

QOL 向上をめざした外来がん疼痛患者に対する

継続的な診察前薬剤師面談の意義

2020 年度

京都薬科大学大学院 博士課程学位論文

【薬学】臨床薬学教育研究センター

山田 正実

本論文は以下の報告の内容を総括したものである。なお、論文の転載については出版社より許可を得ている。

1. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Takahashi K, Yano Y. Effect of Continuous Pharmacist Interventions on Pain Control and Side Effect Management in Outpatients with Cancer Receiving Opioid Treatments. *Biol. Pharm. Bull.*, **2018**, 41, 858-863. [第1章]
2. Matsumura C, Yamada M, Jimaru Y, Ueno R, Takahashi K, Yano Y. Relationship between pain scores and EORTC QLQ-C15-PAL scores in outpatients with cancer pain receiving opioid therapy. *Biol. Pharm. Bull.*, **2021**, 44, 357-362. [第2章]

課程博士学位論文 内容の要旨

序章

がん対策推進基本計画の中で重点的に取り組む課題として「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられ、医療従事者はがん疼痛などの苦痛症状に対し迅速かつ適切な緩和ケアを提供することが求められている。しかし、抗がん剤治療施行中の3-4割程度の患者は苦痛が十分に緩和されていないと報告されており、緩和医療に携わる薬剤師は、多職種協働のチーム医療の一員として患者の状態に合わせた適切な薬物療法を提供し、その効果や副作用をモニタリングするだけでなく患者の症状を包括的にアセスメントすることが必要である。特にがん疼痛治療においては外来通院から入院中、在宅医療のすべての場面において医療用麻薬であるオピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）が使用され、薬剤師はオピオイドの適正使用に取り組むだけでなく、疼痛および副作用マネジメントに貢献することで患者の生活の質（QOL）向上に努めなければならない。

本研究では、外来がん疼痛患者に対する継続的な薬剤師介入の意義を明らかにすることを目的に、診察前薬剤師面談で得られる疼痛評価スコア値や副作用の程度といった患者情報をもとに薬剤師主導の疼痛マネジメントが患者に及ぼす影響を評価し、またがん疼痛の強度が患者のQOLに与える影響について検討した。

第1章 外来がん疼痛患者に対する継続的な診察前薬剤師面談による疼痛・副作用マネジメント

がん治療において薬剤師は、がん化学療法の副作用予防や服薬アドヒアランスの向上、さらには患者の満足度を高めることが示されているが、がん疼痛マネジメントにおける薬剤師介入の効果に関する報告は少ない。そこで、大阪府済生会野江病院（以下、当院）で実施しているオピオイド使用中の外来がん疼痛患者に対する継続的な診察前薬剤師面談が、疼痛およびオピオイド誘発性副作用に及ぼす影響について検討した。

調査期間中に当院で診察前面談を受けた患者のうち、初回オピオイド導入時から継続して面談を実施した患者を対象に前向き観察研究を行った。評価項目は、痛みの強さを評価するNRS（0-10）と、副作用のスコア値STAS-J（0-4）とし、さらにオピオイドの1日総投与量、医師への処方提案の種類とその受け入れ率を集計した。これらの評価はオピオイド導入時の診察時（1回目）、および次回受診までの電話による確認（2回目）、さらに次回受診の診察前（3-6回目）とした。

外来がん疼痛患者27名に対してのべ105回の面談を継続的に実施し、それぞれの患者の痛みの性質や痛みの強さに応じてオピオイドを適正な用量で医師に処方提案した結果、一日の最大の痛みのNRSが7-10の「強度な痛み」を訴えた患者数が、1回目では57.7%であったのに対し、2回目では37.0%、3回目では29.2%となり有意な痛みの軽減傾向を示した。副作用である吐き気についてオピオイド導入後にSTAS-J評価値Grade 3（重度、しばしば）あるいは4（重度、持続的）を訴えた患者は2名のみであり、また便秘については、オピオイドの増量に関係なく多くの患者がGrade 0（なし）- 2（中等度）であった。これらの疼痛、副作用の評価値に基づきオピオイドの増量、新規鎮痛

薬の追加、制吐薬や下剤の追加を医師に処方提案を行った。その結果、医師が薬剤師の提案を受け入れた割合は 85%（48 件中 41 件）であった。

以上、薬剤師による継続的な診察前面談により適切に患者の疼痛・副作用評価を行い、さらに症状に合わせた処方提案を行うことで疼痛や副作用マネジメントに貢献できることが示された。

第 2 章 外来がん疼痛患者の痛みの強度と QOL スコア値との関係性

第 1 章では、外来がん疼痛患者に対して薬剤師が継続的な診察前面談を行うことがオピオイド使用中の疼痛マネジメントに有用であることを示した。一方がん患者にみられる痛みはがんに関連する痛みの割合が高く、患者の QOL に深刻な影響を及ぼすことが知られている。そこで、外来がん疼痛患者の痛みスコア値が QOL 評価値に及ぼす影響を検討した。QOL 評価には患者自身が記録する「患者報告アウトカム (Patient-reported outcome : PRO)」が有用とされており、特に主観的評価となる痛みの強度については NRS といった評価尺度を用いて患者から直接聞き取ることが重要とされている。そこで、診察前面談で使用している NRS と、緩和ケアを受けるがん患者用の短縮版 QOL 尺度である QLQ-C15-PAL とを用い両評価指標の相関性を検討し、また持続痛や突出痛の有無といった痛みのパターンも評価し痛みや QOL 評価値との関係を調べた。

対象患者は、調査期間中に診察前面談を受けた 40 名のオピオイド使用中の外来がん疼痛患者とした。初回面談時における QLQ-C15-PAL 評価項目のうち全般的 QOL スコアと痛みに関するスコア、さらには身体機能スコアや感情スコアは 1 日の最大の痛みの NRS と有意に相関し、さらに初回の評価値だけでなく、その後の継続的な診察前面談で得た評価値についても初回面談時と同様の相関性がみられた。また突出痛がある痛みのパターンの場合、1 日の最大の痛みの NRS と QLQ-C15-PAL の痛みスコアがともに高値を示す傾向が見られた。

以上のことから、オピオイド使用中のがん疼痛患者に対して 1 日の最大の痛みスコア値を低下させることで、全般的 QOL や身体機能面あるいは感情面を改善できる可能性が示された。また痛みのパターンを痛みの強度と同様に患者へ聞き取りを行い評価することは、疼痛緩和や QOL 向上のためのオピオイドの適正使用の判断につながることを示唆された。

総括

本研究では、外来がん疼痛患者に対する継続的な診察前薬剤師面談において、痛みの強度や副作用の程度を評価するだけでなく、個々の患者の苦痛緩和に対して必要かつ最適な処方内容を医師に提案することが適切な疼痛マネジメントのひとつとなることを示した。また、オピオイド使用中の外来がん疼痛患者は 1 日の最大の痛みの強度が全般的 QOL スコアだけでなく感情面にも影響を及ぼすことが示され、1 日の最大の痛みスコア値の軽減を目標とする疼痛コントロールの重要性が示された。

本研究で得られた結果は、薬剤師がオピオイド使用中の外来がん疼痛患者に積極的に介入していくことの重要性を示し、薬学的視点に基づいたオピオイドの適正使用およびオピオイド誘発性副作用の適切なアセスメントとがん疼痛マネジメントの重要性を明らかにしたものであり、今後の薬剤師による緩和医療への貢献に寄与できるものと考えられる。

略語一覧表

AP	appetite loss
ATC	around the clock
CO	constipation
DY	dyspnea
EF	emotional functioning
FA	fatigue
FRS	face rating scale
NRS	numeric rating scale
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NV	nausea and vomiting
PA	pain
PF	physical functioning
PRN	pro re nata (as needed)
PRO	patient reported outcome
PS	performance status
QLQ-C15-PAL	Quality of Life Questionnaire Core 15 for Palliative Care
QOL	quality of life
SD	standard deviation
STAS-J	Support Team Assessment Schedule Japanese edition
WHO	World Health Organization

目次

序論.....	1
第1章 オピオイド鎮痛薬使用患者における継続的な薬剤師面談による疼痛および副作用マネジメント.....	4
1. 緒言.....	4
2. 方法.....	6
2.1 対象患者.....	6
2.2 薬剤師の介入方法と疼痛および副作用の評価.....	6
2.3 患者背景データ.....	9
2.4 薬剤師の処方提案の内容と医師の受け入れ率.....	9
2.5 統計解析.....	9
3. 結果.....	11
3.1 患者背景.....	11
3.2 痛みの強度、副作用の程度、オピオイド鎮痛薬の総量の変化.....	11
3.3 薬剤師の提案内容の種類と医師の受け入れ率.....	18
4. 考察.....	20
5. 小括.....	22
第2章 がん疼痛患者の痛みの強度と QOL スコア値との関係性.....	23
1. 緒言.....	23
2. 方法.....	25
2.1 対象患者.....	25
2.2 QOL 評価方法.....	25
2.3 疼痛評価方法.....	25
2.4 統計解析.....	29
3. 結果.....	30
3.1 患者背景.....	30
3.1 NRS スコアと QLQ-C15-PAL スコアの関係性.....	32
3.2 面談中に得られた NRS スコア値、QLQ-C15-PAL と疼痛パターン.....	33
3.3 NRS スコア値と PA スコア値の関係性.....	33
4. 考察.....	37
5. 小括.....	39
総括.....	40
APPENDIX.....	42
引用文献.....	43
謝辞.....	50

序論

近年、薬剤師の診療への参画、薬剤師介入は目覚ましいものがある。米国の M. D. Anderson Cancer Center においては mid-level practitioner に位置付けられる臨床薬剤師と上級看護師には一定の処方権や検査指示の権利が与えられており、彼らは問診および検査値から患者状態を把握し投与量の設計や支持療法の処方、必要な検査指示を行うことで専門職としての職能を発揮している。外来がん治療時においても各職種の特長を活かしたチーム医療の実践が可能であるため、治療医の負担を軽減するだけでなく、その医療の質は高く評価されている¹⁻³。

本邦においても薬剤師による介入は着実に浸透し、その効果を検討した研究は病棟薬剤業務の開始以降多数報告されている。病院薬剤師の活動によりインシデント件数が減少したとする報告⁴⁻⁷も多く、医療安全面における病棟薬剤業務の重要性が高まっている。また、対象は入院患者だけでなく外来患者に対しても行われており、病院薬剤師が積極的に介入する「薬剤師外来」の取り組みは、がん化学療法⁸⁻¹⁰を皮切りに循環器疾患^{11,12}、呼吸器疾患¹³、抗 HIV 療法^{14,15}等の分野で全国的に拡大している。

「薬剤師外来」とは薬剤師が医師の診察前に患者の服薬状況及び生活習慣について確認し、医師へフィードバックすることである。病院薬剤師が関わる「薬剤師外来」の重要な役割には、入院治療が必要となる前段階である外来通院時の段階から、患者の QOL や薬物療法上の安全性、アドヒアランスの向上に貢献し、患者に最適な薬物療法の継続的な実施及び疾病の重症化を未然に防止できる点が挙げられる。

がん対策推進基本計画の中で重点的に取り組む課題として「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられ、がん疼痛などの苦痛症状に対し迅速かつ適切な緩和ケアを提供することが求められている。しかし苦痛が十分に緩和されていない患者は3～4割程度と報告されており、疼痛治療の障壁として疼痛治療の重要性が医療者間で認識されていないこと、また実践が不十分であることが挙げられている¹⁶。

緩和医療に携わる薬剤師は多職種協働のチーム医療の一員として患者の状態に合わせた適切な薬物療法を提供し、その効果や副作用をモニタリングし患者の症状を包括的にアセスメントすることが大切である。特にがん疼痛治療に対しては、外来通院から入院中、さらには在宅医療に至るすべての場面において医療用麻薬であるオピオイド鎮痛薬の安全かつ適切な使用に貢献し、疼痛コントロールあるいは副作用軽減による QOL 向上に努めなければならない。

筆者は勤務する大阪府済生会野江病院（以下、当院）において、医師の外来診察時のオピオイド鎮痛薬の説明だけでは十分な理解に至らず、突出痛の緩和に対して使用する即効性のある速放製剤のレスキュー薬の使用方法に悩む患者や、オピオイド鎮痛薬による様々な副作用により鎮痛が得られないまま自己判断する患者を多くみてきた。その中で、オピオイド鎮痛薬の自己中断が原因による痛みの増強やオピオイド鎮痛薬による副作用で救急外来を受診するといった患者を多く経験した。

そこでまず、2013年8月から2014年2月の期間に、外来オピオイド鎮痛薬導入時の患者教育から次回受診までの間に電話を利用した患者教育を開始した。医師によるオピオイド鎮痛薬の導入の決定後に、薬剤師が処方薬交付の際にオピオイド鎮痛薬導入の説明を行った。最初の面談において医療者への疼痛や副作用の伝え方を説明し、オピオイド鎮痛薬の特性・副作用やレスキュー薬の使用方法について説明を行った。さらに次回受診までの期間に自宅に電話を行い、導入されたオピオイド鎮痛薬の効果について疼痛・副作用の聞き取りを行い、導入時に理解不十分であった点やレスキュー薬の使用方法、副作用対策の処方について再度説明を行った。

その結果、オピオイド鎮痛薬の導入時だけでなく通院日以外の日に電話による患者教育を取り入れた薬剤師介入が、患者の疼痛の緩和および副作用の程度の減少に効果があることを明らかにした¹⁷⁾。

その後、当院はがん疼痛治療に対してオピオイド鎮痛薬を導入する患者に対して、継続的に薬剤師が介入する体制「診察前薬剤師面談（薬剤師外来）」を構築し、段階的に業務と担当する診療科を拡大してきた。継続的な介入が可能となったことにより、患者教育だけでなく先のオピオイド鎮痛薬導入時の薬剤師介入では実施できなかった診察前に疼痛・副作用評価を実施した上での処方提案を行うことが可能となり、がん疼痛患者の薬物療法の質の向上を目指している。

がん化学療法では、薬剤師が化学療法室に常駐し副作用のモニタリングを実施することで副作用マネジメントに貢献できることや、経口抗がん剤のアドヒアランスを向上させるために薬剤師の教育的介入が重要であるといった報告があるが、緩和医療の領域において薬剤師が緩和薬物療法に寄与する機会はまだ少ないと考える。このような状況の中で、当院における診察前薬剤師面談を通じた継続的な薬剤師介入が、がん疼痛患者の疼痛・副作用マネジメント並びに患者 QOL の向上に貢献しているかについて検討、考察した。

本研究では、外来がん疼痛患者に対する継続的な薬剤師介入の意義を明らかにすることを目的に、薬剤師の診察前面談で得られる疼痛評価スコア値と副作用の程度といった患者情報をもとに薬剤師主導の疼痛マネジメントが患者に及ぼす影響を評価し、また患者評価スコア値と QOL の関係を調査することにより薬剤師介入ががん疼痛患者の QOL に与える影響について検討した。

筆者らがこれまでに明らかにした薬剤師介入に関する内容、および本研究で明らかにしようとした診察前薬剤師面談による介入の内容について図 1、2 に模式的に示した。

図1. これまでに明らかにした薬剤師介入に関する内容と本研究で明らかにしようとした介入の内容

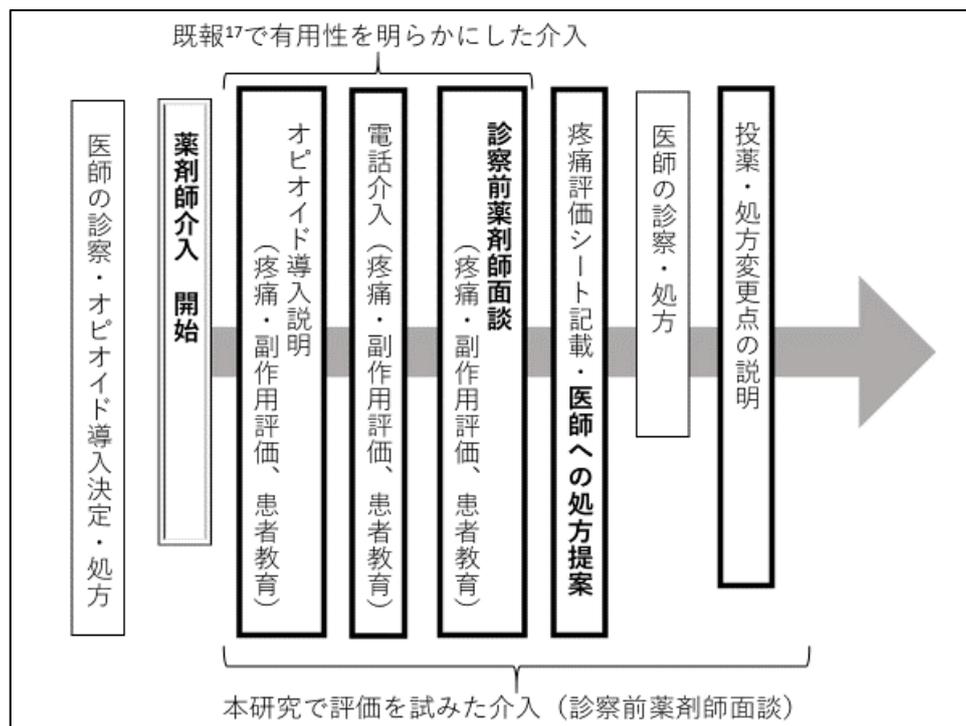


図2. 疼痛評価シートの記載と医師への処方提案における手順

1. 疼痛評価シートを記載(詳細は別掲載)する。
2. 症状緩和のための処方変更の必要性の検討
 - ① 【疼痛】 NRS、痛みのパターン・睡眠への影響・増悪因子・軽快因子から定時鎮痛薬の増量または追加を検討する。
 - ② 【疼痛】 痛みの性質から、オピオイド鎮痛薬もしくは鎮痛補助薬のいずれかもしくは両方を変更するか検討する。
 - ③ 【疼痛】 NRS、痛みのパターン・睡眠への影響・増悪因子・軽快因子からレスキュー薬の増量または追加を検討する。
 - ④ 【副作用】 便秘の程度、症状の確認を行い、下剤の増量・追加・変更を検討する。
 - ⑤ 【副作用】 吐き気の程度、症状の確認を行い、原因を想定し制吐薬の増量・追加・変更を検討する。
3. 上記で追加・減量等変更が必要と判断した薬剤について電子カルテ上で処方提案を行う。

第 1 章 オピオイド鎮痛薬使用患者における継続的な薬剤師面談による疼痛および副作用 マネジメント

1. 緒言

WHO は「緩和ケアとは、生命にかかわる疾病に直面している患者とその家族の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より予防・評価・対応することによって QOL を向上させるアプローチである」とし、命の終わりを見据えた医療ではなく病気によって起きている問題や起きてくる問題に対応する医療であることを明確にし、疾病の早期から緩和ケアが提供されるべきであると唱えている¹⁸。

進行肺がんの患者の場合、早期の専門的な緩和ケアは QOL 向上だけでなく生命予後の延長という肯定的な結果をもたらすと報告されている¹⁹。がん患者に対する早期の緩和ケアはこのように重要であるにもかかわらず、緩和ケアとがん治療を統合して評価することが困難であるため、いまだに不明瞭な部分が多い²⁰⁻²²。

多くのがん患者は慢性的ながん関連の痛みを抱えている。がん疼痛に関する大規模な前向き調査のデータによると、患者の 25% は 2 種類以上の痛みを経験し、90% 以上の患者は 1 つ以上の腫瘍関連の痛み、そして 20% の患者はがん治療によって引き起こされる何らかの痛みがあるとされている²³。

WHO は「がん疼痛治療法」の中で、疼痛の段階に応じて全世界で使用できる様々な鎮痛薬をリストアップしており²⁴、中等度から重度の痛みを和らげるために、オピオイド鎮痛薬は効果的であり主要な治療法となる。しかし、疼痛治療の重要性が認識されておらず、かつ実践が不十分であることより、約 50% のがん患者は痛みの強さを適切に評価されていない現状がある²⁵。

さらに、吐き気、嘔吐、および便秘などのオピオイド鎮痛薬の副作用は、オピオイド鎮痛薬の使用を制限する要素となり、さらには鎮痛効果が不十分であることや効果を得る量に増量するまでにオピオイド鎮痛薬を中断することにつながる。したがって、がん患者の良好な疼痛マネジメントのために、痛みの強度を適切に評価しオピオイド鎮痛薬の副作用を最小限に抑える必要がある。

すでにいくつかの研究でがん疼痛マネジメント改善のための教育的介入について報告されており、医師、看護師、そして薬剤師の多職種が関与する取り組みは、十分な疼痛マネジメントに必要なことがわかっている²⁶⁻³¹。また、薬剤師の介入はがん化学療法の有効性、経口抗がん剤の服薬アドヒアランス、および患者の満足度を改善すると報告されている³²⁻³⁴。がん化学療法を受けている外来患者に対する薬剤師の介入の効果は少しずつ評価されているが、外来がん患者の疼痛マネジメントに対する薬剤師の介入効果は、実践される臨床現場も少なく、まだよくわかっていない。

筆者らはすでに、(1) オピオイド鎮痛薬導入時、(2) 次回受診日までの電話による介入、および (3) オピオイド鎮痛薬導入後 2 回目の診察、の 3 回における外来がん疼痛患者への薬剤師の介入が痛みのスコアを改善し、オピオイド鎮痛薬の副作用を軽減することを報告している¹⁷。ここでは、オピオイド鎮痛薬導入後の電話を用いた評価と患者教育を行う薬剤師介入の後に、痛みの強度が軽減していた

ことから、継続的な薬剤師介入により痛みと副作用のより良いコントロールにつながる可能性が高いことが示唆された。

本章での研究では、継続的な薬剤師の介入が、外来がん患者の疼痛マネジメント、およびオピオイド誘発性副作用の発現に与える効果について検討した。具体的には、痛みの強さのスコア、副作用の程度、オピオイド鎮痛薬の1日総投与量の変化に関するデータを解析し、また薬剤師から医師への処方提案事項の内容とそれに対する医師の受け入れ率について前向き観察研究を実施した。

2. 方法

2.1 対象患者

大阪府済生会野江病院 (以下、当院) において、がん疼痛治療のために新規にオピオイド鎮痛薬が処方された外来患者を対象とした薬剤師介入の効果について評価を行った。2014年10月から2016年3月までに薬剤師介入を受け、かつインフォームドコンセントが得られた外来がん疼痛患者を対象とした。本研究の実施にあたっては、当院 (2014年9月30日) および京都薬科大学 (No.17-06) からの倫理委員会の承認を得た。

2.2 薬剤師の介入方法と疼痛および副作用の評価

5年以上緩和ケアに従事している4名の薬剤師が診察前面談を担当した。薬剤師介入はオピオイド鎮痛薬導入を行う初回来院時から開始し、導入後3日～7日に電話による介入を行った。安定したオピオイド鎮痛薬の効果を得るためには導入後48時間を必要とし、また次回受診の多くは7日後となることから電話による介入は3日～7日と設定した。薬剤師は、痛みの評価方法、鎮痛薬使用後の疼痛評価方法、突出痛に対するレスキュー薬の効果的な使用方法、鎮痛薬の副作用の対処方法について初回面談時だけでなく継続的に患者指導を行い、受診終了後に患者に前回処方からの変更点について再度説明を実施した。

今回実施した薬剤師面談は外来受診の都度医師の診察前に行い、外来受診が終了するまでもしくは入院するまで継続して行った。患者との対面での薬剤師面談で、薬剤師は痛みのパターン、強度、レスキュー薬の使用頻度と効果について筆者らが作成した疼痛評価シート (Fig. 1-1) を用いて評価した。

痛みの強さは0から10の11段階の数字で、痛みが全くないのを0、考えられる中で最悪の痛みを10として患者自身が評価する Numeric Rating Scale (NRS) を用いて評価し、また吐き気や便秘、傾眠やせん妄といった各種の副作用は症状が患者に及ぼす影響について数値で示す Support Team Assessment Schedule Japanese edition (STAS-J) を用いて評価した³⁵。

NRSは、信頼性、妥当性ともに検証され³⁶、痛みを評価する尺度として臨床で広く用いられている³⁷。STAS-Jは、英国で開発された評価尺度の日本語版である。「症状が患者に及ぼす影響」等を判定するために医療者が代理評価を行う場合に使用する信頼性・妥当性の確認された尺度である。

NRSによる疼痛評価では、医師の診察の前に1日の最大の痛みスコア (worst pain)、平均の痛みスコア (average pain)、最小の痛みスコア (least pain) を確認し、さらにより患者の痛みを理解するため持続痛の有無や突出痛の有無を確認する1日の痛みのパターンの聞き取りを行った。さらに痛みの強度を分類するために、NRSの値により4つのカテゴリー、すなわちNRSが0の場合をno pain (痛みなし)、NRSが1-3の場合をmild pain (軽度の痛み)、NRSが4-6の場合をmoderate pain (中程度の痛み)、NRSが7-10の場合をsevere pain (強度な痛み)、に分類した³⁸。STAS-Jを用いて評価し

た副作用は、0(なし)、1(時々)、2(中程度)、3(重度、しばしば)、4(重度、持続的)の5段階に分類した。

面談を担当した薬剤師が疼痛コントロールのために鎮痛薬の増量が必要であると認識した場合、例えば頻繁なレスキュー薬の使用やオピオイド鎮痛薬を導入したにもかかわらず持続的に痛みがある場合や、痛みの質から判断して適正な鎮痛薬でない場合、さらには副作用のためにオピオイド鎮痛薬を増量できない場合などには、医師に対してオピオイド鎮痛薬の増量や代わりとなる鎮痛薬の提案を電子カルテ上に記載する方法で実施した。

同様に、副作用マネジメントが不十分である場合には、面談中の患者の訴えに基づき、硬便のための浸透圧性下剤や排便障害のため的大腸刺激性下剤などの適切な薬の使用を提案した。吐き気については、導入時のオピオイド鎮痛薬に起因するものだけでなく病状の進行によるものもあり、その点についても吐き気の起こるタイミングや頻度、すでに使用している制吐薬の効果、排便状況等を合わせて確認し、制吐薬の提案を行った。

Fig. 1-1 疼痛評価シート

患者ID： _____ 患者氏名： _____
 記入日： 年 月 日 記入者： _____ 聞き取り方法：面談・電話 対象：患者本人・家族

1. 痛みの部位・パターン・性状・強さ

部位	痛みのパターン	性質	NRS (最小)	NRS (最大)	NRS (平均)
	a-b-c-d		0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10
	a-b-c-d		0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10
	a-b-c-d		0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10

a. ほとんど痛みがない b. 普段はほとんど痛みがあるが、1日に何回か痛みがある（突出痛） c. 普段から強い痛みがあり、1日の間に強くなったり弱くなったりする（持続痛+突出痛） d. 強い痛みが1日中続く（持続痛）

2. 睡眠への影響 ① 痛みで眠れない ② 痛みで目が覚める ③ 眠れている
3. 増悪因子 ; ①夜間 ②体動 ③食事前 ④排尿・排便 ⑤不安・抑うつ ⑥その他 (記述)
4. 軽快因子 ; ①安静 ②保温 ③冷却 ④マッサージ ⑤その他 (記述)

5. 定期鎮痛薬の処方内容

	薬剤名	用法・用量
	オピオイド	
	NSAIDs	
	その他 (鎮痛補助薬等)	

6. 頓服薬 (レスキュー・ドーズ) の効果

薬剤名	1回量 (mg)	使用回数 (回/日)	使用前のNRS	使用後のNRS
			0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10
			0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10	0.1.2.3.4.5.6.7.8.9.10

7. 症状の確認 (オピオイド導入前・後) STAS-J

- (ア) 眠気 : 0-1-2-3-4
- (イ) 便秘 : 0-1-2-3-4
- ・ 便意はあるが硬くて排便できない? はい いいえ
 - ・ 便意もなく排便できない? はい いいえ
- (ウ) 悪心・嘔吐 : 0-1-2-3-4
- ・ 動くと悪化する? はい いいえ
 - ・ 持続的にある? はい いいえ
 - ・ オピオイドの血中濃度に合わせて増悪している? はい いいえ
 - ・ 食後に増悪している? はい いいえ
 - ・ 便秘がある? はい いいえ
 - ・ 原因が複数、もしくは同定できない? はい いいえ
- (エ) せん妄 : 0-1-2-3-4
- (オ) その他 : (記述)

2.3 患者背景データ

オピオイド鎮痛薬導入時の初回面談において、先に述べた患者の症状に加え、性別、年齢、がん種、オピオイド鎮痛薬の種類、その他の併用鎮痛薬、定時鎮痛薬 (around the clock, ATC) の投与量、突出痛に対するレスキュー薬の内容、について確認した。2 回目来院以降の継続的な面談においても同様に確認した。オピオイド鎮痛薬の総投与量はモルヒネ相当量に換算し、1 日のオピオイド鎮痛薬のモルヒネへの換算比は、オキシコドン：モルヒネ投与量比を 2：3、フェンタニル：モルヒネ投与量比を 1：100 とした³⁹。

2.4 薬剤師の処方提案の内容と医師の受け入れ率

薬剤師から医師への提案は、(1) 用量変更、(2) 薬剤変更、(3) 薬剤追加、(4) 現行の薬剤の中止、(5) その他、に分類し、薬剤師からの処方提案の受け入れ率の計算方法は次式に基づいた。

「処方提案受け入れ率 (%) = 提案のうち受け入れられた数 / 薬剤師による総提案数 × 100」

2.5 統計解析

本研究では薬剤師による患者介入の時期を「n 回目介入」と定義した。すなわち、初回の面談日における介入前オピオイド鎮痛薬導入説明実施時を「1 回目介入」、次回受診までの電話介入を「2 回目介入」、2 回目の来院 (訪問) 時の面談を「3 回目介入」、以降 3 回目、4 回目、5 回目の訪問時をそれぞれ「4 回目」「5 回目」「6 回目」それぞれの介入と定義した。

電話介入も行ったため、2 回目来院時は 3 回目介入となり以降数値がずれる。なお、調査期間中に患者から NRS スコア値等の情報を聴取できなかった場合は除外した。

1 回目介入で評価した痛みの強度をもとに、2 回目となる電話介入あるいはその後の面談時の痛みの変化について、Ma ら⁴⁰による方法に基づいて要約した。すなわち痛みの変化は、

「改善」 (NRS による痛みのスコア値が 2 ポイントまたは 30% 減少した場合)

「不変」 (痛みのスコアが -1 から +1 の範囲内で変化した場合)

「悪化」 (痛みのスコアが 2 ポイント以上増加した場合)

の 3 通りに分類した。

痛みの変化の有意性の評価にはフィッシャーの正確確率検定を使用し、疼痛カテゴリーと疼痛強度の変化 (改善、不変、悪化) との関係調べた。具体的には、各回の介入時に NRS で得られた最大の痛みスコア (worst pain)、平均の痛みスコア (average pain)、最小の痛みスコア (least pain) それぞれのスコアをまず no pain (痛みなし)、mild pain (軽度の痛み)、moderate pain (中程度の痛み)、severe pain (強度な痛み) の 4 段階に分類し、初回から 4 回目までの程度を整理した。さらに 1 回目からの変化について、改善 (better)、不変 (stable)、悪化 (worse) それぞれに分類される人数を整理した。1 回目的人数からのそれぞれのスコアにおける人数 (4×3 の表) についてフィッシャーの正確確率検定を行い、

有意な関係が見られた場合には改善 (better) の人数が増加した、すなわち痛みは改善したと評価した。また、フリードマン検定により吐き気と便秘の評価スコア値、およびモルヒネ換算したオピオイド鎮痛薬 1 日量を各回で比較した。

$p < 0.05$ を統計的に有意とし、データは Microsoft Excel を使用して集計、要約した。フィッシャーの正確確率検定およびフリードマン検定は統計ソフトウェア R を使用した⁴¹。

3. 結果

3.1 患者背景

Table 1-1 に患者背景をまとめた。研究期間中、診察前面談を実施した患者は 56 名で 286 回の薬剤師面談を実施したが、すでにオピオイド鎮痛薬が導入されていた患者 29 名については今回の解析対象から除外した。その結果、がん性疼痛を有する 27 名の患者 (男性 : 19 人、女性 : 8 人) に対して薬剤師面談はのべ 105 回実施された。がんの種類は、大腸がん (6 名、22.2%)、胃がん (6 名、22.2%)、膵臓がん (4 名、14.8%) などの消化器がんの占める割合が高かった。オピオイド鎮痛薬として、オキシコドン は 27 名の患者のうち 23 名 (85.2%) に処方され、非ステロイド性抗炎症薬は 27 名の患者のうち 13 名 (48.1%) にオピオイド鎮痛薬の導入と併用して処方された。

Table 1-2 にオピオイド鎮痛薬導入時の疼痛スコア (NRS の値) と副作用の程度を示した。痛みのパターンは主に「1 日に数回の突出痛」と「持続痛」の両方を訴える患者が多かった。最大の痛みスコア、平均の痛みスコア、および最小の痛みスコアの中央値 (範囲) は、それぞれ 7.0 (5–10)、4.0 (1–9)、1.0 (0–9) であり患者間で大きく変動していた。1 名の患者は、オピオイド導入時に 1 日中激しい持続痛があったため、最小および平均の痛みスコアについて NRS 値がともに 9 となっていた。

3.2 痛みの強度、副作用の程度、オピオイド鎮痛薬の総量の変化

Table 1-3 に 1 回目介入から 4 回目介入までの 1 日の最大の痛みスコア (worst pain)、平均の痛みスコア (average pain)、最小の痛みスコア (least pain) の 3 つの痛みの評価値について、各回の no pain (痛みなし)、mild pain (軽度の痛み)、moderate pain (中程度の痛み)、severe pain (強度な痛み) の 4 段階の重症度分類の人数と 1 回目介入時からの痛みのスコア値の変化を示した。

オピオイド鎮痛薬導入時 (1 回目) における最大の痛みスコアを見ると、患者の 42.3% (11/26) が中程度の痛み (moderate pain, NRS 4–6) を、57.7% (15/26) が強度な痛み (severe pain, NRS 7–10) を示した。平均の痛みスコアでは 74.1% (20/27) が中程度の痛みを示した。また最大の痛みスコア の機会ごとの変化をみると、1 回目から 6 回目の介入において強度な痛み (NRS 7–10 : severe pain) を訴えた患者数はそれぞれ、57.7% (15/26)、37.0% (10/27)、29.2% (7/24)、28.6% (4/14)、20.0% (1/5)、20.0% (1/5) であった (注 : 引用論文では 4 回目介入までの値のみ掲載している)。

フィッシャーの直接確率検定の結果、オピオイド鎮痛薬導入時 (1 回目) と比較して、2 回目および 3 回目において最大の痛みスコア (2 回目 : $p=0.019$ 、3 回目 : $p=0.001$)、平均の痛みスコア (それぞれ $p=0.001$ 、 $p<0.001$)、最小の痛みスコア (それぞれ $p=0.020$ 、 $p=0.015$) すべてにおいて変化に有意な改善がみられた。4 回目でも平均の痛みスコア ($p=0.001$)、最小の痛みスコア ($p=0.015$) で有意な改善がみられた。また、介入回毎に最大の痛みスコアが悪化する患者が 1 名いた。

Table 1-1 Summary of patients' characteristics

Sex (male/female)	19/8 (n = 27)
Age, Median (range)	71 (50–87)
Cancer type	
Colorectal	6 (22.2%)
Gastric	6 (22.2%)
Lung	5 (18.5%)
Pancreas	4 (14.8%)
Other	6 (22.2%)
Opioid analgesics	
Morphine (oral tablet)	1 (3.7%)
Oxycodone (oral capsule)	23 (85.2%)
Fentanyl (transdermal patch)	3 (11.1%)
Other analgesics	
NSAIDs*	13 (48.1%)
Acetaminophen	0 (0.0%)
Adjuvant analgesics	2 (7.4%)
Antiemetic	
Prochlorperazine maleate	20 (74.0%)
Domperidone	2 (7.4%)
Itopride hydrochloride	1 (3.7%)
No prescription	4 (14.8%)
Laxative	
Magnesium oxide	21 (77.8%)
Senoside	3 (11.1%)
Daikenchuto	1 (3.7%)
Lubiprostone	1 (3.7%)
No prescription	1 (3.7%)

* NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

Yamada M, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **2018**, 41, 858-863. Table 1 より引用

Table 1-2 Summary of scores for pain and grades of side effects at the first visit for opioid introduction

Items	
Pain score ¹⁾	Median (range)
Least pain	1.0 (0–9)
Average pain	4.0 (1–9)
Worst pain	7.0 (5–10)
Pattern of pain	N
(a) No pain	0
(b) Breakthrough pain several times in a day	12
(c) Baseline pain and breakthrough pain in a day	13
(d) Baseline pain all day	2
Dose of opioids prescribed on the day of the first occasion ²⁾	N
ATC ³⁾ dose	
0 mg	4
15 mg	17
30 mg	5
45 mg	0
60 mg	1
PRN ³⁾ dose	
0 mg	3
5 mg	3
7.5 mg	21
Side effects ⁴⁾	
Nausea	0 (0–2)
Constipation	0 (0–4)
Drowsiness	0 (0–2)
Delirium	0 (0)

1) Pain assessment was performed using a numerical rating scale (NRS).

2) Oral morphine daily dose equivalent.

3) ATC, around-the-clock; PRN, pro re nata (as needed).

4) Assessed using the Support Team Assessment Schedule Japanese edition (STAS-J).

Table 1-3 Summary of pain severity and pain score change during the occasions

	At first occasion (Before intervention)	Pain score at second occasion (Telephone interview)			Pain score at third occasion (Second visit)			Pain score at fourth occasion (Third visit)					
	n (%)	Better, n (%)	Stable, n (%)	Worse, n (%)	Better, n (%)	Stable, n (%)	Worse, n (%)	Better, n (%)	Stable, n (%)	Worse, n (%)			
<u>Worst pain</u>													
0 (No pain)	0 (0)	2 (7.4)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1–3 (Mild)	0 (0)	2 (7.4)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (25)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
4–6 (Moderate)	11 (42.3)	13 (48.1)	5 (41.7)	7 (58.3)	0 (0)	10 (41.7)	5 (55.6)	4 (44.4)	0 (0)	8 (57.1)	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0)
7–10 (Severe)	15 (57.7)	10 (37)	1 (10)	6 (60)	3 (30)	7 (29.2)	0 (0)	5 (71.4)	2 (28.6)	4 (28.6)	0 (0)	3 (75)	1 (25)
Total		10 (38.5)	13 (50)	3 (11.5)		12 (52.2)	9 (39.1)	2 (8.7)		6 (46.2)	6 (46.2)	1 (7.7)	
				p = 0.019			p = 0.001					p = 0.070	
<u>Average pain</u>													
0 (No pain)	0 (0)	2 (7.4)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1–3 (Mild)	6 (22.2)	11 (40.7)	6 (54.5)	5 (45.5)	0 (0)	14 (60.9)	9 (64.3)	5 (35.7)	0 (0)	9 (64.3)	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0)
4–6 (Moderate)	20 (74.1)	11 (40.7)	1 (9.1)	10 (90.9)	0 (0)	7 (30.4)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	3 (100)	0 (0)
7–10 (Severe)	1 (3.7)	3 (11.1)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (14.3)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Total		9 (33.3)	16 (59.3)	2 (7.4)		10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)		7 (50)	5 (35.7)	2 (14.3)	
				p = 0.001			p < 0.001					p = 0.001	
<u>Least pain</u>													
0 (No Pain)	11 (42.3)	11 (40.7)	4 (36.4)	7 (63.6)	0 (0)	10 (41.7)	3 (30)	7 (70)	0 (0)	6 (42.9)	2 (33.3)	4 (66.7)	0 (0)
1–3 (Mild)	12 (46.2)	12 (44.4)	2 (18.2)	8 (72.7)	1 (9.1)	12 (50)	2 (18.2)	9 (81.8)	0 (0)	5 (35.7)	1 (25)	3 (75)	0 (0)
4–6 (Moderate)	2 (7.7)	3 (11.1)	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
7–10 (Severe)	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total		7 (26.9)	15 (57.7)	4 (15.4)		5 (21.7)	16 (69.6)	2 (8.7)		3 (23.1)	7 (53.8)	3 (23.1)	
				p = 0.020			p = 0.015					p = 0.015	

Pain severity on occasion 1 was compared to that on occasion 2–4 in statistical analysis. Data for worst pain and least pain in one patient were missing at the first occasion and were not included for evaluation of pain score change.

Yamada M, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, 2018, 41, 858-863. Table 3 より引用

便秘・吐き気の副作用のスコアを Table 1-4 に示した。吐き気の評価スコア値は、介入前 (1 回目) ではほとんどの患者で 0 (83.3%, 20/24) であり、2 名の患者がオピオイド鎮痛薬を導入後にグレード 3 および 4 を報告した。1 回目から 3 回目までにデータの欠損がなかった患者 18 名からのデータについてフリードマン検定を適用し差を比較したところ、1 回目と 3 回目との間でのみ有意な差が見られた ($p = 0.030$) が、その後の面談においても約 80% の患者がグレード 0 または 1 であった。便秘の評価スコア値は、介入前においてグレード 0、1、2 を報告した患者数はそれぞれ 24 名中 15 名 (62.5%, 15/24)、24 名中 3 名 (12.5%, 3/24)、24 名中 5 名 (20.8%, 5/24) であり、欠損のなかった同じ 18 名の患者データについて統計的比較を行ったところ介入回の間には有意な差は見られなかった。その後の面談においても約 80% の患者がグレード 0 または 1 であり、同様のパターンが観察された。さらに、オピオイド鎮痛薬を導入後にグレード 2 または 3 の眠気を報告したのは 2 名の患者のみであり、1 名の患者は 3 日目介入でグレード 1 のせん妄を報告した。

Table 1-4 Summary of STAS-J scores for constipation and nausea during the occasions

Occasions	1 st	2 nd (Tel)	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th
Intervention	27	27	25	14	6	5	1
Constipation							
0	15 (62.5%)	12 (54.5%)	14 (60.9%)	9 (69.2%)	4 (80%)	3 (60%)	1 (100%)
1	3 (12.5%)	6 (27.3%)	5 (21.7%)	3 (23.1%)	0	2 (40%)	0
2	5 (20.8%)	4 (18.2%)	3 (13.0%)	0	1 (20%)	0	0
3	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0
4	1 (4.2%)	0	0	1 (7.7%)	0	0	0
No data	3	5	2	1	1	0	0
Nausea							
0	20 (83.3%)	16 (76.2%)	15 (65.2%)	8 (66.7%)	3 (60%)	4 (80%)	0
1	3 (12.5%)	1 (4.8%)	5 (21.7%)	1 (8.3%)	1 (20%)	1 (20%)	0
2	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0	1 (8.3%)	0	0	0
3	0	2 (9.5%)	2 (8.7%)	1 (8.3%)	1 (20%)	0	1 (100%)
4	0	0	1 (4.3%)	1 (8.3%)	0	0	0
No data	3	6	2	2	1	0	0

Numbers of patients in each STAS-J score are shown.

Fig. 1-2にオピオイド鎮痛薬 (定時鎮痛薬とレスキュー薬の両方) のモルヒネ換算した1日総投与量の変化を示した。1回目から3回目までの、データが欠落していない24名の患者データを用いて1日総投与量を比較したところ、1回目と3回目 ($p = 0.010$)、2回目と3回目 ($p = 0.002$) で有意な差がみられ、オピオイド鎮痛薬の1日総投与量は日数の経過とともに増加する傾向があり、痛みを抑えるためには投与量を増やす必要があることを示唆している。4回目以降も1日総投与量は増加傾向がみられた。

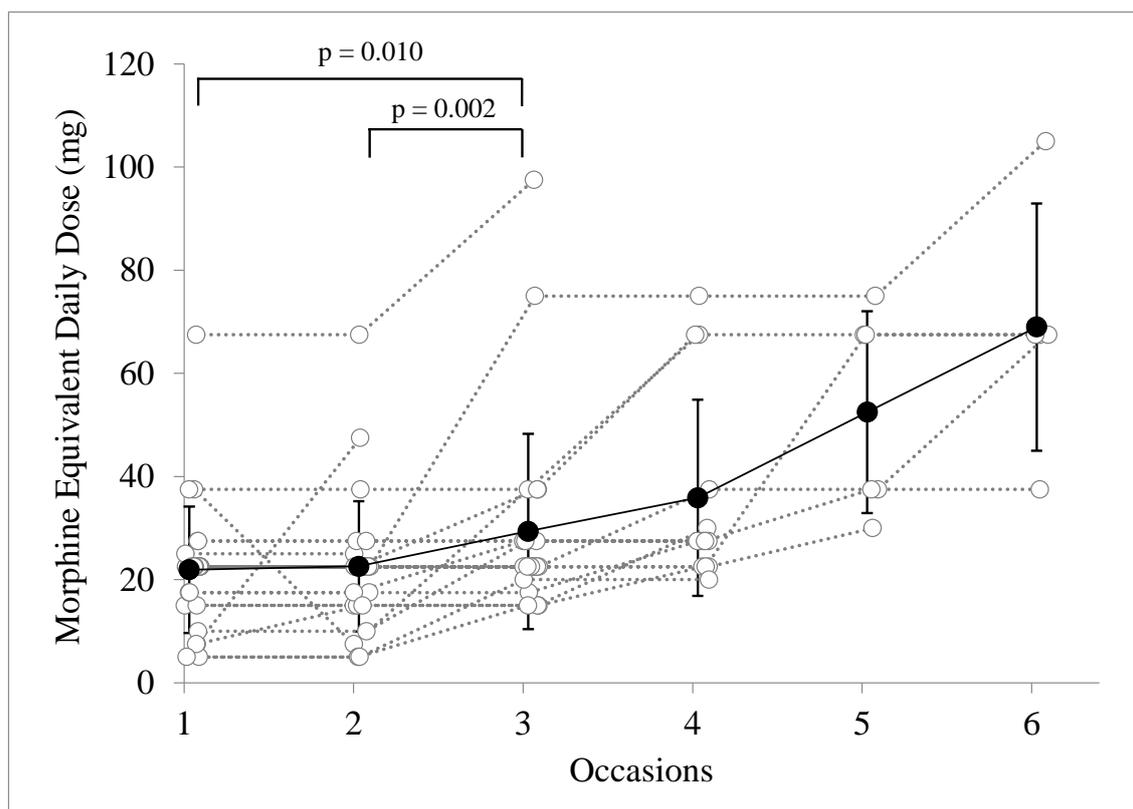


Fig. 1-2 Plot of morphine-equivalent daily doses presented as mean and standard deviations (black symbols) and those in individual patients (gray symbols) during pharmacists' intervention

The p-values represent the significant differences of the mean values between occasions 1 and 3 ($p = 0.010$), and occasions 2 and 3 ($p = 0.002$).

Yamada M, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, 2018, 41, 858-863. Fig 1 より引用

3.3 薬剤師の提案内容の種類と医師の受け入れ率

のべ 105 回の患者に対する薬剤師面談のうち、面談後に診察がない初回面談時 (27 回) と電話介入時 (27 回) を除いた 51 回の診察前薬剤師面談の中で 48 件 (94.1%) の処方提案をした。その内容を Table 1-5 にまとめた。担当医師はこれらの提案事項のうちの 85.4% (41/48) を受け入れた。

薬剤師からの処方提案が受け入れられなかったケースについて、その後の転帰を Table 1-6 に整理した。オピオイドの増量を提案して受け入れられなかった 3 例のうち 1 例は、次回外来時の再提案が受け入れられ、また他の 2 例は入院となったため、その後は外来での薬剤師の関与は行わなかった。

他の 4 例については、レスキュー薬、鎮痛補助薬、下剤、胃薬 (吐き気止め) の追加を提案したが、表のとおり次回外来時に受け入れ、または入院あるいは症状緩和による受け入れ不要との判断がなされた。

Table 1-5 Types of pharmacist recommendations and rates of acceptance by physicians

Type of recommendation*	No. of recommendations	Acceptance rates
Total number of recommendations	48	41/48 (85.4%)
Change dose	25	22/25 (88.0%)
Opioid	20	17/20 (85.0%)
ATC	19	16/19 (84.2%)
PRN	1	1/1 (100%)
Laxative	5	5/5 (100%)
Change medication	1	1/1 (100%)
Initiate new medication	17	13/17 (76.5%)
Analgesic	7	5/7 (71.4%)
Laxative	5	4/5 (80.0%)
Antiemetic	3	2/3 (66.7%)
Others	2	2/2 (100%)
Stop existing medication	3	3/3
Others	2	2/2

*Two or more items were reported in some patients.

ATC, around the clock; PRN, pro re nata (as needed).

Yamada M, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **2018**, 41, 858-863. Table 4 より引用

Table 1-6 Details of unacceptable recommendations

Case	Type of recommendation / Details	Outcome
1	Change dose / Increase opioid dose	Not accepted at that time but accepted at next visit
2	Change dose / Increase opioid dose	Not accepted and no more consultation because the patient was hospitalized
3	Change dose / Increase opioid dose	Not accepted and no more consultation because the patient was hospitalized
4	Initiate new medication / Add analgesic when needed (PRN)	Not accepted at that time but accepted at next visit
5	Initiate new medication / Add analgesic adjuvant	Not accepted and no more consultation because the patient was hospitalized
6	Initiate new medication / Add osmotic laxative	Not accepted at that time but accepted at next visit
7	Initiate new medication / Add antiemetic (stomach medicine)	Not accepted because symptom disappeared

4. 考察

一般に病状の進行・経過により痛みが悪化していくと想定されるが、本研究において診察前薬剤師面談を受けた外来がん疼痛患者の痛みはオピオイド鎮痛薬の増量等の対応により悪化せず、またその過程で副作用が悪化することもなかった。この結果は、「診察前薬剤師面談」による継続的な薬剤師介入が、良好な疼痛・副作用マネジメントを可能にすることを示唆するものである。

今回は、先に報告した導入時の説明、次回受診までの電話による患者教育にとどまる薬剤師介入だけでなく、継続的に疼痛・副作用評価を行い、診察前に処方提案を行う薬剤師介入を実施したが、これらは疼痛の軽減と副作用コントロールにつながったと考える。

がんに関連した痛みのある患者を対象にした医療者の介入の調査では、基本的な痛みの伝え方に関するビデオ視聴、痛みとその他の症状の評価と、看護師による患者の質問に応じる介入により、対象群に比べ介入群ではオピオイド鎮痛薬の1日平均使用量が増加し、痛みの平均値も軽減したと報告されている²⁷。医療者による痛みへの介入がオピオイド鎮痛薬の用量調節の重要な要素であり、本研究では薬剤師による介入がオピオイド鎮痛薬の用量調節と疼痛マネジメントに影響を与えたと考えられる。

51回の診察前薬剤師面談の中で、薬剤師が疼痛・副作用マネジメント不良と評価した48件(94.1%)では、オピオイド鎮痛薬の増量または代わりとなるオピオイド鎮痛薬や副作用対策の処方を提案し、医師は約90%の割合でこれらの提案を受け入れた。他の論文においても薬剤師による処方提案に対する医師や医療チームの受け入れ率は高いと報告されており⁴²⁻⁴⁴、同様の結果を示すことができた。このような高い受け入れ率を維持するためには、医師と薬剤師との効果的なコミュニケーション、また患者の痛みと副作用のスコアに基づいた提案が重要と考える。

多くの患者の疼痛が軽減もしくは悪化することなく経過する一方で、介入回毎に最大の痛みスコアが悪化した患者が1名認められた。その理由のひとつには、外来でオピオイド鎮痛薬を導入するため、開始時の処方量が少なかったことが推察される。初回開始量として疼痛の強度に応じて中等量を採用することも必要かもしれない。

本調査において、便秘、吐き気の症状はオピオイド導入時と比較して悪化することなく経過した。オピオイド誘発性の副作用は通常、導入時または増量とともに悪化するため、薬剤師は介入中、特に便秘、吐き気の症状を注意深く確認し、適切な薬剤の使用を推奨するなど、セルフマネジメントの方法についても患者に説明を行った。これは、丁寧に継続的な面談とカウンセリングが副作用を評価するための効果的なマネジメントツールとなることを示唆している。しかしながら、便秘を評価するためには患者の食事摂取量について聞き取りすることも重要であるが、本研究の面談の際には実施できていなかった。

便秘、吐き気同様に眠気とせん妄の評価も行ったが、導入時から変化なく経過した。オピオイド鎮痛薬の副作用として眠気は、便秘や吐き気と共に代表的な症状であり、その他の副作用同様オピオイ

ド鎮痛薬導入時や増量時に起こるが、今回の対象患者のようにオピオイド鎮痛薬の少量から開始・段階的に増量される場合は起こらない可能性もあり、この点についてはさらなる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。ひとつめは、得られたデータが前向き観察研究としてがんへの日常的な薬剤師業務の中で得られたものであり、倫理的な配慮から無治療の対照群を設定し比較することはできなかった。また、今回の調査対象は外科、乳腺外科および呼吸器科の患者がほとんどであり、患者背景に偏りがあつた可能性がある。さらに、薬剤師が介入しているものの医師も診察を行っているため、厳密に薬剤師のみによる効果と言えない可能性がある。最後に、NRS をはじめとする患者の評価は、時に体調面、心理面、理解度の面から聴取できないこともあり欠損が生じたため、測定結果にバイアスを生じている可能性がある。

このような限界を考慮した上でも、がん疼痛患者の緩和ケアの手法のひとつとして薬剤師による継続的な診察前面談の必要性が示され、今後、広く認識され、他施設でも検証を進めることが必要と考える。また、外来診療における医師の負担軽減やタスクシフトも重要な課題であるため、今後は緩和医療の領域においても PBPM (Protocol Based Pharmacotherapy Management) のように医師と薬剤師の協働による評価も必要である。

5. 小括

本研究では、医師の診察前の薬剤師面談の中でNRSを使用した疼痛評価、およびSTAS-Jを使用したオピオイド鎮痛薬の副作用の評価を実施し、医師への具体的な処方提案と患者への副作用対策の処方を使用したセルフマネジメントの方法の説明を行い、その薬剤師介入の疼痛・副作用マネジメントの効果を検証した。

オピオイド鎮痛薬導入時から継続的に薬剤師が介入し、外来通院期間中に鎮痛薬等に関する具体的な提案を積極的に行っていくことで疼痛マネジメントが良好となり、かつ適切にオピオイド鎮痛薬を増量していく中でも副作用マネジメントが達成できることを示し、薬剤師の介入の意義を示した。

これまでがん薬物療法における薬剤師介入の意義は報告されてきたが、緩和薬物療法・緩和ケアの領域においても同様に、薬剤師による疼痛・副作用評価とそれに基づく処方提案、患者説明が外来緩和ケアの一旦を担っていくことが示唆された。今後は、薬剤師面談による効果的な疼痛・副作用マネジメントの方法と薬剤師の介入がどのようにQOLへ貢献しているのか、また薬剤師面談をより効果的なものとするための、評価方法とマネジメント方法の改善について追求していく必要がある。

第2章 がん疼痛患者の痛みの強度と QOL スコア値との関係性

1. 緒言

がん患者は、さまざまな身体的および心理的症状を定期的に経験しており、痛みは最も頻繁で苦痛を伴う症状の1つである^{45, 46}。さらにがん疼痛は、患者の生活の質 (QOL) に深刻な影響を与える可能性がある^{47, 48}。がん化学療法をはじめとする薬学的ケアの様々な場面は入院から外来へとシフトしており、化学療法 (抗がん剤治療) を受けているがん患者や疼痛治療に対してオピオイド鎮痛薬を処方されている外来がん患者の数は増加している⁴⁹。いくつかの研究では、外来がん患者の27%⁵⁰、または60%^{51, 52}で痛みの症状があるとされている。しかしながら残念なことに、外来がん疼痛患者の65%で疼痛マネジメントが不十分であることも報告されている⁴⁷。従って、痛みの適切な評価は疼痛マネジメントと QOL の改善の両方に必要不可欠であると言える。

このように患者が痛みをどのようにとらえ、その結果どのような行動をしているのかといったところまで正しく評価する必要があるものの、痛みは常に本人にしか感じられない主観的な感覚であり、医療者が患者の痛みの症状を定量化することが難しいため、臨床現場においても痛みの強さを客観的に評価できるようにさまざまな評価尺度が開発されている⁵³。これらの評価尺度は、特にオピオイド鎮痛薬が処方されているがん患者において、増量やオピオイドスイッチングなどの疼痛マネジメントのために必要となる。

患者から直接報告された測定値である患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome, PRO) は、痛みの重症度など患者の自覚症状を医療者が理解するための優れたツールとされている⁵⁴。PRO スケールのひとつであり本邦でも広く汎用される数値評価スケール (NRS) は、患者が現在の痛みについて該当する強度を0から10のスコア値を用いて口頭で評価するために用いられる⁵⁵。

NRS は現在の痛みの強さを評価するのには役立つものの、痛みの複雑な原因と結果を評価するためには、並行してさまざまなツールを利用した上での測定とアセスメントが必要であるとも報告されている⁵⁶。筆者らは既に、オピオイド鎮痛薬が処方されている外来がん患者に NRS を使用し、面談と電話による薬剤師介入を継続的に行うことで良好な疼痛マネジメントが可能となることを報告し⁵⁷、本論文の第1章にも示した。しかしながらこの薬剤師介入の研究は、疼痛や副作用マネジメントに対する薬剤師介入の効果を検証した研究であり、痛み (NRS) と患者の QOL との関係にまでは焦点を当ておらず、これら痛みスコア値と QOL スコア値とがどのような関係にあるのか、また疼痛マネジメントが実際に QOL の向上に貢献できているのかは明らかにはできていない。

痛みの症状が患者によってどのような方法で自己評価・報告されたかに関係なく、医療者による疼痛評価と患者からの直接の評価である患者報告アウトカム (PRO) に乖離がある、患者報告アウトカム (PRO) の方が疼痛マネジメントにより効果的である、という報告がなされている^{58, 59}。しかしながら、緩和領域における患者報告アウトカム (PRO) は先に述べた NRS 以外にも Visual Analogue Scale

(VAS)、Verbal Rating Scale (VRS)、Face Rating Scale (FRS)、神経障害性疼痛の評価尺度である McGill Pain Questionnaire、日本版 Pain Detect など複数あるが、これらの疼痛に関する評価尺度と QOL の関係についてはいまだ十分には調査されていない。

そこで筆者らは、NRS および緩和領域で用いられる QOL スコア (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C15-PAL)⁶⁰それぞれで得られる値の関係性を調べることにより、疼痛マネジメントをより充実させるためにこれらの評価尺度を使用することの有用性を確認し、2 種類の評価尺度の関係が、疼痛パターン、特に持続痛および突出痛の有無によってどのような値をとるかについて評価することで新たな知見を得たいと考えた。

本研究では、(1) 疼痛評価のための NRS および QLQ-C15-PAL スコアの相関性をみることで両者の評価値の関係を調査し、(2) さらに、さまざまな疼痛パターンとの関係を評価することで持続痛や突出痛と NRS、QLQ-C15-PAL スコア値との関連を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2.1 対象患者

今回実施した研究は、当病院において薬剤師による外来がん患者に対する診察前面談（薬剤師介入）中に業務の一環として行った前向き観察研究である。患者の同意を明確に確認するために、薬剤師が本研究の目的を説明した後に各患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。薬剤師の介入は、患者が医師の診察を受ける前に薬学的ケアの一環として実施した。

既に第1章で記述した方法と同様に⁵⁷、薬剤師による介入は外来患者が診察のために病院を訪れるたびに面談、または電話介入を通じて継続的に実施した。研究対象となった患者は全員、2014年10月から2017年3月まで当院でがん疼痛治療のためにオピオイド鎮痛薬の処方を受けた外来患者であり、除外基準は、認知障害のために患者が質問票に回答できなかった場合とした。本研究は、野江病院（2014年9月30日に承認）および京都薬科大学（No.20-17-06）の倫理委員会によって承認され、研究期間は各倫理委員会の承認を得て適切に延長した。

2.2 QOL 評価方法

すべての評価は、同日に実施された医師の診察前の継続的薬剤師面談において適格基準に合致した患者から取得したデータを用いて実施した。患者は、薬剤師面談の前に10領域15項目からなる自己報告ツールであるEORTC QLQ-C15-PAL⁶⁰の日本語版（Fig. 2-1）にそれぞれのスコア値を記入した。

この自己報告ツールは、身体機能（physical functioning, PF：Q1. 歩行状態、Q2. 生活状態、Q3. 日常生活の活動の独立性の3項目の和）、感情機能（emotional functioning, EF：「Q13. 緊張した気分でしたか（緊張）」と「Q14. 落ち込んだ気分でしたか（抑うつ）」2項目の和）、Q4. 呼吸困難（dyspnea, DY）、痛み（pain, PA：患者の痛みに関するQOLを評価する2項目、「Q5. 痛みがあるか」「Q12. 痛みが日々の活動の妨げになるか」の和）、Q6. 不眠（sleepless, SL）、Q8. 食欲不振（appetite loss, AP）、Q10. 便秘（constipation, CO）、倦怠感（fatigue, FA：倦怠感に関するQOLを評価する2項目、「Q7. 体力が弱くなったと感じたか（衰弱）」「Q11. 疲れていましたか（疲労）」の和）、Q9. 吐き気および嘔吐（nausea and vomiting, NV）、Q15. 全般的なQOL（global QOL）から成る。

患者は過去7日間の状態を振り返り、これらの2つの機能スケールと7つの症状スケールを4段階で評価し（1=まったくない、2=少しある、3=多い、4=とても多い）、全般的なQOLについては7段階評価（1=とても悪い～7=とてもよい）で回答した。すべての質問項目は既に報告されている方法^{61,62}に従い0～100のスコア値に変換して用いた。変換方法をAppendix Table 1に示した。

2.3 疼痛評価方法

患者がQLQ-C15-PALの記載を完了した後、薬剤師はQLQ-C15-PALの影響を受けないようにする目的で患者の記載は参照せず、1日のうちの3つの痛みの強度（worst「最大」、average「平均」、least

「最小」の痛み) について0~10の11段階のNRSで評価した。面談を担当した薬剤師は、さらに同じ患者に対し持続痛と突出痛の有無によって分類した4種の痛みのパターン ((a) 痛みがない、(b) 1日に数回突出痛がある、(c) 1日に持続痛と突出痛がある、(d) 1日を通して持続痛がある、について確認した。

患者の性別、年齢、performance status (PS)、がん種、オピオイド鎮痛薬の種類、オピオイド鎮痛薬の定時鎮痛薬の投与量、突出痛のためのレスキュー薬の投与量、および併用された鎮痛薬などのその他のデータについては電子カルテから抽出した。PSを用いて評価した全身状態は、0; まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。1; 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。2; 歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。3; 限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。4; まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。の5段階に分類した⁶³。

Fig. 2-1 Questionnaires of EORTC QLQ-C15-PAL (version 1)

私達は、あなたとあなたの健康状態について関心をもっています。あなたの状態にもっともよく当てはまる番号一つを○で囲み、全設問にお答えください。「正しい」答えや「誤った」答え、といったものはありません。なお、お答え頂いた内容については秘密厳守とさせていただきます。

あなたの名前の頭文字を書いてください。 姓：____ 名：_____
 あなたの生年月日を書いてください。 19__年（明・大・昭・平__年）__月__日生
 今日の日付を書いてください。 20__年（平成__年）__月__日

1. まったくない 2. 少しある 3. 多い 4. とても多い

1. 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。 1. 2. 3. 4.
2. 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。 1. 2. 3. 4.
3. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、便所に行くことに人の手を借りる必要はありますか。 1. 2. 3. 4.

この一週間について 1. まったくない 2. 少しある 3. 多い 4. とても多い

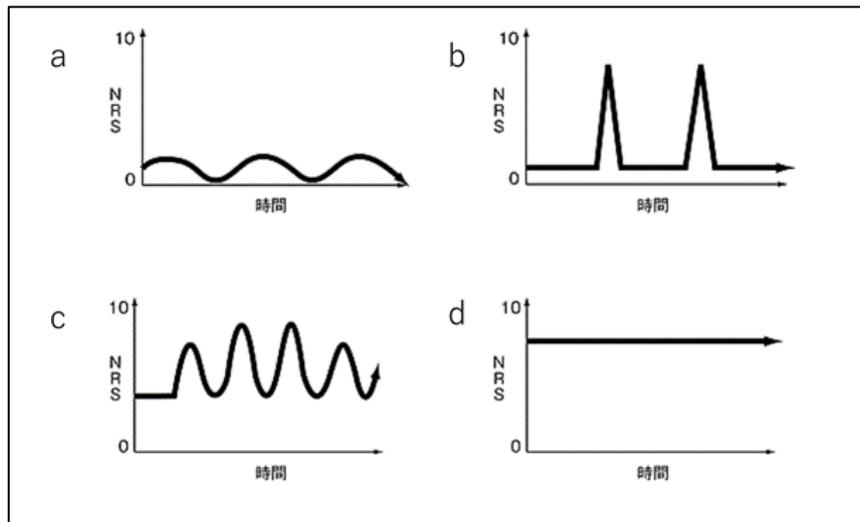
4. 息切れがありましたか。 1. 2. 3. 4.
5. 痛みがありましたか。 1. 2. 3. 4.
6. 睡眠に支障がありましたか。 1. 2. 3. 4.
7. 体力が弱くなったと感じましたか。 1. 2. 3. 4.
8. 食欲がないと感じましたか。 1. 2. 3. 4.
9. 吐き気がありましたか。 1. 2. 3. 4.
10. 便秘がありましたか。 1. 2. 3. 4.
11. 疲れていましたか。 1. 2. 3. 4.
12. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。 1. 2. 3. 4.
13. 緊張した気分でしたか。 1. 2. 3. 4.
14. 落ち込んだ気分でしたか。 1. 2. 3. 4.

次の質問では、1 から 7 の数字のうち、あなたにもっともよく当てはまる数字を○で囲んでください。

15. この一週間、あなたの全体的な生活内容は質的にどの程度だったでしょうか。
 とても悪い 1 2 3 4 5 6 7 とてもよい

K. Miyazaki et al., Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL), *Qual. Life Res.*, **2012**, 21, 335-340. より引用

Fig. 2-2 持続痛と突出痛の有無のよって分類する痛みのパターン



日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会編「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020」より引用

2.4 統計解析

NRS および QLQ-C15-PAL の各スコア値は平均値および標準偏差 (SD) で示した。NRS スコアと QLQ-C15-PAL スコアの間の相関性は、各患者で得られたデータ数のばらつきによる影響をなくすため、1 回目介入時の薬剤師面談時のデータのみについてスピアマンの順位相関係数 (ρ) を用いて評価した。このとき、相関係数については既報⁶⁴ にもとづき < 0.30 の場合には「弱い相関」、 $0.30 \sim 0.50$ では「中程度の相関」、 > 0.5 では「強い相関」があると表現した。

前章でも用いた最大、平均、最小の各痛みの強さ (worst pain, average pain, least pain) に関するそれぞれの NRS スコア値と QLQ-C15-PAL で得られた痛みに関する PA スコア値との関係をプロットし、さらにこのとき痛みの 4 種のパターン別に記号を区別した。データは Microsoft Excel を使用して集計し、統計解析には Bell Curve (Social Survey Research Information Co., Ltd.) を使用した。統計的評価の際の有意水準は 0.05 または 0.01 とした。

3. 結果

3.1 患者背景

研究期間中、診察前面談を実施した患者は 113 名であったが、時間的制約の点から QLQ-C15-PAL の取得が出来なかった患者 73 名を除外し 40 名の患者からデータを取得した。調査期間中外来患者はひとりあたり 1–20 回の薬剤師面談を受け、のべ 222 件の薬剤師面談を実施した。オピオイド鎮痛薬を処方されているがん疼痛患者 40 名の患者背景を Table 2-1 に示した。

患者の 50% は男性、年齢の中央値は 67 歳、がん種は、大腸がん (32.5%、13/40)、乳がん (20.0%、8/40)、肺がん (15.0%、6/40)、および胃がん (12.5%、5/40) であった。ほとんどの患者 (92.5%、37/40) の PS は 0 (まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。) または 1 (肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。) であり、完全にベッド上で過ごす PS 4 の患者はいなかった。これは外来通院可能である患者であることが要因であると考えられる。最も多く投与されたオピオイド鎮痛薬は徐放性オキシコドン製剤 (65.0%、26/40) であったが、5 名の患者は疼痛マネジメントに定時鎮痛薬 (around the clock, ATC) の投与を必要としなかった。

Table 2-1 Basic patients' characteristics

Number of patients	40 (20 male/20 female)
Age (years, median), range (minimum–maximum)	67, 35–87
Performance status, 0/1/2/3	29/8/2/1
Cancer types	Number of patients
Colorectal	13
Breast	8
Lung	6
Gastric	5
Pancreas	3
Others (bile duct, ovarian, prostate, ureteral, thyroid)	1 each (total = 5)
Opioids	(Number of patients, and morphine equivalent daily dose (mg))
Oxycodone tablet (OxyContin®)	26* (7.5–300 mg)
Fentanyl transdermal (One Duro®)	9* (60–240 mg)
Methadone tablet (Methapain®)	1 (30 mg as methadone hydrochloride)
Not around-the-clock	5
Rescues	(Number of patients, and morphine equivalent daily dose for single use (mg))
OxyContin granules (Oxinorm®)	29 (3.75–60 mg)
Morphine solution (Opso®)	3 (5 mg)
Other analgesics	Number of patients
NSAIDs	20
Acetaminophen	9
Transformed scores of the QLQ-C15-PAL	Mean ± SD
Physical Functioning (PF)	62.9 ± 27.1
Emotional Functioning (EF)	70.7 ± 27.3
Dyspnea (DY)	21.1 ± 29.2
Pain (PA)	43.1 ± 32.8
Insomnia (SL)	31.6 ± 36.6
Appetite Loss (AP)	32.5 ± 29.6
Constipation (CO)	26.1 ± 28.3
Fatigue (FA)	46.5 ± 28.1
Nausea and Vomiting (NV)	12.0 ± 24.2
QOL	50.5 ± 26.0

Abbreviations: NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

QLQ-C15-PAL: Quality of Life Questionnaire Core 15 for Palliative Care, SD: standard deviation.

* One patient was taking oxycodone tablets and transdermal fentanyl.

3.1 NRS スコアと QLQ-C15-PAL スコアの関係性

Table 2-2 に NRS スコアと QLQ-C15-PAL スコアとの間のスピアマンの順位相関係数 (ρ) を示した。患者間の測定数 (薬剤師面談の回数) の違いによるバイアスを避けて相関係数を推定するために、各患者の初回の面談時 (1 回目介入) のデータのみを使用した。全般的 QOL スコアと痛み (PA) は、最大の痛みスコア (NRS) と有意に相関していた ($\rho = -0.36$)。最大の痛みスコア (NRS) と他の QLQ-C15-PAL スコアとの相関については倦怠感 (FA) ($\rho = 0.51$) に強い相関があり、感情機能 (EF) ($\rho = -0.46$)、不眠 (SL) ($\rho = 0.38$)、身体機能 (PF) ($\rho = -0.33$) に中程度の相関がみられた。平均および最小の痛みスコアについて他の有意な相関は見られなかった。

Table 2-2 Correlation between NRS and QLQ-C15-PAL (n = 40)

	Least Pain		Average Pain		Worst Pain	
	ρ	<i>p</i> -value	ρ	<i>p</i> -value	ρ	<i>p</i> -value
PF	-0.06	0.746	-0.24	0.252	-0.33	0.043 *
EF	-0.26	0.132	-0.32	0.119	-0.46	0.006 **
DY	0.17	0.311	0.15	0.490	0.14	0.424
PA	0.20	0.259	0.47	0.020*	0.71	<0.001 **
SL	-0.01	0.941	0.08	0.708	0.38	0.020 *
AP	0.11	0.537	-0.09	0.681	0.02	0.894
CO	-0.05	0.756	0.10	0.633	0.21	0.216
FA	0.24	0.176	0.35	0.092	0.51	0.002 **
NV	-0.04	0.794	0.05	0.799	0.26	0.117
QOL	-0.27	0.120	-0.36	0.078	-0.36	0.031*

Only data of the first visit for each patient were used.

ρ : Spearman's correlation coefficient.

Abbreviations: PF: physical functioning, EF: emotional functioning, DY: dyspnea; PA: pain,

SL: insomnia, AP: appetite loss, CO: constipation, FA: fatigue, NV: nausea and vomiting.

PA: pain score based on two items of presence of pain and interference with activity by pain.

Statistically significant *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

Matsumura C, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **2021**, 44, 357-362. Table 2 より引用

3.2 面談中に得られた NRS スコア値、QLQ-C15-PAL と疼痛パターン

Table 2-3 に 222 件の薬剤師の面談中に得られた疼痛スコアについて、NRS および QLQ-C15-PAL の値と疼痛パターンとを整理した。初回の面談 (1 回目介入) 時のデータ (n = 40) と 222 件すべての面談時のデータ (n = 222) の両方について記載した。最大の痛みスコア (NRS) の平均は 4.2 (SD: 2.9) であったが、最大の痛みスコア (NRS) が 4 よりも大きい (即ち「中程度の痛み」²¹⁾) ケースは面談件数のうちの約 50% (106/222) で報告された。また、QLQ-C15-PAL の PA に関する評価値の平均値は 30.6 (SD: 23.3) であった。

220 件の痛みパターン測定値 (2 点欠損) のうち最も多く報告された痛みのパターンはパターン b (1 日に数回発生する突出痛 ; 52.7%、116/220) であり、次にパターン a (痛みがない ; 30.0%、66/220) 、パターン c (持続痛と突出痛 ; 10.5%、23/220)、パターン d (持続痛 ; 6.8%、15/220) であった。

突出痛があるパターン (b) または (c) は、初回面談時に 76.3% (29/38) 、全面談時では 63.1% (139/220) であった。持続痛があるパターン (c) または (d) は、初回面談時 31.6% (12/38) 、全面談時では 17.2% (38/220) と減少がみられた。

パターン (a) は、初回面談時に 15.8% (6/38) であったが、全面談時では 30.0% に増加した。

3.3 NRS スコア値と PA スコア値の関係性

Fig. 2-3 に 1 回目介入時のデータ、およびすべてのデータについて、痛みに関する NRS、QLQ-C15-PAL の PA 項目、痛みのパターンとの関係をプロットした。

グラフは、最大、平均、最小の痛みスコア (NRS) の種類別に、NRS と QLQ-C15-PAL の PA 項目で得られたそれぞれのスコア値とこのときの痛みのパターンを示している。また、痛みのパターンは種類によって記号を区別した。なお、グラフは同じスコア値での重なりを避けるため少しずらしてプロットした。

初回時のデータ、全 222 件でのデータはほぼ同様のパターンを示し、最大の痛みスコア (NRS) と QLQ-C15-PAL の PA スコア値との関係については、PA が 40 未満と 60 以上で傾向の違いが見られた。

PA が 40 未満の場合、(a) 痛みがない、(b) 1 日に数回突出痛がある、(c) 1 日に持続痛と突出痛がある、(d) 1 日を通して持続痛がある、の 4 パターン全てが報告された。また、最大の痛みスコア (NRS) は、0 から 10 の範囲で大きく変動することが示された。

対照的に PA スコアが 60 を超えると、痛みのパターン (b)、(c)、または (d) の 3 パターンが報告され、特に突出痛がある (b) または (c) が多く、最大の痛みスコア (NRS) は全て 5 以上の値 (中程度の痛み) と報告された。

最小の痛みスコア (NRS) と PA スコア値の関係では、PA スコアに関係なく痛みのパターンが (b) の場合、最小の痛みスコア (NRS) は 0 または 1 を示した。一方痛みのパターンが (d) の場合、最小の痛みスコア (NRS) は 4 以上を示した。

Table 2-3 Summary of the pain scores during all pharmacist consultations

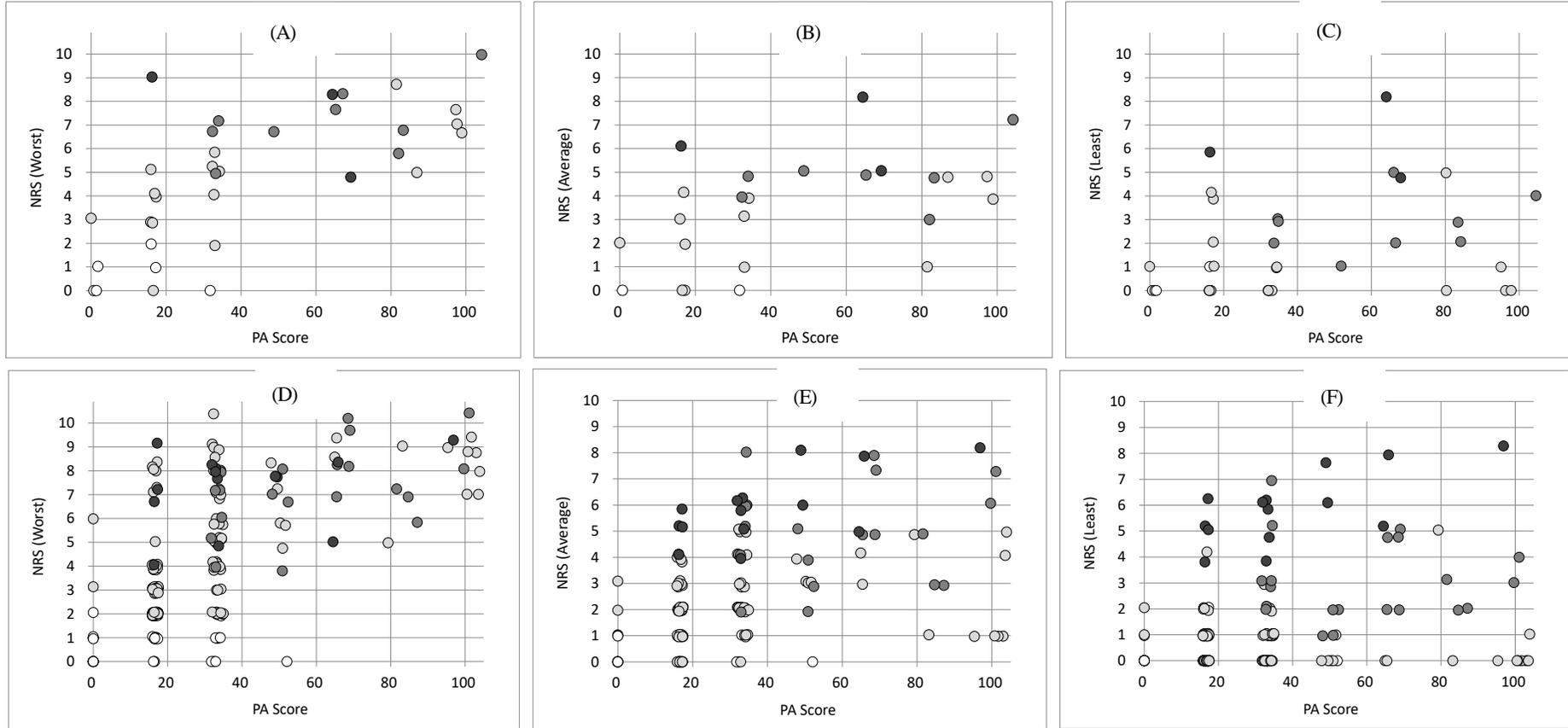
Items	First Visits' Data		All Data	
	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD
NRS (range: 0–10)				
Worst pain	0–10	4.9 ± 3.0	0–10	4.2 ± 2.9
Average pain	0–8	3.5 ± 2.4	0–8	2.7 ± 2.1
Least pain	0–8	1.8 ± 2.1	0–8	1.2 ± 1.8
QLQ-C15-PAL				
PA	0–100	42.8 ± 32.2	0–100	30.6 ± 23.3
Pattern of pain	(n=38) ^a		(n=220) ^a	
(a) No pain	6		66	
(b) Breakthrough pain several times in a day	20		116	
(c) Baseline pain and breakthrough pain in a day	9		23	
(d) Baseline pain all day	3		15	

^aPain pattern data were missing for two patients.

Abbreviations: NRS: Numerical Rating Scale, QLQ-C15-PAL: Quality of Life Questionnaire Core 15 for Palliative Care, PA: pain score based on two items of presence of pain and interference with activity by pain, SD: standard deviation.

Matsumura C, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **2021**, 44, 357-362. Table 3 より引用

Fig. 2-3 Individual plots of the scores for data of the first visit ((A) – (C)) and all data ((D) – (F)) of the worst, average and least pain scores of the NRS relative to Pain scores (PA) in QLQ-C15-PAL.



For data of the first visit; (A) worst pain vs. PA, (B) average pain vs. PA, (C) least pain vs. PA. For all data; (D) worst pain vs. PA, (E) average pain vs. PA, (F) least pain vs. PA.

Different colors were used to indicate each type of pain: white - no pain (pattern a); light gray - breakthrough cancer pain occurring several times per day (pattern b); gray - baseline breakthrough cancer pain in the same day (pattern c); and black - baseline pain throughout the day (pattern d).

NRS: Numerical Rating Scale; QLQ-C15-PAL, Quality of Life Questionnaire Core 15 for Palliative Care. PA: pain score based on the items of presence of pain and interference with activity by pain.

Matsumura C, et al. *Biol. Pharm. Bull.*, **2021**, 44, 357-362. Fig.1 より引用

4. 考察

本章では、オピオイド鎮痛薬の処方を受けている外来がん患者の痛みと QOL の関係について検討した。患者は QLQ-C15-PAL の調査内容を記載した上で NRS を使用して 3 種の痛み (最大、平均、最小の痛み) と痛みのパターンを報告し、これらの関係性を評価したところ特に 1 日の最大の痛みスコア (NRS) が全般的 QOL に相関していることが示された。このことは、1 日の最大の痛みスコア (NRS) を低下させることで患者の QOL を向上させることができることを示唆する。例えば、レスキュー薬を使用することは最大の痛みスコア (NRS) を低下させる効果的な手段になり得る可能性がある。

進行がん患者の最も一般的な 3 つの症状である痛み、倦怠感、食欲不振は、患者の QOL スコアと有意に関連していることが報告されている^{42, 43}。また他にも、倦怠感が進行がん患者の QOL に強く影響することが示されている⁶⁵。我々の調査でも、最大の痛みスコアは、身体機能 PF ($\rho = -0.33$) だけでなく感情機能 EF ($\rho = -0.46$) とも相関しており、かつ倦怠感や不眠症などの苦痛症状と有意な相関関係を示した。これらの結果は、1 日の最大の痛みスコアを下げることで身体機能だけでなく感情機能も改善でき、かつ QOL に影響を与える倦怠感を改善する可能性を示唆するものである。

さらに今回、痛みに関する評価項目である持続痛と突出痛の有無を考慮した痛みのパターン、NRS と QOL を評価する QLQ-C15-PAL の PA の関連についても調査した。より低い PA スコア ($PA < 40$) では、良好な体調を示すと報告されている⁶⁶。また、Davies らは、突出痛が QOL に重大な悪影響を及ぼすと報告している⁶⁷。今回の調査では、PA が 40 未満の場合と PA が 60 より高い場合で、痛みのパターンと最大の痛みスコア (NRS) に異なる傾向が示された。

PA が 40 未満では、NRS は 0 から 10 で大きく変動し、NRS が大きくなるにつれて突出痛があるパターンを訴える患者が多く見受けられた。PA が 60 より高い場合には最大の痛みスコア (NRS) は 5 以上であった。痛みのパターンは、PA が 60 より高い場合では特に突出痛を訴える患者が多く、突出痛の頻度や強度などの出現方法によって PA に与える影響が大きく異なる可能性が考えられた。

今回、NRS と痛みのパターンに加え、QLQ-C15-PAL を用いて QOL (PA) の評価を行い、それぞれの評価結果を比較することで、NRS、痛みのパターン、PA のそれぞれの結果を総合的に評価することにより適切な患者ケアを行うことが出来ると考えられる。医療者は、最大の痛みスコア (NRS)、PA、痛みのパターンから、突出痛を有する患者の疼痛マネジメントの緊急性、使用しているレスキュー薬の効果などを確認することができるため、NRS、痛みのパターン、および QLQ-C15-PAL スコアを組み合わせることでより適切な疼痛マネジメントが可能になると考える。

本研究にはいくつかの研究限界がある。ひとつめは、得られたデータが前向き観察研究としてがん患者への日常的な薬剤師業務の中で得られたものであり、倫理的な配慮から薬剤師面談を実施しない対照群を設定し比較することはできず、患者状態が悪化することもあり得る日常診療の中での調査であることより、経時的な患者 QOL の変化など証明することは困難であった。

今回得られたデータは、単一の病院で作成された比較的小規模な患者から得られたもので特に外科、乳腺外科、および呼吸器科に通院する外来がん患者から得られたデータに限定されているためバイアスが含まれる可能性がある。また今回、痛みのパターンに用いた評価手法は、緩和医療学会が推奨しているスケールであるが、必ずしも普遍的に用いられているものではなく、今後多職種とも連携してよりよい評価方法を継続して検討すべきである。

さらに、当院で実施している薬剤師面談は、患者が来院後に様々な検査を実施した後から医師の診察までの時間の空き時間を活用して実施しており、時間的な制約から QLQ-C15-PAL アンケート調査の実施が難しい患者が多かった。今後は、薬剤師外来も予約制にするなどの工夫が必要である。

これらの限界を考慮した上でも、本研究で明らかにした痛みスコア値と QOL スコア値との関係性を通じて、さらになん患者の QOL に関する研究を進めることが重要である。

5. 小括

本研究では、外来がん疼痛患者への薬剤師面談で従来の NRS と痛みのパターンに加えて QLQ-C15-PAL の計3種類の評価ツールを用いて患者状態の把握を行った。同時に取得したそれぞれのデータを比較し関係性を調査することで、最大の痛みスコア (NRS) が QLQ-C15-PAL の全般的 QOL、身体的 (PF) および感情的機能 (EF) に相関していることがわかった。

また、QLQ-C15-PAL の痛み (PA) が 40 未満の場合と 60 より高い場合の痛みのパターンと最大の痛みスコア (NRS) の傾向より、突出痛の頻度と強度が PA に影響を与える可能性が示唆された。このことから、突出痛を和らげることは、最大の痛みスコア (NRS) を低下させる可能性があり、がん性疼痛緩和のためにオピオイド鎮痛薬の処方を受けている患者の QOL を改善するための重要な手段となると考えられる。

さらに、これらの NRS や痛みのパターン、QLQ-C15-PAL を用いた QOL の確認といった様々な評価方法を組み合わせて用いることにより、患者状態の詳細な把握が可能になり、よりよい疼痛マネジメントにつながるといえる。

緩和ケアとは、疼痛マネジメントのみではなく、その最終目標は QOL の改善である。今回の調査において、QOL 向上における NRS の低下の重要性を確認できたので、薬剤師面談を通じてさらに効果的な疼痛マネジメントの方法について検討していく必要がある。

総括

本研究では、筆者が勤務する病院において通常業務の一環として行っている診察前薬剤師面談（薬剤師外来）における継続的な薬剤師介入の効果および意義を明らかにすることを目的に、薬剤師面談で得られる疼痛評価スコア値、副作用の程度を評価し、がん疼痛が患者の QOL に与える影響について前向き観察研究を行った。

薬剤師は面談時に NRS を用いて疼痛評価を行い、痛みの性質や痛みの強さに応じてオピオイド鎮痛薬の増量やその他の鎮痛薬の追加等の処方提案を行う。薬剤師が継続的に面談を実施することで、1 日の最大の痛みスコアの NRS が 7-10 といった強度な痛みを訴えた患者数は減少し疼痛を緩和することができた。また、オピオイド誘発性副作用である吐き気、便秘においては、STAS-J を用いた症状の聞き取りを行い制吐薬や下剤の追加や変更といった処方提案を行うことで副作用の程度はオピオイド鎮痛薬を増量していく中でも増悪することはなかった。このような薬剤師による診察前面談で得た情報をもとにしたオピオイド鎮痛薬の増量、新規鎮痛薬の追加、制吐薬や下剤の追加や変更といった処方変更の提案は高い確率で医師に受け入れられた。

この結果より、外来がん疼痛患者のオピオイド鎮痛薬導入時から薬剤師が継続的に介入することで疼痛および副作用コントロールが良好になることが示唆された。さらに NRS や STAS-J のような評価ツールを用いて評価を行うことで、医師に対して薬学的視点から処方提案を行うことが可能となり、より適正な疼痛コントロールおよび副作用マネジメントが可能となることを示し、薬剤師主導で外来患者のがん疼痛マネジメントに貢献できることが示された。

次に、診察前薬剤師面談を実施する外来がん疼痛患者について、NRS を用いた疼痛評価と痛みのパターン（持続痛や突出痛の有無）の確認だけでなく緩和ケアを受けるがん患者用の短縮版 QOL 尺度である QLQ-C15-PAL を用いた QOL アンケート調査を実施した。NRS で評価する 1 日の最大、平均、最小の痛みのうち、特に最大の痛みスコアが QLQ-C15-PAL スコアにおける全般的 QOL や身体機能面 (PF)、感情面 (EF) と相関することが示され、また外来がん患者は突出痛を有することが多く、突出痛を有した場合には 1 日の最大の痛みスコア (NRS) と QLQ-C15-PAL の痛みスコア (PA) が高くなる傾向が示された。

この結果より、NRS の低下が QOL 改善に繋がるだけでなく、突出痛のマネジメントが痛みの強度の緩和と QOL 改善に寄与する可能性が示唆された。また、患者からの NRS を用いた疼痛評価と患者自身による QOL アンケート評価を組み合わせることで実施することにより、個々の患者にあった詳細な疼痛マネジメントが可能となることが示唆された。

以上のとおり第 1 章では、診察前薬剤師面談で薬剤師が介入することが疼痛緩和や副作用軽減につながり身体的苦痛の緩和に貢献できることを示した。また第 2 章では、NRS 評価と QOL の PA 評価とを組み合わせ、また痛みの種類との関係を見ることで患者状態を詳細に把握できることを示した。

これらの結果は、薬剤師がオピオイド鎮痛薬を使用中の外来がん疼痛患者に積極的に介入していくことが QOL を向上させることを示唆し、薬学的視点に基づいたアセスメントとマネジメントの重要性を示すものである。また、患者から得られる情報として痛みの強度を示す NRS の評価だけでなく痛みのパターンや QOL 評価を同時に実施することで、より適切な疼痛マネジメントを実施でき、診察前薬剤師面談が身体的苦痛の緩和を通してがん疼痛患者の QOL 向上に寄与できることが示された。

本研究で得られた結果は、薬剤師がオピオイド鎮痛薬使用中の外来がん疼痛患者に積極的に介入していくことの有用性を示し、薬学的視点に基づいたオピオイド鎮痛薬の適正使用とオピオイド誘発性副作用の適切なアセスメントとがん疼痛マネジメントの重要性を明らかにしたものであり、今後の薬剤師による緩和医療への貢献に寄与できるものとする。

APPENDIX

Table Scoring algorithms for predicting the scores on the PF, FA, NV, and EF scales from the items of the QLQ-C15-PAL

Physical functioning		Fatigue			Nausea/vomiting		Emotional functioning		
Sum of items 1-3 ^a	Predicted PF2	Responses to		Predicted FA	Response to item 9	Predicted NV	Responses to		Predicted EF
		Item 7	Item 11				Item 13	Item 14	
0	0.0	‘Not at all’	‘Not at all’	0.0	‘Not at all’	0.0	‘Not at all’	‘Not at all’	100.0
1	6.7	‘Not at all’	‘A little’	22.2	‘A little’	16.7	‘Not at all’	‘A little’	83.3
2	13.3	‘Not at all’	‘Quite a bit’	33.3	‘Quite a bit’	50.0	‘Not at all’	‘Quite a bit’	66.7
3	20.0	‘Not at all’	‘Very much’	55.6	‘Very much’	100.0	‘Not at all’	‘Very much’	50.0
4	26.7	‘A little’	‘Not at all’	22.2			‘A little’	‘Not at all’	83.3
5	33.3	‘A little’	‘A little’	33.3			‘A little’	‘A little’	66.7
6	46.7	‘A little’	‘Quite a bit’	55.6			‘A little’	‘Quite a bit’	50.0
7	60.0	‘A little’	‘Very much’	66.7			‘A little’	‘Very much’	41.7
8	73.3	‘Quite a bit’	‘Not at all’	33.3			‘Quite a bit’	‘Not at all’	66.7
9	93.3	‘Quite a bit’	‘A little’	44.4			‘Quite a bit’	‘A little’	50.0
		‘Quite a bit’	‘Quite a bit’	66.7			‘Quite a bit’	‘Quite a bit’	41.7
		‘Quite a bit’	‘Very much’	88.9			‘Quite a bit’	‘Very much’	16.7
		‘Very much’	‘Not at all’	44.4			‘Very much’	‘Not at all’	50.0
		‘Very much’	‘A little’	66.7			‘Very much’	‘A little’	41.7
		‘Very much’	‘Quite a bit’	88.9			‘Very much’	‘Quite a bit’	16.7
		‘Very much’	‘Very much’	100.0			‘Very much’	‘Very much’	0.0

a: Items 1-3 are scored; 0 = ‘Very much’, 1 = ‘Quite a bit’, 2 = ‘A little’, 3 = ‘Not at all’.

Addendum to the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual: Scoring of the EORTC QLQ-C15-PAL より引用

引用文献

1. W.E. Dager, J.M. Branch, J.H. King, R.H. White, N. A. Musallam, R.S. Quan, T.E. Albertson. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Ann. Pharmacother.* **2000**, 34, 567-572.
2. C. Boddy. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. *Pharm. World Sci.* **2001**, 23, 31-35.
3. 清水千佳子, 上野直人. M. D. Anderson Cancer Center におけるチーム医療の現状. *血液・腫瘍科*. **2004**, 49, 609-612.
4. 木幡華子, 計良貴之, 田中恒明. 薬剤師の病棟配置が薬物療法の質および医療安全に与える影響. *日本病院薬剤師会雑誌*. **2012**, 48, 173-176.
5. 船越幸代, 中村護, 山崎美保, 大野静子, 脇泰見, 松田翔平, 竹田克明, 前田頼伸. 病棟常駐薬剤師による薬剤関連インシデントの把握・検討が医療安全に及ぼす影響. *日本病院薬剤師会雑誌*. **2014**, 50, 853-857.
6. 田中恒明, 竹内昌司, 橋田亨, 小竹慶子, 内川清次, 今泉幸久. 病棟薬剤業務を推進することによる薬剤管理指導業務と薬剤関連インシデントへの影響. *日本病院薬剤師会雑誌*. **2014**, 50, 1226-1229.
7. 嶋田江理嘉, 佐藤智人, 富田隆志, 佐伯康之, 畝井浩子, 櫻下弘志, 増田有紀, 林華代, 友田江美, 木村康浩, 木平健治. 病棟常駐リーダー薬剤師の配置による薬物療法の質的向上およびインシデント報告の減少. *医療薬学*. **2014**, 40, 425-432.
8. 松本剛, 表忍, 橋本誠. 外来がん患者に対する薬剤師の服薬指導. *三菱京都病院医学総合雑誌*. **2010**, 17, 29-33.
9. 前勇太郎, 横川貴志, 川上和宜, 八木奈央, 末永光邦, 篠崎英司, 松阪諭, 水沼信之, 濱敏弘. XELOX 療法における薬剤師外来の有用性. *医療薬学*. **2011**, 37, 611-615.
10. 中島輝一, 真野泰成, 大内かおり, 佐藤大輔, 岩田杏子, 樋口安耶, 江原邦明, 加藤芳徳, 廣澤伊織, 田島正教, 土屋文人, 山田治美, 小瀧一, 旭満里子. 外来がん患者に対する薬

剤師外来の役割とその評価. *医療薬学*. **2012**, 38, 599-608.

11. 深瀬文昭, 山村恵子, 桜井恒久, 矢野亨治, 水野彰, 鳥本真由美, 松葉和久, 西田幹夫, 鍋島俊隆. 外来抗凝固療法への薬剤師の参加-ワーファリン教室-. *医療薬学*. **2003**, 29, 575-580.
12. 栗村朋子, 山本和宏, 池田剛久, 橋本正良, 西岡達也, 久米学, 槇本博雄, 矢野育子, 平井みどり. 「薬剤師外来」における薬学的処方介入とその評価. *医療薬学*. **2017**, 43, 169-175.
13. 永井智子, 後藤綾, 浅井玲名, 椿井朋, 肥田裕丈, 毛利彰宏, 宮崎雅之, 久米裕昭, 伊藤理, 長谷川好規, 山田清文, 野田幸裕. 薬剤師外来における吸入指導: 服薬アドヒアランスに影響を与える要因. *医療薬学*. **2014**, 40, 375-382.
14. 村田龍宣, 大橋正和, 本多あずさ, 村岡淳二, 寺前晃介, 中達尚, 清水恒広. 「HIV 薬剤師外来」の有用性の検討. *京都市立病院紀要*. **2017**, 37, 27-30.
15. 武田祐子, 平嶋正樹, 橋田亨. 免疫抑制・化学療法による B 型肝炎発症予防における薬剤師の介入効果 - 化学療法施行時および終了後のフォローアップ体制構築とその評価. *医療薬学*. **2017**, 43, 18-25.
16. 浜喜久. 緩和ケアの理念とがん性疼痛の特徴. *信州医学雑誌*. **2007**, 55, 233-238.
17. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Yano Y, Takahashi K. Effect of pharmacist intervention for introducing opioid analgesics in cancer pain outpatients. *Palliat. Care Res*. **2014**, 9, 151-157.
18. Ventafridda V. According to the 2002 WHO definition of palliative care. *Palliat. Med*. **2006**, 20, 159.
19. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med*. **2020**, 363, 733-742.
20. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Barnett KN, Brokaw FC, Byock IR, Hull JG, Li Z, McKinstry E, Seville JL, Ahles TA. The project ENABLE II randomized controlled trial to

- improve palliative care for rural patients with advanced cancer: baseline findings, methodological challenges, and solutions. *Palliat. Support. Care.* **2009**, 7, 75-86.
21. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, Moore M, Rydall A, Rodin G, Tannock I, Donner A, Lo C. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* **2014**, 383, 1721-1730.
 22. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, Lennes IT, Dahlin CM, Pirl WF. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic nonsmall-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J. Clin. Oncol.* **2011**, 29, 2319-2326.
 23. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain.* **1999**, 82, 263-274.
 24. World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd ed, World Health Organization, Geneva. 金原出版. **1996**.
 25. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann. Oncol.* **2008**, 19, 1985-1991.
 26. Thomas ML, Elliott JE, Rao SM, Fahey KF, Paul SM, Miaskowski C. A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management. *Oncol. Nurs. Forum.* **2012**, 39, 39-49.
 27. Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, Hansberry J, Robison J, DuPen S, Stillman M, Fredrickson M, Rivkin S, Feldman E, Gralow J, Rieke JW, Raish RJ, Lee DJ, Cleeland CS, DuPen A. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. *Pain.* **2008**, 135, 175-186.
 28. Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, Meyers FJ. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J. Clin. Oncol.* **2001**, 19, 2206-2212.
 29. Allard P, Maunsell E, Labbe J, Dorval M. Educational interventions to improve cancer pain control: a systematic review. *J. Palliat. Med.* **2001**, 4, 191-203.

30. Miaskowski C. Psychoeducational interventions for cancer pain serve as a model for behavioral research. *Commun. Nurs. Res.* **2004**, 37, 51, 53-71.
31. Devine EC. meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncol. Nurs. Forum.* **2003**, 30, 75-89.
32. Ribed A, Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, IglesiasPeinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, Sanjurjo-Saez M. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, 38, 280-288.
33. Chew C, Chiang J, Yeoh TT. Impact of outpatient interventions made at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2015**, 21, 93-101.
34. Caracuel F, Banos U, Herrera MD, Ramirez G, Munoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, 36, 287-290.
35. Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, Kizawa Y, Maruguchi M, Abe M, Kawa M, Shima Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat. Support. Care.* **2004**, 2, 379-385.
36. Jansen H M, M. Fayers P, F. Haugen D, Caraceni A, W. Hanks G, H. Loge J, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S. Studies Comparing Numeric Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain intensity in adults: A systematic literature review. *J. Pain Symptom Manage.* **2011**, 41, 1073-1093.
37. 緩和医療学会, 緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版. 金原出版. **2020**, 35.
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
39. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* **2012**, 13, e58-e68.

40. Ma JD, Tran V, Chan C, Mitchell WM, Atayee RS. Retrospective analysis of pharmacist interventions in an ambulatory palliative care practice. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2016**, 22, 757-765.
41. Ihaka R, Gentleman R. A language for data analysis and graphics. *J. Comput. Graph. Stat.* **1996**, 5, 299-314.
42. Lee J, McPherson ML. Outcomes of recommendations by hospice pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* **2006**, 63, 2235-2239.
43. Needham DS, Wong IC, Campion PD. Evaluation of the effectiveness of UK community pharmacists' interventions in community palliative care. *Palliat. Med.* **2002**, 16, 219-225.
44. Wilson S, Wahler R, Brown J, Doloresco F, Monte S. Impact of pharmacist intervention on clinical outcomes in the palliative care setting. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* **2011**, 28, 316-320.
45. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'Leary N, LeGrand SB, Lagman RL, Russell KM. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* **2006**, 24, 1459-1473.
46. Kirkova J, Walsh D, Rybicki L, Davis MP, Aktas A, Tao J, Homsy J. Symptom severity and distress in advanced cancer. *Palliat. Med.* **2010**, 24, 330-339.
47. Lin CC, Lai YL, Ward SE. Effect of cancer pain on performance status, mood states, and level of hope among Taiwanese cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* **2003**, 25, 2937.
48. Deng D, Fu L, Zhao YX, Wu X, Zhang G, Liang C, Xie CH, Zhou YF. The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* **2012**, 29, 53-59.
49. Morita T, Fujimoto K, Namba M, Sasaki N, Ito T, Yamada C, Ohba A, Hiroyoshi M, Niwa H, Yamada T, Noda T. Palliative care needs of cancer outpatients receiving chemotherapy: an audit of a clinical screening project. *Support. Care Cancer.* **2008**, 16, 101-107.
50. Enting RH, Oldenmenger WH, Van Gool AR, van der Rijt CC, Sillevius Smitt PA. The effects of analgesic prescription and patient adherence on pain in a dutch outpatient cancer population. *J.*

- Pain Symptom Manage.* **2007**, 34, 523-531.
51. Rustoen T, Fossa SD, Skarstein J, Moum T. The impact of demographic and disease-specific variables on pain in cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* **2003**, 26, 696-704.
 52. Fujii A, Yamada Y, Takayama K, Nakano T, Kishimoto J, Morita T, Nakanishi Y. Longitudinal assessment of pain management with the pain management index in cancer outpatients receiving chemotherapy. *Support. Care Cancer.* **2017**, 25, 925-932.
 53. 緩和医療学会, 緩和医療ガイドライン委員会. 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. **2014**, 32.
 54. MacDougall MK, LeGrand SB, Walsh D. Symptom control in the pregnant cancer patient. *Semin. Oncol.* **2000**, 27, 704-711.
 55. Jeter K, Blackwell S, Burke L, Joyce D, Moran C, Conway EV, Cremen I, O'Connor B, Ui Dhuibhir P, Walsh D. Cancer symptom scale preferences: does one size fit all? *BMJ Support. Palliat. Care.* **2018**, 8, 198-203.
 56. Ballantyne JC, Sullivan MD. Intensity of Chronic Pain--The Wrong Metric? *N. Engl. J. Med.* **2015**, 373, 2098-2099.
 57. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Takahashi K, Yano Y. Effect of Continuous Pharmacist Interventions on Pain Control and Side Effect Management in Outpatients with Cancer Receiving Opioid Treatments. *Bio. Pharm. Bull.* **2018**, 41, 858-863.
 58. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, Jewell ST, Matsoukas K, Li Y, Basch E. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support. Care Cancer.* **2016**, 24, 3669-3676.
 59. Lim SN, Han HS, Lee KH, Lee SC, Kim J, Yun J, Park S, Park M, Choe Y, Ryoo HM, Lee K, Cho D, Zang DY, Choi J. A satisfaction survey on cancer pain management using a self-reporting pain assessment tool. *J. Palliat. Med.* **2015**, 18, 225-231.
 60. Miyazaki K, Suzukamo Y, Shimosuma K, Nakayama T. Verification of the psychometric

- properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 palliative (EORTCQLQ-C15-PAL). *Qual. Life Res.* **2012**, 21, 335-340.
61. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Blazeby JM, Bottomley A, Fayers PM, de Graeff A, Hammerlid E, Kaasa S, Sprangers MA, Bjorner JB, Group EQoL. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur. J. Cancer.* **2006**, 42, 55-64.
 62. Groenvold M, Petersen MA. The EORTC Quality of Life Group. Addendum to the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual: Scoring of the EORTC QLQ-C15PAL.
 63. Japan Clinical Oncology Group. ECOG Performance Status (PS) の日本語訳
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf
 64. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd edn. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale. **1988**.
 65. Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br. J. Cancer.* **1999**, 79, 1479-1486.
 66. Iwase S, Kawaguchi T, Tokoro A, Yamada K, Kanai Y, Matsuda Y, Kashiwaya Y, Okuma K, Inada S, Ariyoshi K, Miyaji T, Azuma K, Ishiki H, Unezaki S, Yamaguchi T. Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients at Palliative Care Team Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09). *PLoS One.* **2015**, 10, e0134022.
 67. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, Slama O, Korhonen T, Filbet M, Poulain P, Mystakidou K, Ardavanis A, O'Brien T, Wilkinson P, Caraceni A, Zucco F, Zuurmond W, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, Radbruch L, Sjolund KF, Stenberg M. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J. Pain Symptom Manage.* **2013**, 46, 619-628.

謝辞

本研究の実施にあたり、直接ご指導ご鞭撻賜りました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 矢野 義孝 教授に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究の遂行にあたり研究の立案・プロトコルの作成、論文作成に至るまで細部にわたりご指導ご鞭撻賜りました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 松村 千佳子 講師に厚く御礼申し上げます。

また、本研究の遂行に始終ご尽力いただいた大阪府済生会野江病院 高橋 一栄 薬剤部長に感謝の意を表します。

さらに本研究にご協力いただきました大阪府済生会野江病院 地丸 裕美さん、鳥井 小莉さん、社会医療法人財団 中村病院 上野 理恵さん（当時、大阪府済生会野江病院）に感謝の意を表します。

本論文の査読ならびにご指導賜りました京都薬科大学 薬理学分野 田中 智之 教授、臨床薬剤疫学分野 村木 優一 教授に篤く御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり協力くださいました、京都薬科大学臨床薬学教育研究センターの学部生の皆様に感謝の意を表するとともに益々のご活躍を祈念いたします。

また研究にご理解いただきました大阪府済生会野江病院薬剤科の方々に深謝いたします。

最後に、社会人大学院生としての日々の生活を理解し、支え励ましてくれました家族に心より感謝いたします。