

学位論文の内容の要旨

学位論文題目 緩和薬物療法における患者 QOL を向上させるための
臨床薬学研究

指導教員 山 田 武 宏
学位申請者 熊 井 正 貴



平成 19 年にがん対策推進基本計画が閣議決定され「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」が重点的に取り組むべき課題として位置付けられた。がん患者の 4 分の 3 はいずれかの時期に痛みを経験すると言われ、外来がん化学療法を受けている患者における症状の有病率は倦怠感 23%、眠気 15%、痛み 14% と報告されており、苦痛緩和は緩和ケアの中で特に重要である。

近年、緩和ケアの普及と同時に病棟薬剤業務や在宅医療への参画により薬剤師と患者の直接的な関わりが増えている。従前は死亡直前の患者との関わりが少なかった薬剤師にとって、苦痛を抱える死に直面した患者との関わりは無力感や虚無感を感じる恐れもあり難しさを感じやすい。一方で医療提供者と患者の不十分なコミュニケーションは患者・家族の辛さに繋がるという報告がある。薬剤師を始めとする医療提供者が死に直面している患者と積極的に関わっていくための方策を検討することは緩和ケアの質の向上や患者 QOL 向上のために重要である。

本研究ではがん患者を対象とした緩和薬物療法における患者 QOL の向上を目的として以下の 2 つのアプローチを試みた (図 1)。

- 1、緩和ケアの質の向上のための教育や支援体制構築に資することを期待して、医療提供者が死に直面した患者と積極的に関わっていくために必要な要因を探索する
- 2、患者 QOL の低下に直接結びつく苦痛症状の緩和のために用いられるオピオイド性鎮痛薬の代表的副作用に対する有効な対策を明らかにする

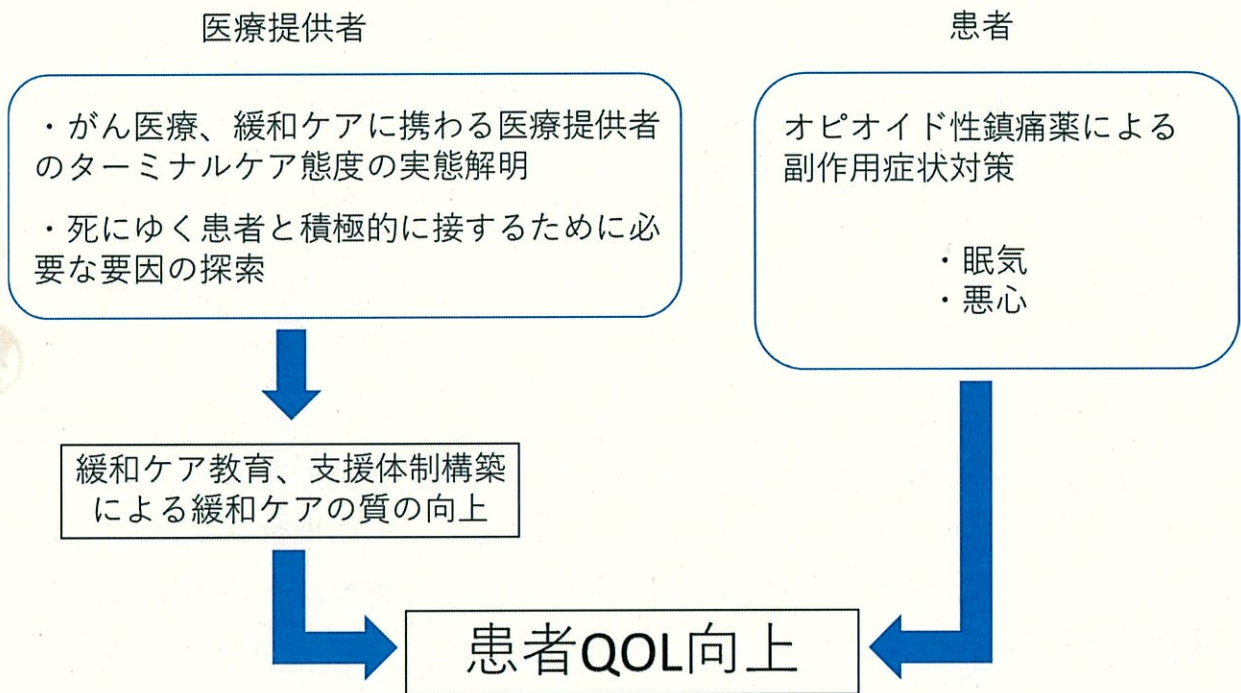


図 1 研究概略図

第 1 章 病院・薬局薬剤師を対象としたターミナルケア態度尺度を用いた意識調査

Frommelt Attitude Toward Care Of Dying scale Form B 日本語版 (FATCOD B-J) は、医療提供者のターミナルケア態度をスコア化することで定量的に測定可能な尺度として開発された (図 2)。終末期状態で余命 6 か月以内の患者を「死にゆく患者」と定義し、死にゆく患者に対する積極性が高いほどスコアが高くなる。病院・薬局薬剤師を対象に、ターミナルケア態度の実態とそれに関連する要因について明らかにするために FATCOD B-J を用いた質問紙調査を行った。

図 2 FATCOD B-J

以下に挙げる質問の目的は、ケア提供者が死にゆく患者へのかかわりの場面において、どの様なことを感じているかを知ることにあります。全ての文は、死にゆく患者またはその家族に対するケアに関係するものです。

「死にゆく患者」とは終末期状態であり、余命が6ヶ月以内と考えられる患者を想定してください。

あなた自身のお考えに最もよく当てはまる番号に○をお付け下さい。30項目全てにご回答して下さい。

※ 「ケア提供者」とは、家族以外で死にゆく患者のケアをする専門職・非専門職の方の事です。

い	全くそうは思わない	そう思わない	い	どちらとも言えない	そう思う	非常にそう思う
---	-----------	--------	---	-----------	------	---------

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. 死にゆく患者をケアすることは、私にとって価値のあることである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. 死は人間にとって起こりうる最も悪いことではない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. 死にゆく患者と差し迫った死について話をすることを気まずく感じる。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. 家族に対するケアは、死別や悲嘆の時期を通して継続されるべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. 私は死にゆく患者のケアをしたいとは思わない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. ケア提供者は死にゆく患者と死について話す存在であるべきではない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. 私は死にゆく患者へのケアに時間をかけることはあまり好きではない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. 私がケアをしている死にゆく患者が、きっと良くなるという希望を失ったら、私は動揺するだろう。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. 死にゆく患者と親密な関係を築くことは難しい。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. 死にゆく患者が、死を迎え入れる時がある。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. 患者から「私は死ぬの?」と聞かれた場合、私は話題を何か明るいものに変えるのが最も良いと思う。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. 死にゆく患者の身体的ケアには、家族にも関わってもらうべきだ。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. 私がケアをしてきた患者は、自分の不在の時に亡くなって欲しい。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. 私は死にゆく患者と親しくなることが怖い。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. 私は人が実際に亡くなった時、逃げ出したい気持ちになる。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. 死にゆく患者の行動の変化を受け入れることができるように、家族は心理的なサポートを必要としている。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. 患者の死が近づくにつれて、ケア提供者は患者との関わりを少なくするべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. 家族は死にゆく患者が残された人生を最良に過ごせるように関わるべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. 死にゆく患者の身体的ケアに関する患者自身の要求は、認めるべきではない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. 家族は、死にゆく患者ができる限り普段通りの環境で過ごせるようにするべきだ。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. 死にゆく患者が自分の気持ちを言葉に表すことは、その患者にとって良いことである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. 死にゆく患者のケアにおいては、家族もケアの対象にすべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. ケア提供者は、死にゆく患者に融通の利く面会時間を許可するべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. 死にゆく患者とその家族は意思決定者としての役割を担うべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. 死にゆく患者の場合、鎮痛剤への依存を問題にする必要はない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 26. 終末期の患者の部屋に入って、その患者が泣いているのを見つけたら、私は気まずく感じる。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. 死にゆく患者が自分の状態を尋ねた場合、正直な返答がなされるべきである。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. 家族に、死にゆくことについて教育をすることは、ケア提供者の責任ではない。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. 死にゆく患者の近くにいる家族のために、しばしば専門職としての仕事が妨げられると思う。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30. ケア提供者は、患者の死への準備を助けることができる。 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

FATCOD B-J スコアの平均は 109.75±8.64 (n=57) でホスピス緩和ケアに従事する薬剤師や看護学生より低く、グループホーム職員より高かった (表 1) (表 2)。

回答した薬剤師 57 人中 49 人が、死にゆく患者と接する機会が「ほとんどない」と回答しており、病院・薬局薬剤師業務の中では死にゆく患者と関わる機会に乏しいことが明らかとなった（表 1）。小畑らはホスピス・緩和ケアへ従事する薬剤師は年代が高く薬剤師歴が長いほど積極性が増すと報告している。死にゆく患者と接する経験を重ねることで積極性が増す可能性があるが、病院・薬局薬剤師が死にゆく患者に対して積極的に関わっていくためには通常の業務経験の積み重ねだけでは不十分である可能性が示唆された。

表 1 死にゆく患者と接する機会別の FATCOD B-J スコア

		FATCOD B-Jスコア			
		n	平均	± 標準偏差	p値
全体		57	109.75	± 8.64	
死にゆく患者と 接する機会	ほとんどない	49	110.35	± 8.57	0.243
	1か月に数回	5	102.40	± 9.04	
	1週間に数回	2	110.50		
	ほぼ毎日	1	116.00		
	機会あり	8	106.13	± 8.72	0.270

表 2 国内における FATCOD B-J スコアの報告

調査対象	総合スコア (平均±標準偏差)	I.死にゆく患者への 前向きさ (平均±標準偏差)	II.患者・家族を中心と するケアの認識 (平均±標準偏差)
緩和ケア科目を受講前の 看護学3年生		59.1±6.5	56±4.2
緩和ケア科目を受講前の 看護学3年生		59.7±6.5	55±3.7
一般病院に勤務する看護 師	113.09±12.07	58.67±7.04	50.72±6.33
ホスピス緩和ケア業務に 従事する薬剤師	114.51±8.68		
グループホーム職員	104.36±16.45	52.81±10.52	47.64±7.32
老人保健施設	108.93±9.37	56.26±6.43	48.58±4.93
特別養護老人ホーム職員	111.78±9.01		
臨床配属で精神科を選択 した医学部6年生		55.10±6.25	50.55±5.58

第 2 章 がん治療医・緩和ケアスタッフを対象としたターミナルケア態度尺度を用いた意識調査

緩和ケアが対象とする患者・家族の幅広い苦痛に対応するには様々な職種の介入が有効である。死にゆく患者と関わる医療提供者のターミナルケア態度について、さらに詳しく調査するために北海道の医療機関に勤務するがん治療医と緩和ケアに携わる様々な職種の医療提供者を対象に FATCOD B-J を用いた質問紙調査を行った。

有効回答数は 223 例であった。FATCOD B-J スコアに対する調査対象者の背景の関連を評価した重回帰分析の結果、「年代」、「業務から得られる満足感」、「緩和ケアへの関心」では有意差が見られ、「業務から得られる満足感」は<感じている>、「緩和ケアへの関心」は<関心があり勉強している>群で偏回帰係数が上昇しており既報と同様の傾向が見られた。職種や立場の違いよりも業務から

得られる満足感や緩和ケアへの関心の高さの方がターミナルケア態度への影響が大きく、満足感を感じて緩和ケアへの関心が高い方が積極的に死にゆく患者と関わっていけることが明らかとなった（表3）。

表3 重回帰分析

		偏回帰係数 (95%信頼区間)	p
性別	男性	Ref	-
	女性	+2.2 (-0.9~5.2)	0.159
年代	30代以下	-3.8 (-7.2~0.4)	0.028
	40代	Ref	-
	50代	+1.2 (-4.3~1.9)	0.445
	60代以上	+0.2 (-4.9~5.3)	0.941
職種	がん治療医	Ref	-
	緩和ケア医	+1.4 (-3.1~5.9)	0.542
	緩和ケアスタッフ 看護師	-0.3 (-4.8~4.2)	0.899
	薬剤師	-2.0 (-6.8~2.7)	0.398
	その他メディカルスタッフ	-2.1 (-7.2~3.1)	0.428
業務への従事歴	5年未満	Ref	-
	5~10年	+0.7 (-3.6~5.0)	0.745
	10~20年	+0.4 (-3.8~4.6)	0.866
	20年以上	+2.8 (-2.2~7.8)	0.273
死にゆく患者と接する機会の頻度	ほとんどない	Ref	-
	1か月に数回	+0.1 (-4.5~4.7)	0.964
	1週間に数回	+0.3 (-4.7~5.3)	0.905
	ほぼ毎日	+3.8 (-1.1~8.6)	0.127
死にゆく患者と関わった人数	50人未満	Ref	-
	50~100人未満	+2.4 (-0.9~5.6)	0.151
	100人以上	-2.8 (-6.1~0.4)	0.084
業務から得られる満足感	感じていない	Ref	-
	感じている	+5.7 (3.3~8.2)	<0.001
業務から感じる困難さ	感じていない	Ref	-
	感じている	-2.0 (-5.5~1.5)	0.267
緩和ケアへの関心	関心はない、関心はあるが勉強していない	Ref	-
	関心があり勉強している	+6.2 (2.8~9.5)	<0.001

Ref と表記した水準に対する推定値を算出し尤度比検定を行った

第1章と第2章の検討から以下のことが明らかとなった。

- 1) 緩和ケアやがん治療に携わる様々な職種の医療提供者のターミナルケア

態度の実態が明らかとなった。

- 2) 医療提供者と死に直面した患者への積極的な関わりには死にゆく患者との関わりの中で感じる満足感や緩和ケアへの関心が関連している。

以上のことから、医療提供者が死にゆく患者との関わりの中で満足感を感じられる介入をするための教育や支援体制の構築が緩和ケアの質の向上に有用で患者 QOL 向上に繋がる可能性があると考えられる。

第 3 章 オピオイド使用患者の眠気に対する安息香酸ナトリウムカフェイン散の効果

緩和薬物療法のキードラッグであるオピオイド性鎮痛薬の代表的な副作用に眠気がある。National Comprehensive Cancer Network ガイドラインではオピオイド性鎮痛薬による眠気に対しカフェインの処方が推奨されているが、日本のガイドラインでは十分なエビデンス不足を理由に推奨されていない。カフェインを主たる薬効成分とする安息香酸ナトリウムカフェイン散は、本邦において眠気、倦怠感の適応を有しているため、オピオイド使用患者の眠気に対して効果が確認できれば有意義である。本章では安息香酸ナトリウムカフェイン散のオピオイド性鎮痛薬使用患者の眠気に対する効果を評価することを目的に、後ろ向き観察研究を行った。調査対象は北海道大学病院緩和ケアチームがオピオイド性鎮痛薬使用患者に対して安息香酸ナトリウムカフェインを処方した患者のうち、眠気を Epworth Sleepiness Scale 日本語版 (JESS) および Numerical Rating Scale (NRS) で評価していた患者とした (図 3)。

JESS™ (Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale)

ESS 日本語版

もし、以下の状況になったとしたら、どのくらいとうとうとする（数秒～数分眠ってしまう）と思いますか。最近の日常生活を思いうかべてお答えください。

以下の状況になったことが実際になくても、その状況になればどうなるかを想像してお答え下さい。（1～8の各項目で、○は1つだけ）

すべての項目にお答えしていただくことが大切です。

できる限りすべての項目にお答えください。

	とうとうとする ほとんど可能性はない	とうとうとする 可能性は少しある	とうとうとする 可能性は半々くらい	とうとうとする 可能性が高い
1) すわって何かを読んでいるとき（新聞、雑誌、本、書類など） →	0	1	2	3
2) すわってテレビを見ているとき →	0	1	2	3
3) 会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき →	0	1	2	3
4) 乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき →	0	1	2	3
5) 午後に横になって、休息をとっているとき →	0	1	2	3
6) すわって人と話をしているとき →	0	1	2	3
7) 昼食をとった後（飲酒なし）、静かにすわっているとき →	0	1	2	3
8) すわって手紙や書類などを書いているとき →	0	1	2	3

Copyright, Murray W. Johns and Shunichi Fukuhara. 2006.

図3 Epworth Sleepiness Scale 日本語版(JESS)

調査対象は4症例であった。安息香酸ナトリウムカフェイン散開始または増量後 JESS では2～14点、NRS で1～5ポイントの改善が見られ、4症例全てで保険診療の用量で眠気が改善した（図4）。

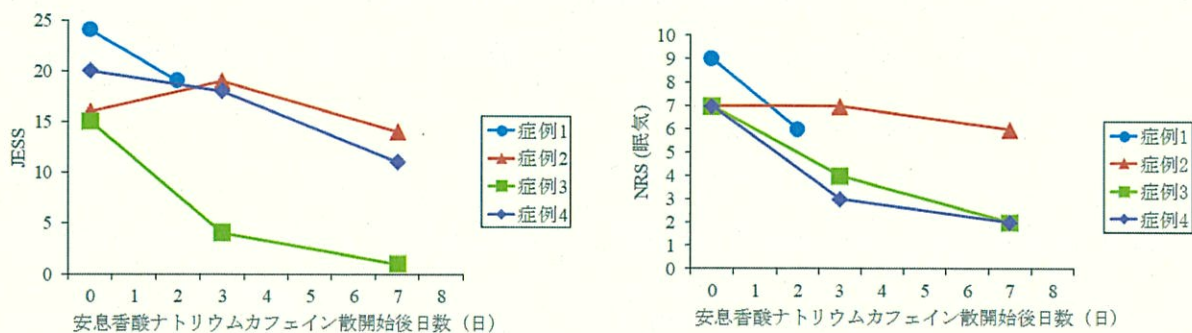


図4 安息香酸ナトリウムカフェイン散内服後の眠気推移

安息香酸ナトリウムカフェイン散は中枢神経系への作用により、不眠、不穏といった副作用が知られている。1例で開始直後にせん妄が認められ安息香酸ナトリウムカフェイン散の影響が否定できない。安全性に関して引き続き検証を行う必要があるが、安息香酸ナトリウムカフェイン散は面会、外出泊など患者希望で眠気の少ない状況を作りたいときに有効である可能性がある。

第4章 オキシコドン徐放錠による悪心危険因子の解明とリスク推定モデルの構築

眠気以外のオピオイド性鎮痛薬の代表的な副作用にオピオイド誘発性悪心・嘔吐 (Opioid induced nausea and vomiting ; OINV)がある。OINVに対して本邦ではプロクロルペラジンの予防投与が推奨されていたが、予防効果を否定する報告が相次ぎ、現在は推奨されていない。一方でOINVは11~78%に発現するとされ服薬拒否を含めたコンプライアンス不良に結びつく危険性があることから、対象患者や薬剤選択を見直した効果的な制吐療法の開発が望まれる。制吐剤を必要とする悪心の高リスク患者を明らかにすることは効果的な制吐療法の開発に繋がる可能性があり重要である。本章では、オピオイド性鎮痛薬の中でも汎用されるオキシコドン徐放錠による悪心の危険因子を明らかにすることを目的に、後ろ向き観察研究を行った。がん疼痛治療としてオキシコドン徐放錠を初めて開始された18歳以上の患者を対象に悪心の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析を行い、さらに複数の要因の組み合わせによる悪心リスクを推定できるDecision Tree model (DTモデル)を構築した。

解析対象は 267 例で悪心は 81 例 (30.3%) に認められた。ロジスティック回帰分析の結果、性別 (女性) が悪心に影響する独立因子として抽出された (オッズ比 1.98) (表 4)。

表 4 Univariate and multivariable analyses of risk factors for nausea

	Univariate analysis OR (CI)	95% CI	p-Value	Multivariate analysis OR (CI)	95% CI	p-Value
Age, (years)<50	2.28	1.15 - 4.51	0.019**	2.05	1.00 - 4.20	0.051
Sex (female)	2.20	0.26 - 3.83	0.005**	1.98	1.12 - 3.50	0.0187**
Serum albumin =<2.5	1.85	1.27 - 4.09	0.138			
Serum calcium <10.1	1.56	0.79 - 3.04	0.198			
PS ≤ 2	0.73	0.28 - 2.03	0.529			
Brain metastasis	0.68	0.15 - 2.28	0.550			
Ascites	0.38	0.02 - 2.24	0.316			
Ileus	1.75	0.34 - 8.11	0.479			
BSC	1.24	0.51 - 2.86	0.621			
Cancer chemotherapy	0.68	0.40 - 1.15	0.154			
Radiation therapy	0.96	0.57 - 1.62	0.881			
Drinker	0.73	0.43 - 1.24	0.244			
Smoker	1.08	0.62 - 1.84	0.790			
Switching from weak opioids (tramadol, codeine), n (%)	1.02	0.54 - 1.87	0.952			
Before start strong opioids rescue dose	1.61	0.79 - 3.19	0.124			
Initial daily dose of oxycodone =<10mg	0.56	0.25 - 1.30	0.174			
Number of rescue dose =<21	0.45	0.21 - 0.98	0.046**	0.52	0.23 - 1.19	0.122
Increase dose of oxycodone	1.42	0.83 - 2.42	0.196			
Concomitant medications						
Prochlorperazine	1.46	0.86 - 2.47	0.158			
Antiemetic drug (other than prochlorperazine)	1.50	0.54 - 3.97	0.424			
Steroids	0.59	0.19 - 1.84	0.346			
Benzodiazepine	1.43	0.66 - 2.96	0.355			
NSAIDs	1.62	0.95 - 2.74	0.074*	1.62	0.94 - 2.82	0.084
H2 blocker	1.06	0.36 - 2.80	0.903			
PPI	1.41	0.84 - 2.39	0.195			
Hypnotic (other than benzodiazepine)	0.87	0.38 - 1.84	0.718			
Pregabalin	1.37	0.62 - 2.89	0.428			
Antihistamine	1.78	0.57 - 5.29	0.309			

*p-values < 0.1 were included in the multiple logistic regression analysis.

**p-values < 0.05 were considered statistically significant.

DT モデルはツリーが 2 段階、3 つのサブグループに分岐し 2 つのリスク因子が抽出された (図 5)。「性別」が最も関連の強い因子として抽出され女性の悪心の発現割合は 42.5%、男性は 25.1%であった。女性サブグループにおいて「50 才未満」が 2 つ目のリスク因子として抽出され、女性かつ 50 才未満の場合、悪心

の発現割合は 66.7%、女性かつ 50 才を超える場合は 36.9%であった。本研究から性別（女性）がオキシコドン徐放錠による悪心のリスク因子となり、女性においては 50 才未満もリスク因子となることが明らかとなった。今回構築した DT モデルを活用することにより臨床において容易にオキシコドン徐放錠の悪心のリスク推定が可能となり、高リスク患者に限定して制吐剤予防投与を検討するなど効果的な制吐療法の開発に繋がることが期待される。

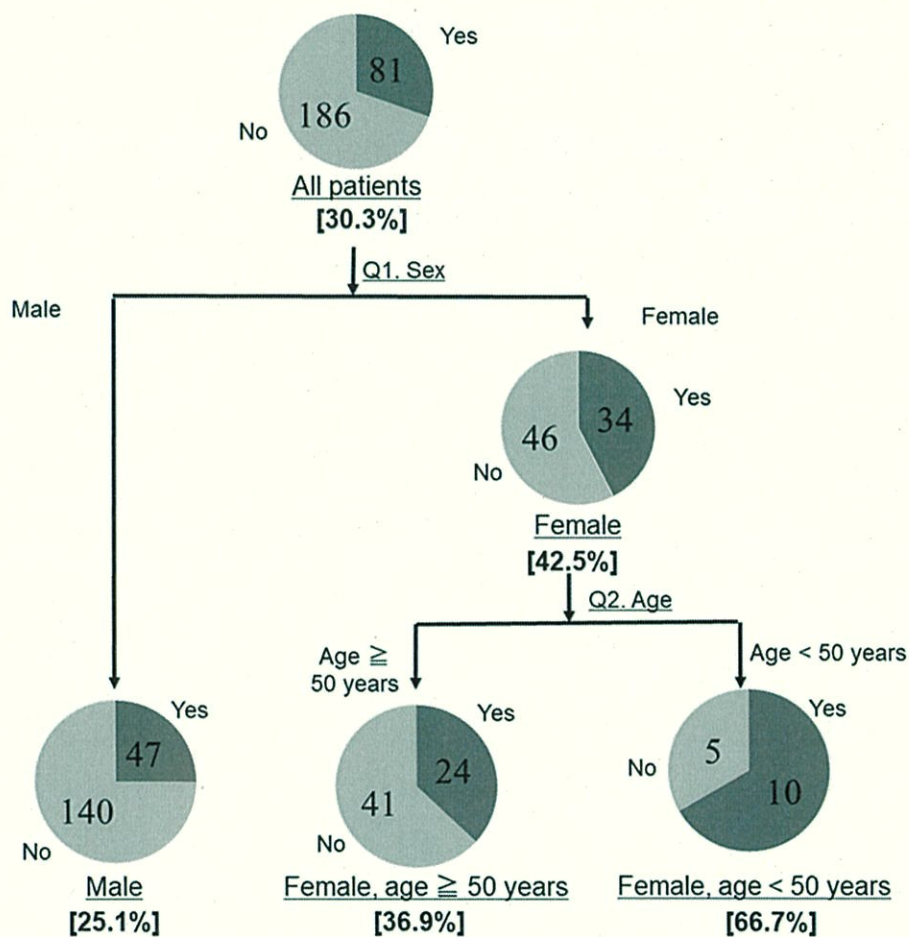


図 5 Decision tree model

総括

本研究から以下の知見を得た。

- 1、医療提供者の死にゆく患者との関わりの積極性には死にゆく患者との関わりの中で感じる満足感や緩和ケアへの関心に関連している。
- 2、オピオイド使用患者に対して安息香酸ナトリウムカフェイン散は眠気軽減効果を有する。
- 3、オキシコドン徐放錠に誘発される悪心の発生率は性別、年齢の影響を受け、女性かつ50才未満の場合66.7%と最も高い。

本研究で得られた知見から緩和ケアの質の向上と患者の苦痛軽減の面から患者QOLの向上に繋がることが期待される。