［短　　報］

当院におけるオピオイドの使用量と予後との関係

岩崎　誠　西立野研二

日野原記念ピースハウス病院緩和ケア科

（2018 年 4 月 26 日受理）

［要旨］ 当院に入院した患者のオピオイドの使用状況を明らかにし，オピオイド使用量と予後との関係を検討した．2016 年 4 ～ 9 月に当院に入院し，オピオイドを処方された患者のうち，死亡退院した 78 例を対象とした．死亡直前のオピオイド使用量は平均 76 mg/ 日であった．死亡直前のオピオイド使用量をカットオフ値 60 mg/日で 2 群に分けたところ，予後に有意な差は認めなかった（$p = 0.19$）．ホスピスにおける終末期がん患者において，オピオイド使用量は予後に影響を及ぼさないと考えられた．

キーワード：ホスピス，オピオイド，予後

緒　　言

患者や家族，また医療者がオピオイドの使用により患者の死を早めてしまうのではないか，といった懸念をもつことにより医師がオピオイドの使用や増量を控えた場合，十分な症状コントロールがなされていない可能性がある．オピオイドの使用が予後と関連するのか，といった報告はいくつか散見されるが，倫理的な側面からいずれの報告も後方視的な研究である．国外からの報告が多く，ホスピスや在宅といったさまざまな患者背景で検討されている．我が国からは，急性期病院における肺がん患者を対象として検討したもの[1] や，緩和病棟の入院患者を検討している報告[2] があるが，独立型ホスピスにおける終末期がん患者を対象とした報告は，我々が調査したかぎり国内外を問わず今までに報告されてない．オピオイド使用量と予後との関係は，その内容のために無作為比較試験が倫理的な面から実施不可能であることを考えると，さまざまな患者背景の観点から検討する必要がある．今回我々は，ホスピスに入院した患者のオピオイドの使用状況を明らかにし，死亡直前のオピオイド使用量が予後と相関するかどうかを検証した．

方　　法

2016 年 4 ～ 9 月に当院に入院しオピオイドを処方された患者のうち，死亡退院した 78 例を対象とした．診療録を用いて後方視的に検証した．入院当日に患者の診察を行い，診療情報提供書や画像所見を照らし合わせて痛みの部位や強さを評価した．また，介護者とも面談をして，患者の痛みの経過や変化を把握し，薬剤を使用するにあたっての参考にした．オピオイドの量は，上記の診察に加え，入院前のオピオイド使用量を考慮に入れて担当医が処方した．入院中は，日々の診察に加えて看護師の申し送りの内容やレスキューの使用回数等を考慮に入れ，オピオイドの量を調整した．疼痛コントロールが不十分の場合は，30 ～ 50% の範囲でオピオイドのベース量を増量して対応した．患者によって使用されたオピオイドの種類や用量はさまざまなため，表 1 のオピオイド換算比を用いてモルヒネ内服換算で表記した．オピオイド換算比は施設や診療ガイドラインによっても異なるため，任意の換算比を用いた[1]．死亡直前のオピオイド使用量と，そのオピオイド使用量を処方された日から死亡までの期間が，相関するかどうかを検討した．患者をオピオイド使用量により 2 グループに分けて比較した．一方は，死亡直前のオピオイド使用量が 60 mg/日未満の群と，もう一方は 60 mg/日以上の群である．カットオフ値を 60 mg/日にするにあたっては，以前の報告例を参考にした．Borcovitch ら[3] は，モルヒネの投与量が生存率に影響を及ぼさない，といったことを報告している．彼らの研究では，患者をオピオイド使用量によって分類し，60 mg/日未満の群を低用量群，60 mg/日以上 300 mg/日未満を中等量群と定義している．また，Minami ら[1] も，オピオイド使用量の 60 mg/日をカットオフ値にして，オピオイド使用量と生存率を検証している．自験例においても，実際に投与されたオピオイド使用量を考慮に入れ，また以前の報告例も参考にしたうえで 60 mg/日というカットオフ値を任意に設定し検討を行った．統計解析は分散分析，χ^2 検定を用いた．死亡直前のオピオイド使用量と予後との関係は，Kaplan-Meier 生存曲線，log-lank 検定を用い，解析の結果は危険率 $p < 0.05$ を有意水準として調べた（表 1）．

〈倫理的配慮〉 本研究は，日野原記念ピースハウス病院倫理委員会の承認を得て実施した．患者データは個人情報

問合先：岩崎　誠　神奈川県足柄上群中井町井ノ口 1000-1
日野原記念ピースハウス病院緩和ケア科
E-mail：messagefrommakoto@gmail.com

表 1　オピオイド換算比

オピオイド	等価量
モルヒネ	
経口剤	60 mg/day
坐剤	40 mg/day
注射剤	30 mg/day
オキシコドン	
経口剤	40 mg/day
注射剤	30 mg/day
フェンタニル	
経皮浸透速度	25 μg/h
注射剤	0.6 mg/day
トラマドール	
経口剤	300 mg/day

注）文献 1 より引用.

表 2　オピオイドの使用状況

	入院時	死亡時
オピオイドを使用した患者（例）	39	78
オピオイド使用量（mg/ 日）	35	76
投与経路		
貼付剤（例）	22	58
内服（例）	14	15
持続皮下注射（例）	3	5

保護に十分配慮して管理した.

結　　果

78 例のうち男性は 37 例，女性は 41 例であった．全例が悪性疾患の患者で, 原発部位は多い順に肺 17 例（22％），大腸 8 例（10％），胃 8 例（10％）であった．入院時にすでにオピオイドを処方されていた患者は 39 例（50％）で，平均 35 mg/日であった．内訳は，フェンタニル貼付剤 22 例（56％），内服薬 14 例（36％），持続皮下注射 3 例（8％）であった．死亡直前のオピオイド使用量は平均 76 mg/日（男性 60 mg/日，女性 80 mg/日）であり，内訳は，持続皮下注射 58 例（74％），フェンタニル貼付剤 15 例（19％），内服 5 例（6％）であった（表 2）．表 3 および図 1 は，死亡前のオピオイド使用量が 60 mg/日未満と 60 mg/日以上の 2 群に分けて検討した結果である．年齢，性別，入院期間，死亡直前のオピオイド使用量を処方された日から死亡までの期間，疾患別について，2 群間で有意な差は認めなかった.

表 3　患 者 背 景

	＜ 60 mg/日	≧ 60 mg/日	p 値
患者（例）	36	42	
平均年齢（歳）	78	74	$p = 0.12$
男性 / 女性（例）	20/16	17/25	$p = 0.18$
平均入院期間（日）	19	28	$p = 0.11$
死亡直前のオピオイド使用量を処方された日から死亡までの期間（日）	5	7	$p = 0.12$
原発部位			$p = 0.74$
肺（例）	9	8	
胃（例）	2	6	
大腸（例）	5	3	
膵（例）	3	4	
直腸（例）	2	3	
その他（例）	15	18	

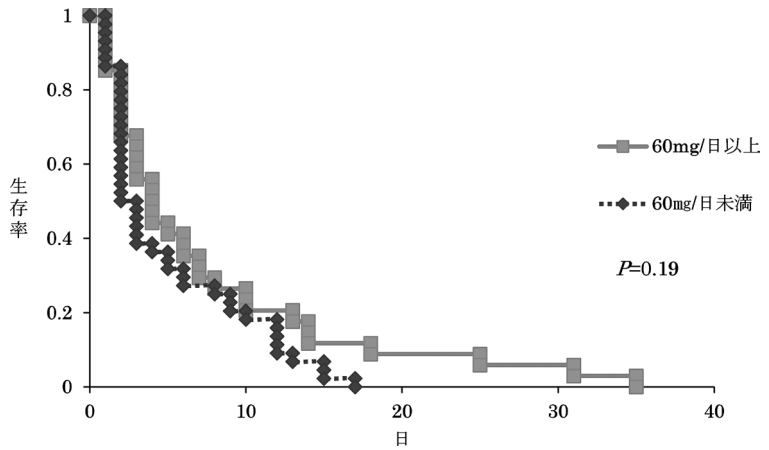

図 1　オピオイド使用量と予後との関係

考　　察

オピオイドは，WHO の疼痛ラダーによると，中等度～強い痛みに対する第一選択薬である．また，呼吸困難においても，オピオイドを使用することで，効果的かつ安全に症状緩和をできる薬剤であると報告されている[4]．しかし，オピオイドに対する偏見や誤解により，本来なら苦痛などの症状緩和目的に治療を受ける適応があるにもかかわらず，オピオイドによる適切な治療がなされてない場合があるといわれている[5]．

オピオイド使用に対する抵抗感は，患者，家族のみではなく，医療者にも及ぶ．患者や家族のオピオイドに対する認識としては，がんの末期や終末期にのみ使用される薬である，オピオイドの使用により死を早めてしまうといったことが報告されている[4]．医師がオピオイドを処方する際の障壁となっている理由としては，患者からの同意が得られない，オピオイドの副作用が懸念される，呼吸抑制のリスクなどが挙げられる[6]．また，オランダからの報告によれば，医師はつらい症状が増悪したときや女性に対してオピオイドを増量したときに，患者の予後を短くしてしまったと捉える傾向があるとしている[7]．

オピオイドの使用と患者の予後については，さまざまな報告がある．オピオイド使用量が多いほうが予後は長くなるといった報告[8]や，一方でオピオイド使用量と予後は相関しないといった報告[1]もある．また，オピオイドの使用量が多いほど予後が短くなるといった報告もなされている[9]．ただ，最近の 2 つのシステマティックレビューに関しては，オピオイドの使用量と予後については相関が認められなかったとしている[10, 11]．

自験例の結果によると，予後の限られている終末期がん患者においては，死亡直前のオピオイド使用量と予後に相関は認めなかった．オピオイドの使用量と予後が相関しないことは，今までの複数の報告とも一致した結果であった[1, 12]．

良好な疼痛コントロールを得るために使用されるオピオイドの用量は，個々の患者によって異なる．もちろん，原疾患の進行度合いも理由の一つだが，オピオイドの吸収，分布，代謝などの薬物動態学的な側面も考えられる[13]．

オピオイド使用量については，自験例においてはやや使用量が少ない傾向にあった．経口モルヒネ換算で 300 mg/日以上内服している患者の割合が 12％[14]，7.7％[2]といった報告に対し，自験例では 2.3％にすぎなかった．

また，死亡直前のオピオイド使用量を 60 mg/日で 2 群に分けて検討したところ，年齢，性別，入院期間，疾患別に対して有意な差は認めなかった．過去の報告のなかには，若年例のほうがよりオピオイドの使用量が多く，また婦人科がんや乳がんで，他の原発部位に対してオピオイドの使用量が多い傾向にあった[14]というものも散見された．患者背景によってオピオイド使用量の傾向が異なる可能性もあり，今後のさらなる検証が必要と考えられた．

今回の検討では，いくつかの制約事項がある．まず，予後に関するその他の因子についての検討がなされていない．特に，予後因子として重要な Karnofsky Performance Status や Palliative Prognostic Index 等についての検討は含まれていない．また，経口モルヒネ換算量を 60 mg/日で分けているが，その 2 群間の患者背景に関する検討も十分ではない．オピオイドを増量した後の，疼痛の客観的な評価（NRS など）が含まれていない．さらに，単施設で後ろ向きの検討であること，症例数が十分に多くはないことが挙げられる．ただ，結果が今までの報告と同様の内容となったことから，オピオイドはホスピスにおける終末期がん患者においても，症状緩和のために適切に増量を行えば，予後を短くする可能性は低いと考えられた．

利益相反：　なし．

文　　献

1) Minami S, Fujimoto K, Ogawa Y, et al. Opioids have no negative effect on the survival time of patients with advanced lung cancer in an acute care hospital. Support. Care Cancer 2015; 23(8): 2245–2254.
2) Morita T, Tsumoda J, Inoue S, et al. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill. J. Pain Symptom. Manage. 2001; 21: 4: 282–289.
3) Bercivitch M and Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service: Should we be afraid of it? Cancer 2004; 101(6): 1473–1477.
4) Lopez-Saca JM and Centeno C. Opioids prescription for symptoms relief and the impact on respiratory function: Update evidence. Curr. Opin. Support. Palliat. Care 2014; 8(4): 383–390.
5) Garcia-Toyos N, Escudero-Carretero MJ, Sanz-Amores R, et al. Preferences of caregivers and patients regarding opioid analgesic use in terminal care. Pain Med. 2014; 15(4): 577–587.
6) Janssen DJ, de Hossen SM, bij de Vatte E, et al. Attitudes toward opioids for refractory dyspnea in COPD among Dutch chest physicians. Chron. Respir. Dis. 2015; 12(2): 85–92.
7) Rurup ML, Borgsteede SD, van der Heide A, et al. Trends in the use of opioids at the end of life and the expected effects on hastening death. J. Pain Symptom. Manage. 2009; 37(2): 144–155.
8) Bengoechea I, Gutierrez SG, Vrotsou K, et al. Opioid use at the end of life and survival in a Hospital at Home unit. J. Palliat. Med. 2010; 13(9): 1079–1983.
9) Portenoy RK, Sibirceva U, Smout R, et al. Opioid use and survival at the end of life: A survey of a hospice population. J. Pain Symptom. Manage. 2006; 32(6): 532–540.
10) Boland JW, Ziegler L, Boland EG, et al. Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. Pain 2015; 156(11): 2152–2163.
11) Lopez-Saca JM, Guzman JL, and Centeno C. A systematic review of the influence of opioids on advanced cancer pa-

tient survival. Curr. Opin. Support. Palliat. Care 2013; 7(4): 424–430.
12) Anon S, kittiphon N, and Thunyarat A. The association between different opioid doses and the survival of advanced cancer patients receiving palliative care. BMC Palliat. Care 2016; 115: 95. DOI 10.1186/s12904-016-0169-5.
13) Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clin. Pharmacokinet. 1986; 11: 87–106.
14) Bercovitch M, Waller A, and Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. Cancer 1999; 86: 871–877.

Different Opioid Doses and Survival of Cancer Patients in the Hospice Population

Makoto IWASAKI and Kenji NISHITATENO

Department of Palliative Care Medicine, Hinohara Memorial Peace House Hospital,
1000–1, Inokuchi, Nakai-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa, Japan

Abstract: Our aim was to find if there was an association between different opioid doses and the survival of the cancer patients admitted to our hospice. A retrospective study was conducted between April 2016 and September 2016. A total of 78 patients were included in this study. The average daily opioid use of each patient was 76 mg (oral morphine equivalent). There were no significant differences in survival between the patients who received different doses of opioids ($p = 0.19$). Opioids have no negative effect on the survival time in a hospice.

Key words: hospice, opioid, survival