

# 博 士 論 文

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

2022

橋本 百世

## 目 次

略語表 .....	4
序論 .....	5
本論 .....	14

### 第1章 オピオイド鎮痛薬の使用量に関する因子の検索

第1節 緒言 .....	14
第2節 方法 .....	14
第1項 調査対象 .....	14
第2項 調査項目 .....	14
第3項 解析方法 .....	16
3-1 最大オピオイド投与量と各因子との関係性 .....	16
3-2 最大オピオイド投与量と年齢との関係性 .....	16
第3節 結果 .....	17
第1項 患者背景 .....	17
第2項 最大オピオイド投与量と各因子との関係性 .....	18
第3項 最大オピオイド投与量と年齢との関係性 .....	19
第4節 考察 .....	21
第5節 小括 .....	23

### 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

第1節 緒言 .....	24
第2節 方法 .....	25
第3節 結果 .....	26

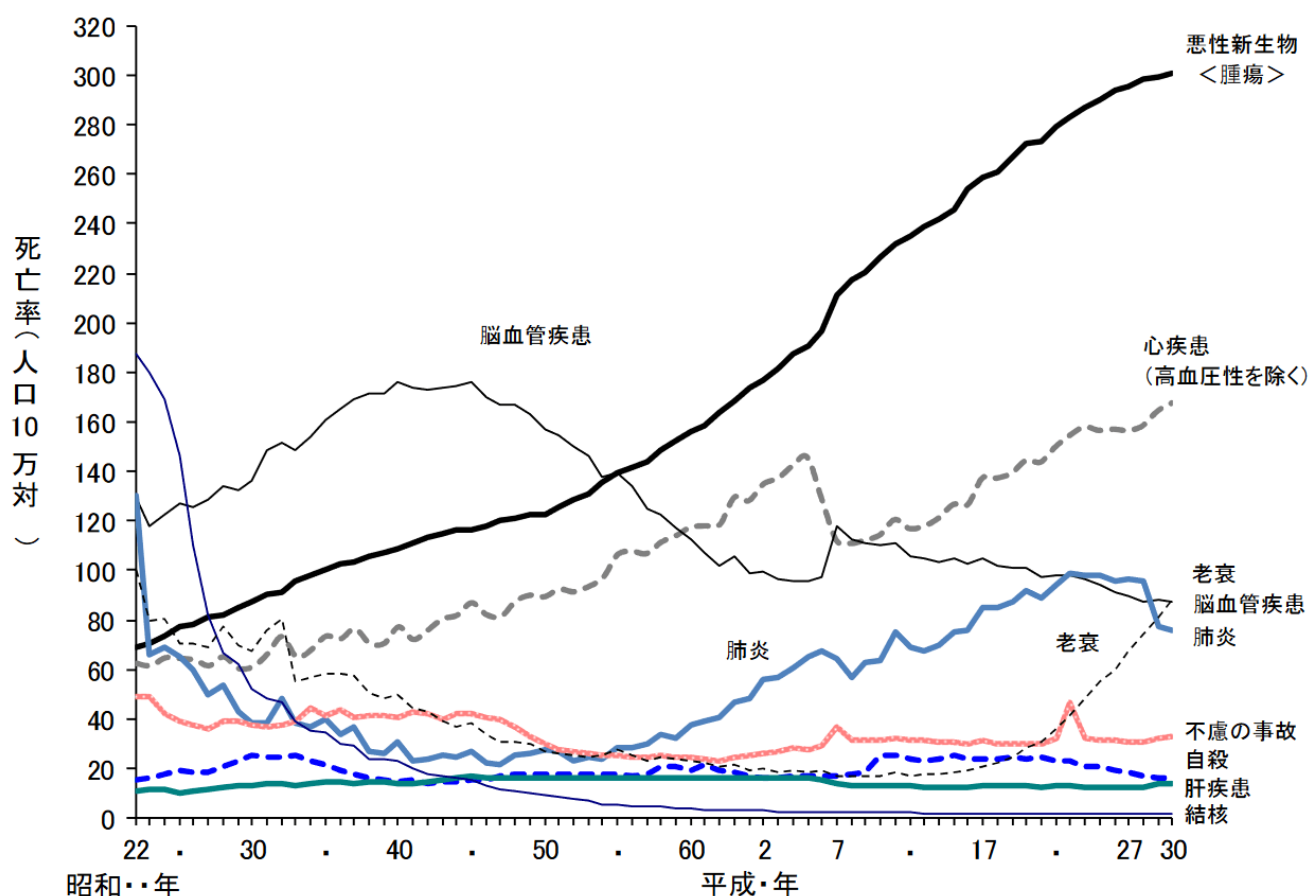
第1項 患者背景 .....	26
第2項 薬剤師による提案状況と提案した薬剤 .....	27
第3項 提案内容の採択状況 .....	32
第4項 採択された提案の効果判定 .....	32
第4節 考察 .....	35
第5節 小括 .....	38
第3章 メサドンによるがん疼痛治療中に偶発的に発作性心房細動を認めた一例	
第1節 緒言 .....	39
第2節 症例 .....	41
第3節 考察 .....	46
第4節 小括 .....	49
総括 .....	50
結論 .....	52
主論文 .....	53
参考論文 .....	53
謝辞 .....	54
参考文献 .....	56

## 略 語 表

ALT	alanine aminotransferase
AST	asparate aminotransferase
BMI	body mass index
95% CI	95% confidence interval
CRP	C-reactive protein
CYP	cytochrome P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FPS	face pain scale
$\gamma$ GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase
HERG	human ether-a-go-go related gene
INR	international normalized ratio
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate
NRS	numerical rating scale
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
Paf	paroxysmal atrial fibrillation
TdP	torsades de pointes
QOL	quality of life
VRS	verbal rating scale
WHO	world health organization

## 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っており、昭和 56 年以降日本人の死因の第 1 位となっている<sup>1)</sup>（Fig. 1）。また、生涯でがんに罹患する確率は、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<sup>2)</sup>）。



注：1) 平成 6 年までの「心疾患（高血圧性を除く）」は「心疾患」である。

2) 平成 6・7 年の「心疾患（高血圧性を除く）」の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成 7 年 1 月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。

3) 平成 7 年の「脳血管疾患」の上昇の主な要因は、ICD-10（平成 7 年 1 月適用）による原死因選択ルールの特長によるものと考えられる。

4) 平成 29 年の「肺炎」の低下の主な要因は、ICD-10（2013 年版）（平成 29 年 1 月適用）による原死因選択ルールの特長によるものと考えられる。

Fig. 1 主な死因別にみた死亡率（人口 10 万対）の年次推移  
厚生労働省令和元年（2019）人口動態統計月報年計（概数）の概況<sup>1)</sup>より

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>3)</sup>。World Health Organization (WHO)方式がん疼痛治療法とは、以下の6項目から構成される治療戦略であり、緩和ケアの中の一要素としてがんの痛みのマネジメントを実践すべきであるとされている<sup>4)</sup>。

1. チームアプローチによる、がん患者の痛みの診断とマネジメントの重要性
2. 詳細な問診、診察、画像診断などによる痛みの原因、部位、症状の十分な把握の必要性
3. 痛みの治療における患者の心理的、社会的およびスピリチュアルな側面への配慮と患者への説明の重要性
4. 症状や病態に応じた薬物または非薬物療法の選択
5. 段階的な治療目標の設定
6. 臨床薬理学に基づいた鎮痛薬の使用法

1996年に出版された第2版では鎮痛薬使用の5原則（①経口的に、②時刻を決めて規則正しく、③除痛ラダーにそって効力の順に、④患者ごとの個別的な量で、⑤その上で細かい配慮を）や三段階鎮痛ラダー（Fig. 2）が提唱されていた<sup>4)</sup>。

しかし、2018年に改訂された「WHOがん疼痛ガイドライン」では、三段階鎮痛ラダーが削除され、鎮痛薬使用の5原則も「③除痛ラダーにそって効力の順に」が削除され4原則になった<sup>5)</sup>。これは、必ずしも非オピオイド鎮痛薬から段階的に使用するのではなく、中等度から高度の痛みには初めから強オピオイド鎮痛薬を使用すべきであり、「④患者ごとの個別的な量で」に三段階鎮痛ラダーが含まれる形になっている。

主ながん疼痛治療薬をTable 1、強オピオイド鎮痛薬の構造式をFig. 3に示した。がん性疼痛に対して使用する強オピオイド鎮痛薬はどれを使用しても鎮痛効果に差はないと言われている<sup>6)</sup>。しかし、薬物動態や副作用は異なるため、患者の腎機能、併用薬剤、痛みの性状、経口投与の可否などを考慮し、個々の患者に応じたオピオイド鎮痛薬の選択を行う。各成分別の特徴をTable 2に示した。鎮痛効果が不十分な場合やオピオイド鎮痛薬の副作用の対応が困難な場合は、他のオピオイド鎮痛薬に変更すること（オピオイドスイッチング）がある。その際にはFig. 4に示す換算比を目安に行う<sup>7)</sup>。換算比はあくまで目安であり、特に高用量のオピオイド鎮痛薬からスイッチングを行う場合

は、個人差や交叉耐性により過量投与になることがあるため注意を要する。

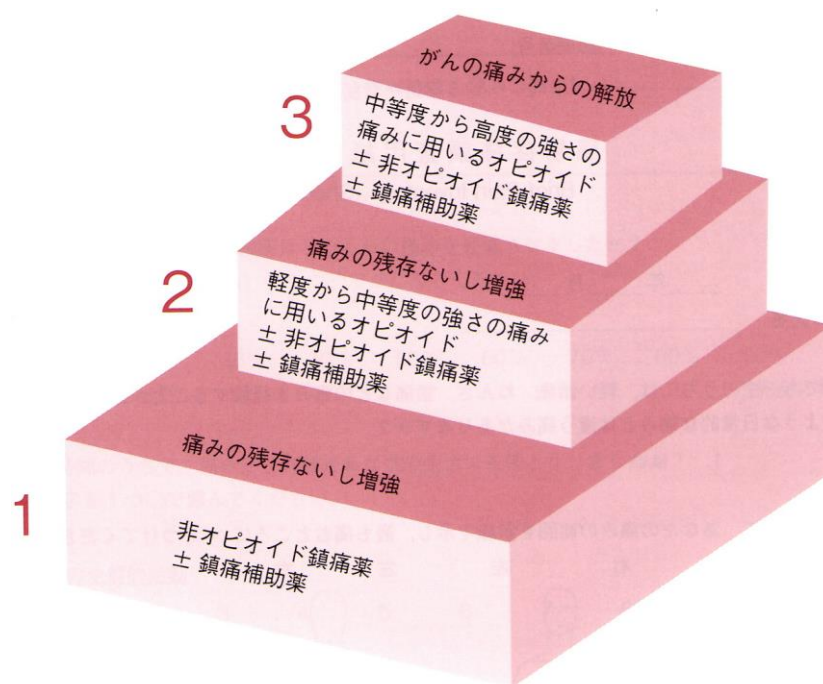
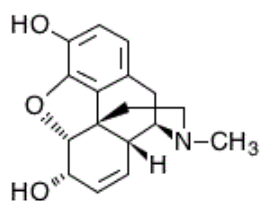


Fig. 2 三段階鎮痛ラダー<sup>8)</sup>

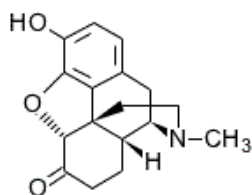
Table 1 がん疼痛治療薬

WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents<sup>5)</sup>より改変

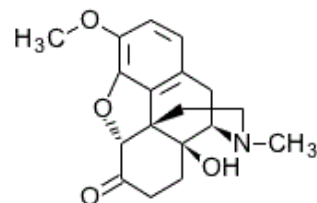
	薬剤の例	左記以外の日本で用いられる薬
非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン NSAIDs イブプロフェン アスピリン ケトロラク(日本未発売)	ロキソプロフェン セレコキシブ エトドラク フルルビプロフェン ナプキセン ジクロフェナク
弱オピオイド鎮痛薬	コデイン	トラマドール
強オピオイド鎮痛薬	モルヒネ ヒドロモルフォン オキシコドン フェンタニル メサドン	タペンタドール



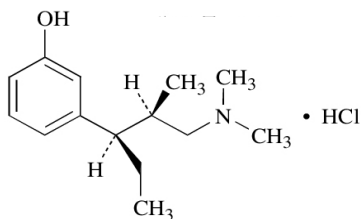
Morphine



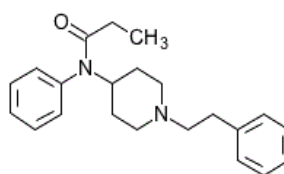
Hydromorphone



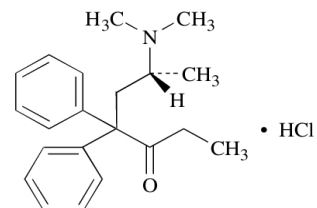
Oxycodone



Tapentadol



Fentanyl



Methadone

Fig. 3 強オピオイド鎮痛薬の構造式<sup>9~14)</sup>

Table 2 各強オピオイド鎮痛薬の特徴<sup>9~14)</sup>

	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル	タベンタ ドール	ヒドロ モルフォン	メサドン
徐放製 剤の用法	1日1回、 1日2回	1日2回	1日1回、 3日に1回	1日2回	1日1回	1日3回
速放製 剤	有	有	有	なし	有	なし
注射剤	有	有	有	なし	有	なし
主な 代謝経 路	グルクロン酸 抱合	CYP3A4	CYP3A4	グルクロン 酸抱合	グルクロン 酸抱合	CYP3A4,2B6 など
活性代 謝物	morphine- 6- glucuronide	オキシモ ルフォン 10% (CYP2D6)	なし	なし	なし	なし
オピオイ ド受容体 以外の 作用				ノルアドレナ リン再取り込 み阻害作用		セロトニン再取 り込阻害作用 NMDA 受容体 阻害作用
腎障害	推奨されない	腎不全は 避ける	使用しやす い	使用しやす い	使用しやす い	使用しやすい
副作用		モルヒネと 同程度	モルヒネより 便秘は少な い	オキシコド ンより悪 心・嘔吐、 便秘が少な い	モルヒネと 同程度	モルヒネより 少ない QT 延長に注 意
薬価*	1427.0 円	906.6 円	964.7 円	798.0 円	990.2 円	556.2 円

\*モルヒネ塩酸塩錠 60 mgあたりの先発品薬価 (2021 年作成)

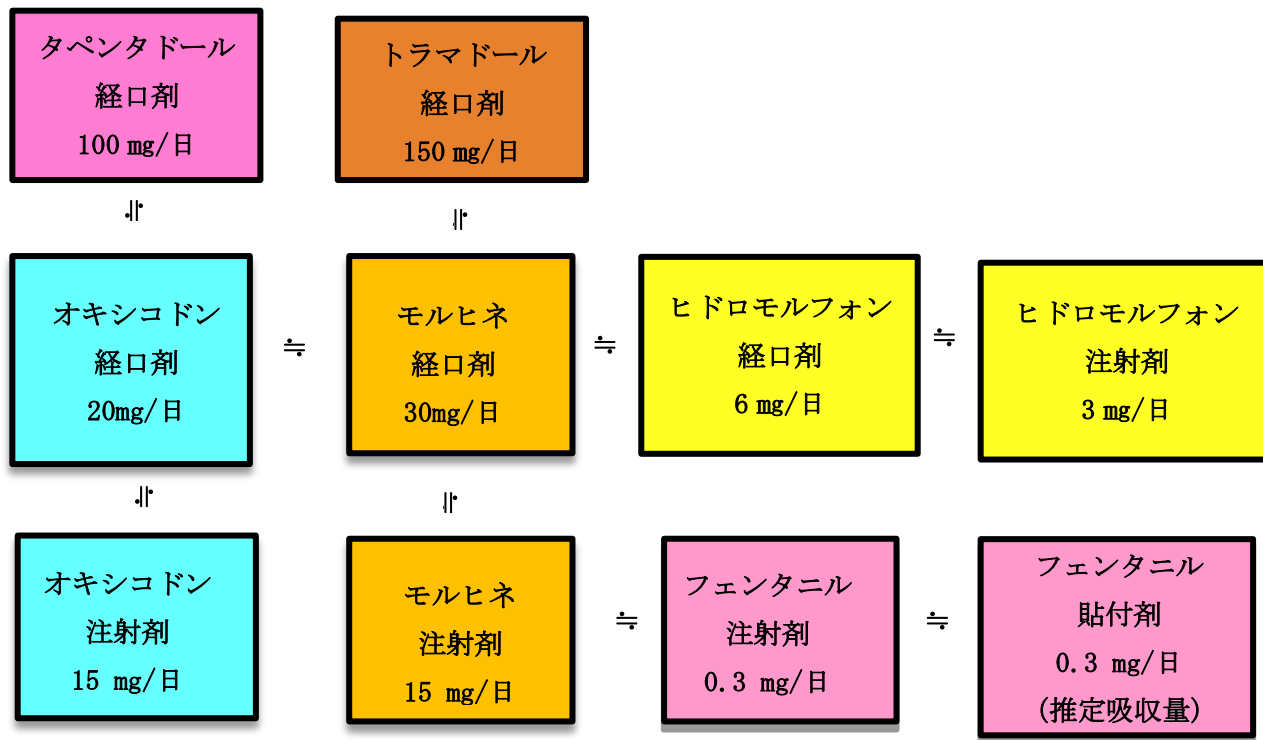


Fig. 4 オピオイド鎮痛薬の換算比

恒藤暁，岡本禎晃，緩和ケアエッセンシャルドラッグ，医学書院（2019）<sup>7)</sup>より改変

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>15)</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 年に厚生労働省が実施した「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の報告がある (Fig. 5)<sup>16)</sup>。日本ホスピス・緩和ケア研究振興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>17)</sup>。

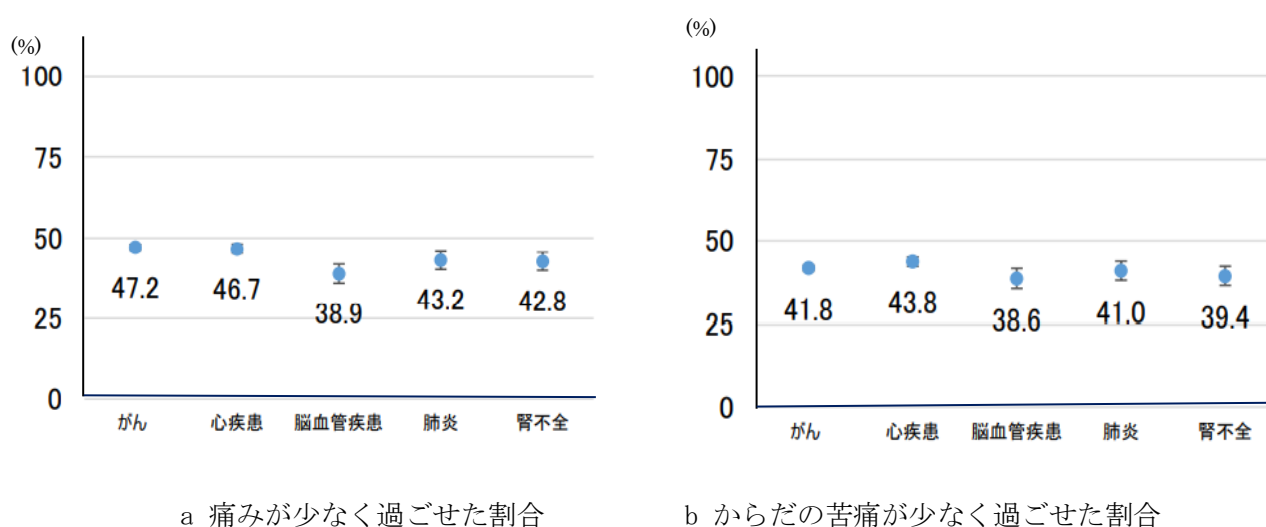


Fig. 5 亡くなる 1 カ月前の療養生活の質<sup>16)</sup>

医療用麻薬の使用量は個々の患者によって異なる。オピオイド鎮痛薬の適切な量とは、患者の痛みを許容できるレベルまで緩和する量である<sup>5)</sup>。しかし、日本人はある程度の痛みは我慢するものと考えている<sup>18,19)</sup>。それを裏付ける研究として、日本の医療用麻薬の使用は先進国の中で特に低く、Duthey らが算出した医療用麻薬の必要量に対する我が国の実使用量の比率は 15.54%であった (Fig. 6)<sup>20)</sup>。また、Scholten らの論文では日本は 2015 年の使用量の世界ランキングで 42 位であった<sup>21)</sup>。

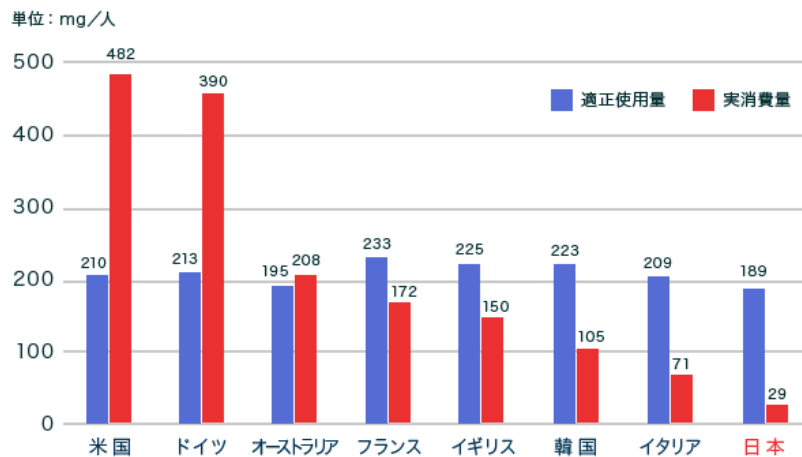


Fig. 6 医療用麻薬の必要量に対する国別の実使用量の比率<sup>20)</sup>

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、緩和ケアチームに専任の薬剤師が必須となった。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>22)</sup>。多くの緩和ケアチームで薬剤師が参加しているが、その活動の質を評価した研究はない。医師や看護師と比べ緩和ケアチームに専従として関わっている薬剤師は少なく、他の業務と兼任している場合が多い<sup>23)</sup>。緩和薬物療法認定薬剤師や緩和医療専門薬剤師の制度はあるが、現時点では診療報酬には反映されておらず、緩和医療における薬剤師の必要性や重要性を評価することは、緩和医療における薬剤師の質の向上のためにも重要である。

薬剤師が医師と協力し薬物療法に積極的に介入することは、期待する治療効果を高め、副作用を回避にし、医療経済的な効果も期待されている。特に医療用麻薬のメサドンは多職種による介入が必要な薬剤である。メサドンはオピオイド受容体への親和性<sup>24)</sup>と *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用を有し<sup>25, 26)</sup> モルヒネなどの強オピオイド鎮痛薬を使用しても難治性のがん疼痛緩和に優れているが<sup>18, 27)</sup>、その副作用にQT延長や呼吸抑制があり、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>18, 27, 28)</sup>。我が国では、がん疼痛の専門医でかつメサドンを処方するためのe-learningを受講し理解度確認試験に合格することが必要などの対策が取られている<sup>27)</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日間を要し、薬物間相互作用

用も多く、個々の患者によって薬物動態が異なるため<sup>14, 29)</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の確認などが必須であり、薬剤師による関与やチーム医療が重要とされる。

## 本 論

### 第1章 オピオイド鎮痛薬の使用量に関する因子の検索

#### 第1節 緒 言

がん疼痛に用いられるオピオイド鎮痛薬の投与量には個人差がある。痛みが強ければ、必要なオピオイド鎮痛薬の量は増加する傾向にあるが、がん患者が訴える痛みの強さとオピオイド鎮痛薬の必要量が必ずしも一致しない例を経験することがある。しかし、その要因について証明された研究は調べた範囲では無かった。

患者の痛みの訴えは年齢が高くなると減少するという経験をする。最大オピオイド投与量と年齢の関連性を調査する研究が行われており、年齢は最大オピオイド投与量に対して負の相関を示していた<sup>30-37)</sup>。そして、負の相関を示す要因として、肝機能と腎機能の低下が考えられるとされていた。オピオイド鎮痛薬以外の薬物では加齢に伴って薬物代謝能が低下することが知られている<sup>38-40)</sup>。また、これまでの研究により、加齢に伴って感覚閾値が増加するという報告や神経伝導速度が低下するという報告があるが、これらはラットによる動物実験の結果にとどまっている<sup>41)</sup>。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調査を行い、統計学的に検討した。

#### 第2節 方 法

##### 第1項 調査対象

平成24年8月から平成28年5月までの期間、市立芦屋病院緩和ケア病棟に入院した患者595名のうち、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227名を対象とした。

##### 第2項 調査項目

オピオイド鎮痛薬の投与量に関与する因子として「年齢、性別、原発がん部位、オピオイド鎮痛薬の投与経路（経口投与、経皮投与、皮下注射、静脈注

射)、体重、body mass index (BMI)、各種検査値 (aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP)、C-reactive protein (CRP)、血清アルブミン値、総ビリルビン値、血小板数、estimated glomerular filtration rate (eGFR))、鎮痛状態、鎮痛補助薬 (プレガバリン、鎮痛目的で使用された抗うつ薬、抗不整脈薬、抗けいれん薬)の使用の有無、モルヒネ製剤 (MS コンチン<sup>®</sup>錠、カディアン<sup>®</sup>カプセル、プレペノン<sup>®</sup>注射液、ピーガード<sup>®</sup>錠、アンペック<sup>®</sup>注射液、モルヒネ塩酸塩注射液)使用の有無、オキシコドン製剤 (オキファスト<sup>®</sup>注射液、オキシコンチン<sup>®</sup>錠)使用の有無、フェンタニル製剤 (フェントス<sup>®</sup>テープ、フェンタニル注射液)使用の有無」を電子カルテより後方視的に調査した。オピオイド鎮痛薬の投与量と年齢との関係性は最大オピオイド投与時の1、2日前後の検査値 (AST、ALT、血小板数、eGFR)を用いて肝機能と腎機能を算出し、調査した。

オピオイド投与量は、緩和ケア病棟に入院してから死亡までに投与されたオピオイド鎮痛薬を Fig. 4 に示した換算に従って経口モルヒネに換算した各患者の最大オピオイド投与量を用いた。

痛みの強さの評価方法はカルテ上患者により Numerical Rating Scale (NRS)、Verbal Rating Scale (VRS)、Face Pain Scale (FPS) など異なっていたため、下記示す5段階の痛み (VRS) に統一した値を用いた。「1:痛みが全くない、NRS:0、FPS:0」、「2:痛みはあるが薬を使用するほどではない、NRS:1~3、FPS:1~2」、「3:痛みがあり、薬を使用するほどだが苦痛表情は示さない、NRS:4~6、FPS:3」、「4:痛みがあり、薬を使用するほどで苦痛表情を示す、NRS:7~9、FPS:4」、「5:痛みが最大のレベル、NRS:10、FPS:5」の5段階で評価し、オピオイド鎮痛薬を投与する前の3日間の痛みの平均と投与翌日からの3日間の痛みの平均を引いて求めた値を鎮痛状態とし、負であればオピオイド鎮痛薬の投与によって痛みが抑えられていると判断した。また、入院日にオピオイド鎮痛薬を開始し投与前の3日間を評価できなかった患者はオピオイド鎮痛薬を投与する直前まで訴えていた痛みをオピオイド鎮痛薬の投与前の痛みとして評価した。

本調査研究については、市立芦屋病院の倫理委員会の了承のもとに実施され、収集したデータについては、患者個人の特定ができないよう倫理的な配慮を行

った。

### 第3項 解析方法

#### 3-1 最大オピオイド投与量と各因子との関係性

最大オピオイド投与量を目的変数とした単回帰分析によって上記調査項目との関連を1つずつ調査した。次に、単回帰分析によって有意な差があると認められた因子を中心に、複数の因子との関係性を重回帰分析によって調査した。重回帰分析による解析は強制投入法による重回帰分析（以下、単純な重回帰分析）とステップワイズ法を用いた重回帰分析の二つの手法を用い、両解析法で共に最大オピオイド投与量の自然対数に影響を与えると認められた因子を探索した。ステップワイズ法は相関係数の高いものから順に変数を追加・削除し、 $p$ 値が最適になるようソフトウェアが機械的に選択する方法である。なお、強制投入法では解析者がランダムに因子の追加や削除を行うことや、医学的意味を考えて意図的に因子を選択することもできる<sup>42)</sup>。2つの解析方法で同様の結果となれば、より信頼性の高い結果と言える。

#### 3-2 最大オピオイド投与量と年齢との関係性

年齢と最大オピオイド投与量との関係性を相関分析で調査した。また、年齢と肝機能（肝線維化）との関係性を単回帰分析、相関分析で検討した。線維化マーカーとしては、fib4index<sup>43)</sup>を使用した。

Fib4index は  $(\text{年齢 (歳)} \times \text{AST (IU/U)}) / (\text{血小板数 (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}})$  で求めた<sup>43)</sup>。1.3以上では線維化があり、2.67以上では線維化症例について80%の陽性的中率を示しており、肝硬変の割合が高くなる<sup>44)</sup>。

なお、解析3-1、3-2共に回帰分析は1因子最低20のサンプルサイズを確保するようにし、この条件を満たして決定係数  $R^2$  が高いものを最終結果とした<sup>45)</sup>。3-1、3-2とも解析はStataを用い、有意水準を5%未満 ( $p < 0.05$ ) とし、抽出された因子については95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) を算出した。また残差の正規性を残差対フィット値プロットによって視覚的に検討するため、最大オピオイド投与量は全て自然対数をとって検討した。

### 第3節 結 果

#### 第1項 患者背景

今回、対象とした患者 227 名（男性 92 名、女性 135 名）のうち、平均年齢±標準偏差（最小～最大）は 73±12 歳（40～94 歳）であった。原発がん部位とその割合を Table 3、オピオイド鎮痛薬の種類別使用割合を Table 4 に示した。原発部位としては肺がん、消化器がんが多かった。使用したオピオイド鎮痛薬はオキシコドン製剤が最も多かった。

Table 3 原発がん部位とその割合（n=227）

原発がん部位	人数 (人)	割合 (%)	男 (人)	女 (人)
肺がん	44	19	21	23
膵臓がん、胆のうがん、胆管がん	40	18	16	24
大腸がん	29	13	13	16
胃がん	22	10	11	11
子宮体がん、 子宮頸がん、卵巣がん	18	8	0	18
乳がん	14	6	0	14
腎臓がん、膀胱がん、 尿管がん	14	6	7	7
食道がん	8	4	8	0
肝臓がん	5	2	2	3
咽頭がん	5	2	4	1
前立腺がん	5	2	5	0
その他、原発不明がん	23	10	5	18
計	227	100	92	135

Table 4 オピオイド鎮痛薬の種類別使用割合 (n=227)

	人数(人)	割合(%)	男(人)	女(人)
オキシコドン製剤	117	51	46	71
フェンタニル製剤	81	36	37	44
モルヒネ製剤	27	12	9	18
タペンタドール製剤	2	1	0	2
計	227	100	92	135

## 第2項 最大オピオイド投与量と各因子との関係性

単回帰分析により、年齢、鎮痛補助薬使用の有無、経口投与、総ビリルビン値が最大オピオイド投与量の自然対数に相関を与えていることがわかった。そこで、これら4因子を含めて複数の因子との関係性を単純な重回帰分析とステップワイズ法を用いた重回帰分析で調査した。最大オピオイド投与量は単純な重回帰分析では、年齢が1歳上がれば約0.983倍に、鎮痛補助薬を使用していれば約2.013倍に、経口投与であれば他の経路と比較して約0.542倍に、総ビリルビン値が0.1 mg/dL増加すれば約0.938倍になるという結果が得られた。また、ステップワイズ法では、年齢は1歳上がれば約0.981倍に、鎮痛補助薬を使用していれば約1.913倍に、経口投与であれば他の経路と比較して約0.536倍に、総ビリルビン値が0.1 mg/dL増加すれば約0.947倍になるという結果が得られた。以上より両解析共に年齢、鎮痛補助薬使用の有無、経口投与、総ビリルビン値が相関していることがわかった (Table 5, 6)。

Table 5 単純な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 歳上がれば約 0.983 倍になる	0.006*	- 0.0295	- 0.0513
鎮痛補助薬	投与患者は非投与患者と比べ 約 2.013 倍になる	0.001*	0.2905	1.1087
経口投与	他の投与経路と比較して約 0.542 倍になる	0.016*	- 1.1065	- 0.1173
総ビリルビン値	0.1 mg/dL 増加すれば約 0.938 倍になる	0.013*	- 0.1134	- 0.0139

\* $p < 0.05$

Table 6 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 歳上がれば約 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約 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約 0.536 倍になる	0.016*	- 1.1222	- 0.1232
総ビリルビン値	0.1 mg/dL 増加すれば約 0.947 倍に なる	0.013*	- 0.1048	- 0.0424

\* $p < 0.05$

### 第 3 項 最大オピオイド投与量と年齢との関係性

単重回帰分析によって年齢が最大オピオイド投与量の自然対数に負の方向に影響していることがわかった。さらに、単純な重回帰分析とステップワイズ法を用いた重回帰分析の両解析でも年齢が最大オピオイド投与量の自然対数に負の方向に影響していることが判明し、年齢が 1 歳上がるにつれて最大オピオイド投与量は約 0.981~0.983 倍になった。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. 7)。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。

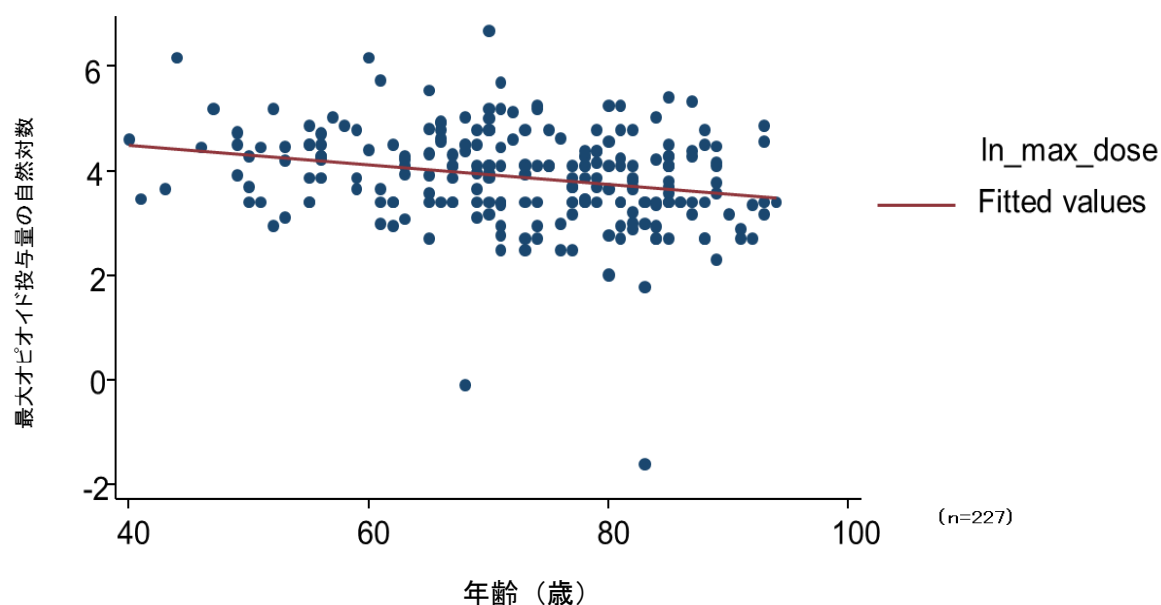


Fig. 7 年齢と最大オピオイド投与量の自然対数との関係性

年齢群別の投与量の違いを Table 7 に示した。平均値・中央値のいずれの結果からも年齢が高くなるほどオピオイド鎮痛薬の投与量が減少するという傾向が見られた。なお、各群の鎮痛状態に差はなかった。年齢の上昇と腎機能の低下との間に相関が認められた。肝機能については肝線維化を示すの fib4index と年齢との関連を調査したが、両者の間に有意な相関関係は認められなかった。

Table 7 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

## 第4節 考 察

今回の研究において統計学的手法を用いた場合に、単純な重回帰分析法では年齢が1歳上がることにより0.983倍に、ステップワイズ法においては同様に0.981倍になり、単回帰分析による年齢とオピオイド鎮痛薬の投与量との間に負の相関関係がみられたことから、年齢とオピオイド鎮痛薬の投与量には関係があることが示された。

更に、年齢を65歳未満、65歳以上74歳未満、75歳以上の3群に分けて中央値と平均値を計算したところ、年齢が増加するごとにオピオイド鎮痛薬の投与量が減少することが明らかとなった。また、この3群で鎮痛状態には有意差はなかった。

本研究における対象薬物がチトクロムP450あるいはグルクロン酸抱合による肝代謝型薬物であるため、代謝能の低下が最大オピオイド投与量の低下に関与しているとすれば主に肝クリアランスが関与していると考えられる。肝クリアランスは、肝固有クリアランス（代謝酵素の活性）、肝血流量と薬物の血漿蛋白結合率によって決定される。また、加齢により肝血流量が減少するといわれていることから<sup>46)</sup>、肝血流量の低下による肝クリアランスの低下が、年齢が上がるほどオピオイド鎮痛薬の投与量が減少する原因の一つと考えられるが、本研究では肝血流量を実際に測定することはできなかった。加齢に伴って肝臓が縮小し、肝細胞数が減少することは知られているが、肝細胞数の減少の要因は明らかではない。そこで、今回は検査値（AST、ALT、血小板数）と年齢を用いて算出できる肝細胞線維化マーカーのfib4indexによって、加齢に伴って肝細胞が線維化して肝細胞が減少しているのかを調査したが、線維化と年齢の間には有意な相関関係はなかった。よって、線維化以外の影響から肝細胞数が減少し、薬物代謝酵素発現量が低下したという可能性があると考えられる。また、年齢の上昇と腎機能の低下との間には相関が認められた。その他の原因として動物実験では、年齢とともに感覚閾値が上昇し神経伝導速度が低下するという報告がある<sup>41)</sup>。今後は、高齢者ほどオピオイド鎮痛薬の投与量が低くなるという事象に対し、更に詳細な原因探索が必要である。

総ビリルビン値と最大オピオイド投与量との間には負の相関があった。その理由の一つとして肝障害により肝代謝が低下した可能性が考えられる。総ビリ

ルビン値が上昇する要因は、肝細胞の炎症や障害による肝機能低下、胆汁のうっ滞、溶血などで、直接型ビリルビン値と間接型ビリルビン値いずれが優位に上昇しているかによって判断することができる。しかし、緩和ケア病棟ではほとんどが総ビリルビン値しか検査されていなかった。

鎮痛補助薬の併用に関して統計学的に有意差が認められたことについては、通常、鎮痛補助薬はオピオイド鎮痛薬を増量しても効果が得られにくい神経障害性疼痛などの難治性がん疼痛に対して使用するため、オピオイド鎮痛薬を増量した上で残存する疼痛に使用されたと考えられる。

経口投与が最大オピオイド投与量と負の相関がみられた理由は、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が考えられる。あるいは経口投与は初回通過効果を受けるため皮下投与や静脈内投与と比べると投与量が多くなり副作用が出やすくなるため、副作用が少なくなる他の投与経路が選択された可能性もある。

最後に、オピオイド鎮痛薬の投与量と相関のないものとして、性別やがん種、体重、BMI、総ビリルビン値以外の血液検査の値などが挙げられる。末期がん患者のオピオイド鎮痛薬の使用量を調べた先行研究では原発部位に関連することが示されている。例えば、頭頸部がん<sup>32)</sup>、前立腺がんや子宮がんでオピオイド鎮痛薬の使用量が高値を示すという報告や下部消化管がんはオピオイド鎮痛薬の使用量が有意に高値であったとの報告がある<sup>31)</sup>。しかし、今回の研究で差がみられなかった原因として、オピオイド鎮痛薬が高用量になると予想されたがん種には放射線療法や神経ブロックなどオピオイド鎮痛薬以外の治療方法が併用されていたことが考えられる。

オピオイド鎮痛薬の投与量に影響を与える要因として、痛みのシグナル伝達やオピオイド受容体に関連する遺伝子多型に関する報告がある<sup>47, 48)</sup>が、本研究では検討できていない。

今後さらにオピオイド鎮痛薬の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。

本研究の限界として、使用薬剤がオキシコドンに偏在していることや、がん種の例数に差が生じ、患者集団の均一化は図れていないことが挙げられる。

## 第5節 小 括

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い、以下の結論を得た。

1. オピオイド鎮痛薬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った。
2. オピオイド鎮痛薬の必要量が鎮痛補助薬、経口投与、総ビリルビン値で影響することが示唆された。

今回の調査により、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、オピオイド鎮痛薬を開始する場合や、他のオピオイド鎮痛薬からの変更時は少量から開始することや詳細にモニタリングする必要があると考えられた。

## 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

### 第1節 緒言

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>22)</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) の向上に寄与することができると考える。

これまで我が国では緩和ケアチームのアウトカム調査の報告<sup>49)</sup>や緩和ケアにおける薬剤業務の調査はある<sup>50)</sup>が、緩和ケアチームにおける薬剤師の活動内容の調査についての報告は少ない。海外の先行研究では、薬剤師の提案内容に関する報告が3報<sup>51-53)</sup>、薬剤師の提案を実施した後の転帰の報告が1報<sup>55)</sup>あるのみで、いずれも単施設で薬剤師と薬学研修生（各1名）の介入の転帰を報告しただけにとどまり、各職種の詳細な働きについての分析は行われていない。また、我が国においても、緩和ケアチームの薬剤師の介入についての原著論文は5報で、介入により改善した症例報告が2報<sup>55, 56)</sup>、チーム医療の実施状況（職種、人数、活動時間帯など）の報告が1報<sup>57)</sup>、緩和ケアチーム担当薬剤師の業務に対する満足度調査が1報<sup>58)</sup>、緩和ケア外来での薬剤師の介入報告が1報<sup>59)</sup>のみであった（2021年1月時点）。また、2008年には、全国の298施設の病院薬剤部を対象としたアンケート調査により、施設の状況（緩和ケアチームの有無やオピオイド鎮痛薬の採用状況など）および緩和ケア領域における薬剤師の関与などを調査した論文<sup>60)</sup>が発表されており、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。しかし、薬剤師の具体的な活動によるアウトカム調査の報告はない。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。

## 第2節 方 法

市立芦屋病院における緩和ケアチームは、身体担当の医師 3 名（緩和ケア病棟兼任、血液・腫瘍内科兼任、ペインクリニック兼任）、精神担当の医師（日本緩和医療学会専門医）1 名、緩和薬物療法認定薬剤師／緩和医療暫定指導薬剤師 2 名、緩和ケア認定看護師 2 名、緩和ケア病棟看護師長 1 名、リンパ浮腫療養指導師 1 名、がん病態栄養専門管理栄養士 1 名、臨床心理士/公認心理師 1 名、理学療法士 1 名、作業療法士 1 名、医療ソーシャルワーカー 1 名で構成される。活動方式は主治医や看護師などから依頼された患者を対象に、症状緩和などを目的としたコンサルテーションを主に行っている。活動内容は薬剤師と看護師による毎日のラウンドで患者情報の収集、症状の評価、薬物療法の提案、服薬指導、副作用の確認などを行い、メンバー全員による週 1 回のカンファレンスで情報共有、症例検討、他のメンバーからの介入依頼などを実施している。また週 1 回の血液・腫瘍内科病棟での病棟カンファレンスに参加し、看護師への助言や教育、スタッフとの情報共有などを行っている。本研究は、市立芦屋病院において、2016 年 4 月 1 日から 2018 年 8 月 31 日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た。緩和ケアチームが介入した患者のうち、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。

調査項目として、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調査を行った。

前述の調査項目に関して、病院情報システム上の診療記録をもとに後方視的に調査を行った。薬剤師による提案が採択され、実施された後の効果判定については、カルテに改善の記載があった場合は「効果あり」、変化なし、もしくは、悪化している記載があった場合に「効果なし」、どちらとも記載がなかった場合を「判定不能」とした。本調査研究については、市立芦屋病院の倫理委員会の了承のもとに実施され、収集したデータについては、患者個人の特定ができないよう倫理的な配慮を行った。

### 第3節 結 果

#### 第1項 患者背景

調査期間中に市立芦屋病院にて緩和ケアチームが介入した患者数は260名(男性130名、女性130名)で、平均年齢(±SD)は76.4±13.1歳で、年齢中央値(Min-Max)は78歳(29-101歳)で、分布は、80歳から89歳が86名、次いで、70歳から79歳が79名と多い状況であった。入院主病名は、がんが89.1%[血液54名(14.8%)、肺47名(12.8%)、膵臓42名(11.5%)、大腸39名(10.7%)など]で非がん10.9%[肝不全・肝硬変6名(1.6%)、慢性疼痛6名(1.6%)、肝炎6名(1.6%)など]であった(Table 8)。

Table 8 患者背景

患者数		260 名	
年齢	平均±SD	76.4±13.1 歳	
	中央値 (Min-Max)	78 歳 (29～101 歳)	
性別	男性：女性	130 名：130 名	
入院主病名	がん	血液がん	54 名 (14.8%)
		肺がん	47 名 (12.8%)
		膵臓がん	42 名 (11.5%)
		大腸がん	39 名 (10.7%)
		肝臓がん	25 名 (6.8%)
		胃がん	23 名 (6.3%)
		乳がん	20 名 (5.5%)
		食道がん	18 名 (4.9%)
		その他	58 名 (15.8%)
	がん以外	肝不全・肝硬変	6 名 (1.6%)
		慢性疼痛	6 名 (1.6%)
		肝炎	6 名 (1.6%)
		その他	22 名 (6.0%)

重複あり

## 第2項 薬剤師による提案状況と提案した薬剤

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、調査期間2年5ヶ月の間に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平均回数（ $\pm SD$ ）は $4.5 \pm 4.8$ 回/名で、中央値（Min-Max）は、3回（1-29回）/名、分布としては、1回が50名、次いで2回が34名、3回が20名の順であった（Table 9、Fig. 8）。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 9）。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剤が15件、オキシコドン塩酸塩注射剤が6件と多かった（Table 10）。ただし、調査実施期間は2016年4月1日から2018年8月31日としているが、新規薬剤であるヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠およびヒドロモルフォン塩酸塩錠は2017年6月から、ヒドロモルフォン塩酸塩注射液は2018年5月から調査した。

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（Table 11）。

Table 9 薬剤師による提案状況

提案を行った患者数		183 名 (70.4%)
提案を行った総回数		832 回
提案を行った平均回数(±SD)		4.5 ± 4.8 回/名
提案を行った回数の中央値(Min-Max)		3 回/名 (1-29 回)
提案した 薬剤と件数	オピオイド鎮痛薬	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%)
	ブロマゼパム	17 件 (2.9%)
	リスペリドン	17 件 (2.9%)
	ハロペリドール	15 件 (2.5%)
	プレガバリン	13 件 (2.2%)
	ブロチゾラム	12 件 (2.0%)
	リドカイン塩酸塩	11 件 (1.9%)
	ブチルスコポラミン臭化物	11 件 (1.9%)
	ナルデメジントシル酸塩	10 件 (1.7%)
	その他	278 件 (46.8%)
	総計	594 件 (121 種類)

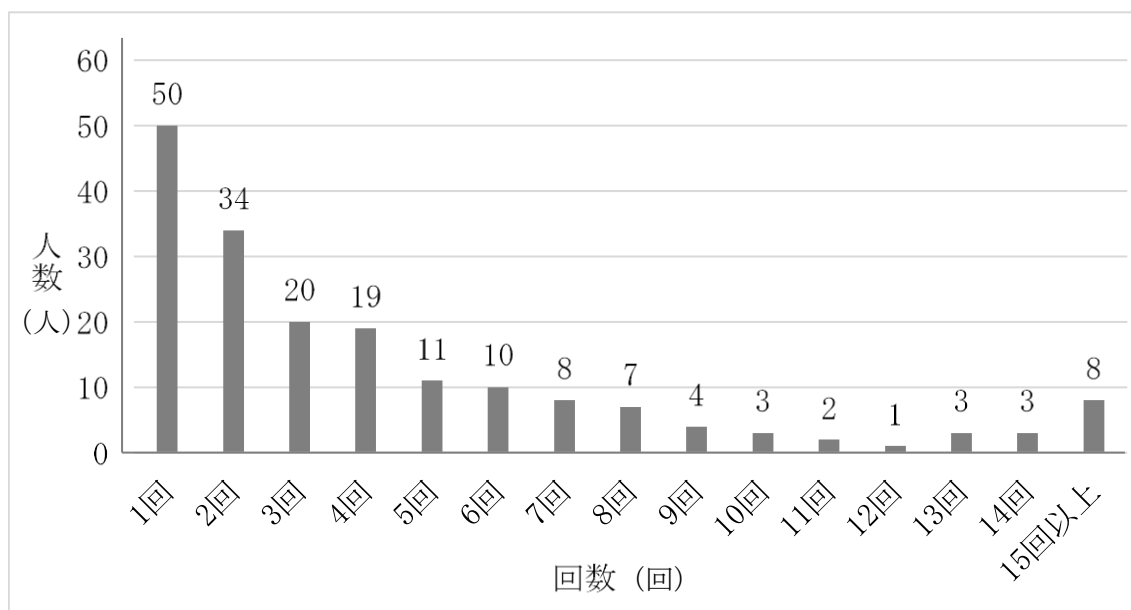


Fig. 8 患者1名に対して行った提案回数の分布

Table 10 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

Table 11 提案・採択内容の分布と各項目の採択率(介入内容別・症状別)

介入内容別	提案件数	採択件数	採択率(%)	非採択率(%)	不明率(%)
新規薬剤の提案	423	358	84.6	15.4	0
用量変更	163	141	86.5	13.5	0
薬剤変更	102	97	95.1	4.9	0
薬剤中止・在止め	86	73	84.9	10.5	4.7
用法変更	48	36	75.0	10.4	14.6
剤形変更・投与経路の 見直し	13	9	69.2	30.8	0
継続	12	12	100	0	0
他科受診	9	5	55.6	11.1	33.3
その他	43	35	81.4	7.0	11.6
合計	899	766			
症状別	提案件数	採択件数	採択率(%)	非採択率(%)	不明率(%)
疼痛	329	291	88.4	9.7	1.8
消化器症状	142	118	83.1	16.2	0.7
睡眠障害	94	83	88.3	10.6	1.1
せん妄	45	34	75.6	24.4	0
鎮静	26	21	80.8	15.4	3.8
呼吸困難	26	19	73.1	26.9	0
口腔関連症状	25	17	68.0	24.0	8.0
浮腫	23	17	73.9	21.7	4.3
倦怠感	17	14	82.4	17.6	0
不安	16	14	87.5	12.5	0
咳・痰	15	15	100	0	0
皮膚症状	14	13	92.9	0.0	7.1
発熱	14	12	85.7	14.3	0
内服困難	11	11	100	0	0
その他	76	62	81.6	13.2	5.3
合計	873	741			

提案が採択された回数（採択率）は、697 回（83.8%）、提案が採択されなかった回数は 105 回（12.6%）、採択されたかどうか不明の回数は 30 回（3.6%）であった。

また、採択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 46.7%、用量変更 18.4%、薬剤変更 12.7%、薬剤中止・在止め 9.5%などであり、症状別では、疼痛 39.3%、消化器症状 15.9%、睡眠障害 11.2%、せん妄 4.6%などであった。

### 第3項 提案内容の採択状況

提案内容の採択状況について、各項目で調査した。全体の採択率は 83.8%であった。一方、非採択率について、介入内容別では、剤形変更・投与経路の見直し（n=13）が 30.8%、新規薬剤の提案（n=423）が 15.4%、用量変更（n=163）が 13.5%と高い割合であった（Table 11）。最も非採択率の高かった介入内容である剤形変更・投与経路の見直しについては、内服から注射剤、貼付剤から注射剤への変更を提案するが、症状が安定したため非採択となっていた（4 件）。

次に、症状別では、呼吸困難（n=26）が 26.9%、せん妄（n=45）が 24.4%、口喝や口内炎などの口腔関連症状（n=25）が 24.0%、浮腫（n=23）が 21.7%と高い割合であった（Table 11）。最も非採択率の高かった症状である呼吸困難については、抗不安薬、モルヒネ、コデイン、ミダゾラムの使用を提案したが、非採択となっていた（5 件）。

### 第4項 採択された提案の効果判定

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。

薬剤師による提案が採択され、効果があつた割合について、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. 9）、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. 10）。効果について判定不能を除外した場合は、介入内容別では、他科受診（n=5）が 100%、継続（n=12）が 83.3%、剤形変更・投与経路の見直し（n=9）が 80.0%、新規薬剤の提案（n=358）が 78.8%と高い状況であり、

症状別では、呼吸困難（n=19）が 100%、不安（n=14）が 100%、せん妄（n=34）が 85.2%、口腔関連症状（n=17）が 84.6%と高い状況であった。

薬剤師による提案が採択されたものの、効果がなかった割合については、介入内容別では、薬剤中止・在止め（n=73）が 21.9%、薬剤変更（n=97）が 21.6%、用法変更（n=36）が 19.4%、用量変更（n=141）が 19.1%と高い状況であった（Fig. 9）。効果がなかった介入内容である用法変更については、不眠時の対応で、頓用から定期服用へ服用タイミングを提案するも、不眠の改善が認められなかった場合（4 件）や、疼痛への対応で定期服用から頓用（アセトアミノフェン）、夕方から朝への変更（プレガバリン）を実施したが、改善が認められない場合があった（3 件）。

次に、効果がなかった割合について、症状別では、浮腫（n=17）が 58.8%、倦怠感（n=14）が 35.7%、睡眠障害（n=83）が 28.9%、咳・痰（n=15）が 26.7%と高い状況であった（Fig. 10）。効果がなかった症状である浮腫については、利尿剤の変更、増量、輸液の減量を実施したが、下肢浮腫が持続している状況であった（10 件）。

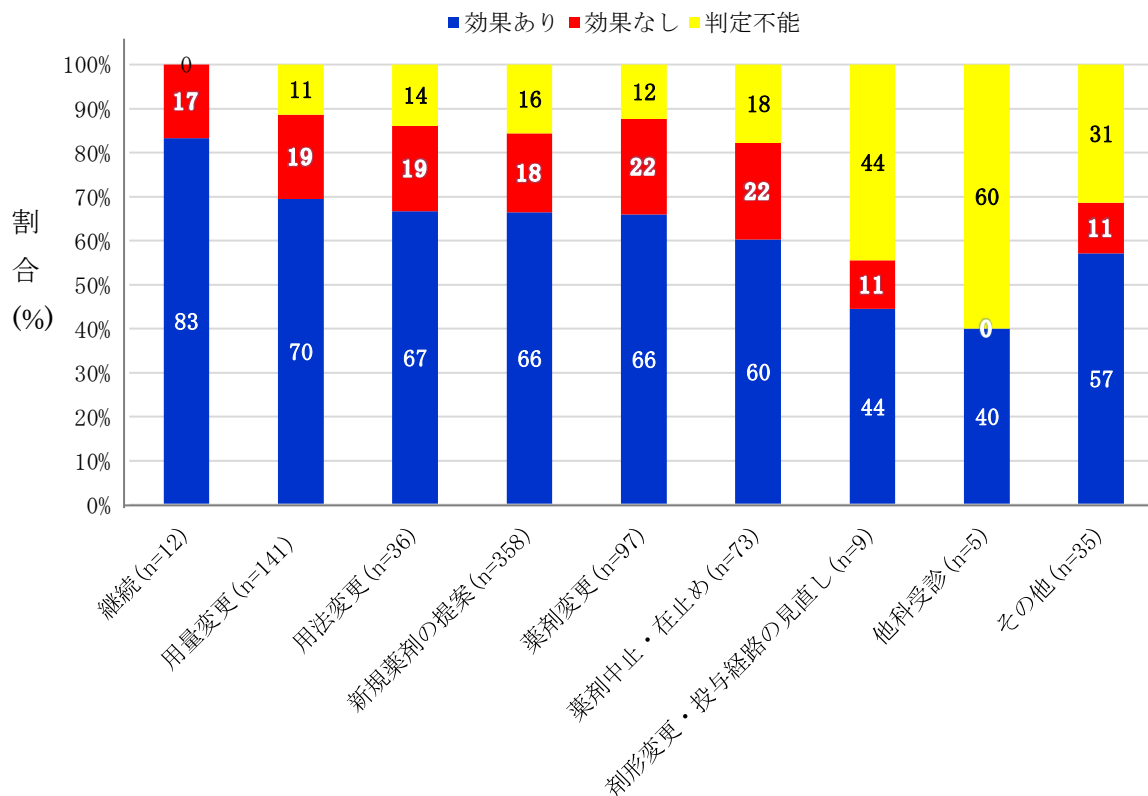


Fig. 9 採択された提案の効果（介入内容別）

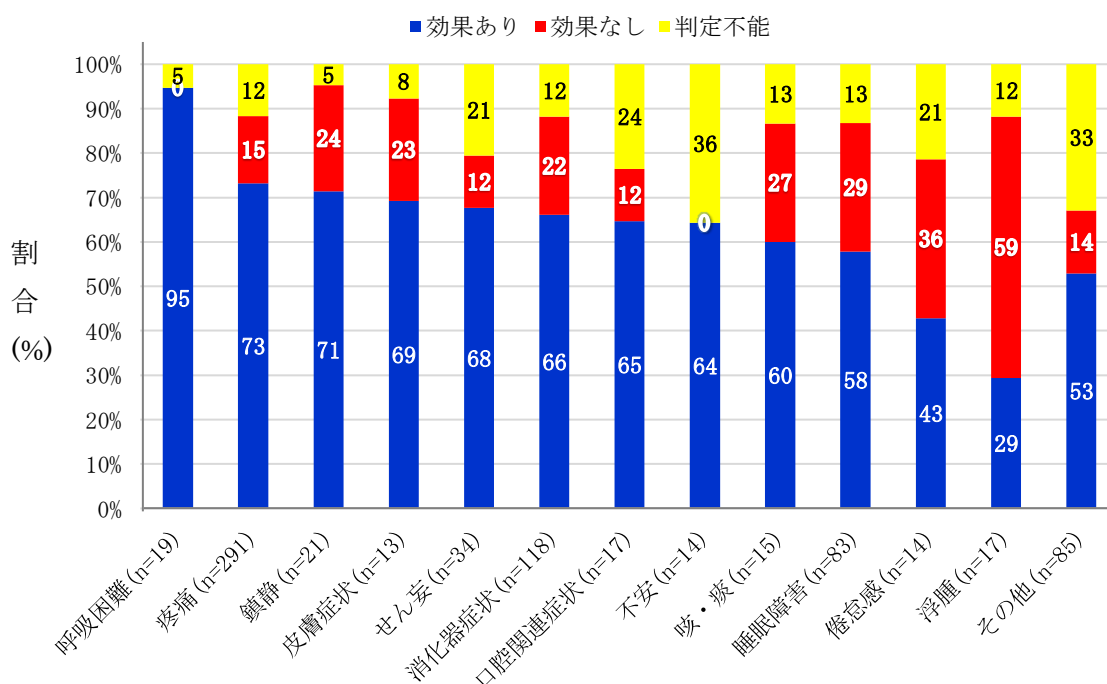


Fig. 10 採択された提案の効果（症状別）

## 第4節 考 察

今回の調査結果により、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。

まず、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、調査期間2年5ヶ月の間に提案を行った総回数は832回に及んでおり、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。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。最も多かったのはタペンタドール塩酸塩徐放錠であった。タペンタドール塩酸塩徐放錠はオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠より便秘や悪心嘔吐の副作用が少なく<sup>61)</sup>、cytochrome P450 (CYP)の阻害作用や誘導作用がなくタペンタドール塩酸塩徐放錠自体の主たる代謝経路において影響を受けないという特徴がある<sup>12)</sup>。したがって、CYPの影響を受ける抗がん剤や抗真菌剤などを使用している場合などには積極的にタペンタドール塩酸塩徐放錠を提案した。また、タペンタドール塩酸塩徐放錠はノルアドレナリン再取り込阻害作用<sup>12)</sup>により鎮痛補助薬の作用も持つため、神経障害性疼痛が考えられる場合に選択した。フェンタニルクエン酸塩経皮貼付剤はイレウスなどで内服困難の場合や便秘などの副作用が特に問題になる場合に選択した。また、市立芦屋病院では高齢者の慢性腰痛に対するオピオイド鎮痛薬とリハビリを組み合わせた集学的治療を実施しており、このプログラムの対象患者には慢性疼痛に適応のあるフェンタニルクエン酸塩経皮貼付剤を選択した。ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠が2017年6年に採用されてからは、経口モルヒネ換算で10mgと少量から開始でき、1日1回製剤であるため、高齢者のオピオイド鎮痛薬の初回導入に選択するようになった。突出痛に対しては、作用発現時間が早いフェンタニルクエン酸塩舌下錠を多く選択した。終末期で内服困難な状況と考えられる場合は注射剤による持続皮下注を主に選択した。呼吸困難に対しては少量のモルヒネ塩酸塩注射液の持続皮下注やヒドロモルフォン塩酸塩注射液を提案した。

薬剤師による提案として、頻度の高い内容は、薬剤の中止29%、新規薬剤の開始25%、教育やカウンセリング13.5%との報告<sup>51)</sup>や、薬物治療36%、薬物の安全

性 26%、品質保証 28%、患者教育 10%との報告<sup>53)</sup>もあるが、本研究では、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%などであった。また、今回、症状別にも分析した結果、疼痛 37.7%、消化器症状 16.3%、睡眠障害 10.8%、せん妄 5.2%などの症状で提案が多いことも明らかとなった。中には介入依頼が疼痛であっても、不安や倦怠感などの依頼内容以外の症状についても丁寧にアセスメントし、介入を行っている例もあった。

また、薬剤師による提案が実施された採択率については 83.8% (非採択 12.6%、不明 3.6%) で、不明の割合を除くと 86.9%であった。海外の報告では、薬剤師の提案による採択率が 81%、89.4%であり<sup>51, 54)</sup>、同等に高い割合であることが明らかとなった。採択された内容としては、提案内容と同じく、新規薬剤の提案 46.7%、用量変更 18.4%などが高い割合であり、症状としても、疼痛 39.3%、消化器症状 15.9%などが高い割合であった。さらに、非採択の案件に着目し、詳細を調査した結果、全体の非採択率は 12.6%であったが、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り、時間単位で症状が変化する緩和ケアへの対応の困難さが明らかとなった。

採択された提案の効果については、目標とする成果が得られた割合が 79.9% (せん妄を除く) であったとの報告もあるが<sup>54)</sup>、本研究では、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。薬物療法の効果が高い理由としては、毎日のラウンドで患者状態を把握し、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により、個々の患者に応じた適切なタイミングで効果的な介入ができていたためと考える。なお、効果がなかった割合は、全体では 18.8%であったが、症状として、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。しかし、浮腫に対する疼痛の軽減や保湿剤の推奨による蜂窩織炎の予防などに貢献することができた。また、認定看護師によるリンパドレナージや、理学療法士や作業療法士によるリハビリテーションや気分転換など、他職種に介入を依頼することで、症状を軽減することができた症例もあった。

本調査は電子カルテを用いて後方視的に調査したことから、提案内容の採択率においても不明が 3.6%、実施後の効果においても判定不能が 13.9%と、後方視

的に重要な情報の収集が困難な状況が明らかとなった。現在、様々なチーム医療が盛んに行われており、電子カルテには随時、その活動内容、提案内容が記録されるものの、定まったフォーマットがないため記載内容に一貫性がなく、誰が何を提案し、その後どうなったのか、といった治療に関わる重要な情報の収集が困難な場合がある。このような情報データを効率よく収集できれば、どのような患者にどのような薬剤を選択すると効果的であるのか、精度の高い分析結果を臨床現場に速やかにフィードバックすることが可能となり、チーム医療の有用性・機能性の強化に貢献できるものと思われる。今後、カルテのデータを効率良く収集・共有・分析できるように、チーム医療における各職種の行動をより明確に記録し、情報の収集と共有を図ることを可能とする効果的なフォーマットの作成を検討したい。

本研究の限界として、薬物療法など具体的な提案があるものに限ったため、傾聴による不安の軽減などコミュニケーションスキルによる精神的な影響、抗がん剤治療の中止や療養の場所などの意思決定支援、家族ケアやスピリチュアルペインへの対応など薬剤師が関わったものでも非提案群となっていることが挙げられる。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>22)</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。また、本研究のそれ以外の限界として単施設での調査であることと、比較する対照群が欠如していることが挙げられる。

## 第5節 小 括

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、後方視的に調査を行い、以下の結論を得た。

1. 提案した内容は、新規薬剤の提案が 47.1%、用量変更が 18.1%、薬剤変更が 11.3%、薬剤中止・在止めが 9.6%などであった。
2. 提案した薬剤はオピオイド鎮痛薬が 24.4%、ミダゾラムが 5.6%、アセトアミノフェンが 5.4%などであった。
3. 症状別では、疼痛が 37.7%、消化器症状が 16.3%、睡眠障害が 10.8%、せん妄が 5.2%などであった。
4. 提案が採択された採択率は、83.8%（非採択 12.6%、不明 3.6%）であった。
5. 採択された提案の効果判定は、効果ありが 67.3%、効果なしが 18.8%、判定不能が 13.9%であった。

今回の調査の結果、緩和ケアチームの薬剤師の薬物治療に関する提案の採択率及び有効率は高く、緩和ケアチームの薬剤師が個々の患者の状態や状況に応じて薬物療法の提案をすることが重要であることが明らかとなった。提案した薬剤は 121 種類と多岐に渡り、中でも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。また、精神的ケアや家族ケアなどの非薬物療法についても薬剤師が関わっていることが示唆された。

### 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

#### 第1節 緒言

日本でもがん疼痛患者にメサドンが使用できるようになり、報告もみられるようになっている<sup>62-65)</sup>。メサドンは難治性がん疼痛の緩和に優れているが、その副作用にQT延長が起こることがあるとされている。QT時間は脈拍数の影響を大きく受けるため、一般にBazett式を用いた補正QT間隔(QTc) = (QT間隔) / (PR間隔)<sup>1/2</sup>を診断に用いる。薬剤性QT延長症候群は薬剤投与後にQTcが25%以上延長するか、500 msec以上となる場合に診断される<sup>66)</sup>。メサドンなどによる薬剤誘発性のQT延長は、human ether-a-go-go related gene (HERG) カリウムチャネルの阻害に関係し、さらに心筋再分極における外向きカリウム電流の阻害につながり、ひいては再分極時間が延長し、体表面心電図上にQT延長として現れるとされている。さらには致死的な不整脈であるTorsades de Pointes (TdP)に移行することがあることが知られている<sup>29, 67-68)</sup>。しかし、がん疼痛に用いられる通常量ではQT延長は少ないとされる報告もみられる<sup>69-70)</sup>。

一方、発作性心房細動 (Paroxysmal atrial fibrillation: Paf) は心房細動を発症後7日以内に洞調律に復したものであり<sup>71)</sup> (Fig. 11)、よくみられる不整脈の一つである。米国の報告<sup>72)</sup>によると、心房細動症例は米国の全人口の0.89%を占め、年齢別では、40歳以上では2.3%、65歳以上では5.9%、80歳以上では10%となっており、60歳を超えると有病率が著しく増大している。日本でも、70歳代男性の有病率は3.44%と報告されている<sup>73)</sup>。その発生と維持には、トリガーとなる異常興奮と、肺静脈を含む心房でリエントリーが成立するための心房筋の電気生理学的または構造的変化（不整脈基質）が存在すると考えられており、その発生要因には、左房の機械的負荷、自律神経活動、心房筋のイオンチャネルの変化などが挙げられる<sup>71)</sup>。したがって、メサドンによるQT延長とPafの発生原因は関係のないものと考えられるが、Pafの治療に用いられる抗不整脈薬投与でQT延長やTdPの起こることがあることが知られており、メサドン投与中には慎重な治療が望まれる。

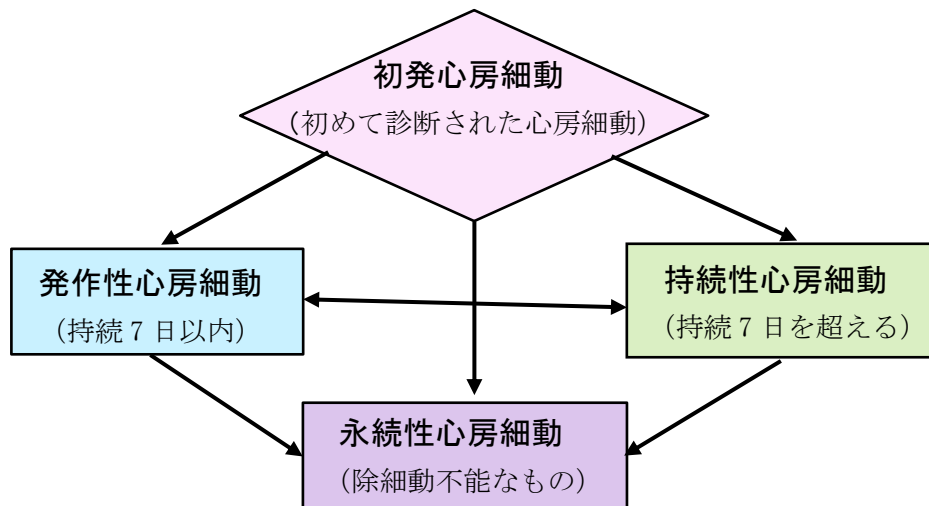


Fig. 11 心房細動の分類<sup>71)</sup>

宝塚市立病院の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、アプリンジンを経口投与にて除細動に成功した。メサドン投与中の患者の心電図変化についての文献には心房細動についての記述はみられない<sup>29, 67-70)</sup>。また、PubMed で「methadone」「atrial fibrillation」を key words に「過去の出版日制限なし」で、2015 年 9 月 21 日に検索したところ、3 件検出されたが、メサドン投与中に Paf を発症したケーススタディーはみられなかった。今後も遭遇する可能性があり、その治療には慎重を要するので考察を加えて報告する。

## 第2節 症 例

【患者背景】 年齢 75 才、男性

【病名】 甲状腺がん術後、多発骨転移（胸椎、仙骨、腸骨、肋骨）

【家族歴】 特記すべきことなし

【既往歴】 73 歳時、慢性硬膜下血腫の手術

心疾患などはないが、以前より完全右脚ブロックの指摘あり

【職業歴】 石の切り出し、30 年間

### 【現病歴】

2012 年 1 月、宝塚市立病院耳鼻咽喉科にて、右甲状腺がん（Follicular carcinoma）のため右甲状腺半葉切除術を施行され、以降甲状腺機能は正常であった。2013 年 5 月より左側胸部痛、右下肢痛の訴えがあった。当院整形外科を受診し、胸椎などに多発骨転移を指摘されたが、抗がん剤治療や放射線治療などは拒否され経過観察されていた。以降、肺転移、両側鎖骨上窩リンパ節転移などを指摘されていた。その後、背部痛、右腰痛、両下肢の痛みとしびれがあり、がんによる体性痛、神経障害性疼痛と診断され、オキシコドン徐放錠 10 mg/日を投与された。しかし、痛みは軽快しなかったため、緩和ケア内科に紹介され、痛みのコントロールのため 2013 年 12 月緩和ケア病棟に入院となった。

### 【入院時の持参薬】

オキシコドン徐放錠 1 回 5 mg、1 日 2 回 12 時間毎

オキシコドン散 1 回 2.5 mg、疼痛時

エトドラク錠 1 回 200 mg、1 日 2 回朝夕食後

レバミピド錠 1 回 100 mg、1 日 2 回朝夕食後

プレガバリンカプセル 1 回 75 mg、1 日 2 回朝夕食後

酸化マグネシウム錠 1 回 330 mg、1 日 3 回毎食後

プロクロルペラジン錠 1 回 5 mg、1 日 3 回毎食後

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液錠 1 回 2 錠、1 日 2 回朝夕食後

### 【入院時所見】

身長 163 cm、体重 59 kg。右頸部リンパ節、両側鎖骨上窩リンパ節腫大 1-3 cm 大数個あり。肺のラ音なく、心音清、雑音なし。四肢に浮腫なし。

### 【メサドンへの変更時の処方】

オキシコドン徐放錠 1 回 20 mg、1 日 2 回 12 時間毎

オキシコドン散 1 回 10 mg、疼痛時

エトドラク錠 1 回 200 mg、1 日 2 回朝夕食後

レバミピド錠 1 回 100 mg、1 日 2 回朝夕食後

プレガバリンカプセル 1 回 75 mg、1 日 2 回朝夕食後

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液錠 1 回 2 錠、1 日 2 回朝夕食後

グリセリン浣腸 60 mL、便秘時

クエチアピン錠 1 回 25 mg、1 日 1 回夕食後

### 【入院後の経過】

多発骨転移による疼痛あり、オキシコドン徐放錠 40 mg/日に増量、エトドラク及びプレガバリンも併用したが軽快せず、難治性がん疼痛と考えられた。心電図は完全右脚ブロックでQTc 時間は 462 msec であり、電解質は血清マグネシウム値 2.0 mg/dL、血清カリウム値 4.5 mEq/L、血清カルシウム値 8.7 mg/dL、アルブミン補正カルシウム値 10.0 mg/dL、血清ナトリウム値 143 mEq/L と問題ないことを確認した。

入院第 21 病日より、オキシコドン徐放錠を中止し、メサドン 15 mg/日を開始した。併用薬のうち、エトドラク（心血管イベントを惹起する可能性）の継続を再考したが、痛みのコントロールをする上で NSAIDs の併用も必要と考え継続とした。

プレガバリン及びワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液について、メサドンにより神経障害性疼痛への効果が期待できることから主治医に中止を提案し、痛みが治まった時点で中止となった。また、クエチアピンによる循環動態への影響を考慮し、多職種カンファレンスで中止可能か検討することを提案した。その結果、入院当初にあった攻撃的な夜間せん妄は改善していたが、辻褃の合わない発言は時々あり、夜間不眠に対し服用することで日内リズムの改善が

みられていることからリスクとベネフィットを考慮し、継続するという結論に至った。投与開始 25 日目までにメサドンを漸増し最終的に 30 mg/日で用量設定を完了した。投与 1 か月後での心電図では QTc 時間は 437 msec であった。家族は熱心にお見舞いに来ていたが、両下肢麻痺、膀胱直腸障害があり全介助が必要な状態であったため、本人・家族とも在宅療養は希望されず入院継続となった。長期入院となり症状が安定しているため転院についても多職種カンファレンスで検討したが、メサドンを服用中であり療養型病院への転院は困難であった。メサドンを他のオピオイド鎮痛薬に変更することも検討したが、体性痛と神経障害性疼痛による難治性がん疼痛であり患者の QOL を考慮すると他のオピオイド鎮痛薬への変更は困難と考えた。痛みが増強したためメサドン投与 178 日目にメサドン 40 mg/日に増量した。その後、痛みや副作用はなく状態は安定し、お見舞いに来られた息子と一杯のお酒を楽しみ、漫画を読んで穏やかに過ごし、訪室時にはいつも笑顔でご家族や漫画の話をされ、ストレスを感じている様子はなかった。血圧は 100/50 mmHg 前後。メサドン投与 274 日目の朝に突然に食欲不振、気分不良となり、心電図にて Paf 発症と判明した (Fig. 12, 13)。

#### 【Paf 発症時について】

理学的所見：意識は清明で会話は可能、見当識障害はなかった。顔面はやや蒼白。脈は大小不同で、脈拍 170 回前後/分、血圧 80/48 mmHg。心音は清で特に問題はなく、四肢に浮腫はなかった。

#### 【血液検査】

血清マグネシウム値 2.1 mg/dL、血清カリウム値 4.5 mEq/L、血清カルシウム値 8.2 mg/dL、アルブミン補正カルシウム値 9.4 mg/dL、甲状腺刺激ホルモン 1.83  $\mu$  IU/mL、遊離サイロキシシン 0.8 ng/mL、遊離トリヨードサイロニン 2.8 pg/mL。

### 【Paf 発生時の処方】

ブロチゾラム錠 1 回 0.25 mg、1 日 1 回眠前

クエチアピン錠 1 回 25 mg、1 日 1 回夕食後

デキストロメトルフアン錠 1 回 15 mg、1 日 3 回毎食後

ブロムヘキシシン錠 1 回 4 mg、1 日 3 回毎食後

エトドラク錠 1 回 200 mg、1 日 2 回朝夕食後

ベタメタゾン 1 回 2 mg、1 日 1 回朝食後

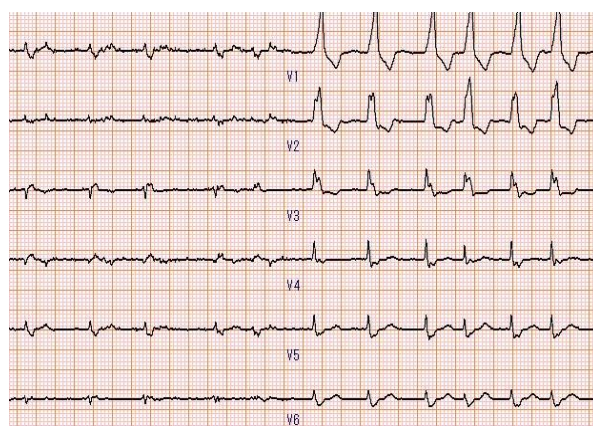


Fig. 12 メサドン服用 9 カ月後 発作性心房細動発症時の心電図

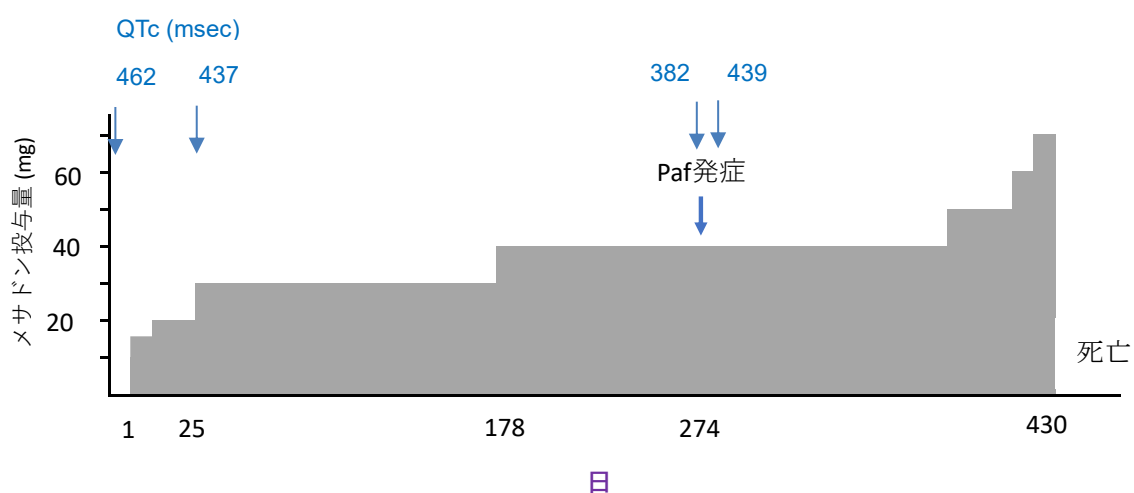


Fig. 13 メサドンの投与開始後の経過

### 【その後の経過】

食欲不振の原因は Paf 発症による心不全徴候によるものと診断され、除細動目的にアプリンジン 20 mg を午後 2 時経口投与し、約 2 時間後、脈は整で 90 回前後／分となった。以後、心拍数は 90 回前後／分で推移し、Paf の出現はみられなかった。同日夕方アプリンジン 20 mg を追加投与した。翌日の心電図にて洞調律を確認した。この間、メサドンの服用は中止せず継続し、アプリンジンは 2 回のみ投与し以降は投与しなかったが、Paf の再発はなかった。心エコー検査では血栓や器質的心疾患はみられなかった。臨床経過などから考えて、心房細動の原因は、加齢や動脈硬化によるものと推測された。その後も緩和ケア病棟での入院を継続し、胸椎転移の増大、がん性胸膜炎により、死亡した（メサドン投与期間 430 日、入院期間 451 日）。意識レベルの低下にて内服不能となったが、痛みの訴えはなかった。メサドンは死亡前日まで服用し（最終量 70 mg/日）、レスキュー薬投与も含めて他のオピオイド鎮痛薬を使用することはなかった。

### 第3節 考 察

心房細動は、上室性頻拍症とともによく遭遇する不整脈の一つであり、有病率は年齢が進むにつれて上昇する<sup>74)</sup>。心房細動のリスク因子として高血圧、糖尿病、肥満、睡眠時呼吸障害、尿酸、喫煙、アルコール消費量、年齢、性別、遺伝的素因、冠動脈疾患、心不全、心臓弁膜症、甲状腺機能亢進症がある<sup>71, 74)</sup>。補正可能な病態や因子の改善が優先されるが、器質性心疾患や高血圧などの基礎疾患をもたない発症例も多くみられる<sup>71)</sup>。本症例も、発症原因とされるべき基礎疾患や修正可能な因子はなかった。最近、オピオイド鎮痛薬の服用患者に心房細動の有病率が高いとされる後方視的な疫学的報告がされているが、メサドンと心房細動との関連は示されていない<sup>75)</sup>。本症例ではメサドンの投与を継続しても心房細動の再発がなく、その発症原因としてメサドンとは直接関係のないものと推測された。他の服用中の薬剤の副作用を確認したところ、クエチアピンの副作用に5%以上で頻脈、1~5%未満で心悸亢進、心電図異常、起立性低血圧の報告があり<sup>76)</sup>、エトドラクの副作用に頻度不明でうっ血性不全の報告があった<sup>77)</sup>。クエチアピンとエトドラクの心房細動への影響と患者のQOLを考慮した結果、服用を継続するという結論に至った。

Pafの治療については、緩和ケア内科医、循環器内科医、薬剤師とで協議した。がん末期状態であり、48時間以内に症状が改善したため侵襲的非薬物治療は行わなかった。臨床的に有意な器質的心疾患のない発作性心房細動で持続時間が48時間未満の例ではNaチャンネル遮断薬の投与が推奨されている<sup>71, 74)</sup>。薬理的除細動では、なによりも安全性が優先される<sup>71, 74)</sup>。

メサドン投与中の場合、抗不整脈薬の相互作用によるQT延長やTdPの発症がさらに危惧され、心房細動の除細動後は薬剤性TdPの発症の危険因子の一つとして挙げられている<sup>78)</sup>。そして、その治療にはメサドンにみられることのあるQT延長やTdPをもたらすことの少ない薬剤の選択が重要であった。本症例はメサドンによって十分な鎮痛効果が得られていることや、長期にわたって重篤な副作用がなく、QT延長がみられないことからメサドンの投与量も減量せず、継続投与とした。

Paf発症に対する除細動後の抗不整脈薬による薬剤性TdPの発症については報告されている<sup>79-80)</sup>。Pafの治療に必ずしも除細動は必要でなく、心拍数の調節、

血栓予防を行うことも多いが、急性期症状がある場合は、除細動が望まれる。除細動に用いられる抗不整脈薬の第一選択は、Vaughan-Williams 分類 (Table 13) の I a 群、I c 群、III 群であるが、いずれも QT 延長や TdP の発症を来すことのあることが知られている<sup>74)</sup>。

Table 13 Vaughan Williams 分類による抗不整脈薬の分類<sup>74)</sup>

分類	作用	代表薬
I 群	Na <sup>+</sup> チャネル遮断	
I a 群	PR/QRS 幅中等度延長 ADP 延長	キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンズリン、ピルメノール
I b 群	PR/QRS 幅不変 ADP 短縮	リドカイン、メキシレチン、アプリンジン
I c 群	PR/QRS 幅高度延長 ADP 不変	プロパフェノン、フレカイニド、ピルシカイニド
II 群	交感神経 $\beta$ 受容体遮断	プロプラノロール、メトプロロール、ビソプロロール、カルベジロール、ナドロール、アテノロール、ランジオリール、エスモロール他
III 群	ADP 延長 (K <sup>+</sup> チャネル遮断)	アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント
IV 群	Ca <sup>2+</sup> チャネル遮断	ベラパミル、ペプリジル、ジルチアゼパム

活動電位持続時間 (action potential duration:ADP)

アプリンジンは、I b 群製剤 (活動電位の最大立ち上がり速度を減少させ、活動電位持続時間を減少させる Na チャネル遮断薬) の中でも、上室性不整脈にも有効であり、QT 短縮に作用するとされ、日本での市販後の使用成績調査では、5952 例中、QT 延長は 10 例 (0.17%) と少ないため<sup>81)</sup>、今回使用し効果を得た。除細動後の継続投与も考慮したが、心房細動発作予防のエビデンスはアプリンジンにはないため<sup>71)</sup>、2 回内服後は継続投与を行わなかった。

心拍数の調節を図る目的で、メサドンと相互作用がほとんどない  $\beta$  遮断薬や Ca 拮抗薬、それにジギタリスを加えた 3 剤を投与して経過観察する方針も考えられたが、徐脈になると QT 延長を起こしやすくなる。食欲不振の出現が急性期

症状としての心不全兆候と考えられ、改善が急がれるため、抗不整脈薬による除細動を試みることにした。持続的な心電図監視も必要と思われたが、患者が緩和ケア病棟での入院継続を希望し、せん妄もあり心電図持続監視を拒否したため、単回の心電図測定にとどめた。

心房細動患者の血栓塞栓症のリスク評価を CHADS<sub>2</sub> スコアで行うと最大スコア 6 点中 1 点（75 歳のため 75 歳以上に当てはまり 1 点）の中等度リスクであった。1 点の場合はダビガトランかアピキサバンによる抗凝固療法が推奨される<sup>71)</sup>。<sup>74)</sup>。あるいはワーファリンを年齢によらず、international normalized ratio (INR) が 1.6～2.6 になるように使用することが考慮される<sup>74)</sup>。ダビガトランは CYP の影響を受けないため<sup>71)</sup>メサドンを服用中でも使用しやすいが、エトドラクを服用中であり消化管出血のリスクが考えられるため、本例では使用しなかった。

初発心房細動が一過性で自然停止している場合は約半数で数年間再発がない。持続性心房細動への移行に関与する因子として年齢、左房径、心筋梗塞の既往、弁膜症、心不全などが挙げられる<sup>71)</sup>。本症例では年齢以外に当てはまる因子はなかった。器質的心疾患を持たない初発心房細動はかならずしも再発予防を必要としない<sup>74)</sup>。発作性心房細動による QOL 低下がある例では、抗不整脈薬による発作予防を図ることが考慮されるが、重篤な副作用が現れる可能性はある<sup>71)</sup>。心房細動の薬物療法の目的は生命予後を改善するためのものではなく、脳梗塞を防ぎ QOL を維持することを目指すものであることから、安全性に主眼をおいて考慮される<sup>71)</sup>。以上のことを考慮し、本例では抗不整脈薬の予防投与は使用せず、その後も自覚症状のある心房細動の再発はなかった。

#### 第4節 小 括

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。本症例は、メサドン投与期間中に、偶発的に合併した発作性心房細動の可能性が高く、日常診療の中でも遭遇しえるものである。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 の発症を来すことがある。そのため本症例においてはメサドンの副作用として報告されている QT 延長や TdP をきたすことが少ない抗不整脈薬を選択することが重要であった。アプリンジンは Ib 群製剤で QT 短縮に作用するとされ、QT 延長や TdP の副作用が少なく、上室性不整脈にも有効であるため<sup>81)</sup>、今回使用し効果を得た。本症例では患者の生命予後や薬物療法のメリットとデメリットを考慮した結果、抗不整脈や抗凝固剤の投与は行わず、メサドンを継続し患者の 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、オピオイド鎮痛薬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、総ビリルビン値に影響を受けることが示唆された結果を得た。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、より慎重にオピオイド鎮痛薬を投与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。

患者の様々な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薬物療法の提案・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ることを明らかにした。提案の採択率は8割で、採択された提案の効果判定は効果ありが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。

最後に、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。メサドンは難治性がん疼痛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。Pafの治療にはメサドンの副作用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鎮痛薬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。

## 結 論

がん患者は身体的苦痛だけでなく、精神的、社会的、スピリチュアルな全人的苦痛を有しており、それに対応するには多職種によるチーム医療が必要である。患者は一人一人状態や考え方が異なり、同じ患者でであってもがん告知直後と看取りの時ではずいぶんと異なる。我が国では様々な種類のオピオイド鎮痛薬が使用できるようになってきたが、オピオイド鎮痛薬の効果は個人差が多く、患者の苦痛が十分に取り切れていないことがある。抗がん剤治療、経済的な負担、生活スタイル、嚥下機能、副作用、全身状態などを多職種で共有し、どのような患者にどのオピオイド鎮痛薬をどのくらい投与すればいいのか判断することは、患者の QOL の改善に必要である。緩和医療において薬剤師は、薬剤に関する専門的な知識を持ち、全人的な視点で詳細に患者の状態を把握し、個々の患者の状態や状況に応じて薬物療法の提案を行うことが重要である。

## 主論文

本論文の内容は以下の雑誌に公表した。

- 1) Momoyo Hashimoto, Kazuki Aogaki, Chikako Numata, Kensuke Moriwaki, Yoshinobu Matsuda, Ryouhei Ishii, Ikuko Tanaka, Yoshiaki Okamoto, Factors influencing the prescribed dose of opioid analgesics in cancer patients, *J. Opioid Manag.*, 16(4). 247-252 (2020).
- 2) 中川左理, 粕谷香, 竹澤唯, 西本哲郎, 石井良平, 江頭佐都美, 橋野陽子, 橋本百世, 岡本禎晃, 薬剤師の緩和ケアチーム活動におけるアウトカム評価, *日緩和医療薬誌*, 12(4). 95-100 (2019).
- 3) 松田良信, 吉川善人, 岡山幸子, 日吉理恵, 遠野かおり, 橋本百世, 野間秀樹, 大西衛, 板倉崇泰, 木村祥子, 香坂俊, 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1例, *Palliat. Care Res.*, 11(1). 501-05 (2016).

## 参考論文

- 1) メサドンとタクロリムス使用中の患者にポリコナゾールを併用した症例  
橋本百世, 西浦哲雄, 松田良信, 田中育子, 仁木一順, 岡本禎晃.  
*緩和医療薬学誌*, 14. 133-136 (2021)

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究において終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました市立芦屋病院薬剤科部長 岡本禎晃先生に深く感謝の意を表します。

第1章の研究において多大な御協力を頂きました神戸薬科大学薬学臨床教育センター（現在 育和会記念病院薬剤部）青柿和樹学士、幾多の御助言と御協力を賜りました神戸薬科大学臨床教育センター（現在 総合教育研究センター）教授 沼田千賀子先生、神戸薬科大学医療統計学研究室（現在 立命館大学生命科学部）准教授 森脇健介先生に厚く御礼を申し上げます。

第2章の研究は JSPS 科研費 18K14966 の助成を受けたものでありました。第2章の研究にあたり、多大な御指導を頂きました神戸学院大学薬学部准教授 中川左理先生に深く感謝の意を表します。また、幾多の御協力を頂きました神戸学院大学薬学部 粕谷香学士、竹澤唯学士に感謝の意を表します。

第3章の研究においてご支援賜りました宝塚市立病院循環器内科（現在 星ヶ丘医療センター循環器内科部長）大西衛先生、慶應義塾大学循環器内科専任講師 香坂俊先生に御礼を申し上げます。

多大な御助力を賜りました市立芦屋病院サポーターズケアチーム（緩和ケアチーム）の西本哲郎先生（現在 神戸市立医療センター中央市民病院緩和ケア内科）、石井良平先生（現在 大阪公立大学医学部教授）、緩和ケア認定看護師 江頭佐都美様ならびに橋野陽子様から心から感謝致します。

前職の緩和ケアチーム及び緩和ケア病棟の研究活動で御助力と御鞭撻を頂きました宝塚市立病院の緩和ケア内科部長 吉川 善人先生（現在 東神戸病院）、緩和ケア病棟師長 岡山 幸子様、緩和ケア認定看護師 日吉 理恵様、緩和ケア認定看護師 遠野 かおり様、麻酔科主任部長 野間 秀樹先生、兵庫県立丹波医療センター内科部長 板倉崇泰先生、西脇市立西脇病院副院長 木村祥子先生に謹んで感謝を申し上げます。

前職の宝塚市立病院から引き続き御指導、ご支援を賜りました市立芦屋病院緩和ケア内科部長 松田良信先生に深甚たる謝意を表します。

常に御助言、御高閲を頂きました市立芦屋病院 緩和薬物療法認定薬剤師 田中育子先生、終始ご支援を頂きました市立芦屋病院薬剤科の皆様から心から感謝申し上げます。

本研究の審査に際し、御指導ご支援を賜りました主査の神戸薬科大学学長・生化学研究室教授 北川裕之先生に深謝の意を表します。また、種々の有益な御助言、御指導を賜りました副査の医療薬学研究室教授 力武良行先生、薬理学研究室教授 小山豊先生、臨床薬学研究室 江本憲昭先生に謹んで感謝申し上げます。

そして、あらゆる面で私を支え、励ましてくれた夫に心より感謝致します。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省令和元年(2019)人口動態統計月報年計（概数）の概況.  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai19/dl/kekka.pdf>
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス.  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
- 3) Twycross RG, Fairfield S, Pain in far-advanced cancer, *Pain*, 14, 303-10 (1982).
- 4) World Health Organization, Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. World Health Organization, Geneva (1996).
- 5) World Health Organization, WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization, Geneva (2018).  
<https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>
- 6) 日本緩和医療学会, がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2020).
- 7) 恒藤暁, 岡本禎晃, 緩和ケアエッセンシャルドラッグ, 医学書院 (2019).
- 8) 木澤義之, 塩川満, 鈴木 勉監訳, WHO ガイドライン成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント, 金原出版 (2021).

- 9) 塩野義製薬株式会社, MS コンチン®錠インタビューフォーム (2001).
- 10) 第一三共株式会社, ナルサス®錠インタビューフォーム (2017).
- 11) 塩野義製薬株式会社, オキシコンチン®TR 錠添インタビューフォーム (2017).
- 12) ヤンセンファーマ株式会社, タペンタ®錠インタビューフォーム (2014).
- 13) 久光製薬株式会社, 協和キリン株式会社, フェントス®テープインタビューフォーム (2016) .
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) 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).
- 17) 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).
- 18) Suzuki T, Treatment of Cancer Pain and Medical Narcotics, *YAKUGAKU ZASSHI*, 135(12), 1325-1334 (2015).

- 19) Sakakibara N, Higashi T, Yamashita I, Miura H, Yoshimoto T, Yoshida S, Hayasaka Y, Komatsu H, Matobaet M, Current status of pain control for older cancer patients in comparison to younger patients in outpatient and inpatient settings, *Palliat. Care Res.*, 10 (2) , 135-41 (2015).
- 20) Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006, *J. Pain Symptom Manag.*, 47, 283-97 (2014).
- 21) Scholten W, Christensen A, Olesen A, Drewes A, Analyzing and Benchmarking Global Consumption Statistics for Opioid Analgesics 2015: Inequality Continues to Increase, *J. Pain Palliat. Care*, 34, 1-12 (2020).
- 22) 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).
- 23) 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)
- 24) Peckham EM, Traynor JR, Comparison of antociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 1195-1201(2006).

- 25) Gorman AL, Elliott JK, Inturrisi CE, The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord, *Neurosci. Lett.*, 223, 5-8 (1997).
- 26) Stringer M, Makin MK, Miles J, Morley JS, d-Morphine, but not l-morphine, has low micromolar affinity for the non-competitive N-methyl-D-aspartate site in rat forebrain. Possible clinical implication for the management of neuropathic pain, *Neurosci. Lett.*, 295, 21-24 (2000).
- 27) 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4版 (2019).
- 28) CDC(US), Vital Signs: Risk for Overdose from Methadone Used for Pain Relief, United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 61, 493-497 (2012).
- 29) 国分秀也, 富安志郎, 丹田滋, 上園 保仁, 加賀谷 肇, 鈴木 勉, 的場元弘, メサドンの臨床薬物動態, *Palliat. Care Res.*, 9, 401-11 (2014).
- 30) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, Contributing Factors to Physical Symptoms in Terminally-Ill Cancer Patients, *J. Pain Symptom Manage.*, 18, 338-346 (1999).
- 31) Hall S, Gallagher RM, Gracely E, Knowlton C, Weschules D, The Terminal Cancer Patient :Effects of Age, Gender, and Primary Tumor Site on Opioid Dose, *Pain Med.*, 4, 125-134 (2003).

- 32) Mercadante S, Dardanoni G, Salvaggio L, Armata MG, Agnello A, Monitoring of opioid therapy in advanced cancer pain patients, *J. Pain Symp. Manage.*, 13, 204-212 (1997).
- 33) Rees WD, Opioid Needs of Terminal Care Patients: Variations with Age and Primary Site, *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*, 2, 79-83 (1990).
- 34) Macintyre PE, Jarvis DA, Age is the best predictor of postoperative morphine requirements, *Pain*, 64, 357-364 (1995).
- 35) Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, Fulfaro F, Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender, *Support. Care Cancer* , 8, 123-130 (2000).
- 36) Goldberg J G, Mor V, Wiemann M, Greer D S, Hiris J, Analgesic Use in Terminal Care Patients: Report from the National Hospice Study, *J. Chron. Dis.*, 39, 37-45 (1986).
- 37) Lemmens HJM, Bovill JG, Hennis PJ, Burm AGL, Age Has No Effect on the Pharmacodynamics of Alfentanil, *Anesth. Analg.*, 67, 956-960 (1998).
- 38) Abernethy DR, An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in elderly persons with systemic hypertension, *Am. J. Cardiol.*, 73, 10 (1994).

- 39) Gauvin A, Pinguet F, Culine S, Astre C, Gomeni R, Bresolle F, Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer, *Clin. Cancer Res.*, 6, 2690-2695 (2000).
- 40) Sotaniemi EA, Anttila MI, Influence of age on tamoxifen pharmacokinetics, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 40, 185-188 (1997).
- 41) Schludermann E, Zudec JP, Effects of age on pain sensitivity, *Percept. Mot. Skills*, 14, 296-301 (1962).
- 42) 松野純男, 薬学統計解析第2版, 京都廣川書店 (2017).
- 43) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S, FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest, *Hepatology*, 46, 32-36 (2007).
- 44) Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, Nash Clinical Research Network, Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 7, 1104-12 (2009).
- 45) Katz, Mitchell H 著, 木原雅子監訳, 木原正博監訳, 医学的研究のための多変量解析 一般回帰モデルからマルチレベル解析まで, メディカル・サイエンス・インターナショナル (2008).
- 46) Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF, The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man, *Hepatology*, 9, 297-301 (1989).

- 47) Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikedaet K, Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates?, *Curr. Pain and Headache Rep.*, 11, 115-123 (2007).
- 48) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldmanet D, COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor, *Science*, 299, 1240-1243 (2003).
- 49) 中村 益美, 余宮 きのみ, 清水 麻美子, 高津 美和, 中山 季昭, 細谷 和良, 埼玉県立がんセンターにおける緩和ケアチームの活動とその評価, *日緩和医療薬誌*, 2, 25-28 (2009).
- 50) 杉浦 宗敏, 宮下 光令, 佐藤 一樹, 森田 達也, 佐野 元彦, 的場 元弘, 恒藤 暁, 志真 泰夫, がん診療連携拠点病院における緩和ケア提供に関する薬剤業務等の全国調査, *日緩和医療薬誌*, 4, 23-30 (2011).
- 51) Wilby KJ, Mohamad AA, AIYafei SA, Evaluation of clinical pharmacy services offered for palliative care patients in Qatar, *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 28, 212-215 (2014).
- 52) Mancini R, Implementing a standardized pharmacist assessment and evaluating the role of a pharmacist in a multidisciplinary supportive oncology clinic, *J. Support Oncol.*, 10, 99-106 (2012).
- 53) Tuffaha HW and Koopmans SM, Development and implementation of a method for characterizing clinical pharmacy interventions and medication use in a cancer center, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 18, 180-185 (2021).

- 54) Wilson S, Wahler R, Brown J, Doloresco F, Monte SV, Impact of pharmacist intervention on clinical outcomes in the palliative care setting, *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 28, 316-320 (2011).
- 55) 加藤良隆, 西村暢子, 柿原直樹, 鹿浦香織, 神田英一郎, 友金幹視, 澤田真嗣, 大坪 達弥, 小林大祐, 西谷葉子, 三上正, 緩和ケアチームとの協働によって得られた病棟専任薬剤師の役割に関する考察 リドカインによって神経障害性疼痛が改善した一例を通して, *医療薬学*, 42, 48-55 (2016).
- 56) 山村益己, 青山佳晃, 緩和ケアチームにおける薬剤師の役割 大量オピオイドローテーションが奏効し在宅療養が可能となった1症例, *日病薬誌*, 44, 1782-1785 (2008).
- 57) 池田龍二, 下堂蘭権洋, 新田美奈, 他., チーム医療における薬剤師の役割について, *九州薬学会会報*, 69, 73-76 (2015).
- 58) 中村 孝佑, 形部 文寛, 波多江 崇, 八本 久仁子, 国立病院機構関連施設における緩和ケアチーム担当薬剤師の業務に対する満足度の要因分析, *日緩和医療薬誌*, 13, 85-91 (2020).
- 59) 沖崎 歩, 元永伸也, 松本禎久, 三浦智史 市田 泰彦 和泉啓司朗 加藤裕久 木下寛也, 緩和ケア外来受診がん患者の抱える薬物治療の問題点と薬剤師の役割, *日緩和医療薬誌*, 8, 39-45 (2015).
- 60) 伊勢雄也, 宮田広樹, 片山志郎, 塩川満 柏原由佳 松本高広 舛岡由紀子 鈴木勉 井上忠夫 富永さおり 山本重雄 伊東俊雅, 病院における緩和医療の現状ならびに薬剤師業務に関する調査研究, *日緩和医療薬誌*, 1, 11-17 (2008).

- 61) Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S, Systematic review of tapentadol in chronic severe pain, *Curr. Med. Res. Opin.*, 27, 1907-30 (2011).
- 62) 岡山幸子, 松田良信, 迫田淑子, 日吉理恵, 遠野かおり, 吉田こずえ, 緩和ケア認定看護師の支援にて外来でメサドンを安全に導入することが可能であった 1 例—本邦の販売開始後まもない時期に外来で処方した経験—, *Palliat. Care Res.*, 9, 506-10 (2014).
- 63) 木村祥子, 松田良信, 吉田こずえ, 日吉理恵, 遠野かおり, 岡山幸子, 野間秀樹, 板倉崇泰, メサドン導入 44 症例の検討, *Palliat. Care Res.*, 10, 194-200 (2015).
- 64) 阿部克哉, 久永貴之, 東端孝博, 稲津和歌子, 木内大佑, 萩原信悟, 下川美穂, 志真泰夫, メサドンへの段階的なオピオイド変更が有用であった 1 例, *Palliat. Care Res.*, 9, 511-5 (2014).
- 65) 山田英人, 松本禎久, 木下寛也, 川越正平, 地域連携により安全なメサドン処方が可能となった 1 例, *Palliat. Care Res.*, 9, 519-22 (2014).
- 66) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学会, 2012 年合同研究班報告 循環器病の診断を治療に関するガイドライン QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン (2012 年改訂版) .
- 67) Chou R, Weimer MB, Dana T, Methadone Overdose and Cardiac Arrhythmia Potential: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence Clinical Practice Guideline, *J. Pain*, 15, 338-65 (2014).

- 68) 米国総合がんネットワーク (National Comprehensive Cancer Network: NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain, Version 2. (2015).
- 69) Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Zhijun Li, Calderon B, Palmer JL, Bruera E, Methadone initiation and rotation in the outpatients setting for the patients with cancer pain, *Cancer*, 116, 520-8 (2010).
- 70) Reddy S, Hui D, El Osta B, Cruz M, Walker P, Palmer JL, Bruera E, The effect of oral methadone on the QTc Interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study, *J. Palliat. Med.*, 13, 33-8 (2010).
- 71) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会  
2012 年度合同研究班報告 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）.
- 72) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG, Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications, *Arch. Intern. Med.*, 155, 469-473 (1995).
- 73) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S, Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination, *Int. J. Cardiol.*, 137, 102-7 (2009).

- 74) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン，2020 年改訂版  
不整脈薬物治療ガイドライン（2020）.
- 75) Qureshi W, O' Neal W, Khodneva Y, Judd S, Safford MM, Muntner  
P, Soliman EZ, Association Between Opioid Use and Atrial  
Fibrillation: The Reasons for Geographic and Racial Differences  
in Stroke (REGARDS) Study, *JAMA Intern. Med.*, 175,1058 (2015).
- 76) アステラス製薬株式会社，セロクエル<sup>®</sup>錠インタビューフォーム  
(2019) .
- 77) 日本新薬株式会社，ハイペン<sup>®</sup>錠インタビューフォーム（2018）.
- 78) Wilcock A, Beattie JM, Prolonged QT interval and methadone:  
Implications for palliative care, *Curr. Opin. Support. Palliat.  
Care*, 3(4), 252-257 (2009).
- 79) 山口由明，水牧功一，西田邦洋， 岩本譲太郎，中谷洋介，常田孝幸，  
坂本有，井上博，心房細動を合併した高齢者QT延長症候群の2症例，  
*心臓*，43，74（2011）.
- 80) Dubrey SW, Grocott-Mason R, Drug-induced QT prolongation:  
consequences and current dilemma. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*, 68,  
50(2007).
- 81) 日本薬局方 アプリンジン塩酸塩カプセル医薬品インタビューフォー  
ム ， 第5版（2015）.