

緩和ケア領域のオピオイドを用いた鎮痛療法に対する

薬剤師の貢献に関する研究

Studies on the Contribution of Pharmacists to Opioid Analgesic

Therapy in Palliative Care

平成 30 年度 論文博士申請者 酒向 あずみ (Sako, Azumi)

指導教員 越前宏俊

欧米の主要な緩和ケア領域のガイドラインでは疼痛の主な治療薬として古くからオピオイド鎮痛薬（以下オピオイド）が推奨されているが、日本では麻薬に対する厳しい法規制や痛みに耐える事を美德とする文化を背景とした除痛療法に対する医療者および患者の誤解もあり進行悪性腫瘍患者の緩和ケアにおける積極的なオピオイド使用普及が遅れていた。近年ようやく緩和ケアにおけるオピオイド利用の理解が広がり、諸外国で標準薬となっている数種類のオピオイドが 2000 年以降に臨床に導入されたが、適応や使用の知見は未だに不十分である。本学位論文では、申請者がこれまで国立病院機構霞ヶ浦医療センターの緩和ケアにおいて実施したオピオイド薬使用の普及と適正使用を目指した多方面からの試みを報告する。

#### I. 霞ヶ浦医療センターにおけるフェンタニル貼付剤使用状況調査<sup>1)</sup>

フェンタニル貼付剤は唯一のオピオイド経皮吸収型製剤であり、経口薬と比較して忍容性とアドヒアランスが高いためがん除痛療法で使用される頻度が増加しているが、徐放性剤である薬物動態を考慮した至適投与量の設定が必要な薬物である。申請者は薬剤師として同薬の適正使用に貢献するための基礎として勤務する病院におけるフェンタニル貼付剤の使用実

態を後方視的に調査した。対象は当院でフェンタニル貼付剤が使用された43症例で、開始から至適量決定までの投与状況、使用期間、副作用をカルテにより調査した。フェンタニル貼付剤が他のオピオイド薬から変更された場合は、前薬としてはオキシコドン徐放錠 17例(45%)が最多であった。一方、14例(37%)ではフェンタニル貼付剤によりがん除痛療法が開始されて

表1 フェンタニル貼付剤の開始状況と使用期間・副作用の関連性

	他のオピオイド から変更(n=23)	最初のオピオイド薬 として開始(n=13)	p value
8日以内中止 (%)	6(26)	3(23)	0.58
中止理由			
死亡	3(13)	1(8)	
塩酸モルヒネ注に変更	3(13)	1(8)	
オピオイド治療中止	0(0)	1(8)	
副作用	5(22)	5(38)	0.24
傾眠	3(13)	3(23)	
不眠	1(4)	0(0)	
せん妄	1(4)	1(7)	
呼吸抑制	1(4)	0(0)	
意識障害	1(4)	0(0)	
便秘	0(0)	1(7)	
嘔気・嘔吐	0(0)	1(7)	

いた。その理由は主として使用開始時の消化器症状により薬物の経口投与が困難であったためであった。フェンタニル貼付剤

の使用開始が、他のオピオイド薬から変更(オピオイドスイッチング, OS)された場合 23例中、除痛効果は9例で良好、8例で不変、2例で悪化であった。一方、同薬がオピオイド開始薬として使用された場合は13例中10例で除痛効果が良好であった。両群の使用期間や副作用の発生頻度に有意差はなかった(表1)。同薬の使用期間は約60%で30日以上であったが、8日以内の中止も約25%と高く、至適投与量が設定できないまま中止する例も多かった。使用中の副作用は傾眠6例、せん妄2例、嘔気・嘔吐、便秘、呼吸抑制など各1例であった。この結果から、フェンタニル貼付剤は消化器症状のため経口困難ながん患者で使用されることが多いが、至適量設定に失敗する例も多く、薬剤師が徐放製剤である同薬の薬物動態の特性を考慮にいたった増量タイミングを医師に助言することにより導入に成功する可能性があると考えた。

## II. フェンタニル貼付剤からモルヒネ注へのオピオイドスイッチングの適切性

## の検討<sup>2)</sup>

オピオイド薬による持続痛除痛療法はがん性疼痛治療の要である。しかし、当初選択されたオピオイド薬の増量のみでは十分な鎮痛効果が得られないこともある。その場合には他のオピオイド薬への変更(OS)が検討されるが、先行薬と変更薬との間にオピオイド力価や薬物動態の違いが存在するため、必要量換算計算や投与間隔設定が不適切となり易く、患者の薬剤変更への不安等もあり円滑に実施できない事がある。特にフェンタニル貼付剤は吸収が極めて徐放化された貼付製剤であるために、吸収が速いモルヒネ注に変更する場合には変更後の用法・用量の設定が困難である。そこで

表2 フェンタニル貼付剤からモルヒネ注に変更した患者9例の詳細

OS前1ヶ月 の増量回数	塩酸モルヒネ注換算量(mg/日) (B/A)			効果	副作用	腎機能 による投与 量補正
	OS前(A)	OS後(B)	投与比(%)			
0	58.1	62.5	107.6	良好		あり
0	82.5	96	116.4	良好	傾眠	なし
1	215	228	106	良好	せん妄、傾眠	なし
1	67.5	54.7	81	一部良好	傾眠	なし
2	227	117	51.5	良好		なし
2	165	131.7	79.8	不明	傾眠	なし
2	67.5	32.5	48.1	良好		あり
4	56.3	31.6	56.1	一部良好		あり
4	690	534	77.4	一部良好		なし

申請者は勤務する病院の入院していたがん患者で当初フェンタニル貼付剤を鎮痛療法に使用したが、途中でモルヒネ注にOSした患者を後方視的に調査し、OSの有用性と適切な換算量予測について検討した。対象患者は9例で、うち8例ではOS後に除痛効果に改善がみられた(表2)。特に、OS施行前1カ月間のフェンタニル貼付剤の増量回数を2回以上実施した患者ではOS前の最終フェンタニル貼付剤投与量から予測したOS後のモルヒネ換算投与量とOS後の実際の投与量の比(B/A比)の中央値が56%とフェンタニル貼付剤増量が1回以下であった患者の中央値107%と比較して有意( $p < 0.05$ )に低かった(Mann-Whitney検定)。この結果からフェンタ

ニル貼付剤の至適投与量設定に難渋した患者では塩酸モルヒネ注へのOSが疼痛コントロールの改善と理論上の必要オピオイド量の減量という両面から有効であると考えられた。フェンタニル貼付剤の投与量決定が困難であった症例の診療録を精査すると、急速な疼痛の増悪があったため貼付薬の増量では良好な鎮痛効果を得るために時間を要した例や、疼痛の悪化に伴い貼付薬の増量速度が速すぎたため、結果として投与量が過剰となったと推測される例が観察された。

### III. がん患者に対する患者自己調節鎮痛法 (PCA) の使用実態と医療者意識調査による有効利用の検討<sup>3)</sup>

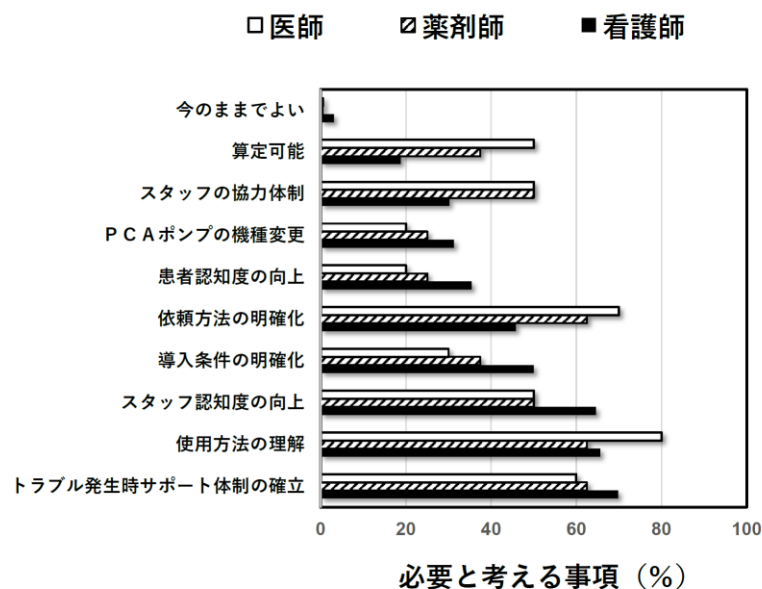
患者自己調節鎮痛法 (patient-controlled analgesia: PCA) は携帯可能な持続注入器 (PCA ポンプ) を用いて長期にオピオイド薬投与を行う方法であり、患者個別に設定した至適速度でのオピオイド薬投与と、いわゆる

表3 PCAにおけるオピオイドレスキュー操作主体別の患者特性

	レスキュー操作者		p
	看護師群	本人 (患者) 群	
症例 (n)	17	30	
年齢 (mean ± SD, 歳)	65.2 ± 14.0	51.6 ± 11.5	<0.01
性別 (男/女)	7/10	8/22	NS
PCA 適応症状 (n)			
癌性疼痛	14	28	NS
呼吸困難感	3	2	NS
PCA 使用目的 (n)			
症状改善	9	14	NS
外泊・外出・退院のため	2	11	NS
投与経路変更 (経口困難)	4	3	NS
PCA による自己管理	1	2	NS
その他	1	0	NS
PCA 使用前の状況 (n)			
Performance Status (1/2/3/4)	0/0/8/9	6/9/14/1	<0.01
オピオイド使用量 (塩酸モルヒネ注 mg 換算)	61.1 [2.4-219.0]	82.5 [0.0-588.3]	NS
レスキュー回数 (/日)	2.0 [0.0-8.0]	3.0 [0.0-11.3]	NS
PCA 使用前の特定の症状の有無 (n)			
せん妄	9	1	<0.01
落ち着きのなさ	5	0	<0.01
傾眠	7	9	NS
外泊・外出・退院を実施した症例	3	16	<0.05

自覚的突発痛に対して患者自身がレスキュー投与を行うことが可能である。同法は欧米で術後除痛療法と緩和ケアの鎮痛療法として繁用されているが、日本では導入後広く普及するに至っていない。そこで、申請者は PCA の有効利用に関する提言を行う事を目的

として勤務する医療機関において PCA が導入されて以後の使用状況と運用上の問題点を診療録と緩和療法に関係する各種医療職種者への意識調査で解析した。調査対象は 2008 年 7 月に PCA が導入されてから 2017 年 12 月にこの方法で鎮痛療法を実施した患者とした。PCA に対する意識



調査は医師、薬剤師、看護師を対象とした。その結果、52例(うち5例はレスキューの主体不明) PCA が使用されており、全例が進行悪性腫瘍

図. 今後院内でPCAを円滑に使用するために必要と考えられる事項

(子宮がん 24 例、卵巣がん 8 例、膵がん 4 例、大腸がん 4 例、頭頸部がん 4 例、肺がん 3 例、胃がん 3 例、胆道がん 1 例、骨軟部腫瘍 1 例)であった。PCA を利用した患者の 73% が有効な鎮痛効果を得ていた。またオピオイド・レスキューを患者自身が実施した場合には外出・外泊実施率がレスキューを看護師などに依頼した患者より有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった (58% vs. 18%, 表 3)。この結果から、PCA は入院中の疼痛管理の個別化と除痛治療を受けながら外泊・外出を実現する点での有用性が示された。また、PCA で自己レスキュー可能であった患者は使用前の PS (Performance Status) や精神症状の出現率が低い傾向にあった。この結果は、PCA 操作自体には大きな労力を要さないことを考慮すると、PS が高い患者では PCA 操作自体が肉体的に不可能であったと解釈するより、PS が低い患者ほど治療自ら関与する傾向が高く PCA 自己管理も可能であり外出・外泊意欲も高

かったと解釈すべきと考えた。また、せん妄等の精神神経症状の合併がある患者では PCA の自己管理は困難であるため積極的な適応とすべきでないことも明らかとなった。医療者を対象としたアンケート調査 (図 1) の回収率は 81% であった (医師 10 名、看護師 96 名、薬剤師 8 名)。アンケート調査の回答から、PCA 実施中の機器不具合は医師よりも看護師が対応している現状が明らかとなり、PCA 導入普及への解決策としては「トラブル時のサポート体制」の充実 (68%)、PCA 使用法の理解に対する「教育プログラム」の確立 (医師 80%、看護師 66%)、「PCA の導入基準の明確化」(47%) などが多く指摘された。看護師は医師と比較して相対的に使用方法の理解 (習熟) への要求が低く、トラブル発生時への不安のためサポート体制確立への要求が高かった。PCA の利用促進には看護師を対象とした運用支援の実施が有用である可能性が示唆された。

#### まとめ

今回の研究から、チーム医療によるがん緩和ケア領域のオピオイド薬の適正使用に関してはフェンタニル貼付剤のように薬物動態等の薬学知識を活かした薬剤師の貢献が重要であることが明らかとなった。また、PCA の普及においては実態調査に基づく問題点の発見と解決への提言においても薬剤師が貢献できることを明らかにした。

#### 《参考文献》

- 1) 酒向あずみ, 吉岡由佳, 菊池教大, 渡邊温子, 吉田誠也, *癌と化学療法*, 43, 341-344 (2016).
- 2) 酒向あずみ, 菊池教大, 和田義親, 若林哲, *癌と化学療法*, 40, 541-545 (2013).
- 3) Sako A., Yoshida S., Yoshioka Y., Kikuchi N., Echizen H., *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.*, 11, 111-118 (2018).