

## [原著論文]

## 終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与の現状と問題点

滝澤 康志<sup>\*1</sup> 下枝 貞彦<sup>\*2</sup> 西澤さとみ<sup>\*1</sup> 太田 伸<sup>\*2</sup><sup>\*1</sup> 飯山赤十字病院薬剤部<sup>\*2</sup> 東京薬科大学薬学部臨床薬剤学教室

(2010年4月15日受理)

**【要旨】** 終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与時の問題点を明らかにし、病院薬剤師による在宅訪問薬剤管理指導を改善することを目的に、オピオイド使用時のコンプライアンス、オピオイドローテーション等について調査研究を実施した。その結果、オピオイドが投与されている終末期がん患者のオピオイドローテーションの理由に在宅訪問がん患者および入院がん患者間で違いがあり ( $p = 0.000$ )、在宅で良好なコンプライアンスを確保するためには、介護者にとって扱いやすく、負担にならない薬剤を選択することが重要であることが明らかとなった。また、終末期がん患者死亡時のオピオイド使用量が、在宅訪問患者および入院患者間で有意な差が認められなかったことは ( $p = 0.573$ )、終末期在宅訪問がん患者の治療を専門に行っていない医療施設でも、薬剤師が介入することで安全にオピオイドを使用し良好な疼痛コントロールが維持できることを示唆していると考えられた。

**キーワード:** オピオイド、オピオイドローテーション、終末期在宅訪問がん患者、介護者、病院薬剤師による在宅訪問薬剤管理指導

## 緒 言

2007年4月施行のがん対策基本法の第16条では、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行なわれるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること」が医療従事者に求められている。終末期がん患者の中には、病院やホスピスなどから、住みなれた自宅で最期を迎えることを希望する事例が増加している<sup>1)</sup>。また同時に、診断群分類包括評価を導入する病院が増加することで、在院日数の短縮化が進み、その結果として在宅医療へ移行できる治療環境を整備することが求められている。特に終末期がん患者において、良好な疼痛コントロールを維持したまま入院時から在宅へ医療提供の場を移行させることは、quality of life や activities of daily living の維持に重要である。なかでもオピオイドは、多くの終末期がん患者に投与されており、薬剤師の積極的な介入が必須であると考えられる。しかし、終末期在宅訪問がん患者のオピオイド使用に関して、どのような問題が生じているのかを調査し、薬剤師がその問題点を解決するためどう関与すべきなのかを明らかにした報告はきわめて少ない。飯山赤十字病院 (以下当院) では、訪問看護ステーションが併設されており、原則すべての在宅訪問患者へ薬剤師が在宅訪問薬剤管理指導を実施している。そこで、終末期在宅訪問がん患者に対するオピオイド投与時の問題点を明らかに

し、薬剤師による在宅訪問薬剤管理指導を改善することを目的に、オピオイド使用時のコンプライアンス、オピオイドローテーションなどについて調査研究を実施した。その結果、在宅治療移行後も良好な疼痛コントロールを維持するためには、在宅治療を視野に入院時から病院薬剤師が介護者にとって扱いやすい薬剤の選択を主治医に提案することの重要性が明らかとなったので、以下に報告する。

## 方 法

2007年1月～2009年6月までの30カ月間に、当院からオピオイドが処方され死亡した在宅訪問がん患者と入院がん患者を対象とした。対象患者については、年齢、主介護者 (在宅訪問がん患者のみ) の年齢、がん種、在宅日数、オピオイドローテーションの理由と変更内容、看護記録に基づくオピオイドローテーション前後での痛みのスケールについて調査を行った。終末期がん患者の多くは、オピオイドが最期まで投与されている。そこで、終末期がん患者の治療を専門に行っていない訪問看護ステーションでも、薬剤師が関与することで入院がん患者と同程度にオピオイドを安全に使用することが可能であるのかを明らかにするために、在宅訪問がん患者と入院がん患者との間で死亡時のオピオイド使用量についても比較を行った。

なお、痛みのスケール変化は、高齢患者が多いことを考慮して、より簡便なフェイス・スケール法を使用することにした<sup>2)</sup>。また、死亡時のオピオイド使用量は以下の原則に従い、モルヒネの内服量に換算して比較した。①経口モルヒネの生物学的利用率は20～30%、経口オキシコドンの生物学的利用率は60～90%とされている。そこで、経

口モルヒネ：経口オキシコドン＝3：2の換算とする<sup>3,4)</sup>。  
 ②経口モルヒネと経皮吸収フェンタニルは、同等の鎮痛効果を期待した場合70：1の換算とする<sup>5)</sup>。③オピオイドの種類に関係なく、静脈内持続投与と持続皮下投与では、同等の効果が期待できるとされている。そこで、静脈内持続投与と持続皮下投与は同力価として換算する<sup>6,7)</sup>。④モルヒネ製剤は、生物学的利用率を加味したうえで内服薬：坐薬：注射剤＝3：2：1の換算とする<sup>6,7)</sup>。⑤経皮吸収フェンタニル4.2mg 1日あたりの吸収は0.6mgとなり、フェンタニル注射0.6mgに相当するため、1：1の同一力価とする<sup>3)</sup>。⑥経皮吸収フェンタニルであるデュロテップ<sup>®</sup>パッチ2.5mgとデュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ4.2mgは、放出速度や薬物動態が同等のため、1：1の同一力価とする<sup>8,9)</sup>（以上の換算方法をTable 1にまとめた）。

検定はMann-Whitney *U*-test, Wilcoxon *t*-test, chi square testを用いた。数値はいずれも平均値±標準偏差で表記し、有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

また、本研究の実施にあたっては、飯山赤十字病院に常勤する医師、薬剤師、看護師、外部学識経験者など9名より構成される生命倫理委員会の承認を得た。

## 結 果

在宅訪問がん患者でオピオイドを投与されていた患者は21症例であった。このうちの3症例は、最期を在宅で迎

えられずに再入院し病院で死亡したことから、死亡時のオピオイド使用量を在宅訪問がん患者と入院がん患者とで直接比較することができないため除外した。18症例（男性13症例/女性5症例）の年齢は75.4 ± 11.2歳であった。一方、入院がん患者69症例（男性44症例/女性25症例）の年齢は73.8 ± 10.7歳であった。在宅訪問がん患者と入院がん患者との間で男女比 ( $p = 0.694$ )、年齢 ( $p = 0.756$ ) に有意な差は認められなかった。がん種は、在宅訪問がん患者では多発性骨髄腫1症例、肺がん1症例、胃がん2症例、結腸直腸がん8症例、膵がん4症例、胆道系がん1症例、卵巣がん1症例であった。入院がん患者では、肺がん8症例、膵がん6症例、胆道系がん7症例、食道がん6症例、胃がん17症例、結腸直腸がん9症例、その他16症例であった。死亡時のオピオイド使用量は内服モルヒネ換算で、在宅訪問がん患者94.7 ± 80.9mg、入院がん患者114.9 ± 172.7mgと2群間に有意な差を認めなかった ( $p = 0.573$ , Table 2)。オピオイドローテーションは、在宅訪問がん患者で6症例、入院がん患者で35症例に行われていた。オピオイドローテーションの理由として、在宅訪問がん患者では、内服困難1症例、定期的与薬ができない5症例、入院がん患者では、内服困難22症例、痛みの増強8症例、副作用の発現5症例であり、在宅訪問がん患者と入院がん患者の間でオピオイドローテーションの理由に有意な差が認められた ( $p = 0.000$ , Table 3)。在宅訪問がん患者のオピオイドローテーションは、すべて内服薬から貼付剤への変更であった。在宅訪問がん患者のオピオイドローテーション前後での痛みスケールは有意に改善しており、疼痛コントロールは良好であった ( $p = 0.022$ , Table 4)。同様に、入院がん患者においてもオピオイドローテーション前後での痛みスケ

Table 1 Opioid dose conversions

Oral morphine : Oral oxycodone	3 : 2
Oral morphine : Transdermal fentanyl	70 : 1
Oral morphine : Morphine hydrochloride injection	3 : 1
Oral morphine : Morphine suppository	3 : 2
Transdermal fentanyl : Fentanyl injection	1 : 1

Table 2 Patient backgrounds

	Patients treated at home	Inpatients
Number of patients (male/female)	18 (13/5)	69 (44/25)
Age Mean ± standard deviation	75.4 ± 11.2 years	73.8 ± 10.7 years
Equivalent oral morphine (mg) Mean ± standard deviation	94.7 ± 80.9	114.9 ± 172.7
Primary disease	Multiple myeloma in 1 patient Lung cancer in 1 patient Gastric cancer in 2 patients Colorectal cancer in 8 patients Pancreatic cancer in 4 patients Biliary tract carcinoma in 1 patient Ovarian cancer in 1 patient	Lung cancer in 8 patients Esophageal cancer in 6 patients Gastric cancer in 17 patients Colorectal cancer in 9 patients Pancreatic cancer in 6 patients Biliary tract carcinoma in 7 patients Hepatocellular carcinoma in 2 patients Cervical cancer in 2 patients Breast cancer in 2 patients Prostate cancer in 2 patients Others cancer in 8 patients

Mann-Whitney *U*-test. Chi square test. (N.S.)

ルは有意に改善しており、疼痛コントロールは良好であった ( $p = 0.037$ , Table 5). 薬剤指導を行っている在宅訪問がん患者の主介護者の年齢は、 $58.2 \pm 13.5$ 歳であった。家族構成としては、介護者が同居していない独居患者が3症例、介護者が高齢者の患者は7症例、日中独居の患者が3症例、その他5症例で、約半数の症例が独居高齢者であったり、患者、介護者ともに高齢であったりすることが判明した。在宅訪問がん患者が在宅で過ごした平均日数は、 $37.6 \pm 11.4$ 日であった。

## 考 察

今回の調査研究より、在宅訪問がん患者では定期的与薬ができないために疼痛コントロールが悪化した。入院がん患者では内服困難が、それぞれ主な理由となり、オピオイドローテーションが行われていたことが明らかとなった。痛みが増悪した在宅訪問がん患者では、眠っていたので後で飲ませようと思い忘れてしまった、多忙のため服用させるのを忘れてしまったなど、介護者側に問題のある事例が認められた。現在入院がん患者に対しては、薬剤師も薬剤管理指導や緩和ケアチームのメンバーとして関与している。レスキューが不十分で疼痛コントロール不良な患者に対して1日に複数回の患者訪問を行うことで除痛ができた症例、配薬されても服用を忘れている患者に看護師と協力して服用時間に患者訪問し確実に服用させることで除痛ができた症例、剤形変更が必要と思われる患者やオピオイドの副作用対策が不十分な患者には医師へ処方変更を依頼した症例など、薬剤師は医師、看護師、他のスタッフとともにチーム医療を通じ疼痛管理に関与している。そのため、入院がん患者では医療従事者の頻回に及ぶ介入により

**Table 3** Reasons for opioid rotation

Reason	Patients treated at home	
	Inpatients	home
Became unable to orally ingest	1	22
Increased pain	0	8
Adverse effect	0	5
It's impossible to give medicines regularly for caretakers	5	0

Chi square test. ( $p < 0.01$ )

**Table 4** Patients treated at home  
Opioid types before and after opioid rotation and variation in pain scale

	Opioid type		Pain scale	
	Before opioid rotation	After opioid rotation	Before opioid rotation	After opioid rotation
Patient 1	Oral oxycodone	Transdermal fentanyl	1	0
Patient 2	Oral morphine	Transdermal fentanyl	5	1
Patient 3	Oral oxycodone	Transdermal fentanyl	4	1
Patient 4	Oral oxycodone	Transdermal fentanyl	3	2
Patient 5	Oral oxycodone	Transdermal fentanyl	0	0
Patient 6	Oral oxycodone	Transdermal fentanyl	2	0

Wilcoxon  $t$ -test. ( $p < 0.05$ )

**Table 5** Patients treated at hospital  
Variation in pain scale before and after opioid rotation

	Pain scale			Pain scale			Pain scale	
	Before opioid rotation	After opioid rotation		Before opioid rotation	After opioid rotation		Before opioid rotation	After opioid rotation
Patient 1	3	3	Patient 13	3	3	Patient 25	4	4
Patient 2	0	0	Patient 14	1	1	Patient 26	2	4
Patient 3	0	0	Patient 15	0	0	Patient 27	2	3
Patient 4	0	0	Patient 16	3	1	Patient 28	3	1
Patient 5	0	0	Patient 17	3	1	Patient 29	4	2
Patient 6	1	3	Patient 18	3	4	Patient 30	4	2
Patient 7	4	2	Patient 19	3	4	Patient 31	3	2
Patient 8	4	2	Patient 20	0	0	Patient 32	4	2
Patient 9	3	3	Patient 21	2	1	Patient 33	3	3
Patient 10	1	1	Patient 22	1	1	Patient 34	3	3
Patient 11	1	1	Patient 23	1	1	Patient 35	2	2
Patient 12	4	3	Patient 24	2	2			

Wilcoxon  $t$ -test. ( $p < 0.05$ )

コンプライアンスが維持されることで、疼痛コントロールが良好に維持したのに対し、在宅訪問がん患者では、医療従事者の訪問回数、時間帯にも制限があるため、介護者側のさまざまな事情により定期的与薬ができずに疼痛コントロールの悪化が認められる症例の存在が明らかとなった。在宅訪問がん患者のオピオイドローテーションでは、内服薬がすべて貼付剤へ変更されていた。この結果は、貼付剤が内服薬に比べ患者や介護者の日常生活へ支障を来たさなかつたり、介護者への負担が少なかつたりするという報告と一致しているものと考えられる<sup>10)</sup>。当院が位置する長野県北部の保健医療圏（第二次医療圏）は、65歳以上の人口割合が29.0%であり、長野県全体の同値26.2%を上回る高齢者の多い地域である（2009年10月現在<sup>11)</sup>。このような地域では、いわゆる老老介護や、独居患者も多く、介護者が毎日訪問できないケースのあることも判明した。したがって、貼付剤は3日に1度の交換でも薬効が維持されることから、高齢者が多い本地域では有効性の高い薬剤であると考えられる。しかし、貼付剤の使用に対してFood and Drug Administrationは、的確な指導や管理に配慮し、投与量の設定には患者ごとの個別対応が必要であると提言している<sup>12)</sup>。そこで、当院在宅訪問薬剤師も貼付剤の使用にあたっては、カレンダーに貼付剤を貼り替える日時を記入し間違いを減らす工夫をしたり、患者や家族に対して電話で貼付を確認した。さらに、他の訪問看護スタッフが訪問する際には、貼付剤の貼り替えの有無や貼付状況を確認しその結果を担当薬剤師に報告するよう依頼するなど、患者の生活環境に応じた個別対応に努めた。このような介入の結果、在宅訪問がん患者と入院がん患者の間でオピオイド使用量に差が認められず、入院がん患者と同様に十分量のオピオイドが安全に在宅訪問がん患者にも投与されていたものと考えられた。今回の調査研究では、在宅訪問がん患者が在宅で過ごす日数は平均約5週間と短い期間であった。しかし、この間にオピオイドが安全に投与されることにより、在宅で患者が平穏な時間を過ごせることの意義は大きい。薬剤師は服薬アドヒアランスを良好に維持できるよう常に考え、患者に介入していかなければならない<sup>13, 14)</sup>。当地域では、訪問看護ステーションが介入する患者は高齢者が多く、理解力不足や自立度が低下していることが少なくない。当院は診断群分類包括評価導入病院であり、在院日数も限られている。退院後の在宅で過ごされる日数も約5週間と短い中で、患者本人の服薬アドヒアランスを良好に維持する介入が困難な症例もあり、そのような症例には主介護者が重要になると考えられる。したがって今後は、退院後にオピオイドローテーションをすることによって、患者や介護者に新たな負担を強いることを最小限にするよう、病院薬剤師は入院中から患者が在宅訪

問に移行することも念頭に、家族背景などを加味した投薬支援準備が必要である。主介護者と面会するなどし、どのような薬剤がその家族にとって扱いやすく負担にならないかを考慮することで、十分な疼痛コントロールが発揮できる薬剤の選択を主治医に提案することが重要である。当院では訪問看護スタッフと情報を共有し介入をしてきたが、家族の費用負担の関係もあり、訪問回数にも限界がある。そこで、薬剤師が主体となり、地域のデイサービススタッフやヘルパーを対象に在宅訪問がん患者への服薬支援に関連した講演会を開催し、地域連携を充実させる取り組みも必要であるとする。

今後、在宅訪問薬剤管理指導に従事する薬剤師は、終末期がん患者が苦痛なく療養生活を送れるよう、オピオイドの使用環境に配慮しなければならない。

## 文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：国民の終末期に関する意識調査。 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/dl/s1212-6c.pdf>, 2009年12月16日アクセス。
- 2) 中村重敏. 痛みの評価尺度－VAS, NRS, McGill pain questionnaire, face scale－. 理学療法 2006; 23: 67-73.
- 3) 的場元弘, 国分秀也, 外須美夫. オピオイドの使い方 2004; 28: 545-554.
- 4) **Berdine HJ and Nesbit SA. Equianalgesic dosing of opioids. J. Pain Palliat. Care Pharmacother. 2006; 20: 79-84.**
- 5) **Souter KJ and Fitzgibbon D. Equianalgesic dose guidelines for long-term opioid use: Theoretical and practical considerations. Seminars in Anesthesia. Periop. Med. Pain 2004; 23: 271-280.**
- 6) **Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. Br. J. Cancer 2001; 84: 587-593.**
- 7) **Watanabe S, Pereira J, Hanson J, et al. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: A retrospective study. J. Pain Symptom. Manage. 1998; 16: 323-326.**
- 8) デュロテックMTパッチ製品インタビューフォーム. 2008年7月作成（第1版）, ヤンセンファーマ株式会社.
- 9) 松澤美香. 新たな経皮吸収型オピオイド製剤の開発～デュロテックMTパッチ～. BIO Clinica 2008; 23: 76-81.
- 10) **Ahmedzai S and Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life. J. Pain Symptom. Manage. 1997; 13: 254-261.**
- 11) 長野県ホームページ：市町村別・年齢3区分別人口及び各比率。 [http://www3.pref.nagano.jp/toukei1/jinkou/nenrei/data/2110/A\\_2\\_27\\_H21.xls](http://www3.pref.nagano.jp/toukei1/jinkou/nenrei/data/2110/A_2_27_H21.xls), 2009年12月16日アクセス。
- 12) **Kristina Wichman and David U. Overdose a risk of transdermal patch in diverse settings. CPJ/RPC, September/October 2005, Vol. 138, No. 7.**
- 13) 片岡智美, 篠道弘. 【アドヒアランス 自発的服薬を助ける患者支援】：アドヒアランス向上のための支援の実例がん疼痛. 薬事 2008; 50: 417-421.
- 14) 高崎潔子, 志賀 徹, 鎗田貞子. 在宅服薬指導の実例 薬剤師から見た解決すべき問題特定とその検討. 癌と化療 2008; 35: 91-93.

## Current State and Problems of Opioid Administration in Terminal-Stage Cancer Patients Treated at Home

Yasushi TAKIZAWA<sup>\*1</sup>, Sadahiko SHIMOEDA<sup>\*2</sup>, Satomi NISHIZAWA<sup>\*1</sup>, and Shin OHTA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>Iiyama Red Cross Hospital Department of Pharmacy,  
226-1 Iiyama, Iiyama 389-2295, Japan

<sup>\*2</sup>Tokyo University of Pharmacy and Life Science Department of Pharmaceutical Health  
Care and Science,  
143-1 Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

**Abstract:** To clarify problems concerning opioid administration in terminal-stage cancer patients who receive treatment at home and to improve pharmaceutical management by hospital pharmacists visiting such patients, compliance regarding the use of opioids and opioid rotation were surveyed. Reasons for opioid rotation in terminal-stage cancer patients differed between patients at home and inpatients ( $p = 0.000$ ). It was clarified that selecting drugs which are easy to handle and place no burden on caretakers is necessary to maintain favorable compliance at home. There was no significant difference in the opioid dose at the time of death between patients at home and inpatients ( $p = 0.573$ ), suggesting that pharmacists' intervention promotes the safe use of opioids and maintenance of favorable pain control, even by medical facilities not specialized in home health care for terminal-stage cancer patients.

**Key words:** opioid, opioid rotation, terminal-stage cancer patients treated at home, caretakers, pharmaceutical management by hospital pharmacists visiting