

富山医科薬科大学附属病院におけるモルヒネ製剤の使用状況

山之内恒昭, 永田佳恵, 川尻憲行, 三村泰彦, 川上純一,* 足立伊佐雄

Consumption of Morphine Preparations in Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

Tsuneaki YAMANOUCI, Yoshie NAGATA, Noriyuki KAWASHIRI,
Yasuhiko MIMURA, Junichi KAWAKAMI,* and Isao ADACHI
*Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University,
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan*

(Received September 3, 2003; Accepted October 24, 2003)

Morphine is the dominant medication to control cancer pain. Morphine consumption has been increasing each year in many countries including Japan based on the understanding of the WHO report on the treatment of cancer pain. To evaluate the recent and current state of palliative medication for cancer patients in Toyama Medical and Pharmaceutical University (TMPU) Hospital, the amount of and trend in the use of morphine preparations from 1992 to 2001 were investigated. The amount used increased every year to 3.9-fold of that in 1992 at the end of this survey. In particular, the consumption of morphine sulfate sustained-release tablets and morphine hydrochloride injection increased markedly, because both total dose in individual patients and the number of patients treated with high-dose morphine increased. The distribution of the maximum daily dose in TMPU Hospital was similar to that in a specialist hospital in oncology. In conclusion, morphine consumption will increase to achieve better palliative care and to improve quality of life in cancer patients, and therefore appropriate use and regulation of narcotic preparations are necessary.

Key words—cancer pain; morphine; narcotics; World Health Organization; palliative medicine; quality of life

緒 言

がんの痛みはがん患者にとって最も苦痛であり、Quality of Life (QOL) を著しく損なう。1986年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が全世界のがん患者を痛みから解放し、患者のQOLを向上させる目的から公表したWHO方式がん疼痛治療法¹⁾は、現在ではがん患者の標準的な疼痛治療法として世界各国で活用されている。モルヒネ製剤は鎮痛効果に優れ、がん疼痛治療の中心となる医薬品であるが、誤用された場合には依存性を有し、薬物中毒という個人の保健衛生上の問題だけでなく、薬を求めて行う犯罪行為などの社会的な弊害が大きいことから、法律によりその取り扱いが厳しく規制されている。以前はモルヒネに極量があり、経口投与では1日60 mgが極量とされていた。1991年に日本薬局方の改正により極量という項が

削除された。²⁾ 現在では、がん患者の疼痛治療に対してモルヒネを適切に使用した場合には、耐性や精神依存もほとんど見られず、麻薬中毒の問題は生じないとされている。¹⁾ しかし、極量が設定されていたことにより極量を超える量の使用をためらったり、モルヒネの使用に関していまだに誤解を持った医療従事者が存在するために、がん患者の痛みの消失に必要なモルヒネの量は患者ごとに大きく異なるにもかかわらず、モルヒネが本来の有効性を発揮しない少ない量で使用されたりすることで望ましい効果が得られていないケースも数多く見られる。

厚生労働省は医療関係者を対象とした医療用麻薬の適正使用の講習会を1995年から開催し、疼痛緩和療法におけるモルヒネの積極的な使用を推奨し、医療機関における廃棄の方法や、麻薬処方せんへの取り扱いの規制を緩和するなど法律改正も含めて、現在までに医療用麻薬がより使用しやすい環境の整備も行われてきた。

日本においてはWHO方式がん疼痛治療法の普

富山医科薬科大学附属病院薬剤部
e-mail: kawakami-tym@umin.ac.jp

及により、モルヒネ製剤の使用量は年々増加している。³⁾ 富山医科薬科大学附属病院（当院）におけるモルヒネ製剤の使用量については、院内製剤として使用していたモルヒネ坐剤の使用量も併せて 1994 年に報告を行ったが、⁴⁾ その後も麻薬の年間報告から使用量はさらに増加している。本研究では、当院のがん疼痛治療の普及状況を検討するために、当院におけるモルヒネ製剤の使用量について調査し、さらに日本国内及び世界各国の使用量との比較について考察した。

方 法

麻薬年間報告書、麻薬処方せん及び麻薬請求票に基づき、当院において採用しているモルヒネ製剤である硫酸モルヒネ徐放錠、塩酸モルヒネ散、塩酸モルヒネ坐剤、硫酸モルヒネ徐放性坐剤⁵⁾（院内製剤）及び塩酸モルヒネ注の 5 種類について、1992 年度から 2001 年度までの 10 年間における使用量を調査した。なお年度の期間は、麻薬の年間報告に準じて前年の 10 月 1 日から当年の 9 月 30 日までとした。また、当院でのモルヒネ製剤使用量を日本国内と欧米諸国での使用量³⁾と比較した。増加率は調査初年度の使用量に対する各年度の使用量の割合とした。さらに、1996 年度と 2001 年度の当院における硫酸モルヒネ徐放錠と塩酸モルヒネ注の剤型別使用量、診療科別使用量、患者 1 人当たりの 1 日最大投与量及び患者 1 人当たりの総投与量について調査した。当院の病床数は 612 床で、2001 年度における延べ外来患者数は約 28 万人、延べ入院患者数は約 20 万人であった。当院における診療科に関して、内科の専門は第 1 内科が代謝・内分泌、免疫・膠原病、呼吸器内科、第 2 内科が循環器、腎・高血圧、脳神経内科、第 3 内科が消化器、血液、心療内科で、外科の専門は第 1 外科が心臓血管、小児循環器、呼吸器一般外科、第 2 外科が消化器、乳腺内分泌、小児外科である。2 群間での比較についての統計解析としては student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

結 果

1. モルヒネ製剤の年度別使用量 当院におけるモルヒネ製剤の年度別使用量を Fig. 1 に示した。モルヒネ製剤使用量は 1999 年度と 2000 年度で

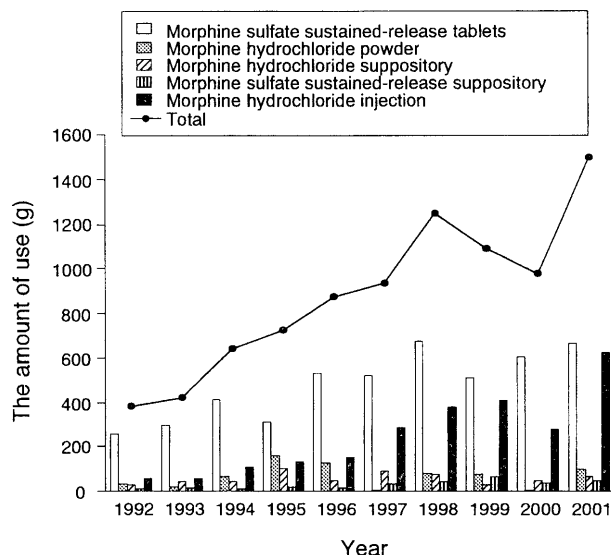


Fig. 1. The Annual Amount of Use of Morphine Preparations in TMPU Hospital

は前年度に比べて減少したが、その他の年度では前年度に比べて増加し、調査年度内では全般的に増加傾向を示した。総使用量は調査開始年度である 1992 年度に比べて 1996 年度では 2.3 倍、2001 年度では 3.9 倍に増加した。剤型別では、使用量が最も多い硫酸モルヒネ徐放錠は 1992 年度に比べて 1996 年度では 2.1 倍、2001 年度では 2.6 倍に使用量が増加した。硫酸モルヒネ徐放錠について使用量が多い塩酸モルヒネ注は 1992 年度に比べて 1996 年度では 2.7 倍、2001 年度では 11.1 倍と、使用量の増加が顕著であった。

当院と日本におけるモルヒネ製剤の年度別使用量を Fig. 2(a) に、主な欧米諸国における 1 日当たりのモルヒネ製剤の年度別使用量 (g/100 万人) を Fig. 2(b) に示した。当院における使用量は日本の使用量と同様に年々増加傾向を示したが、1998 年度、1999 年度、2001 年度の増加率は全国平均の増加率を 30% 以上上回っていた。1992 年度に比べて 2001 年度では当院の使用量は 3.9 倍、日本の使用量は 2.9 倍に増加した。

また日本における 1 日当たりのモルヒネ使用量 (g/100 万人) は年々増加しており、イタリア、ロシアに比べて多く、ドイツとほぼ同等に増加していた。一方、カナダ、オーストラリア、アメリカなどと比較するとその増加率は低く、特に使用量の多いカナダ、オーストラリアに比べると 2000 年度にお

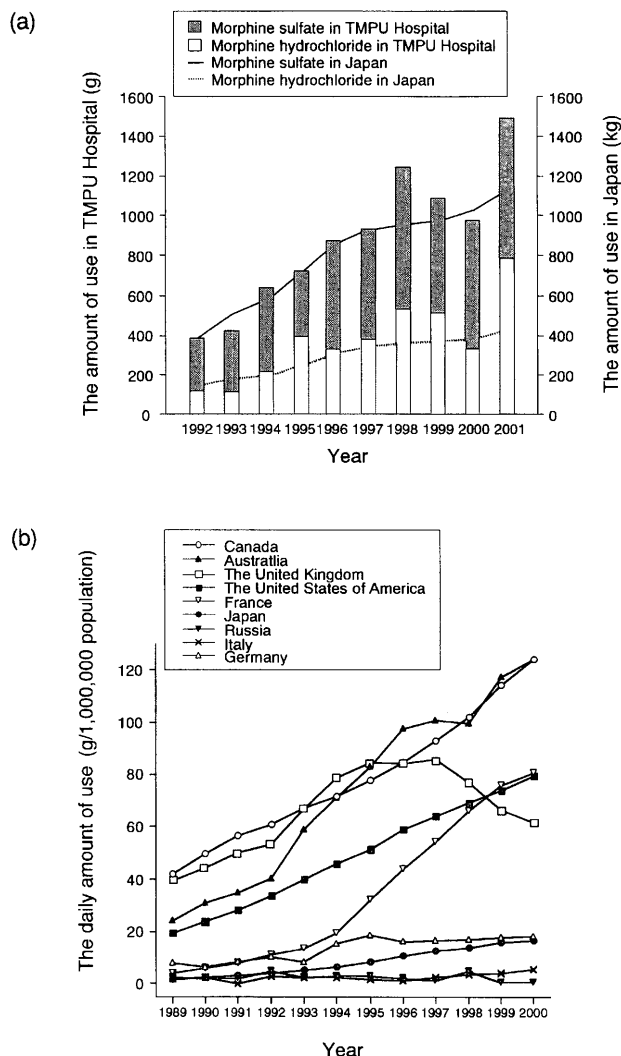


Fig. 2. Comparison between (a) TMPU Hospital and Japan, and (b) 8 Western Countries and Japan on the Amount of Use of Morphine Preparations

ける1日当たりの使用量は約1/7であった。また、フランスでは1994年度まではドイツと同様な使用量であったが、1995年度以降は急激に使用量が増加してアメリカと同レベルに達していた。イギリスでは1995年度まではカナダと同様に使用量が増加しているが1998年度以降は減少していた。

2. 当院の1996年度と2001年度におけるモルヒネ製剤使用量の比較

2-1. 外来・入院患者における剤型別使用量
外来・入院別のモルヒネ製剤の使用患者数を Fig. 3 (a)に、使用量を Fig. 3 (b)に示した。1996年度と2001年度ともにモルヒネ製剤使用の中心は入院患者であり、使用患者数の約90%を、使用量の約80%を入院患者が占めた。1996年度に比べて2001年

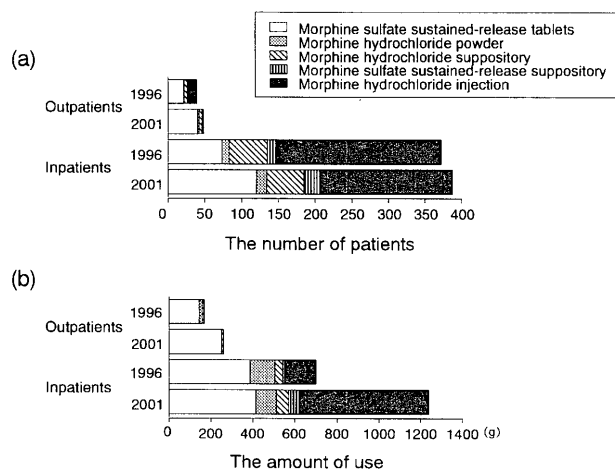


Fig. 3. Comparison between Outpatients and Inpatients on the Use of Morphine Preparations in TMPU Hospital in 1996 and 2001

(a) The number of patients, and (b) the amount of use.

度では、使用患者数及び使用量は増加しているが、外来・入院の比率はほとんど変化していなかった。外来患者のモルヒネ製剤の使用はそのほとんどが硫酸モルヒネ徐放錠であり、他の製剤ではそのほとんどが入院患者に使用されていた。入院患者における塩酸モルヒネ注の使用量は1996年度に比べて2001年度では4.1倍と顕著に増加した。1996年度、2001年度ともに硫酸モルヒネ徐放錠と塩酸モルヒネ注の使用患者及び使用量の割合が高かったため、以後の詳細な検討はこの2剤形について行った。

2-2. 診療科別使用量 硫酸モルヒネ徐放錠の診療科別使用量を Fig. 4 (a)に、塩酸モルヒネ注の診療科別使用量を Fig. 4 (b)に示した。硫酸モルヒネ徐放錠を50g以上使用した診療科は、1996年度では外来の産科婦人科、入院の第2外科と泌尿器科、2001年度では外来の泌尿器科、入院の第1内科、第2外科及び泌尿器科であった。塩酸モルヒネ注を50g以上使用した診療科は、1996年度では入院の産科婦人科、2001年度では入院の第2外科、産科婦人科、耳鼻咽喉科及び泌尿器科であった。硫酸モルヒネ徐放錠と塩酸モルヒネ注ともに第2外科、産科婦人科、耳鼻咽喉科、泌尿器科などの外科系の診療科での使用量が多かった。

2-3. 投与量 患者1人当たりの硫酸モルヒネ徐放錠の1日最大投与量の分布とその平均を Fig. 5 (a)に、塩酸モルヒネ注の1日最大投与量の分布とその平均を Fig. 5 (b)に示した。硫酸モルヒネ徐放

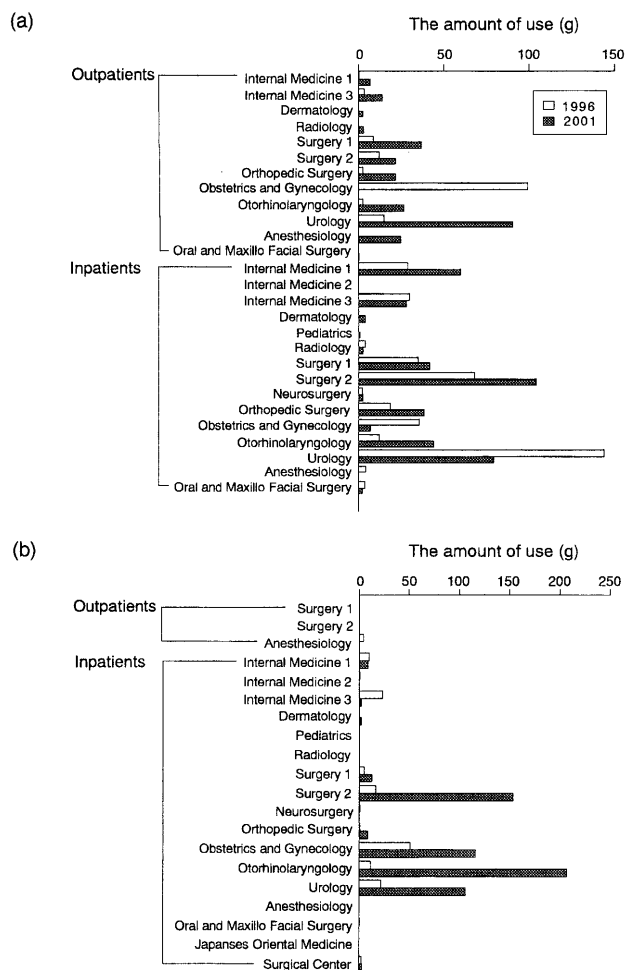


Fig. 4. The Use of (a) Morphine Sulfate Sustained-Release Tablets, and (b) Morphine Hydrochloride Injection in Each Clinical Department in TMPU Hospital in 1996 and 2001

錠の1日最大投与量は180 mg以下が1996年度では89.1%，2001年度では86.3%とほぼ同様であり，また1日最大投与量の平均にも有意差はなかった．その投与量のピークは1996年度では30 mgから2001年度では60 mgに増加し，特に1日最大投与量が500 mgを超える患者が増加した．一方，塩酸モルヒネ注の患者1人当たりの1日最大投与量は30 mg以下が1996年度で71.4%，2001年度で65.2%と多く，年度間において1日最大投与量の平均に差はなく，分布も同様なパターンを示したが，特徴的なこととして2001年度では1日最大投与量が500 mgを超える患者数が増加した．

硫酸モルヒネ徐放錠の患者1人当たりの総投与量とその平均を Fig. 6(a)に，塩酸モルヒネ注の患者1人当たりの総投与量とその平均を Fig. 6(b)に示

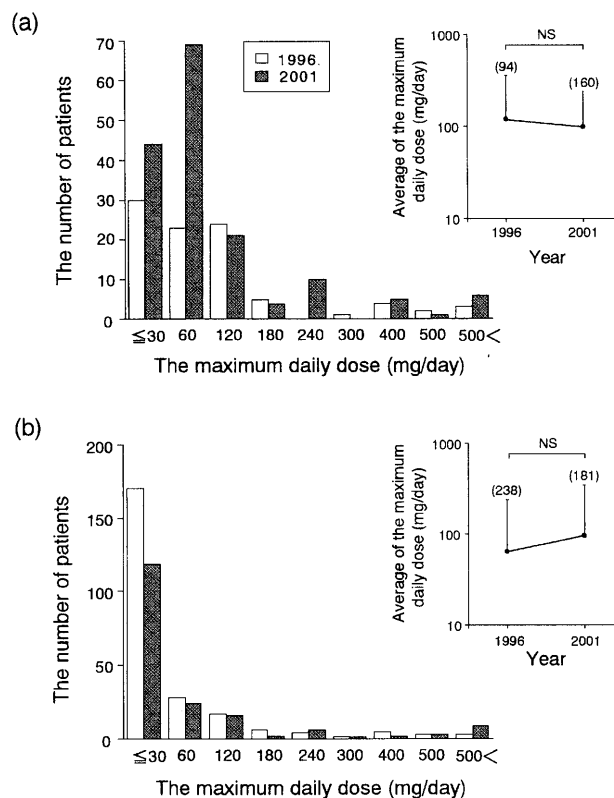


Fig. 5. The Maximum Daily Dose of (a) Morphine Sulfate Sustained-Release Tablets, and (b) Morphine Hydrochloride Injection in TMPU Hospital in 1996 and 2001

The insets present average of the maximum daily dose (mean \pm SD). The numerical data in parentheses present the number of patients.

した．硫酸モルヒネ徐放錠の患者1人当たりの総投与量は1996年度と2001年度との間では顕著な差はみられず，総投与量の平均にも有意差はなかった．塩酸モルヒネ注の患者1人当たりの総投与量は1996年度に比べて2001年度では25 gを超える量での投与患者数が増加し，総投与量の平均も1996年度では0.63 gから2001年度では3.42 gと有意に増加した．

2-4. モルヒネ製剤大量投与患者 当院におけるモルヒネ製剤の1日最大投与量が1 gを超える患者を Table 1 に示した．モルヒネ製剤の1日最大投与量が1 gを超える患者は1996年度の2名から，2001年度では5名に増加し，このうちの2名は総使用量が100 gを超えていた．また，モルヒネ製剤の大量投与患者は1診療科に限定されておらず，第2外科，産婦人科，耳鼻咽喉科，泌尿器科などの外科系の診療科に分散していた．

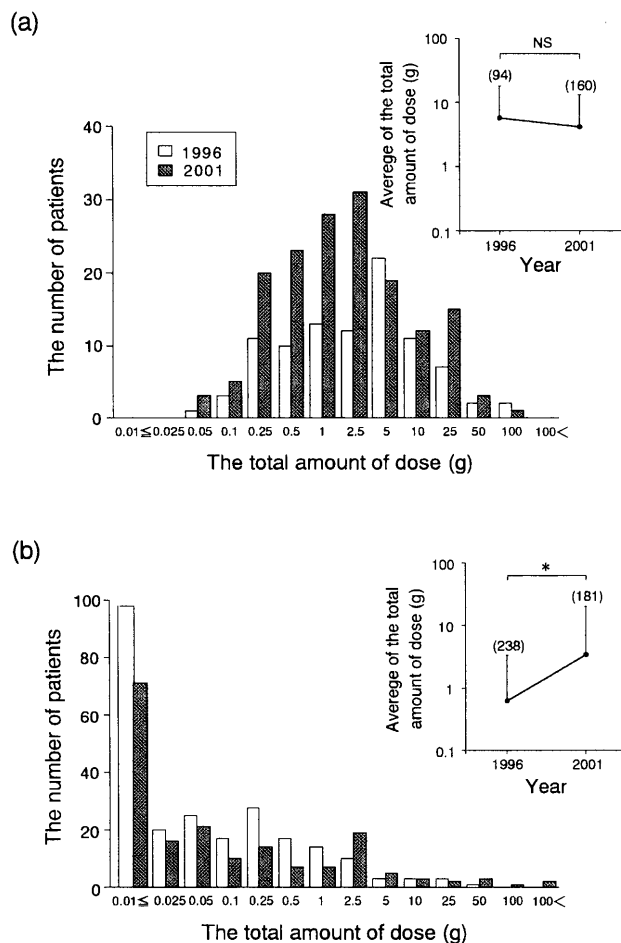


Fig. 6. The Total Amount of Dose of (a) Morphine Sulfate Sustained-Release Tablets, and (b) Morphine Hydrochloride Injection in TMPU Hospital in 1996 and 2001

The insets present average of the total amount of dose (mean \pm SD, * p < 0.05). The numerical data in parentheses present the number of patients.

考 察

モルヒネはがん疼痛治療において中心となる薬剤であり、疼痛緩和に対する WHO 方式がん疼痛治療法の普及に伴ってその使用量は年々増加している。日本においては、各学会、厚生労働省の末期医療の講習会などでがん疼痛及びその治療法が取り上げられ、モルヒネを主体としたがん疼痛治療法が普及しており、医療用モルヒネの消費量も年々増加している。WHO は、医療用モルヒネの大部分ががん疼痛治療に使われていることから、各国における年間のモルヒネ消費量の推移が各国の疼痛治療改善の程度を示す指標であるにとらえている。¹⁾ 緩和医療に早くから取り組んでいる先進諸外国と比べると、日本の単位人口当たりのモルヒネ使用量は 2000 年度においても約 1/7 と少なく、日本でのがん疼痛成績は徐々に改善してきているがまだ十分と言える状況ではないと考えられる。がん専門病院である全国の成人病・がんセンター施設の末期状態の患者における除痛率は 60% 未満で、また教育機関である大学病院における除痛率も約 50% と低く、日本での疼痛治療成績は改善の余地を大きく残していると言われている。^{6,7)}

当院におけるモルヒネ製剤の使用量は、日本国内での使用量と同様に増加し、1998 年度、1999 年度、2001 年度は日本の使用量増加率を大きく上回っていた。モルヒネ製剤は激しい疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛という薬効から推測されるように、当院においてもその使用患者数及び使用量は入院患者が

Table 1. The Patients Treated with High Dose of Morphine Preparations in TMPU Hospital

Year	Age	Sex	Clinical department	Outpatient or inpatient	Diagnosis	Morphine preparations	Maximum daily dose (mg/day)	Total dose (g)
1996	42	Female	Obstetrics and Gynecology	Outpatient	Endometrial cancer	Morphine sulfate sustained-release tablets	1800	99.3
			Obstetrics and Gynecology	Inpatient		Morphine hydrochloride injection	2000	29.9
	56	Male	Urology	Inpatient	Prostatic cancer	Morphine hydrochloride injection	1200	9.2
2001	71	Male	Oral and Maxillo Facial Surgery	Inpatient	Lip cancer	Morphine hydrochloride powder	1800	34.1
	49	Female	Obstetrics and Gynecology	Inpatient	Cervical cancer	Morphine hydrochloride injection	1000	23.7
	60	Female	Otorhinolaryngology	Inpatient	Hypopharyngeal cancer	Morphine hydrochloride injection	1200	38.2
	57	Male	Otorhinolaryngology	Inpatient	Hypopharyngeal cancer	Morphine hydrochloride injection	1200	150.5
	57	Male	Surgery 2	Inpatient	Pancreatic cancer	Morphine hydrochloride injection	2200	132.4

ほとんどを占めた。外来患者においては使用のほとんどが硫酸モルヒネ徐放錠で、その他の製剤は入院患者に使用されていた。これは硫酸モルヒネ徐放錠が1日1回—2回の経口投与という使用の簡便性のためと考えられる。1996年度に比べて2001年度では、その使用量は1.7倍に増加しているが、中でも塩酸モルヒネ注の使用量増加の比率が大きく、第2外科、産婦人科、耳鼻咽喉科及び泌尿器科の入院患者での使用量が大幅に増加した。この増加は塩酸モルヒネ注の患者1人当たりの総投与量が増加し、大量に使用する患者が増加したことが大きな要因であり、当院においてもがん疼痛治療が普及してきていることが示唆された。

また、がん専門病院である淀川キリスト教病院ホスピスにおいて経口モルヒネの1日投与量が60 mg以下で除痛される患者は53%、120 mg以下では75%、180 mg以下では87%と報告されている。⁸⁾ 当院における1996年度の硫酸モルヒネ徐放錠の1日最大投与量は60 mg以下57.6%、120 mg以下83.7%、180 mg以下89.1%と、同様な分布パターンを示した。

がん患者においては、疼痛を早期に除去し苦痛の少ない状態で治療を行うことによりQOLの改善が期待できる。がん疼痛治療は患者のQOL向上における重要な要素の1つであり、今後もさらにモルヒネ製剤の重要度は増加していくものと予想される。現在では、モルヒネ製剤には様々な剤形や規格があり、使用しやすくなってきている。さらに、合成麻薬であるフェンタニルの貼付剤も発売され、モルヒネの代替薬として使用されるようになり、がん疼痛

における薬剤の選択肢が広がった。当院においても、がん患者の疼痛を緩和し、QOLを改善するために麻薬製剤の使用量が今後も増加することが予測される。麻薬製剤の鎮痛効果を有効かつ最大限に利用するために、がん疼痛治療に薬剤師が積極的に関わっていく必要がある。具体的には個々の患者に応じた製剤の選択、投与量の調整、副作用の予防及び発現時の対処方法など、モルヒネの適正使用に際してチーム医療の一員としての薬剤師の果たす役割は益々重要となってくる。

REFERENCES

- 1) World Health Organization, "Cancer Pain Relief," 2nd ed., World Health Organization, Geneva, 1996.
- 2) Japanese Pharmacopoeia XII, Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, April 1991.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Compliance and Narcotics Division, "Outline of Regulation and Statistics of Narcotics and Stimulants," Tokyo, October 2002.
- 4) Kobayashi F., Yasui T., Adachi I., Horikoshi I., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **20**, 560–563 (1994).
- 5) Kanamoto I., Zheng N. X., Ueno M., Koizumi T., Adachi I., Horikoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1883–1886 (1992).
- 6) Hiraga K., *Pain Clinic*, **20**, 479–484 (1999).
- 7) Hiraga K., Takeda F., *Jpn. J. Palliat. Med.*, **1**, 134–142 (1999).
- 8) Ono T., Tsuneto S., *Antibiot. Chemother.*, **16**, 2141–2146 (2000).