較してCIPNの痛みにも有効であるという報告がある。
- コルチコステロイドは、慢性疼痛の緩和のみを目的としてがんサバイバーに長期使用することは推奨されない。

解説

がん患者におけるがんに関連した神経障害性疼痛においては医療用麻薬が使用されることが多いが、ガバペンチノイドや抗うつ薬なども使用される。特に長期サバイバーでは、医療用麻薬を減量するためにもこれらの鎮痛補助薬の使用が推奨される³⁹⁾。ガバペンチノイドであるプレガバリンは有効性が検証されている⁴⁰⁾。アミトリプチリンやデュロキシセチンなどの抗うつ薬も有効であると考えられるが、がんによる直接的な神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の効果に関する報告は少なく、確固たるエビデンスはない⁴¹⁾。これらの鎮痛補助薬は中枢神経系の忍容性を確認しながら調節する。

また、がんサバイバーにおいては、手術後の遷延する痛みや化学療法による末梢神経障害など、がんの治療による痛みが持続するために生活の質（quality of life：QOL）が低下することがある。乳房切除後慢性疼痛（postmastectomy chronic pain：PMCP）を訴えている患者へのプレガバリンの効果に関する研究では、有効性が示されている⁴²⁾。開胸術後痛に関してはいくつかの前向き試験があり、プレガバリンの有効性が示されたものが多いが、長期の効果に関する研究は認められないため、より長期間の効果に関する研究が望まれる⁴³⁾。慢性術後痛に対して医療用麻薬が使用されることもあり、これらの鎮痛補助薬を使用することにより、医療用麻薬の使用の中止や減量が可能となる。しかしながら、ガバペンチノイドは腎機能障害のある患者では慎重に使用することが必要であり、また、長期間使用して効果が望めない場合は、中止または減量や、インターベンショナル治療などをはじめとした非薬物療法を検討することも必要である。化学療法誘発性末梢神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy：CIPN）は化学療法施行後数ヵ月から数年にわたり続き、感覚障害や神経障害性疼痛を生じ、がん患者のQOLを低下させ、30～50%の患者では慢性のCIPNとなる。デュロキシセチンのCIPNへの効果に関する研究では、デュロキシセチンは痛みとともに下肢のしびれにも効果があった⁴⁴⁾。また、ASCOで唯一推奨されている薬剤でもある⁴⁵⁾。本邦においても、日本がんサポートィブケア学会（Japanese Association of Supportive Care in Cancer：JASCC）より、『がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き』が2017年に発行されている³²⁾。これによると、デュロ

キセチンは投与することの弱い提案、効果があるという中等度のエビデンスとなっている。一方でプレガバリンは投与することの有効性は明らかでない。

デュロキセチンは、高度の肝障害や腎障害には禁忌であり、また、24歳以下では自殺念慮や自殺企図のリスクが増加することがある。がん性疼痛に対して医療用麻薬と併用されることもあり、眠気やめまいなどの有害事象が生じやすい。モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase：MAO）阻害薬との併用は禁忌で、セロトニン作用薬との併用でセロトニン症候群が発生することがある。

コルチコステロイドは、2018年に改訂されたWHOの『成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント』で、適応があれば補助薬として疼痛コントロールのために投与すべきであると推奨されている⁴⁶⁾。これまでの報告から、コルチコステロイドは疼痛を緩和し、QOLを改善するだろうという中程度の質のエビデンスが示され、医療用麻薬を減量できることが期待できる。コルチコステロイドは骨転移の痛みをはじめ、様々な痛みで使用されるが、できるだけ短期間で処方されるべきであり、禁忌の症例もあるため、慢性疼痛の緩和のみを目的としてがんサバイバーに長期使用することは推奨されない。

CQ1-2-3 がんサバイバーの慢性疼痛治療において漢方薬やビスホスホネート製剤は有効か？

Summary Statement

- 漢方薬の化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）に対する有効性は多く報告されているが、標準使用することを支持する臨床的なエビデンスは確立していない。
- 半夏瀉心湯はがん治療による口腔粘膜炎に対する有効性が多く報告されている。
- ホルモン療法を受けているがんサバイバーの骨粗鬆症の痛みにはビスホスホネート製剤の使用が推奨されるが、長期使用による顎骨壊死には注意が必要である。

解説

漢方薬は、西洋薬による鎮痛薬のみでは効果が認められない痛みの緩和に有効であることが多く、がんサバイバーの痛みにも漢方薬を選択することで、医療用麻薬の減量やQOLの向上につながる可能性もある。

がんサバイバーにとってCIPNは、長期にわたり続くことが多く、QOLの低下を生じる。漢方によるCIPNに対する基礎研究や臨床研究は多数認められる⁴⁷⁾。CIPNはがんサバイバーの長期生存により、QOLの維持のために、より重要な問題になってきている。CIPNに対する牛車腎気丸の有効性に関するいくつかの報告がある^{48,49)}。また、人参養栄湯のCIPNに対する効果も報告されている⁵⁰⁾。このように漢方に関しては、いくつかの研究があるが、まだCIPNに対して漢方薬を標準的に使用することを支持する臨床的なエビデンスは確立しておらず、漢方薬の効果のみならず神経障害の機序の今後の研究が期待される。JASCCのガイドラインでもCIPNの予防としての牛車腎気丸の投与は推奨されていない³²⁾。しかしながら、漢方薬を使用することにより、他の薬剤の減量ができる可能性はある。副作用として肝機能障害や牛車腎気丸では間質性肺炎、人参養栄湯では偽アルドステロン症やミオパチーを生じることもあり、効果がない場合には中止すべきである。

がん化学療法を受けている患者の20～40%が口腔粘膜炎（oral mucositis：OM）を発症する。さらに血液幹細胞移植治療が加わると60～85%、頭頸部がんに対して放射線併用化学療法を受けると90%にまでOMの発生頻度は上昇する。半夏瀉心湯のOMに対する効果は、ERK（extracellular signal-regulated kinase）を介してCXCL12（chemokine ligand 12）のアップレギュレーションにより口腔内ケラチノサイトの遊走を促進することで生じることが示されている⁵¹⁾。大腸がんや胃がん患者における研究では、半夏瀉心湯使用群では、グレード2以上のOMの改善までの平均期間がプラセボ投与群と比較して短いという報告がある^{52,53)}。放射線や抗がん剤治療により生じるOMの治療は困難であり、医療用麻薬を使用しなければならない場合も

あるが、半夏瀉心湯の使用により使用量を減量できる可能性はある。含嗽や局所塗布での使用は全身投与より副作用の出現は少ない。

乳がん患者や前立腺がん患者のようにホルモン療法を受けている患者では、骨密度の低下をきたし、骨粗鬆症のリスクが高くなる⁵⁴⁾。がんサバイバーの骨粗鬆症による痛みの治療にビスホスホネート製剤やデノスマブなどを使用する場合には骨粗鬆症の適応量で使用すべきである⁵⁴⁾。これらの薬剤の長期の使用では顎骨壊死に注意すべきである。

CQ1-3 がんサバイバーの慢性疼痛治療において薬物療法以外の治療は有効か？

CQ1-3-1 インターベンショナル治療は有効か？

Summary Statement

推奨：内臓のがん関連痛に対する神経破壊薬を用いた神経ブロックは有効であり、医療用麻薬の使用量を減らすことができるため検討してもよい。【2C】

くも膜下鎮痛法は難治性がん性疼痛に有効な手段であり検討してもよい。【2C】

- 内臓のがん関連痛に対する神経破壊薬を用いた神経ブロックは有効であり、医療用麻薬の使用量を減らすことができる。また早期の介入が有効である可能性が高い。
- くも膜下鎮痛法は難治性がん性疼痛に有効な手段である。
- 脊髄刺激療法（SCS）はエビデンスが低いものの、難治性がん性疼痛やがん治療に伴う痛み（抗がん剤による末梢神経障害など）に考慮してもよい。

解説

がんサバイバーの痛みに対するインターベンショナル治療の報告は、患者の対象や生命予後などを考慮すると質の高いRCTを行うことは困難であるが、内臓のがん関連痛に対する神経破壊薬を用いた神経ブロックについては比較的多くの報告がある。患者を比較的早期に腹腔神経叢ブロック（内臓神経ブロック）施行した群と非ブロック群の2群で比較したところ、早期にブロックを施行した群では良好な痛みのコントロールとQOLが得られた⁵⁵⁾。骨盤内悪性腫瘍による痛みのある180人に対する上下腹神経叢ブロックの報告では、施行後3ヵ月にわたって痛みが48%減少し、医療用麻薬の使用量を55%減ずることができ⁵⁶⁾、また50人を上下腹神経叢ブロック群と医療用麻薬のみの群に分けたRCTでは、ブロック群では2~3ヵ月にわたって、痛みと医療用麻薬使用量が50%以上減じた⁵⁷⁾。会陰部のがん性疼痛のある14人に対して、不對神経節ブロックを行った研究では、79%の患者で痛みの軽減が認められ、3ヵ月後のモルヒネ必要量は有意に減少した⁵⁸⁾。骨盤および会陰部のがん性疼痛患者15人に対して神経破壊薬を用いた上下腹神経叢ブロックに不對神経節ブロックを組み合わせを行った研究では、すべての患者で疼痛が軽減しモルヒネの必要量が減少している⁵⁹⁾。

諸外国ではくも膜下鎮痛法が難治性がん性疼痛患者や難治性慢性疼痛患者に対する薬剤の髄注療法として使用されている（本邦では2020年12月にがん性疼痛および慢性難治性疼痛に対するモルヒネのくも膜下鎮痛法の適応拡大が承認された）。がん性疼痛に関しては、海外では通常の方法で痛みのコントロールが困難な症例や、麻薬の副作用が認容できない症例に適応とされており、いくつかのRCTでその鎮痛効果や麻薬による副作用の軽減効果が報告されている^{60,61)}。がん性疼痛患者の疼痛管理に、薬物療法のみで管理した場合

を比較すると、くも膜下鎮痛法を併用した場合の方が、外来通院回数、入院期間、救急受診回数が少なく、医療費を低く抑えることができたとする報告がみられる⁶²⁾。

脊髄刺激療法 (spinal cord stimulation: SCS) に関しては、2020 年にがん関連痛に対するレビューが発表されている⁶³⁾。レビューによると、がん関連痛に対する SCS の報告は、症例報告か少数のケースシリーズのみである。肺がんによる胸部痛患者 14 症例に対して SCS を植え込んだ報告と、同じく大腸がんや肛門がん転移に関連した腰痛 15 症例に対して植え込んだ報告では、ともに 1 年後も合併症もなく有効であったとしている⁶⁴⁾。また抗がん剤による末梢神経障害性疼痛に対して SCS が有効であったとの症例報告が多数みられる^{65,66)}。

The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) のガイドラインによると通常の薬物療法でコントロール困難で、ある程度の予後も見込まれ、かつ痛みの範囲が限定的な場合、痛みの原因が侵害受容性疼痛や、mechanical pain の場合はくも膜下鎮痛法を考慮する。神経障害性疼痛で、比較的病状が安定している症例には SCS に適応があるとしている。対象患者は予後 3 ヶ月以上の者が望ましい⁶⁷⁾。

CQ1-3-2 心理療法、補完代替療法、その他の療法は有効か？

Summary Statement

推奨：心理療法やセルフマネジメント、心理教育などの心理社会的アプローチは、がんサバイバーの慢性疼痛に有効であり検討する。【1B】

がんサバイバーの痛みに対する mind body therapy は、がん関連痛の改善に有効であり検討してもよい。【2D】

がんサバイバーに対する認知行動療法は単独あるいは組み合わせて用いられ、痛みおよびそれに伴う心理状態、疲労感、生活の質 (QOL) 等に対して改善効果をもたらすため検討してもよい。【2C】

- がんサバイバーの痛みに対する心理療法やセルフマネジメント、心理教育などの心理社会的アプローチは、疼痛や疼痛に関連するがんサバイバーの心身の改善に有効である。
- 疼痛教育、セルフマネジメント教育、動機付け面接、コーチングなどを用いた教育介入は、がんサバイバーの疼痛の改善に有効である。
- 催眠療法、認知行動療法、リラクゼーション法、誘導イメージ法、支持的グループ療法を含む心理療法は単独あるいは組み合わせて用いられ、痛みおよびそれに伴う心理状態、疲労感、QOL 等に対して改善効果をもたらす。
- マインドフルネスストレス低減法、アクセプタンス・コミットメントセラピー (ACT) などマインドフルネスや瞑想を主に用いる心理療法は痛み自体に対する効果は示されないが、不安、抑うつ等の心理ストレス、疲労感の改善に有効である。
- がんサバイバーはいかなる病期にあっても生命を脅かされ、がんの再発の恐怖を常に抱えている。ゆえにがんサバイバーの痛みは、がん以外の痛みであっても一般的な慢性疼痛と同じ痛みとして扱うことなく、気持ちのつらさに配慮して治療を行うことが必要である。

解説

がんサバイバーの痛みは抑うつ、不安、再発恐怖、疲労感、睡眠障害、活動性低下、孤立、QOL 低下など心理社会的な問題と相互に悪影響を及ぼすため、疼痛に対する多面的なアプローチの一環として、心理社会的な側面の評価と心理社会的支援は必要である^{1,68,69)}。

がん患者の疼痛に対する非薬物的な治療として、心理療法（催眠療法、認知行動療法、リラクゼーション、誘導イメージ法、マインドフルネス瞑想、支持的グループ療法）を含む教育プログラムなどの心理社会的介入が単独、あるいは運動療法や補完代替療法と組み合わせて提供され、有効性が示されている^{70~72}。

がんサバイバーの痛みに対する心理療法に関して、催眠療法、イメージ療法、認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）、マインドフルネスストレス低減法（mindfulness based stress reduction：MBSR）、マインドフルネス認知療法（mindfulness based cognitive therapy：MBCT）、アクセプタンス・コミットメントセラピー（acceptance and commitment therapy：ACT）等についてシステマティックレビューやRCTで検証されている。

催眠療法は、がん診断時や治療期の苦痛、がん患者の生検に伴う痛み、術後疼痛、口内炎などの急性の痛みや辛さの軽減に中等度から強度の効果量が示されており^{73~75}、がんサバイバーに対する覚醒催眠とCBTの組み合わせの効果に関するRCTでは、抑うつ、破局的思考、辛さ、痛みに対して大きな改善（効果量0.81）が示されている⁷⁶。イメージ療法を伴うリラクゼーション法は、がん性疼痛入院患者、慢性がん性疼痛外来患者、および早期乳がん患者に有意な疼痛緩和効果が示されている^{1,77}。CBTは、自己効力感、破局的思考、抑うつや不安の改善に有効であり、数多くの研究で乳がん患者の疼痛や辛さに対する中等度の効果量の改善が示されている⁷⁰。瞑想を主に用いるMBSRは、非がん患者の慢性疼痛に対して軽度から中等度の効果があり、がんサバイバーにおいては、疼痛自体への軽減効果は傾向にとどまり有意ではないものの、ストレス低減、QOL向上、睡眠障害や疲労の改善には、大きな効果が示されている^{71,75,78}。ヨガや気功などのボディー・マインドアプローチにはマインドフルネスが含蓄されており^{75,79}、近年はマインドフルネスとCBTを組み合わせた報告も多い^{73,75,80}。ACTは、がんサバイバーの抑うつ、不安、再発恐怖の軽減、心理的柔軟性とQOLの改善を示すシステマティックレビュー⁸¹や、乳がん患者の術後慢性疼痛に対する予防効果を示すRCTがある⁸²。

これらの心理療法は、乳がん以外のがんサバイバーを対象とする検証は少なく、他のがん種の患者に対する検証が望まれる^{73,75,79,80}。本邦において、痛みに対してこれらの心理療法を実施できる治療者や施設は現時点では限られており、治療・支援体制整備が望まれる。

疼痛教育、セルフマネジメントなどの心理社会的アプローチの有用性についても、システマティックレビュー、RCTで検証されている⁸³。情報提供、健康指導、疼痛管理教育などの教育的介入は、主に医療従事者やピアサポーターにより行われ、患者中心の相談教育プログラムやコーチングなどの介入により、患者の自己効力感や疼痛の改善が示されている^{73,75,83,84}。支持的グループ療法による自己管理プログラムは、支援者とのコミュニケーションや身体活動を増加し、疲労、身体機能、自己効力感、心の苦悩、抑うつ、睡眠、身体の疼痛の改善に対して有効であることが示されている^{85,86}。また、健康関連リソースが乏しい人種的マイノリティー集団のがんサバイバーに対して、動機付け、栄養教育、運動訓練等を含む4~12週間の包括的糖尿病予防教育介入の影響を評価した橋渡し研究では、健康状態改善とともに疼痛の有意な改善が認められている⁸⁷。その一方で、米国のプライマリケア医に対する調査では、がんサバイバーの痛みに関して医師の知識や教育は不十分であり、がんサバイバーの痛み治療ガイドラインや非薬物的治療に関する情報が求められている現状がある^{88,89}。

近年はオンラインやウェアラブルなデバイスを用いた様々な方法でがんサバイバーに対する多面的な心理・教育的支援が可能となっており⁹⁰、今後の効果の検証と普及が期待される。

鍼治療に関しては、有効性を示す報告がみられる⁹¹。

CQ1-3-3 運動療法, その他の療法は有効か?

Summary Statement

推奨: 運動療法はがんサバイバーの健康関連の生活の質 (QOL) を改善する可能性があるため検討する。
【1B】

- がんサバイバーの疼痛に対する運動療法の改善効果に関する報告が散見された。ただし、システマティックレビューやメタアナリシスは乏しく、乳がんサバイバーを対象とした無作為化比較試験 (RCT) が多くを占める。

解説

臨床現場では、がんサバイバーの自覚する痛みのうち、特にがんの浸潤や転移が原因以外の痛みにおいて、オピオイド鎮痛薬を中心とした薬物療法を低減できるセルフマネジメントにつながるような運動療法が必要とされる。しかしながら、現時点で、乳がんサバイバーの慢性疼痛を対象とした RCT が多く、がんサバイバー全体の痛みに対する運動療法の有効性を判定できるだけの十分なエビデンスがあるとはいえない。運動療法の有効性を判定し、より有効性のある運動療法を患者に提供するためには、乳がん以外のがん種のサバイバーも対象とした、より多くのエビデンスが求められる。以下に、現状のエビデンスに関して述べる。

運動療法の効果について、乳がんサバイバーにおける筋力トレーニングおよびアクアフィットネスによる疼痛改善予後に関する RCT がある⁹²⁾。筋力トレーニング群、アクアフィットネス群では1年後に痛みの有意な改善がみられ、エアロビクス群では1年後に痛みの有意な改善はなく、2年後に痛みが増強した⁹²⁾。RCT では、乳がん術後に補助化学療法を行う患者について、補助化学療法により悪化した疼痛が、12週間にわたる自宅での歩数計を使用した運動指導群と比較して、病院での運動指導群で有意に改善したと報告されている⁹²⁾。

なお、がんサバイバーの慢性疼痛治療に対する運動療法、その他の効果を検討した研究のうち、CIPN を対象にしたものについては、JASCC より当該症状に特化した、『がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き』³²⁾ (以下、「2017年 CIPN 手引き」と略す) が公開されている。2017年 CIPN 手引きでは、「CIPN に対する運動の効果を示した報告は少ない」ものの、「化学療法を受けているがん患者に対し、CIPN の改善効果への期待も含め運動療法は考慮してよい」と記されている³²⁾。運動療法に関しては、2017年 CIPN 手引きに、運動量の目安は「成人患者 (18~64 歳) に対して、中等度の身体活動を週 150 分、高強度の有酸素運動を週 75 分、さらに中~高強度の抵抗運動を週 2 回以上行うこと」が推奨されており、「65 歳以上の高齢者においても上記と同等の運動が推奨されているが、個々の体力に応じて軽減してよいと思われる」とされている³²⁾。

その他に、2017年 CIPN 手引きには、タキサン系製剤による CIPN に対する圧迫療法や冷却療法による予防効果が報告されている³²⁾。また、がんサバイバーの慢性疼痛治療に対する、バーチャル・リアリティー (virtual reality : VR) 技術を使用した介入効果についての報告もある⁹³⁾。VR のがん関連症状に対する介入効果について検討したメタアナリシスによると、適格基準を満たした 6 本の論文より、不安、抑うつ、痛み、認知機能に対して VR による有意な介入効果があった⁹⁴⁾。今後 VR 技術による介入が期待される。

CQ1-3-4 集学的治療は有効か？

Summary Statement

推奨：がんサバイバーの慢性疼痛に対しては、患者および家族への教育を基本とした集学的治療を検討してもよい。【2C】

がん治療チームにおいて薬剤師が直接、または医療従事者と協力して関与することが、がん患者の痛みの指標を改善する可能性が示唆されるため薬剤師を集学的治療チームに加えることを検討してもよい。【2C】

- がんサバイバーの慢性疼痛治療への集学的治療の効果に関する無作為化比較試験（RCT）の数は少ないが、臨床現場では有効であることが知られている。
- がん性疼痛のマネジメントは薬物治療が中心的な役割を持つため、薬剤師を集学的治療チームに加えることが特に重要である。

解説

がん性疼痛に対する集学的なアプローチの構成要素として提案され得る、いくつかの治療の選択肢や、個別化治療プログラムで取り扱われるような治療法について、システマティックレビューを中心に紹介したレビューが2017年に出版されている⁹⁵⁾。それによると、薬物療法およびそれ以外の治療法の双方に熟練した専門家で構成されたチームで実施される治療計画が患者にとって最も有益であるとされる⁹⁵⁾。また、治療法は複数あるものの、治療計画は個々の患者に合ったものが取捨選択されるべきであるとされる⁹⁵⁾。しかし、がん性疼痛を呈する患者層は均一ではないために、集学的な治療の効果を評価するための十分な効果量を持ったRCTを実施することが困難であるという問題点も指摘されている⁹⁵⁾。

がん性疼痛の効果的なマネジメントは薬物治療が中心的な役割を持つ。このことから、がんサバイバーの疼痛を管理するには、薬剤師と連携することが重要と考えられる⁹⁵⁾。薬物療法を実施する上で、患者による痛みの表出が適切でなかったり、薬剤が病気の進行に影響することを恐れたり、特にオピオイド鎮痛薬の使用を恐れることが、がん性疼痛を薬物治療でマネジメントする際の障壁になる^{96,97)}。薬剤師による一般的な介入方法は医薬品の確認、患者教育、ならびに有害事象の探知と管理である⁹⁸⁾。

2009年のシステマティックレビューによると、（薬剤師などによる）患者に対する薬物治療の教育的介入の追加によって、通常治療と比較してがん患者の痛みの強さの平均値が numerical rating scale（NRS）で平均1低く、最大の痛みが平均0.78低かったと報告されている⁹⁸⁾。また、2022年のRCTのシステマティックレビューおよびメタアナリシスによると、薬剤師の介入で痛みの強さは標準化差で0.35 [95%CI: -0.55, -0.16] 軽減された。また、非RCTのプール解析では有害事象の発生も軽減され、オッズ比0.69 [95%CI: 0.61, 0.79] であった。そして、QOLは標準化差で0.80 [95%CI: 0.29, 1.32] 改善されたことから、集学的がん治療チームに薬剤師をメンバーとして導入することが重要であると結論付けられている⁹⁹⁾。

そして、がんサバイバーに対する集学的なリハビリテーション治療においては看護師も重要な役割を果たす。看護師は、リンパ浮腫やCIPNによる痛みを含む症状を呈するがんサバイバーにおいて、中等症以上の患者に対する集学的治療のチームメンバーとなるだけでなく、軽症から中等症の患者に運動療法を導入する際、そして軽症患者が合併症のために地域の運動プログラムに通常の形式で参加するのが困難、または危険を伴う場合に、地域の運動プログラムをうまく導入する過程においても一助となることが述べられている¹⁰⁰⁾。

CQ2 がんサバイバーの慢性疼痛患者における医療用麻薬使用障害のリスクアセスメントと軽減戦略は、オピオイド鎮痛薬適正使用に有用か？

CQ2-1 ガイドラインで示される内容とは？

Summary Statement

- 医療用麻薬の処方率が極めて高い北米において、慢性疼痛に対する医療用麻薬処方に関するガイドラインが定められており、一定の有用性が報告されている。
- 近年、がん治療の進歩により、慢性疼痛のみならず、がんサバイバーによる医療用麻薬の使用障害の増加が報告されている。その対策の一つとして、米国においてリスク評価・緩和戦略（REMS）による医療用麻薬の使用障害への取り組みも行われている。
- いずれのガイドラインにおいても、その有用性に関して意見が分かれており、今後さらなる観察、評価が必要である。

解説

医療用麻薬の使用障害が大変深刻である北米において、慢性疼痛におけるガイドライン¹⁰¹⁾が出されている。いずれも非医療用麻薬治療を優先することや医療用麻薬の使用は必要最小限にすることが示されている。また、がんサバイバーによる使用障害も問題化しており、『成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン』¹⁾が ASCO から提言されている。

CDC が 2016 年に示した新たな『非がん性慢性疼痛に対する医療用麻薬処方ガイドライン』²⁶⁾は、医療用麻薬処方のリスクと利点に関する臨床医と患者間のコミュニケーションを良好にし、疼痛治療の安全性と有効性を改善、医療用麻薬の使用障害、過剰摂取、および死亡を含む長期医療用麻薬療法に関連するリスクを軽減することを目的としている²⁶⁾。ガイドラインは 12 の推奨項目からなり、まず非医療用麻薬療法が慢性疼痛の治療に好ましいと述べている。2016 年以降、医療用麻薬関連死の減少や処方量の減少が認められるなど、一定の効果が報告されているが、患者の利益を無視した医療用麻薬中止などの可能性も指摘されている^{102,103)}。なお、2022 年に改訂された CDC ガイドラインでは、2016 年度の内容に加え、急激な医療用麻薬の減量、中止による急性離脱症状や、自殺念慮といった有害事象を考慮し、患者個々に対する柔軟な対応を行うべきであると述べている¹⁰⁴⁾。

カナダにおける『非がん性慢性疼痛患者の医療用麻薬使用ガイドライン』¹⁰¹⁾では、National Opioid Use Guideline Group が 2010 年に医療用麻薬の安全かつ効果的な使用のための勧告を行ったが、そのほとんどが、医療用麻薬の処方を支持するものだった¹⁰⁵⁾。2017 年、新しいエビデンスをもとに作成された 10 の勧告からなるこのガイドラインでは、非がん性慢性疼痛患者に対して医療用麻薬処方ではなく、まず非医療用麻薬療法および非薬理的療法を優先することが示されている。このガイドラインは有用であるとの報告もあるが、実際の臨床現場での厳格な運用の難しさも示されている¹⁰¹⁾。

ASCO による『成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン』¹⁾では、成人がん生存者における慢性疼痛の最適な管理に関する提言がなされている。大きく分けて、①痛みのスクリーニングと包括的評価、②治療とケア、③医療用麻薬の使用に関するリスク評価・軽減戦略・予防措置の 3 つに関する推奨項目があり、特に医療用麻薬の使用障害に関しては、予防措置、リスクの階層化、アドヒアランスモニタリングについて示している¹⁾。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）は、2012 年に ER/LA（徐放性/持続性：extended-release/long-acting）医療用麻薬の製造販売業者に対し、リスク評価・緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategies：REMS）を義務付けた。REMS は、すべての医療関係者に対する FDA blueprint

に基づいたプログラムの受講や、処方者に対する自主的な、REMSに沿った継続教育の実施を求めるものである。これらの費用はすべて製造販売業者が負担するよう義務付けている。また、ER/LA 製造販売業者は、ER/LA オピオイド鎮痛薬に関連するリスクについて患者に周知するための服薬ガイドを作成し、処方者の知識や行動、患者のアクセスや安全性を監視、毎年報告することを義務付けた。REMS の評価に関する論文が散見され、施行後、ER/LA 医療用麻薬の処方量の減少や¹⁰⁶⁾、参加者の医療用麻薬処方に関する理解度の改善など¹⁰⁷⁾、REMS を評価する報告もある一方、医療用麻薬減量あるいは患者アウトカムへの効果が不明など^{108,109)}、REMS の有用性についてはさらなる観察が必要と述べている報告もある。

CQ2-2 評価ツールは有用か？

Summary Statement

- がんサバイバーに特化した評価ツールは存在しないが、欧米では医療用麻薬がすでに処方されている、あるいは処方を開始しようとしている慢性疼痛患者について、その使用障害を予測するためのスクリーニングツールが活用されており、処方の妥当性を検証することが強く推奨されている。
- いずれのツールについてもその有用性、正確性について意見が分かれており、さらなる検証、改良が必要ともいわれている。
- 現段階では、日本語による評価ツールの妥当性の検証は不十分で、本邦においては、さらなる検証が必要と考えられる。
- 本邦においても、これらのツールの項目を参考にして診療にあたることで使用障害の予測、早期発見につながるものと考えられる。

解説

以下、代表的なスクリーニングツールを紹介する。

| 評価ツール | 概要 | 検証 |
|---|---|--|
| SOAPP (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain) | 慢性疼痛患者における長期医療用麻薬投与患者の使用障害を予測する評価ツール。14項目について5段階評価を行い、7以上はハイリスクとなる。 | SOAPP および SOAPP-R の有用性を報告する文献もある一方 ^{110,111)} 、他のツールに比べ感度が低いなど、有用性の証明にはさらなる検証が必要との意見もある ^{112,113)} 。 |
| SOAPP-R (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised) | SOAPP を改定したもの。24項目について5段階評価を行い、18以上はハイリスクとする。 | |
| ORT (Opioid Risk Tool) | 長期投与が予想される慢性疼痛患者用の評価ツール。スコアが0~3は低リスク、4~7は中リスク、8以上は高リスクとなる。 | 非がん患者における医療用麻薬使用障害の予測について、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率いずれも優れており、臨床的に有用であるという報告がある ¹¹⁴⁾ 。 |
| DAST (Drug Abuse Screening Test) | 薬物、アルコールの使用障害について簡便に評価できるツール。DAST-10, DAST-20, DAST-28がある。 | |
| DIRE (Diagnosis, Intractability, Risk and Efficacy) Score | 非がん性慢性疼痛に対する医療用麻薬長期処方患者の鎮痛、服薬遵守について予測するスコア。診断、難治性、リスク、有効性の4つの要素からなり、それぞれの質問について3段階評価を行い、7~13は長期処方不適切、14~21は適切と判断する。 | 後ろ向き研究では患者の投与開始後の服薬遵守を反映し、その有用性を示す報告がある ¹¹⁵⁾ 。 |

| | | |
|--|--|---|
| COMM (Current Opioid Misuse Measure) | 最も使用されている、信頼されているツールの一つ。17の設問からなり、それぞれ0～4ポイントで採点。 | スコア9以上で薬物使用障害を疑う(感度71%、特異度71%) ¹¹⁶⁾ 。スコア13以上で感度77%、特異度77%としている報告もあり、その有用性が示されている ¹¹⁷⁾ 。 |
| PMQ (Pain Medication Questionnaire) | 慢性疼痛ですでにオピオイド治療が開始されている患者の使用障害のスクリーニングツール。26の設問からなり、それぞれ0～4ポイントで採点、25以下はlow risk、25～30以下は要注意、30以上でオピオイド鎮痛薬を中断すべきと判断する。 | 簡易型PMQの感度は74%、特異度は93%と報告している ¹¹⁸⁾ 。一方、感度36%、特異度78%で、SOAPP-R、ORTとほぼ同様であると結論付けている報告もある ¹¹⁹⁾ 。 |
| PDUQ (Prescription Drug Use Questionnaire) | 31の設問からなり、スコアが10以上で使用障害のリスクが高いと判断される ¹²⁰⁾ 。 | |
| PDUQp (Patient version of PDUQ) | | |

CQ2-3 同意書取得は有用か？

Summary Statement

推奨：がんサバイバーの慢性疼痛に対しては、同意書の取得がオピオイド鎮痛薬誤用のリスク軽減に有用であるという直接的なエビデンスはないが、不適正使用につながる危険性を鑑み、文書による同意書や治療計画書の取得を検討してもよい。【2D】

- 非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬による治療を開始する際に、同意書を取得することが各国のガイドラインで推奨されている。
- 同意書には、オピオイド鎮痛薬による治療の目標、リスク、医療者・患者の責任と遵守事項についての内容を含み、内容の相互理解を明確にした契約文書であることが望ましい。
- 同意書を取得することで、オピオイド鎮痛薬の過剰使用、誤用、乱用、転用といった不適正使用のリスクを軽減できる可能性がある。
- がんサバイバーの慢性疼痛に対しては、同意書の取得がオピオイド鎮痛薬誤用のリスク軽減に有用であるというエビデンスはないが、不適正使用につながる危険性を鑑み、文書による同意書の取得や治療計画書の作成を考慮すべきである。

解説

非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬による治療を開始する場合、文書による同意を取得することが米国をはじめ世界各国のガイドラインで推奨されている^{7,121~123)}。同意書は、治療についてのインフォームドコンセントの提供、医師と患者の双方による治療目標と治療計画についての理解の確認という2つの機能を果たす¹²⁴⁾。同意書の取得と尿中薬物検査がオピオイド鎮痛薬の不適正使用のリスクに与える影響を調べた研究のシステマティックレビューでは、弱い根拠ではあるが両者ともリスク軽減に寄与していたと結論付けている¹²⁵⁾。

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用についての同意書の書式は、American Academy of Pain Medicine (AAPM) のガイドライン¹²⁶⁾や日本ペインクリニック学会の『非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン』⁷⁾に示されている。日本ペインクリニック学会のガイドラインでは、表1⁷⁾に示す11の項目を含むべきであるとしており、オピオイド鎮痛薬による治療の目的、長期使用のリスク、治療の中止などの項目が盛り込まれている。

表 1 同意書に入れるべき 11 項目

| |
|---|
| 1) オピオイド処方の開始, 用量調節, 中止などの決定は医師が行う |
| 2) オピオイド治療の最終的な目的は生活の質 (QOL) の改善である |
| 3) オピオイド治療の目的を明らかにする |
| 4) オピオイド治療の目的をはっきりと理解する |
| 5) オピオイド治療中は医師が設定した定期的な診療を受ける |
| 6) 複数の医療施設でのオピオイド治療を受けない |
| 7) 長期のオピオイド処方によって様々な副作用の出現が考えられる |
| 8) オピオイド処方は, 今後, 生きている限り継続される治療ではない |
| 9) オピオイドを他人には絶対に譲渡しない |
| 10) 剤型の変更, 使用法の変更は認められない |
| 11) オピオイド治療が中止されるか, オピオイドが変更され不必要となったオピオイドは速やかに処方医 (医療施設) に返却する |

(文献 7) より引用)

実際に同意書を使用している医療者からは, 同意書の内容が難解で患者の理解力を超えているため, オピオイド鎮痛薬誤用のリスク軽減につながっているかどうか疑問視する見解がある¹²⁷⁾. また, 米国のプライマリケア医に対する調査では, 非がん性慢性疼痛へのオピオイド鎮痛薬処方に対する同意書の使用率は, 平均 48% (9~84%) とばらつきが大きいことが報告されている¹²⁸⁾.

がんサバイバーの慢性疼痛に限定した場合, オピオイド鎮痛薬処方に対する同意書の取得が不適正使用のリスク軽減に有用かどうかを示した研究は存在せず, 今後の検討が必要である¹⁾. がんサバイバーの慢性疼痛を管理している米国の医療者 157 人に対する調査によると, がんサバイバーの慢性疼痛管理にオピオイド鎮痛薬を使用する場合には, 85% が同意書を取得すると回答している¹²⁹⁾. また, これまで, がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬使用での同意書の取得は, 進行性の病態であるため, 積極的に進められてこなかった¹²⁴⁾. しかし, 近年, がん治療の進化に伴って長期サバイバーが増加し, がん性疼痛が長期化している. このため, オピオイド鎮痛薬の長期使用から不適正使用につながる危険性を鑑み, 文書による同意書の取得を考慮すべきである.

CQ2-4 教育は有用か?

Summary Statement

- 非がん性慢性疼痛と同様に, がんサバイバーの慢性疼痛についても, その治療とオピオイド鎮痛薬の適正使用について, 医療者と患者・家族に教育することは, オピオイド鎮痛薬の過剰処方の減少と不適正使用の抑止のために重要である.
- がんサバイバーの慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を処方する場合は, 長期処方の利点とリスク, 薬物の適正な管理, 他の鎮静薬物を併用することのリスクについて, 患者・家族に教育することが米国のガイドラインで推奨されている.

解説

非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の処方を開始する際に, オピオイド鎮痛薬の誤用を防止するための一次予防として, 処方医と患者・家族に対する教育が重要である. 処方医には非薬物療法を含めた慢性疼痛に対する治療法の選択, 患者のリスク評価, 適正な処方について, 患者にはオピオイド鎮痛薬による治療の利点だけでなく, 耐性, 依存, 中毒, 免疫抑制などの副作用と死につながるリスクについての教育が

必要である。適切な教育によって、オピオイド鎮痛薬の過剰処方を減らすと同時に、必要としている患者への適切な処方提供が可能となり、患者自身が快樂のためにオピオイド鎮痛薬を使用することの抑止につながる可能性がある¹²²⁾。カナダの家庭医に対して、オピオイド鎮痛薬処方ガイドラインを遵守させるために作成された多面的な自己評価パッケージを用いることで、医師の知識のスコアが有意に改善されただけでなく、患者に対する教育も改善されたことが報告されている¹³⁰⁾。

オピオイド鎮痛薬による治療が開始されてからは、二次予防として、米国ではCDCによって、処方監視プログラム（prescription drug monitoring program: PDMP）による処方モニタリングと処方医への教育が行われている。これによって違法薬物の使用量とオピオイド鎮痛薬の誤用の頻度が有意に減少したとする報告もあるが^{131,132)}、一方で、オピオイド鎮痛薬の過剰摂取による死亡率の低下にはつながらなかったとする報告もあり¹³³⁾有効性は賛否両論である。

本邦では、非がん性慢性疼痛に対して複数のオピオイド鎮痛薬が保険適用となっているが、オキシコンチン[®] TR 錠、ノルスパン[®] テープ、フェントス[®] テープについては、安全性の確保のために、処方するにあたり、製薬メーカーがeラーニングの受講を義務付けて処方医を限定している。その安全性への効果についてはまだ検証されていない。

がんサバイバーの慢性疼痛においてもオピオイド鎮痛薬の適正使用のために教育は重要視されている。ASCOの『成人がんサバイバーの慢性疼痛の臨床実践ガイドライン』¹⁾では、処方医は、患者と家族に対してオピオイド鎮痛薬による長期治療のリスクと利点、薬物の安全な管理方法、アルコールや他の鎮静薬物との併用注意について教育することが推奨されている。また、がんサバイバーの慢性疼痛の診療を行うカナダのプライマリケア医の約6~7割は、慢性疼痛に関する治療ガイドライン、薬物療法・非薬物療法についての知識が有用であると考えており、彼らの多くは、慢性疼痛に対する治療法の選択や実践的なガイドラインに関する教育を受けることを強く望んでいる⁸⁹⁾。

Appendix

CQ1-1 がんサバイバーにおける薬物療法（オピオイド鎮痛薬）

MEDLINE (PubMed) 2021年11月施行

| 番号 | キーワード | ヒット数 |
|----|---|-----------|
| 1 | survivor*[tiab] OR (survivor AND cancer) OR "cancer survivor"*[tiab] | 118,740 |
| 2 | pain, chronic[mh] OR "chronic pain"[tiab] OR chronic[tiab] OR long-term[tiab] OR sustain*[tiab] OR intractable[tiab] OR refractory[tiab] OR persistent[tiab] | 2,711,944 |
| 3 | 1 AND 2 | 39,263 |
| 4 | (opioid*[tiab] OR Codeine[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Hydrocodone[tiab] OR Hydro-morphone[tiab] OR Methadone[tiab] OR Morphine[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxymorphone[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR Pethidine[tiab] OR Meperidine[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Pentazocine[tiab]) OR ("Analgesics, Opioid"[mh]) | 180,835 |
| 5 | 3 AND 4 | 146 |
| 6 | PubMed search conducted on Nov 26, 2021: | |

WGメンバーで一次スクリーニングを行い、35件の文献を決定した。

CQ1-2 がんサバイバーにおける薬物療法（オピオイド以外の鎮痛薬）

MEDLINE (PubMed) 2021年11月施行

| 番号 | キーワード | ヒット数 |
|----|--|-----------|
| 1 | survivor*[tiab] OR (survivor AND cancer) OR "cancer survivor"*[tiab] | 118,740 |
| 2 | pain, chronic[mh] OR "chronic pain"[tiab] OR chronic[tiab] OR long-term[tiab] OR sustain*[tiab] OR intractable[tiab] OR refractory[tiab] OR persistent[tiab] | 2,711,944 |
| 3 | 1 AND 2 | 39,263 |
| 4 | aspirin[tiab] OR NSAID*[tiab] OR diclofenac[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR loxoprofen[tiab] OR naproxen[tiab] OR flurbiprofen[tiab] OR meloxicam[tiab] OR celecoxib[tiab] | 107,206 |
| 5 | acetaminophen[tiab] OR paracetamol[tiab] OR propacetamol[tiab] | 27,473 |
| 6 | anticonvulsant[tiab] OR pregabalin[tiab] OR mirogabalin[tiab] OR gabapentin[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR carbamazepine[tiab] OR valproate[tiab] OR "valproate sodium"[tiab] OR "valproic acid"[tiab] OR phenytoin[tiab] OR clonazepam[tiab] | 64,772 |
| 7 | antidepressant[tiab] OR duloxetine[tiab] OR milnacipran[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR amitriptyline[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR imipramine[tiab] | 64,820 |
| 8 | neurotropin[tiab] | 224 |
| 9 | mexiletine[tiab] OR lidocaine[tiab] | 24,639 |
| 10 | dexmedetomidine[tiab] OR clonidine[tiab] | 21,692 |
| 11 | ketamine[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR baclofen[tiab] | 30,829 |
| 12 | corticosteroid[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR betamethasone[tiab] | 114,800 |
| 13 | OR 4-12 | 431,978 |
| 14 | 3 AND 13 | 471 |
| 15 | PubMed search conducted on Nov 26, 2021: | |

WGメンバーで一次スクリーニングを行い、18件の文献を決定した。

CQ1-3 がんサバイバーにおける非薬物療法

MEDLINE (PubMed) 2021 年 11 月施行

| 番号 | キーワード | ヒット数 |
|----|--|-----------|
| 1 | survivor*[tiab] OR (survivor AND cancer) OR "cancer survivor**"[tiab] | 118,740 |
| 2 | ((pain, chronic[mh] OR "chronic pain"[tiab]) OR (((chronic[tiab] OR long-term[tiab] OR sustain*[tiab] OR intractable[tiab] OR refractory[tiab] OR persistent[tiab]))) AND (Pain[tiab]))) | 181,240 |
| 3 | 1 AND 2 | 2,032 |
| 4 | "Cognitive behavioral therapy"[tiab] OR Physical therapy[tiab] OR rehabilitation[tiab] OR Exercise[tiab] OR Massage[tiab] OR Acupuncture[tiab] OR "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation"[tiab] OR TENS[tiab] OR "scrambler therapy"[tiab] OR Injection[tiab] OR neural block*[tiab] OR Yoga[tiab] OR meditation[tiab] OR "mindfulness-based approaches"[tiab] OR tai chi[tiab] OR "Physical stimulation"[tiab] OR "Cognitive-behavioral intervention**"[tiab] OR Hypnosis[tiab] OR "Cognitive Distraction"[tiab] OR Education[tiab] OR Psychotherapy[tiab] OR Support Group[tiab] | 1,600,614 |
| 5 | 3 AND 4 | 370 |
| 6 | PubMed search conducted on Nov 26, 2021: | |

WG メンバーで一次スクリーニングを行い、86 件の文献を決定した。

CQ2 慢性疼痛患者における医療用麻薬使用障害のリスクアセスメント

MEDLINE (PubMed) 2021 年 11 月施行

| 番号 | キーワード | ヒット数 |
|----|--|---------|
| 1 | ((pain, chronic[mh] OR "chronic pain"[tiab]) OR (((chronic[tiab] OR long-term[tiab] OR sustain*[tiab] OR intractable[tiab] OR refractory[tiab] OR persistent[tiab]))) AND (Pain[tiab]))) | 181,240 |
| 2 | (opioid-related disorders OR substance-related disorders OR opioid use disorder OR opioid abuse OR opioid addict* OR opioid misuse OR aberrant drug behavior) | 317,349 |
| 3 | (opioid agreement OR opioid contract OR pain contract OR opioid substitution therapy OR drug monitoring OR urine screening OR opiate substitution treatment OR risk evaluation and mitigation OR risk reduction behavior OR risk mitigation OR patient compliance) | 437,003 |
| 4 | 2 AND 3 | 20,874 |
| 5 | 1 AND 4 | 1,168 |
| 6 | PubMed search conducted on Nov 26, 2021: | |

WG メンバーで一次スクリーニングを行い、288 件の文献を決定した。

引用文献

- 1) Paice JA et al : Management of chronic pain in survivors of adult cancers : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34 : 3325-3345, 2016
- 2) Takasusuki T et al : Prevalence of and risk factors for prescription opioid misuse, abuse, diversion and doctor shopping in Japan : A survey study. *Pain Ther* 11 : 987-1009, 2022
- 3) 山口重樹 : がん疼痛マネジメント ステップアップ オピオイド鎮痛薬に依存しているんじゃないの? 偽依存とケミカルコーピングを識別する～疑いの目もちつつ, 寄り添う気持ち～. *がん看護* 23 : 272-277, 2018
- 4) Bennett MI et al : The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : chronic cancer-related pain. *Pain* 160 : 38-44, 2019
- 5) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会 編 : Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0, 日本医療機能評価機構, 2021. https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0 (2023年3月閲覧)
- 6) 相原守夫 : 診療ガイドラインのための GRADE システム, 第3版, 中外医学社, 2018
- 7) 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ 編 : 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン, 改訂第2版, 真興交易医書出版部, 2017. https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline08.html (2023年3月閲覧)
- 8) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Guidelines Version1. 2023, Survivorship : Pain. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf (2023年8月閲覧)
- 9) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Guidelines Version2. 2023, Adult Cancer Pain. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (2023年8月閲覧)
- 10) Cronin-Fenton DP et al : Opioids and breast cancer recurrence : A Danish population-based cohort study. *Cancer* 121 : 3507-3514, 2015
- 11) Boudreau DM et al : Risk of second breast cancer events with chronic opioid use in breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 28 : 740-753, 2019
- 12) Jones KF et al : Exploring factors associated with long-term opioid therapy in cancer survivors : An integrative review. *J Pain Symptom Manage* 61 : 395-415, 2021
- 13) Carmona-Bayonas A et al : Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol* 19 : 236-250, 2017
- 14) Winn AN et al : Association of current opioid use with serious adverse events among older adult survivors of breast cancer. *JAMA Netw Open* 3 : e2016858, 2020
- 15) Subedi M et al : An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother* 111 : 443-451, 2019
- 16) Curtis HJ et al : Opioid prescribing trends and geographical variation in England, 1998-2018 : a retrospective database study. *Lancet Psychiatry* 6 : 140-150, 2019
- 17) Kalkman GA et al : Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands : a retrospective, multi-source database study. *Lancet Public Health* 4 : e498-e505, 2019
- 18) Duehmke RM et al : Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6 : CD003726, 2017
- 19) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編 : 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン, 改訂第2版, 真興交易医書出版部, 2016. https://jpsc.gr.jp/Contents/public/kaiin_guideline06.html (2023年3月閲覧)
- 20) Taghaddosinejad F et al : Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration. *J Med Toxicol* 7 : 183-188, 2011
- 21) Miotto K et al : Trends in tramadol : pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 124 : 44-51, 2017
- 22) Xie J et al : Association of tramadol vs codeine prescription dispensation with mortality and other adverse clinical outcomes. *JAMA* 326 : 1504-1515, 2021
- 23) Webster L et al : Understanding buprenorphine for use in chronic pain : expert opinion. *Pain Med* 21 : 714-723, 2020
- 24) Corli O et al : Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 27 : 1107-1115, 2016
- 25) Buss T et al : Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients : an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 31 : 153-167, 2014
- 26) Dowell D et al : CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA* 315 : 1624-1645, 2016

- 27) Tucker J et al : Provider specialty and odds of a new codeine, hydrocodone, oxycodone and tramadol prescription before and after the CDC opioid prescribing guideline publication. *Prev Med* 146 : 106466, 2021
- 28) Glare P et al : Pharmacologic management of persistent pain in cancer survivors. *Drugs* 82 : 275-291, 2022
- 29) Peuckmann V et al : Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors : nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain* 13 : 478-485, 2009
- 30) Coluzzi F et al : Pain management in childhood leukemia : Diagnosis and available analgesic treatments. *Cancers (Basel)* 12 : 3671, 2020
- 31) Huang R et al : Comparative efficacy of therapeutics for chronic cancer pain : A bayesian network meta-analysis. *J Clin Oncol* 37 : 1742-1752, 2019
- 32) 日本がんサポーターブケア学会 編 : がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版, 金原出版, 2017, 43. <http://jascc.jp/wp/wp-content/uploads/2018/12/book02.pdf> (2023年3月閲覧)
- 33) Bindu S et al : Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage : A current perspective. *Biochem Pharmacol* 180 : 114147, 2020
- 34) Jarupongprapa S et al : Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 48 : 830-838, 2013
- 35) Pepine CJ et al : Cardiovascular safety of NSAIDs : Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol* 40 : 1352-1356, 2017
- 36) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) : KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (2023年3月閲覧)
- 37) González-Pérez A et al : Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98 : 297-303, 2006
- 38) Ennis ZN et al : Acetaminophen for chronic pain : A systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 118 : 184-189, 2016
- 39) Fallon MT : Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 111 : 105-111, 2013
- 40) Bennett MI et al : Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer : a systematic review of the literature. *Pain Med* 14 : 1681-1618, 2013
- 41) Piano V et al : Treatment for neuropathic pain in patients with cancer : comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract* 14 : 1-7, 2014
- 42) Kaur N et al : Pregabalin in the treatment of postmastectomy chronic pain : Results of an open label, single-arm clinical study. *Breast J* 25 : 465-468, 2019
- 43) Mishra A et al : Pregabalin in Chronic Post-thoracotomy Pain. *J Clin Diagn Res* 7 : 1659-1661, 2013
- 44) Smith EM 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* 309 : 1359-1367, 2013
- 45) Loprinzi CL et al : Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers : ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 38 : 3325-3348, 2020
- 46) World Health Organization : WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents, 2018
- 47) Schloss J et al : Herbal medicines and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) : A critical literature review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57 : 1107-1118, 2017
- 48) Hosokawa A et al : Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer : a multicenter retrospective study. *Anticancer Res* 32 : 2545-2550, 2012
- 49) Kono T et al : Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE) : a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 72 : 1283-1290, 2013
- 50) Suzuki T et al : Ninjin'yoeito and ginseng extract prevent oxaliplatin-induced neurodegeneration in PC12 cells. *J Nat Med* 69 : 531-537, 2015
- 51) Miyano K et al : The Japanese herbal medicine Hangeshashinto induces oral keratinocyte migration by mediating the expression of CXCL12 through the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Front Pharmacol* 12 : 695039, 2022
- 52) Ozawa N et al : Effects of topical Hangeshashinto (TJ-14) on chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Manag Res* 12 : 1069-1078, 2020
- 53) Nishikawa K et al : The clinical impact of Hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in gastric cancer and colorectal cancer : Analyses of pooled data from two phase II randomized clinical trials (HANGESHA-G and HANGESHA-C). *J Cancer* 9 : 1725-1730, 2018
- 54) Shapiro CL et al : Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease : ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 37 : 2916-2946, 2019

- 55) Amr YM et al : Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain–time effect : a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 48 : 944–956.e2, 2014
- 56) Rocha A et al : Effectiveness of superior hypogastric plexus neurolysis for pelvic cancer pain. *Pain Physician* 23 : 203–208, 2020
- 57) Mishra S et al : Efficacy of the anterior ultrasound–guided superior hypogastric plexus neurolysis in pelvic cancer pain in advanced gynecological cancer patients. *Pain Med* 14 : 837–842, 2013
- 58) Sousa Correia J et al : The efficacy of the ganglion impar block in perineal and pelvic cancer pain. *Support Care Cancer* 27 : 4327–4330, 2019
- 59) Ahmed DG et al : Superior hypogastric plexus combined with ganglion impar neurolytic blocks for pelvic and/or perineal cancer pain relief. *Pain Physician* 18 : E49–E56, 2015
- 60) Duarte R et al : Effectiveness and safety of intrathecal drug delivery systems for the management of cancer pain : A systematic review and meta–analysis. *Neuromodulation*. DOI : 10.1016/j.neurom.2022.03.003, 2022
- 61) Brogan SE et al : Prospective association of serum opioid levels and clinical outcomes in patients with cancer pain treated with intrathecal opioid therapy. *Anesth Analg* 130 : 1035–1044, 2020
- 62) Stearns LJ et al : Assessment of health care utilization and cost of targeted drug delivery and conventional medical management vs conventional medical management alone for patients with cancer–related pain. *JAMA Netw Open* 2 : e191549, 2019
- 63) Hagedorn JM et al : Current perspectives on spinal cord stimulation for the treatment of cancer pain. *J Pain Res* 13 : 3295–3305, 2020
- 64) Peng L et al : Spinal cord stimulation for cancer–related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6 : CD009389, 2015
- 65) Braun Filho JL et al : Spinal cord stimulation in the treatment of refractory painful polyneuropathy induced by chemotherapy. *Rev Bras Anesthesiol* 57 : 533–538, 2007
- 66) Abd–Elsayed A et al : Efficacy of spinal cord stimulators in treating peripheral neuropathy : a case series. *J Clin Anesth* 28 : 74–77, 2016
- 67) Deer TR et al : The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) : Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 20 : 96–132, 2017
- 68) Denlinger CS et al : Survivorship : pain version 1. 2014. *J Natl Compr Canc Netw* 12 : 488–500, 2014
- 69) Yuksel SS et al : “Post Mastectomy Pain Syndrome : A Systematic Review of Prevention Modalities”. *JPRAS Open* 31 : 32–49, 2021
- 70) Blumenstein KG et al : Effectiveness of cognitive behavioral therapy in improving functional health in cancer survivors : A systematic review and meta–analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 175 : 103709, 2022
- 71) Danon N et al : Are mind–body therapies effective for relieving cancer–related pain in adults? A systematic review and meta–analysis. *Psychooncology* 31 : 345–371, 2022
- 72) Elyasi F et al : Cognitive–behavioral therapy and hypnosis intervention on anxiety, depression, and quality of life in patients with breast cancer undergoing chemotherapy : A clinical trial. *Middle East J Cancer* 12 : 236–248, 2021
- 73) Sheinfeld Gorin S et al : Meta–analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 30 : 539–547, 2012
- 74) Cramer H et al : Hypnosis in breast cancer care : a systematic review of randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther* 14 : 5–15, 2015
- 75) Maindet C et al : Strategies of complementary and integrative therapies in cancer–related pain–attaining exhaustive cancer pain management. *Support Care Cancer* 27 : 3119–3132, 2019
- 76) Mendoza ME et al : Randomized controlled trial of the Valencia model of waking hypnosis plus CBT for pain, fatigue, and sleep management in patients with cancer and cancer survivors. *Psychooncology* 26 : 1832–1838, 2017
- 77) Kwekkeboom KL et al : Mind–body treatments for the pain–fatigue–sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 39 : 126–138, 2010
- 78) Tatrow K et al : Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients : a meta–analysis. *J Behav Med* 29 : 17–27, 2006
- 79) Viscuse PV et al : Integrative medicine in cancer survivors. *Curr Opin Oncol* 29 : 235–242, 2017
- 80) Syrjala KL et al : Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol* 32 : 1703–1711, 2014
- 81) Mathew A et al : Acceptance and commitment therapy in adult cancer survivors : a systematic review and conceptual model. *J Cancer Surviv* 15 : 427–451, 2021
- 82) Hadlandsmayth K et al : A single–session acceptance and commitment therapy intervention among women undergoing surgery for breast cancer : A randomized pilot trial to reduce persistent postsurgical pain.

- Psychooncology 28 : 2210-2217, 2019
- 83) Im EO et al : The efficacy of a technology-based information and coaching/support program on pain and symptoms in Asian American survivors of breast cancer. *Cancer* 126 : 670-680, 2020
 - 84) Thomas ML et al : A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management. *Oncol Nurs Forum* 39 : 39-49, 2012
 - 85) Risendal BC et al : Meeting the challenge of cancer survivorship in public health : results from the evaluation of the chronic disease self-management program for cancer survivors. *Front Public Health* 2 : 214, 2015
 - 86) Boland L et al : Self-management interventions for cancer survivors : a systematic review. *Support Care Cancer* 26 : 1585-1595, 2018
 - 87) Conlon BA et al : Development and evaluation of the curriculum for BOLD (Bronx Oncology Living Daily) healthy living : a diabetes prevention and control program for underserved cancer survivors. *J Cancer Educ* 30 : 535-545, 2015
 - 88) Nijs J et al : Explaining pain following cancer : a practical guide for clinicians. *Braz J Phys Ther* 23 : 367-377, 2019
 - 89) Chow R et al : Needs assessment of primary care physicians in the management of chronic pain in cancer survivors. *Support Care Cancer* 25 : 3505-3514, 2017
 - 90) Alberts NM et al : Wearable respiratory monitoring and feedback for chronic pain in adult survivors of childhood cancer : A feasibility randomized controlled trial from the childhood cancer survivor study. *JCO Clin Cancer Inform* 4 : 1014-1026, 2020
 - 91) Liou KT et al : Personalized electro-acupuncture versus auricular-acupuncture comparative effectiveness (PEACE) : A protocol of a randomized controlled trial for chronic musculoskeletal pain in cancer survivors. *Medicine (Baltimore)* 99 : e20085, 2020
 - 92) García-Soidán JL et al : Long-term influence of the practice of physical activity on the self-perceived quality of life of women with breast cancer : A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* 17 : 4986, 2020
 - 93) House G et al : A feasibility study to determine the benefits of upper extremity virtual rehabilitation therapy for coping with chronic pain post-cancer surgery. *Br J Pain* 10 : 186-197, 2016
 - 94) Zeng Y et al : Meta-analysis of the efficacy of virtual reality-based interventions in cancer-related symptom management. *Integr Cancer Ther* 18 : 1534735419871108, 2019
 - 95) Liu WC et al : Multidimensional treatment of cancer pain. *Curr Oncol Rep* 19 : 10, 2017
 - 96) Gunnarsdottir S et al : Patient-related barriers to pain management : the barriers questionnaire II (BQ-II). *Pain* 99 : 385-396, 2002
 - 97) Miaskowski C et al : Lack of adherence with the analgesic regimen : a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 19 : 4275-4279, 2001
 - 98) Bennett MI et al : How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain* 143 : 192-199, 2009
 - 99) Shrestha S et al : Pharmacist involvement in cancer pain management : A systematic review and meta-analysis. *J Pain* 23 : 1123-1142, 2022
 - 100) McNeely ML et al : The interdisciplinary rehabilitation care team and the role of physical therapy in survivor exercise. *Clin J Oncol Nurs* 20 (6 Suppl) : S8-S16, 2016
 - 101) Busse JW et al : Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 189 : E659-E666, 2017
 - 102) Townsend T et al : CDC guideline for opioid prescribing associated with reduced dispensing to certain patients with chronic pain. *Health Aff (Millwood)* 40 : 1766-1775, 2021
 - 103) Danielson EC et al : Assessing variation in state opioid tapering laws : Comparing state laws with the CDC guideline. *Pain Med* 22 : 2941-2949, 2021
 - 104) Dowell D et al : CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022. *MMWR Recomm Rep* 71 : 1-95, 2022
 - 105) Furlan AD et al : New Canadian guidance on opioid use for chronic pain : necessary but not sufficient. *CMAJ* 189 : E650-E651, 2017
 - 106) Divino V et al : Assessing the impact of the extended-release/long-acting opioid analgesics risk evaluation and mitigation strategies on opioid prescription volume. *J Opioid Manag* 13 : 157-168, 2017
 - 107) Alford DP et al : SCOPE of pain : An evaluation of an opioid risk evaluation and mitigation strategy continuing education program. *Pain Med* 17 : 52-63, 2016
 - 108) Heyward J et al : Evaluation of the extended-release/long-acting opioid prescribing risk evaluation and mitigation strategy program by the US food and drug administration : A review. *JAMA Intern Med* 180 : 301-309, 2020
 - 109) Cepeda MS et al : ER/LA opioid analgesics REMS : Overview of ongoing assessments of its progress and

- its impact on health outcomes. *Pain Med* 18 : 78-85, 2017
- 110) Black RA et al : Development and validation of an eight-item brief form of the SOAPP-R(SOAPP-8). *Pain Med* 19 : 1982-1987, 2018
- 111) Bruehl S et al : The contribution of differential opioid responsiveness to identification of opioid risk in chronic pain patients. *J Pain* 16 : 666-675, 2015
- 112) Ducharme J et al : Opioid use disorder assessment tools and drug screening. *Mo Med* 116 : 318-324, 2019
- 113) Kumar PS et al : Substance abuse risk and medication monitoring in patients with advanced lung cancer receiving palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 35 : 91-99, 2021
- 114) Cheatle MD et al : Development of the revised opioid risk tool to predict opioid use disorder in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain* 20 : 842-851, 2019
- 115) Belgrade MJ et al : The DIRE score : predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *J Pain* 7 : 671-681, 2006
- 116) Butler SF et al : Cross validation of the current opioid misuse measure to monitor chronic pain patients on opioid therapy. *Clin J Pain* 26 : 770-776, 2010
- 117) Meltzer EC et al : Identifying prescription opioid use disorder in primary care : diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 152 : 397-402, 2011
- 118) Buelow AK et al : Additional validation of the pain medication questionnaire in a heterogeneous sample of chronic pain patients. *Pain Pract* 9 : 428-434, 2009
- 119) Jones T et al : A comparison of various risk screening methods in predicting discharge from opioid treatment. *Clin J Pain* 28 : 93-100, 2012
- 120) Compton PA et al : Introduction of a self-report version of the Prescription Drug Use Questionnaire and relationship to medication agreement noncompliance. *J Pain Symptom Manage* 36 : 383-395, 2008
- 121) Nuckols TK et al : Opioid prescribing : a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 160 : 38-47, 2014
- 122) Manchikanti L et al : Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain : American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 20 : S3-S92, 2017
- 123) Häuser W et al : European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain-Part 1 : Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 25 : 949-968, 2021
- 124) Cheatle MD et al : Informed consent in opioid therapy : a potential obligation and opportunity. *J Pain Symptom Manage* 44 : 105-116, 2012
- 125) Starrels JL et al : Systematic review : treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med* 152 : 712-720, 2010
- 126) Chou R et al : Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 10 : 113-130, 2009
- 127) Laks J et al : A national survey on patient provider agreements when prescribing opioids for chronic pain. *J Gen Intern Med* 36 : 600-605, 2021
- 128) Lange A et al : Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* 156 : 335-340, 2015
- 129) Merlin JS et al : Managing chronic pain in cancer survivors prescribed long-term opioid therapy : A national survey of ambulatory palliative care providers. *J Pain Symptom Manage* 57 : 20-27, 2019
- 130) Leece P et al : Improving opioid guideline adherence : evaluation of a multifaceted, theory-informed pilot intervention for family physicians. *BMJ Open* 10 : e032167, 2020
- 131) Ahmed A et al : Reducing substance abuse in patients receiving prescription opioids for chronic non-cancer pain : a quality improvement and patient safety study in a primary care setting. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 9 : 175-180, 2019
- 132) Wang J et al : The influence of prescription monitoring programs on chronic pain management. *Pain Physician* 12 : 507-515, 2009
- 133) Paulozzi LJ et al : Prescription drug monitoring programs and death rates from drug overdose. *Pain Med* 12 : 747-754, 2011