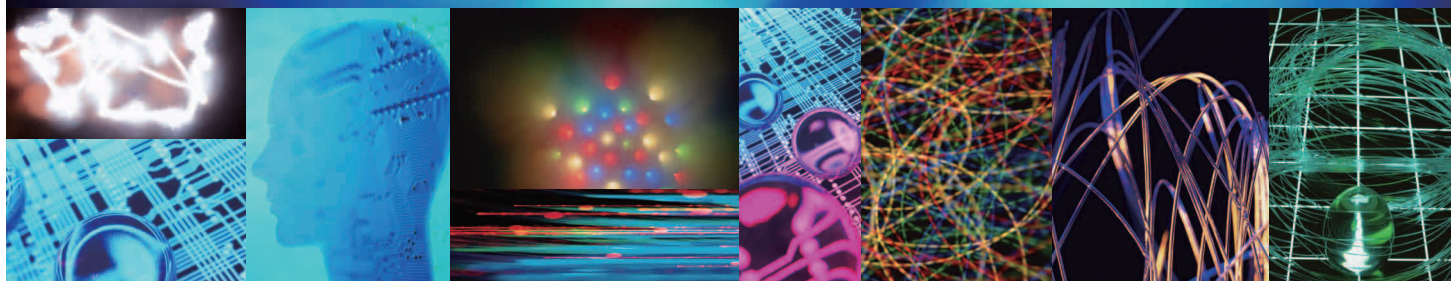


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **42**

2025年7月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

がん患者における訪問診療移行後の薬剤負荷に関する実態調査： 単施設後方視的研究

餅原 弘樹¹，藤田 健二²，沖崎 歩³，長谷川 要⁴，古賀 友之¹，川口 崇⁵ …… 1

- 1 医療法人社団いぶきの森 のぞみの花クリニック
2 シドニー大学 医学・健康学部 Kolling 医学研究所
3 有限会社くすり堂 4 東京薬科大学 薬学部
5 東京薬科大学 臨床評価学教室

症例報告

経口モルヒネ開始後、尿閉となりフェンタニル貼付剤への スイッチングにより改善した1症例

田中 祐介 …… 8

自治医科大学附属さいたま医療センター 薬剤部



がん患者における訪問診療移行後の 薬剤負荷に関する実態調査： 単施設後方視的研究

餅原弘樹^{1,†}, 藤田健二², 沖崎 歩³
長谷川 要⁴, 古賀友之¹, 川口 崇⁵

Hiroki Mochihara^{1,†}, Kenji Fujita², Ayumi Okizaki³
Kaname Hasegawa⁴, Tomoyuki Koga¹, Takashi Kawaguchi⁵

Survey on Drug Burden After Transition to Home Care Among Cancer Patients: A Single-Center Retrospective Study

Abstract

This study seeks to investigate drug burden at the start of home medical care and afterward using the Drug Burden Index (DBI) and to explore the relationship between DBI scores and the use of specialized palliative care before the initiation of home medical care. The subjects were patients with cancer aged 65 years or older who received home medical care at Nozomi-no-Hana Clinic between September 2019 and February 2021. The patients' DBI scores were calculated at the start of care and when their prescription content was altered within the subsequent 28 days. A total of 105 patients (75.5%) had a DBI>0 at the start of care, of whom 25 (23.8%) showed a decrease in their DBI scores within 28 days. The rate of specialized palliative care utilization before the initiation of home medical care was nearly identical between the two groups. Although the DBI scores were high at the start of home medical care for patients with cancer, no association was observed between the DBI scores and the use of specialized palliative care before the initiation of care.

Key words

Drug Burden Index, polypharmacy, older people, home palliative care, specialized palliative care

要旨和訳

本研究の目的は訪問診療開始時やその後の薬剤負荷を薬物負荷指数 (Drug Burden Index: DBI) を用いて調査し、DBI スコアと訪問診療開始前の専門的緩和ケア利用との関係性を探索することである。対象は2019年9月～2021年2月にのぞみの花クリニックの訪問診療を受けた65歳以上のがん患者とし、診療開始時とその後28日間の処方内容が変化した時点でのDBIを算出した。診療開始時のDBIスコアが0を超える患者は105名(75.5%)であり、このうち診療開始後28日間にDBIスコアが低下した患者は25名(23.8%)、低下しなかった患者は80名(76.2%)であった。この2群の診療開始前の専門的緩和ケア利用率は同程度であった。がん患者における訪問診療開始時のDBIスコアは高値であったが、診療開始前の専門的緩和ケアの利用有無とDBIスコアには関連を認めなかった。

キーワード 薬物負荷指数, ポリファーマシー, 高齢者, 在宅緩和ケア, 専門的緩和ケア

[受付: 2025年1月27日 受理: 2025年4月12日]

1 医療法人社団いぶきの森 のぞみの花クリニック Nozominohana Clinic

2 シドニー大学 医学・健康学部 Kolling 医学研究所 Kolling Institute, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney and the Northern Sydney Local Health District, Sydney, NSW, Australia

3 有限会社くすり堂 Kusuridou Pharmacy

4 東京薬科大学 薬学部 School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

5 東京薬科大学 臨床評価学教室 Department of Clinical Assessment, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

† Corresponding author

緒言

がん患者はがん治療のみならず、疼痛をはじめとした身体症状や精神症状、併存疾患に対し多くの薬物療法を受ける。なかにはこれらの薬物療法に対して支持療法を要する場合もあり、使用する薬剤数はさらに増加する。この多剤併用の傾向は積極的ながん治療の有無¹⁾、病院や在宅といった療養の場に関わらず報告があり²⁾、ポリファーマシーとして問題視されている。ポリファーマシーは転倒や認知機能低下³⁾、せん妄の原因となりうるため⁴⁾、本人だけでなく家族の負担といった側面からもがん患者の療養に支障をきたすことがある。多剤併用の中でも、鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤はこれらのリスクが高まることが知られており、特に注意を要する⁵⁾。こうした薬剤がもたらす身体への負担を評価するために、薬剤数だけではなく薬理作用を反映した指標が求められ、その一つとして薬物負荷指数 (Drug Burden Index: DBI) が挙げられる。DBI は Hilmer らによって開発された指標であり、高齢者における鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤の1日投与量をもとに算出される^{6,7)}。ポリファーマシーは定量的指標として使用薬剤数が用いられるが、内服薬だけでなく外用薬や注射薬を含んだ報告⁸⁾もありどの薬剤を合算して指標とするかは統一されていない。一方、DBIは使用された薬剤数をカウントするのではなく薬剤ごとの用量を考慮する特徴を有している。また国ごとの1日最低用量を参照して算出するため各国の承認用量に応じた評価が可能である。DBI \geq 1の場合は高負荷とされ⁹⁾、先行研究において転倒・再入院・死亡等のアウトカムと相関があると報告されている¹⁰⁾。DBI対象薬はがん患者の症状マネジメントに必要な薬剤が多く該当するものの、本邦においてもDBIと身体機能や認知機能との相関¹¹⁾、フレイルやQuality of Life (QOL)の低下との相関¹²⁾が示唆されている。在宅緩和ケアにおいても、自宅看取りとなった患者242名のうち死亡前7日以内に強オピオイド製剤を使用していた患者は約5割、抗不安・睡眠・鎮静薬を使用していた患者は4割との報告があり、DBI対象薬は最後まで症状マネジメントに使用される¹³⁾。在宅医療へ移行するがん患者がこうしたリスクにどの程度曝露されているのかを、その使用薬剤数に関わらず明らかにすることができる指標としてDBIに着目した。

さらに、訪問診療へと移行するがん患者のDBIと関連しうる属性として訪問診療開始前の専門的緩和ケアの利用有無が挙げられる。専門的緩和ケアを利用した患者は、症状マネジメントに要するオピオイド製剤や向精神薬の使用により薬剤負荷が増加することもあるが、処方内容の見直しにより今後の療

養に必要な薬剤のみに整理され薬剤負荷が低下する可能性も考えられる。

そこで本研究は、がん患者の訪問診療移行後の薬剤負荷の実態を明らかにするため、訪問診療へ移行直後のDBIスコア、訪問診療開始後のDBIスコアの変化、訪問診療移行前の専門的緩和ケアの利用有無と訪問診療開始後のDBIスコアの関連について評価した。

方法

研究デザインと対象

本研究は単施設研究であり診療録から後方視的にデータを収集し解析を行なった観察研究である。2019年9月～2021年2月の期間に、のぞみの花クリニック(以下、当院)にて訪問診療を開始し診療情報提供書により患者情報が明らかな患者のうち、65歳以上のがん患者139名を対象とした。観察期間は訪問診療開始から28日間とした。

調査項目

・患者背景

訪問診療開始時における年齢、性別、専門的緩和ケアの状況、生活状況、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、がん種、治療状況、定時薬として処方された薬剤情報(薬剤数、薬剤名、剤形、規格、用法用量)を診療録より抽出した。専門的緩和ケアの状況は、緩和ケア病棟からの退院、一般病棟での緩和ケアチームの介入、緩和ケア外来への通院のいずれかに該当する場合を「該当あり」とした。治療状況は診療情報提供書より、積極的ながん治療を全く行っていない場合を「全くの未治療」、訪問診療開始時点で化学療法を継続している場合を「化学療法中」、積極的な治療が終了している場合を「治療終了」とした。定時薬として処方されていた薬剤数は訪問診療開始時および訪問診療開始後28日目までに処方変更があった時点のデータを収集した。薬剤数はポリファーマシーに関する諸外国の報告を参考に5剤を区切りとしてデータを収集した¹⁴⁾。

・薬剤の負荷

薬剤の負荷はDBIを用いて評価した。DBIは鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤の負荷量を定量化する指標であり、Dを薬剤の1日使用量、 σ を国内の添付文書上に記載されている1日最低用量としたときに、 $DBI = \sum (D/D + \sigma)$ により求められる(表1)。つまり1剤以上のDBI対象薬の減量や中止によりDBIスコアは低下する。DBI対象薬は頓用薬を除外した薬剤であり内服薬の他に外用薬や注射薬も含む。DBI対象薬のリストは、はじめに田中ら

表1 DBI算出例

薬剤名	用法	1日量 (D) (mg)	1日最低用量 (σ) (mg)	鎮静・抗コリン作用の有無	単一のDBI
オキシコドン徐放錠10mg	1日2回12時間毎	20	10	鎮静作用	0.67
ナルデメジントシル酸塩錠0.2mg	1日1回朝食後	0.2	0.2	無し	0
ロキソプロフェンNa錠60mg	1日3回毎食後	180	180	無し	0
ラベプラゾールNa腸溶錠10mg	1日1回朝食後	10	10	無し	0
オランザピン口腔内崩壊錠2.5mg	1日1回眠前	2.5	10	鎮静・抗コリン作用	0.20
全DBIの合算値					0.87

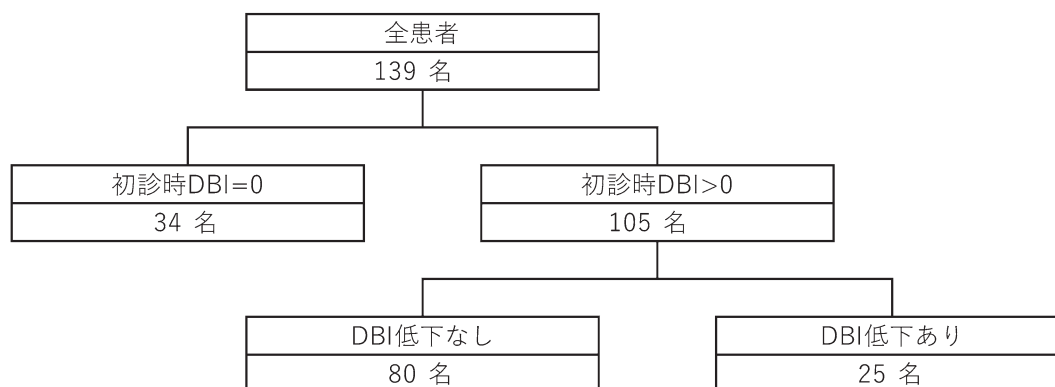


図1 DBIスコアに着目した対象患者の内訳

の先行研究¹²⁾により同定された薬剤、全424種類を用いた。さらに、先行研究以降に本邦にて承認された薬剤について対象患者に処方されていた薬剤をAnatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC分類)により薬効薬理作用を評価し、鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤を研究者間で同定の上DBI対象薬として追加した。本研究の対象患者に処方されていた61成分のDBI対象薬を(付録)に示す。

統計解析

主要評価項目として、訪問診療開始時のDBIスコアが0を超える患者群のうち訪問診療開始後28日までにDBIスコアが1度でも低下した患者の割合を推定した。次いで、訪問診療開始前の専門的緩和ケア利用の有無による群間比較を行った。また、副次評価項目としてDBIスコアが1度でも低下した患者としていない患者について、訪問診療開始時の患者背景を比較した。収集した患者情報の要約には記述統計を用いた。主要評価項目における患者割合の点推定および区間推定値を算出した。群間比較では割合の差と信頼区間を算出した。それぞれの算出にはSAS OnDemand for Academics (Release: 3.8.1)を用い、有意水準は5% (両側確率)とした。

倫理的配慮

本研究は東京薬科大学の人を対象とする医学・薬学並びに生命科学系研究倫理審査の承認を得て実施された(人医-2022-002)。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、得られた個人情報には個人が特定されないように匿名化に配慮した。

結果

対象患者は65歳以上のがん患者139名であり、平均年齢は79.3歳(標準偏差: ±7.2)、女性55名(39.6%)であった。訪問診療開始時の使用薬剤数は5剤以上が91名(65.5%)、5剤未満が48名(34.5%)であった。DBIスコアに着目した対象患者の内訳を図1に示す。訪問診療開始時にDBIスコアが0を超える患者は105名(75.5%)であり、このうち専門的緩和ケアの利用がなかった患者は59名(56.2%)と、同ケアを利用した患者群46名(43.8%)を上回る割合であった(表2)。DBIの中央値は0.89(四分位範囲: 0.50-1.31)であり、そのうち高負荷とされるDBIスコアが1以上の患者は44名(42.0%)であった(表3)。

訪問診療開始時に使用されていたDBI対象薬のうち上位5剤はオキシコドン、トラマドール、プレガバリン、クエチアピン、ヒドロモルフォンであった。また、訪問診療開始後に減量または中止されたDBI対象薬の上位5剤はトラマドール、プロクロルペラジン、オキシコドン、プレガバリン、コデイン、メトクロプラミドであった。訪問診療開始後に新規処方されたDBI対象薬のうち上位5剤はハロペリドール、ミダゾラム、モルヒネ、ヒドロモルフォン、フェンタニルであった(表4)。

訪問診療開始時DBIスコアが0を超える患者において、訪問診療移行後28日までにDBIスコアが1度でも低下した患者は25名であり、その割合は23.8%(95%CI: 16.0-33.1%)であった。この25名の

表2 患者背景

調査項目	分類	診療開始時	診療開始時	合計	
		DBI=0 n=34	DBI>0 n=105		
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	82.5(±7.6)	78.3(±6.8)	79.3(±7.2)	
年齢区分(%)	75歳未満	6(17.6)	34(32.4)	40(28.8)	
	75歳以上80歳未満	6(17.6)	28(26.7)	34(24.5)	
	80歳以上85歳未満	11(32.4)	24(22.9)	35(25.2)	
	85歳以上	11(32.4)	19(18.1)	30(21.6)	
性別(%)	女性	16(47.1)	39(37.1)	55(39.6)	
専門的緩和ケアの状況(%)	無し	26(76.5)	59(56.2)	85(61.2)	
生活状況(%)	独居	4(11.8)	6(5.7)	10(7.2)	
	同居家族あり	26(76.5)	91(86.7)	117(84.2)	
	施設入所	4(11.8)	8(7.6)	12(8.6)	
ECOG PS(%)	0	3(8.8)	0(0.0)	3(2.2)	
	1	11(32.4)	35(33.3)	46(33.1)	
	2	5(14.7)	27(25.7)	32(23.0)	
	3	7(20.6)	22(21.0)	29(20.9)	
	4	8(23.5)	21(20.0)	29(20.9)	
がん種(%)	肺	4(11.8)	25(23.8)	29(20.9)	
	乳房	1(2.9)	4(3.8)	5(3.6)	
	頭頸部	2(5.9)	9(8.6)	11(7.9)	
	腎	2(5.9)	6(5.7)	8(5.8)	
	肝胆膵	13(38.2)	20(19.0)	33(23.7)	
	大腸	6(17.6)	15(14.3)	21(15.1)	
	婦人科	1(2.9)	4(3.8)	5(3.6)	
	泌尿器	3(8.8)	11(10.5)	14(10.1)	
	血液	1(2.9)	4(3.8)	5(3.6)	
	脳	0(0.0)	1(1.0)	1(0.7)	
	その他	1(2.9)	6(5.7)	7(5.0)	
	治療状況(%)	全くの未治療	9(26.5)	15(14.3)	24(17.3)
		化学療法中	3(8.8)	8(7.6)	11(7.9)
治療終了		22(64.7)	82(78.1)	104(74.8)	
初診時の使用薬剤数(%)	5剤未満	24(70.6)	24(22.9)	48(34.5)	
	5剤以上10剤未満	10(29.4)	59(56.2)	69(49.6)	
	10剤以上15剤未満	0(0.0)	19(18.1)	19(13.7)	
	15剤以上	0(0.0)	3(2.9)	3(2.2)	

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

DBI : Drug Burden Index

表3 訪問診療開始時 DBI>0 の患者の DBI 変化

調査項目	分類	DBI低下なし	DBI低下あり	合計
		n=80	n=25	n=105
診療開始時DBI	平均値(標準偏差)	0.81(0.43)	1.38(0.30)	0.95(0.47)
	中央値(最小,最大)	0.75(0.04,2.33)	1.42(0.67,1.90)	0.89(0.04,2.33)
診療開始時DBI(%)	0.5未満	11(13.8)	0(0.0)	11(10.5)
	0.5以上1.0未満	48(60.0)	2(8.0)	50(47.6)
	1.0以上1.5未満	15(18.8)	13(52.0)	28(26.7)
	1.5以上	6(7.5)	10(40.0)	16(15.2)

訪問診療開始時と最小時の DBI スコアの差を算出すると、平均値は 1.38 から 0.87 へ 0.51 ポイント減少した。また、この 25 名の患者のうち 11 名 (44.0%)

が訪問診療移行前に専門的緩和ケアの利用があった。一方、訪問診療移行後 28 日までに DBI スコア低下がなかった 80 名の患者のうち 35 名 (43.8%) は

表4 DBI対象薬の内訳(上位5種類)

診療開始時に処方されていたDBI対象薬		診療開始後に減量または中止されたDBI対象薬		診療開始後に新規処方されたDBI対象薬	
薬剤名	被処方人数	薬剤名	被処方人数	薬剤名	被処方人数
オキシコドン	22	トラマドール	7	ハロペリドール	10
トラマドール	17	プロクロルペラジン	6	ミダゾラム	9
プレガバリン	13	オキシコドン	4	モルヒネ	9
クエチアピン	10	プレガバリン	4	ヒドロモルフォン	8
ヒドロモルフォン	10	コデイン	3	フェンタニル	5
		メトクロプラミド	3		

DBI : Drug Burden Index

表5 訪問診療開始前の専門的緩和ケア利用の有無による群間比較

DBI低下の有無	専門的緩和ケア利用の有無			専門的緩和ケアありの割合の差* 割合の差の95%信頼区間
	専門的緩和ケア利用なし	専門的緩和ケア利用あり	合計	
DBI低下なし	45 (56.3)	35 (43.8)	80	0.25
DBI低下あり	14 (56.0)	11 (44.0)	25	-22.04~22.54

※ : DBI低下あり - DBI低下なし

DBI : Drug Burden Index

訪問診療移行前に専門的緩和ケアの利用があった。専門的緩和ケアの利用がある患者の割合の差 (DBIスコアの低下がある患者-DBIスコアの低下がない患者) は0.25% (95%CI: -22.04-22.54%) であり差は認められなかった (表5)。

考察

本研究ではがん患者における薬剤負荷をDBIを用いて定量化し、訪問診療移行前の専門的緩和ケア利用との関係性を調査した。患者は訪問診療開始時点において鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤による高負荷状態であり、診療開始時にDBIスコアが0を超える患者の割合は、訪問診療開始前に専門的緩和ケアを受けていない患者群の方が、同ケアを受けている患者群よりも高かった。また、訪問診療開始後のDBIスコアの低下はそれ以前の専門的緩和ケアの利用有無とは関連が見られなかった。

本研究の対象は訪問診療へ移行したがん患者であり、ADLの低下や身体症状、精神症状等により単独での通院が困難な者であった。本邦における先行研究では85歳以上のADL自立~要支援1の対象389名においてDBIスコアが0を超える患者割合は3割強でありそのほとんどのDBIスコアが0.5と報告されている¹²⁾。また、オーストラリアにおける先行研究では、75歳以上の入院患者2000名において退院時のDBIスコアが0を超える患者割合は5割強でありその平均値は0.46と報告されている¹⁵⁾。研究間の単純な比較はできないが、本研究の対象患者はDBI対象薬による有害事象に、より注意を要する状

態であると考えられる。本研究では定時投与されている薬剤についてDBIを算出したが、がん患者においてはレスキューとして用いられるオピオイド製剤の影響を無視できないため、本対象患者はさらに高い薬剤負荷にさらされている可能性がある。

本研究では、訪問診療移行後、早期に薬物療法に関する評価や有害事象に関する連携職種への注意喚起を要する対象として、DBIスコアが0を超える患者のスコア変化に着目し、その変化指標を診療開始時のDBIスコアと最小時のDBIスコアの差として評価した。これによるとDBIスコアの平均値は0.5以上の値で低下していた。DBIスコアが0.5である場合に各国で承認された最少用量での使用を意図することから、在宅緩和ケアに関わる医師は少なくとも1剤以上のDBI対象薬の減量や中止に関与したと解釈できる。実際に減量や中止となったDBI対象薬はオピオイド鎮痛薬やプロクロルペラジン、メトクロプラミドが多く、オピオイドスイッチングや支持療法薬の中止が影響していると考えられる。その一方で新規に処方されたDBI対象薬もまたオピオイド鎮痛薬、向精神薬、制吐薬が多く、これらは症状マネジメントに汎用される薬剤である。患者の症状マネジメントにDBIスコアが上昇する薬剤選択を要する場合もあり、DBIスコアが低下する処方変更が必ずしも有効とは言い切れない。DBIはスコア低下を目的とした介入ではなく、その時点で患者がどの程度の有害事象のリスクに曝露されているのかを評価するために用いられる。つまり、患者の症状マネジメントに必要なDBI対象薬による副作用への注意喚起を多職種で共有し、不必要なDBI対象薬を減らすアプローチが重要である。

患者が専門的緩和ケアを利用することで、これまでのがん治療やそれに伴う支持療法、がん治療とは無関係な慢性疾患に対する薬物療法や潜在的に不必要な処方整理され、DBI対象薬を含めた処方薬数は低下すると推測したが、その仮説に反し本研究結果では専門的緩和ケアの利用とその後のDBIスコア変化に関連は見出されなかった。今後の課題として、訪問診療移行後早期にDBIスコア評価を実施し、不必要なDBI対象薬を減らす介入により患者の在宅療養にどのような効果があるのかをより詳細に調査する必要がある。緩和ケア領域におけるDBIスコアの具体的な活用方法について更なる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、本研究は単施設で実施された後方視的研究であり、一般化するためには多機関でより多くの症例を対象とした研究を実施する必要がある。次に、本研究では診療開始時にDBIスコアが0であった患者の追跡を行っておらず、これらの患者がその後どのような薬剤負荷の経過をたどるかは評価していない。一方、DBIスコアが0を超える患者の処方変更の実態を明らかにし、薬物療法評価や多職種連携の必要性を示した。また、本研究ではDBI対象薬の減薬が行われた理由について詳細な要因を検討していない。具体的な要因として全身状態の悪化による内服困難や患者自身の意思による服薬中止等が考えられるが、特定の患者層によって異なる可能性がある。今後、各患者における減薬の背景をより詳細に評価し、減薬の要因と患者特性との関連性を明らかにすることが期待される。加えて本研究は観察研究であり、因果関係の推定には限界がある。本研究結果をふまえて介入研究を実施することにより、訪問診療における薬剤適正化の介入戦略の確立に貢献できる可能性がある。

本研究により、訪問診療移行後の多くのがん患者が高い薬剤負荷にさらされていることが明らかになった。訪問診療開始時およびその後において、薬剤師をはじめとする医療従事者がDBIスコアを評価し、早期に高リスク患者を特定することが重要である。また、在宅での症状マネジメントにおけるDBI対象薬の必要性を慎重に判断し、適切に減薬や薬剤調整を行うことで、副作用リスクの軽減と患者の安全性向上に寄与することが期待される。

利益相反

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Kierner K, et al.: Polypharmacy in the terminal

stage of cancer, *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2067–2074.

- 2) 阿部健太郎, 他: 進行がん患者の遺族が経験する多剤併用および内服薬に関する体験や認識に関する調査, *Palliative Care Res* 2021; 16(1): 85–91.
- 3) Kojima T, et al.: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(3): 425–430.
- 4) Inouye SK, et al.: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability, *JAMA* 1996; 275(11): 852–857.
- 5) Inouye SK, et al.: Delirium in elderly people, *Lancet* 2014; 383(9920): 911–922.
- 6) Hilmer SN, et al.: A Drug Burden Index to define the functional Burden of medications in older people, *Arch Intern Med* 2007; 167(8): 781–787.
- 7) Hilmer SN: Calculating and using the drug burden index score in research and practice, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(11): 1053–1055.
- 8) 中島 誠, 他: 緩和ケア病棟におけるポリファーマシーの経時的調査, *医療薬学*, 2020; 46(10): 551–560.
- 9) Best O, et al.: Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people, *Intern Med J* 2013; 43(8): 912–918.
- 10) Liu BM, et al.: Association of the Drug Burden Index (DBI) exposure with outcomes: A systematic review, *J Am Geriatr Soc* 2024; 72(2): 589–603.
- 11) 佐藤亮平, 他: 抗コリン作動薬及び鎮静薬による薬剤負荷が超高齢者のアウトカムへ与える影響: The Tokyo Oldest Old survey on Total Health (TOOTH), *日老医誌*, 2017; 54(3): 403–416.
- 12) 田中あさひ, 他: 地域在住高齢者におけるポリファーマシーと抗コリン作動薬及び鎮静作用薬が身体・認知・精神に与える影響の評価: The Kawasaki Wellbeing Project, *日老医誌*, 2019; 56(4): 504–515.
- 13) 橋本孝太郎, 他: 在宅緩和ケアを受けた終末期がん患者の実態調査, *Palliative Care Res* 2015; 10(1): 153–161.
- 14) Masnoon N, et al.: What is polypharmacy? A systematic review of definitions, *BMC Geriatr* 2017; 17(1): 230.
- 15) Hilmer SN, et al.: Towards Optimizing Hospitalized Older adults' MEdications (TO HOME): Multi-centre study of medication use and outcomes in routine care, *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89(8): 2508–2518.

付録 本研究におけるDBI対象薬

アセナピン	シロドシン	ナフトピジル	ミロガバリン
イミダフェナシン	スポレキサント	ナルフラフィン	メサドン
ウラビジル	スルピリド	ハロペリドール	メトクロプラミド
エスゾピクロン	セチリジン	ヒドロモルフォン	メマンチン
エチゾラム	ゾピクロン	フェキソフェナジン	モルヒネ
オキシコドン	ゾルピデム	フェソテロジン	ラメルテオン
オランザピン	タムスロシン	フェノバルビタール	リスペリドン
オロパタジン	チアプリド	フェンタニル	レベチラセタム
カルバマゼピン	テオフィリン	フルニトラゼパム	レボセチリジン
クエチアピン	デキストロメトルファン	プレガバリン	レボメプロマジン
クロチアゼパム	d-クロルフェニラミン	プロクロルペラジン	ロフラゼブ酸エチル
クロルプロマジン	デュロキセチン	プロチゾラム	ロペラミド
ケタミン	ドキサゾシン	プロマゼパム	ロラゼパム
コデイン	トラゾドン	ペロスピロン	
コハク酸ソリフェナシン	トラマドール	ミダゾラム	
ジヒドロコデイン	トリアゾラム	ミルタザピン	

経口モルヒネ開始後、尿閉となり フェンタニル貼付剤へのスイッチングにより改善した1症例

田中祐介[†]
Yusuke Tanaka[†]

A Case of Urinary Retention Following Oral Morphine Administration Successfully Treated by Switching to Fentanyl Patch

Abstract

Reports of urinary disturbances after oral morphine administration are uncommon. This report presents a case of urinary retention during the early stages of oral morphine administration that was resolved through opioid switching. A 77-year-old man was diagnosed in June 20XX with stage IV oropharyngeal cancer. Sustained-release morphine granules (10 mg/day) were prescribed for pain management. The patient subsequently reported difficulty urinating the next day. Suspecting a side effect of morphine, fentanyl patch therapy was initiated, and silodosin tablets (8 mg/day) were administered, leading to improvement in urinary retention. In this case, although advanced age was a risk factor, renal function was preserved, and the prescribed dose of morphine dose was appropriate. The anticholinergic effect of the concomitant drug olanzapine may have contributed to the urinary disturbance. This case highlights that switching to a fentanyl patch could be a viable treatment option for morphine-induced urinary disturbances.

Key words

morphine, urinary retention, opioid switching, fentanyl, olanzapine, case report

要旨和訳

モルヒネの経口投与における排尿障害の報告は少ない。今回、経口モルヒネ導入初期に尿閉が生じ、オピオイドスイッチング後に症状が改善した症例を経験したため、報告する。症例は77歳、男性。20XX年6月に中咽頭がん (stage IV) と診断された。疼痛管理のため経口モルヒネ10 mg/dayを導入したところ、翌日に排尿困難を訴えた。モルヒネによる尿閉と疑われたため、フェンタニル貼付剤へのオピオイドスイッチングを行い、さらにシロドシン8 mg/dayを追加したところ、改善が見られた。本症例では、高齢というリスクファクターが存在したものの、腎機能は保たれており、処方されたモルヒネの投与量も適切であった。モルヒネによる排尿障害に対する治療の選択肢として、フェンタニル貼付剤へのオピオイドスイッチングが有効である可能性が示唆された。

キーワード モルヒネ, 尿閉, オピオイドスイッチング, フェンタニル, オランザピン, 症例報告

緒言

モルヒネによる排尿障害は、尿管の緊張や収縮を引き起こし、オピオイド受容体 (μ , δ) を介し

た排尿反射の抑制が原因と考えられている^{1,2)}。発生頻度は投与経路によって異なり、硬膜外投与で47%、経口投与では1~3%との報告もあり³⁾、経口投与ではまれである。疼痛管理においては、オピオイドの使用が避けられない場合もあり、排尿障害を

〔受付：2025年1月27日 受理：2025年4月8日〕

自治医科大学附属さいたま医療センター 薬剤部 Department of Pharmacy, Jichi Medical University Saitama Medical Center

[†] Corresponding author

日付	7/4	…	7/17	7/18	7/19	7/20	7/21	7/22	…	8/1
経過	外来		入院	放射線治療		尿閉		退院		外来
薬剤			1回	5回	←モルヒネ内用液5 mg 疼痛時	←モルヒネ徐放散10 mg				
					フェンタニル貼付剤→	0.5 mg/day		1 mg/day		
					オキシコドン散→			2.5mg 疼痛時		
					ロキソプロフェン錠 180 mg/day					
					アセトアミノフェン錠 1500 mg/day					
					1回	←オランザピン錠 5 mg				
								シロドシン錠 8 mg/day		
NRS	NA		9		8	8	8	8		NA

図1 投薬歴と経過

生じた場合の対応は確立していない⁴⁾。今回、経口モルヒネ導入初期に尿閉が生じ、オピオイドスイッチング後に症状が改善した症例を経験したため、報告する。

症例提示

【現病歴】77歳男性、既往歴に高血圧、胃がん、肺膿胸、大腿骨骨折があった。20XX年5月に咽頭違和感あり他院を受診した。咽頭がんの疑いにて当院紹介され、中咽頭がん(T4N2M0, Stage IV)、両頸部リンパ節転移の診断を受けた。ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) 2と判断され、高齢であったことから手術・化学療法は適応ないと診断され、緩和的放射線治療を開始する方針となった。同年6月20日より、入院にて放射線治療が開始、外来通院で経過観察を行った。腫瘍浸潤による咽頭痛の訴えがあり、疼痛管理としてロキソプロフェン180 mg/day、アセトアミノフェン1,500 mg/day が追加された。

経過

疼痛コントロールが不良であったことから放射線治療2回目の入院前に、モルヒネ内用液が疼痛時1回5 mg 頓服で追加され、7月4日から1日0~2回程度の使用していた。入院2日目に放射線治療を開始、同日に1日4回のモルヒネ内用液の使用があり、Numerical Rating Scale (NRS) 9の咽頭部痛の訴えあったことから、モルヒネ徐放細粒1回10 mg 1日2回で開始され、当日は1回服用した。同時に

表1 主な採血データの推移

日付	7月4日	8月1日
Alb (g/dL)	3.0	2.5
T-BIL (mg/dL)	0.36	0.41
BUN (mg/dL)	12	27
Cre (mg/dL)	0.51	0.57
AST (IU/L)	42	64
ALT (IU/L)	29	63
Ca (mg/dL)	9.2	10.3

嘔気対策としてオランザピン5 mg/day、緩下剤として酸化マグネシウム990 mg/day が医師の判断で追加され、それぞれ1回分を服用した。

翌日朝から排尿困難の訴えがあり、導尿によって排尿が確認されたことから膀胱留置カテーテルを挿入し、朝のモルヒネ徐放細粒は中止された。フェンタニル貼付剤0.5 mg/day へオピオイドスイッチングを実施し、レスキューはオキシコドン散1回2.5 mg へ変更され、オランザピンも中止された。入院4日目に泌尿器科医師の診察受け、モルヒネによる尿閉の副作用の疑いとして、シロドシン8 mg/day を開始した。

その後、本人希望もあり入院6日目に自宅退院し、外来での経過観察となった。翌週の外来診察において、膀胱留置カテーテル抜去後、排尿が確認されたことからシロドシンを中止し、治療終了となった。その後、症状はみられなかった。血液検査は入院前(7月4日)と退院後外来(8月4日)で採血され、腎機能悪化の指摘などはなかった(表1)。

考察

本症例では、経口モルヒネ導入初期に排尿障害を生じ、フェンタニル貼付剤へのスイッチングを実施した。同時に、オランザピンを中止し、シロドシン追加後に症状改善がみられた。その後、シロドシンは服用終了し、フェンタニル貼付剤は1 mg/dayまで増量されたが症状は再燃しなかった。

薬剤性排尿障害の一因として、抗コリン作用を含む薬剤が指摘されており⁵⁾、今回併用したオランザピンは抗コリン作用を有し、尿閉に至った事例も報告されている⁶⁾。モルヒネとオランザピンは尿閉発症後に中止されており、いずれの薬剤の関与も考えられる。

モルヒネ製剤は、肝臓で主にグルクロン酸抱合され、モルヒネ-3-グルクロニド (M3G) およびモルヒネ-6-グルクロニド (M6G) に変換されるが、これらが腎から排泄されるため、高度な腎機能障害患者では使用を推奨されていない⁴⁾。本症例では、血清クレアチニン値は基準範囲内であり、腎機能は保たれていると判断された。経口モルヒネの導入量としては適切であったと考えられる。オピオイドのクモ膜下投与は、用量依存的に排尿筋収縮を抑制し、尿意切迫感を減少させることで、膀胱機能を抑制することが報告されており^{7,8)}、本症例では、入院前に比べ入院時レスキューを頻回に使用し、同日に徐放性製剤を開始したことから一時的にモルヒネの血中濃度が上昇し、尿閉の発症につながった可能性を考えた。

オランザピンは、前述したように、抗コリン作用を有し排尿障害の要因となることが指摘されている。他の非定型抗精神病薬である、クエチアピン、アリピプラゾール、リスペリドンにくらべ、抗コリン作用が高く、用量依存的にその効果を増すことが指摘されている^{9,10)}。本症例では、オランザピンが単回投与でかつ導入量であったことから、オランザピン単独での影響は少ないと考えた。ただし、併用により尿閉リスクがあがったことは否定できない。

薬剤性排尿障害に対しては、原因薬剤を中止または減量し、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬など排尿障害に効果のある薬剤を使用しつつ、症状に応じて自己導尿やカテーテル留置による対応が推奨されている^{4,5)}。しかし、癌患者の疼痛コントロールにおいてオピオイドは不可欠であり、中止することは必ずしも適切とはいえない。現在、モルヒネ服用中の排尿障害に対して、オピオイドスイッチングの有効性は確認されていないが、硬膜外投与においてフェンタニルはモルヒネより膀胱弛緩作用が短く、排尿障害の発生リスクが少ない¹¹⁻¹³⁾ ことや、フェンタニル貼付剤が経口モルヒネと比較して、便秘、吐き気、嘔吐、眠

気、および尿閉の発生率について、有意に少ないとするメタ解析もある¹⁴⁾。このことからモルヒネによる排尿障害に対して、中止・減量が難しい場合、フェンタニル貼付剤が代替薬となる可能性がある。

以上より、本症例における尿閉の発生の要因として、経口モルヒネの一時的な血中濃度上昇とオランザピンの併用が考えられ、原因薬剤の中止とフェンタニルへのスイッチングが有効であったことが示唆された。

一方で、本研究は症例報告であり、ほかの症例への応用には限界がある。第一に、尿閉発症後も患者が早期退院を希望していたため、被疑薬中止による経過観察を経ずに、フェンタニル貼付剤へのスイッチングを行い、効果判定を外来で実施している。そのため、症状や採血などで経時的な変化を確認できていない。第二に、本症例は高齢男性であり前立腺肥大のリスクがあり、 $\alpha 1$ 遮断薬が排尿障害に寄与した可能性が否定できない。このことから、経口モルヒネをフェンタニル貼付剤にスイッチングしたことのみで、尿閉を改善できたとは断定できない。第三に、がん患者に生じる排尿障害はがんの進行による全身状態の悪化や ADL (Activities of Daily Living) の低下にともない、顕在化し悪化する場合と、がんが進行し尿路への浸潤により症状が増悪したもの、両者の合併もみられるとされる¹⁵⁾。本症例は咽頭がんであり、脳転移の指摘はなかったが、前立腺がんや膀胱がん、直腸がん、婦人科がんなどでは下部尿路、尿路周辺への浸潤を考慮する必要がある。また、脳血管障害や脊髄腫瘍など神経系の疾患に影響をうけることもあり、患者背景によって排尿障害をきたす要因は多岐にわたり、症例ごとの検討が不可欠である。

最後に、わが国で広く使用される、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォンに関して、排尿障害の発生リスクを比較した研究は少ない。モルヒネとオキシコドンは術後疼痛において、静脈注射で比較した研究では有害事象の発生率に変化がなかったとしている¹⁶⁾。モルヒネとヒドロモルフォンについても、質の高い研究がなく情報が不足している¹⁷⁾。その中で、前述したように、フェンタニル貼付剤は経口モルヒネと比較して、有害事象が少ないとされており、他のオピオイドと比較して、排尿障害を引き起こさない可能性がある。しかし、それぞれのオピオイドを直接比較された文献はなく、今後の研究がまたれる。よって、本症例の一般化はできず、これらの限界を考慮にいれ、同様の事例が発生した場合には、オピオイドスイッチングの必要性を検討する必要がある。

結論

経口モルヒネ導入早期における薬剤性排尿障害には、他の排尿障害を引き起こす薬剤の減量・中止を検討するとともに、オピオイドの減量・中止が難しい場合は、フェンタニル貼付剤へのスイッチングと $\alpha 1$ 遮断薬の使用によって、副作用回避と疼痛コントロールの継続が可能になる可能性が示唆される。

倫理的配慮

本症例報告は、当院の倫理審査委員会の審査対象外に該当する研究であるため、倫理審査を受けていない。報告にあたっては、個人が特定されないよう十分に配慮した。

利益相反

- ①報酬(社員、役員、顧問等): なし
- ②株式の利益: なし
- ③特許権使用料: なし
- ④講演料(講演・座長の会議出席等): なし
- ⑤原稿料: なし
- ⑥研究費・奨学寄付金: なし
- ⑦訴訟等の顧問料及び謝礼: なし
- ⑧寄付講座等の受入: なし
- ⑨研究員等の受入: なし
- ⑩その他の報酬(旅費、贈答品等): なし

引用文献

- 1) 日本緩和医療学会: 日本緩和医療学会専門家をめざす人のための緩和医療学, 南江堂, 2024: 78-81.
- 2) Dray A, et al.: Inhibition of urinary bladder contractions by a spinal action of morphine and other opioids, *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231(2): 254-260.
- 3) 恒藤 暁, 他: 痛みのコントロールモルヒネの副作用対策, *最新医学*, 1990; 45(11): 2230-2231.
- 4) 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版, 金原出版, 2020: 62-70.
- 5) 日本泌尿器科学会: 男性下部尿路症状・前立腺肥大診療ガイドライン, *リッチヒルメディカル*, 2017: 23-24.
- 6) Cohen R, et al.: Olanzapine and acute urinary

- retention in two geriatric patients, *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5(3): 241-246. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.09.003
- 7) Kuipers PW, et al.: Intrathecal opioids and lower urinary tract function: A urodynamic evaluation, *Anesthesiology* 2004; 100(6): 1497-1503. doi: 10.1097/00000542-200406000-00023
- 8) Yrjälä T, et al.: Predictors of postoperative urinary retention after posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis, *Eur Spine J* 2021; 30(12): 3557-3562. doi: 10.1007/s00586-021-07016-7
- 9) Chew ML, et al.: A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications, *Schizophr Res* 2006; 88(1-3): 63-72. doi: 10.1016/j.schres.2006.07.011
- 10) Vera PL, et al.: Effects of two atypical neuroleptics, olanzapine and risperidone, on the function of the urinary bladder and the external urethral sphincter in anesthetized rats, *BMC Pharmacol* 2001; 1(1): 4. doi: 10.1186/1471-2210-1-4
- 11) el-Bindary EM, et al.: Urodynamic changes following intrathecal administration of morphine and fentanyl to dogs, *East Mediterr Health J* 2001; 7(1-2): 189-196.
- 12) Gedney JA, et al.: Side-effects of epidural infusions of opioid bupivacaine mixtures, *Anaesthesia* 1998; 53(12): 1148-1155. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00636.x
- 13) Bang EG, et al.: Comparison of Morphine and Fentanyl IV-PCA in Gastrectomy Patient, *Anesth Pain Med* 2008; 3(2): 94-98.
- 14) Wang DD, et al.: Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials, *J Cancer Res Ther* 2018; 14(Suppl): S14-S21. doi: 10.4103/0973-1482.171368
- 15) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会: がん患者の泌尿器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版, 金原出版, 2016: 22-34.
- 16) Cuvillon P, et al.: Post-operative opioid-related adverse events with intravenous oxycodone compared to morphine: A randomized controlled trial, *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65(1): 40-46. doi: 10.1111/aas.13685
- 17) Felden L, et al.: Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: A meta-analysis, *Br J Anaesth* 2011; 107(3): 319-328. doi: 10.1093/bja/aer232



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 (Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology)

Vol. 42

発行年月日：2025年7月1日

発行者：日本臨床腫瘍薬学会 代表者：近藤直樹

〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋1-1-1 パレスサイドビル7F

株式会社 毎日学術フォーラム内 TEL:03-6267-4550 (代表)

編集者：会誌編集委員会

担当副理事長：鈴木賢一

委員長：川上和宜

委員：宇佐美英績、大橋養賢、組橋由記、小林一男、高田慎也、文靖子、
三宅知宏、安武夫、脇本麻美

製作：株式会社国際文献社 sales@bunken.co.jp