

## [原著論文]

オピオイド注射プロトコルのシステム導入が  
オピオイドタイトレーションに与える影響

中村 和行<sup>\*1,\*2</sup> 万塩 裕之<sup>\*1</sup> 米山 英二<sup>\*1</sup> 祢冨田和正<sup>\*1</sup>  
 勝見 章男<sup>\*1</sup> 嶋田 美佳<sup>\*3</sup> 荻野 晃子<sup>\*2</sup> 黒田 宏美<sup>\*2</sup>  
 小池 委子<sup>\*2</sup> 竹内真実子<sup>\*2</sup> 中村 従之<sup>\*2</sup> 小野 芳孝<sup>\*2</sup>  
 李 振雨<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 安城更生病院薬剤・供給部門

<sup>\*2</sup> 安城更生病院緩和ケアチーム

<sup>\*3</sup> 南生協病院看護部

(2013年11月1日受理)

**【要旨】** オピオイド注射プロトコル (OIP) を使用することによるオピオイドタイトレーションへの影響を分析した。がん疼痛コントロールが不良のためにオピオイド注射によるタイトレーションが実施された症例を対象として、OIPを使用した症例 (OIP群) 32例、従来どおり医師の経験に基づいて治療した症例 (非OIP群) 29例に分類して調査した。その結果、維持量への到達日数は、OIP群中央値4 (2~7)日、非OIP群中央値5 (2~28)日とOIP群で有意に短かった ( $p = 0.022$ )。また、維持量への到達率は、3日目 (37.5% vs. 20.7%)、4日目 (53.1% vs. 31.0%)、5日目 (78.1% vs. 51.7%)、6日目 (90.6% vs. 65.5%)、7日目 (93.8% vs. 69.0%)と、OIP群が有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。以上の結果から、OIP使用により早期のタイトレーションが実現できる可能性が示唆された。

キーワード：オピオイド、プロトコル、疼痛、タイトレーション、緩和ケア

## 緒 言

オピオイドは、がん患者の痛みをとり除くために有用な薬剤であり、World Health Organization (WHO) 方式がん疼痛治療法においても重要な役割を占める<sup>1)</sup>。しかしながら、使用方法を誤ると危険性が高く、乱用防止の観点から、一部のオピオイドを除いて、その管理は法律で厳しく規制されている。さらに、医療従事者側の誤解や偏見もあり、本邦の麻薬消費量は先進国の中でも著しく少なく<sup>2)</sup>、オピオイドの使用を推進するためには、標準的な治療を実施可能とする環境整備が望まれる。その打開策として、近年、オピオイド導入時に使用するクリニカルパスの有用性が報告されており<sup>3,4)</sup>、経口オピオイド導入時の標準的な治療法を確立することで、一定以上の治療効果をあげることが期待されている。一方で、がん患者は、経過の中でがん起因する消化器症状や通過障害、嚥下困難等の理由によって、内服困難となることも少なくない。また、しばしば経口オピオイドによる疼痛コントロールに難渋し、オピオイド注射への変更を余議なくされることがある。オピオイド注射の適応に関しては、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」において、疼痛コントロールの不安定な場合や急速な用量の調整を必要とする場合に、良い適応となる旨を紹介している<sup>5)</sup>。さらに、European Society for Medical Oncology (ESMO) も、緊急の緩和が必要な激しい痛みを有する症例では、皮下または静脈内投与によるタイトレーションを推奨している<sup>6)</sup>。

安城更生病院 (以下、当院) では、標準的な治療法の確立により患者の疼痛を早期に緩和することを期待して、2010年より、オピオイド注射を使用する際のオピオイド注射プロトコル (Opioid Injection Protocol) (以下、OIP) を作成して運用している。これまで、オピオイド導入時に使用するクリニカルパスやフローチャート、プロトコル等を用いる手法に関しては、本邦においていくつか有効例が報告されている<sup>3,4,7-13)</sup>。しかし、それら手法を用いることによって速やかなタイトレーションが実現できることを確認した報告<sup>3,4)</sup>は、経口オピオイドに限定されたものである。また、オピオイド注射のタイトレーション法を検討した報告は少なく<sup>12,13)</sup>、さらにOIPの導入がオピオイドタイトレーションに与える影響を分析した報告は見当たらない。そこで今回、われわれは、がん疼痛に対してオピオイド注射を導入した症例を対象としてretrospectiveな調査を行い、独自に作成したOIPが、がん疼痛のタイトレーションに与える影響を調査したので、ここに報告す

問合せ先：中村和行 〒446-8602 安城市安城町東広畔28番地  
安城更生病院薬剤・供給部門

E-mail: kazuyuki@kosei.anjo.aichi.jp

る。

## 方 法

### 1. OIP (Opioid Injection Protocol) の概要

#### 1-1. OIP の使用方法と指示内容

OIP は、麻薬注射のオーダーに加えて、① レスキュードーズ指示、② 増量基準、増量方法、③ その他、の指示から構成される。それらをあらかじめ電子カルテ (EGMAIN-EX : 富士通) のセット処方として登録し、使用時に一括展開させることで患者に適用する。図1に、当院で使用しているプレペノン®注シリンジのOIPを示す。オピオイド注射の適応患者が発生した場合、医師はOIPを適用し、開始量を指示する。

##### ① レスキュードーズの指示

レスキュードーズ (1時間量)、使用間隔 (30分)、使用上限 (上限なし) があらかじめ指示登録されており、疼痛に対する具体的な対応策を明文化している。

##### ② 増量基準と増量方法

増量基準は、レスキュードーズの使用回数に応じて設定している。すなわち、1日3回以上のレスキュードーズを実施した場合、あらかじめ定められた増量方法の通りに、1段階の増量を行う。なお、安全性の観点から、1日

3段階以上の増量が必要な場合、医師への報告を義務化している。

##### ③ その他

OIP 導入時の看護師への指示には、過量投与の指標として呼吸抑制に注意すること、また状況に応じて持続静注、持続皮下注の投与経路が変更可能なように、あらかじめ指示登録している。

#### 1-2. OIP における各職種の役割

医師は、オピオイド注射の適応患者が発生した場合、OIP を適用する。また、適宜 OIP による疼痛コントロールをモニターし、必要に応じて医師自ら増量、減量の管理を行う。看護師は、OIP の指示に従い、適宜レスキュードーズを使用する。増量基準を満たした場合、増量方法の指示に基づき、適宜増量を行う。薬剤師は、開始量、適宜の妥当性について監査し、服薬指導を実施する。さらに、適宜疼痛、副作用モニタリングを行う。各職種が共同・協力して、OIP による疼痛コントロールを遂行する。

#### 1-3. 当院での OIP 使用状況

当院では、2010年1月にOIPを導入している。図2に、2009年1月～2010年12月の2年間に、がん疼痛に対してオピオイド注射が使用された症例と、OIPの導入状況を示す。なお、OIP使用の採否は、各医師の判断によ

**基本操作方法**

- ①セット登録されたOIPを呼び出す
- ②OIPを適用(注射オーダー、指示簿展開)
- ③適用後、開始量を入力

図1 プレペノン®注シリンジのOIP (OIPの操作方法と看護師への指示内容)。

て任意で行われ、これを強制することや制限されることはない。

## 2. 対象症例の選択基準と除外基準

対象は、調査期間（2009/01/01～2010/12/31）に、がん疼痛のコントロール不良のためにオピオイド注射によるタイトレーションが実施された症例とした。術後疼痛、呼吸困難感、治療に伴う粘膜炎に対してオピオイド注射を導入した症例は除外した。さらに、オピオイド注射使用の評価期間を設けるために7日間以上使用した症例を選択し、評価期間中に疼痛に対して影響を及ぼす可能性のある医療行為（放射線療法、手術等）、薬剤の併用が開始された症例、投与量が減量された症例は除外した。

## 3. 調査方法

OIPを使用した症例（以下、OIP群）、OIPを使用せずに従来どおり各医師の経験に基づいて自由にオピオイド注射をオーダーした症例（以下、非OIP群）に分類して、電子カルテより retrospective に調査した。調査項目は、使用されたオピオイドの種類、投与期間、開始量、維持量、医師からの指示内容とした。また、維持量に関しては、Liverpool Care Pathway (LCP) 日本語版使用マニュアル<sup>14)</sup>、Mucci-LoRusso ら<sup>15)</sup>の報告を参考に、48時間にならなくて投与量に変化がなく、かつレスキュードーズの使用回数が1日2回以下を維持できたときの投与量と定義した。開始量、維持量に関しては、Mann-Whitney's *U*

test を用いて有意差検定を行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

## 4. OIPによるタイトレーションの検証方法

OIP使用によるタイトレーションへの影響を検証する項目として、維持量への到達日数、維持量への到達率について、OIP群と非OIP群で比較検討を行った。維持量への到達日数は、Mann-Whitney's *U* testにより群間比較を行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。維持量への到達率は、 $\chi^2$ 検定 (chi-square for independence test) により2～7日目まで経時的に到達率を群間比較し、危険率5%未満を有意差ありと判定した。なお、これらの統計解析は、SPSS Statistics 19を用いて実施した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」の観察研究である。「症例報告を含む医学論文および学会研究会発表におけるプライバシー保護に関する指針」「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に基づき、個人情報は連結可能匿名化して、患者のプライバシー保護に十分配慮した。

# 結 果

## 1. 対象症例

対象症例は、61例（OIP群32例、非OIP群29例）、年齢は中央値61（15～93）歳、OIP群64.5（15～93）

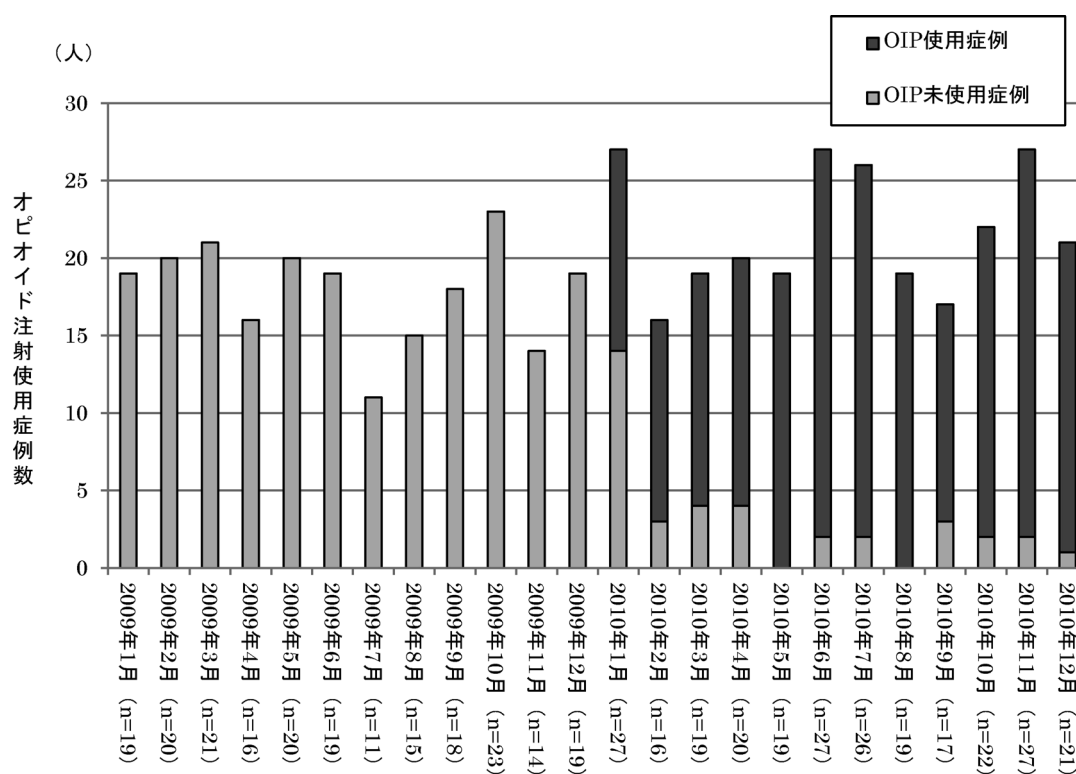


図2 がん疼痛に対してオピオイド注射が使用された症例数とOIPの導入状況(2009年1月～2010年12月)。

歳，非 OIP 群 65 (40～80) 歳であった。オピオイド新規導入症例は 29 例 (OIP 群 14 例，非 OIP 群 15 例)，他のオピオイドからの切り替え症例が 32 例 (OIP 群 18 例，非 OIP 群 14 例) であった。使用されたオピオイドの種類，投与期間，開始量，維持量，医師からの指示内容を表 1 に示す。開始量は OIP 群 24 (12～240) mg，非 OIP 群 24 (12～192) mg，維持量は OIP 群 72 (24～480) mg，非 OIP 群 72 (24～624) mg と，いずれにも有意差を認めなかった (Mann-Whitney's *U* test)。

## 2. 維持量への到達日数

維持量へ到達した症例は，OIP 群 30 例 (93.8%)，非 OIP 群 26 例 (89.7%) であった。維持量への到達日数は，非 OIP 群が中央値 5 (2～28) 日に対して，OIP 群が中央値 4 (2～7) 日と有意に短縮した ( $p = 0.022$ ; Mann-Whitney's *U* test) (表 2)。

## 3. 維持量への到達率

維持量への到達率を導入 1～7 日目まで，OIP 群と非 OIP 群に分けて，経時的に比較した (図 3)。維持量への到

達率は，2 日目 (9.4% vs. 3.4%)，3 日目 (37.5% vs. 20.7%)，4 日目 (53.1% vs. 31.0%)，5 日目 (78.1% vs. 51.7%)，6 日目 (90.6% vs. 65.5%)，7 日目 (93.8% vs. 69.0%) と，3～7 日目まで OIP 群が有意に高値であった ( $p < 0.01$ ;  $\chi^2$  検定)。

## 考 察

がん疼痛は，がん患者の quality of life (QOL) を著しく低下させる不快な症状である。これを早期に緩和するためには，オピオイドを適切に使用することが肝要であるが<sup>1)</sup>，本邦での麻薬消費量は先進国の中でも著しく少ないのが現状である<sup>2)</sup>。オピオイドの投与量については，患者ごとに個別的な有効量を決定して投与する (for the individual) が必要があり<sup>1)</sup>，個々の患者とその痛みに応じたオピオイドタイトレーションが必要となる。一方で，オピオイドの増量方法については，明確に定められた基準がなく，医師はそれを自身の経験に基づいて行わなければならない。その結果として，治療のバリエーションが多様とな

表 1 患者背景

項目	分類	全体	OIP 群	非 OIP 群
対象症例数 (例)	症例数 (男性, 女性)	61 (40, 21)	32 (16, 16)	29 (24, 5)
年齢 (歳)	中央値 (最小値, 最大値)	65 (15, 93)	64.5 (15, 93)	65 (40, 80)
オピオイドに関する項目				
オピオイド導入	新規導入	29	14	15
	他剤から切り替え	32	18	14
オピオイド種類	低濃度モルヒネ注	46	24	22
	高濃度モルヒネ注	3	2	1
	フェンタニル注	12	6	6
オピオイド投与期間 (日)	中央値 (最小値, 最大値)	15 (7, 92)	14 (7, 92)	19 (7, 91)
開始量 (mg/日)*	中央値 (最小値, 最大値)	24 (12, 240)	24 (12, 240)	24 (12, 192)
維持量 (mg/日)*	中央値 (最小値, 最大値)	72 (24, 624)	72 (24, 480)	72 (24, 624)
看護師への指示内容に関する項目				
レスキュー量	1 時間量	58	32	26
	それ以外	3	0	3
レスキュー使用間隔	30 分	33	32	1
	それ以外	1	0	1
	指示なし	27	0	27
増量基準	指示あり	55	32	23
	1 日のレスキュー回数を基準	(43)	(32)	(11)
1 勤務 (シフト) のレスキュー回数を基準	(6)	(0)	(6)	
指示が不明瞭 (レスキュー 3 回でベースアップ)	(2)	(0)	(2)	
その他 (適宜等)	(4)	(0)	(4)	
指示なし	6	0	6	

\*モルヒネ内服換算量。

表 2 維持量への到達日数の比較 (OIP 群 vs. 非 OIP 群)

	OIP 群 (n=32)	非 OIP 群 (n=29)	p 値
維持量到達症例	30 (93.8%)	26 (89.7%)	$p=0.29$ *
維持量到達日数	4 (2～7)	5 (2～28)	$p=0.022$ **

\*  $\chi^2$  test. \*\* Mann-Whitney's *U* test.

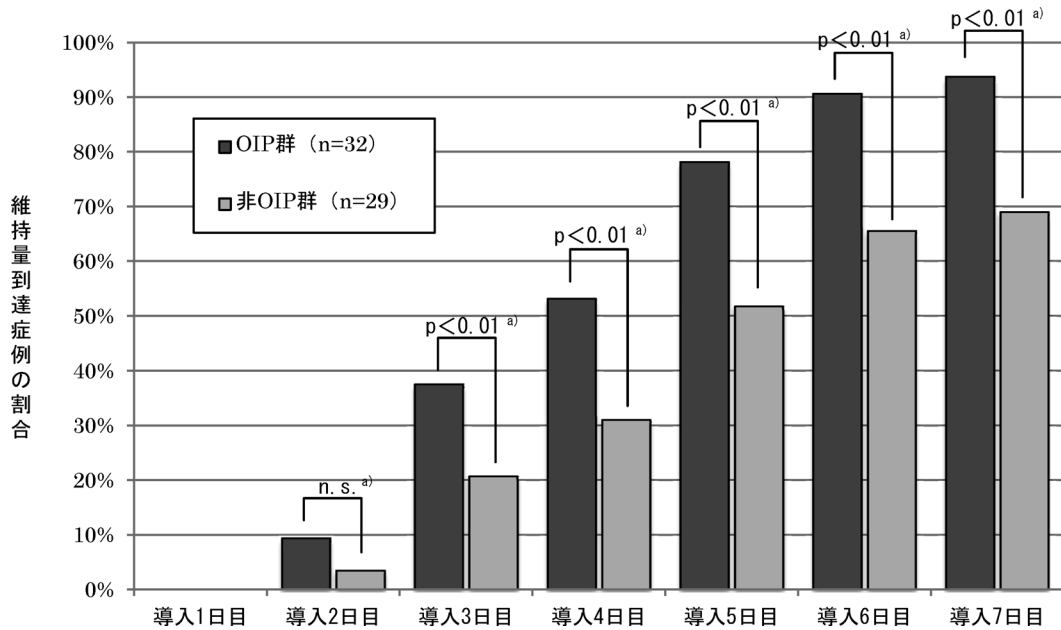


図3 維持量への到達率の比較 (OIP 群 vs. 非 OIP 群). n.s.: 有意差なし. <sup>a)</sup>  $\chi^2$  test.

り、医療者間で疼痛治療の目標や方向性が定まらないことさえある。われわれは以前、当院でのオピオイド注射使用方法に関する実態調査を実施したが、オピオイド注射のオーダー方法（希釈濃度、希釈方法）や指示内容（レスキュードーズや増量方法等）は医師ごと、診療科単位でも異なり、しばしば適切とはいいがたい方法で疼痛治療が行われている症例も見受けられた。そこでわれわれは、標準的治療が実施できる環境整備を行うために OIP を導入した。さらに、OIP の導入によってオピオイド注射による治療が標準化され、早期の疼痛緩和につながると考えた。松尾ら<sup>7)</sup> は、入力支援ツールの利用によって容易に適切な処方入力が行えるようになったと報告しており、OIP も同様に、適切な注射オーダー、指示入力が可能である。また、当院での OIP 使用状況（図2）から、OIP の導入は治療のバリエーションを減少させ、標準的な治療が実施可能な環境整備を行うために適した方法であることが新たに確認できた。

さらに、われわれは、OIP 使用によってタイトレーションがどのような影響を受けるかを検証するため、維持量への到達日数、維持量への到達率について分析した。本研究の結果から、当院が独自で作成した OIP を使用することによって、維持量への到達日数は短縮し、早期のタイトレーションが実現することが明らかとなった（表2）。また、維持量到達率に関しても、OIP 群では有意に高い結果が得られた（図3）。これらの結果は、OIP 使用によって、多様であったタイトレーションの方法（表1）が統一され、治療方法が標準化された結果であると考えられる。山田ら<sup>3)</sup>、東口ら<sup>4)</sup> は、経口オピオイド導入時に臨床パス

スを使用することによって、臨床パス非使用群と比較して速やかなタイトレーションが実現できることを報告しており、今回のわれわれの結果はそれらと同様の結果であった。よって、オピオイド注射によるタイトレーションに関しても、OIP を用いて標準的な治療法を確立することにより、早期のタイトレーションが実現できることが確認された。

OIP の作成は、院内でのオピオイド注射に関する標準的な治療法を確立するのに適しており、電子カルテが導入されている施設では容易に導入可能な手法である。よって、院内でのオピオイド注射の適正使用に関しては、OIP 導入による環境整備が有効であると考えられる。

### 謝 辞

本研究論文作成にあたりご指導賜りました、安城更生病院教育研修センター 三浦崇則先生、薬剤・供給部門 都築和久先生に深く感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) 世界保健機関編. がんの痛みからの解放—WHO 方式がん疼痛治療法—, 第2版, 1996; p.16-33.
- 2) 平賀一陽, 武田文和. 日本におけるがん疼痛治療の現状と今後の展望—大学病院におけるがん疼痛治療の推移を主に—. 緩和医療学 1999; 1: 134-142.
- 3) 山田岳史, 古川清憲, 横井公良, 他. 消化器癌患者における癌疼痛治療に対するオキシコドン導入パスの有用性. 日消外会誌 2009; 42: 1448-1453.
- 4) 東口高志, 二村昭彦. 癌性疼痛緩和におけるオピオイド導入臨床パスの有用性. Pharma Medica 2012; 30: 135-142.
- 5) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編. が

- ん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版, 2010; p.40-42.
- 6) Ripamonti CI, Bandieri E, Rovi F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22: vi69-vi77.
  - 7) 松尾宏一, 樋口美奈子, 佐々木好美, 他. がん疼痛治療薬の適正使用を目的としたオーダーリング・システム入力支援ツールの構築. *日緩和医療誌* 2008; 1: 103-108.
  - 8) 福本和彦, 森田達也, 川口知香, 他. オピオイド新規導入タイトレーションパスががん疼痛緩和治療に与える影響. *癌と化療* 2012; 39: 81-84.
  - 9) 吉岡大樹, 染川明子, 桃田美智, 他. オキシコドン徐放錠を用いたがん性疼痛治療フローチャートの有用性の検討. *Palliat. Care Res.* 2008; 3: 209-215.
  - 10) 宮崎雅之, 野田幸裕, 田中純代, 他. がん疼痛コントロールのための標準プロトコル作成とその臨床評価. *癌と化療* 2010; 37: 285-290.
  - 11) 松本佑美. WHO 方式がん疼痛治療法に基づいたオピオイド導入箋の活用. *医薬ジャーナル* 2012; 48: 137-142.
  - 12) 久田達也, 家田秀明, 遠山幸男, 他. がん性疼痛治療におけるフェンタニルのタイトレーション法の検討—注射剤から貼付剤への変換—. *日病薬師会誌* 2005; 41: 1427-1431.
  - 13) 山口佳之, 弘中克治, 岡脇 誠, 他. 消化器癌性疼痛に対するフェンタニルによるオピオイド鎮痛剤導入の有用性. *日消外会誌* 2011; 44: 1513-1519.
  - 14) Liverpool Care Pathway (LCP) 日本語版普及グループ編. *Liverpool Care Pathway (LCP) 日本語版使用マニュアル*, 2010; p.72-83.
  - 15) Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur. J. Pain* 1998; 2: 239-249.

## Effects of New Opioid Injection Protocol System on Opioid Titration

Kazuyuki NAKAMURA<sup>\*1,\*2</sup>, Hiroyuki MANSHIO<sup>\*1</sup>, Eiji YONEYAMA<sup>\*1</sup>,  
Kazumasa NEGITA<sup>\*1</sup>, Akio KATSUMI<sup>\*1</sup>, Mika SHIMADA<sup>\*3</sup>, Akiko OGINO<sup>\*2</sup>,  
Hiromi KURODA<sup>\*2</sup>, Tomoko KOIKE<sup>\*2</sup>, Mamiko TAKEUCHI<sup>\*2</sup>,  
Yoriyuki NAKAMURA<sup>\*2</sup>, Yoshitaka ONO<sup>\*2</sup>, and Jinwoo LEE<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy Services, Anjo Kosei Hospital,  
28, Higashihirookute, Anjo-cho, Anjo 446-8602, Japan

<sup>\*2</sup> Palliative Care Team, Anjo Kosei Hospital,  
28, Higashihirookute, Anjo-cho, Anjo 446-8602, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Nursing, Minami Seikyo Hospital,  
36, Hirako, Odaka-cho, Midori-ku, Nagoya 459-8540, Japan

**Abstract:** Review of the effects of an Opioid Injection Protocol (OIP) on achieving titration. Due to the poor control of opioid injections for cancer pain, it was determined that a controlled injection protocol was needed in order to improve titration rates. We compared 32 OIP use cases with 29 standard cases (non-OIP). The median maintenance dose achievement rate was 4 days (2-7) for OIP and 5 days (2-28) for non-OIP. With  $p=0.022$ , there is a clear advantage to the OIP methodology. Additionally, the daily maintenance dose achievement rates were higher for OIP cases at 3 days (37.5% vs. 20.7%), 4 days (53.1% vs. 31.0%), 5 days (78.1% vs. 51.7%), 6 days (90.6% vs. 65.5%), and at 7 days (93.8% vs. 69.0%). Again, the OIP methodology showed a clear advantage of  $p<0.01$ . The above results indicate that implementation of the OIP methodology enables faster achievement of the maintenance dose for opioid medication in cancer patients.

**Key words:** opioid, protocol, pain, titration, palliative care