

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

2022 年 9 月

北海道科学大学大学院

熊井 正貴

## 目次

緒言	1
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	4
第1節 序論	4
第2節 方法	5
第1項 死にゆく患者に対する医療者のケア態度を測定する尺度：FATCOD B-J	5
第2項 調査対象	5
第3項 統計解析	8
第4項 倫理的配慮	8
第3節 結果	8
第4節 考察	12
第5節 小括	16
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	17
第1節 序論	17
第2節 方法	17
第1項 研究対象者と調査方法	17
第2項 調査内容	18
第3項 統計解析	18
第4項 倫理的配慮	19
第3節 結果	19
第1項 調査対象者の背景別 FATCOD B-J スコア	21
第2項 調査対象者の背景が FATCOD B-J スコアに与える影響	23
第4節 考察	24
第5節 小括	27
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	28
第1節 序論	28

第2節	方法	30
第1項	Epworth Sleepiness Scale 日本語版	30
第2項	Numerical Rating Scale (NRS)	31
第3項	調査対象	31
第4項	倫理的配慮	31
第3節	結果	32
第4節	考察	42
第5節	小括	44
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	45
第1節	序論	45
第2節	方法	47
第1項	対象患者	47
第2項	調査項目	47
第3項	統計解析	48
第4項	DTモデルの構築	48
第5項	倫理的配慮	48
第3節	結果	49
第1項	患者背景	49
第2項	ロジスティック回帰モデルを用いた悪心の要因分析	52
第3項	DT分析を用いた悪心の発現割合推定モデル構築	56
第4節	考察	57
第5節	小括	60
	総括	61
	謝辞	63
	参考文献	64

## 略語表

本論文においては以下の略語を用いた。

BSC	Best supportive care
CI	Confidence interval
CINV	Chemotherapy-induced nausea and vomiting
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
DT	Decision tree
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FATCOD	Frommelt Attitude Toward Care of Dying scale
FATCOD B-J	FATCOD Form B 日本語版
H <sub>2</sub> blocker	Histamine H <sub>2</sub> blocker
JESS	Epworth Sleepiness Scale 日本語版
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRS	Numeric Rating Scale
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OINV	Opioid induced nausea and vomiting
OR	Odds ratio
PPI	Proton pump inhibitor
PS	Performance Status
PONV	Postoperative nausea and vomiting
QOL	Quality of life
VC	Vomiting center
研修	病院薬剤師と薬局薬剤師による高度医療シミュレーション研修

## 緒言

世界保健機関は 2002 年に緩和ケアを再定義し、日本緩和医療学会は次のように定訳を公表している<sup>1)</sup>。「緩和ケアとは、生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族の quality of life (QOL) を、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し的確に評価を行い対応することで、苦痛を予防し和らげることを通して向上させるアプローチである。」

日本においては 1985 年以降がんの罹患数は増加し続け<sup>2)</sup>、がんの診断後一定年数以上の生存を続けるがんサバイバーも増えている。進行がん患者の 8 割は複数の痛みを有すると報告されており<sup>3)</sup>、緩和ケアの定訳にも記載されているように身体的苦痛以外にも心理社会的苦痛、スピリチュアルペインに代表される様々な苦痛が患者 QOL を低下させている。したがって苦痛を抱えるがん患者の QOL を向上させる取り組みである緩和ケアの普及と質の向上は重要である。

平成 19 年 6 月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。がん診療連携拠点病院の要件に緩和ケアチームの設置が含まれるなど政府主導で緩和ケアの普及が進められている。しかし、いまだ多くの患者が苦痛を抱えており、治療やケアの質の改善が必要であると示唆されている<sup>4)</sup>。

平成 29 年度に実施された厚生労働省委託事業「患者が受けた医療に関する遺族の方々への調査」<sup>5)</sup>によるとがん患者の 3~4 割程度で死亡前の 1 カ月間、痛みもしくは、身体の何らかの苦痛、気持ちの辛さを感じて過ごしていることが明らかとなった。特に亡くなる 1 週間前の時点で 3 割程度が強い痛みを抱えていた。同調査では痛み以外にも悪心・嘔吐、眠気、便秘を始めとした様々な身体的苦痛を感じていることが報告されている。緩和薬物療法においてキードラッグとなるオピオイド性鎮痛薬は代表的な副作用に悪心・嘔吐、眠気、便秘を有していることから、苦痛症状の中には疾患の進行に伴うもの以外に薬剤による有害事象の影響も考えられる。

日本においてホスピス・緩和ケアの質の評価のために遺族を対象とした大規模な質問紙調査が実施された (J-HOPE 研究<sup>6)</sup>)。Shinjo らは臨終前後の家族の経験と望ましいケアについて調査しており、「つらさ」には「医療者の思慮のな

い会話を避ける」ことが関連し、「患者の安楽を促進する」、「患者の接し方やケアの仕方をコーチする」、「家族が十分悲嘆できる時間を確保する」について「改善が必要」と報告している<sup>7)</sup>。がん治療・緩和ケアに対する改善点・要望について、遺族調査では医療スタッフに関するものが最も多かった。「患者とのコミュニケーションを充実させてほしい」の割合が最も高く、優先度は違うものの患者も同様の希望を持っていることが報告されている<sup>8)</sup>。さらに、遺族の心に深く残る体験には施設で受けた労わりや思いやりの態度を多く感じていることが関連している<sup>9)</sup>ことから医療提供者の態度は患者・遺族にとって大きな影響を与えていることが理解できる。緩和ケアには単純な苦痛症状緩和による辛さの軽減のみならず医療提供者と患者・家族とのコミュニケーションが重要であり、質の高い緩和医療を提供するためには医療提供者の態度や取り組む姿勢も重要である。

以上のことから緩和薬物療法における患者 QOL の向上のためには患者の辛さに対する直接的なアプローチに加えて患者に大きな影響を与える医療提供者の態度に注目したアプローチも有効であると考えられる。

本研究では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 つのアプローチで研究を行った。(図 1)

1. 緩和医療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ゆく患者と積極的に関わっていくために必要な要因を明らかにする
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キードラッグであ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

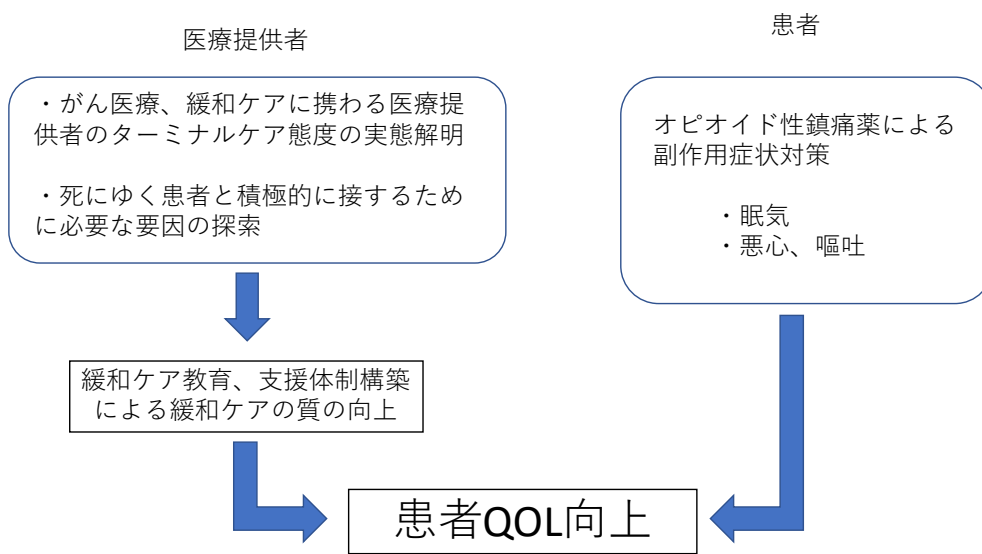


図 1 研究概略図

## 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

### 第1節 序論

緩和ケアの普及による在宅医療への薬剤師の参画や病院における薬剤管理指導業務・病棟薬剤業務の普及により薬剤師と患者の直接的な関わりが増えている。しかし、医師、看護師と違い患者の臨終の場に立ち会うことや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死に直面している患者と接することは難しさを感じやすいと考えられる。一方で医療提供者の態度は患者・家族の辛さに影響する。薬剤師が死に直面している患者と積極的に関わって良好なコミュニケーションをと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。

医療提供者のターミナルケア態度について定量的に測定可能な尺度として Frommelt Attitude Toward Care of Dying scale Form B 日本語版 (FATCOD B-J)<sup>10)</sup> が開発されている。看護師やグループホーム職員、老人保健施設職員などでターミナルケア態度尺度を用いた意識調査が報告されている<sup>11~14)</sup>。しかし、薬剤師に関する報告は小畑ら<sup>15)</sup>のホスピス緩和ケア業務に従事する薬剤師を対象としたものに限られている。

急速な高齢化と地域包括ケアシステム構築推進のもと、今後はホスピス・緩和ケア業務に従事する薬剤師だけではなく一般の病院・薬局薬剤師にも緩和医療への積極的な参画が求められる。

本章では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検討した。



## 第2節 方法

### 第1項 死にゆく患者に対する医療者のケア態度を測定する尺度：FATCOD B-J

FATCOD は Frommelt らによって看護師用として開発<sup>16)</sup>されたが、医師やメディカルスタッフでも用いることができるように Form B という形で改訂された。さらに日本語版が作成され信頼性、妥当性を確認されている<sup>10)</sup>。質問は30項目で構成されており5段階のリッカートスケール（心理検査的回答尺度）で得点化する。逆転項目（他の質問項目とは測定の向きが逆になっている質問）があり、それらは得点を逆転させたうえで合計点を算出する。「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」、「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」、「Ⅲ. 死の考え方」の下位尺度で構成され、考えや感情が積極的になるほど得点が高くなる。

「Ⅲ. 死の考え方」は質問が1項目であり日本語版の開発者らもこの項目のみで死生観を評価することは推奨していないため、今回は下位尺度として用いなかった。「総合スコア」、「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」、「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」の得点範囲はそれぞれ30～150点、16～80点及び13～65点である。「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」は質問項目1、2、3、5、6、7、8、9、11、13、14、15、17、26、29、30から、「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」は、4、12、16、18、19、20、21、22、23、24、25、27、28から、「Ⅲ. 死の考え方」は30によって構成されている（図1-1）。

### 第2項 調査対象

2017年から2018年にかけて北海道大学、カレスサッポロ、アインホールディングスの三者共催で実施した「病院薬剤師と薬局薬剤師による高度医療シミュレーション研修（研修）」を受講した60名を調査対象とした。高度医療シミュレーション研修は地域連携モデル研修として病院薬局、保険薬局、医療研修シミュレーション施設部門が合同で薬剤師を対象に在宅医療に対応したカリキュラムを作成し、知識と技術の習得を目指した研修であり、基礎編と応用編に分けて2日間で開催した。

受講者に対してFATCOD B-Jを用いた質問紙調査を行った。受講者の基本情報として性別、年代、主に行っている業務、薬剤師歴に加え、ホスピス・緩和

ケアへの従事歴、普段の業務で死にゆく患者と直に接する機会の有無、近親者との死別経験の有無、ホスピス・緩和ケアへの関心についても併せて調査した(図 1-1)。

**薬剤師の死にゆく患者のケアに対する態度を調査するためにアンケートを行います。**  
 このアンケートに記載された内容は学会や学術論文などに公表させていただきますが、個人を特定できる情報を外部に公表することはありません。調査の趣旨をご理解いただき、自由な判断に基づきご協力への同意が得られましたら下記の質問にご回答ください。

**【事前アンケート】 研修受講前にご記入をお願いいたします。**

Q1.該当する性別の数字を選んでご記入ください  
 1. 男性      2. 女性  
 Q1, \_\_\_\_\_

Q2.該当する年代の数字を選んでご記入ください。  
 1. 20代      2. 30代      3. 40代      4. 50代      5. 60代以上  
 Q2, \_\_\_\_\_

Q3.主に行っている業務を選んでご記入ください。「7. その他」の場合は具体的にご記入下さい。  
 1. 調剤(調剤薬局)    2.在宅(調剤薬局)    3.調剤・注射調剤(病院)    4.病棟(病院)    5.無菌調製(病院)  
 6.外来化学療法(病院)    7.その他  
 Q3, \_\_\_\_\_

Q4.薬剤師歴を選んでご記入ください。  
 1. 0～3年未満      2. 3年～5年未満      3. 5年～10年未満      4. 10年以上  
 Q4, \_\_\_\_\_

Q5.ホスピス・緩和ケアへの従事歴を選んでご記入ください。  
 1. 従事歴なし      2. 3年未満      3. 3年～5年未満      4. 5年以上  
 Q5, \_\_\_\_\_

Q6.普段の業務で死にゆく患者と直に接する機会について最もあてはまるものを選んで数字をご記入ください。  
 (「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。)  
 1. ほとんどない      2. 1か月に数回      3. 1週間に数回      4. ほぼ毎日  
 Q6, \_\_\_\_\_

Q7.近親者との死別経験の有無について数字を選んでご記入ください。  
 1. あり      2. なし  
 Q7, \_\_\_\_\_

Q8.ホスピス・緩和ケアへの関心について最もあてはまるものを選んで数字をご記入ください。  
 1. 関心があり勉強している      2. 関心はあるが特に勉強はしていない      3. 関心はない  
 Q8, \_\_\_\_\_

**裏面の設問にお答えください**  
 ↪

図 1-1 調査票

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。

	全く そう は 思 わ な い	2	ど ち ら と も 言 え な い	4	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を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、死を迎え入れるときがある。	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わなければならない。	1	2	3	4	5
13 私がケアをしてきた患者は、自分の不在のとき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

図 1-1 調査票 つづき

### 第3項 統計解析

本研究の対象集団における FATCOD B-J スコアの内的信頼性の確認のために因子Ⅰ、因子Ⅱに対して Cronbach の  $\alpha$  係数を求めた。FATCOD B-J スコアの2群間の検定には Mann-Whitney U 検定を3群以上の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。なお、有意水準は  $p < 0.05$  とし、統計ソフトは JMP Pro 12 を使用した。

### 第4項 倫理的配慮

本研究は北海道大学大学院薬学研究員倫理審査会の承認を得て（研究番号 2016-005）実施し、集計、分析において個人が特定されないように配慮した。研究の趣旨について口頭および質問用紙上で説明し、回収をもって同意とした。

### 第3節 結果

調査対象者 60 名のうち質問用紙を回収できたのは 59 名であった。回収した 59 名のうち半分以上の回答に欠損があるもの 1 名、全ての質問項目に対して同じ選択肢を回答しているもの 1 名を除外し、57 名を解析対象とした。

解析対象者の属性及び FATCOD B-J のスコアを表 1-1 に示す。業務内容について「7. その他」を選んだ回答者の業務内容は自由記載によると「病院 医薬品情報」であった。

Cronbach の  $\alpha$  係数は因子Ⅰで 0.74、因子Ⅱで 0.76 であり FATCOD B-J の開発論文である中井らの報告（因子Ⅰ 0.73、因子Ⅱ 0.65）と同等以上であった。

表 1-1 対象者の属性ごとの FATCOD B-J スコア

	n	総合スコア			I.死にゆく患者への前向きさ			II.患者・家族を中心とするケアの認識			
		平均	標準偏差	p値	平均	標準偏差	p値	平均	標準偏差	p値	
全体	57	109.75	± 8.64		55.89	± 6.30		49.93	± 5.21		
性別	男性	38	108.86	± 9.20	0.406	55.68	± 7.02	0.722	49.29	± 5.68	0.161
	女性	19	111.54	± 7.28		56.33	± 4.68		51.21	± 3.95	
年代	20代	17	109.22	± 7.28	0.476	54.16	± 4.67	0.097	50.88	± 5.12	0.506
	30代	29	109.21	± 9.97		55.76	± 7.47		49.62	± 5.69	
	40代	10	112.92	± 6.56		59.32	± 3.94		49.80	± 3.94	
	50代	1	103.00			55.00			44.00		
	30代以上	40	109.98	± 9.23		56.63	± 6.79		0.053	49.52	
業務内容	調剤(調剤薬局)	38	109.43	± 8.59	0.547	55.72	± 6.60	0.755	49.82	± 4.07	0.388
	在宅(調剤薬局)	6	107.83	± 12.86		55.83	± 7.78		48.33	± 10.05	
	調剤・注射調剤(病院)	2	117.00			59.50			53.00		
	病棟(病院)	8	110.08	± 7.47		56.21	± 4.06		49.88	± 4.94	
	無菌調製(病院)	2	109.50			57.50			47.50		
	医薬品情報(病院)	1	117.00			50.00			63.00		
	調剤薬局	44	109.21	± 9.11		0.253	55.73		± 6.67	0.977	
病院	13	111.59	± 6.76	56.44	± 5.03		51.00	± 5.57			
薬剤師歴	0年～3年未満	1	100.00		0.357	50.00		0.024 *	46.00		0.532
	3年～5年未満	19	108.24	± 8.12		53.25	± 4.95		50.84	± 5.12	
	5年～10年未満	16	111.56	± 9.36		59.25	± 6.64		48.63	± 6.28	
	10年以上	21	110.20	± 8.61	0.175	56.01	± 6.21	0.005 *	50.29	± 4.44	0.693
	5年未満	20	107.83	± 8.11		53.08	± 4.87		50.60	± 5.10	
	5年以上	37	110.79	± 8.83	57.41	± 6.51	49.57	± 5.30			
ホスピス・緩和ケアへの従事歴	なし	48	110.37	± 8.24	0.286	56.46	± 6.22	0.285	49.96	± 5.29	0.605
	3年未満	7	107.57	± 11.70		53.14	± 7.03		50.43	± 5.65	
	3年～5年未満	2	102.50			52.00			47.50		
	従事歴あり	9	106.44	± 10.41	0.264	52.89	± 6.19	0.144	49.78	± 5.07	0.810
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	56.02	± 6.23	0.393	50.43	± 5.14	0.065
	1か月に数回	5	102.40	± 9.04		52.80	± 6.72		45.40	± 4.98	
	1週間に数回	2	110.50			55.50			51.00		
	ほぼ毎日	1	116.00			66.00			46.00		
	機会あり	8	106.13	± 8.72		0.270	55.12		± 7.08	0.872	
近親者との死別経験	あり	39	108.99	± 8.21	0.514	55.17	± 6.00	0.151	49.87	± 5.64	0.986
	なし	18	111.40	± 9.52		57.46	± 6.81		50.06	± 4.26	
ホスピス・緩和ケアへの関心	勉強している	9	111.67	± 5.32	0.504	57.56	± 4.28	0.261	50.44	± 4.53	0.907
	勉強はしていない	46	109.69	± 8.93		55.91	± 6.37		49.78	± 5.44	
	ない	2	102.50			48.00			51.00		
	勉強していない	48	109.39	9.12		0.405	55.58		6.60	0.345	

2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定、3 群以上の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた

\*  $p < 0.05$

解析対象者全体でみると「総合スコア」 $109.75 \pm 8.64$  (平均±標準偏差)、「I. 死にゆく患者への前向きさ」 $55.89 \pm 6.30$ 、「II. 家族・患者を中心とするケアの認識」 $49.93 \pm 5.21$ であった。

性別、年代、主要な業務内容、ホスピス・緩和ケアへの従事歴、死にゆく患者と接する機会、近親者との死別経験、ホスピス・緩和ケアへの関心の多群間

比較では FATCOD B-J の「総合スコア」、「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」、「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」において有意差は認められなかった。死にゆく患者と接する機会に関して「あり」と「なし」で2群比較すると「あり」の群で「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」のスコアが有意に低かった。

薬剤師歴に関して多群間比較すると「Ⅰ.死にゆく患者への前向き」のスコアに有意差が認められ10年未満までは薬剤師歴が長いほどスコアが高かったが、10年以上の群ではスコアの低下が認められた。また、薬剤師歴に関して「5年未満」と「5年以上」で比較すると「5年以上」のスコアが有意に高かった。

各質問に対するスコアを解析対象者全体と死にゆく患者と接する機会の「あり」と「なし」ごとに表 1-2 に示す。全体では「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。」のスコアが最も低く、「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。」のスコアが最も高かった。死にゆく患者と接する機会のありとなしの2群で質問項目ごとにスコアを比較すると、「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。」「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、認めるべきでない。」「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。」「4.家族に対するケアは、死別や悲嘆の期間を通して継続されるべきである。」の質問項目で特に機会あり群のスコアが低かった。

表 1-2 質問項目毎のスコア

質問項目	逆転項目	n=57		死にゆく患者と接する機会				差	
		平均	標準偏差	あり n=49		なし n=8			
				平均	標準偏差	平均	標準偏差		
		4.00	0.71	4.00	0.74	4.00	0.53	0.00	
		3.66	0.91	3.67	0.94	3.63	0.74	0.04	
	○	2.54	1.09	2.53	1.12	2.63	0.92	-0.09	
	○	3.77	0.89	3.84	0.87	3.38	0.92	0.46	
	○	3.74	0.86	3.82	0.86	3.25	0.71	0.57	
	○	3.98	0.74	4.04	0.76	3.63	0.52	0.42	
	○	2.68	1.09	2.55	1.04	3.50	1.07	-0.95	
I. 死にゆく患者への前向きさ	○	3.40	0.98	3.43	1.00	3.25	0.89	0.18	
	○	3.68	0.78	3.69	0.80	3.63	0.74	0.07	
	○	3.61	0.73	3.59	0.67	3.75	1.04	-0.16	
	○	3.43	1.02	3.39	1.04	3.63	0.92	-0.23	
	○	3.40	1.00	3.35	0.99	3.75	1.04	-0.40	
	○	4.14	0.69	4.20	0.71	3.75	0.46	0.45	
	○	2.58	0.91	2.53	0.92	2.88	0.83	-0.34	
	○	3.51	0.63	3.55	0.61	3.25	0.71	0.30	
			3.75	0.66	3.84	0.62	3.25	0.71	0.59
			3.96	1.00	4.06	0.97	3.38	1.06	0.69
		4.04	0.82	4.02	0.88	4.13	0.35	-0.10	
		4.23	0.68	4.27	0.70	4.00	0.53	0.27	
		4.19	0.74	4.27	0.73	3.75	0.71	0.52	
	○	3.96	0.68	4.08	0.64	3.25	0.46	0.83	
II. 患者・家族を中心とするケアの認識		3.12	0.98	3.04	1.00	3.63	0.74	-0.58	
		4.16	0.65	4.24	0.63	3.63	0.52	0.62	
		4.26	0.77	4.39	0.67	3.50	0.93	0.89	
		3.91	0.74	3.96	0.73	3.63	0.74	0.33	
		3.96	0.68	4.02	0.66	3.63	0.74	0.40	
		3.12	0.98	3.04	1.00	3.63	0.74	-0.58	
		3.16	0.73	3.10	0.74	3.50	0.53	-0.40	
	○	3.84	0.68	3.94	0.63	3.25	0.71	0.69	
III. 死の考え方	10	3.93	0.75	3.90	0.80	4.13	0.35	-0.23	

逆転項目については逆転済み得点 [6-得点] で表記している

#### 第4節 考察

本研究における因子 I と因子 II の Cronbach の  $\alpha$  係数は FATCOD B-J の開発論文と同等以上であり、測定の内的整合性はとれていると考えられる。

既報による国内の FATCOD B-J スコアの報告内容を表 1-3 に示す。今回の解析対象者の「総合」スコアはホスピス緩和ケアに従事する薬剤師<sup>15)</sup>や看護学生<sup>17,18)</sup>、一般病院に勤務する看護師<sup>14)</sup>、特別養護老人ホームの介護職員<sup>12)</sup>より低く、老人保健施設職員<sup>19)</sup>、臨床配属で精神科を選択した医学部6年生<sup>20)</sup>と同程度で、グループホーム職員<sup>19)</sup>より高かった。

表 1-3. 国内における報告の FATCOD B-J スコア

調査対象	n	総合スコア	I.死にゆく患者への	II.患者・家族を中心と
		(平均±標準偏差)	前向きさ (平均±標準偏差)	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	72		59.1±6.5	56±4.2
緩和ケア科目を受講前の 看護学3年生	46		59.7±6.5	55±3.7
一般病院に勤務する看護 師	286	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	41	114.51±8.68		
グループホーム職員	110	104.36±16.45	52.81±10.52	47.64±7.32
老人保健施設	127	108.93±9.37	56.26±6.43	48.58±4.93
特別養護老人ホーム職員	226	111.78±9.01		
臨床配属で精神科を選択 した医学部6年生	20		55.10±6.25	50.55±5.58

性別の二群間で有意差が認められなかったのはホスピス・緩和ケアに従事する薬剤師を対象とした調査<sup>15)</sup>と同様であった。近親者との死別経験の有無でも二群間で有意差は認められず、看護学生<sup>17,18)</sup>と同様であった。

ホスピス・緩和ケアに従事する薬剤師は今回の解析対象者よりも「総合」スコアが高いが、今回の調査ではホスピス・緩和ケアへの従事歴ありで有意差はないものの総合スコアが低い傾向が認められた。今回の調査では一般の病院・



薬局薬剤師を対象としたためホスピス・緩和ケアへの従事という質問項目の捉え方に差があり、ホスピス・緩和ケアへ低い関与で従事している解析対象者の影響を排除できなかった可能性が考えられる。

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、一般的な病院・薬局薬剤師では死にゆく患者と接する機会に乏しいことが明らかとなった。多群間比較では有意差はないものの「1か月に数回」が「ほとんどない」、「1週間に数回」、「ほぼ毎日」よりも「総合」、「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」、「Ⅱ.家族・患者を中心とするケアの認識」スコアが低い傾向を示した。前述のとおり、小畑らの報告ではホスピス・緩和ケアに従事する薬剤師のスコアは今回の解析対象者よりも高い傾向を示している。例数が少ないものの、今回の調査でも死にゆく患者と接する機会が「1か月に数回」よりも「1週間に数回」、「ほぼ毎日」と接する機会が増すにしたがって「総合」、「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」スコアが高くなったことから死にゆく患者との十分な関わりは死にゆく患者に対するケアへの積極性を増すことが考えられる。一方で死にゆく患者と接する機会は「あり」の方が「Ⅱ.家族・患者を中心とするケアの認識」スコアが有意に低く、有意差はないものの「総合」、「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」も低い傾向を示した。

沼沢らは看護学生の実習において「学生は、終末期の患者を前にしてケアを行ってよいか、どのようにすればよいか不安や戸惑いを実習終了まで繰り返す感じ、さらには看護そのものを難しいと感じている。一方で、学生と患者との関係が良好で、ケアに対する患者の反応によってその効果があったと言えるときは満足感を感じている。」「実践に伴って満足感や困難さを知覚することで、看護に対する興味や関心もより強くなることが期待される。」と報告している<sup>13)</sup>。さらに小畑らは「ホスピス緩和ケアに従事する薬剤師は、業務にかかわる時間が長く、業務形態が専任であり、本領域に関する情報の収集が十分行える環境である場合に、緩和ケアに対する積極性が高まることが示唆された」と報告している<sup>15)</sup>。これら積極性を高める要因はいずれも死にゆく患者との十分な関わりを確保し、さらに達成感や満足感を得やすくする要因と考えられる。死にゆく患者に対する積極性は死にゆく患者と接する機会のない薬剤師を基準とすると、1か月に数回という低い頻度や不十分な関わりを持つと不安や戸惑

い、困難さを感じて低下するが、接する頻度が多くなるほど達成感や満足感を感じることで積極性が増加していくと考えられる。

死にゆく患者と接する機会のある群は質問項目 22、19、28、4（図 1-1）について機会のない群と比較してスコアが低かった。質問項目 22、28、4 はいずれも患者自身ではなく家族へのケアに関する質問であり、死にゆく患者と接する機会があると特に家族ケアに関して積極性が低下する傾向が認められた。一般の病院・薬局業務では死にゆく患者と接する機会において患者家族との関わりが希薄である可能性が考えられる。

薬剤師歴の多群間比較で 10 年未満の群は薬剤師歴が長いほど「I.死にゆく患者への前向きさ」スコアが高かった。平成 19 年のがん対策推進基本計画以来、緩和医療の普及が進み、緩和医療に携わらなくても本領域に関する重要性の理解や情報の収集が容易となっている。緩和ケアへの積極性を増すためには薬剤師経験の中でも本領域に関わる情報の集めやすさが重要であり、薬剤師経験が浅い時期に緩和医療に関する情報に触れると効果的に学習し緩和ケアへの積極性が向上しやすく、薬剤師歴 10 年以上の群よりもスコアが高くなった可能性がある（表 1-1）。

ホスピス・緩和ケアへ従事する薬剤師は年代では「20 代」よりも「30 代以上」、薬剤師歴は「3 年未満」よりも「3 年以上」で有意に「総合」、「I.死にゆく患者への前向きさ」スコアが高く、それぞれ「20 代」から「30 代」、「3～5 年」から「5～10 年」への変化でスコアが大きく上昇している<sup>15</sup>。今回の調査では年代では同じ傾向は見られなかったが、薬剤師歴では「5 年以上」が「5 年未満」と比べて有意に「I.死にゆく患者への前向きさ」スコアが高くなっており同じ傾向が認められた。

ホスピス・緩和ケアに従事していれば死にゆく患者と接する経験を重ねるにしたがってケアへの積極性が増すが、一般の病院・薬局業務では死にゆく患者と接する機会に乏しく、経験を重ねることでの積極性の増加が限定的になったと考えられる（表 1-1）。

質問項目毎のスコアで「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。」が最も低く、「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。」が最も高いのは中井らと小畑らの報告と同

様であった。一般の病院、薬局薬剤師もホスピス・緩和ケアに従事する薬剤師や看護学生と同様の傾向を持つことが明らかとなった（表 1-2）。

特にスコアの低い質問項目は「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。」「8.私がケアをしている死にゆく患者が、きっとよくなるという希望を失ったら、私は動揺するだろう。」「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みつけたら、私は気まずく感じる。」の3項目であった。いずれも患者との直接的なコミュニケーションの場に関する項目であり、患者の気持ちの辛さの表出に対してストレスを感じていると考えられる。

緩和ケア教育による FATCOD B-J スコア上昇効果を認める報告<sup>17)</sup>がある一方で緩和ケア教育により死にゆく患者に対する積極性が一時的に増すものの3か月でベースラインに戻るとの報告<sup>18)</sup>もある。医学生にロールプレイ形式によるコミュニケーション技術教育を施しても FATCOD B-J スコアのうち「Ⅱ. 家族・患者を中心とするケアの認識」スコアは上昇するものの質問項目 3、8、26 を含む「Ⅰ.死にゆく患者への前向きさ」スコアは不変であった報告がある<sup>20)</sup>。教育対象者により必要な教育内容が異なることが想定されること、教育方式の違いによる教育効果への影響も異なること、下位尺度のスコアのみでの提示で質問項目毎の変化が示されていないことから今回の解析対象者である一般の病院・薬局薬剤師にもそのまま当てはめることは適当ではないと考える。今回の解析対象者である一般の病院・薬局薬剤師は前述の通り患者の気持ちの辛さの表出にストレスを感じていると考えられる。ロールプレイを含んだ心理学的トレーニングにより看護師の態度やストレスの指標が改善したとの報告<sup>21)</sup>がある。一般の病院・薬局薬剤師も同様に適切な教育によりストレスが軽減され、死にゆく患者への積極性を向上させる可能性があると考えられる。

本研究の限界として調査対象者は高度医療シミュレーション研修の受講者としており、その多くが大学病院やチェーン薬局勤務薬剤師であることから受講者の背景に偏りがあることが挙げられる。

## 第5節 小括

一般の病院・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。頻度の低い関わりだけでは死にゆく患者に対するケア態度の積極性は低下する傾向が認められた。病院・薬局薬剤師が死にゆく患者に対して積極的に緩和ケアに関わっていくには通常業務経験だけでは不十分であることが明らかとなった。積極的に関わっていくためには、緩和医療に関する情報の収集を十分行うことができ、緩和医療に集中できる環境を整えることで、死にゆく患者と接する上で達成感や満足感を感じていきやすくすることが有効である可能性がある。加えて、病院・薬局薬剤師は患者との直接的なコミュニケーションにおいて患者の気持ちの辛さの表出に対してストレスを感じていることが明らかとなった。患者の気持ちの辛さの表出に対しても過度の不安や困難感を感じないような教育や支援体制の構築が死にゆく患者と接する態度の積極性を低下させないことに繋がる可能性が示唆された。

患者の感じる辛さは患者自身の QOL を低下させるだけでなく、辛さの表出が医療提供者のストレスに繋がるということが明らかとなった。前述のようにがん患者は多くの辛さを抱えるが、辛さが大きくなることで患者と医療者とのコミュニケーションの阻害に繋がり、そこからさらに患者・家族の不満に繋がるという悪循環に陥る可能性があると考えられる。

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は緩和医療、がん医療に携わる他職種にも同様の調査を行い、患者介入に対する困難さや満足感も併せてさらに詳細に調査することが必要である。

## 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

### 第1節 序論

第1章において病院・薬局薬剤師を対象にターミナルケア態度の実態を明らかにし、薬剤師が死にゆく患者へ積極的に関わるためには何が必要かについて検討を行った。

患者・家族の幅広い苦痛に対応するためには様々な職種の介入が有効であり<sup>22~25)</sup>、看護師、薬剤師、メディカルソーシャルワーカー、リハビリテーションスタッフなど多くの職種が患者・家族と関わりを持っている。患者・家族への影響を考えると緩和ケア、がん医療に携わる他職種にも同様にターミナルケア態度の調査を行い、患者介入に対する困難さや満足感も併せてさらに詳細に調査することが必要である。

様々な職種でターミナルケア態度尺度を用いた意識調査が報告されている。しかし、施設横断的に複数の職種で調査した報告は限られており、職種の違いがターミナルケア態度に与える影響は十分な情報がない。また、医師では治癒を目指すがん治療医と QOL 向上に焦点を置く緩和ケア医という立場の違いによるコンサルテーションの難しさが生じる場合がある<sup>26)</sup>。死にゆく患者への態度の違いを明らかにすることは相互理解に繋がり円滑なコミュニケーションの推進に役立つことが期待されるが、がん治療医と緩和ケア医に分けて調査した報告は見当たらない。

本章ではがん治療医と緩和ケア医、さらに緩和ケアに携わる看護師やリハビリテーションスタッフを含めた医療提供者のターミナルケア態度の実態とそれに関連する要因を明らかにすることを目的とし意識調査を行った。

### 第2節 方法

#### 第1項 研究対象者と調査方法

厚生労働省が指定する北海道内の都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院、および北海道が独自に指定する北海道

がん診療連携指定病院の計 51 施設<sup>27)</sup>を調査対象施設とした。各施設の緩和ケア担当者宛に研究協力依頼文を郵送した。研究協力依頼文では「がん治療医および緩和ケア医（緩和ケアチーム、緩和ケア病棟、緩和ケア外来などに 1 年以上従事している）」および「緩和ケア（緩和ケアチーム、緩和ケア病棟、緩和ケア外来など）に 1 年以上従事している薬剤師、看護師などの緩和ケアスタッフ」に研究協力依頼文、質問紙、返信用封筒の一式を配布するよう依頼した。各施設に研究協力依頼文、質問紙、返信用封筒の一式を配布先の配分について明記せずに医師向けは 6 セット、メディカルスタッフ向けは 4 セット同封して郵送した。著者らの所属する北海道大学病院においてはがん診療を行っている診療科に他施設と同様の文書一式を学内便で配布した。質問紙は返信用封筒による返送で回収した。2020 年 4 月に各施設へ文書一式を郵送し、返送期間は 1 カ月を目途として 2020 年 5 月末で締め切った。

## 第 2 項 調査内容

調査対象者の背景として調査する項目は既報<sup>15,28)</sup>を参考とし、「性別」、「年代」、「職種」、「業務への従事歴」、「死にゆく患者と接する機会の頻度」、「死にゆく患者と関わった人数」、「業務から得られる満足感」、「業務から感じる困難さ」、「緩和ケアへの関心」とした。

## 第 3 項 統計解析

本研究の対象集団における FATCOD B-J スコアの内的信頼性の確認のために因子 I、因子 II に対して Cronbach の  $\alpha$  係数を求めた。調査対象者属性ごとの FATCOD B-J スコアについて、2 群間の比較には  $t$  検定を、3 群以上の比較には分散分析を用いて解析を行った。FATCOD B-J スコアの総得点に対する調査対象者属性の影響の強さを評価するため総得点を目的変数、回答者属性を説明変数として重回帰分析を行い、検定には尤度比検定を用いた。重回帰分析は回答数が少ない選択肢で他の選択肢と統合が可能なものは統合して解析を行った。なお、有意水準は  $p < 0.05$  として両側検定を行い、統計ソフトは JMP Pro 14 を使用した。

#### 第4項 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施し、集計、分析において個人が特定されないように配慮した（自 019-0174/自 019-0175）。研究の趣旨について依頼文上で説明し、回収をもって同意とした。

#### 第3節 結果

529通を配布して223通回収した（回収率42.2%）。回収した223通は全て解析対象とした。調査対象者背景について表2-1に示す。医師については質問紙上で「主に行っている業務」について回答してもらい、「がん治療医（緩和ケアチームの一員）」と回答した者は緩和ケア医として解析を行った。また、「業務内容」について医師で<7. その他>を選んだ調査対象者の業務内容は自由記載によるとホスピス医であったため、以後は緩和ケア医として解析した。Cronbachの $\alpha$ 係数は因子Iで0.86、因子IIで0.69でありFATCOD B-Jの開発論文である中井らの報告（因子I 0.73、因子II 0.65）と同等以上であった。

表 2-1. 調査対象者の背景

		n		
		医師	看護師	その他
性別	女性	23	66	17
	男性	86	5	26
年代	20代	1	3	4
	30代	15	13	23
	40代	39	33	14
	50代	36	21	2
	60代以上	18	1	0
職種	がん治療医	50	-	-
	緩和ケア医	58	-	-
	その他医師	1	-	-
	看護師	-	71	-
	緩和ケアスタッフ	-	-	26
	薬剤師	-	-	26
	リハビリテーション専門職	-	-	7
	医療ソーシャルワーカー	-	-	7
その他メディカルスタッフ	-	-	3	
業務への従事歴	0～3年	16	1	1
	3～5年	10	2	3
	5～10年	18	7	15
	10～20年	33	27	17
	20年以上	32	34	7
死にゆく患者と接する機会の頻度	ほとんどない	13	2	6
	1か月に数回	31	21	19
	1週間に数回	21	7	7
	ほぼ毎日	44	41	11
死にゆく患者と関わった人数	20人未満	3	3	11
	20～50人未満	21	20	11
	50～100人未満	24	18	12
	100人以上	61	30	9
業務から得られる満足感	ほとんど感じることはない	6	2	6
	あまり感じていない	46	29	20
	まあ感じている	45	34	15
業務から感じる困難さ	十分感じている	12	6	2
	ほとんど感じることはない	2	0	0
	あまり感じていない	19	6	2
	まあ感じている	55	31	22
緩和ケアへの関心	十分感じている	33	34	19
	関心はない	0	1	0
	関心はあるが勉強していない	32	3	10
	関心があり勉強している	77	67	33



## 第1項 調査対象者の背景別 FATCOD B-J スコア

調査対象者の FATCOD B-J スコアを表 2-2 に示す。FATCOD B-J スコアは総得点、因子Ⅰ、因子Ⅱのいずれも職種間で有意な差があり、総得点が最も高かったのは看護師、次いで緩和ケア医であった。

表 2-2. 調査対象者の FATCOD B-J スコア

		総得点		因子Ⅰ 死にゆく患者への 前向きさ			因子Ⅱ 家族・患者を中心とす るケアの認識			
		平均	標準偏差		平均	標準偏差		平均	標準偏差	
性別	女性	121.6	10.2	0.001	67.1	7.2	<0.001	50.7	4.5	0.484
	男性	117.3	9.5		62.3	6.7		51.1	4.5	
年代	20代	119.1	9.7	0.024	62.4	7.7	0.007	53.1	3.0	0.245
	30代	115.3	9.9		61.5	7.7		50.1	4.4	
	40代	120.7	9.6		66.1	6.4		50.7	5.0	
	50代	120.3	10.2		65.0	7.4		51.4	4.2	
	60代以上	121.6	10.2		65.6	7.6		51.9	3.1	
職種	がん治療医	115.7	9.1	<0.001	60.7	6.8	<0.001	51.2	4.0	0.014
	緩和ケア医	122.0	10.6		65.6	7.2		52.3	4.3	
	看護師	122.4	8.3		68.2	5.8		50.5	4.3	
	緩和ケア 薬剤師	113.8	10.1		60.4	7.1		49.7	4.7	
	スタッフ リハビリテーション専門職	118.1	12.8		63.3	6.9		51.3	6.5	
	医療ソーシャルワーカー	114.3	9.9		64.1	9.2		46.6	5.5	
	その他メディカルスタッフ	118.3	6.1		65.0	3.5		49.0	2.6	
業務への 従事歴	1～3年	120.7	8.4	0.415	64.3	5.6	0.151	52.4	4.3	0.362
	3～5年	118.9	13.2		63.1	8.8		51.9	5.7	
	5～10年	117.6	9.9		62.8	7.3		51.1	3.9	
	10～20年	118.5	10.3		64.4	7.2		50.3	4.7	
	20年以上	121.0	9.4		66.2	7.3		51.0	4.3	
死にゆく患者 と接する機会の 頻度	ほとんどない	116.1	10.1	<0.001	61.9	8.2	<0.001	50.5	4.5	0.113
	1か月に数回	116.3	8.2		62.1	6.4		50.4	3.9	
	1週間に数回	117.9	10.9		64.0	7.2		50.1	5.4	
	ほぼ毎日	122.9	10.0		67.2	7.0		51.8	4.4	
死にゆく患者と 関わった人数	20人未満	111.7	8.1	0.005	58.4	6.6	0.001	49.5	3.5	0.270
	20～50人未満	118.5	9.7		63.7	7.3		51.1	4.2	
	50～100人未満	121.2	10.7		65.6	6.9		51.7	5.5	
	100人以上	120.1	9.7		65.6	7.2		50.6	4.1	
業務から 得られる満足感	ほとんど感じることはない	110.8	11.1	<0.001	57.5	9.0	<0.001	49.7	4.2	0.001
	あまり感じていない	116.1	8.6		62.5	6.2		50.0	4.4	
	まあ感じている	121.7	9.3		66.4	6.8		51.4	4.4	
	十分感じている	129.6	7.5		71.2	5.4		54.1	3.5	
業務から感じる 困難さ	ほとんど感じることはない	122.5	6.4	0.304	65.0	5.7	0.151	54.0	0.0	0.131
	あまり感じていない	122.7	11.0		67.4	7.4		51.2	5.0	
	まあ感じている	118.7	8.8		64.6	6.7		50.3	3.8	
	十分感じている	119.0	11.1		63.7	7.9		51.6	5.0	
緩和ケアへの 関心	関心はない	119.0	.	<0.001	72.5	.	<0.001	44.0	.	0.097
	関心はあるが勉強していない	112.7	8.1		59.0	7.0		50.1	4.1	
	関心があり勉強している	121.1	9.8		66.0	6.7		51.2	4.5	

2 群間の比較には  $t$  検定を、3 群以上の比較には分散分析を用いた

調査対象者の背景を比較すると「業務への従事歴」、「業務から感じる困難さ」ではいずれのスコアでも有意な差は認められなかった。「性別」、「年代」、「死にゆく患者と接する機会の頻度」、「死にゆく患者と関わった人数」、「緩和ケアへ

の関心」は因子Ⅰと総得点で、「職種」と「業務から得られる満足感」は因子Ⅰ、因子Ⅱ、総得点の全てで有意な差が認められた。

がん治療医と緩和ケア医を比較すると総得点、因子Ⅰ、因子Ⅱのいずれも緩和ケア医の方が高かったが、特に因子Ⅰで平均スコアの差が大きかった。

## 第2項 調査対象者の背景が FATCOD B-J スコアに与える影響

FATCOD B-J スコアのうち、総得点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を表 2-3 に示す。各説明変数の基準カテゴリーと比較して尤度比検定で  $p < 0.05$  となったのは「年代」の〈30代以下〉で偏回帰係数は-3.8、加えて「業務から得られる満足感」の〈感じている〉で+5.7、「緩和ケアへの関心」の〈関心があり勉強している〉では+6.2であった。

表 2-3. 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 看護師	-0.3	(-4.8~4.2)	0.899
	スタッフ 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4節 考察

本研究によりがん治療医と緩和ケア医およびメディカルスタッフを含めた緩

和ケアに携わる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。本研究における因子 I と因子 II の Cronbach の  $\alpha$  係数は FATCOD B-J の開発論文と同等以上であり、測定の内整合性はとれていると考えられる。

今回、複数の調査項目による交絡を調整していない FATCOD B-J スコアの総得点が高い職種は看護師（ $122.4 \pm 8.3$ ）と緩和ケア医（ $122.0 \pm 10.6$ ）であった。看護師は既報の一般病院看護師（ $113.09 \pm 12.07$ ）や訪問看護師（ $117.78 \pm 11.14$ ）、緩和ケア病棟看護師（因子 I  $62.8 \pm 7.4$ 、因子 II  $50.1 \pm 4.9$ ）と比較しても高い水準であった。日本看護協会の都道府県別緩和ケア認定看護師数を見ると調査対象施設がある北海道は東京都、神奈川県について 3 位となっている。人口あたりで考えると北海道は緩和ケア認定看護師を取得する看護師が多く、看護師では緩和ケアが盛んであると考えられる。

FATCOD B-J スコアの総得点に関連する要因を評価するため重回帰分析を行ったところ「性別」、「職種」、「業務への従事歴」、「死にゆく患者と接する機会の頻度」、「死にゆく患者と関わった人数」、「業務から感じる困難さ」はカテゴリー間の偏回帰係数に有意差が認められなかったが「年代」、「業務から得られる満足感」、「緩和ケアへの関心」では有意差が認められた。「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<sup>29,30)</sup>と同様の傾向が認められた。緩和ケアの知識や技術を身につけ実践することで質の高い緩和ケアに繋がり、それによって満足感を得られる体験をすることでさらに緩和ケアに対する興味・関心を持ち、さらなる知識や技術の習得に繋がるという良い循環が生まれることがターミナルケア態度の涵養に繋がると推察される。

FATCOD B-J スコアへの年齢の影響は様々な報告があり、総得点との関連が有意であるもの<sup>31)</sup>と有意でないもの<sup>11,15,28,32)</sup>が報告されている。総得点と年齢に有意な関連が見られなかったものでも年齢が上がるにつれて因子 I のスコアが上昇する傾向が見られていた。本研究では<30 代以下>は<40 代>と比較して偏回帰係数が有意に低く、下位尺度を見ると因子 I が 30 代以下と比較して 40 代で上昇しており既報と同様の傾向が認められた。

本研究の結果では「年代」、「業務への従事歴」、「死にゆく患者と関わった人数」において偏回帰係数の増加が単純な直線性を示していない。一般病院勤務

看護師では臨床経験はターミナルケア態度に関連しなかったとの報告<sup>32)</sup>があり、第1章の検討でも死にゆく患者と関わる機会に乏しい病院・薬局薬剤師の業務経験ではターミナルケア態度の積極性は低下した。一方、訪問看護師においては『看取りの症例数』がターミナルケア態度の積極性に有意な関連があったという報告<sup>30)</sup>があることから一般病棟における臨床経験ではなく、直接的な看取りの経験がターミナルケア態度に影響していることが示唆される。本研究では普段から直接患者を看取る医師、看護師に加え普段看取りを経験しない職種も対象にしており、経験の質的な違いを考慮できていないことで正しく評価できていない可能性がある。あるいは、死にゆく患者と直接関わる臨床経験がターミナルケア態度に与える影響は直線性を持たないことも考えられる。どのような経験の積み重ねがターミナルケア態度に影響するかについてさらなる検証が必要である。

緩和ケア医とがん治療医の比較については緩和ケア医の方が FATCOD B-J スコアのうち特に因子 I のスコアが高い傾向が認められた。抗がん治療により治癒や生存期間延長を目指すがん治療医と、苦痛の軽減や QOL の向上に焦点をあてる緩和ケア医という立場の違いはあるものの、重回帰分析により交絡因子を調整して比較すると有意差は認められなかった。さらに、FATCOD B-J スコアの総得点が最も高い職種は看護師だったが、重回帰分析の結果からはがん治療医と比較して偏回帰係数に有意差は見られず、他の職種とも大きな差は認められなかった。本研究からは、職種や立場の違いよりも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いことが明らかとなった。また、困難さを感じることでターミナルケア態度の積極性が低下することを予想したが有意な影響は認められず、満足感というポジティブフィードバックの方が大きく影響することが明らかとなった。

本研究の限界として以下のものが挙げられる。横断研究であり因果関係は特定できない。調査協力者は緩和医療に積極的に取り組んでいる可能性があり調査結果に影響した可能性がある。調査対象はがん診療連携拠点病院を始めとするがん診療に関わる認定施設を幅広く選択したが、北海道のみの調査で地域性が影響している可能性があり、一般化には注意が必要である。調査対象者の背景調査の一部は著者らが作成した設問を含んでおり、回答しやすさを考慮して

簡潔な表現を用いたため質問者バイアスに注意を要する。調査対象者のうちがん治療医は緩和ケアスタッフと異なり従事して1年以上という適格基準を設けなかった。回収した質問紙に研修医の属性を選択したものはなく結果として解析に影響しなかったと考えるが、経験年数の少なさによる交絡が入る可能性があった。

## 第5節 小括

緩和ケアに携わる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。緩和ケアに対して関心を持ち満足感を得られる成功体験が緩和ケアに携わる医療提供者のターミナルケア態度の涵養に重要である可能性がある。

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) 病院・薬局薬剤師および緩和ケアに携わる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) ターミナルケア態度には一般病棟や死にゆく患者と接する機会の少ない業務経験ではなく直接的な看取りの経験が影響している可能性がある。
- 3) 緩和ケアに対して関心を持ち満足感を得られる成功体験が緩和ケアに携わる医療提供者のターミナルケア態度の涵養に重要である可能性がある。

以上のことから患者 QOL 向上のための医療提供者側へのアプローチとしては医療提供者が実際の死にゆく患者との関わりの中で満足感を感じていけるような教育や支援体制の構築が有用である可能性がある。

### 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

#### 第1節 序論

第1章における検討により、患者の感じる辛さは患者自身のQOLを低下させるだけでなく、辛さの表出が医療提供者のストレスに繋がることが明らかとなった。

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%、食欲不振17%、便秘16%、眠気15%、痛み14%と報告されている<sup>33)</sup>。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ている<sup>34)</sup>。緩和薬物療法のキードラッグはオピオイド性鎮痛薬であるが、代表的な副作用として便秘、眠気、悪心が知られており、がん患者が有する症状は疾患そのものに由来するもの以外に治療や薬剤の有害事象に由来するものが含まれていると考えられる。

オピオイド性鎮痛薬の代表的な副作用のうち対応が困難なものの一つとして眠気がある。オピオイド性鎮痛薬の作用点であるオピオイド受容体には $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ のサブタイプが知られており、いずれのサブタイプも薬理作用として鎮静作用を有している<sup>35)</sup>。疼痛コントロールに難渋する症例では眠気が用量規制因子となりオピオイド性鎮痛薬の増量が困難になることがある。わが国では、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版」において、眠気に対する治療薬としてメチルフェニデートなどの精神刺激薬のみが推奨されている<sup>36)</sup>。しかしながら、メチルフェニデートの薬物乱用が社会問題化して取り扱いに厳しい制限が設けられた。専門家に相談したうえで使用を検討することを推奨しており、オピオイドの眠気に対して簡便に使用することはできない。また、他のオピオイド性鎮痛薬への変更や減量により眠気の改善が期待できるとされているが、疼痛治療の選択肢を狭めてしまう問題点がある。

安息香酸ナトリウムカフェインはカフェインの水に対する溶解性を高めるために安息香酸ナトリウムと易溶性塩としたものであり、主たる薬理作用はカフェインによるものである<sup>37)</sup> (図3-1)。安息香酸ナトリウムカフェイン散の約50%はカフェインであり、保険診療において眠気、倦怠感の適応を有する。



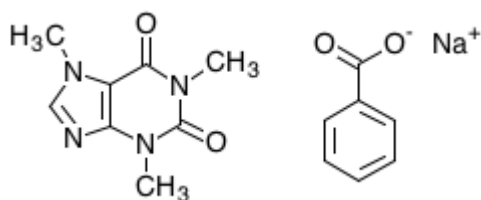


図 3-1. 安息香酸ナトリウムカフェイン ( $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot C_7H_5O_2 \cdot Na$ )

「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版」では、カフェインのオピオイドによる眠気に対する報告は Mercadante らの無作為化比較試験<sup>38)</sup>のみであり、効果があるという十分なエビデンスがないと判断されている。Mercadante らの報告ではカフェイン注 200 mg の投与によりオピオイド性鎮痛薬の眠気に対し有意な変化は見られなかった<sup>38)</sup>。しかし、認知機能検査に用いられる tapping speed test では有意な改善が認められたこと、増量の余地があることから眠気への効果を否定できないと考える。NCCN ガイドラインではオピオイド性鎮痛薬の眠気に対してカフェインの投与が推奨されており<sup>39)</sup>、カフェインは眠剤服用翌日の眠気には効果を有するという報告<sup>40)</sup>もある。エビデンスのある精神刺激薬が使用できないことから、北海道大学病院緩和ケアチームでは眠気を有するオピオイド性鎮痛薬使用患者が希望すれば安息香酸ナトリウムカフェイン散を処方しており、眠気軽減効果が得られる症例を経験している。

安息香酸ナトリウムカフェイン散は保険適応に眠気、倦怠感を有することから臨床で簡便に使用できるため、オピオイド性鎮痛薬使用患者における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カルテ調査を行ったので報告する。

## 第2節 方法

### 第1項 Epworth Sleepiness Scale 日本語版

Epworth Sleepiness Scale (ESS) <sup>41,42)</sup>は John MW らによって開発され主観的な過度の眠気を測定することができ、英国の胸部疾患学会のガイドラインやNCCN ガイドラインにおいて眠気の評価に使用することが推奨されている。Takegami らは ESS を日本人の生活様式に適した項目に修正して JESS (図 3-2) を作成し信頼性、妥当性が検証されている <sup>43)</sup>。

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浮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。**

	うとうとする可能性はほとんどない	うとうとする可能性は少しある	うとうとする可能性は半々くらい	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 3-2. Epworth Sleepiness Scale 日本語版

## 第2項 Numerical Rating Scale (NRS)

NRSは痛みやその他の症状の評価に臨床で用いられている<sup>35)</sup>。一般的に症状が全くないのを0、考えられる中で最悪のものを10として点数を問ひ、症状の強さを評価する。信頼性、妥当性ともに検証されている。

## 第3項 調査対象

緩和ケアチームでは眠気により安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方を希望したオピオイド性鎮痛薬使用患者の眠気と倦怠感について Epworth Sleepiness Scale 日本語版 (JESS)<sup>43)</sup>と NRS 11段階 (0~10) を用いて評価していた。NRSは緩和ケアチームスタッフが面談を行う際に聞き取り、JESSは自記式調査票に患者自ら記載してもらい、自ら記入できないときは緩和ケアチームスタッフが聞き取って記載していた。

2014年1月から2016年3月までに北海道大学病院入院中に緩和ケアチームがオピオイド性鎮痛薬使用中の患者の眠気に対し安息香酸ナトリウムカフェイン散を使用した患者について後ろ向きカルテ調査を行った。対象患者は眠気をJESSもしくはNRSで評価した患者とし、除外基準は研究責任者が不適切と判断した患者とした。

## 第4項 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認を受け、「ヘルシンキ宣言」や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した (自 016-0130)。

### 第3節 結果

調査期間中に安息香酸ナトリウムカフェイン散が投与され JESS もしくは NRS の記録が残っていた患者は 4 例で、全ての症例において安息香酸ナトリウムカフェイン散投与前後で眠気、倦怠感の評価がされており研究責任者が不適切と判断した患者はいなかった。全例において飲料や食品などからのカフェイン摂取有無は確認できなかった。各症例の詳細について以下に示す。

#### 症例 1

50 代男性、悪性胸膜中皮腫、骨転移あり。主訴は腰部の体動時痛、呼吸困難感、悪心、倦怠感、眠気であった。経過について図 3-3 に示す。オピオイド性鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はフェンタニルパッチ 4 mg/日、オキシコドン速放散 5 mg 痛時、プロクロルペラジン錠 15 mg 分 3、ロラゼパム錠 3 mg 分 3 であった。

第 1 病日より眠気の訴えあり。第 7 病日に疼痛時頓用をオキシコドン速放散 5 mg からモルヒネ内服液 20 mg へ変更し、悪心のためオランザピン錠 2.5 mg 分 1 寝る前を開始した。第 14 病日に悪心に対してオランザピン錠を休薬してデキサメタゾン錠 2 mg 分 1 朝食後、ハロペリドール注射液 1.25 mg 点滴静注を開始した。第 15 病日に JESS スコア 24、NRS (眠気) 9、NRS (倦怠感) 4 であり安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方希望されたため、第 16 病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8 g 分 2 朝昼食後を開始した。第 17 病日には JESS スコア 19、NRS (眠気) 6、NRS (倦怠感) 4 と眠気の低下が見られた。同日より夜間不眠と辻褃の合わない不明言動ありエスタゾラム錠 2 mg 分 1 寝る前とリルマザホン錠 2 mg 分 1 寝る前を開始し、第 18 病日にフェンタニルパッチ 4 mg/日から 3 mg/日へ減量された。第 23 病日せん妄と診断され、フェンタニルパッチ 3 mg/日から 2 mg/日へ減量、安息香酸ナトリウムカフェイン散休薬となった。第 25 病日せん妄は改善し、その後消失した。

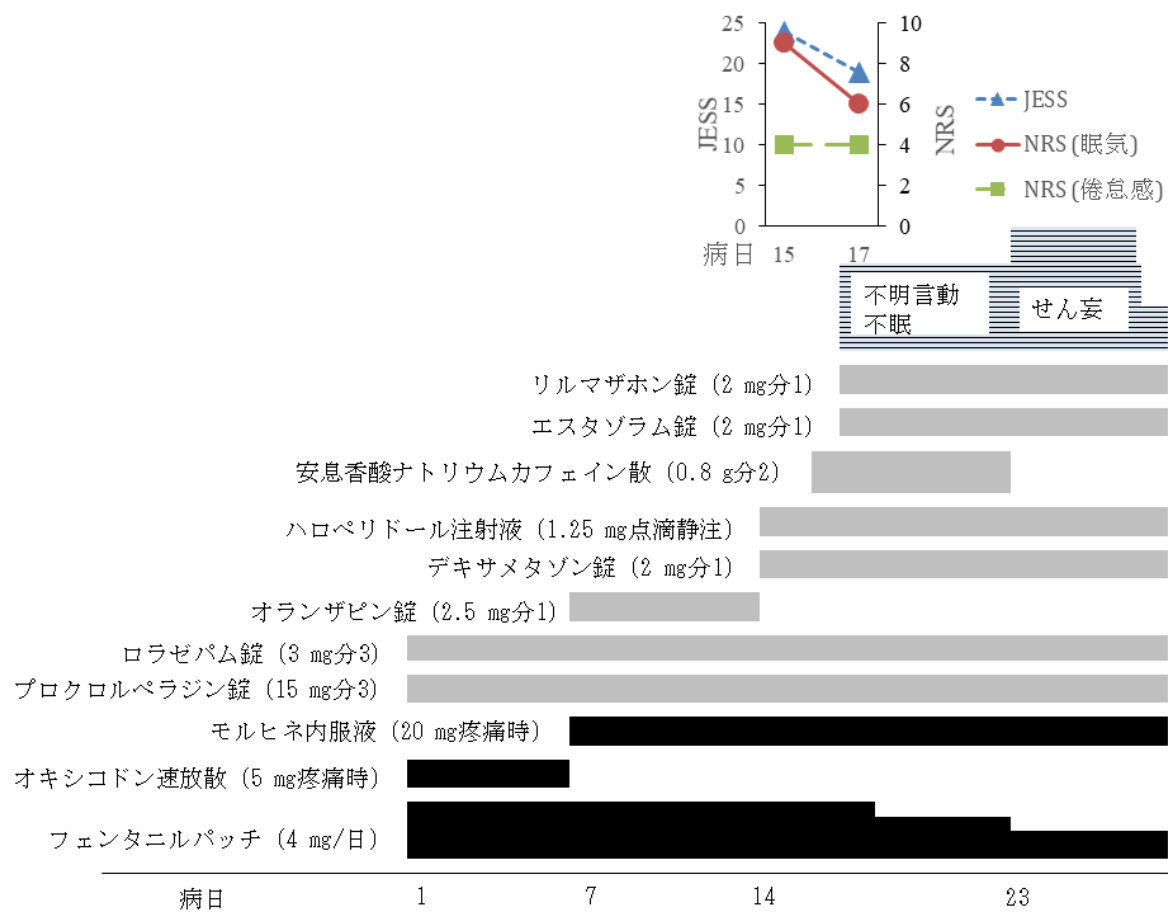


図 3-3 症例 1 経過図

## 症例 2

30代女性、乳がん、多発骨転移あり。主訴は左大腿部の痛みと左手のしびれであった。経過について図 3-4 に示す。オピオイド性鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はオキシコドン注 180 mg/日、プレガバリンカプセル 300 mg 分 2、ヒドロキシジンパモカプセル 75 mg 分 3、トラゾドン錠 25 mg 分 1 寝る前、エスゾピクロン錠 2 mg 分 1 寝る前、ロラゼパム錠 1 mg 不眠時、フェンタニルバッカル錠 200 µg 疼痛時であった。

第 1 病日眠気の訴えありオキシコドン注を 135 mg/日へ減量しメサドン 15 mg 分 3 を開始した。第 2 病日フェンタニルバッカル錠の効果不十分のため 400µg へ増量した。第 6 病日オキシコドン注を 48 mg/日へ減量し、トラゾドンを 25 mg 分 1 から 50 mg 分 1 へ増量した。第 9 病日メサドンを 15 mg 分 3 から 20 mg 分 3 へ増量し、第 11 病日にオキシコドン注を休薬した。メサドンの増量の余地はあったが眠気のため増量困難であった。第 13 病日 JESS スコア 16、NRS（眠気）7、NRS（倦怠感）5 であり第 14 病日より安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8 g 分 2 朝昼食後を開始した。第 16 病日 JESS スコア 19、NRS（眠気）7、NRS（倦怠感）5 と眠気の改善が認められず安息香酸ナトリウムカフェイン散の増量を希望された。第 17 病日 安息香酸ナトリウムカフェイン散を 0.8 g 分 2 から 1.2 g 分 2 へ増量、プレガバリンカプセル 300 mg 分 2 から 150 mg 分 2 へ減量、トラゾドン錠 50 mg 分 1 から 25 mg 分 1 へ減量した。第 20 病日 JESS スコア 14、NRS（眠気）6、NRS（倦怠感）2 と眠気と倦怠感が軽減した。第 26 病日メサドンを 20 mg 分 3 から 25 mg 分 3 へ増量した。第 42 病日に眠気改善しており安息香酸ナトリウムカフェイン散を中止したが、眠気の変化なく経過した。

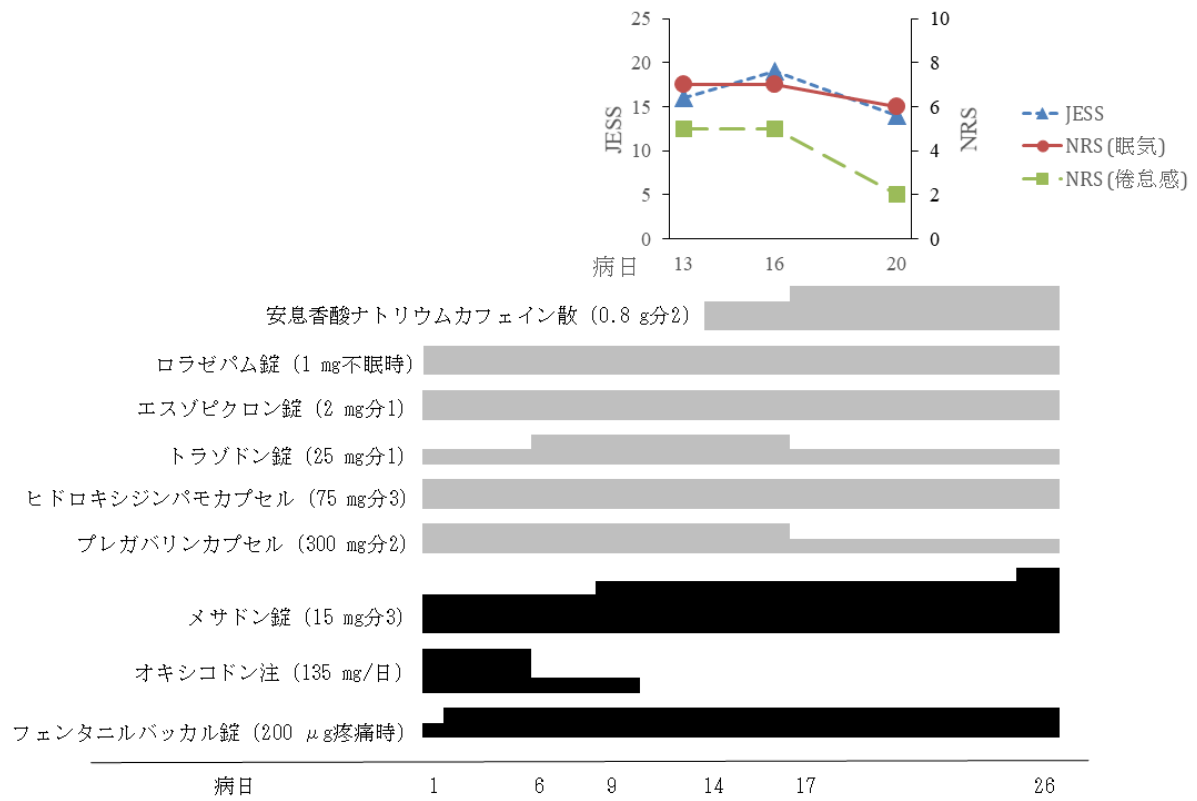


図 3-4. 症例 2 経過図

### 症例 3

70代女性、膀胱がん。主訴は膀胱部の痛み、下肢のしびれでオピオイド性鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はプレガバリンカプセル 75 mg 分 1 夕食後であった。経過について図 3-5 に示す。

第 1 病日オキシコドン徐放錠 10 mg 分 2、プロクロルペラジン錠 15 mg 分 3 を開始した。第 2 から 3 病日にかけてゲムシタビン、シスプラチンによる化学療法が施行され、第 2 から 5 病日にかけてデキサメタゾン注 6.6 mg から 9.9 mg が投与された。第 4 病日オキシコドン徐放錠を 10 mg 分 2 から 30 mg 分 2 へ増量したところ眠気の訴えがあった。第 5 病日に眠気の評価をしたところ JESS スコア 15、NRS（眠気）7、NRS（倦怠感）5 であり安息香酸ナトリウムカフェイン散の処方を希望されたため、第 6 病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8 g 分 2 朝昼食後を開始した。第 8 病日 JESS スコア 4、NRS（眠気）4、NRS（倦怠感）5 と眠気の改善が見られた。第 12 病日 JESS スコア 1、NRS（眠気）2、NRS（倦怠感）5 とさらに眠気が改善したが倦怠感是不変であった。第 13 病日安息香酸ナトリウムカフェイン散を中止し、その後は眠気の再燃は認められなかった。



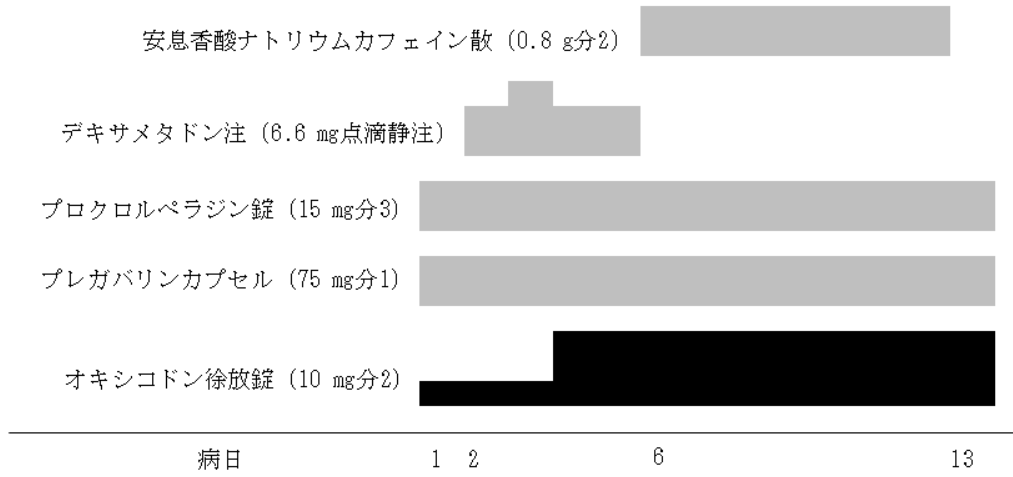
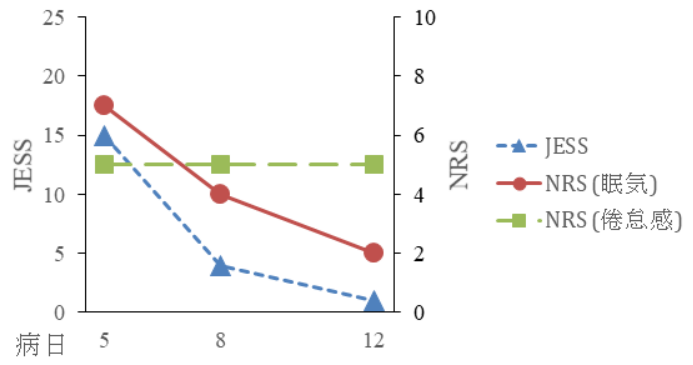


図 3-5. 症例 3 経過図

#### 症例 4

40代男性、腎がん、骨、肺、右大腿筋部転移あり。主訴は左下肢痛でオピオイド性鎮痛薬と眠気の副作用を有する主な服用薬はメサドン錠 45 mg 分3、オキシコドン徐放錠 60 mg 分2、メトクロプラミド錠 15 mg 分3であった。経過について図 3-6 に示す。

第1病日メサドン錠を 45 mg 分3 から 60 mg 分3 へ増量した。第2病日悪心の出現がありメトクロプラミド錠 15 mg 分3 からプロクロルペラジン錠 15 mg 分3 へ変更した。第5病日から眠気の訴えがあった。第9病日プレガバリン 75 mg 分1 を開始した。第16病日 JESS スコア 20、NRS（眠気）7、NRS（倦怠感）7 で第17病日に安息香酸ナトリウムカフェイン散 0.8 g 分2 朝昼食後を開始した。第19病日 JESS スコア 18、NRS（眠気）3、NRS（倦怠感）2 であり眠気と倦怠感の軽減が見られ、第23病日 JESS スコア 11、NRS（眠気）2、NRS（倦怠感）2 と眠気はさらに軽減した。第29病日イレウスにより安息香酸ナトリウムカフェイン散を含めた内服を全て中止しオキシコドン注 150 mg/日を開始した。第31病日オキシコドン注 200 mg/日へ増量したところ夜間せん妄が出現したため第32病日オキシコドン注を 150 mg/日へ減量した。第44病日に転院した。

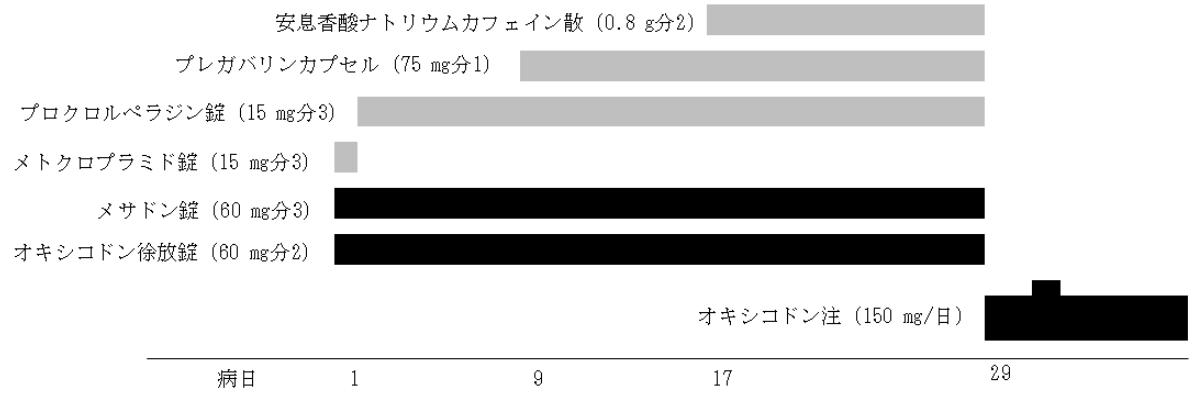
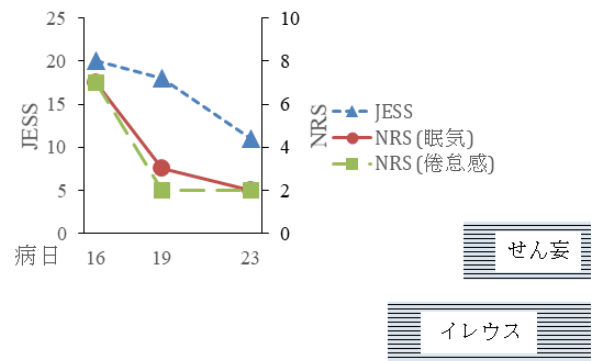


図 3-6. 症例 4 経過図

各症例の眠気 NRS と JESS の推移を図 3-7 に、倦怠感 NRS の推移を図 3-8 に示した。全症例の一覧を表 3-1 へ示した。

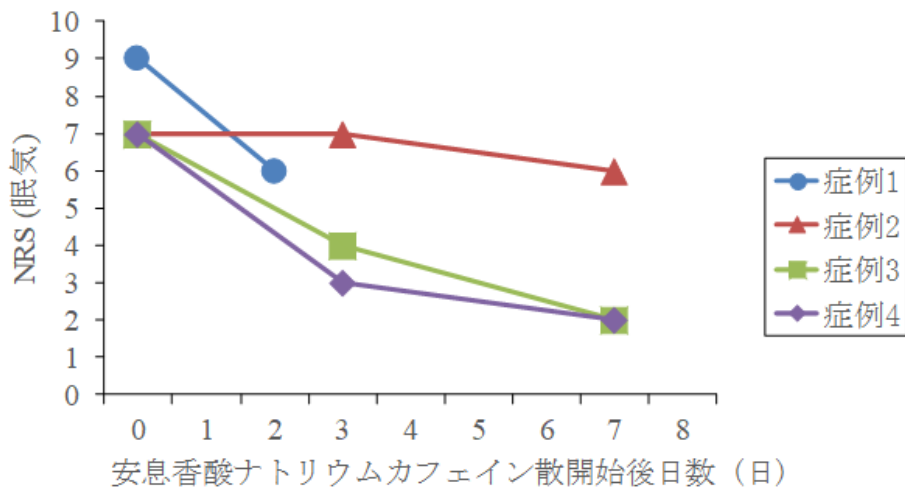
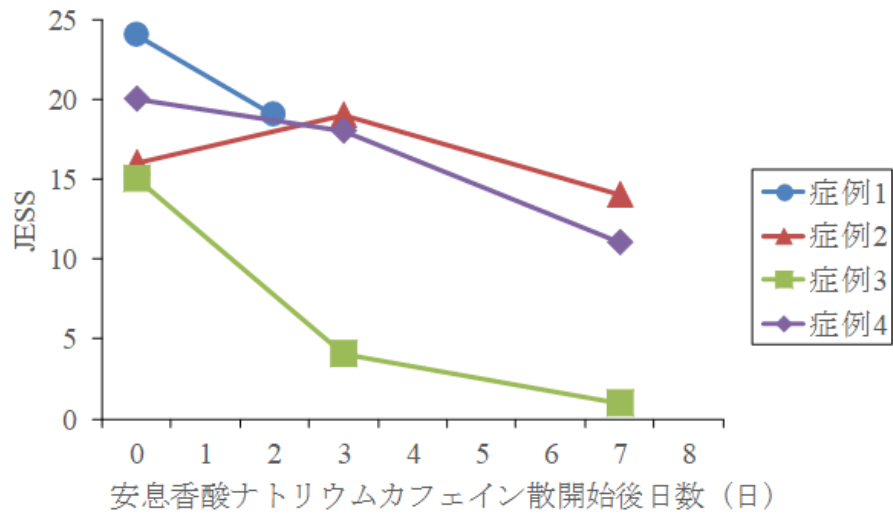


図 3-7. 安息香酸ナトリウムカフェイン散内服後の眠気推移

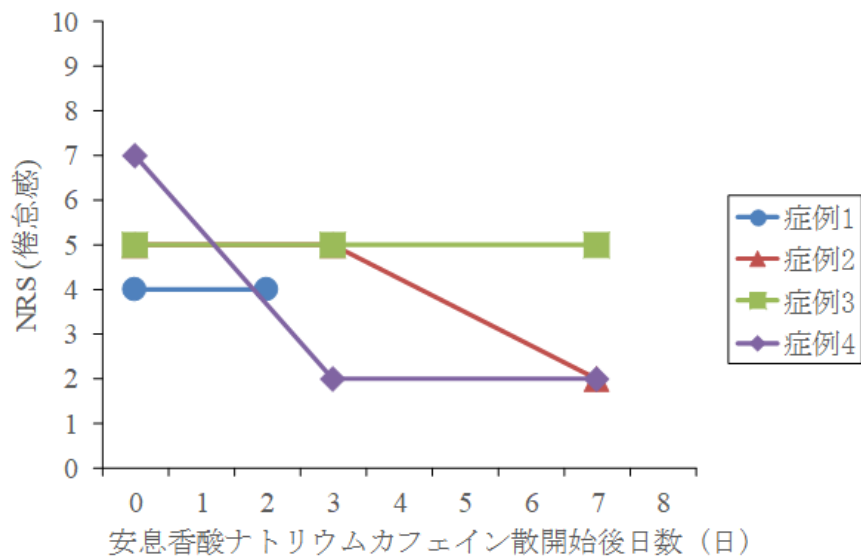


図 3-8. 安息香酸ナトリウムカフェイン散内服後の倦怠感推移

表 3-1. 症例まとめ

症例番号	年代	性別	オピオイド	併用薬	眠気出現から開始までの日数 (日)	オピオイド増量から開始までの日数 (日)	最終投与量	服用期間 (日)	転帰
1	50代	男	フェンタニル貼付剤4 mg/日 モルヒネ内服液20 mg疼痛時	プロクロルペラジン錠15 mg分3 ロラゼパム錠3 mg分3 デキサメタゾン錠2 mg分1 ハロペリドール注射液1.25 mg点滴静注 エスタゾラム錠2 mg分1 リルマザホン錠2 mg分1	15	9	0.8 g分2	7	せん妄あり 休薬
2	30代	女	メサドン20 mg分3 フェンタニルパッカール錠400 μg疼痛時	プレガバリンカプセル300 mg分2 ヒドロキシジンパモカプセル75 mg分3 トラゾドン錠50 mg分1 エスゾピクロン錠2 mg分1 ロラゼパム錠1 mg不眠時	13	5	1.2 g分2	28	眠気改善により 休薬
3	70代	女	オキシコドン徐放錠30 mg分2	プレガバリンカプセル75 mg分1 プロクロルペラジン錠15 mg分3	2	2	0.8 g分2	7	眠気改善により 休薬
4	40代	男	メサドン60 mg分3 オキシコドン徐放錠60 mg分2	プロクロルペラジン錠15 mg分3 プレガバリンカプセル75 mg分1	12	16	0.8 g分2	12	イレウスにより 休薬

## 考察

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 症例全てで眠気が改善した（図 3-7）。

オピオイド性鎮痛薬の初回投与や増量後は、数日間で眠気に対する耐性化が起きることが多いと言われており<sup>36)</sup>、NCCN ガイドラインではオピオイド性鎮痛薬を開始または増量後 2～3 日経過しても眠気が改善しない場合には、オピオイド性鎮痛薬以外の眠気の原因の評価や他剤への変更、減量を推奨している<sup>39)</sup>。

本研究のリミテーションとして安息香酸ナトリウムカフェイン散投与の過程での眠気の耐性化を完全には除外できていないことが挙げられる。しかしながら、今回調査した 4 例のうち 3 例は眠気の出現およびオピオイド増量後 5 日以上経過してから安息香酸ナトリウムカフェイン散を開始しているため（表 3-1）、眠気に対する耐性化の寄与は大きくないと考えられる。

眠気の評価に用いたスコアのうち JESS は質問票に「最近の日常生活を思い浮かべてお答えください。」と但し書きがされており生活全般の眠気进行评估している。安息香酸ナトリウムカフェイン散を 1 日 2 回朝昼食後で定期的に服用することで JESS の低下が見られていることから、日内変動によらない眠気の評価ができていると考えられる。

症例 3 はオキシコドン徐放錠増量のタイミングで眠気が出現していること、その他の症例は高用量のオピオイドを使用していることから本研究で評価している眠気にはオピオイドによる影響が含まれていると考えられる。しかしながら本研究は後ろ向き調査であり併用薬や日々のイベント、夜間の睡眠状況など交絡因子を除外できていない。全症例で脳転移や高 Ca 血症、脱水を示唆する所見は認められないが、高アンモニア血症など眠気を引き起こす因子を全て除外できていない。NRS や JESS の測定のタイミングは不定期で緩和ケアチームスタッフが聞き取りや記入の手伝いをすることもあり測定バイアスがかかっている可能性も否定できない。今後はオピオイド性鎮痛薬以外の眠気の影響を可能な限り除外し、安息香酸ナトリウムカフェイン散の服用直前と服用後数時間

の短い期間での経時的な眠気の変化を評価する前向き研究を行うことで、より直接的に眠気に対する効果を評価していくことが課題である。

倦怠感では1例でNRSは3ポイント、1例は5ポイントの改善が見られたものの2例は不変であった(図3-8)。本研究では安息香酸ナトリウムカフェイン散による倦怠感への効果は限定的で十分な効果は確認できなかった。

Itohらはカフェイン50mgを含有した飲料を5日間連続して服用した健康若年成人の眠気や疲労の変化を報告している<sup>44)</sup>。眠気はVisual Analogue Scale (VAS)が有意に減少したものの、倦怠感では倦怠感質問票20項目(MFI-20)は有意に減少したが、疲労VASでは有意差は見られなかったというものであった。本研究とはカフェインの摂取量が異なる検討であるが、カフェインの倦怠感に対する効果は眠気の改善に必要な用量よりも高用量が必要である可能性がある。

欧州食品安全機関では1回あたり200mgであればカフェインの急性毒性の懸念は生じないとしており、さらに習慣的なカフェイン摂取に関しては妊婦を除く健康な成人で400mg/日以下であれば健康リスクへの懸念は生じないとしている<sup>45)</sup>。本研究においては安息香酸ナトリウムカフェイン散の添付文書上の用法・用量を遵守している。カフェインとして1回量200mgから開始して効果が見られており、症例2では効果不十分であったため1回量300mgまで増量したが、それ以外の症例では日常的に摂取される用量の範囲であり安全性は高いと考える。

しかし、本研究ではせん妄とイレウスにより休薬した症例が認められた。イレウスを発症した症例4について安息香酸ナトリウムカフェイン散の関与を否定することはできないが、オピオイドを高用量で服用していることが大きなリスクと考えられる。

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を有しており添付文書上に不眠、不穏の記載がある。症例1におけるせん妄は、安息香酸ナトリウムカフェイン散開始直後に発生していることから、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。体力が低下しているがん患者には忍容性に注意を要する可能性がある。

カフェインは大部分が CYP1A2 で代謝され 500 mg 以上では代謝過程に飽和が見られることが報告されている<sup>46)</sup>。本研究では安息香酸ナトリウムカフェイン散の投与前後で肝機能の変化は認められず、CYP1A2 に影響する薬剤の投与もなかった。安全性確保のためには嗜好品から摂取するカフェインの量も考慮して低用量の使用に抑え、肝機能障害や CYP1A2 を介した相互作用に注意することが重要と考える。

安息香酸ナトリウムカフェイン散は保険適応に眠気、倦怠感を有し保険診療上で容易に使用できることから、効果や安全性を十分に評価し有効性が認められればオピオイド使用患者の眠気や倦怠感に対する有効な方策として臨床的な意義が大きいと考える。

#### 第 4 節 小括

安全性に関して引き続き検証が必要だが、安息香酸ナトリウムカフェイン散は眠気のためにオピオイドの増量が困難な場合や、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な可能性がある。



## 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

### 第1節 序論

第3章ではオピオイド性鎮痛薬の代表的な副作用である眠気に対する安息香酸ナトリウムカフェインの効果について検証した。オピオイド性鎮痛薬の代表的な副作用は他に便秘、悪心・嘔吐があるが、オピオイド性鎮痛薬に起因する悪心・嘔吐はオピオイド誘発性悪心・嘔吐（Opioid induced nausea and vomiting; OINV）と呼ばれ11~78%に発現すると報告されており<sup>47)</sup>患者QOLを損なっている。

OINV に対してはドパミン受容体拮抗薬や抗ヒスタミン薬が用いられ、日本では予防投与が行われていた。しかし、予防投与の制吐効果を否定する報告が相次ぎ<sup>48,49)</sup>、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2020年版では推奨されていない<sup>36)</sup>。制吐剤として繁用されるドパミン受容体拮抗薬の不必要な使用は錐体外路症状や悪性症候群といった有害事象の不要な発現に繋がる<sup>50)</sup>。一方でOINVはその後のコンプライアンス不良に結びつく可能性がある。効果的な制吐療法には制吐剤を必要とする悪心の高リスク患者を明らかにし、効果的な制吐剤が何なのかを明らかにすることが重要である。

OINVの危険因子については様々な報告がされている。女性<sup>49)</sup>、50歳未満、非喫煙者、消化器がん<sup>51)</sup>、肺がん<sup>52)</sup>がリスク因子として報告されている。実臨床では危険因子を単独で有することは稀で複数の危険因子を持つことが多いが、危険因子の組み合わせによる悪心リスクについての情報は十分ではない。

Decision tree model（DTモデル）は予測・判別モデルの一つである。本手法は従属変数と関連の強い順に独立変数を配置し、それぞれの変数ごとの条件に対して分岐していくことで利用者が意思決定までのプロセスを簡便に追うことができる。また、フローチャート状の構造であることから複数の要因の組み合わせによる相互関係について評価可能であり、これまで要因分析などに用いられてきたロジスティック回帰モデルよりも臨床上活用しやすい可能性がある<sup>53)</sup>。医療の分野において今井らはDTモデルを副作用予測に応用してバンコマイシンによる腎障害やガンシクロビルによる好中球減少症を対象としたモデルを構築し、ロジスティック回帰モデルと同様の精度であった<sup>54,55)</sup>（図4-1）。

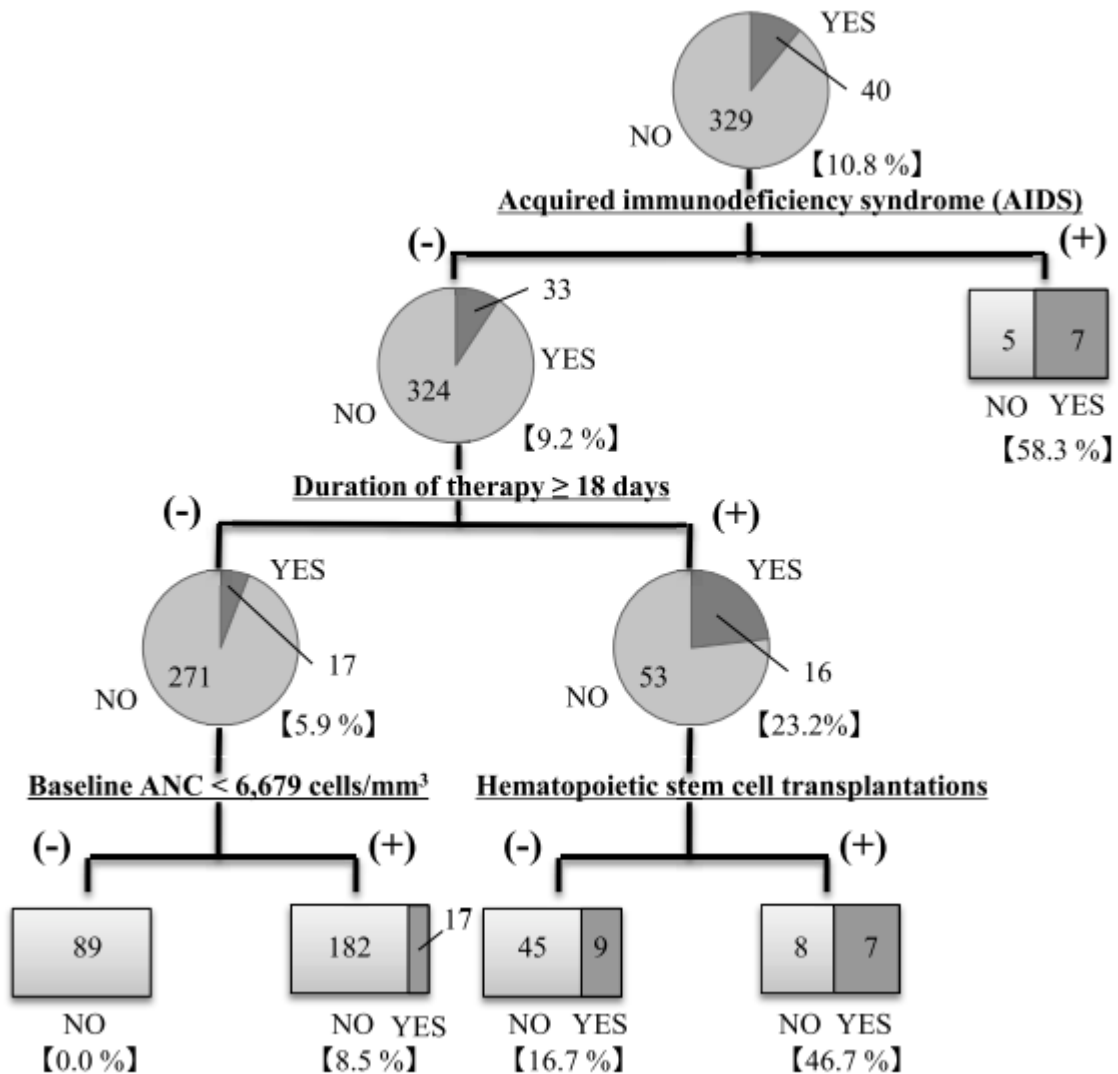


図 4-1. ガンシクロビル誘発性好中球減少症の DT モデル

データマイニング手法を用いたガンシクロビル誘発性好中球減少症の要因分析

医療薬学 43 巻 10 号 Page552-562(2017)より引用

本研究ではオキシコドン徐放錠導入時の悪心の危険因子を明らかにすることを目的にロジスティック回帰分析を行い、複数の要因の組み合わせによるオキシコドン誘発性悪心・嘔吐発現要因を推定するための DT モデルを構築した。

## 第2節 方法

### 第1項 対象患者

2015年4月から2018年3月までに北海道大学病院において入院中にな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とし、後ろ向きカルテ調査を行った。評価期間はオキシコドン徐放錠開始後1週間とした。除外基準は評価期間中に手術・退院・死亡した患者、悪心・嘔吐以外の理由で投与経路の変更または他のオピオイド性鎮痛薬へ変更となった患者、他のオピオイド性鎮痛薬定期投与からの切り替えでオキシコドン徐放錠が開始となった患者、オキシコドン徐放錠開始時点で悪心・嘔吐のある患者、調査項目に欠損のある患者とした。

### 第2項 調査項目

調査項目は先行研究<sup>49,51,56)</sup>を参考に以下の項目とした：年齢、性別、血清アルブミン、アルブミン補正血清Ca、Performance Status (PS)、脳転移、腹水、消化管閉塞、Best supportive care (BSC)、開始前後1週間以内のがん化学療法、開始前後1週間以内の放射線療法、飲酒習慣、喫煙習慣、先行して弱オピオイド（トラマドール、リン酸コデイン）の使用、先行した強オピオイドのレスキューの使用、オキシコドン徐放錠開始用量、開始後1週間以内のレスキュー回数、開始後1週間以内の増量の有無、がん種。

また、オキシコドン徐放錠導入時の併用薬として以下の薬剤を抽出した：プロクラルペラジン、プロクラルペラジン以外の制吐剤、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、H<sub>2</sub>ブロッカー、プロトンポンプインヒビター (PPI)、非ベンゾジアゼピン睡眠導入剤、プレガバリン、抗ヒスタミン薬。制吐剤やステロイドなどの化学療法レジメンに含まれるプレメディケーションは化学療法施行群として解析し併用薬からは除外した。

主評価項目は悪心で Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0 の grade1 以上を悪心ありとした。副次的評価項目として嘔吐についても CTCAE の grade1 以上を嘔吐ありとした。

### 第3項 統計解析

悪心発現群および非発現群における患者背景の比較は連続変数に対して Mann-Whitney U-test を実施した。名義変数に対してはクロス集計表で期待度数 5 未満のセルが 20%以上存在した場合 Fisher's exact test、存在しなかった場合 Pearson's Chi-squared test を実施した。

ロジスティック回帰分析は従属変数を悪心発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし、単変量解析において  $p < 0.1$  となった因子を対象として多変量解析を行った。調査対象項目のうち連続変数は既報<sup>51,56)</sup>を参考としたカットオフ値を基準とした 2 値の名義変数へ変換した。また、単変量解析において  $p < 0.1$  となった因子同士においてクラメールの連関係数を求めた。0.25 以上を強い相関とし<sup>57)</sup>、臨床的な重要性から解析に組み入れる因子を選定して一方のみを多変量解析に組み入れた。

それぞれの解析における有意水準は 5%とした。統計解析ソフトは JMP Pro 14 を用い、DT 分析には IBM SPSS を使用した。

### 第4項 DT モデルの構築

従属変数を悪心の有無、独立変数を上記調査対象項目のうち多変量解析に組み入れたものと同様の因子とし CHAID 法を用いて DT モデルを構築した。ツリーの枝分かれの停止基準は分岐が 3 段階に達した場合、もしくはサブグループの症例数が 20 例未満となった場合、もしくは悪心発現群の症例数が 10 例未満となった場合とした。モデル構築は IBM SPSS を用いて実施した。

### 第5項 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認を受け、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した（承認番号：019-0236）。

### 第3節 結果

#### 第1項 患者背景

2015年4月から2018年3月に北海道大学病院において入院中にかん疼痛治療としてオキシコドン徐放錠が開始された537例のうち、解析対象は267例であった(図4-2)。悪心は30.3%(267例中81例)に認められた。悪心発現群と非発現群の患者背景は性別、婦人科がんに差が認められた(表4-1)。

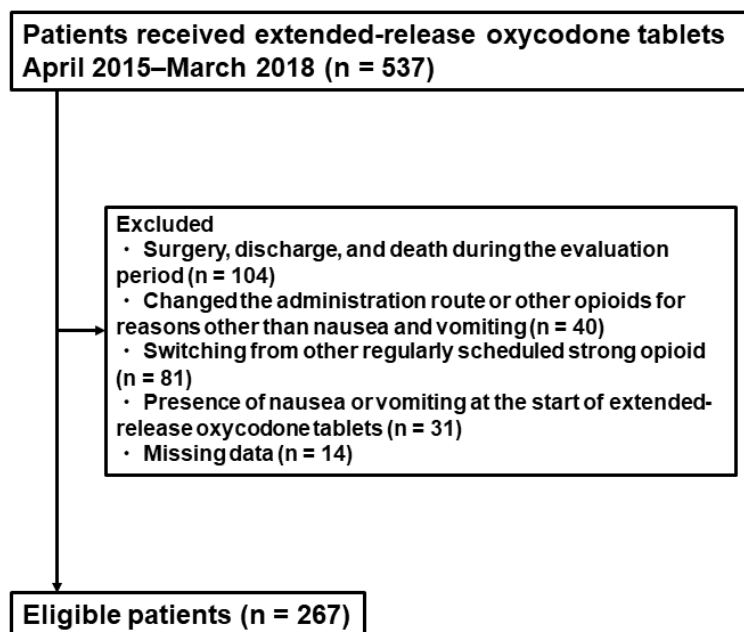


図 4-2. Flow Chart of Patients Included in the Study

表 4-1. Comparison of patient characteristics between those with and without nausea

Description	With nausea		Without nausea		<i>P</i> - Value
	n	(%)	n	(%)	
Age, (years), median (range)	62	(30–85)	66	(20–92)	0.052 <sup>c)</sup>
Sex (female), n (%)	34	(41.98)	46	(24.73)	0.005 <sup>a)*</sup>
Serum albumin (g/dl), median (range)	3.6	(1.4–4.7)	3.6	(1.8–4.8)	0.881 <sup>c)</sup>
Serum calcium (mg/dl), median (range)	9.6	(8.6–13.3)	9.5	(8.1–13.4)	0.069 <sup>c)</sup>
PS ≤ 2, n (%)	74	(91.36)	174	(93.55)	0.522 <sup>a)</sup>
Brain metastasis, n (%)	3	(3.70)	10	(5.38)	0.760 <sup>b)</sup>
Ascites, n (%)	1	(1.23)	6	(3.23)	0.679 <sup>b)</sup>
Ileus, n (%)	3	(3.70)	4	(2.15)	0.437 <sup>b)</sup>
BSC, n (%)	72	(88.89)	169	(90.86)	0.617 <sup>a)</sup>
Cancer chemotherapy, n (%)	35	(43.21)	98	(52.69)	0.154 <sup>a)</sup>
Radiation therapy, n (%)	41	(50.62)	96	(51.61)	0.881 <sup>a)</sup>
Drinker, n (%)	43	(53.09)	113	(60.75)	0.243 <sup>a)</sup>
Smoker, n (%)	31	(38.27)	68	(36.56)	0.790 <sup>a)</sup>
Switching from weak opioids (tramadol, codeine), n (%)	19	(23.46)	43	(23.12)	0.952 <sup>a)</sup>
Before start of strong opioid rescue dose, n (%)	16	(19.75)	25	(13.44)	0.188 <sup>a)</sup>
Initial daily dose of oxycodone (mg), median (range)	10	(5–30)	10	(5–40)	0.197 <sup>c)</sup>
Number of rescue dose, median (range)	6	(0–43)	6	(0–41)	0.264 <sup>c)</sup>
Increase dose of oxycodone, n (%)	36	(44.44)	67	(36.02)	0.194 <sup>a)</sup>
Type of cancer, n (%)					
Lung	16	(19.75)	36	(19.35)	0.940 <sup>a)</sup>

Upper gastrointestinal	0	(0)	3	(1.61)	0.556	b)
Lower gastrointestinal	1	(1.23)	1	(0.54)	0.516	b)
Gynecologic	12	(14.81)	6	(3.23)	0.001	a)*
Urologic	2	(2.47)	9	(4.84)	0.513	b)
Breast	2	(2.47)	3	(1.61)	0.641	b)
Liver, gallbladder, pancreas	6	(7.41)	18	(9.68)	0.551	a)
Hematologic	3	(3.70)	7	(3.76)	1.000	b)
Head and neck	25	(30.86)	80	(43.01)	0.062	a)
Multiple primary	0	(0)	2	(1.08)	1.000	b)
Skin	1	(1.23)	3	(1.61)	1.000	b)
Prostate	1	(1.23)	1	(0.54)	0.516	b)
Occult primary	4	(4.94)	6	(3.23)	0.497	b)
Others	8	(9.88)	11	(5.91)	0.247	a)
Concomitant medications, n (%)						
Prochlorperazine	42	(51.85)	79	(42.47)	0.157	a)
Antiemetic drug (other than prochlorperazine)	7	(8.64)	11	(5.91)	0.414	a)
Steroids	4	(4.94)	15	(8.06)	0.361	a)
Benzodiazepine	13	(16.05)	22	(11.83)	0.347	a)
NSAIDs	40	(49.38)	70	(37.63)	0.073	a)
H <sub>2</sub> blocker	6	(7.41)	13	(6.99)	0.903	a)
PPI	44	(54.32)	85	(45.7)	0.195	a)
Hypnotic (other than benzodiazepine)	10	(12.35)	26	(13.98)	0.720	a)
Pregabalin	12	(14.81)	21	(11.29)	0.421	a)
Antihistamine	6	(7.41)	8	(4.30)	0.370	b)

a) Chi-squared test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney U-test

\*  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

PS, performance status; BSC, best supportive care; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs;

H<sub>2</sub> blocker, histamine H<sub>2</sub>-receptor blockers; PPI, proton pump inhibitors

嘔吐は 7.5% (267 例中 20 例) に認められた。頭頸部がん患者などの放射線併用化学療法施行中の患者で咽頭から上部消化管の易刺激性により突発的に嘔吐をするものの悪心の出現がない患者がいたことから、悪心がなく嘔吐が生じた患者は悪心非発現群とした。嘔吐については例数が少ないことからロジスティック回帰モデルおよび DT モデルの構築は行わなかった。

## 第 2 項 ロジスティック回帰モデルを用いた悪心の要因分析

単変量解析において年齢、性別、開始後 1 週間以内のレスキュー回数、婦人科がん、頭頸部がん、NSAIDs 併用が  $p < 0.1$  となった (表 4-2)。上部消化管がんと重複がんについては悪心を発現した患者がいなかったため解析から除外した。「性別と婦人科がん」、「性別と頭頸部がん」、および「頭頸部がんと NSAIDs 併用」はクラメールの連関係数がそれぞれ 0.411、0.259、0.487 と強い相関を認めた。多重共線性を排除するために臨床的重要性を考慮して婦人科がん、頭頸部がんを除外して年齢、性別、開始後 1 週間以内のレスキュー回数、NSAIDs 併用について多変量解析を行った。多変量解析において性別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 4-2)。



表 4-2. Univariate and multivariable analyses of risk factors for nausea

	Univariate			Multivariate		
	analysis	95% CI	P-value	analysis	95% CI	P-value
	OR (CI)			OR (CI)		
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	0.019**
Serum albumin ≤ 2.5 (g/dl)	1.85	1.27 – 4.09	0.138			
Serum calcium < 10.1 (mg/dl)	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 of strong opioid rescue dose	1.61	0.79 – 3.19	0.124			
Initial daily dose of oxycodone ≤ 10 mg	0.56	0.25 – 1.30	0.174			
Number of rescue doses ≤ 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			
Type of cancer						

Lung	1.03	0.52	– 1.95	0.940				
Upper gastrointestinal	–							
Lower gastrointestinal	2.31	0.09	– 58.91	0.561				
Gynecologic	5.22	1.95	– 15.49	0.001				
Urologic	0.50	0.07	– 1.99	0.348				
Breast	1.54	0.20	– 9.49	0.643				
Liver, gallbladder, pancreas	0.75	0.26	– 1.86	0.544				
Hematologic	0.98	0.21	– 3.64	0.981				
Head and neck	0.59	0.34	– 1.02	0.059				
Multiple primary	-							
Skin	0.76	0.04	– 6.06	0.812				
Prostate	2.31	0.09	– 58.91	0.561				
Occult primary	1.56	0.39	– 5.61	0.508				
Others	1.74	0.65	– 4.48	0.260				
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
H <sub>2</sub> 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.**

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PS, performance status; BSC, best supportive care; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; H<sub>2</sub> blocker, histamine H<sub>2</sub>-receptor blockers; PPIs, proton pump inhibitors

第3項 DT分析を用いた悪心の発現割合推定モデル構築

CHAID法で構築したDTモデルは2段階のツリー、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。性別が最も関連の強い因子として抽出された。女性の悪心の発現割合は42.5%、男性は25.1%であった。女性のサブグループにおいて若年者（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（図4-3）。

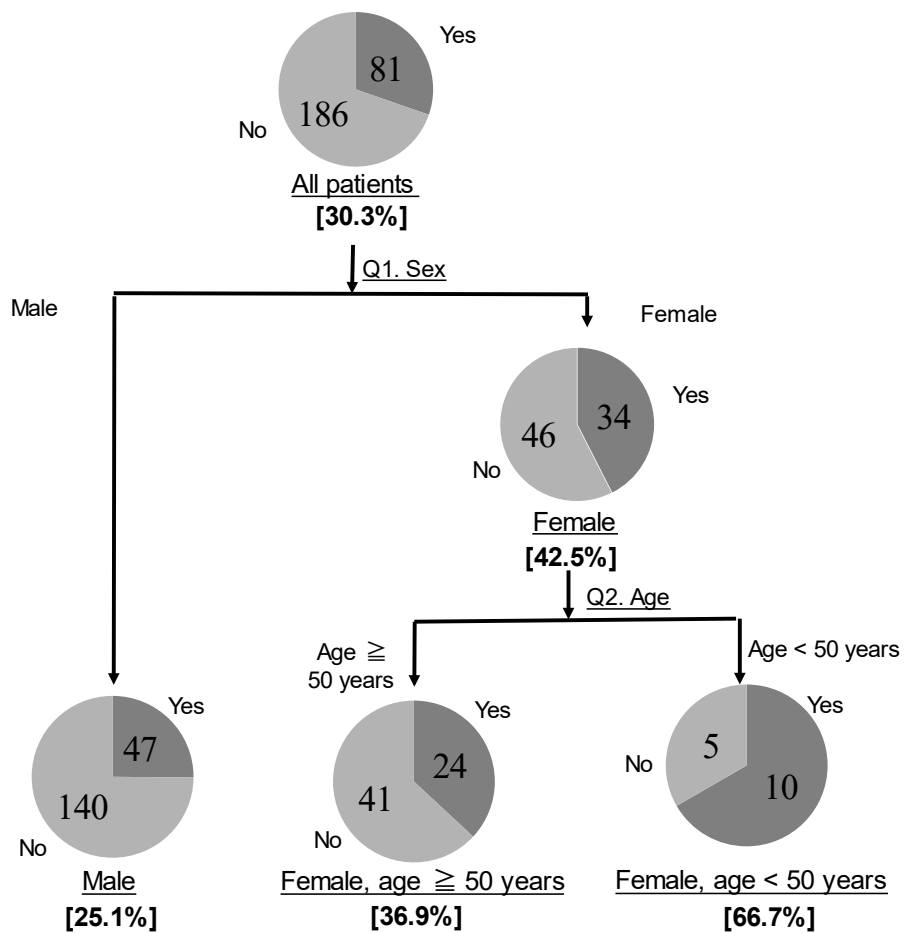


図 4-3. Decision tree model

#### 第4節 考察

本研究ではロジスティック回帰分析を用いてオキシコドン徐放錠による悪心発現リスクを探索すると同時に、CHAID法を用いて悪心発現割合推定モデルを構築した。

本研究では悪心の発現割合は30.3%、嘔吐の発現割合は7.5%であり既報<sup>58)</sup>と比較して悪心は同程度だが嘔吐は少なかった。

ロジスティック回帰分析では単変量解析において性別、婦人科がん、年齢、開始後1週間以内のレスキュー回数、NSAIDs併用、頭頸部がんが $p < 0.1$ となった(表4-2)。「性別と婦人科がん」、「性別と頭頸部がん」、および「頭頸部がん」とNSAIDs併用はクramerの連関係数がそれぞれ0.411、0.259、0.487と強い相関を認めた。性別は既報から悪心への影響が大きいと考えられたため、性別と強い相関を認めた婦人科がん、頭頸部がんは多重共線性の排除のため多変量解析から除外した。

多変量解析の結果、性別のみが悪心に影響する独立した因子として抽出された。オピオイド誘発性悪心・嘔吐について女性が悪心・嘔吐のリスクとなっている報告はされており、本研究においても矛盾のない結果となった。

化学療法併用は既報と同様に悪心発現に影響しなかった。化学療法は使用する抗がん剤の催吐リスクに応じていくつかの制吐剤の予防投与が行われている。オピオイド導入時期に化学療法を施行することでオピオイド誘発性悪心の発現を抑制するという報告があり<sup>59)</sup>、NK1受容体拮抗薬や5HT<sub>3</sub>拮抗薬、ステロイドがオピオイドに起因する悪心にも効果がある可能性があると考えられている。本研究においても化学療法併用により有意差はないもののオッズ比は1を下回っている。レジメンに含まれた各種の制吐剤で化学療法に関する催吐作用を抑制するとともに、オピオイド誘発性悪心に対しても抑制する効果が得られている可能性がある。化学療法の催吐リスク毎の検討や併用している予防的制吐剤について詳細に検討する必要がある。

DTモデルでもロジスティック回帰分析と同様に性別が最も強い因子として抽出された。

術後悪心・嘔吐（postoperative nausea and vomiting : PONV）は女性、若年者がリスクになることが知られており<sup>60)</sup>、がん化学療法においても女性、若年者は悪心・嘔吐のリスクとなっている<sup>61)</sup>。

PONV に関して月経周期およびエストロゲンが危険因子となるかについて多くの議論がされている。月経周期が悪心の危険因子になるとする報告とそれを否定する報告があり結論は出ていない<sup>62)</sup>。一部の研究では卵胞刺激ホルモンとエストロゲンの濃度の変化が chemoreceptor trigger zone (CTZ) や Vomiting center (VC) に影響していると考察されている。女性が PONV や化学療法など幅広い悪心・嘔吐の危険因子となっている報告は多く、エストロゲンがドパミン受容体の数と感受性を増加させることも報告されている<sup>63)</sup>。

本研究の DT モデルにおいて年齢は女性サブグループでは危険因子として抽出されたが男性では因子として抽出されず、年齢のカットオフ値として設定した 50 才は女性の閉経時期と重なっている。本研究からはオピオイド誘発性悪心には女性ホルモンの影響があることが示唆される。

オピオイドによる悪心の誘発メカニズムとして CTZ に発現しているオピオイド  $\mu$  レセプターを介したドパミン作用と前庭器に発現したオピオイド  $\mu$  レセプターを介したヒスタミン作用が知られている<sup>36)</sup>。オピオイドに限らず悪心には大脳皮質、CTZ、前庭器、さまざまな末梢臓器から VC への 4 つの神経伝達経路の存在が知られており<sup>64)</sup>、ドパミンやヒスタミン以外にセロトニン、アセチルコリン、サブスタンス P など様々な神経伝達物質を介して刺激が伝達する。

本研究において女性、50 才未満のサブグループの中で悪心を発現した 10 症例のうち 7 症例はプロクロルペラジン錠を予防内服していた。W.S.Beatie らはドパミン受容体拮抗薬であるドロペリドールは PONV の抑制に効果がないことを報告しており<sup>65)</sup>、その理由としてセロトニンの影響を挙げていた。オピオイド誘発性悪心には複数の経路が関与している可能性があり、化学療法の制吐剤予防投与のように NK1 受容体拮抗薬や 5HT<sub>3</sub> 拮抗薬、ステロイドの多剤併用により悪心発現を抑制できるかもしれず、今後詳細な検討が必要である。

ロジスティック回帰分析から女性がオキシコドン徐放錠開始時の悪心危険因子となることが明らかとなった。さらに、DT モデルによる解析から高リスクで

ある女性においては 50 才未満も危険因子となることが明らかとなった。

ロジスティック回帰分析において 50 才未満はオッズ比 2.05 と高いものの  $p$  値は 0.051 と統計的有意差が検出されなかったのは、女性においてのみ 50 才未満が有意な危険因子となるからだと考える。サブグループごとに危険因子を検出できる DT 解析を行ったことで女性においてのみ 50 才未満が危険因子となることが明らかとなり、女性ホルモンの影響を考察することが可能となった。さらに今回構築した 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開始時の悪心のリスク推定が可能となった。

オピオイド開始時の制吐薬の予防投与は十分な効果を示すエビデンスが無く、ガイドラインでは推奨されていない。患者群を限定しない場合の悪心発現割合が低いことから予防効果を検出できていない可能性がある。本研究により悪心の高リスクであることが分かった女性かつ 50 才未満の患者はオキシコドン徐放錠開始時の悪心発現割合が 66.7% と高いことから制吐薬の予防投与を考慮する必要があるかもしれない。今後は本研究で明らかとなった高リスク群に限って制吐剤の予防投与を検討することで適切な制吐療法の開発に繋がることが期待される。

本研究は単施設で行われた後ろ向き観察研究であるため、研究結果の一般化については一定の限界を有する。

## 第5節 小括

本研究ではオキシコドン徐放錠による悪心リスクが女性かつ50歳未満のサブグループで66.7%と最も高く、最も低リスクなのが男性サブグループで悪心の発現割合が25.1%であることを明らかにした。本研究で得られた知見をもとに高リスク患者に制吐剤の積極的に予防投与を検討することで、制吐療法の適切化に繋がる可能性がある。



## 総括

本研究では緩和薬物療法における患者 QOL を向上させるため緩和医療の質向上について医療提供者側と患者側の両面から検討した。

第 1 章と第 2 章では医療提供者側へのアプローチとして医療提供者のターミナルケア態度に関連する要因を明らかにした。

第 1 章では一般の病院・薬局薬剤師を対象にターミナルケア態度尺度を用いてアンケート調査を行った結果、一般の病院・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く、頻度の低い関わりだけでは死にゆく患者に対するケア態度の積極性は低下する傾向が認められた。

特に患者との直接的なコミュニケーションにおいて患者の気持ちの辛さの表出に対してストレスを感じていることが明らかとなった。

病院・薬局薬剤師が死にゆく患者に対して積極的に緩和ケアに関わっていくためには通常の業務経験だけでは不十分であることが明らかとなった。積極的に関わっていくためには、実際に緩和医療に携わる直前に研修を行って一時的にでも積極性を高めてから介入を開始すること、緩和医療に関する情報の収集を十分行うことができたり、緩和医療に集中できる環境を整えたりすることで、死にゆく患者と接する上で達成感や満足感を感じていきやすくすることが有効な可能性がある。

患者の感じる辛さは患者自身の QOL を低下させるだけでなく、辛さの表出は医療提供者のストレスに繋がることが明らかとなった。

第 2 章では北海道のがん診療を行う病院を対象に職種横断的に調査を行い、ターミナルケア態度には職種や立場の違いよりも満足感や緩和ケアへの関心のほうが強く関連することが明らかとなった。

緩和ケアに対して関心を持ち満足感を得られる成功体験が緩和ケアに携わる医療提供者のターミナルケア態度の涵養に重要な可能性がある。

第 3 章では緩和薬物療法のキードラッグであるオピオイドの代表的な副作用のうち、対処が困難である眠気に着目し、安息香酸ナトリウムカフェインの眠気軽減効果について検討した。

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眠気のためにオピオイドの増量が困難な場合や、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な可能性がある。

現状ではオピオイド使用患者における眠気に対して有効な対症療法が存在しない。今後研究を重ねることで安息香酸ナトリウムカフェイン散は臨床で活用可能な有効な手段になる可能性がある。

第4章ではオピオイドのもう一つの代表的な副作用である悪心に着目してリスク因子について検討した。本研究ではオキシコドン徐放錠による悪心リスクが女性かつ50歳未満のサブグループで66.7%と最も高く、最も低リスクなのが男性サブグループで25.1%であることを明らかにした。本研究で得られた知見をもとに高リスク患者に限定して制吐剤の予防投与を検討することで、効果的な制吐剤の使用が可能になる可能性がある。

本研究により患者QOLを向上させるために医療提供者側へのアプローチとして、実際に死にゆく患者さんとの関わりの中で満足感を感じていけるよう教育・支援体制を整えることが有効であると示唆された。

また、患者側へのアプローチとしてオピオイドの代表的な副作用である眠気とOINVについて苦痛軽減に繋がることが期待される一定の知見を得た。

## 謝辞

本研究を遂行し学位論文を作成するにあたり、終始ご懇篤なご指導を賜りました北海道科学大学薬学部薬学科臨床薬学部門薬物治療学分野 山田武宏教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の副査としてご審査賜りました北海道科学大学薬学部薬学科応用薬学系薬理学分野 佐藤久美教授、ならびに北海道科学大学薬学部薬学科臨床薬学部門薬物治療学分野 今田愛也教授に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり終始ご指導・ご助言を頂きました北海道大学病院薬剤部 菅原満教授、北海道大学病院薬剤部 武隈洋准教授、慶應義塾大学薬学部医薬品情報学講座 今井俊吾講師、北海道大学病院緩和ケアセンター 敦賀健吉講師、および北海道科学大学 郡修徳名誉教授に深く感謝申し上げます。

臨床研究を遂行するにあたりご指導、ご協力いただきました北海道医療大学薬学部 井関健特任教授、北海道医療大学薬学部 笠師久美子特任教授に深く感謝申し上げます。

最後に、多くの面で支えて頂いた妻 熊井那都江、子 熊井望乃佳に心から感謝するとともに、多くの部分でご支援いただいた両親 熊井三晃氏、熊井節子氏ならびに親族の皆様に深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. 「WHO（世界保健機関）による緩和ケアの定義（2002）」定訳．日本緩和医療学会．最終アクセス2021年12月15日．  
<https://www.jspm.ne.jp/proposal/proposal.html>
2. 年次推移．がん情報サービス．最終アクセス2020年11月19日．  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/annual.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)
3. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain*. 1982;14(3):303–10.
4. 金井良晃．緩和医療を正しく理解するために．*Jpn J Psychosom Med*. 2017;57(2):115–23.
5. 国立がん研究センター．がん患者の療養生活の最終段階における実態把握事業「患者が受けた医療に関する遺族の方々への調査」平成29年度予備調査結果報告書 国立がん研究センターがん対策情報センター．最終アクセス2020年11月19日．  
[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2018/1226/pr\\_release20181221\\_02.pdf](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/1226/pr_release20181221_02.pdf)
6. J- HOPE4研究．遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究．最終アクセス2020年11月19日． <http://plaza.umin.ac.jp/jhopestudy/>
7. Shinjo T, Morita T, Hirai K, Miyashita M, Sato K, Tsuneto S. Care for imminently dying cancer patients: Family members' experiences and recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):142–8.
8. 古村和恵，宮下光令，木澤義之，川越正平，秋月伸哉，山岸暁美，的場元弘，鈴木聡，木下寛也，白髭豊，森田達也，江口研二．進行がん患者と遺族のがん治療と緩和ケアに対する要望—821名の自由記述からの示唆．  
*Palliat Care Res*. 2011;6(2):237–45.
9. 小野充一．心に深く残る体験．日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究3(J-HOPE3)」，編．東京：日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団．2016;174–81 p.
10. 中井裕子，宮下光令，笹原朋代，小山友里江，清水陽一，河正子．*Frommelt*

- のターミナルケア態度尺度 日本語版(FATCOD-B-J)の因子構造と信頼性の検討 尺度翻訳から一般病院での看護師調査、短縮版の作成まで. がん看護. 2006;11(6):723-9.
11. 近藤由香, 久保川真由美. 在宅療養中の終末期非がん高齢者にかかわる4専門職種 of ターミナルケア態度とスピリチュアルケア実施頻度 医師, 訪問看護師, ケアマネジャー, ホームヘルパーのアンケート結果より. 日本看護研究学会雑誌. 2016;39(5):51-64.
  12. 川村みどり, 浅見洋, 塚田久恵, 北岡和代, 河村一海, 長田恭子, 森岡広美. 特別養護老人ホームの介護職員を対象とした“看取り”に関連する要因. 日本在宅ケア学会誌. 2016;19(2):34-41.
  13. 沼沢さとみ, 小林美名子, 藤田あけみ, 井上京子, 齋藤亮子, 瀬戸正子. 終末期にある患者を受け持った看護学生の学習成果. 山形保健医療研究. 2003;6:55-62.
  14. 大町いづみ, 横尾誠一, 水浦千沙, 山下友紀, 磯部佳苗, 山口知香. 一般病院勤務看護師のターミナルケア態度に関連する要因の分析. 保険学研究. 2009;21(2):43-50.
  15. 小畑友紀雄, 森本泰子, 齋藤俊子, 尹美帆, 徳山尚吾. ホスピス緩和ケア業務に従事する薬剤師に対するターミナルケア態度尺度を用いた意識調査. 日本緩和医療薬学雑誌. 2016;9(4):107-14.
  16. Frommelt KH. The effects of death education on nurses' attitudes toward caring for terminally ill persons and their families And their families. Am J Hosp Palliat Med. 1991;8(5):37-43.
  17. 清水佐智子. 看護学生向け緩和ケアの講義による終末期患者に対する態度育成の効果—FATCOD FormB-Jを用いた講義前後の比較—. Palliat Care Res. 2015;10(1):306-11.
  18. 清水佐智子. 看護学生への緩和ケア教育の長期的な効果. Palliat Care Res. 2015;10(3):169-76.
  19. 松井美帆, 新田章子, 川崎涼子, 中村梓子, 岩下友華. 認知症グループホーム職員における看取りの意識. ホスピスケアと在宅ケア. 2010;18(1):9-12.

20. 武村史, 武村尊生, 清水徹男. Educational efficacy of communication skills training incorporating role - play for medical students in the cancer consultations with breaking bad news. 秋田医学. 2011;38(2):57-61.
21. Delvaux N, Razavi D, Marchal S, Brédart A, Farvacques C, Slachmuylder JL. Effects of a 105 hours psychological training program on attitudes, communication skills and occupational stress in oncology: A randomised study. Br J Cancer. 2004;90(1):106-14.
22. 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. 日本緩和医療薬学雑誌. 2009;2:25-8.
23. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA LT. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(8):733-42.
24. 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. 日本緩和医療薬学雑誌. 2019;12(4):95-100.
25. Higginson IJ, Evans CJ. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? Cancer Princ Pract Oncol Annu Adv Oncol. 2010;16(5):423-35.
26. 専門的・横断的緩和ケア推進委員会. 緩和ケアチーム 活動の手引き. 日本緩和医療学会.最終アクセス 2021年12月15日.  
[https://www.jspm.ne.jp/active/pdf/active\\_guidelines.pdf](https://www.jspm.ne.jp/active/pdf/active_guidelines.pdf)
27. 北海道のがん対策.最終アクセス 2021年3月23日.  
<http://www.pref.hokkaido.lg.jp/hf/kth/kak/gantaisakujuyouhou.htm>
28. 熊井正貴, 加藤信太郎, 小柳遼, 久保田康生, 古堅彩子, 鳴海克哉, 小林正紀, 笠師久美子, 土居由有子, 郡修徳, 井関健. 病院・薬局薬剤師を対象としたターミナルケア態度尺度 (FATCOD-Form B-J) を用いた意識調査. 日本緩和医療薬学雑誌. 2019;12(1):1-8.
29. 高野純子, 山花令子, 山本則子. わが国の緩和ケア病棟における看護師の

- ターミナルケア態度に関連する要因. *Palliat Care Res.* 2018;10(3):357–66.
30. 横尾誠一, 吉原麻由美, 松島由美, 大町いづみ. 訪問看護師のターミナルケア態度に関連する要因の分析— 一般病院看護師との比較 —. *保健学研究.* 2010;22(2):37–43.
  31. 中西美千代, 志自岐康子, 勝野とわ子, 習田明裕. ターミナル期の患者に関わる看護師の態度に関連する要因の検討. *日本看護科学会誌.* 2012;32(1):40–9.
  32. 大町いづみ, 横尾誠一, 水浦千沙, 山下友紀, 磯部佳苗, 山口知香. 一般病院勤務看護師のターミナルケア態度に関連する要因の分析. *保健学研究.* 2009;21(2):43–50.
  33. Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Kimura F. Symptom Prevalence and Longitudinal Follow-Up in Cancer Outpatients Receiving Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(5):823–30.
  34. 武田文和. トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント. 第1版. 医学書院; 2003.
  35. 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版株式会社; 2014. 42–83 p.
  36. *Medicine JS for P. Clinical Guidelines for Cancer Pain Management, Third Edition.* KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan; 2020.
  37. カフェイン「ホエイ」インタビューフォーム第5版. 2013.
  38. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer Patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(5):369–72.
  39. NCCN. Adult Cancer Pain Guidelines. Guidelines. 2016.
  40. Johnson LC, Spinweber CL, Gomez SA. Original investigations Benzodiazepines and caffeine : effect on daytime sleepiness , performance , and mood. 1990;160–7.
  41. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.
  42. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale.

- Sleep. 1992;15(4):376–81.
43. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on Item Response Theory. *Sleep Med* . 2009;10(5):556–65.
  44. Itoh H, Isawa M, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Mochizuki M. Effectiveness of Repeated Administration of Energy Drinks Based on Cognitively Subjective and Objective Indicators-A double-blind, randomized clinical trial on healthy young adults-. *Iryo Yakugaku (Japanese J Pharm Heal Care Sci)*. 2010;36(12):847–54.
  45. 食品安全委員会. 食品中のカフェイン. 食品安全委員会ファクトシート. 最終アクセス2020年12月3日.  
[https://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets\\_caffeine.pdf](https://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/factsheets_caffeine.pdf)
  46. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(8):693–703.
  47. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: Systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med*. 2011;25(5):442–53.
  48. Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, Sugishita M, Kato H, Murasaki Y. Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Oncologist*. 2018;23(3):367–74.
  49. Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, Suemaru K, Kitaichi K, Suetsugu K. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain*. 2012;28(5):373–81.
  50. ノバミン錠5mg添付文書. 2018.
  51. Ariyoshi K, Kitahara T, Ryu E, Takada M, Munakata C, Nose S. Clinical Risk Factors Associated with Nausea and Vomiting in Patients Receiving Extended-release Oxycodone. *Japanese J Pharm Heal Care Sci*. 2013;39(3):280–8.



52. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictive Factors for Nausea or Vomiting in Patients with Cancer Who Receive Oral Oxycodone for the First Time: Is Prophylactic Medication for Prevention of Opioid-Induced Nausea or Vomiting Necessary? *J Palliat Med.* 2014;17(6):683–7.
53. Asakawa Y, Ohtaka M, Maekawa S, Fukasawa M, Nakayama Y, Yamaguchi T. Stratifying the risk of lymph node metastasis in undifferentiated-type early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(9):2683–92.
54. Imai S, Yamada T, Kobayashi M, Kasashi K, Iseki K. Analysis of Risk Factors for Ganciclovir-induced Neutropenia Using a Data Mining Procedure. *J Pharm Heal Care Sci.* 2017;43(10):552–62.
55. Imai S, Yamada T, Kasashi K, Kobayashi M, Iseki K. Usefulness of a decision tree model for the analysis of adverse drug reactions: Evaluation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity constructed using a data mining procedure. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(6):1240–6.
56. Kishi R, Miyazaki M, Kiriyama N, Shindo Y, Kondoh M, Imaizumi K, Mouri A, Yamada K, Hasegawa Y, and Noda Y. Aggravating Factors for Adverse Effects Induced by Opioids. *日本緩和医療薬学雑誌.* 2010;3:85–92.
57. Akoglu H. User’s guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med.* 2018;18(3):91–3.
58. Aparasu R, McCoy RA, Weber C, Mair D, Parasuraman T V. Opioid-induced emesis among hospitalized nonsurgical patients: Effect on pain and quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(4):280–8.
59. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Torii S, Takahashi K. Effect of Chemotherapy and Predictive Factors for Nausea or Vomiting in Patients with Cancer Receiving Opioid Analgesics for the First Time. *Palliat Care Res.* 2020;15(3):213–20.
60. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012;109(5):742–53.
61. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur*

- J Pharmacol. 2014;722(1):192–6.
62. Kurdi MS, Ramaswamy AH. Does the phase of the menstrual cycle really matter to anaesthesia? *Indian J Anaesth.* 2018;62(5):330–6.
  63. Yoest EK, Cummings AJ, Becker BJ. Estradiol, Dopamine and Motivation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2015;14(2):83–9.
  64. Medicine JS for P. *Clinical Guidelines for Gastrointestinal Symptoms in Cancer Patients, Second Edition.* KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan; 2017.
  65. Beattie WS, Lindblad T, Buckley N, Forrest JB. Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy. A prospective randomized study. *Anesthesiology.* 1993;78(2):272–6.