

一般社団法人 ヘルスケア・データサイエンス研究所

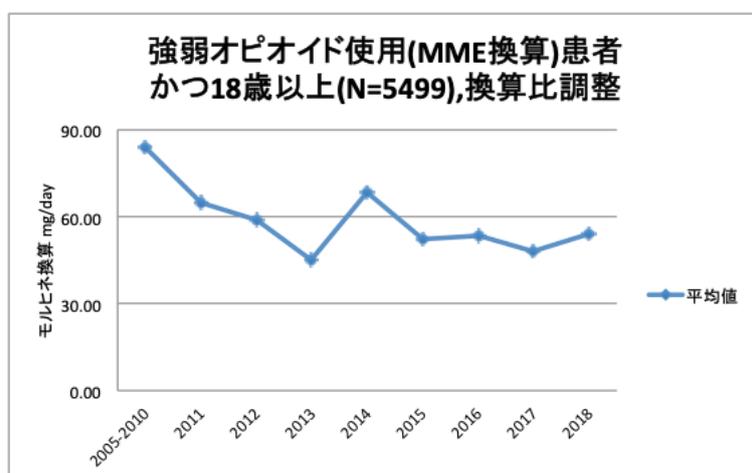
研究助成 成果報告書

助成年度	2019 年度
本研究期間	2019 年 11 月～2020 年 10 月
氏名	土田 陸平
所属機関名 (助成決定時)	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター
職位・学位	特任臨床医・医学博士
研究タイトル	がん対策推進基本計画による緩和ケア診療の推進ががん患者一人あたりの医療用麻薬処方量に与えたインパクトに関する研究
キーワード	医療用麻薬 がん性疼痛 ビッグデータ解析
論文掲載誌 (URL等ご記載ください)	論文掲載：現在、投稿中 発表：2021 年度 日本麻酔科学会 2021 年度 日本緩和医療学会

本研究では、貴社データベースを用いてがん患者一人あたりの医療用麻薬の処方量の推移を調べることで、がん対策推進基本計画による緩和ケア推進が実際の緩和ケア診療に与えた影響を年次調査し、全国的に適切な臨床効果を上げているのか評価することで、今後の緩和ケア普及計画へフィードバックすることを目的とした。また、がん対策推進基本計画による緩和ケア推進効果の評価方法は、5年に1度、がん患者や一般市民を対象にアンケートで集積し、医療者側には緩和ケア研修会修了医師数の推移などを集積して行われている。しかしながらこうした評価方法は、アンケートの特性上未回答の問題や、緩和ケア研修会に参加した医師が必ずしもがん治療の現場に携わっていない等、正確な評価法とは言い難く、より定量的な評価方法を提案する。このように Real world data である医療ビッグデータを用いて緩和ケア診療の普及について調べることは、無作為化比較試験のような患者背景が一様なサンプルによる研究結果とは異なり、実際の臨床ではがん患者の背景が極めて不均一でありその臨床効果を検証する上では、より適切な方法を採用していると考えられる。

今回データベースとして 2005-2018 年の期間で、調査期間内に死亡し、かつ死亡の 90 日以上前から追跡されている 18 歳以上のがん患者を対象とした。主要評価項目はがん患者一人あたりの医療用麻薬処方量(経口モルヒネ等量換算)である。がん患者一人あたりの医療用麻薬処方量について年次推移を示し、がん対策推進基本計画の前後での変化を評価した。医療用麻薬処方量としては、がんで死亡した患者の死亡前の 90 日間の 1 日あたりの平均麻薬処方量(経口モルヒネ等量換算)とする。これは、世界保健機関(WHO)が提言しているがん患者の麻薬処方量の評価指標で、死亡前の 90 日間に 80%のがん患者が 75 mg/日の経口モルヒネを使用するのが標準とされているためである。そして、医療用麻薬処方量の年次推移と緩和ケア研修会修了医師数および全国のがん拠点病院数の年次推移との関連性を調べる。

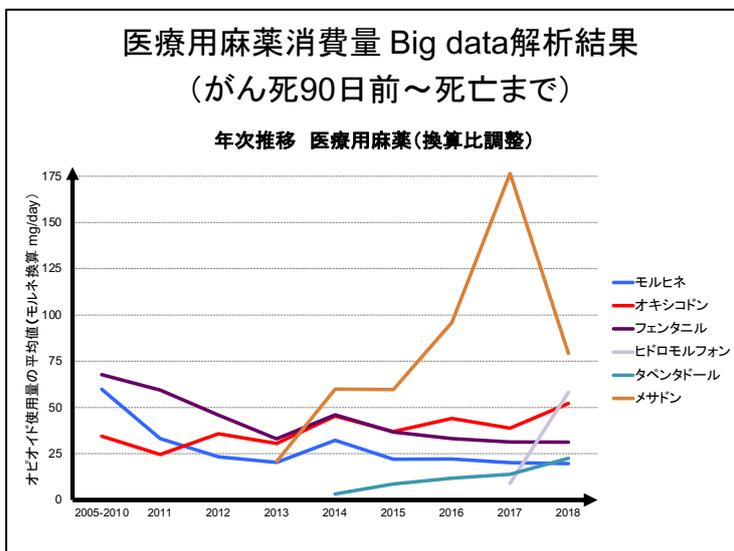
図 1 オピオイド使用量の年次推移



18 歳以上のがん患者で解析期間内に死亡したのは 8420 人を対象に、医療用麻薬の処方量を検討した。このうち、65.3%にあたる 5499 人(平均年齢 57.5 歳)が医療用麻薬を処方され、1 日平均医療用麻薬処方量(経口モルヒネ等量換算 [MME 換算];mg/日)の年次推移を示す(図 1)。2005

年から2010年までは対処患者が少なかった為、合算して算出している。現在、本邦で用いられる強オピオイド鎮痛薬製剤のうち、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、タペンタドール、メサドンの一人当たりの1日処方量を経口モルヒネ等量換算して比較した(図2)。

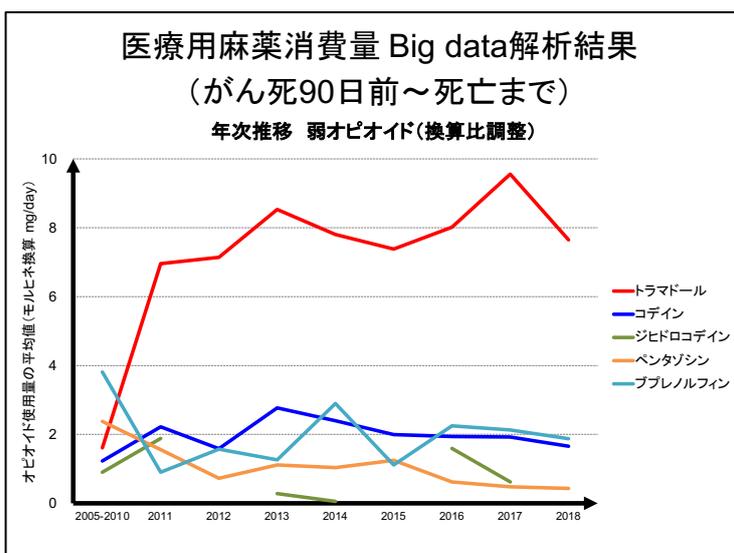
図2 強オピオイド年次推移



その結果、モルヒネは年々処方量が減少しており、これは欧州緩和ケア学会ガイドライン(Lancet Oncol 2012)に合致するものと考えられた。タペンタドールは2014年に承認されて以降、右肩上がりではあるが全体的に処方量は少なく、ヒドロモルフォンは2017年承認されて以降、急速に増加していることがわかった。メサドンは

2015年以降、その処方量が急激に増加しており2017年には他の強オピオイドの3倍以上の処方量となっていたが、2018年には1.5倍程度に低下しており、ばらつきが非常に大きいことがわかった。メサドンは容量依存性に副作用として致死的な心電図におけるQT延長や呼吸抑制が強く発現することが知られている。また、オピオイド依存患者において欧米ではメサドンがよく処方されていることが知られているため、本邦でのがん性疼痛患者に対するメサドンの適正使用についての注意喚起が必要であると考えられる。また、弱オピオイド製剤についてはがん性疼痛に対してトラマドールが主

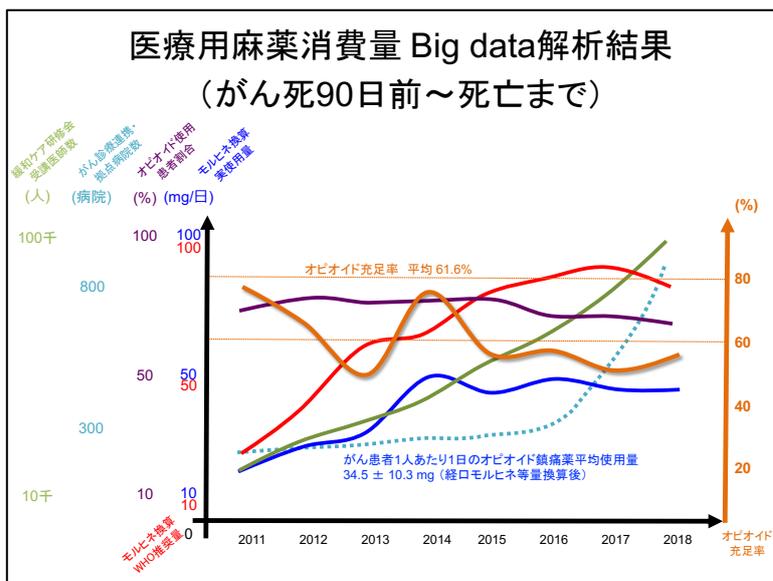
図3 弱オピオイド年次推移



に用いられており、コデインやペンタゾシン、ブプレノルフィンほとんど用いられていないことがわかった(図3)。トラマドールが、本邦においてがん性疼痛に対する保険適応をもつことが要因として考えられ、がん疼痛治療専門医ではなくても、医療用麻薬の前段階として始めやすいことが背景にあると考えられる。

WHO は尊厳ある死を迎えるために最低限必要な医療用麻薬の処方量の基準として、がんで死亡した患者の 80%が死亡前の 90 日間に 1 日あたり平均 75 mg(経口モルヒネ等量換算)を提案し、この WHO の最低限必要量に対して実際に処方されている医療用麻薬の比率(オピオイド充足率と呼ぶ)は国際比較にも用いられている。オピオイドの処方量自体は 2011 年～2014 年にかけて右肩上がりに増加(図 4;青線)しているものの 2014 年以降は横ばいとなっている。この間に、がん死亡数自体は増えているた

図 4 オピオイド充足率と寄与因子



め、オピオイド充足率は平均 61.6%と国際的にみても極めて低い値で推移している(図 4;橙線)。2013 年に医療用麻薬の処方に伴う保険診療上の優遇措置が本邦でなされたことが、医療用麻薬の処方増に繋がったと考えられるが、2013 年頃より欧米、特にアメリカやカナダでの非がん性慢性疼痛に対する医療用麻薬

の不適切処方事例(精神依存)について本邦でも報道されることになり、日本ペインクリニック学会非がん性慢性疼痛に対する医療用麻薬適正使用ガイドラインが発行された。2014 年以降の医療用麻薬の処方が控えられている可能性が示唆された。また、2011 年から 2018 年までのオピオイド処方量あるいはオピオイド充足率に寄与する因子を探索することを目的に、緩和学ケア研修会受講医師数(図 4;緑線)、厚生労働省が公開している都道府県別医療用麻薬使用量(がん性疼痛に限らず、手術麻酔に使用される静脈製剤や非がん性慢性疼痛に対する処方も含まれている点は注意が必要)では単相関せず、反対に全国がん診療連携拠点病院数(図 4;水色破線、表 1)に対

説明変数	有意確率	R
緩和ケア研修会受講者数	0.997	0.003
日本緩和医療学会認定医と専門医の合計数	0.203	0.951
全国がん診療拠点病院数	0.019	-0.753
オピオイド使用患者の割合	0.891	0.046
がん死亡者数	0.456	-0.291

目的変数: レセプトデータより求めたオピオイド充足率

表 1 オピオイド充足率との重回帰分析の結果

しては負の相関を示した。したがって、今後の医療用麻薬の適正使用の普及に対して教育効果を高めるには、どこにターゲットを絞るべきか今回の因子とは別の因子を検討しなければならないことが明らかとなった。

本研究において主要評価項

目ではないが、がん性疼痛に対して医療用麻薬以外に鎮痛補助薬と呼ばれる神経障害性疼痛治療薬が併用ないしは単独で処方される。これまでにがん患者に限定した鎮痛補助薬の使用状況は調査されていないため、神経障害性疼痛に対して日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインにおいて、第一選択薬として推奨されるプレガバリンとデュロキセチンの使用量(平均)を今回調査した。その結果、鎮痛補助薬として頻回に用いられるプレガバリンは 81.3 mg/日、デュロキセチンは 15.6 mg/日と低用量ではあるものの、一定量の使用状況があることがわかった(表 2)。

鎮痛補助薬	度数(人)	平均値(mg/90日)	標準偏差
プレガバリン	912/5499	81.3	84.9
デュロキセチン	158/5499	15.6	14.1

がんと診断された18歳以上の患者で
オピオイド鎮痛薬を使用かつ、がんで死亡した5499人

表 2 鎮痛補助薬消費量 Big data 解析結果
(がん死 90 日前～死亡まで)

性疼痛の定義として、がんによる内臓器の浸潤によって生じた疼痛以外に、がん治療によって生じた疼痛(具体例として、化学療法誘発性末梢神経障害)も含まれる。そのため神経痛に対して鎮痛補助薬を併用するのは臨床上よく経験する。ただし、使

用されている鎮痛薬が最低量に留まっているため、内臓器の障害で薬剤の増量が難しい可能性や、副作用によって増量できない可能性が示唆される。