

<疼痛>

はじめに

緩和医療の領域では、疼痛を侵害受容性疼痛（体性痛及び内臓痛）と神経障害性疼痛に分けて考えることが多い。それぞれ以下のような特徴を持つ。

侵害受容性疼痛

体性痛とは 体性組織（皮膚、骨、関節、筋肉、結合組織）への機械的刺激が原因で発生する痛みで、末梢神経を通じ脊髄に伝えられる。

内臓痛とは 管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓や腎臓、膵臓などの炎症や腫瘍による圧迫などが原因で発生する痛みで末梢を通して脊髄に伝えられる。

神経障害性疼痛

末梢・中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み。

障害が起きて間もない急性期（1-2 か月以内）には末梢神経からの異常興奮を受けて脊髄の神経細胞が異常に興奮し、痛み刺激ではない弱い刺激に対しても刺激が伝達されたときと同様な反応をきたす（感作）。それに伴い、障害された神経の支配領域に、持続性の自発痛（灼熱痛・電撃痛）、痛覚過敏、アロディニア（触刺激など非侵害刺激による痛みの誘発）、疼痛部位の皮膚温低下などが生じる。

また、神経障害が慢性化していくと痛みは難治化し障害された神経の支配領域（デルマトーム）に痛みの他に感覚低下などの所見もみられるようになる。

評価

1.持続時間

a.持続痛

24 時間のうち 12 時間以上経験される平均的な痛み。持続痛がある場合には定時鎮痛薬の増量を検討する。

b.突出痛

突出痛とは持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強をいう。痛みの発生からピークに達するまでの時間は 10 分以内と短く、平均持続時間は 15～30 分で、90%は 1 時間以内に終息する。痛みの発生部位は約 8 割が持続痛と同じ場所であり、持続痛の一過性増悪と考えられている。

2. 痛みの評価ツール

Numerical Rating Scale(NRS) 汎用性がある

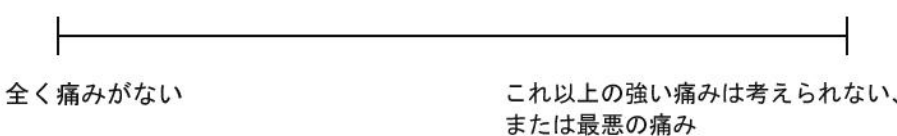
「想像する最悪の痛みを 10 として今の痛みがどれくらいか」を聞く方法

Visual Analogue Scale(VAS) 痛みの程度を線の長さで表現する方法

Verbal Rating Scale(VRS) 認知機能障害を有する高齢者を対象とする

Face Pain Scale(FPS) 認知機能障害を有する患者、小児を対象とする

Visual Analogue Scale (VAS)10cm


--

Verbal Rating Scale (VRS)

痛みなし	少し痛い	痛い	かなり痛い	耐えられないくらい痛い
------	------	----	-------	-------------

Faces Pain Scale (FPS)

					
---	---	---	---	--	---

対処

突出痛のサブタイプごとの治療アプローチ

(1) 予測できる突出痛

予測可能な刺激に伴って生じる突出痛。意図的な体動に伴って生じる痛み（体動時痛）が代表的である。突出痛の誘因となる行為を予防して避けることが重要である。誘因が避けられない場合には 30～60 分前にレスキューを使用することで予防するなどの治療を行う。

(2) 予測できない突出痛

痛みの出現を予測できない突出痛。痛みの誘因があるがいつ生じるかを予測することができない場合と、痛みを引き起こす誘因そのものがない場合とがある。

① 痛みの誘因があるもの

ミオクローヌス、咳、消化管や膀胱の攣縮など、意図的ではない体の動きに伴って生じる突出痛。誘因は同定できても出現を予測することができない。迅速なレスキュー対応の効果が発現するまでに自然消退することがほとんどなので、痛みの誘因の頻度を減少させるようアプローチを行う。

② 痛みの誘因がないもの

痛みの誘因がない突出痛。持続がやや長く、しばしば 30 分を超えるものがある。痛みの特徴に応じてレスキューが迅速に使用できるような対応を行う。

(3) 定時鎮痛薬の切れ目の痛み

定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって、定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み。発現が緩徐で持続が最も長い。定時鎮痛薬の増量や、投与間隔の変更を考慮する。

放射線治療

がん病巣が存在することに伴う疼痛はすべて適応となりうる。

例) 有痛性骨転移、神経障害性疼痛、肺がん・膵臓がん・直腸がん等の原発巣の局所浸潤、皮膚やリンパ節などの転移病巣に伴う疼痛、脳転移に伴う頭痛、運動麻痺が予想される場合など

神経ブロック

鎮痛薬や補助薬の効果が不十分である場合や有害事象が問題になるとき、有効な場合があるため専門家にコンサルトのうえ適応を検討する。

- ・内臓痛に対する腹腔神経叢ブロック
- ・難治性体性痛や神経障害性疼痛に対する硬膜外/クモ膜下カテーテル留置によるモルヒネ投与
- ・肋骨転移の痛み、直腸がん術後再発による会陰部痛などに対するクモ膜下フェノールブロック
- ・三叉神経や脊髄神経根といった限局された神経由来の痛みに対する高周波熱凝固

薬物療法

アセトアミノフェン/NSAID s

①アセトアミノフェン

腎障害などで NSAIDs が使用できない場合や、NSAIDs だけで効果が弱い場合、NSAIDs に加えてアセトアミノフェン 2.4～4.0 g 分 3～4 の併用が良いときがある。まれに肝障害を生じる。小児や体が小さい時は、15 mg/kg/回で使用する。

注射薬の「アセリオ静注用 1000 mg」との用量換算は 1:1 である。アセリオは 1 回 15 分で投与。

副作用の中で最も重篤な副作用としては過剰投与による肝細胞壊死である。成人では 1 回に 150-250 mg/kg 以上のアセトアミノフェンを経口投与すると肝細胞壊死が起こる可能性がある。アルコール常用者、栄養状態の悪化、薬物代謝酵素(CYP2E1)を誘導する薬物（イソニアジド等）の併用ではそのリスクが高まる。アセトアミノフェン過剰摂取時の解毒にはアセチルシステインが使用される。

② NSAIDs

特に、膿瘍・骨転移など炎症性疼痛の場合は、オピオイドより有効な場合が多い。

潰瘍予防のため、プロトンポンプ阻害薬、高用量 H2 blocker の予防投与を推奨する。

★主な NSAID s /アセトアミノフェン製剤

一般名 (代表的な商品名)	Tmax (時間)	半減期 (時間)	効果時間 (時間)	用法 (回/日)
ロキソプロフェン (ロキソニン®)	0.5-1	1.3	5-7	3-4
ナプロキセン (ナイキサン®)	1.5-5	14	8-12	2-3
フルルビプロフェンアキセチル (ロピオン®)	0.1	6	8	3
メロキシカム (モービック®)	7	20	24	1
セレコキシブ (セレコックス®)	2	5-9	12	2
エトドラク (ハイペン®)	1-2	6	8-12	2
ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン SR®)	6-7	1.5	10-12	2
ジクロフェナクナトリウム (坐薬)	1	1.3	5	
アセトアミノフェン (カロナール®)	0.5	2.4	3-4	4

オピオイド

オピオイドの選択

腎障害のある場合

○ フェンタニル

○～△ トラマール、オキシコドン、ヒドロモルフォン

トラマールとオキシコドンは 2/3～1/2 換算に減量を行い慎重に使用する。

重度の腎機能障害の場合はフェンタニルを使用する。

× モルヒネ

モルヒネは Ccr 30-59 ml/分のときに 75%以上減量する必要がある、できるだけ投与しない。

肝障害のある場合

○ フェンタニル

○～△ オキシコドン、モルヒネ、ヒドロモルフォン

△ ترامadol

* 肝障害時に代謝産物の蓄積を考慮する鎮痛薬

チトクロム P450(CYP)の代謝

CYP2D6 : コデイン、トラマadol

CYP2D6, CYP3A4 : オキシコドン

CYP3A4 : フェンタニル

CYP3A4, CYP2B6 : メサドン

肝障害時には代謝能が低下するため、減量して開始することや投与間隔を延長して薬物の蓄積を防止する必要がある。

オピオイドの投与経路

・**経皮投与（貼付剤）** 効果発現は貼付後 12～14 時間である。貼付後 2～3 日間で血中濃度が安定するためその間は増量を行わない。発汗が多い場合などは経皮投与は適さない。

・**皮下投与** 皮膚からの吸収の上限は持続投与量・レスキューを含め 1 ml/h である。浮腫、凝固異常、末梢循環血流の低下、多量投与が必要な場合などは適さない。皮下投与後、刺入部が発赤・硬結している場合は極端に薬物の吸収が減少するため日々観察することが必要である。

・**静脈内投与** 確実に迅速な効果が得られる。

皮下投与と静脈内投与では、一般的に投与量の変更は不要である。

オピオイド過量投与による呼吸抑制

呼吸抑制：オピオイドが脳幹の呼吸中枢を用量依存性に抑制して呼吸数が低下する。

呼吸数が 1 分間に 8-10 回以上確保され、かつ呼名などにより呼吸・意識を回復する場合は経過観察するが、患者がほとんど覚醒せず呼吸数の低下や持続的な SpO₂ 低下、CO₂ ナルコーシスのリスクがある場合は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンを使用する。呼吸回数や意識回復を観察しながら、呼吸数の改善がみられるまで少量ずつ（1 回量として 0.04～0.08 mg）、2 分おきに投与する。

主な副作用の説明

悪心・嘔吐：耐性が生じるので 3～7 日で改善することが多い。出現すれば制吐薬で対応可能。

眠気：耐性が生じるので 3～5 日で改善する可能性がある。

便秘：耐性が生じないため下剤を予防的に投与する。便秘は悪心の原因にもなる。

せん妄：時にはオピオイドの減量あるいは変更を検討する。

オピオイド開始時の処方例（内服薬、注射）

内服薬

- ・MS コンチン錠 10 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回 朝夕 12 時間ごと
- ・オキシコドン徐放錠 5 mg 1 回 1 錠 1 日 2 回 朝夕 12 時間ごと
- ・ナルサス錠 2 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回 朝 24 時間ごと

注射薬 ※増量は 1 日に 2～3 割までを目安とする。

静注

モルヒネ又はオキシコドンは 1 日に 5 mg 程度から開始する。

フェンタニルは 1 日に 0.1 mg 程度から開始する。

- ・モルヒネ塩酸塩 10 mg/mL+生食 47 mL 流速 1.0 mL/h
レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可
- ・オキファスト 10 mg/mL+生食 47 mL 流速 1.0 mL/h
レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可
- ・フェンタニル 0.1 mg/2 mL+生食 46 mL 流速 2.0 mL/h
レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可

皮下注 （小型シリンジポンプ TE-361 使用 0.05 ml/h 単位の調節可能）

- ・モルヒネ塩酸塩 20 mg/2 mL+生食 8 mL 流速 0.1 mL/h

レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可

・オキファスト 20 mg/2 mL+生食 8 mL 流速 0.1 mL/h

レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可

・フェンタニル 0.2 mg/4 mL+生食 6 mL 流速 0.2 mL/h

レスキュー 1 時間量早送り 15 分以上あけて連用可

※皮下注で吸収される量は 1 時間あたり 1 mL が限界と考えられている。

これを超えそうなときは組成を変更する。

突出痛の薬物治療

○レスキューに使用される鎮痛薬

(1) 定時薬が経口薬

定時使用されているオピオイドの速効製剤（オプソ®、オキノーム®、ナルラピド®）使用する。

1 回量は定時薬の 1 日量の 10～20%（約 1/6）とする。

(2) 定時薬が注射薬

同じ薬剤の 1 時間量の早送りが原則である。

(3) 定時薬がフェンタニル®貼付薬

オプソかオキノームまたはモルヒネ坐剤（アンベック®）を使用する。

フェンタニル貼付剤の量から換算表を用いてそれらのレスキュー量を決定する。

※フェンタニル粘膜吸収製剤（アブストラル®、イーフェンバツカル®）を検討する場合は

緩和ケアチームへご相談ください。

レスキュー回数と定時鎮痛薬の増量について

持続痛と突出痛の区別は必ずしも容易でない場合もあり、また神経障害性疼痛のようにオピオイドが効きにくい痛みもある。それらの突出痛や神経障害性疼痛に対してレスキューが頻回に使用された場合、その回数だけに注目して定時鎮痛薬を増量することは避けるべきで、痛みの性状とレスキューの効果を含めた評価が重要。せん妄でも疼痛閾値の低下によりレスキューは増えることがある。

内服薬は少量であれば 1 日に 50% ずつ増量、注射薬は 1 日に 2～3 割ずつの増量を検討してください。

※ケミカルコーピングについて

大量飲酒歴のある場合や、疼痛以外（眠気、多幸感、だるさなど）でレスキューを頻回に使用している場合にはケミカルコーピングを疑ってください

フェンタニル貼付剤の投与方法（適正使用）について

フェンタニル貼付剤のラインナップ（当院採用）

- ・1 日製剤：フェントステーブ 0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg

投与の原則（適正使用）について

- ・原則、他のオピオイドから切り替えて使用する（オピオイド開始薬としては使用できない）。
- ・効果発現に 12～14 時間を要するため、急性の疼痛緩和に適していない。
他のオピオイドにてタイトレーションを行った後に貼付剤に切り替える。

貼付剤のメリット

- ・経口摂取困難例にも使用可能。
- ・注射薬、内服薬と比較し、取り扱い（投与）が簡便。

貼付剤のデメリット

- ・貼付後 2～3 日間で血中濃度が安定するため調節性が悪い。
- ・皮膚の状態（後述）により吸収効率が変化するため、安定した薬剤投与ができないことがある。

貼付剤の注意点

- ・皮膚の状態を確認する。
炎症のある場所や乾燥が強く落屑の多い場合、発汗の多い場合などは吸収が低下する。
- ・同一部位に繰り返し貼付しない。
- ・発熱のある場合や入浴後など高体温の場合は血中濃度が上昇しやすい。
- ・製剤の効果持続時間を確認する（1 日製剤か 3 日製剤か）。
- ・切り替え（スイッチ）方法は別項を参照。
- ・増量を行う場合は 2 日間あけて行う。
- ・フェントステーブが高用量となった際に、更に増量しても期待した効果が得られない場合がある。
この場合、スイッチングが有効なことがあるので、緩和ケアチームに相談する。

貼付剤使用時のレスキュー

- ・オブソ®、オキノーム®、ナルラピド®またはモルヒネ坐剤（アンペック®）を使用する。

フェンタニル貼付剤使用時のレスキュー（投与量・レスキュー量対応表）

	薬剤名	投与量(mg)			
定 期 薬	フェントステープ®	1	2	4	6
レスキュー	オブソ内服液®	5	10	20	30
	オキノーム散®	2.5	5	12.5～15	20
	ナルラピド®	1	2	4	6
	アンベック®坐薬		10	10～20	20

フェンタニル貼付剤 換算表

フェントステープ 1 日貼付用量	0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量（mg/日）	0.15	0.3	0.6	1.2	1.8
フェンタニル注射剤（mg/日）	0.15	0.3	0.6	1.2	1.8

フェンタニル粘膜吸収製剤（アブストラル®）の投与方法について

短時間作用性製剤と即効性製剤を使い分ける

短時間作用性製剤（Short Acting Opioid : SAO）

速放製剤	モルヒネ製剤	オブソ（液）
	オキシコドン製剤	オキノーム（散）

即効性製剤（Rapid Onset Opioid : ROO）

口腔粘膜吸収製剤	フェンタニル製剤	アブストラル（舌下）
----------	----------	------------

- ・多くの突出痛は、SAO 製剤で十分に対応出来ます。
- ・フェントステープを使っているからといって、レスキューはフェンタニル製剤の必要はありません。
- ・ROO 製剤の良い適応は、『予測の出来ない狭義の突出痛』のある、

しいていえば『PS の良い外来通院患者』のイメージです。

- ・予測のできる突出痛には積極的に推奨しませんが、適応は下記の通りです。

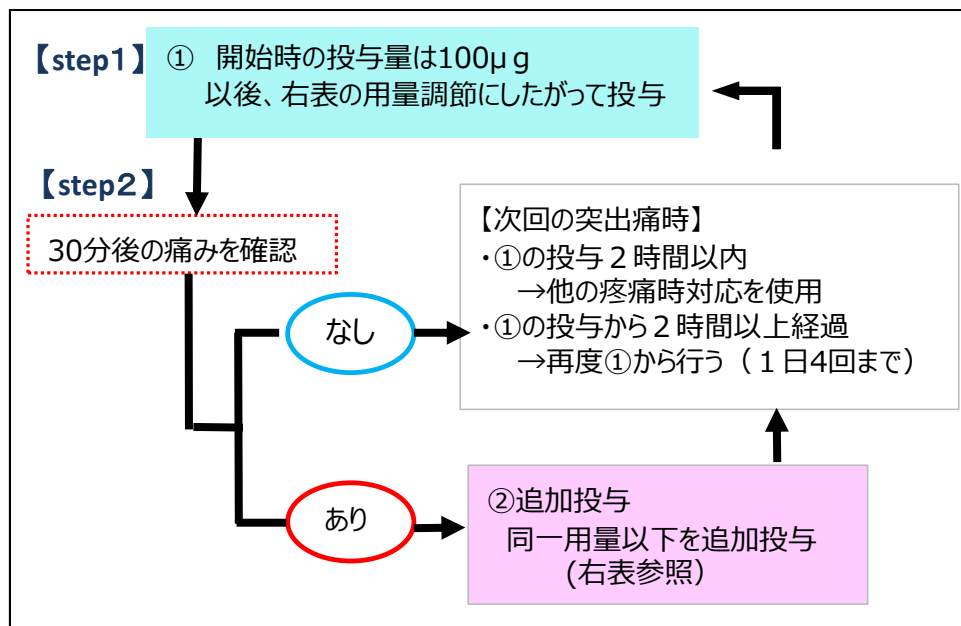
①TIME TO PEAK の早い突出痛：10 分以内にピークとなる痛み

②認知機能障害がない：服薬管理がしっかりできる

※①と②を満たし経口摂取できない場合にも選択肢になるが、坐剤等を優先的に検討する。

- ・適さない症例は、呼吸困難、PS の悪い患者、意識障害のある患者です。

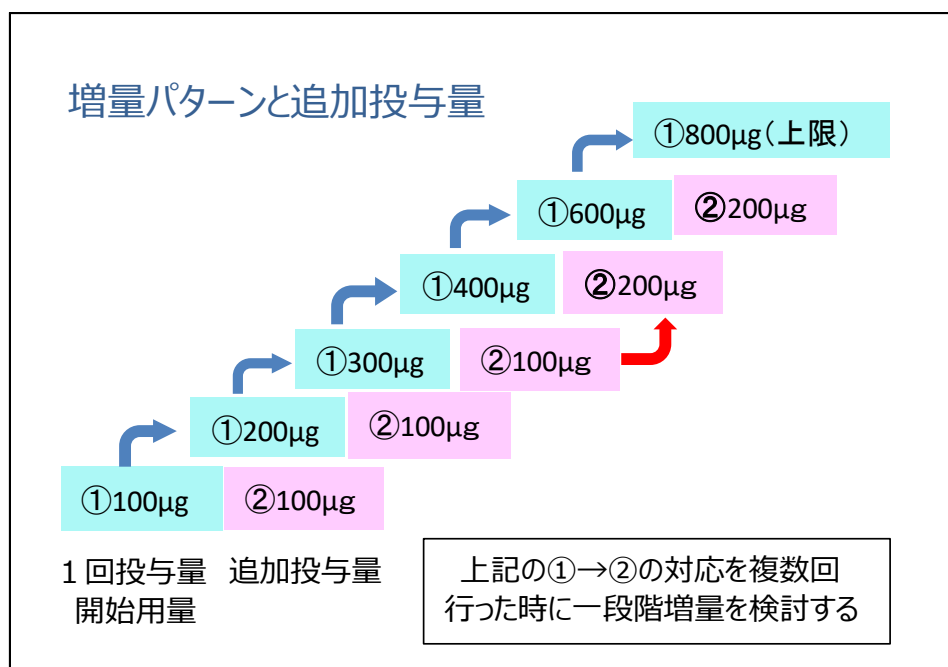
◇アブストラル® の用量調節フロー



・①と②で 1 セットとし、①の投与から 4 時間以上空けて 1 日 4 セットまで使用可能。

・それ以上は他の疼痛時指示を用いる。

◇増量パターンと追加投与量：1 セットの投与量は 800µg が上限とされている



オピオイドスイッチング

オピオイドスイッチングとは、オピオイドの副作用が強く、鎮痛効果を得るだけのオピオイド投与の継続や増量が困難な時や、投与中のオピオイドを十分量使用しても鎮痛効果が不十分な時に、投与中のオピオイドから他のオピオイドに変更することである。先行オピオイドやその代謝物により引き起こされている副作用が改善することがあり、また、異なるオピオイド間での交差耐性が不完全なことにより新規オピオイドで鎮痛効果の改善や投与量の減少が認められることがある。

適応

オピオイドスイッチングの適応があるのは以下のような時である。

- 1 痛みはコントロールできているが、副作用が強くオピオイドの投与の継続や増量が困難な場合
- 2 痛みのコントロールが不十分な場合

オピオイドスイッチングの利点及び注意点

オピオイドスイッチングにより、現在投与中のオピオイドやその代謝物により、引き起こされている副作用（悪心・嘔吐、便秘、眠気、せん妄など）が改善することが知られている。

悪心・嘔吐：原因となり得る病態（消化器疾患、高カルシウム血症、高血糖、便秘など）を評価し、制吐剤を投与するが、効果がないとき、スイッチングが推奨される。モルヒネからフェンタニル、オキシコドンからフェンタニル、モルヒネからオキシコドンへの変更で改善することがある。

便秘：腸閉塞、脱水、高カルシウム血症などを鑑別し下剤の併用でも効果がないとき、スイッチングにより改善することがある。モルヒネからオキシコドンやフェンタニルへの変更で改善することがある。

眠気：投与量の過剰や他の要因（抗精神病薬、低ナトリウム血症、高アンモニア血症など）を鑑別して除外された場合は、モルヒネからオキシコドンあるいはフェンタニルに変更すると改善することがある。尚、眠気が出現し、呼吸数が10回/分未満の場合、呼吸抑制の可能性を考え、減量する。10回/分以上であれば経過観察する。

せん妄：モルヒネをオキシコドンあるいはフェンタニルに変更すると改善することがある。

同じオピオイドの投与を続けた場合、耐性が生じて、一定量のオピオイドによって得られる効果が減弱し、増量しても鎮痛効果が得られないことがある。スイッチングによって、鎮痛効果が適切に発揮され、必要なオピオイドの投与量も減らすことができる場合がある。異なるオピオイド間で交差耐性が不完全なためと考えられている。等力価となる換算量よりも少量で有効なことが多く、初めはより少ない量に変更されることが望ましい。

具体的なオピオイドスイッチングの方法

オピオイドスイッチングは患者の状態に応じて細かな調整が必要である。基本的には、換算するオピオイドについて等力価となる換算量を求める。換算表に従い、現在のオピオイドと新規オピオイドの1日投与量を計算する。主目的が疼痛緩和の場合は1：1で換算するが、副作用軽減を主目的とするときや全身状態が不安定な時は換算比により、約30－40%減量して開始する。しかし、等力価の計算表の根拠は、鎮痛が良好な患者を対象とした目安であり、計算される量より少ない量で変更されるべきである。また、現在のオピオイドの投与が比較的大量である場合は、緩和ケアチームに御相談下さい。

オピオイドスイッチングのタイミング一覧

先行オピオイド	新規オピオイド	変更のタイミング
12 時間型徐放薬 ⁽¹⁾	貼付剤	徐放内服薬の最終投与と同時に貼付
24 時間型徐放薬 ⁽²⁾	貼付剤	徐放内服薬の最終投与 12 時間後に貼付
12 時間型徐放薬	持続注	最終内服時刻の 6-12 時間後に持続注開始
24 時間型徐放薬	持続注	最終内服時刻の 12-24 時間後に持続注開始
持続注	徐放内服薬	持続注中止と同時に内服開始
持続注	貼付剤	貼付後 6-12 時間後まで注射併用
持続注	持続注	先行持続注の中止と同時に新規持続注開始
貼付剤	徐放内服薬	貼付剤剥離の 6-12 時間後に内服薬開始
貼付剤	持続注	貼付剤剥離の 6-12 時間後に持続注開始

(1) MS コンチン®、オキシコンチン®など。(2) ワントラム®、カディアン®、ピーガード®など

オピオイド量換算表

成分	製品名	採用規格	投与量/日						
モルヒネ	MSコンチン錠・モルベス細粒	錠10mg・細粒10mg包	10mg		20mg	30mg	60mg	120mg	180mg
	アンベック坐剤	10mg			10~20mg	20mg	40mg	80mg	120mg
	モルヒネ塩酸塩注射液	10mg/1mL・50mg/5mL		~5mg	5~10mg	10~15mg	20~30mg	40~60mg	60~90mg
オキシコドン	オキシコドン徐放錠	5mg・10mg・20mg・40mg		10mg	15mg	20mg	40mg	80mg	120mg
	オキファスト注射液	10mg/1mL・50mg/5mL				15mg	30mg	60mg	90mg
フェンタニル	フェンタニル注射液	0.1mg/2mL・0.25mg/5mL	~0.1mg	0.15mg	0.2mg	0.3mg	0.6mg	1.2mg	1.8mg
	当院採用フェンタニル貼付剤※①	1mg・2mg・4mg・6mg		0.5mg		1mg	2mg	4mg	6mg
コデインリン酸塩	コデインリン酸塩散	0mg/g(非麻薬)・100mg/g(麻薬)	60mg	90mg	120mg	180mg	360mg		
トラマドール	トラマールOD錠・ワントラム錠	25mg・100mg	50mg	75mg	100mg	150mg	300mg		
	トラムセット配合錠 (トラマドール37.5mg+アセトアミノフェン325mg)								
ヒドロモルフォン	ナルサス錠※②	2mg・6mg・12mg・24mg	2mg		4mg	6mg	12mg	24mg	36mg
	ナルベイン注※②	2mg/1mL・20mg/2mL	0.4mg	0.6mg	0.8mg	1.2mg	2.4mg	4.8mg	7.2mg

レスキュー 1回量

成分	製品名	採用規格	投与量/回						
モルヒネ	オブソ内用液	5mg・10mg	(5mg)		(5mg)	5mg	10mg	20mg	30mg
	モルヒネ塩酸塩錠	10mg					10mg	20mg	30mg
	モルヒネ塩酸塩注射液	10mg/1mL・50mg/5mL							
オキシコドン	アンベック坐剤	10mg・20mg・30mg					10mg	10~20mg	20mg
	オキノーム散	2.5mg・5mg・10mg・20mg			(2.5mg)	2.5mg	5mg	12.5~15mg	20mg
	オキファスト注	10mg/1mL・50mg/5mL							
フェンタニル	フェンタニル注	0.1mg/2mL・0.25mg/5mL							
トラマドール	トラマールOD錠	25mg	25mg	25mg	25mg	50mg	50mg		
ヒドロモルフォン	ナルラビド錠	1mg・2mg・4mg	1mg	1mg	1mg			4mg	6mg
	ナルベイン注	2mg/1mL・20mg/2mL							

※①フェンタニル貼付剤はオピオイド開始する際には使用しないこと

※②ナルベインからナルサスに変更する場合：ナルベイン 1 mg⇒ナルサス 2.5 mgと換算する。

参考文献 (オピオイドスイッチング)

- ・ がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン、日本緩和医療学会、緩和医療ガイドライン委員会編 2014 年版
- ・ 緩和ケアレジデントマニュアル（監修 森田達也、木澤義之）西智弘、松本貞久、森雅紀、山口崇編 2016
- ・ 緩和治療薬の考え方、使い方、森田達也著 中外医学社 2014
- ・ がん疼痛の処方、さじ加減の極意 森田達也編。南山堂 2014
- ・ Morita T.et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial, J Pain Symptom Manage 30:96-103, 2005.
- ・ Dale O. et al. European palliative care research collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review, Palliat Med 25: 494-503, 2011

