

特集・がん再発治療の現況 (1)

当院におけるオピオイド鎮痛薬使用の特徴

Characteristics of Usage of Opioid Analgesics in Niigata Cancer Center Hospital

丸 山 洋 一 増 井 範 子*

Yoichi MARUYAMA and Noriko MASUI

要 旨

当院における各種オピオイド鎮痛薬の使用量調査およびその使用に関する医師の意識についてのアンケート調査結果を、全がん協加盟の他施設の結果と比較し、当院におけるオピオイド使用の特徴と問題点につき検討した。

当院の全オピオイド使用量は比較的多く、特にフェンタニルパッチの使用割合が他院より高い一方、硫酸モルヒネの割合が低かった。また塩酸モルヒネの使用量を剤型別に見ると、注射剤の割合が高く、経口剤の割合が低かった。このような特徴は急性期患者が多いという当院の特徴をよく反映しているものと考えられ、医師を対象としたアンケート調査からは、経口摂取が困難な患者でのフェンタニルパッチの有用性を高く評価する傾向や、オピオイド使用の早期から塩酸モルヒネの持続静注法を好んで用いる傾向がうかがえた。さらに最近では硫酸モルヒネに替わってオキシコドンが用いられる傾向にあり、塩酸モルヒネ経口剤とともにその使用量が増えている。

本邦におけるオピオイドの使用量は最近10年間でほぼ6倍に増加したものの、米国・英国・カナダ・オーストラリア・ドイツなどの諸国に比べて未だ数分の1以下であり、その分疼痛緩和に対する取り組みが遅れていると言われてきた。これに対し2002年にフェンタニルパッチが、さらに2003年にはオキシコドン徐放錠と塩酸モルヒネのアルミ分液が相次いで発売され、本邦でのオピオイドの使用法と使用量は再び大きく変化している。しかし、がん疼痛治療法の国際的指針とされるWHO方式はモルヒネの使用法をその中心として述べているのみで、フェンタニルやオキシコドンなどのオピオイドをどのように使い分けるべきかについては、各国でそれぞれ事情が異なるためか全く言及していない^{1, 2)}。従って、医療現場では製薬メーカーからの情報や、雑誌で紹介される文献の内容を参考に、各々の医師や薬剤師の経験に基づいてオピオイドを使い分けているのが現状である。またモルヒネ以外のオピオイドの諸外国にける消費量や日本国内の消費量についての報告もほとんど見当たらない。

このような手探りの状況は当院においても同様であり、果たして自分たちのオピオイドの使用法が適正であるか否かを判断の指標すら無いのが現状と言えよう。そこで本稿では当院における主要オピオイド

の使用量や、オピオイド使用に関する医師の意識調査結果を、国内の他のがん専門診療施設でのそれと比較し、そこから当院のオピオイド使用の特徴や問題点を明らかにしたい。

(1) 全国のがん専門診療施設におけるオピオイド使用量調査およびアンケート調査

厚生労働省がん研究助成金「地域がん専門診療施設のソフト面の整備拡充に関する研究」班では、その共同研究の一つとして全国がん(成人病)センター協議会(全がん協)加盟の地域がん専門診療施設25施設の協力を得て、2003年1年間に各施設で処方された全てのオピオイド製剤の使用量調査を行なった³⁾。本稿ではそのうち塩酸モルヒネ・硫酸モルヒネ・フェンタニル・オキシコドンの主要4オピオイドの使用量について全施設での使用量と当院の使用量とを比較検討した。ちなみに全施設での塩酸モルヒネの使用総量は16.2Kg, 硫酸モルヒネ27.2Kgで、日本全体での使用量の5%程度を占めているものと思われる。

また同研究班では同様に全がん協加盟の20施設の協力を得て、医師を対象として「オピオイド鎮痛薬の使用に関するアンケート調査」を2004年8月~10月にかけて行い、各種オピオイド製剤をどのように評価し、いかに使い分けているかについて調査した

4)。全体で718名の医師から回答が得られ、その結果と当院医師31名の結果を比較検討した。

(2) 主要オピオイド使用量 (図1~4)

2003年1年間に全25施設において使用された主要4オピオイドの総量は、塩酸モルヒネ16,167g・硫酸モルヒネ27,183g・フェンタニル383.5g・オキシコドン608gであった(図1)。これを経口モルヒネ10mg相当量に換算してみると図2の如くで、塩酸モルヒネ・硫酸モルヒネ・フェンタニルパッチの3者が3本柱としてほぼ同等に使用されていたことになる(換算比は以下の通り:塩酸モルヒネ坐剤10mg・塩酸モルヒネ注10mg・フェンタニル注0.1mg・オキシコドン注8mg=経口モルヒネ20mg,フェンタニルパッチ2.5mg=経口モルヒネ180mg,経口オキシコドン10mg=経口モルヒネ15mg)。

この経口モルヒネ10mg相当量に換算した数値を、

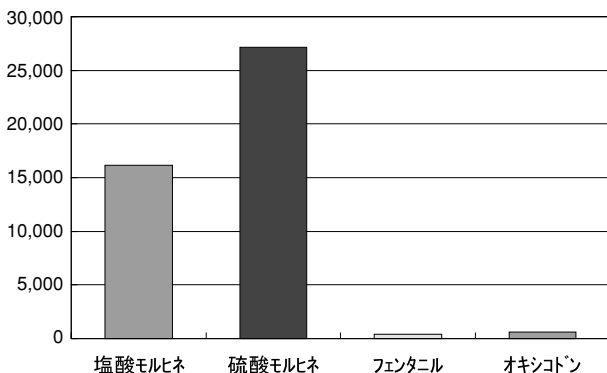


図1 主要オピオイド使用量 (g) 2003年・全施設

各施設別に図3に示した。原則として本調査においては入院処方分・外来処方分の合計を各施設の使用量としたが(21施設), 4施設(図3病院番号*印)では外来処方分が把握できず, 入院処方分のみを使用量となっている。病床数やがん患者数などに施設間較差があるため, 単純には結果を評価できないが, 当院の使用量は7番目に多く, 平均値をやや上回っていた。しかし, 当院より使用量が多い施設はいずれも緩和医療により積極的に取り組んでいると評価されている施設ばかりであったことを考えると, 当院の使用量は未だ不十分と言えそうである。

さらに主要オピオイドの使用割合を, 全施設分と当院分と比較したのが図4で, 当院ではフェンタニル(ほとんどがパッチ製剤)の比率が際立って高いことがわかる。またオキシコドンが当院で採用されたのは2003年10月からであったことから, より最近

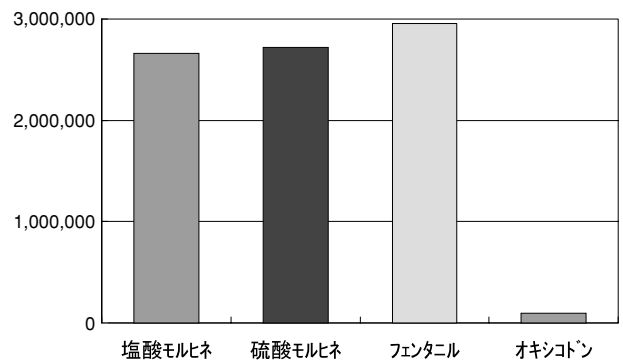


図2 主要オピオイド使用量 (経口モルヒネ10mg換算)

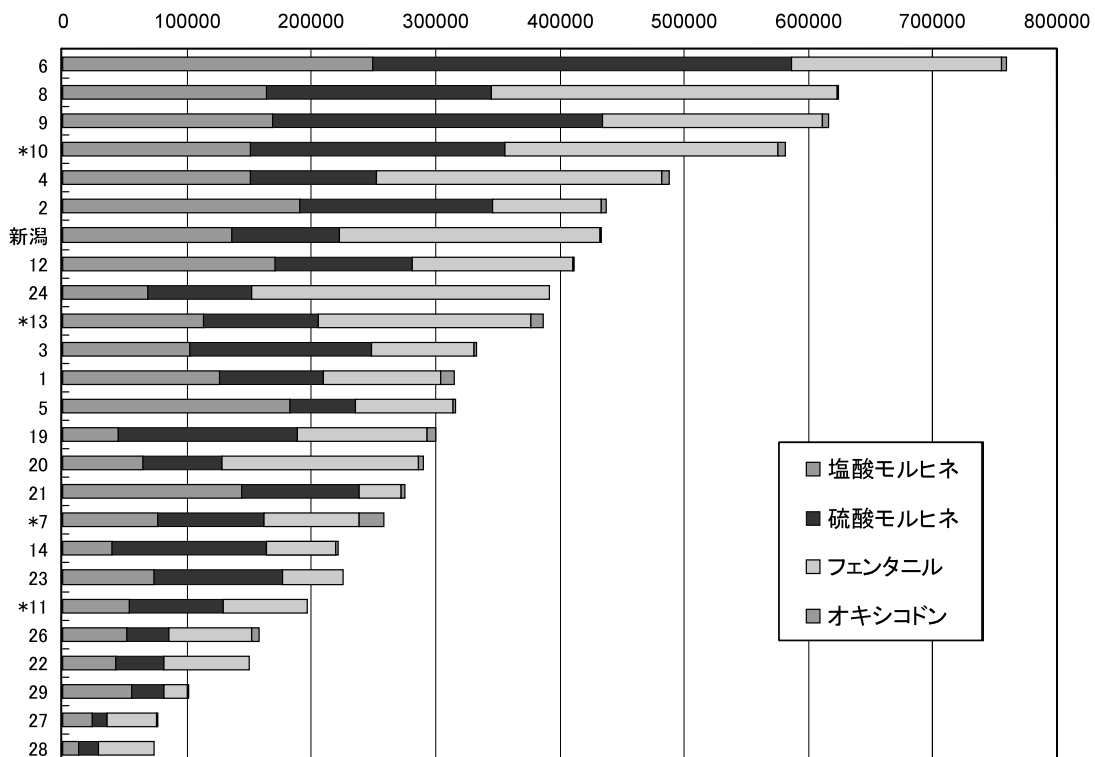


図3 主要オピオイド使用量 (経口モルヒネ10mg換算)

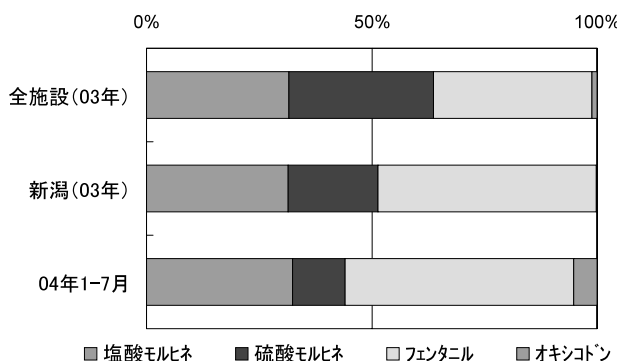


図 4 主要オピオイド使用割合比較(経口モルヒネ換算)

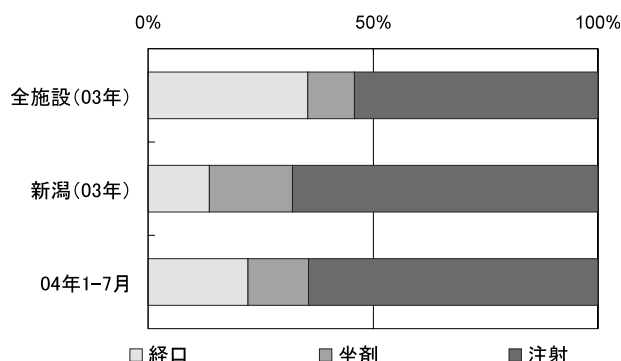


図 6 塩酸モルヒネ用法別使用割合比較

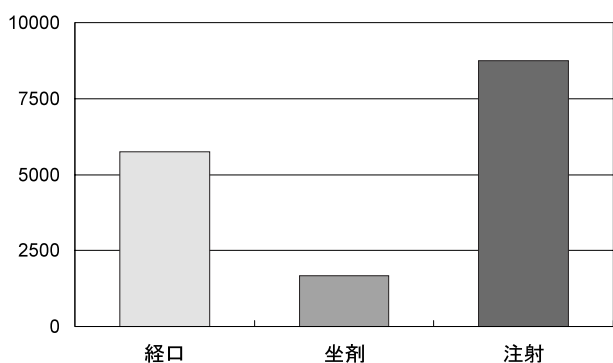


図 5 塩酸モルヒネ用法別使用量 (g)
2003年・全施設

の傾向を知るため2004年の1～7月までの使用割合をみると、明らかに硫酸モルヒネがオキシコドンに置き換えられつつある現状がうかがえる。

(3) 塩酸モルヒネ用法別使用量 (図5・6)

塩酸モルヒネには経口剤(水溶液・錠剤)・坐剤・注射薬の3種類の剤型がある。WHO方式はこのうち経口投与をその基本としており、QOLの面から安易に坐剤や注射薬を使用することを戒めている。しかしモルヒネの皮下注や持続静注の効果は確実であり、疼痛コントロールが速やかに得られる利点がある。一般にがん専門診療施設では持続静注が頻用されるのに対し、緩和ケア病棟などでは経口投与や持続皮下注の頻度が高いと言われている。

図5に全施設での塩酸モルヒネの用法別使用量を示した。経口剤5,752g(35.6%)・坐剤1,661g(10.3%)・注射剤8,755g(54.1%)であり、これを経口モルヒネ10mg相当量に換算すると、経口剤576,083(21.6%)・坐剤332,152(12.5%)・注射剤1,753,595(65.9%)となる。

以上の全施設の結果と当院の結果とを比較したのが図6で、当院では注射剤の比率が高い一方、経口剤の比率が極めて低いことが判る。当院薬剤部では従来塩酸モルヒネ錠が採用されていなかったため、経口剤は全てモルヒネ水として処方しなければならず、その煩わしさが使用量の低下の主な原因であったと思われる。これを裏付けるように、モルヒネ水

のアルミスティック分包剤が採用され、処方しやすくなった後の2004年1～7月期では経口剤の比率が明らかに増加している。

(4) オピオイド鎮痛薬の使用に関するアンケート調査(表1)

2004年の8月～10月に、全がん協加盟施設のうち20施設の協力を得て、医師を対象に日常よく使用するオピオイドの種類やその使用法、効果や特徴についての評価などについて意識調査を行なった。その全体の結果(718名)と当院の結果(31名)で特に差が目立った項目を検討した(表1)。

「新たなオピオイド鎮痛薬が使用可能になったことで、がん疼痛管理が容易になったと思うか」との問いに対し、全体で13%、当院では23%の医師が「そうは思わない」と回答していた。その理由として当院の医師からは「コントロールの難しい症例は薬剤を変えてもやはり難しい」との感想が多く寄せられていた。この結果は決して当院の医師の疼痛コントロールにおける技量が他施設より劣っている訳ではなく、むしろ第一線で真剣に疼痛コントロールに携わっている医師が多いことを反映する結果と考えたい。

当院の医師が「日常よく使用するオピオイド」および「WHO方式第3段階～オピオイドの増量・維持によく用いるオピオイド」として挙げた薬剤の特徴は、塩酸モルヒネ注とフェンタニルパッチが多いことと、逆に硫酸モルヒネ徐放剤の使用が少ないことであった。この結果は前述したオピオイド使用量調査での当院の特徴とよく一致していた。さらに「WHO方式第2段階～オピオイドの導入によく用いるオピオイド」における当院の特徴は、塩酸モルヒネ注を挙げた医師が多いことにあった。消化器がんの患者では経口摂取が不良で嘔気や便秘を訴える患者が多いため、最初から経口投与に拘らずに持続静注にて迅速に疼痛コントロールを得て、その後改めて経口投与を考慮するケースが多いことをうかがわせる結果であった。

表1 『オピオイド鎮痛薬の使用に関するアンケート調査』結果（カッコ内新潟）

がん性疼痛の管理は容易になったと思うか			
はい	536	(20)	
いいえ	78	(6)	
日常よく使用するオピオイド（5種）			
塩酸モルヒネ注	484	(23)	リン酸コデイン 122 (4)
硫酸モルヒネ徐放剤	466	(18)	ペンタゾシン錠 98 (6)
塩酸モルヒネ水・錠	430	(16)	フェンタニル注 58 (3)
フェンタニルパッチ	417	(23)	ブプレノルフィン注 30 (0)
オキシコドン徐放剤	290	(14)	ブプレノルフィン坐剤 29 (0)
塩酸モルヒネ坐剤	262	(14)	その他 9 (1)
ペンタゾシン注	189	(12)	
WHO方式第2段階～オピオイドの導入によく用いるオピオイド（3種）			
硫酸モルヒネ徐放剤	359	(12)	フェンタニルパッチ 75 (8)
塩酸モルヒネ水・錠	347	(11)	ペンタゾシン注 67 (4)
オキシコドン徐放剤	255	(11)	ブプレノルフィン坐剤 30 (1)
塩酸モルヒネ注	155	(12)	ブプレノルフィン注 17 (0)
塩酸モルヒネ坐剤	147	(9)	フェンタニル注 7 (0)
リン酸コデイン	100	(3)	その他 6 (0)
ペンタゾシン錠	87	(7)	
WHO方式第3段階～オピオイドの増量・維持によく用いるオピオイド（3種）			
硫酸モルヒネ徐放剤	413	(15)	ペンタゾシン注 13 (1)
フェンタニルパッチ	365	(22)	ペンタゾシン錠 7 (1)
塩酸モルヒネ注	320	(16)	ブプレノルフィン坐時 4 (0)
塩酸モルヒネ水・錠	210	(10)	ブプレノルフィン注 3 (0)
オキシコドン徐放剤	193	(8)	リン酸コデイン 3 (1)
塩酸モルヒネ坐剤	109	(5)	その他 6 (1)
フェンタニル注	24	(0)	
フェンタニルパッチの使い方や特徴について			
使用法が簡便・適切でADL上のメリットが大きい	400	(18)	
副作用が比較的軽い	240	(12)	
モルヒネによるコントロールが困難な場合の代替薬である	173	(5)	
使用経験が少ないので解らない	141	(3)	
薬剤費が高価である	127	(12)	
鎮痛効果が強力・確実である	98	(6)	
がん疼痛治療の基本薬で中心薬である	55	(3)	
がん疼痛治療には本剤を最も多く使用している	39	(10)	
モルヒネの使用歴が無くとも本剤を最初から使用する	27	(4)	
内服困難な患者に便利	9	(3)	
効果が不確実・効果が弱い	8	(3)	
用量決定が困難	6	(1)	
「3日毎貼付」が逆に不便	5	(1)	
その他	4	(1)	

「フェンタニルパッチの使い方や特徴」の項目においては、使用法の簡便さ・適切さや副作用の少なさを挙げる医師が全施設での傾向と同様、当院においても多かった。経口投与が難しくなった場合、従来は持続皮下注もしくは持続静注に移行せざるを得なかった患者の多くが、フェンタニルパッチで代用可能になっており、これを高く評価した結果と思われる。当院の医師の回答で目立った項目は、「薬剤

費が高価である」・「がん疼痛治療には本剤を最も多く使用している」の2項目であった。後述するようにフェンタニルパッチはその副作用が軽いため大用量になりやすく、その場合鎮痛剤の医療費が意外に高額となる。当院の医師は、フェンタニルパッチが高価であることを意識しながらも、その使い易さ故に頻用している現状がうかがえた。しかし、フェンタニルパッチの効果の不確実さを指摘する医師が

全施設を通じてかなりあり、特に高用量の場合には今後の検討課題となろう。

当院のオピオイド使用の特徴と問題点

以上の結果から当院のオピオイド使用の特徴を挙げると、

1. フェンタニルパッチの使用量が多い。
2. 硫酸モルヒネの使用割合が低い。
3. 塩酸モルヒネでは、注射剤の使用量が多く、経口剤の使用量が少ない。
4. 早期から塩酸モルヒネの持続静注が用いられることが多い。
5. オキシコドンが硫酸モルヒネに替わって使用されつつある。

などの点があげられる。

フェンタニルパッチは他のモルヒネ製剤に較べて、使用しやすさと副作用の少なさという大きな利点があり、現在日本で最も多く使用されているオピオイド製剤であると言えよう。当院と同様にフェンタニルパッチが硫酸モルヒネや塩酸モルヒネをはるかに超えて頻用されている施設は多くあり、特に総合病院併設型の施設においてこの傾向が顕著であった(図3)。薬剤に利点が多いからこそ、その使用量が増えたはずであり、この現象は当然の結果と言えるかもしれない。しかし、フェンタニルパッチが用いられだした当初に比べ、最近はとみに高用量の症例が増えているのではなからうか。2003年の当院におけるフェンタニルパッチの使用枚数を用量別に見てみると、2.5mg製剤1,711枚に対し、10mg製剤は866枚であり、その比はほぼ2:1である。硫酸モルヒネ徐放錠では10mg製剤30,244錠に対し60mg錠はわずかに1,141錠(26:1)であったのに較べると、フェンタニルパッチでは高用量製剤が用いられ易い傾向にあることは明らかであり、全国的に見てもこのような傾向にある。その理由としてフェンタニルパッチは副作用が少なく増量し易いこと、疼痛コントロールの難しい症例にも積極的に用いられだしたことなどが考えられるが、従来言われてきたモルヒネとの換算比では相対的にフェンタニルが少なすぎる可能性や、高用量でのフェンタニルの鎮痛効果にシーリング(頭打ち)が存在する可能性もある。いずれにせよフェンタニルパッチは高価であることから、高用量になった場合には漫然と増量を継続せずに、その効果を評価しなおして、必要に応じ他の鎮痛薬への変更や併用を検討すべきであろう^{5, 6)}。

当院の硫酸モルヒネの使用量が少ないことは、まさにフェンタニルパッチの使用量が多いことと裏腹の関係にある。硫酸モルヒネはがん疼痛治療の基本薬で中心薬であることには違いないが、嘔気や便秘などの副作用のコントロールが難しい薬剤であり、

より副作用の少ない薬剤に取って代わられる現象は仕方の無いことかもしれない。2004年の使用量調査ではオキシコドンの徐放錠が急速に増加しており、その分硫酸モルヒネの使用量がさらに減少している。オキシコドンにも副作用が軽いこと・代謝産物に薬理活性が無いこと・腎機能が低下した患者でも蓄積が少ないことなど、フェンタニルパッチと同様の利点があり、この傾向は今後も続くものと思われる。しかし、あらゆるオピオイドの中で最も鎮痛作用が確実なのはモルヒネであることから、がん疼痛管理の基本薬はモルヒネ以外には無いことを忘れてはならない⁷⁾。特に高用量になった場合のフェンタニルやオキシコドンの効果にはシーリング(頭打ち)がある可能性があり、鎮痛補助薬の併用やモルヒネを含めたオピオイドローテーションを検討すべきであろう。緩和医療への取り組みが進んでいると思われる施設での硫酸モルヒネの使用量は、当院よりはるかに多いことには留意すべきである(図3)。

塩酸モルヒネの使用における当院の特徴は、注射薬の比率が高いこと、特にオピオイド使用の早期から持続静注法を用いる頻度が高いことにある。当院では従来経口投与用の塩酸モルヒネとして採用されていたのは塩酸モルヒネ末の水溶液(院内製剤)のみで、もともとその使用量は少なかった。全国的にみても塩酸モルヒネ錠を採用していた施設では使用量が多いが、塩酸モルヒネ末のみの施設では少ない傾向にあり、モルヒネ水(ブロンプトン液)の処方への煩わしさがその主因であったと思われる。当院では2003年にモルヒネ水のアルミ分包製剤が採用されたことから、効果の発現が速やかであるという最大の利点を生かして、徐放錠やパッチ製剤使用時のレスキューとしての使用が今後は増大するものと思われる。ただし市販のアルミ分包製剤は濃度が一定であることから、レスキューに大量の塩酸モルヒネを要する場合には服薬しづらい欠点がある。この場合院内製剤のモルヒネ水は濃度を自由に調節できるので便利であり、また薬剤費も極めて安価である。

塩酸モルヒネの注射薬の比率が高いことは、当院の性格を良く反映しているのではなからうか。すなわち周術期や化学療法中で経口摂取の難しい患者や、消化器系の終末期の患者が多く、中心静脈栄養を含めた輸液療法を施行している患者が当院には比較的多い。したがってモルヒネの持続静注法が用いられる頻度が高くなることは必然的であろう。またモルヒネの持続静注法は最も迅速かつ確実に疼痛コントロールを得る手法であり、オピオイド使用の早期から持続静注法を採用する傾向にあるという当院の特徴は、それなりに理にかなった方法とも言える。ただし、末期状態に限れば過剰な輸液や化学療法はむしろ患者のQOLを悪化させることは良く知られて

おり、モルヒネの持続静注を含めた安易な輸液・化学療法などの継続は慎むべきである。

以上、当院におけるオピオイド鎮痛薬の使用状況の特徴につき概説した。今後も新たな薬剤の性質が次第に理解されるにつれ、使用傾向も変化するものと思われることから、このような分析を継続し報告してゆきたい。

文 献

- 1) 世界保健機関編 (武田文和・訳) : がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—. 東京, 金原出版, 1987.
- 2) 日本緩和医療学会・がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編: Evidence-based Medicineに則ったがん疼痛治療ガイドライン. 東京, 真興交易医書出版部, 2000.
- 3) 丸山洋一: オピオイド鎮痛薬使用状況調査. 厚生労働省がん研究助成金「地域がん専門診療施設のソフト面の整備拡充に関する研究」班平成16年度報告書 (印刷中).
- 4) 丸山洋一: オピオイド鎮痛薬使用に関するアンケート調査. 厚生労働省がん研究助成金「地域がん専門診療施設のソフト面の整備拡充に関する研究」班平成16年度報告書 (印刷中).
- 5) 丸山洋一: 新たなオピオイド製剤の使用法とオピオイドローテーション. がん新病医誌43: 1-7. 2004.
- 6) 的場元弘, 国分秀也, 外須美夫: オピオイドの使い方. 臨床麻酔28: 545-554. 2004.
- 7) 加藤佳子, 加藤滉: オピオイドローテーション—癌疼痛治療における役割. 総合臨床52: 2353-2357. 2003.