

ハシモト モモヨ

氏名(本籍)	橋本 百世 (大阪府)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論博第 50 号
学位授与年月日	2022 年 10 月 26 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 2 項該当者
学位論文の題名	緩和医療における患者個別の薬物療法の重要性に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 北川 裕之 副 査 教 授 江本 憲昭 副 査 教 授 力武 良行 副 査 教 授 小山 豊

## 論文内容の要旨

### 序 論

日本における悪性新生物（がん）の死亡数は約 37.6 万人（令和元年度厚生労働省統計）で年々増加の一途を辿り、昭和 56 年以降日本人の死因の第 1 位となっている。また、生涯でがん罹患する確率は、男性 65.5%、女性 50.2%（2 人に 1 人）と言われている（国立がん研究センター 2017 年データに基づく）。

1980 年代における進行がん患者の約 80%は痛みを感じていると報告されている<sup>1)</sup>。がん疼痛は WHO 方式がん疼痛治療法を用いることで我が国でも 87%が除痛できると報告されている<sup>2)</sup>が、近年の化学療法の進歩によりがん患者の生命予後は著しく延長し、それに伴って痛みをはじめとする身体症状は複雑化している。

平成 30 年に厚労省が実施した「亡くなる 1 カ月前の療養生活の質に関する遺族調査結果報告書」において、約 4 割が痛みやからだの苦痛を感じていると報告がある<sup>3)</sup>。日本ホスピス・緩和ケア研究財団が実施している遺族調査（JHOPE）研究においても、同様の結果が示されている<sup>4)</sup>。

我が国では「がん対策基本法」が 2007 年 4 月から施行され、2008 年 4 月より保険制度が改定され、緩和ケアチームに薬剤師が必須となった。多くの緩和ケアチームで薬剤師が参加しているが、医師や看護師と比べ緩和ケアチームに他の業務と兼任している場合が多く<sup>5)</sup>、その活動の質を評価した研究はない。緩和ケアチームに所属する薬剤師の役割は症状緩和のための個々の患者の状態・状況に応じた処方提案を行うことで医療の質の向上に寄与することが求められている<sup>6)</sup>。

現在、我が国でがん疼痛に用いられる強オピオイド鎮痛薬はモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、タペンタドール、メサドン、ヒドロモルフォンと多種類あり、その投与量には非常に大きな個人差がある。特にメサドンは多職種による介入が必要な薬剤である。メサドンはモルヒネなどの強オピオイド鎮痛薬を使用しても痛みが緩和できない難治性がん疼痛の緩和に優れているが、その副作用に QT 延長があり、特に米国では過量投与による死亡例が多く問題となっている<sup>7)</sup>。メサドンは半減期が長く、安定した鎮痛効果が発揮されるまでには 3～5 日間を要する。薬物間相互作用も多く、個々の

患者によって薬物動態が異なるため<sup>9, 10)</sup>、他のオピオイド鎮痛薬より詳細なモニタリングと対応が必要とされている。投与に際しては患者への服薬指導、併用薬剤との相互作用の確認、心電図の確認、QT 延長に影響する電解質異常や既往歴などの確認が必要であり、薬剤師による関与やチーム医療が重要とされる。

## 第1章 オピオイド鎮痛薬の使用量に関する因子の検索

【緒言】がん疼痛などを目的に使用されるオピオイド鎮痛薬の投与量は個人差があり、痛みの程度と相関しない例を経験することがある。そのことについて証明された研究は少ない。そこでオピオイド鎮痛薬の投与量に影響する様々な因子について後方視的に調査を行った。

【方法】市立芦屋病院緩和ケア病棟にて2012年8月から2016年5月までに、がん疼痛の鎮痛目的でオピオイド鎮痛薬を使用し死亡退院した患者227名を対象に、年齢、性別、原発がん部位、経口モルヒネに換算したオピオイド鎮痛薬の1日最大投与量（以下、最大オピオイド投与量）、オピオイド鎮痛薬の種類と投与経路、体重、BMI、血液検査値（AST, ALT, アルカリホスファターゼ,  $\gamma$ -GTP, CRP, アルブミン値, 総ビリルビン値, 血小板数, eGFR）、最大オピオイド投与量前後の鎮痛状態、鎮痛補助薬の併用の有無について調査した。解析は単回帰分析、強制投入法による重回帰分析、ステップワイズ法を用いた重回帰分析を行った。

【結果】最大オピオイド投与量の中央値は60歳未満では68.6 mg、60歳から75歳までは60.0 mg、75歳以上では39.2 mgであった（Table 1）。ステップワイズ法による重回帰分析では1歳年齢が上がるごとに、最大オピオイド投与量は0.981倍（ $p=0.006$ ）となった（Table 2）。また、相関分析でも年齢と最大オピオイド投与量の自然対数は弱い負の相関（ $r=-0.2457$ ）を示した（Fig. 1）。このことから、年齢が上がれば最大オピオイド投与量が減少するという相関関係がみられることが明らかとなった。その他の最大オピオイド投与量に影響を与える因子として、鎮痛補助薬の使用は1.913倍（ $p=0.001$ ）、経口投与は他の投与経路の0.536倍（ $p=0.016$ ）、総ビリルビン値は0.1mg/dL増加するごとに0.947倍（ $p=0.013$ ）になるという結果が得られた（Table 2）。

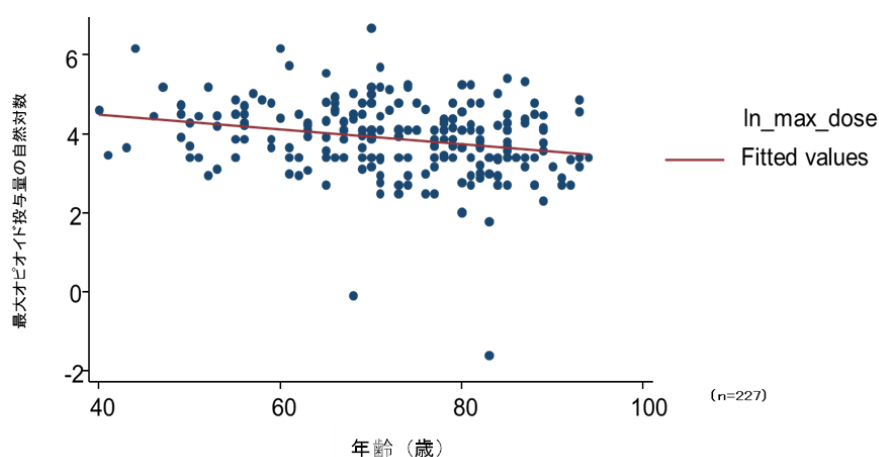


Fig. 1 年齢と最大オピオイド投与量の自然対数との関係性

Table 1 年齢と投与量との関係

	平均値	中央値	最小値	最大値
65歳未満 (n=51)	89.9 mg	68.6 mg	19.2 mg	480 mg
65～74歳 (n=68)	87.1 mg	60.0 mg	0.9 mg	800 mg
75歳以上 (n=108)	53.1 mg	39.2 mg	0.2 mg	225 mg

Table 2 ステップワイズ法を用いた重回帰分析による各因子と最大オピオイド投与量の関係性

	最大オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算 mg)	p値	95% CI	
年齢	1歳上がれば0.981倍になる	0.006*	-0.0312	-0.0066
鎮痛補助薬	投与患者は非投与患者と比べて 1.913倍になる	0.001*	0.2334	1.0643
経口投与	他の投与経路と比較して 0.536倍になる	0.016*	-1.1222	-0.1232
総ビリルビン値	0.1 mg/dL 増加すれば 0.947倍になる	0.013*	-0.1048	-0.0424

\*p&lt;0.05

【考察】最大オピオイド投与量は年齢上がるとともに減少する傾向にあった。これは年齢が増加すると代謝機能が低下することや、神経伝導速度が低下し疼痛閾値が上昇すること等の理由が考えられる。鎮痛補助薬の使用群が使用していない群と比較し最大オピオイド投与量が約2倍になった理由として、鎮痛補助薬を併用した群は神経障害性疼痛などの難治性疼痛の患者が含まれていたと推察される。経口投与が他の投与経路と比較し、最大オピオイド投与量が低下する理由については、投与量が多くなると内服が困難となるため、他の投与経路が選択されたこと等が考えられる。総ビリルビン値が上昇すると最大オピオイド投与量が低下した理由は、肝機能の低下によって血中オピオイド濃度が上昇している可能性等が考えられる。

今回の解析の結果、75歳以上の高齢者や総ビリルビン値が上昇している患者には、オピオイドを少量から開始することや詳細にモニタリングして投与する必要がある。今後さらにオピオイド投与量に影響を与える因子が明らかとなれば、早期に鎮痛効果を得ることや、過量投与による副作用の回避に貢献できると考える。

## 第2章 薬剤師の緩和ケアチーム活動におけるアウトカム評価

【緒論】緩和ケアチームの薬剤師の役割の一つに患者の生命予後を考慮し、最善の薬物療法の提案（薬剤の追加変更や削除）を行うことが挙げられている<sup>5)</sup>。薬剤師が緩和ケアチームに参加し、症状緩和のために個々の患者の状態（身体的・心理的）や状況（生命予後的・社会的）に応じた薬物療法の提案を行うことで患者のQuality of Life (QOL)の向上に寄与できると考える。多くの施設において緩和ケアチームに薬剤師が参加しているが、薬剤師の具体的な活動内容を調査した報告はない。そこで、本研究では、特に緩和ケアチームにおける薬剤師の活動（提案、介入内容、採択、転帰など）について詳細なアウトカム調査を行い、緩和ケアチームでの薬剤師の活動意義について検討した。

【方法】市立芦屋病院にて、2016年4月から2018年8月の間に緩和ケアチームが介入した患者を対象として実施し、薬物治療などの具体的な提案が実施されなかった患者は対象から除外した。患者背景（年齢、性別、入院主病名）、薬剤師による提案状況、提案した薬剤と件数、薬剤師による提案内容の採択状況、採択された提案の効果について電子カルテから後方視的に調査した。

【結果】緩和ケアチームの介入において、薬剤師が提案を行った患者数は、260名中183名(70.4%)で、提案を行った総回数は832回、患者1名当たり提案を行った中央値(Min-Max)は3回(1-29回)/名であった。提案した薬剤は総計594件(121種類)であり、オピオイド鎮痛薬が145件(24.4%)、ミダゾラム33件(5.6%)、アセトアミノフェン32件(5.4%)などであった。

Table 3 提案したオピオイド鎮痛薬の種類と件数

	オピオイド鎮痛薬の種類	件数 (件)
持続製剤	タペンタドール塩酸塩徐放錠	25
	フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤	20
	ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠 (2017年6月～)	13
	メサドン塩酸塩錠	6
	トラマドール塩酸塩錠	4
	モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠	4
	オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠	1
	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠	1
	ブプレノルフィン塩酸塩貼付剤	1
	コデインリン酸塩水和物散	1
即放製剤	フェンタニルクエン酸塩舌下錠	16
	ヒドロモルフォン塩酸塩錠 (2017年6月～)	10
	モルヒネ塩酸塩水和物液	9
	オキシコドン塩酸塩水和物散	5
	フェンタニルクエン酸塩バツカル錠	2
注射剤	モルヒネ塩酸塩注射液	15
	オキシコドン塩酸塩水和物注射液	6
	ヒドロモルフォン塩酸塩注射液 (2018年5月～)	3
	フェンタニルクエン酸塩注射液	3

オピオイド鎮痛薬の内訳は持続製剤ではタペンタドール塩酸塩徐放錠が25件、フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型貼付剤が20件と多かった。即放製剤ではフェンタニルクエン酸塩舌下錠が16件、ヒドロモルフォン塩酸塩錠が10件と多かった。注射剤ではモルヒネ塩酸塩注射液が15件、オキシコドン塩酸塩注射液が6件と多かった (Table 3)。

また、提案内容の多かったものとして、介入内容別では、新規薬剤の提案47.1%、用量変更18.1%、薬剤変更11.3%、薬剤中止・在止め9.6%などであり、症状別では、疼痛37.7%、消化器症状16.3%、睡眠障害10.8%、せん妄5.2%などであった

採択された提案全体の効果判定の割合として、効果ありは 469 件 (67.3%) であり、効果なしが 131 件 (18.8%)、判定不能が 97 件 (13.9%) であった。

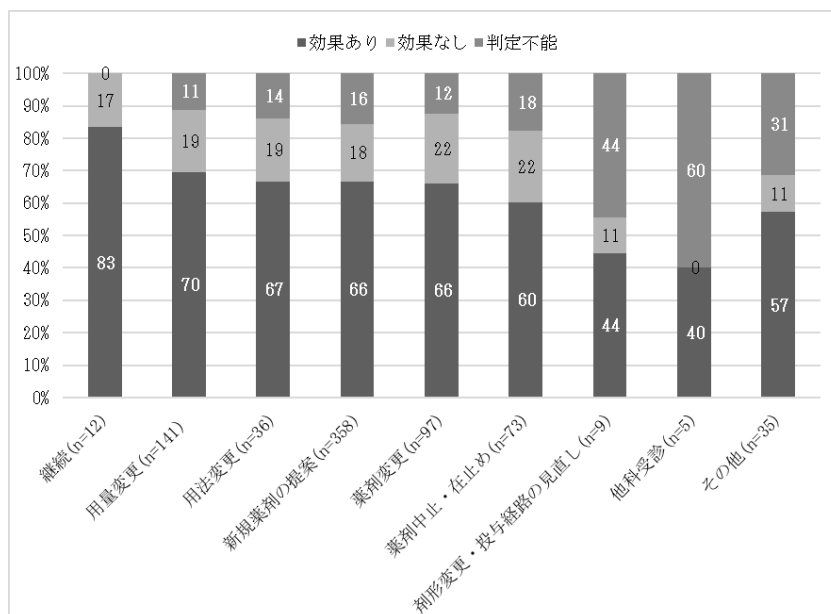


Fig. 2 採択された提案の効果(介入内容別)

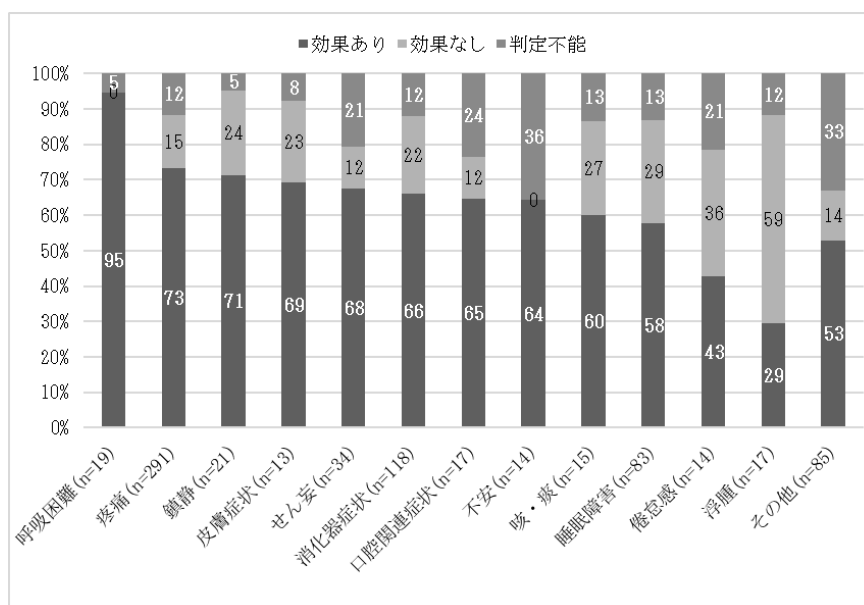


Fig. 3 採択された提案の効果(症状別)

介入内容別では、継続 (n=12) が 83.3%、用量変更 (n=141) が 69.5%、用法変更 (n=36) が 66.7%、新規薬剤の提案 (n=358) が 66.5%、薬剤変更 (n=97) が 66.0% と高い状況であり (Fig. 2)、症状別では、呼吸困難 (n=19) が 94.7%、疼痛 (n=291) が 73.2%、鎮静 (n=21) が 71.4%、掻痒感などの皮膚症状 (n=13) が 69.2% と高い状況であった (Fig. 3)。薬物治療の効果が期待できない症状 (浮腫 58.8%、倦怠感 35.7%) において、有効率が低い状況であった。

【考察】本研究では、薬剤師の緩和ケアチームにおける活動 (提案・介入内容、採択、転帰など) について、様々な状況が明らかとなった。薬剤師が薬物治療の提案を行った患者数は、260 名中 183 名 (70.4%)、採択率は 83.8% と高く、緩和ケアチームにおいて、薬剤師が積極的に介入を行っているこ

とを示していた。非採択の案件では剤形変更・投与経路の見直し(n=13)が30.8%と高く、内服薬(外用薬)から注射薬の変更を提案したが、患者の状態の変化などの理由で、実施に至らない状況であった。提案した薬剤は121種類と多岐に渡り、オピオイド鎮痛薬が24.4%と最も多く、提案したオピオイド鎮痛薬の種類は19種類と多様であり、患者ごとの個別対応を行っていることがわかった。疼痛以外にも消化器症状、睡眠障害、せん妄など様々な症状に介入していることがわかった。

提案によって期待する効果ありが67.3%、効果なしが18.8%、判定不能13.9%であり、判定不能を除くと78.2%の有効率であった。効果がなかった割合は、特に浮腫58.8%、倦怠感35.7%と高く、これら薬物治療の効果が期待できない症状において顕著であった。提案した薬物療法の効果が高い理由としては、緩和薬物療法認定薬剤師による緩和医療に関する専門的な知識と、薬剤師としての薬理作用、薬物動態、剤型選択などの豊富な知識と、毎日のラウンドで患者状態を把握し個々の患者に応じた適切で効果的な薬物療法の提案ができていたためと考える。薬物療法での対応が困難な症状は、多職種連携による非薬物療法の重要性が示唆された。また、精神的ケアや家族ケアについても薬剤師が関わっていることが明らかとなった。緩和ケアチームの薬剤師は、死に向き合う患者と家族等へ心理的配慮を行い、個々の患者の生活や人生に対して真摯に向き合うことや、患者と家族等の苦痛を全人的(身体的、精神的、社会的、スピリチュアル)にとらえ、患者の意向を尊重した支援を行うことが必要とされる<sup>5)</sup>。今後は、薬物療法以外の提案や介入のデータ収集も行っていきたい。

### **第3章 メサドンによるがん疼痛治療中に偶発的に発作性心房細動を認めた一例**

【緒言】宝塚市立病院の緩和ケア病棟に入院中、強オピオイド鎮痛薬のメサドンを投与していた患者が発作性心房細動(Paf)を発症した。メサドンはQT延長やTorsades de pointes(TdP)による重篤な副作用に注意を要する薬剤であるが、QT延長の副作用の少ない抗不整脈薬アプリンジンを選択することで、メサドン投与の継続が可能であった症例を経験したので報告する。

【症例】75才男性、甲状腺癌切除後、多発骨転移による難治性がん疼痛に対しメサドン40mg/日を投与し痛みは軽減した。メサドンを投与して約9カ月後、ある朝突然に食欲不振、気分不良となり、心電図検査にてPaf発症と判明。除細動に用いられる抗不整脈薬の第一選択はVaughan-Williams分類のIa群、Ic群、III群であるが、副作用としてQT延長やTdPを発症することがある。緩和ケア内科医、循環器内科医、薬剤師とで協議した結果、除細動目的としてIb群製剤でQT短縮に作用するとされるアプリンジン20mgを経口投与し、約2時間後には洞調律となり、以降再発なかった。

【考察】本症例は、メサドン投与中にPafを偶発的に合併したと考えられた。メサドン投与中の患者に抗不整脈薬を使用する場合、抗不整脈薬の副作用などによるQT延長をもたらすことが危惧される。メサドンをより安全に継続投与するには、QT延長をもたらすことの少ない薬剤を選択することが必要であった。本症例ではメサドンを継続することによって患者のQOLを維持することができた。

### **総括**

様々な症状、背景、価値観を有するがん患者の症状コントロールを行うには患者個別の薬物療法を行う必要がある。第1章ではオピオイド鎮痛薬の投与量に影響する様々な因子について調査を行い、オピオイドの最大投与量は年齢が上がるとともに減少する傾向にあること、オピオイドの必要量が鎮痛補助薬、経口投与、総ビリルビン値で影響することが示唆される結果を得た。75歳以上の高齢者や総ビリルビン値が上昇している患者には、より少量からオピオイドを投与したり、詳細にモニタリングする必要があるという考えを世界に向けて発信できたことは意義深い。

また、患者の様々な苦痛症状を緩和するには、医師、看護師、薬剤師などによるチーム医療が不可欠である。緩和ケアチームの中での薬剤師の職能としては患者個々の状態や状況に応じた薬物療法の提案が挙げられる。第2章では緩和ケアチームの薬剤師が行った提案・介入内容・転帰について調査を行った。その結果、提案した薬剤は121種類、オピオイド鎮痛薬だけでも19種類と多様であり、個々の患者の状態や状況に応じて選択していた。また、提案内容は新規薬剤の提案以外に、用量や用法の変更、剤型や投与経路の変更、薬剤の中止など、薬剤に関する豊富な知識と患者の状況に応じた細やかな薬物療法の提案を行っていることを明らかにした。また症状別の内容として、疼痛以外にも消化器症状、睡眠障害、せん妄など様々な症状に介入していた。提案の採択率は約8割で、採択された提案の効果判定は効果ありが約7割と高いものであった。これにより、緩和ケアチームにおける薬剤師の役割として個々の患者の状態や状況に応じた薬物療法の提案が重要であることが示唆された。

第3章ではがん患者の痛みの治療において、その使用には特別な知識と経験が必要なメサドンについての症例報告をおこなった。メサドンは難治性の治療に有効ではあるが、致死的な副作用の報告があり、相互作用が多く、半減期や効果に個人差が大きいオピオイド鎮痛薬である。緩和ケア病棟入院中でメサドン投与中にPafを偶発的に発症した症例を経験した。その治療にはメサドンの副作用にとしてみられることがあるQT延長やTdPをもたらすことが少ない抗不整脈薬の選択が重要であった。メサドンから他のオピオイドに変更することは切り替えにも時間がかかり、他の薬剤では難治性がん疼痛の緩和が難しいことが考えられる。薬物療法のメリットとデメリットを熟知し、それぞれの患者の状況や価値観に応じた治療法の開始、変更、継続や中止を選択することが重要となる。薬剤師は患者のQOL（生活の質、人生の質）や残された時間を考慮し、様々な観点から最適な薬物療法を提案することが必要である。

#### (参考文献)

- 1) Twycross RG, Fairfield S, Pain in far-advanced cancer, *Pain*, 14, 303-10 (1982).
- 2) Takeda F, Results of field-testing in Japan of the WHO Draft Interim Guideline for the Relief of Cancer Pain, *Pain Clinic*, 1, 73-79 (1985).
- 3) 厚生労働省委託事業, がん患者の療養生活の最終段階における実態把握事業 患者さまが受けられた医療に関するご遺族の方への調査 平成30年度調査結果報告書 (2020)
- 4) ホスピス財団, 遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究4, 22 (2020).
- 5) 緩和医療学会ホームページ, 2020年度緩和ケアチーム登録(2019年度チーム活動)結果報告, [[http://www.jspm.ne.jp/pct/report\\_jspmpct2020.pdf](http://www.jspm.ne.jp/pct/report_jspmpct2020.pdf)]
- 6) 加藤雅志, 吉岡とも子, 橋本百世, 日本緩和医療学会専門的・横断的緩和ケア推進委員会, 緩和ケアチームメンバー職種別手引き, 追補版, 31-36 (2020).
- 7) Suzuki T, Treatment of Cancer Pain and Medical Narcotics, *YAKUGAKU ZASSHI*, 135(12), 1325-1334 (2015).
- 8) 帝國製薬株式会社, 塩野義製薬株式会社, メサペイン®安全性評価委員会 監修. メサペイン®錠 適正使用ガイド, 第四版 (2019)
- 9) 帝國製薬株式会社, 塩野義製薬株式会社, メサペイン®錠インタビューフォーム (2020)
- 10) 国分秀也, 富安志郎, 丹田滋, 他, メサドンの臨床薬物動態, *Palliat. Care Res*, 9, 401-11 (2014)

## 論文審査の結果の要旨

緩和医療における患者個別の薬物療法の重要性に関する研究において、まず患者個別性を検討する上で重要な患者因子についての研究を行った。緩和医療に必須の薬剤であるオピオイド鎮痛薬の使用量は個人差が非常に大きい。よって、その使用量の差について検討し、オピオイド鎮痛薬の必要量が年齢が上がるとともに減少する傾向にあること、オピオイド鎮痛薬の必要量が鎮痛補助薬、経口投与、総ビリルビン値により影響されることを明らかにした。

次に、この研究をはじめとする様々な研究を臨床に還元するために薬剤師ができることとして、緩和ケアチームにおける処方提案がある。そこで、薬剤師による処方提案の実際を検証しその重要性を明らかにした。提案が採択された採択率は 83.8%、採択された提案で効果ありが 67.3%と高いものであった。提案を行った総回数 832 回中、提案した薬剤は 121 種類、その内オピオイド鎮痛薬は 19 種類と多様であり、患者の状態に合わせて個別に対応することで、効果ありの割合が高かったことが示唆された。

最後に、その中から特殊な患者についての症例報告を行った。メサドン使用中に発作性心房細動を起こした症例では、メサドンの重大な副作用として報告されている QT 延長や TdP を起こすことが少ない抗不整脈薬を選択することでメサドンを継続し、患者の Quality of Life(QOL)を維持することができた。

以上、本学位論文では、薬剤師の緩和ケアチームにおける活動(提案・介入内容、採択、転帰など)について、薬剤師が積極的に介入していくことが必要であることを明らかにし、緩和医療において薬剤師は専門的な知識を持ち、全人的な視点で患者の状態を把握し患者の QOL を改善するための最適な薬物療法を提案することが重要であることを示した。

上記の論文は博士(薬学)論文として、適当と判定する。