

[短 報]

## 肺がん終末期におけるモルヒネ持続投与の実施状況調査

中島 誠<sup>\*1, \*2, \*3</sup> 加藤 達雄<sup>\*4</sup> 杉山 正<sup>\*3</sup><sup>\*1</sup> 鹿児島市医師会病院薬剤部<sup>\*2</sup> 独立行政法人国立病院機構 長良医療センター薬剤科<sup>\*3</sup> 岐阜薬科大学実践社会薬学<sup>\*4</sup> 独立行政法人国立病院機構 長良医療センター呼吸器内科

(2014年9月12日受理)

**【要旨】** 肺がんの終末期における病態を把握し、必要とされる緩和ケアを考察するために、モルヒネの持続投与の実施状況を調査した。肺がんで死亡した103名のうち、34名の終末期患者にモルヒネの持続投与が実施された。呼吸困難感に対する使用は23名で有効率は39.1%、疼痛に対する使用は15名で有効率は46.7%であった。有効症例における効果発現時の平均投与量は、呼吸困難感に対しては1.03 mg/h、疼痛に対しては0.61 mg/hであった。疼痛に対する有効症例は、効果不明瞭症例と比較して死亡までの日数が長い傾向が認められた。呼吸困難感をきたした症例は、酸素飽和度も低下していることが認められた。本研究結果から、肺がん終末期におけるモルヒネの持続投与は、身体的苦痛を緩和するうえで有効である場合があることが示唆された。

キーワード：モルヒネ，肺がん，終末期

## 緒 言

肺がんは、本邦において最も死亡者数が多い悪性疾患である<sup>1)</sup>。末期がん患者の2/3～3/4には痛みが発現するとされている<sup>2)</sup>が、肺がんはさらに、腫瘍による気道閉塞、悪性胸水等により呼吸困難感をきたしやすい病態でもある<sup>3)</sup>。モルヒネは、がん性疼痛に対して有用な薬剤であり、呼吸困難感に対しても無作為比較試験において有用性が確認されていることから、<sup>4, 5)</sup> 選択されることが多い。

肺がんは死亡者数の多いがん種であるものの、本邦での終末期におけるモルヒネの使用状況に関する報告は、きわめて少数である<sup>6)</sup>。本研究では、肺がんの終末期の病態を把握し、必要とされる緩和ケアについて考察することを目的として、長良医療センター（以下、当院）で終末期を迎えた肺がん患者に持続投与されたモルヒネの使用状況を詳細に調査した。その結果、若干の有用な知見を得たので報告する。

## 方 法

## 1. 調査項目

2010年1月から2011年12月に当院呼吸器内科で死亡した肺がん患者を対象として、患者背景、モルヒネ持続投与開始前のオピオイドの使用状況、モルヒネ持続投与の投与量、有効性、投与期間を診療録より後方視的に調査した。有効性は、診療録に記載された医師記録、薬剤管理指

導記録、看護記録上で、患者からの聞き取りや医療スタッフの観察により、症状改善が認められた旨の記載をもって評価した。

得られたデータは、患者個人が特定されないよう匿名化した。本研究の実施と結果の公表については、当院倫理委員会の承認を得た（24-17）。

## 2. 統計解析

連続変数の比較について、関連のある2群間の比較ではpaired *t*-testを用いた。関連のない2群間の比較では、正規分布の検定を行ったうえでMann-Whitney's *U*-testを用いた。3群間の比較については一元配置分散分析を用いた。説明変数の比較についてはFischer's exact probability testを用いた。有意水準は5%とし、統計ソフトはStatcel2（オーエムエス出版）を用いた。

## 結果および成績

## 1. 患者背景

患者背景を表1に示す。調査期間内に肺がんで死亡した患者103名のうち、34名（33.0%）に対して終末期にモルヒネが持続投与されており、投与方法としては持続皮下注が多かった。平均年齢は68.0歳であり、男性の比率が高かった。モルヒネの持続投与開始時に、88.2%の患者に酸素が投与されていた。また、モルヒネが持続投与された患者の38.2%では、酸素飽和度が90%未満であった。非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、抗不安薬の使用患者はそれぞれ、58.8%、29.4%、23.5%であった。

## 2. モルヒネ持続投与開始前のオピオイドの使用状況

モルヒネ投与開始前のオピオイドの使用状況を表2に

表1 患者背景

| 症例数                               | 34                       |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 投与方法<br>(皮下注/静注/皮下注→静注)           | 29/4/1                   |
| 年齢(歳)                             | 68.0 ± 9.9 <sup>*1</sup> |
| 性別(男性/女性)                         | 28/6                     |
| 組織分類(%)<br>(小細胞がん/腺がん/扁平上皮がん/その他) | 32.4/38.2/23.5/5.9       |
| 臨床病期(%) (IV期/III期/不明)             | 94.1/2.9/2.9             |
| 遠隔転移あり(%)                         | 70.6                     |
| 肺切除歴あり(%)                         | 2.9                      |
| 化学療法実施歴あり(%)                      | 88.2                     |
| 酸素投与あり(%) <sup>*2</sup>           | 88.2                     |
| 酸素飽和度90%未満(%)                     | 38.2                     |
| 非ステロイド性抗炎症薬の使用あり(%)               | 58.8                     |
| ステロイドの使用あり(%)                     | 29.4                     |
| 抗不安薬の使用あり(%)                      | 23.5                     |

<sup>\*1</sup> 平均値±標準偏差。

<sup>\*2</sup> 非侵襲的陽圧呼吸器の使用(1名)を含む。

表2 モルヒネ持続投与と開始前のオピオイドの使用状況

|   |                           |
|---|---------------------------|
| モルヒネ持続投与と開始前24時間以内にオピオイドが使用されていた患者数                           | 23                        |
| モルヒネ持続投与と開始前24時間以内にオピオイドが定時投与 <sup>*1</sup> されていた患者数          | 18                        |
| モルヒネ持続投与と開始前24時間以内に使用されたオピオイドの割合(%)                           |                           |
| 徐放性モルヒネ錠  | 2.9                       |
| 速効性モルヒネ内用液  | 20.6                      |
| モルヒネ坐剤  | 2.9                       |
| 徐放性オキシコドン錠  | 26.5                      |
| 速効性オキシコドン散  | 32.4                      |
| フェンタニル貼付剤   | 20.6                      |
| コデインリン酸塩散   | 8.8                       |
| アヘンアルカロイド・アトロピン配合注射液  | 20.6                      |
| モルヒネ持続投与と開始前24時間以内に使用されたオピオイドの経口モルヒネ換算量(mg/day) <sup>*2</sup> | 56.2 ± 68.4 <sup>*3</sup> |

<sup>\*1</sup> 徐放性経口モルヒネ製剤, 徐放性経口オキシコドン製剤, フェンタニル貼付剤。

<sup>\*2</sup> 経口モルヒネ60mg = 経口オキシコドン40mg = フェンタニルテープ2mg = デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ4.2mg = コデインリン酸塩360mg = オピオイド注射液6mlとして換算。

<sup>\*3</sup> 平均値±標準偏差。

示す。モルヒネ持続投与と開始前24時間以内にオピオイドを使用していた患者数は23名で、18名にはオピオイドが定時に投与されていた。内訳としては、徐放性オキシコドン錠が最も多く、26.5%であった。患者1名あたりのモルヒネ持続投与と開始前24時間以内に使用されたオピオイドの経口モルヒネ換算量の平均値±標準偏差は、56.2 ± 68.4mgであった。

### 3. モルヒネ持続投与の臨床効果

モルヒネ持続投与の使用理由と臨床効果を表3に示す。呼吸困難感に対する使用が最も多く、23名に使用されていた。次に疼痛に対する使用が多く、15名に使用されていた。呼吸困難感に対しては9名に効果が認められ、有

表3 モルヒネ持続投与の臨床効果

| 使用理由                  | 呼吸困難感 | 疼痛   | 苦痛  | 不穏  |
|-----------------------|-------|------|-----|-----|
| 患者数 <sup>*1</sup>     | 23    | 15   | 2   | 1   |
| 効果(人)                 |       |      |     |     |
| あり                    | 9     | 7    | 2   | 1   |
| なし                    | 7     | 2    | 0   | 0   |
| 不明                    | 7     | 6    | 0   | 0   |
| 有効率 <sup>*2</sup> (%) | 39.1  | 46.7 | 100 | 100 |

<sup>\*1</sup> 重複理由にてモルヒネ持続投与が実施された症例があった。

<sup>\*2</sup> 各使用理由にて効果があった患者数を、使用患者数で除することにより算出した。

効率は39.1%であった。疼痛に対しては7名に効果が認められ、有効率は46.7%であった。苦痛に対しては2名、不穏に対しては1名に投与され、3名ともに効果が認められた。なお苦痛とは、身の置き所のなさや強度の倦怠感、体のきつさ等の複合的な症状に対して、患者自身が明確に言葉で表現できなかった症状とした。

### 4. モルヒネの投与量と投与期間

本研究の対象患者では、モルヒネの持続投与が開始された全例に、死亡時まで投与が継続された。呼吸困難感および疼痛のそれぞれに対して、モルヒネ持続投与による効果が認められた患者群を有効群、効果が認められなかった患者と効果の判定が診療録の記載から明確に読み取ることができなかった患者をあわせた患者群を、効果不明瞭群とした。また、本研究における効果発現時とは、診療録においてははじめに有効性が確認された時間とした。

呼吸困難感に対する投与量と投与期間を図1に示す。有効群における投与開始時、効果発現時、死亡時のモルヒネの投与量はそれぞれ0.73 ± 0.57mg/h, 1.03 ± 1.21mg/h, 1.31 ± 1.17mg/hであり、3時点の投与量に有意差は認められなかった( $p = 0.502$ , 一元配置分散分析)。また、効果不明瞭群における投与開始時、死亡時の投与量はそれぞれ0.63 ± 0.56mg/h, 0.84 ± 0.64mg/hであり、投与開始時と死亡時の投与量には有意差が認められた( $p = 0.009$ , paired  $t$ -test)。投与開始時、死亡時の投与量については、両群で有意差は認められなかった。投与期間の中央値(範囲)は、有効群が3(1~7)day, 効果不明瞭群が3(1~10)dayであり、両群に有意差は認められなかった。

疼痛に対する投与量と投与期間を図2に示す。有効群における投与開始時、効果発現時、死亡時の3時点のモルヒネの投与量はそれぞれ0.60 ± 0.62mg/h, 0.61 ± 0.62mg/h, 0.81 ± 0.76mg/hであり、3時点の投与量に有意差は認められなかった( $p = 0.802$ , 一元配置分散分析)。また、効果不明瞭群における投与開始時、死亡時の投与量はそれぞれ0.88 ± 0.78mg/h, 1.29 ± 1.44mg/hであり、投与開始時と死亡時の投与量には有意差は認められなかった( $p = 0.217$ , paired  $t$ -test)。投与開始時、死亡時の投

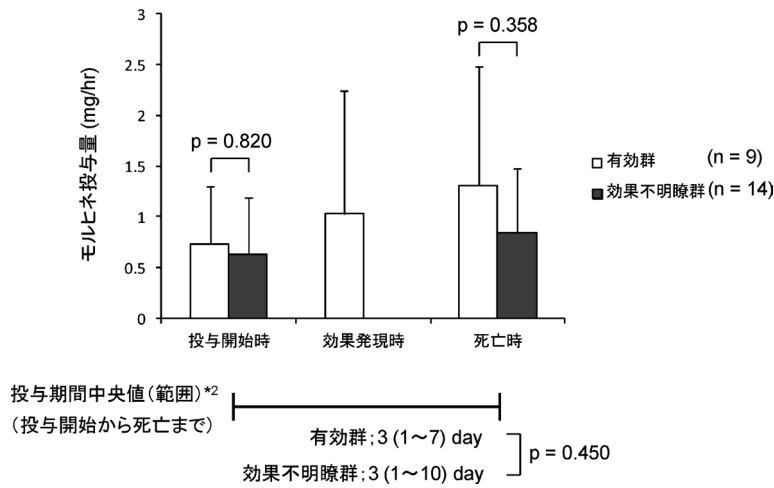


図1 呼吸困難感に対するモルヒネ持続投与の投与量と投与期間. 呼吸困難感に対するモルヒネの持続投与について投与開始時, 効果発現時, 死亡時の投与量をそれぞれ示し, 投与開始時と死亡時には有効群と効果不明瞭群で比較した. エラーバーは標準偏差を示す. また, 投与日数を示し, 有効群と効果不明瞭群で比較した. 比較には Mann-Whitney's *U*-test を用いた. 投与期間は, 投与開始日を1日目として集計した.

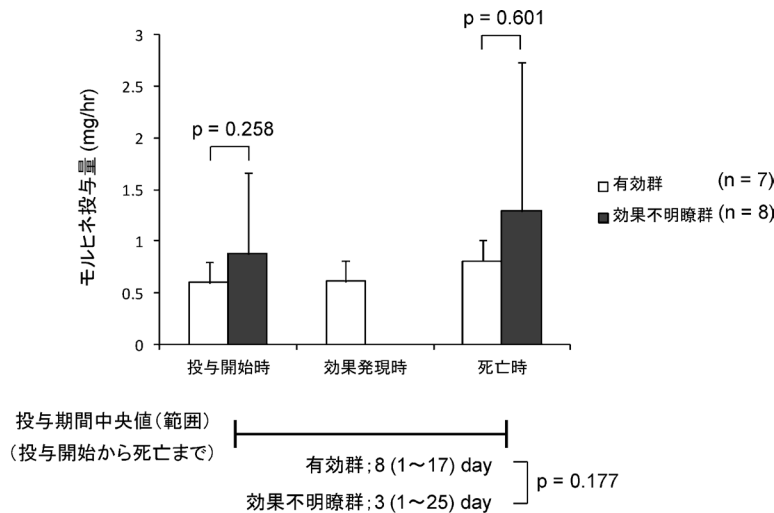


図2 疼痛に対するモルヒネ持続投与の投与量と投与期間. 疼痛に対するモルヒネの持続投与について投与開始時, 効果発現時, 死亡時の投与量をそれぞれ示し, 投与開始時と死亡時には有効群と効果不明瞭群で比較した. エラーバーは標準偏差を示す. また, 投与日数を示し, 有効群と効果不明瞭群で比較した. 比較には Mann-Whitney's *U*-test を用いた. 投与期間は, 投与開始日を1日目として集計した.

与量については, 両群で有意差は認められなかった. 投与期間の中央値は, 有効群が8 (1~17) day, 効果不明瞭群が3 (1~25) dayであり, 両群に有意差は認められなかった.

### 5. モルヒネの使用理由と酸素飽和度の関連

モルヒネの持続投与を行った理由に重複があった患者を除外したところ, 呼吸困難感のみに対して使用した患者は17名, 疼痛のみに対して使用した患者は9名であった. モルヒネ持続投与開始時の酸素投与の実施率は, 呼吸困難感に対してモルヒネを使用した患者では100%, 疼痛に対して使用した患者では55.6%であり, 呼吸困難感に対し

て使用した患者において有意に高かった. モルヒネ持続投与開始時の酸素飽和度が90%未満であった患者の割合は, 呼吸困難感に対してモルヒネを使用した患者では41.2%, 疼痛に対して使用した患者では0%であり, 呼吸困難感に対して使用した患者において有意に高かった (表4).

### 考 察

本研究では, 当院呼吸器内科において肺がんの終末期にモルヒネの持続投与を行った患者を対象として, その背景とモルヒネの投与量, 有効性, 投与期間を詳細に調査した. 本研究では, 調査期間内に肺がんにて死亡した患者103

表4 モルヒネ使用理由と酸素飽和度の関連

| モルヒネ使用理由         | 呼吸困難感             | 疼痛   | p 値 <sup>*1</sup> |
|------------------|-------------------|------|-------------------|
| 患者数              | 17                | 9    |                   |
| 酸素投与あり (%)       | 100 <sup>*2</sup> | 55.6 | 0.008             |
| 酸素飽和度 90% 未満 (%) | 41.2              | 0    | 0.004             |

<sup>\*1</sup> Fischer's exact probability test.

<sup>\*2</sup> 非侵襲的陽圧呼吸器の使用 (1名) を含む。

名のうち 34 名 (33.0%) にモルヒネが持続投与されていた。モルヒネを持続投与した主な理由としては、呼吸困難感に対する使用が 23 名 (22.3%)、疼痛に対する使用が 15 名 (14.6%) であった。加藤らは、1988 年から 1998 年に肺がんで死亡した 36 例のうち 33 例 (91.7%) に疼痛緩和を目的としてモルヒネの持続静注を行い、そのうち 11 例 (30.6%) では呼吸困難感の緩和も目的としていたと報告している<sup>6)</sup>。また報告では、1 日投与量の平均値は 136 mg、投与期間の平均日数は 22 日であった。本研究での全対象患者におけるモルヒネ持続投与の平均日数は 6.3 日であり、死亡時の投与量をもとに換算した 1 日平均投与量は 25.7 mg であった。加藤らの報告と比較して、本研究では、全死亡患者に対するモルヒネの持続投与の実施率が低く、投与期間が短く、投与量が少ないという結果であった。

疼痛に対して使用した場合、効果不明瞭群と比較して、有効群の開始時の投与量は少ない傾向が認められた。当院では、オピオイド未導入患者に対してモルヒネの持続投与を開始する場合、1 日 10 mg を目安に投与量を決定している。したがって、有効群と効果不明瞭群の投与開始時の投与量の差は、オピオイドローテーションを行った患者の投与量の差に起因する。有効群では効果発現時の投与量が開始量とほぼ同等であったことから、モルヒネ持続投与前に少量のオピオイドにて疼痛がコントロールされていた患者は、モルヒネ持続投与の効果が得られやすいと考えられた。一方、呼吸困難感に対して投与した場合の効果発現時の投与量は、開始時より増量されている傾向が認められた。この結果から、呼吸困難感に対して使用する場合は、疼痛に対して使用する場合と比較して初期用量では効果が認められないことがあり、効果が得られるよう速やかに増量されたものと考えられた。しかし、増量を繰り返したにもかかわらず効果が得られない症例もあり、効果不明瞭群では、投与開始時と死亡時の投与量に有意差が生じたものと考えられた。

Temel らは、進行性肺がんに対して早期から緩和ケアを始めることにより、生存期間は有意差をもって 2.7 カ月延長したことを報告している<sup>7)</sup>。本研究では、疼痛に対してモルヒネ持続投与を行った場合、有効群の投与期間は効果不明瞭群と比較して長期である傾向が認められた。日にち単位の差ではあるが、終末期においても、疼痛緩和と生存

期間には何らかの関連がある可能性が考えられた。

本研究において、モルヒネ持続投与の実施理由として多かった呼吸困難感と疼痛に関して、酸素飽和度および酸素の投与状況を比較した。その結果、呼吸困難感に対して使用した患者では、有意に酸素の投与率が高いにもかかわらず、酸素飽和度は著しく低下していた。呼吸困難感とは患者の主観的な訴えであり<sup>8)</sup>、定義上は、酸素飽和度の低下を伴う呼吸不全とは異なる病態であるとされている<sup>3)</sup>。本研究では、呼吸困難感に対してモルヒネの持続投与が 23 名に実施され、酸素飽和度が 90% 以上の患者に対する有効率は 36.4% (12 例中 5 例)、酸素飽和度が 90% 未満の患者に対する有効率は 41.7% (11 例中 4 例) であり、統計学的に有意な差を認めなかった ( $p = 0.567$ , Fischer's exact probability test)。この結果から、呼吸不全が合併した呼吸困難感に対しても、モルヒネの持続投与が奏効する可能性が示唆された。しかし、少数例での調査であるため、今後さらに症例数を増やして再検討を行う必要があると考えられた。

本研究の対象患者のうち 10 名は、投与期間が 24 時間以内であった。現時点では終末期のモルヒネ投与が死期を早めるという明確なエビデンスはないため、生命予後が日にち単位、あるいは時間単位と予測される患者にモルヒネの持続投与を開始する際は、十分な説明を行い理解と同意を得る必要があると考えられた。また、投与開始の決定が家族にゆだねられる場合はとくに、家族の決断により患者の死期を早めてしまったと思わせないように十分に配慮する必要があると考えられた。

本研究の限界として、病態が重篤化した終末期におけるモルヒネ持続投与の有効性を、診療録上の記載から評価したことが挙げられる。本来であれば Numeric Rating Scale 等の数値的な指標にて評価を行うべきであるが、終末期においては、患者が自身の状態を数値で評価することが困難であるケースも多々認められたため、診療録の記載による評価を行った。

疼痛と比較して、呼吸困難感に対するモルヒネの持続投与の使用に関する詳細な報告は少なく、作用機序についても明確になっていない点が多い。明確なエビデンスは少ないものの、中枢性・末梢性の鎮咳作用<sup>9)</sup>、全身の酸素消費量の低下作用<sup>10)</sup>、中枢での呼吸困難の知覚の変化に及ぼす作用や不安の軽減作用<sup>9)</sup> 等が機序として考えられており、モルヒネは呼吸困難感に対しても有用な薬剤である。本研究結果から、肺がん終末期におけるモルヒネの持続投与は、身体的苦痛を緩和するうえで有効である場合があることが示唆された。呼吸困難感に対しては呼吸予備力がある早期からの投与開始を提案する報告もあり<sup>9)</sup>、今後さらに、肺がんの終末期におけるより良い緩和ケアを模索していく必要があると考えられた。

利益相反：なし。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 平成 24 年 (2012) 人口動態統計 (確定数) の概況[cited 2014 JAN11]. [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jjinko/kakutei12/dl/11\\_h7.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jjinko/kakutei12/dl/11_h7.pdf)
- 2) 恒藤 晁. がん性疼痛の薬物療法. 治療 2009; 91: 2400-2405.
- 3) 近藤征史, 堀尾美穂子. 呼吸困難の対処法. 臨と研 2009; 86: 886-889.
- 4) Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2396-2404.
- 5) Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. Ann. Intern. Med. 1993; 119: 906-907.
- 6) 加藤佳子, 加藤 滉, 山川真由美, 他. モルヒネ持続静脈内投与による肺癌終末期の疼痛管理について. 日ペインクリニック会誌 2001; 8: 31-34.
- 7) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 733-742.
- 8) Manning HL and Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1547-1553.
- 9) 石本 修, 森田達也, 角田純一, 他. 終末期患者の呼吸困難の緩和ケア. 呼吸 1997; 16: 1563-1571.
- 10) Santiago TV, Johnson J, Riley DJ, et al. Effects of morphine on ventilatory response to exercise. J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1979; 47: 112-118.

# Survey of Implementation Status of Continuous Morphine Dosing in Patients with Terminal-Phase Lung Cancer

Makoto NAKASHIMA<sup>\*1,\*2,\*3</sup>, Tatsuo KATO<sup>\*4</sup>, and Tadashi SUGIYAMA<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Kagoshima Medical Association Hospital, 7-1, Kamoikeshinmachi, Kagoshima, Kagoshima 890-0064, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Pharmacy, Nagara Medical Center, 1300-7, Nagara, Gifu, Gifu 502-8558, Japan

<sup>\*3</sup> Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4, Daigakunishi, Gifu, Gifu 501-1190, Japan

<sup>\*4</sup> Department of Respiratory Medicine, Nagara Medical Center, 1300-7, Nagara, Gifu, Gifu 502-8558, Japan

**Abstract:** In this study, we surveyed the implementation status of continuous morphine dosing to understand the clinical condition of patients with terminal-phase lung cancer and to consider the palliative care required. Among 103 patients who died of lung cancer, 34 (33.0%) were continuously administered morphine. Twenty-three patients were administered morphine to alleviate respiratory discomfort; the efficacy rate was 39.1%. Fifteen patients were administered morphine to alleviate cancer-related pain; the efficacy rate was 46.7%. In those patients whose pain was alleviated with morphine, the average morphine dose, at the time that efficacy was confirmed, was 1.03 mg/h when used to alleviate respiratory discomfort and 0.61 mg/h when used to alleviate cancer-related pain. After morphine administration was initiated, the patients who experienced alleviated cancer-related pain tended to live longer than the patients whose effect of morphine was ambiguous. Oxygen saturation was lower in those patients who suffered from respiratory discomfort. These results suggest that continuous morphine dosing alleviates respiratory discomfort and cancer-related pain in patients with terminal-phase lung cancer.

**Key words:** morphine, lung cancer, terminal phase