

患者 QOL 向上をめざしたがん化学療法および緩和医療における
薬剤師介入の重要性に関する研究

2015 年

松村 千佳子

目次

序論.....	1
第1章 がん化学療法時の制吐目的で使用するデキサメタゾン投与による血糖値上昇リスク に関する検討.....	3
第1節 がん化学療法患者の糖尿病発症についての検討.....	3
1. 緒言.....	3
2. 方法.....	3
1) 対象患者.....	3
2) 統計解析.....	4
3. 結果.....	5
4. 考察.....	7
第2節 がん化学療法における副作用予防のための薬学的ケアの必要性 - デキサメタゾン投与における血糖値モニタリングの場合 -	8
1. 緒言.....	8
2. 方法.....	8
1) 対象患者.....	8
2) がん化学療法レジメン.....	9
3) 統計解析.....	9
3. 結果.....	9
4. 考察.....	15
第3節 小括.....	16
第2章 がん疼痛患者における適正な鎮痛薬選択のための患者背景要因の解析と 投与方法の提案.....	17
第1節 貼付型フェンタニル製剤の選択に関する検討.....	17
1. 緒言.....	17
2. 方法.....	17
1) 対象患者.....	17
2) アンケート内容と評価項目.....	17
3) アンケート回数と実施方法.....	18
4) 統計解析.....	18
3. 結果.....	19
1) 患者背景.....	19
2) 評価項目.....	19
4. 考察.....	23
第2節 がん疼痛患者における経口オピオイドからフェンタニル貼付剤に オピオイドスイッチングした際の投与量換算比に影響を与える要因の探索.....	24
1. 緒言.....	24
2. 方法.....	24

1) 対象患者・調査項目	24
2) 統計解析	25
3. 結果	25
1) 患者背景	25
2) 回帰分析	29
4. 考察	31
第3節 小括	33
第3章 がん疼痛患者のQOL向上のための薬剤師介入の必要性に関する検討	34
第1節 患者によるがん疼痛の表現語に基づいたオピオイド選択の調査シートの提案	34
1. 緒言	34
2. 方法	34
1) 痛みの表現語と鎮痛薬の効果に関する文献調査	34
2) 表現語のクラス分類	36
3) クラスタ分析による表現語のグループ化	36
4) 疼痛評価シートの作成と検討	37
3. 結果	37
1) 痛みの表現語とオピオイドの効果との相関性	37
2) 疼痛評価シートの作成	38
3) 疼痛評価シートによる検討	39
4. 考察	42
第2節 オピオイド導入時から行う外来がん患者の疼痛管理における薬剤師介入の効果	44
1. 緒言	44
2. 方法	44
1) 対象患者・調査項目	44
2) 薬剤師による介入方法	45
3) 医師への処方提案	46
4) 統計解析	46
3. 結果	47
1) 患者背景	47
2) 薬剤師の介入の効果	48
3) 痛みのパターンによる分類	50
4) 処方提案の内容と処方提案の受け入れ件数	50
4. 考察	51
第3節 小括	52
総括	53
引用文献	54
論文目録	60
謝辞	61

序論

2002年4月の診療報酬改定における外来化学療法加算の新設や多くのがん治療法の確立と支持療法の急速な進歩により、がん化学療法の治療は入院から外来へと移行してきた。外来通院中のがん患者が安全にかつ安心してがん治療を受けることができるように、多くの施設において医師、薬剤師、看護師といった多職種からなる専門家で構成された外来化学療法室が開設された。外来化学療法室における薬剤師の役割は、入院中のがん患者と同様にかん化学療法のレジメン管理、抗がん剤の無菌調製から投与速度、投与ルートといった抗がん剤投与における確認、患者・家族への薬剤管理指導、副作用モニタリング、支持療法の適正化、医療スタッフへの情報提供などが挙げられる。その中でも特に外来受診中の限られた時間の中でがん患者の副作用の程度を確認し、必要に応じて副作用対策を提案することは薬剤師の重要な役割であると考えられる。

市立松原病院（以下、松原病院）の外来化学療法室は2005年6月に開設し、薬剤師は開設時から外来化学療法室に常駐し、抗がん剤の調製は外来化学療法室に専用区域及び安全キャビネットを設置したサテライト方式を採用した。私は外来化学療法室においてがん患者とコミュニケーションをとることで副作用モニタリングに必要な情報を収集した。収集した情報を医師、看護師と共有するために、毎日患者ごとのカンファレンスを行うことで継続的な患者教育や患者指導を実施してきた。その中で、がん化学療法施行中の患者において血糖値やHbA1c値が徐々に上昇する患者がみられ、糖尿病と診断された患者が出現した。がん患者に最初に現れる代謝障害の1つに耐糖能の低下があり、非糖尿病性がん患者のほぼ40%で耐糖能機能が低下する¹と報告されている。そこでがん化学療法施行中の患者において血糖値の異常な上昇から糖尿病と診断される患者の原因探求を目的に、がん化学療法時の悪心・嘔吐の予防目的に使用するデキサメタゾンの影響の有無を後ろ向きに調査し、薬剤師が行う副作用モニタリングの重要性について考察した。

世界保健機関（WHO）の基本5原則においては疼痛緩和の際に経口投与が基本とされているが、がんの進行に伴い経口摂取が困難となった場合は、フェンタニル貼付剤や注射剤へのオピオイドスイッチングが必要となる。2010年以降にフェンタニル1日製剤が発売となり、従来の3日製剤から1日製剤に変更した患者の安全性と有効性について確認するために大阪府済生会野江病院（以下、野江病院）においてがん患者に聞き取り調査を実施した。

疼痛ガイドラインにおいてオピオイドスイッチングは、オピオイド鎮痛薬（以下、オピオイド）の副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できない時や、鎮痛効果が不十分な時において推奨されている。私は松原病院に入院中のがん疼痛患者が先行オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした後に、等価換算表に基づく推奨用量では疼痛コントロールが不十分で増量する患者を多く経験した。フェンタニルの経皮吸収性は、皮膚状態の悪化による吸収率の低下²や高齢者における皮膚水分量の低下による吸収率の低下³が報告されている。またフェンタニルの蛋白結合率は84.4%と高いために血清アルブミン濃度や α_1 酸性糖蛋白濃度の変動も考慮する必要があるとされている。がん疼痛患者にとってフェンタニル貼付剤は使用が簡便であり、注射針による苦痛がないというメリットはあるが、患者の状態により吸収性が変動することが問題となっている。そこでがん疼痛患者を対象に経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした際の投与量換算比に影響を与える要因についてカルテ調査を実施

し、適切なフェンタニル貼付剤の投与量を予測した。

WHO の緩和ケアの定義は「緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、Quality of Life（以下、QOL）を改善するアプローチである」とされている⁴。一方、わが国におけるがん対策は、これまで様々な取り組みにより進展してきたが、がんは依然として国民の生命および健康にとって重要な問題となっており、そのような現状を考慮して 2006 年 6 月「がん対策基本法」が成立、翌年 4 月に施行された。2007 年 6 月にがん対策の総合的かつ計画的な推進を図るため、がん対策の基本的方向について定めた「がん対策推進基本計画」が閣議決定された。2012 年 6 月にはがん対策推進基本計画の見直しが行われ、その中で重点的に取り組むべき課題の 1 つとして、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が挙げられた。

がん疼痛患者が訴える痛みの性質は、日本語独特の比喻表現、擬態語表現を用いることでさまざまな種類がある。また痛みの訴えは患者の主観的な要素が多いため医療者間と患者間において差異が多い評価項目として報告されている⁵。そこで患者が訴える痛みに関する表現語から適切なオピオイドを選択するために、患者が訴える表現語とオピオイドの有効率の関連性を検討し、簡便な疼痛評価方法を構築することを目的に検討を行った。

がんと診断された時からの緩和ケアの重要性や必要性についてはいくつか報告がある^{6,7}。早期緩和ケア介入群は QOL、精神面において有意な改善があり、標準治療を受けた患者と比較して早期緩和ケアを受けた患者は終末期における積極的な治療は少なく、生存期間の延長について報告されている⁷。そこで私たちは早期から緩和ケアを行うために外来がん疼痛患者にオピオイド導入時から薬剤師介入を行うことが、疼痛の程度及び副作用グレードにおいてどのような影響を及ぼすかについて前向き調査研究により検討した。

以上のとおり本研究では、がん患者の QOL 向上のために薬学的視点に基づいた副作用モニタリングやがん疼痛アセスメントといったテーマに取り組むことで、がん化学療法時の副作用防止対策やがん疼痛マネジメントにおける最適な患者支援方法について検討を行った。以下、それぞれの詳細について 3 章に分けて記述する。

第1章 がん化学療法時の制吐目的で使用するデキサメタゾン投与による血糖値上昇リスクに関する検討

第1節 がん化学療法患者の糖尿病発症についての検討

1. 緒言

がん化学療法において有害事象への対応が不適切な場合、治療が継続できないこともあり、結果として十分な治療効果が得られないことになる。抗がん剤の適正使用と同様に有害事象の管理は重要であり、プロトコル毎に適切な前処置が行われているか、投与後の支持療法が行われているか、有害事象発生時の対応が速やかに行われているかの確認など、薬剤師が果たす役割はチーム医療の中で重要である。さらに有害事象の原因を明らかにすることは化学療法の際に起こりうる有害事象に備え、予防と対策を講ずる観点からも意義深い。

抗がん剤の副作用の中で骨髄抑制や悪心・嘔吐などの消化器症状は頻度が高く、特に悪心・嘔吐は患者のQOLを低下させ、その程度によっては化学療法を中断せざるを得ないこともある。悪心・嘔吐の予防としては5-HT₃受容体拮抗薬と副腎皮質ステロイドを組み合わせた支持療法が一般的である⁸。松原病院においても副腎皮質ステロイドであるデキサメタゾンは化学療法のほぼ全例に用いられているが、松原病院で化学療法中に血糖値が上昇し糖尿病と診断されるケースが散見された。高血糖はデキサメタゾンの副作用の1つであり、これにより治療が必要な高血糖を発症した可能性が推察される。そこで今回、松原病院でのがん化学療法患者を対象とし、支持療法としてのデキサメタゾン投与と血糖値の変化について調査し、その関係について検討した。

2. 方法

1) 対象患者

2005年1月～2008年1月までの3年間に進行・再発大腸がん、再発・手術不能胃がん、再発・手術不能乳がんに対し、松原病院にて化学療法を行った54例（年齢：50～83歳、年齢中央値：65歳）を対象とした（表1-1）。今回は血糖値の変化を調べるのが目的であるため、既往歴に糖尿病のある患者は対象から除外した。また術後補助療法患者については抗がん剤投与期間が短い対象から除外した。抗がん剤治療開始直前、治療開始後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月の血糖値を測定し、その変化について検討した。ただし、12ヵ月後の時点では54例中30例が死亡しており24例のみの検討となった。対象となった54例には化学療法開始直前に悪心・嘔吐予防のために全例5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンが点滴静注されており、化学療法中のデキサメタゾンの中止例はなかった。進行・再発がん患者を対象としたため化学療法のレジメンが変更されることもあったが、変更後もデキサメタゾンが使用されていることから、レジメン変更例も対象に含めて検討した。本研究は、松原病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

2) 統計解析

対象患者は外来で抗がん剤点滴直前（午前9～11時の間）の随時血糖値⁹を全患者において測定した。抗がん剤治療開始直前、治療3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後の時点での随時血糖値を集計し、平均値±標準誤差で示した。各時点での血糖値はt検定 (Paired t-test) にて比較し、 $p<0.05$ を統計学的有意とした。また糖尿病の診断基準⁹を用いて、随時血糖値200 mg/dL以上を糖尿病型し、再度随時血糖値200 mg/dL以上の糖尿病型が確認できれば、糖尿病と診断した。糖尿病と診断できた場合は内科受診をすすめた。また化学療法開始後の糖尿病発症例について検討を加えた。

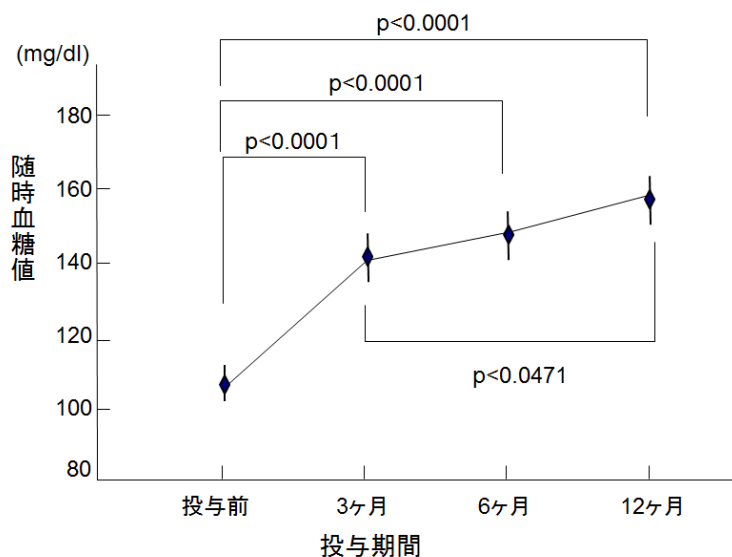
表 1-1 患者背景

患者数		54
年齢	50～83歳（年齢中央値65歳）	
大腸がん	25（男：女	16：9）
胃がん	17（男：女	10：7）
乳がん	12（男：女	0：12）
化学療法（のべ患者数）		
FOLFOX4	19	
mFOLFOX6	1	
FOLFIRI	3	
IFL	11	
TS-1/CPT-11	10	
TS-1/TXL	1	
CPT-11/CDDP	3	
TS-1/CDDP	3	
FEC	5	
Weekly TXL	4	
トラスツズマブ/TXL	3	

TXL：パクリタキセル、CPT-11：イリノテカン、CDDP：シスプラチン、TS-1：テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤、FOLFOX：5-FU（急速・持続静注）・レボホリナート・オキサリプラチン、FOLFIRI：5-FU（急速・持続静注）・レボホリナート・イリノテカン、IFL：5-FU（急速）・レボホリナート・イリノテカン、FEC：5-FU・エピルビシン・シクロホスファミド

3. 結果

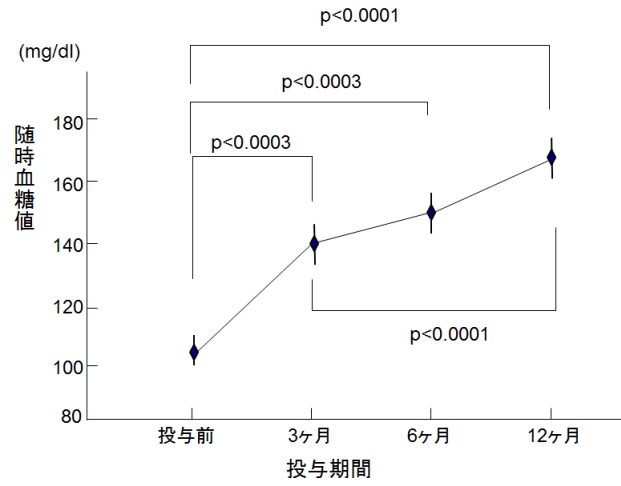
化学療法開始前の血糖値は全例 200 mg/dL 未満で、がん化学療法患者 54 例の平均血糖値は、化学療法開始前の 108±4 mg/dL から治療開始後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月には 143±7 mg/dL、149±8 mg/dL、153±11 mg/dL と有意に上昇し、開始前と 3 ヶ月後、開始前と 6 ヶ月後、開始前と 12 ヶ月後、3 ヶ月後と 12 ヶ月後に統計学的に有意差がみられた (図 1-1)。



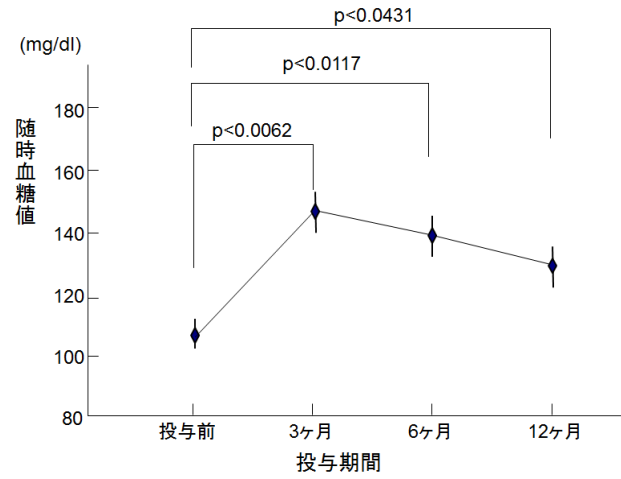
(平均値±標準誤差、Paired t-test)

図 1-1 がん患者の血糖値の推移 (n=54)

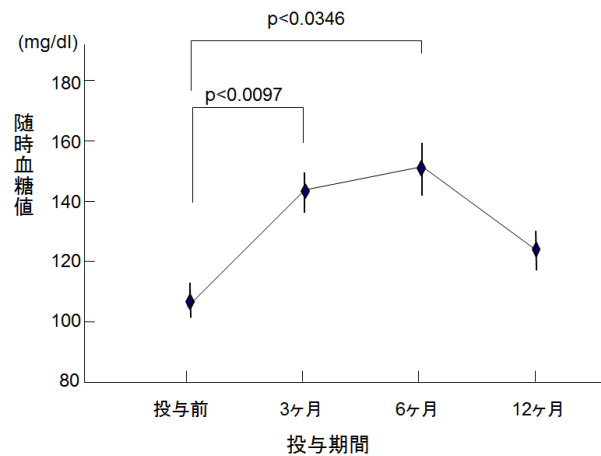
がん種別にも同様に平均随時血糖値を比較し、統計学的に検定を行った。大腸がん化学療法患者 25 例の平均随時血糖値は、化学療法開始前の平均値から 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月は有意に上昇し、開始前と 3 ヶ月後、開始前と 6 ヶ月後、開始前と 12 ヶ月後、3 ヶ月後と 12 ヶ月後に統計学的に有意差がみられた (図 1-2 (a))。胃がん化学療法患者 17 例の平均随時血糖値は、化学療法開始前の平均値から治療開始後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月は有意に上昇し、開始前と 3 ヶ月後、開始前と 6 ヶ月後、開始前と 12 ヶ月後に統計学的に有意差がみられた (図 1-2 (b))。乳がん化学療法患者 12 例の平均随時血糖値は、化学療法開始前の平均値から治療開始後 3 ヶ月、6 ヶ月において有意に上昇し開始前と 3 ヶ月後、開始前と 6 ヶ月後に統計学的に有意差がみられた (図 1-2 (c))。54 例中 13 例 (24.1%) が、化学療法開始後に 2 回以上随時血糖値が 200 mg/dL 以上となった。13 例の内訳は、大腸がん 24.0% (6/25)、胃がん 23.5% (4/17)、乳がん 25.0% (3/12) で疾患別には差がなかった。随時血糖値が 200 mg/dL 以上になった時期は化学療法開始 3 ヶ月後が 7 例、6 ヶ月後が 6 例であった。54 例中 10 例 (18.5%) は糖尿病と診断された。また今回対象となった 54 例について、化学療法中のデキサメタゾンの総投与量と血糖上昇率の関係を検討したが、有意な相関関係は認められなかった (図 1-3)。



(a) 大腸がん患者 (n=25)



(b) 胃がん患者 (n=17)



(c) 乳がん患者 (n=12)

(平均値±標準誤差、Paired t-test)

図 1-2 がん種別の血糖値の推移

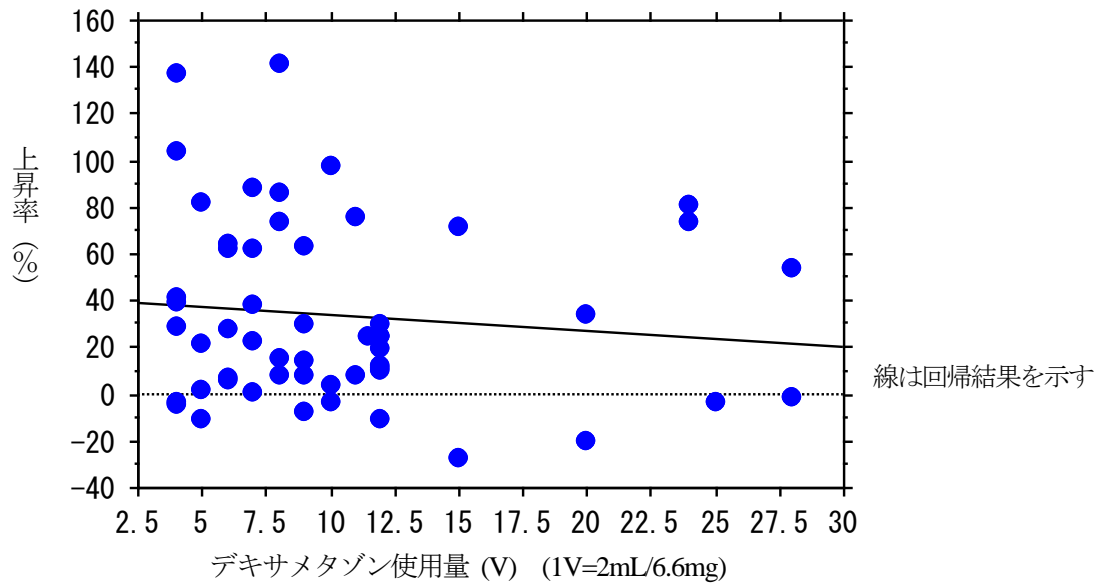


図 1-3 3 ヶ月間のデキサメタゾン使用量と血糖上昇率の関係

4. 考察

副腎皮質ステロイドによる耐糖能低下の機序は、肝臓での糖新生の増加、グルカゴン分泌増加、末梢組織でのインスリン抵抗性の増大による。こうした薬剤性のインスリン抵抗性に対して、膵臓のβ細胞は代償性にインスリン分泌を増大させるが、やがて膵臓の疲弊化がおり、インスリン分泌能が低下する^{10,11}。午前中に実施される外来での随時血糖値の測定では糖尿病が見逃されることも多く、その場合はグリコヘモグロビン（以下、HbA1c）やグリコアルブミンなどを指標にする必要がある。今回は随時血糖値の上昇より、化学療法患者 54 例中 10 例（18.5%）が糖尿病と診断された。10 例のうち長期生存が期待できる 7 例に対して内服治療を行い、3 例に対しては行わなかった。今回糖尿病を発症した 7 例のうち 4 例は死亡（生存期間は化学療法開始後 9～29 ヶ月、平均 22±9 ヶ月）し、1 例は転院のため追跡調査ができなかった。2 例（切除不能高度進行 S 状結腸がん患者と再発乳がん患者）は現在も糖尿病に対する内服治療を行いながら化学療法を継続している。

糖尿病は血糖の上昇だけでなく、動脈硬化、細小血管障害、神経障害、免疫力低下による感染症、その他さまざまな要因から全身におよぶ多くの合併症を起こすので、糖尿病が発症した場合には速やかに適切に治療を開始することが重要である。すでに糖尿病を発症している患者に対し、がん化学療法がどのような影響を及ぼすかについても、今後検討する必要がある。

血糖値上昇にはデキサメタゾン以外にも様々な要因が関わっている可能性も考えられるが、デキサメタゾン誘発性の糖尿病発症の可能性があるという今回の結果より、薬剤師は血糖値や HbA1c などの検査値にも注意を払い、がん治療が継続できるようにチーム医療の中で患者および医療従事者と情報を共有し、副作用の評価を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)¹²で行うことで、より適切な支持療法を提案できると考える。

第2節 がん化学療法における副作用予防のための薬学的ケアの必要性 - デキサメタゾン投与における血糖値モニタリングの場合 -

1. 緒言

悪心・嘔吐はがん化学療法の副作用の中で特に頻度が高い副作用である。最近、より効果的な制吐薬レジメンが開発され、悪心・嘔吐の予防とコントロールは改善されてきている。その結果としてがん化学療法施行中のがん患者のQOLは向上している⁸。がん化学療法の悪心・嘔吐は発現時期により予期性、急性期、遅発期の3つに分類されており¹³、それぞれ発現機序が異なるとされている。NCCNガイドラインでは抗がん剤による催吐性リスク別に分類されており、催吐性リスク抗がん剤別に推奨する制吐療法が示されている。

デキサメタゾンは急性期と遅発期における悪心・嘔吐を予防するために他の制吐薬と併用される¹⁴。デキサメタゾンの単回投与では副作用はほとんど発現しないが、投与回数が増えると血糖値上昇、胸やけ、不眠症といった副作用が発現する⁸。第1節で述べたように、私たちは大腸がん、胃がん、乳がんのがん化学療法施行中に制吐目的でデキサメタゾン投与を受けた非糖尿病患者における異常な血糖値上昇を経験している¹⁵。がん患者のQOLを維持するためには血糖値上昇における倦怠感や他の副作用を回避するために適切な血糖値マネジメントが重要である。

最近、がん化学療法の進歩に伴って転移性大腸がん患者の生存率が伸びている。しかしながら、がん化学療法の投与期間の延長に伴い、がん患者は長期間にわたりデキサメタゾンに暴露されることになりデキサメタゾン誘発性の血糖値上昇の増加が予想される。そのような場合には、抗がん剤の治療効果を維持しながら副作用もコントロールするといった包括的ケアが必要となる。この包括的なケアは専門家の連携チームによって患者に頻回にかつ注意深くコンサルテーションする必要がある⁷。

今回の研究では、転移性大腸がん患者のデキサメタゾンによる血糖値上昇について調査し、患者のQOLを改善するための薬学的ケアの重要性について考察することを目的とした。

2. 方法

1) 対象患者

2005年6月～2009年3月までの間に松原病院において進行・再発大腸がんのがん化学療法を施行した患者を電子カルテで後ろ向きに調査した。本研究は、松原病院と京都薬科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

最初に5-fluorouracil (5-FU) / leucovorin (LV) のレジメンを施行した患者のデータを抽出した。除外基準として糖尿病患者、がん化学療法を開始する前に血糖値が200mg/dL以上を示した患者とした。調査項目として、既往歴、DEX投与量、全身状態 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ECOG PS)、TNM分類とがん化学療法施行日の生化学検査値 (ALT、AST、BUN、CRE、随時血糖値) を調査した。また松原病院の規定に従い、すべてのがん患者は月に1回生化学検査を実施した。

悪心・嘔吐のグレード評価はNCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Event) Ver. 3.0に従って行われた。

2) がん化学療法レジメン

患者は進行または再発大腸がんの治療のために効果のある以下のレジメンを1回あるいはそれ以上施行された。がんの進行に伴いベシズマブ (BV) の投与も併せて投与された。

- FL (5-FU + LV; Roswell Park Memorial Institute [RPMI] regimen)¹⁶
- IFL (irinotecan [CPT-11], 5-FU + LV)
- FOLFOX (oxaliplatin [L-OHP], FU + LV)^{17,18}
- FOLFIRI (CPT-11, 5-FU + LV)^{19,20}

患者をデキサメタゾン非投与群 (DEX-) とデキサメタゾン投与群 (DEX+) の2群に分類した。DEX-群のレジメンはFUのみを投与された1名を除いてすべてFLだった。DEX+群の患者は1回もしくは複数回のIFL、FOLFOX (FOLFOX4、mFOLFOX6)、FOLFIRIのレジメンを施行した。DEX+群において、DEXの1日投与量はIFLレジメンでは4mg、FOLFOX、FOLFIRIレジメンでは8mg投与された。

3) 統計解析

日本における糖尿病ガイドライン (2008-2009年) に従いがん化学療法施行中に随時血糖値が2回以上200mg/dL以上になった場合を「異常値」とし、DEX-群とDEX+群において血糖値が異常値を示した患者数を調査した。血糖値が異常値を示した患者ではHbA1c値を測定し、HbA1c値 (JSD値) が6.5%以上の場合は糖尿病ガイドラインに従い糖尿病と診断した。

DEX-群とDEX+群の両群における患者背景の統計学的な比較は行わなかった。しかしDEX+群において血糖値が異常値を示した患者と示さなかった患者の患者背景、臨床検査値をt検定で比較した。また血糖値が異常値を示した患者の血糖値の変化と累積投与量をグラフで示した。悪心・嘔気予防目的でDEX投与を受けた患者の血糖値と副作用グレードの関係も調査した。

3. 結果

対象患者は50名であり、30名はDEX投与を受けていた。がん化学療法開始時の患者背景を表1-2に示す。DEX+群において血糖値が異常値を示した患者 (BS+) は8名、示さなかった患者 (BS-) は22名であった。DEX+群におけるBS+群とBS-群のパラメータはBUNを除いて有意差はなかった。がん化学療法施行中のBS+群とBS-群のデキサメタゾン平均累積投与量はそれぞれ134.6mg、85.6mgであった。

DEX+群の30名のうち血糖値が異常値を示した患者は8名 (26.7%、男性4名、女性4名) いたが、DEX-群では血糖値が異常値を示した患者は一人もいなかった。DEX+群の随時血糖値の時間的推移を図1-4に示した。がん化学療法開始後3~7か月後に血糖値の上昇がみられ、上昇期は患者間で大きなばらつきがあった。この異常な血糖値を示した患者8名のPSは0であった (表1-2)。6名の患者はstage IV、残り2名はstage IIIA、IIIBであった。患者のレジメンは3名がFOLFOX4、mFOLFOX6が1名、IFLが4名であった。抗がん剤の投与期間は8から26か月であった。

表 1-2 患者背景

	DEX-	DEX+, BS-	DEX+, BS+	p-value*
患者人数	20 (男性, 10; 女性, 10)	22 (男性, 13; 女性, 9)	8 (男性, 4; 女性, 4)	---
年齢 (歳)	67.6 (46-79)	65.5 (32-74)	65.4 (52-72)	0.481
体重 (kg)	51.1(41.6-68)	56.7 (41.6-95.9)	58.1 (48.3-70.0)	0.375
体表面積 (m ²)	1.49 (1.31-1.71)	1.55 (1.3-2.11)	1.55 (1.46-1.68)	0.287
AST (IU/L)	34.1 ± 23.7	26.1 ± 15.2	35.5 ± 19.8	0.090
ALT (IU/L)	39.1 ± 27.1	27.6 ± 18.4	27.1 ± 17.6	0.473
BUN (mg/dL)	13.4 ± 2.8	16.3 ± 5.8	12.4 ± 2.3	0.036
CRE (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.310
GLU (mg/dL)	105.1 ± 29.8	99.8 ± 23.3	119.0 ± 25.7	0.269

データは平均値 (最小値-最大値), あるいは平均値 ± 標準偏差で示した。

	患者人数		
ECOG PS			
0/1	17/3	20/2	8/0
主要部位			
大腸/直腸/その他	10/10/0	15/6/1	5/3/0
病期分類			
II/III/IIIA/IIIB/IV	4/0/4/5/7	2/1/3/3/13	0/0/1/1/6
レジメン			
FL	20		
IFL		5	14
FOLFIRI		5	4
FOLFOX		7	13
BV+FOLFIRI		1	2
BV+FOLFOX		1	2
既往歴			
高血圧	6	2	2
高脂血症	3	3	0
心臓疾患	2	1	1
脳梗塞	4	0	0
気管支喘息	0	0	0

* BS+と BS-との比較

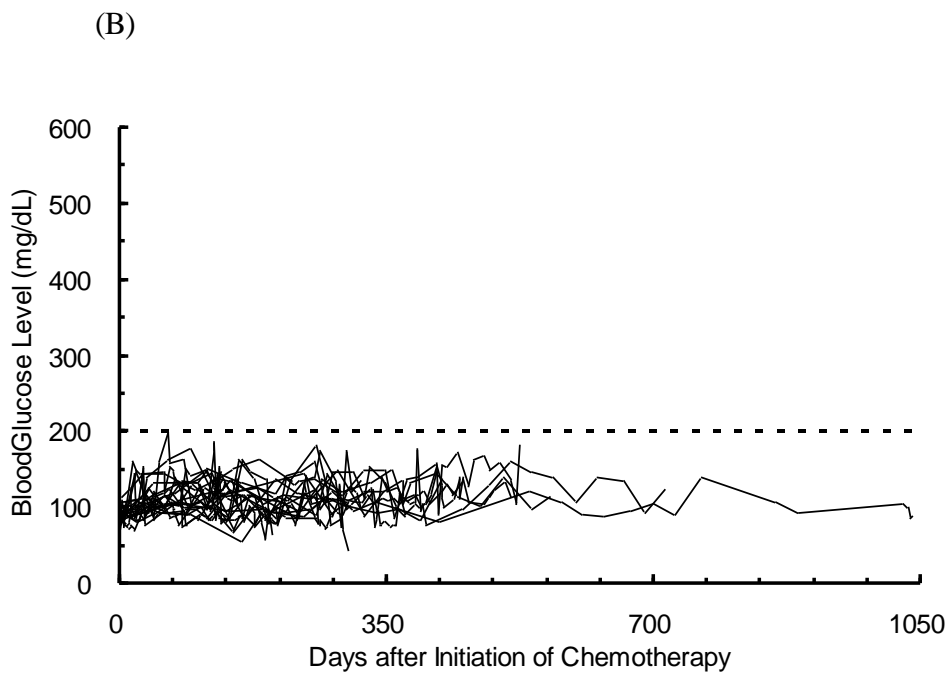
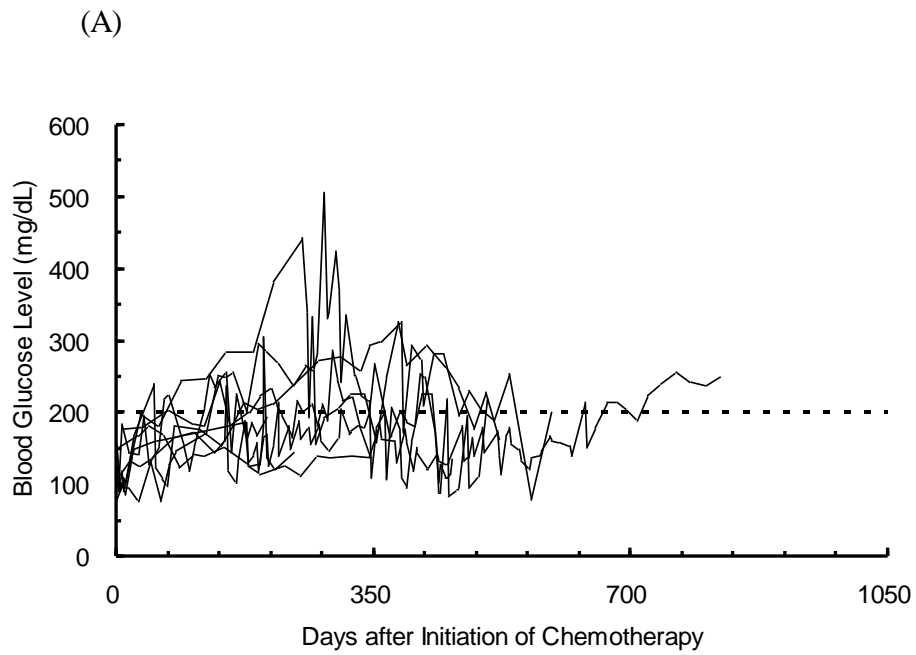


図 1-4 DEX 投与患者における随時血糖値の時間的推移

(A) 血糖値が上昇した患者 (n = 8) 、(B) 血糖値が上昇しなかった患者 (n = 22)

がん化学療法施行期間中のNCI-CTCAEに基づく抗がん剤による悪心・嘔吐のグレード評価は、グレード0が89.8%、グレード1が8.5%、グレード2または3は3名の患者のみであり、患者のほとんどはデキサメタゾン投与により悪心・嘔吐が予防されていた。医療者はがん化学療法の施行日に悪心・嘔吐のグレード評価を行った。デキサメタゾン投与を受けた30名の血糖値と悪心・嘔吐のグレード評価の関係を図1-5に示した。血糖値が200mg/dL以上の患者は、悪心・嘔吐のグレードが0でありコントロール良好であった。

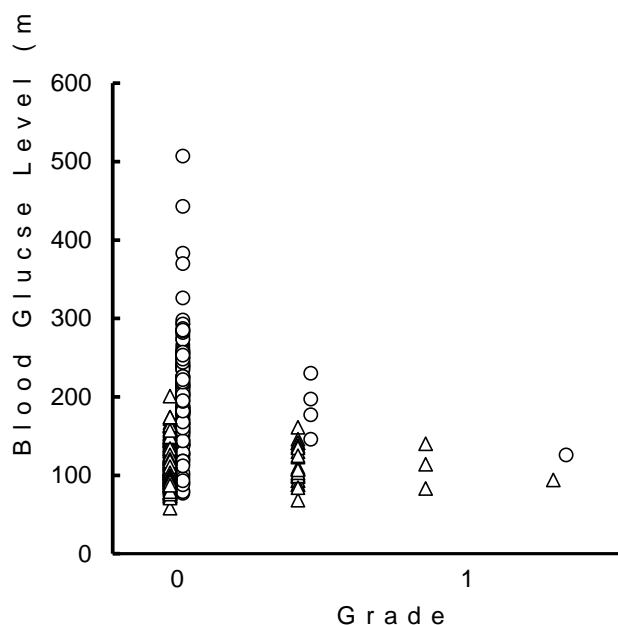


図1-5 随時血糖値と悪心・嘔吐のスコアとの関係

○: DEX 投与患者 (DEX+), △: DEX 非投与患者 (DEX-).

個々の患者から得られた複数のデータを全てプロットした。

血糖値が異常を示した8名の患者の詳細を表1-3と図1-6に示す。血糖値上昇のタイミングとデキサメタゾンの累積投与量は患者間でばらつきがあり、血糖値とデキサメタゾン投与量の間で明らかな相関はなかった。

表 1-3 血糖値が異常上昇したと判断された患者の詳細

No	性別	年齢	Stage	First Event ¹⁾		Second Event ¹⁾		診断 (日) ²⁾	レジメン ³⁾	合併症	併用薬
				時間 (日)	累積 DEX 投与量 (mg)	時間 (日)	累積 DEX 投与量 (mg)				
1	男性	72	IV	219	128	305	176	NA	FOLFOX4	-	-
2	男性	70	IV	200	48	279	54	NA	FOLFOX4	-	-
3	男性	71	IIIA	70	36	140	60	NA	IFL	高血圧	amlodipine, candesartan
4	男性	68	IIIB	64	32	71	36	NA	IFL	不整脈	digoxin
5	女性	58	IV	87	40	122	52	NA	IFL	-	-
6	女性	52	IV	137	32	149	40	177	FOLFOX4	-	-
7	女性	67	IV	50	20	172	72	416	IFL	高血圧	amlodipine
8	女性	65	IV	148	56	NA	NA	151	mFOLFOX6	-	-

1) Event: 血糖値の異常上昇

2) 糖尿病と判断された日. NA: 該当なし

3) 血糖値異常上昇がみられたときのレジメン

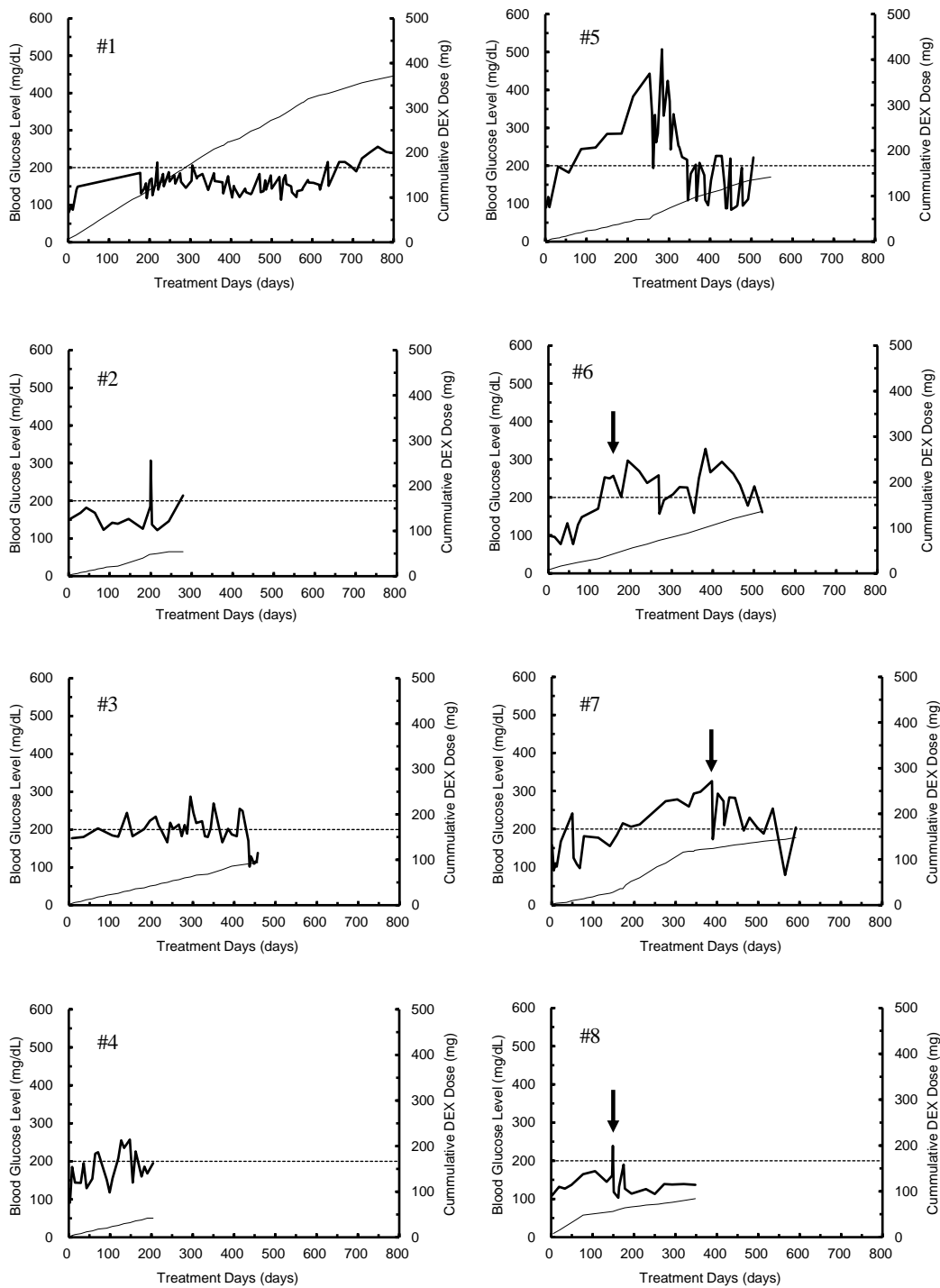


図 1-6 血糖値が上昇した患者における随時血糖値および DEX 累積投与量の時間的推移
 図中、矢印は糖尿病と診断された日を示す。

私たちは、患者のバイタルサインの確認と患者との頻回なコミュニケーションをすることによって異常な血糖値上昇を示した患者を注意深くモニタリングした（図 1-6）。これらの患者のファーマシューティカルケアの詳細について示す。#1、#2、#3、#5 の患者はがん疼痛と食欲不振の訴えがあった。#1、#2、#3 の患者のコンサルテーション後に、私たちは DEX 投与量を変更することを決定した。#5 の患者はレジメンを FOLFOX に変更した後は血糖値が 200mg/dL 以下を維持したままだった。#4 の患者は B 型肝炎を発症したので DEX 投与を中止した。#6 と#7 の患者は血糖値が 200mg/dL を超えることが数回あったので HbA1c の測定を行った。その結果、#6 と#7 の患者の HbA1c 値はそれぞれ 8.0%と 9.0%であり、糖尿病と診断された。#6 の患者は血糖値が 200mg/dL を超えた時に全身倦怠感、痛みを訴えた。DEX 投与はがん化学療法時のみ 4 週間に 1 回の投与であったので継続した。患者は糖尿病治療薬の内服（SU 剤、インスリン抵抗性改善薬）を開始したが、血糖値コントロールは不良で HbA1c 値は 7.3%であった。痛みは NSAIDs でコントロール良好であった。#7 の患者は食欲不振、全身倦怠感の訴えがあり、DEX の減量と他の制吐薬（5-HT₃受容体拮抗薬）の使用を提案した。その結果、HbA1c 値は 5.8%まで減少し、食欲不振、全身倦怠感の訴えはなくなった。#8 の患者の場合は、上記に示した経験から早期の糖尿病を発見するためにがん化学療法開始時から HbA1c 値を月に 1 回測定することを計画した。#8 の患者の HbA1c 値が 8.5%を示した後、糖尿病治療薬の内服（SU 剤、インスリン抵抗性改善薬）を開始となり、DEX の減量と他の制吐薬（5-HT₃受容体拮抗薬）の使用を提案した。治療後、HbA1c 値が 6.5%まで減少し、悪心・嘔吐はコントロール良好となった。

4. 考察

松原病院でのがん化学療法におけるガイドラインの中に、糖尿病患者におけるファーマシューティカルケアを特に有益なものにするために血糖値測定を含めた。その結果、すべての患者の血糖値を月に 1 回測定したために何人かの患者の異常な血糖値を検出することができた。今回の研究において大腸がん患者のがん化学療法施行中に血糖値の異常な上昇を評価した。血糖値が 200mg/dL を超える異常な上昇を認めたのは DEX+群 30 名中 8 名であった。8 名中 3 名の患者はがん化学療法施行中に糖尿病と診断された。診断後、すぐに糖尿病治療薬が投与されたのでがん化学療法は継続された。

今回の研究において、抗がん剤と制吐薬として DEX が併用されているので血糖値上昇は DEX 投与単独によるものであるかどうかを調査することはできなかった。しかしながら、ステロイド投与は血糖値を上昇させることは明らかであり^{8,15}、今回の研究で報告した 8 名の患者の血糖値上昇はおそらく DEX が原因であると考えられる。先行研究（第 1 章）と同様に表 1-3 と図 1-6 において、血糖値上昇と DEX 累積投与量の間には明らかな相関はなかった。このことから血糖値の異常な上昇の早期発見のためにはモニタリングが必要である。さらに糖尿病の判断基準として HbA1c 値は DEX 治療のがん化学療法レジメンの副作用をモニタリングする良い指標であると思われる。HbA1c 値は糖尿病における長期のモニタリングには有用な指標であるが、糖尿病の早期発見には HbA1c 値の確認だけでなく注意深く血糖値をモニタリングすることが重要である。今回は後ろ向き調査のためにすべての患者の HbA1c 値を利用することはできなかった。表 1-3 に示すように DEX+群の血糖値上昇を示した患者の併用薬に血糖値上昇の報告はなかった。

適切な血糖コントロールは、がん化学療法を効果的に遂行するためには重要なことである。血糖値上昇は大腸がんの標準レジメンの副作用として未だ報告されていない¹⁸。今回の研究結果は大腸がんの標準レジメンを施行中において DEX 投与は血糖値上昇に関係があることを示唆している。さらに 2 型糖尿病は

大腸がんの発症リスクを増加するという報告や²¹ インスリン抵抗性や血糖値が高い患者は癌の再発のリスクが高くなるという報告^{22,23}において、このリスクは血糖値が上昇している患者にとってはさらに大きくなる。インスリンが抗がん剤の抗腫瘍効果に与える影響については、高インスリンが結腸癌細胞株の抗がん剤に対する感受性を低下させると *in vitro* では報告されている²⁴。最近の疫学的なエビデンスによるとメタボリックシンドロームは大腸がんのリスクを上昇し、高インスリン血症はこのリスクの中心的な役割を担っていると言われているが、大腸がんの原因となるこれらの要因の基礎となる正確なメカニズムはまだ明らかではない。

今回の研究結果と先行研究（第1章）の結果にもとづいて、DEX 投与中の糖尿病の発症を予防するためには血糖値の日常的なモニタリングと早期に血糖値の異常な上昇を発見するための適切なファーマシューティカルケアが必要であると結論づけた。がん化学療法は様々な副作用を引き起こし、患者の中には重篤な副作用を引き起こす場合もある。それゆえ個々の患者に応じた副作用対策を注意深く行うことは医師だけでなく薬剤師や看護師といった医療スタッフにとっても重要である。図3に示したように正常な血糖コントロールは容易に達成できない。しかしながら、患者との適切なコミュニケーションと血糖値や他の検査値を注意深くモニタリングするといったがん患者へのサポータティブケアは必要であり、がん患者のQOL改善に大きく寄与するものである。

第3節 小括

血糖値上昇のタイミングと DEX の累積投与量は患者間でばらつきがあり、血糖値と DEX 投与量の間で明らかな相関性はみられなかった。このことは血糖値上昇が DEX 投与量からは予測できないことを示すものであり、制吐目的で使用する DEX 投与における糖尿病の発症を予防するためには、血糖値の日常的なモニタリングと血糖値の異常な上昇を発見するための適切なファーマシューティカルケアが必要であることが示唆された。

第2章 がん疼痛患者における適正な鎮痛薬選択のための患者背景要因の解析と投与方法の提案

第1節 貼付型フェンタニル製剤の選択に関する検討

1. 緒言

フェンタニル貼付剤は、経口モルヒネ徐放剤と比較して投与経路が簡便でかつ便秘・嘔気・せん妄²⁵⁻²⁷といった副作用が少ないことから、現在がん性疼痛に対して頻用されている。フェンタニル貼付剤はこれまで3日毎に貼り替える製剤のデュロテップ[®]MTパッチが使用されてきたが、2010年に貼付型フェンタニル1日製剤のフェントス[®]テープ、2011年にワンデュロ[®]パッチが発売され、現在1日製剤と3日製剤を選択できるようになった。

従来の3日に1回貼り替えるフェンタニル貼付剤は患者によっては鎮痛効果が3日間維持されない可能性が示唆されている²⁸。また3日毎の貼り替えは投与方法が簡便であるという利点がある一方、夏場のはがれの問題や短い投与期間を好む患者には合わないといった課題が指摘されている²⁹。

今回がん疼痛治療において3日製剤と1日製剤の間に有効性、安全性に違いがあるかどうかを調査することを目的にアンケート調査を実施した。また3日製剤の問題点の解決について検討するために1日製剤に切り替えた後の患者の利便性について聞き取りを行った。

2. 方法

1) 対象患者

2011年9月～12月に野江病院において1日製剤であるワンデュロ[®]パッチの新規採用に伴い、3日製剤から1日製剤に切り替えた患者を対象とした。患者背景として、年齢、性別、外来/入院、全身状態 (PS)、がん種、転移の有無、非ステロイド性抗炎症薬 (以下、NSAIDs) と鎮痛補助薬の内服の有無を調査した。除外基準として疼痛コントロール不良のため1日製剤に切り替え時に投与量を増量した患者は除いた。

2) アンケート内容と評価項目

アンケート内容を図2-1に示す。疼痛評価は Numerical Rating Scale (以下、NRS) を用いて患者自身が1日の平均の痛みを0～10の11段階で評価した。オピオイドの有害事象である嘔気・便秘・眠気の評価は0～3の4段階で評価し、制吐剤・下剤の服用の有無も併せて調査した。さらにレスキュー・ドーズの使用回数と定時鎮痛薬の切れ目の痛み (EDF: End-of-Dose Failure) の変化、貼付剤を剥がしたあとの発赤・搔痒感の違いを調査した。患者の利便性に関する項目は①交換頻度、②貼付剤の大きさ、③貼付剤の粘着性、④入浴頻度の4項目を設定した。また、切り替え後の感想についても聞き取り調査を行った。

3) アンケート回数と実施方法

アンケート調査は2回実施した。1回目は3日製剤から1日製剤に切り替え時、2回目は1日製剤へ切り替え後3日目に実施した。2回目の実施時期の理由として1日製剤の貼付開始直後の血清フェンタニル濃度の上昇が緩徐であり、2日間は同一用量の貼付が適切であると判断したためである。アンケート実施方法は外来患者の場合は薬剤科内で、入院患者の場合は病室にて患者に直接聞き取る方法で実施した。2回目のアンケート調査は、1日製剤へ切り替え後3日目としたため外来患者の場合は電話にて聞き取りを実施した。アンケート調査は野江病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

4) 統計解析

3日製剤から1日製剤に切り替え後のNRS、嘔気・便秘・眠気のグレード比較はWilcoxonの符号付き順位和検定を用いて比較し、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。

<p>1 体の痛みはどのくらいですか？ 0 (痛みなし) -1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (最も強い痛み)</p> <p>2 吐き気はありますか？ 0 (吐き気なし) -1-2-3 (最も強い吐き気)</p> <p>3 便秘はありますか？ 0 (便秘なし) -1-2-3 (最も強い便秘)</p> <p>4 眠気はありますか？ 0 (眠気なし) -1-2-3 (最も強い眠気)</p> <p>5 貼付剤を剥がした後に貼っていた部位が赤くなっていることや痒くなることはありますか？ 1. いいえ 2. はい (・赤くなる ・痒くなる ・その他)</p> <p>6 交換前に痛みが増強した経験はありますか？ 1. いいえ 2. はい (貼付前 時間) はいとお答えの方へ～痛みが増強した時の対処方法についてお答えください。 1. 頓服薬を使用 2. 貼付時間で調整する 3. 我慢する 4. その他</p> <p>7 痛みがある際に頓服で服用するお薬はありますか？また、服用されている場合 1日何回くらい服用されていますか？</p> <p>8 貼り替える時間を間違えたもしくは忘れてしまったことはありますか？ 1. いいえ 2. はい (・時間を間違えた ・貼り替える日を間違えた)</p> <p>(2回目のみ) 以下の項目についてそれぞれ選択枝からお答えください。</p> <ul style="list-style-type: none">・毎日交換すること (3日に1回の交換と比較して) (都合良い・面倒である・変わらない)・シールの粘着性について (剥がれにくくなった・剥がれやすくなった・変わらない)・シールの大きさの変化について (良い・悪い・どちらでもない)・入浴頻度について (増えた・減った・変わらない)

図 2-1 アンケート調査項目 (1回目、2回目共通)

3. 結果

1) 患者背景

野江病院において対象期間に3日製剤から1日製剤に切り替えた症例は9名であったが、除外基準として定めた1日製剤へ切り替えの際に投与量を増量した1名を除く8名を調査対象とした。患者背景を表2-1に示した。対象患者8名（男：3名、女：5名）の平均年齢は58歳（42～71歳）であった。外来患者の内1名は訪問看護サービスを利用しており、看護師による貼り替えの援助が行われていた。すべての患者でNSAIDsと鎮痛補助薬について切り替え前後で変化はなかった。

2) 評価項目

(1) NRS

1日製剤への切り替え前後で、6例においてNRSに変化はなかったが、2例においてNRSの2段階の低下がみられた（表2-2）。統計学的には有意差はなかった。

(2) 有害事象

全症例で嘔気・便秘・眠気スコアの変化はなく、制吐剤・下剤の服用の変化もなかった（表2-2）。

(3) レスキュー・ドーズの使用回数とEDFの有無

レスキュー・ドーズの使用回数は1例において1日2回から1回に減少し、3日製剤使用中にEDFがあった2例は1日製剤に切り替え後にはなしとなった。

(4) 貼付剤を剥がしたあとの発赤・掻痒感

貼付剤を剥がしたあとの発赤・掻痒感は1例において掻痒感が増強し、1例において発赤は持続するものの掻痒感はなくなっていた（表2-2）。

(5) 貼付日時の間違い

3日製剤使用時には貼り替え日時の間違いを経験している症例が4例あった。うち2例は時間の間違い、残り2例は貼り替え日の間違いであったが、4例とも貼り替え日時の間違いによる疼痛の増強はなかったと回答した。1日製剤に切り替えた後は貼り替え日時の間違いはなくなった（表2-2）。

(6) 患者の利便性

1日製剤に切り替えた患者の利便性の結果を図2-2に示す。毎日の貼り替えは4例で面倒であると回答した。1日製剤切り替えに伴い1例が剥がれやすくなったと感じ、1例が剥がれにくくなったと感じていた。また入浴回数に及ぼす影響を調査したところ、PSが3と不良のため清拭のみであった1例、3日に1回のストマの交換に合わせて入浴していた1例のほか、毎日もしくは隔日で入浴する患者がいたが、すべての患者が入浴回数の変化はないと回答した。

(7) 切り替え後の感想

1日製剤への切り替え時には6例の患者で切り替えに対する不安を訴えていたが、切り替え後の感想ではすべての患者が鎮痛効果に満足していた。1日製剤に対する肯定的な感想としては、貼り替え日を意識しなくてもよいこと、毎回剥がして入浴できるため浴室内で剥がれる不安がないことなどが挙げられた。一方、否定的な感想としては、毎日の貼り替えが面倒であることが挙げられた。特に、自己にて貼り替えが難しい患者は、家族や訪問看護師による貼り替えの援助が必要であるため交換頻度の少ない3日製剤を希望した。

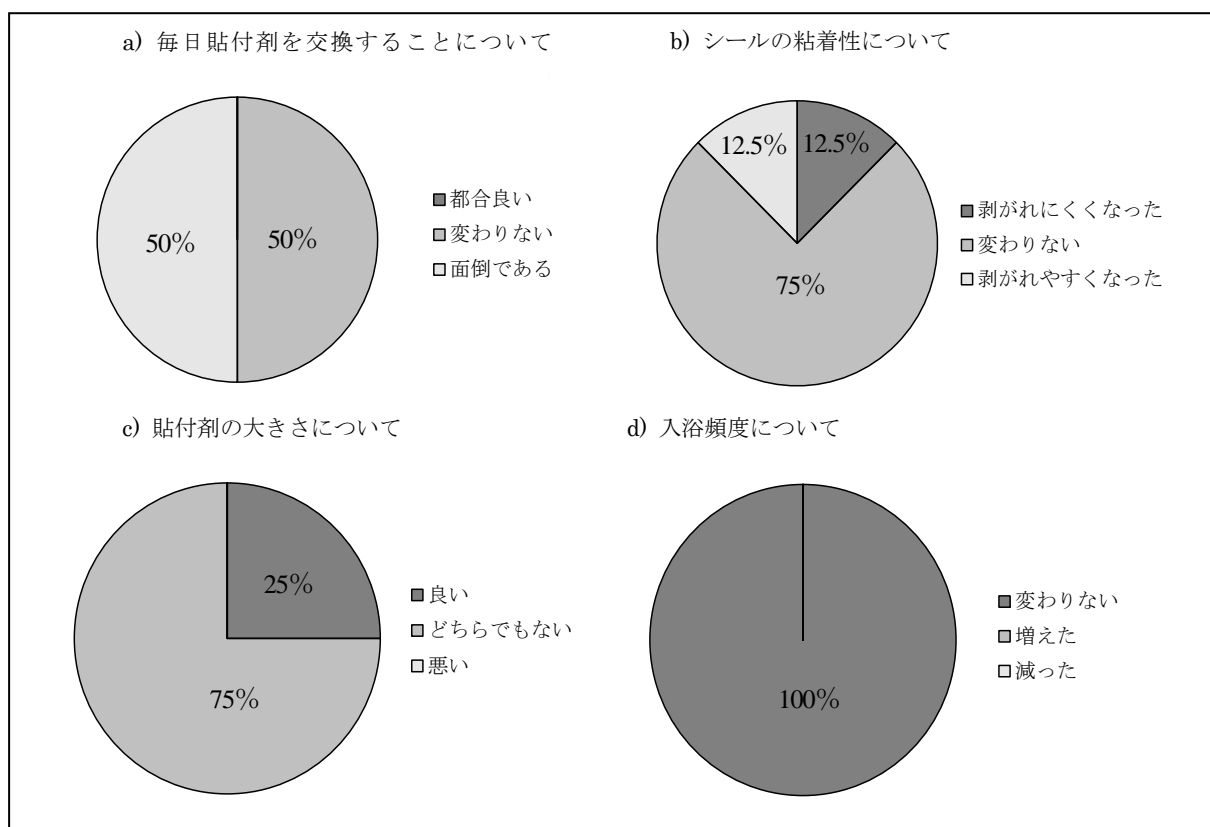


図 2-2 3日製剤から1日製剤に変更後の患者の利便性

表 2-1 患者背景

患者	年齢	性別	外来/入院	PS	がん種	転移	NSAIDs	鎮痛補助薬	デュロテップ [®] MTパッチ (mg)	ワンデュロ [®] パッチ (mg)
1	71	F	外来	1	直腸がん	有	無	無	16.8	6.8
2	65	M	外来	0	膵臓がん	有	有	無	8.4	3.4
3	45	F	外来	0	乳がん	有	有	無	4.2	1.7
4	54	M	入院	0	胃がん	無	有	無	4.2	1.7
5	58	M	入院	3	S状結腸 がん	有	有	有	4.2	1.7
6	58	F	外来	1	直腸がん	有	有	無	16.8	6.8
7	72	F	外来・訪看	1	腹膜がん	無	無	無	8.4	3.4
8	42	F	外来	0	乳がん	有	無	無	2.1	0.84

表 2-2 3日製剤から1日製剤に切り替え前後のアンケート調査項目の比較

患者	NRS		レスキュー・ドーズの使用回数		EDF		発赤・掻痒感		貼り替え日時の間違い		嘔気		便秘		眠気	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	3	1	2	1	有	無	無	無	有 (時間)	無	0	0	0	0	0	0
2	1	1	2	2	無	無	無	無	有 (日時)	無	0	0	2	2	0	0
3	0	0	0	0	無	無	有	有	無	無	0	0	1	1	0	0
4	3	3	4	4	無	無	無	無	無	無	0	0	0	0	0	0
5	2	2	1	1	無	無	無	無	無	無	0	0	1	1	0	0
6	0	0	0	0	無	無	無	有 (掻痒感)	無	無	0	0	1	1	0	0
7	0	0	0	0	無	無	無	無	有 (時間)	無	0	0	1	1	1	1
8	5	3	0	0	有	無	有	有 (発赤)	有 (日時)	無	0	0	0	0	2	2
検定結果*	p=0.27															

*Wilcoxon の符号付き順位和検定 NRS : Numerical Rating Scale、EDF : End-of-Dose-Failure

4. 考察

今回のアンケート調査の結果では、3日製剤から1日製剤へ変更に伴いNRSが低下した2例はどちらもEDFが消失していた症例であり、EDFの消失により1日の平均のNRSが低下したと考えられる。今回は、症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であるが、3日製剤使用中のEDFの対策として定期鎮痛薬の増量、レスキュー・ドーズを行うだけでなく、1日製剤に切り替えることも1つの選択肢になる可能性が示唆された。

今回の患者評価では、50%の患者で3日製剤使用中に貼り替え日時の間違いを経験していた。1日製剤に切り替え後は貼り替え日時を間違えた患者は1人もいなかったこと、さらに1日製剤は貼り替え日を意識しなくてもよいという感想もあることから1日製剤は3日製剤に比較してよりアドヒアランスが高い製剤であると考えられた。しかしPS不良の患者では3日毎の貼り替えを希望した患者が多かったという報告²⁹や「介護する看護師や家族の手間にならない」、「薬の使用を忘れていられる」など3日製剤は患者にも介護者にも有用な薬剤であると報告されている³⁰。今回の切り替え後の感想でも、貼付剤の貼り替えが自分自身で難しく家族や訪問看護師による協力が必要な患者は、交換頻度の少ない3日製剤を希望したことより、自分自身で貼り替えが難しい患者には3日製剤は有用な薬剤であることが再認識できた。

以上の結果より患者自身が自分の生活スタイルに合わせて貼付剤を選択することにより疼痛管理が良好となり、アドヒアランス向上に結び付くと示唆された。

今回は3日製剤から1日製剤に切り替えた患者における一方向の有効性と安全性の検討を行ったが、患者のQOL低下に伴い1日製剤から3日製剤に切り替えることも想定される。今後の課題として1日製剤から3日製剤に切り替えした際の有効性と安全性の検討にも取り組む必要があると考えられる。

第2節 がん疼痛患者における経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした際の投与量換算比に影響を与える要因の探索

1. 緒言

オピオイドは一般的にがん患者の痛みの緩和に使用される。オピオイドは複数の経路によって投与することができ、体性痛、内臓痛および神経障害性疼痛の多くの種類に有効である^{31, 32}。オピオイドの疼痛ガイドラインにおいて、オピオイドスイッチングまたはオピオイドローテーションは副作用が強くオピオイドの投与の継続や増量が困難な場合、鎮痛効果が不十分な場合、経口投与が困難な患者（投与経路の変更）において推奨されている³²⁻³⁴。

フェンタニルは脂溶性の高いオピオイドであり、経皮的あるいは経粘膜的に投与することができる。またフェンタニルの鎮痛作用は、分子量を基準としたモルベースではモルヒネの75-100倍である³⁵。経口モルヒネからフェンタニル貼付剤に切り替える場合の投与量換算比は、100:1、96.6:1、70:1といくつかの報告がある^{34, 36-38}。医療者はオピオイドスイッチング時において、オピオイド間の効力の違いだけでなく個々の患者のオピオイドの反応性にも注意すべきである³⁹。医療現場においてオピオイドスイッチング時の投与量は等鎮痛価表を参考に決定されるが、オピオイド反応性における患者間の違いは反映されていない。

フェンタニル貼付剤はがん疼痛患者にとって有用なオピオイドである^{40, 41}。特に経口投与が困難な患者、薬剤を服用したことを記憶していない患者、他のオピオイドの副作用コントロールが困難な患者にとっては有効である⁴⁰。フェンタニル貼付剤は発熱、発汗、悪液質、腹水症において吸収量が変化することが報告されており、臨床効果の変動原因となり得る^{2, 42, 43}。

今回の目的は経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした際の投与量換算比に影響を与える要因を調査し、適切なフェンタニル貼付剤の投与量を予測することである。

2. 方法

1) 対象患者・調査項目

2010年2月～2013年9月の間に野江病院においてオキシコンチン錠からフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングを実施した患者を対象とし、後ろ向き研究として電子カルテ情報を収集した。除外基準はオピオイドスイッチングの理由が記載されていない場合とした。

対象患者の性別、年齢、BMI、がん種、生化学検査値 [オピオイドスイッチング前の血清アルブミン (Alb)、C反応性蛋白 (CRP)]、オピオイドスイッチング時のオキシコンチン錠の1日投与量、オピオイドスイッチングの理由、骨転移を調査した。医療者は患者の痛みの強さについてはNRSを用いて毎日評価した。疼痛コントロールの達成基準は7日間以上同一用量のフェンタニル貼付剤の投与量で疼痛管理ができた場合⁴⁴とし、疼痛コントロールが達成できた時点でのフェンタニル貼付剤の投与量をデータ解析に使用した。換算比 (CR: Conversion ratio) はオピオイドスイッチング時のオキシコンチン投与量をモルヒネ量 (オキシコドン:モルヒネ=2:3) に換算し、疼痛コントロールが達成できた時点でのフェンタニル貼付剤の投与量で除した値とした^{2, 34}。安定な鎮痛効果を達成するのに必要な日数はオピオイドス

イッチングの理由に従って分類した。

フェンタニル貼付剤は国内で一般的に使用されているワンデュロ[®]パッチを使用した。ワンデュロ[®]パッチ添付文書の情報にある換算表に従ってオピオイドスイッチング時のオキシコンチン錠をモルヒネ量に換算し、投与量別に4群 (Dose Group 1~4) に分類した (Appendix)⁴⁵。今回の研究において、Group 3 (モルヒネ投与量 135~224mg/day) に該当する患者はいなかったため換算比は3グループ間で比較した。海外においては他のフェンタニル製剤 (DURADESIC[®]等) が使用されており、参考までに Appendix に示した。ワンデュロ[®]パッチや DURADESIC[®]の換算比は 150:1 と設定されているが、別のフェンタニル製剤は 100:1 と設定されているものもある^{34,37}。

電子カルテのオピオイドスイッチングの理由の記載に基づいて、以下の3群に分類した。

- －副作用群 (Adverse Effect) : オピオイドの副作用により鎮痛効果を得るだけのオピオイドを投与できなかった場合
- －疼痛コントロール不良群 (Poor Pain Control) : オキシコドン錠の増量にもかかわらず疼痛コントロールが不十分であった場合
- －嚥下困難群 (Not Swallow) : 薬剤を内服することが難しかった場合

医療者はオピオイドスイッチング時にその理由をカルテに記載しており、今回後ろ向きに調査をした。本研究は、京都薬科大学と野江病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

2) 統計解析

換算比に影響を及ぼす因子を評価するために独立変数間での影響要因を考えて、多変量回帰分析を行った。換算比の対数変換値は従属変数として用いた。性別、年齢、BMI、Alb、CRP、投与量、スイッチング理由、骨転移の有無を独立変数とした。後者の4つは解析の中では非順序カテゴリ変数として用いた。解析は SPSS Ver. 21 (IBM Corp, New York, USA) を用いて有意水準は 0.05 とした。

3. 結果

1) 患者背景

135名の患者は研究期間中にオピオイドスイッチングが行われた。このうちオキシコンチンのコンプライアンスが不良の患者1名、臨床検査値の記載がない患者12名を除外した。11名の患者においてBMIのデータがなかったがこれらの患者は解析に含めた。その結果、解析対象患者は122名となった。今回の研究において、Alb、CRP、BMIはがん悪液質に関係する項目であるので可能な限り換算比の共変数として対象患者のAlb、CRP、BMIを調査した。特に換算比に影響すると考えられたAlb、CRPのデータがない患者は解析から除外した。患者背景を表2-3に示した。

表 2-3 患者背景

	All patients (n=122)
Gender (Male/Female)	75/47
Age median (range)	70 (36–89)
BMI median (range)	20.4 (14.1–33.6)
Cancer type (n)	
Lung	17
Gastric	21
Breast	6
Colorectal	17
Pancreas	20
Ovarian	5
Esophageal	3
Bladder	2
Prostate	3
Bile duct	11
Liver	8
Other	9
Biochemical parameters	
CRP mean (range)	7.8 (0.1–43.98)
Alb mean (range)	2.8 (1.2–4.4)
Range of daily oral morphine dose (n, mean, and SD)	
Dose Group 1 (<45 mg/day) mean (SD)	84 21.3 (7.2)
Dose Group 2 (45–134 mg/day) mean (SD)	35 68.6 (26.1)
Dose Group 3 (135–225 mg/day) mean (SD)	0 ---
Dose Group 4 (225–314 mg/day) mean (SD)	3 300 (60.0)
Reason for opioid switching (n)	
Adverse effect	13
Poor pain control	22
Not swallow	83
Not known	4
Bone metastasis (n)	
Positive/Negative	27/95

n: Number of patients, SD: Standard deviation, Range: Minimum–Maximum
CRP: C-reactive protein, Alb: albumin, BMI: body mass index.

図 2-3 に (a) 年齢、(b) BMI、(c) CRP、(d) Alb についてのヒストグラムを示した。ほとんどの患者は CRP が高値 (>0.5mg/dL 110/122; 90.2%) で Alb が低値 (<3.5mg/dL 102/122; 83.6%) であった。(図 2-3 (c)、(d))

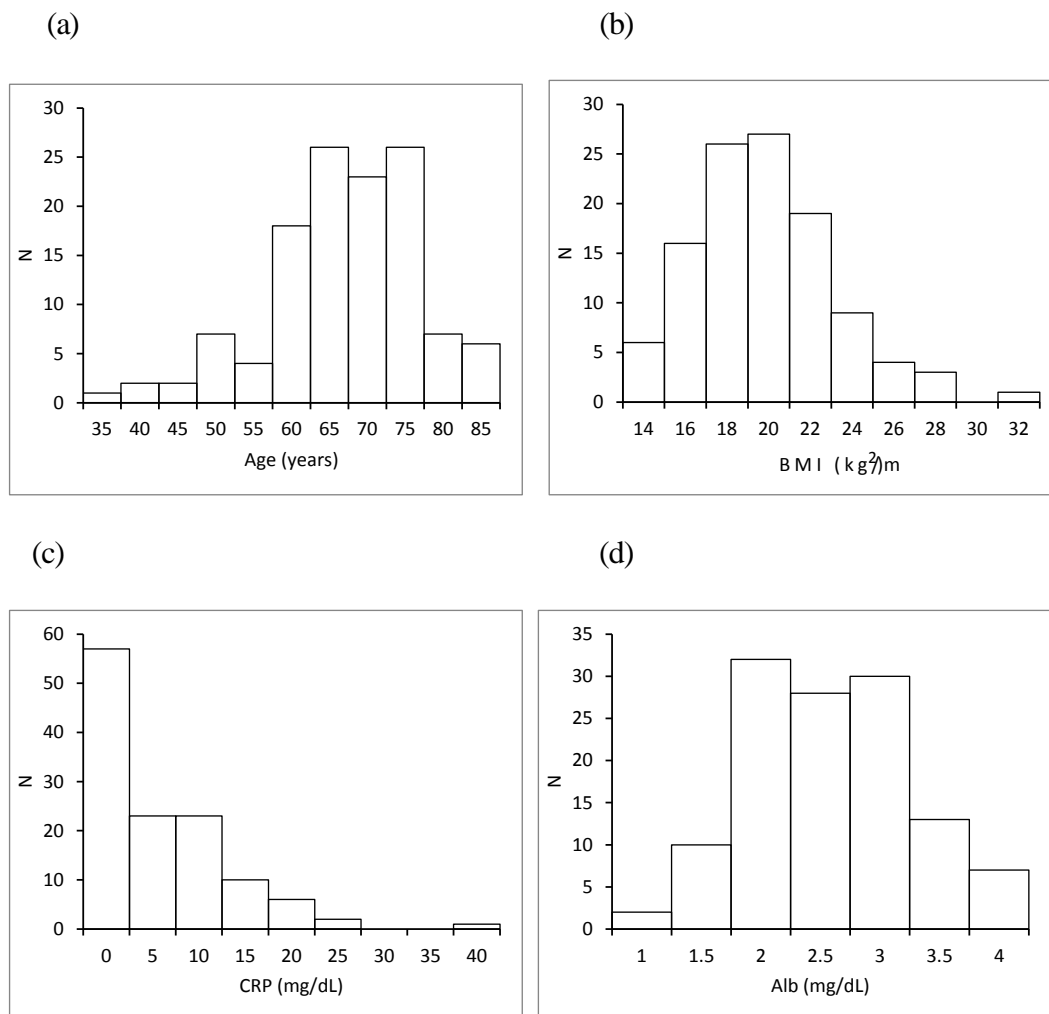


図 2-3 (a) 年齢、(b) BMI、(c) CRP、(d) Alb についてのヒストグラム

図2-4 にオピオイドスイッチングにおける換算比のヒストグラムを示した。換算比は12.4~200（平均68.9、標準偏差40.4）と大きくばらついていた。オピオイドスイッチング時の投与量は1日量45mg未満の患者が84名（68.9%）であった。オピオイドスイッチング理由として、嚥下困難群の患者が83名（68%）と一番多かった。図2-5に対象患者の換算比をオピオイドスイッチング理由別に分類し、箱ひげ図で示した。疼痛コントロール不良群の患者は他の患者群と比較して換算比が低かった。

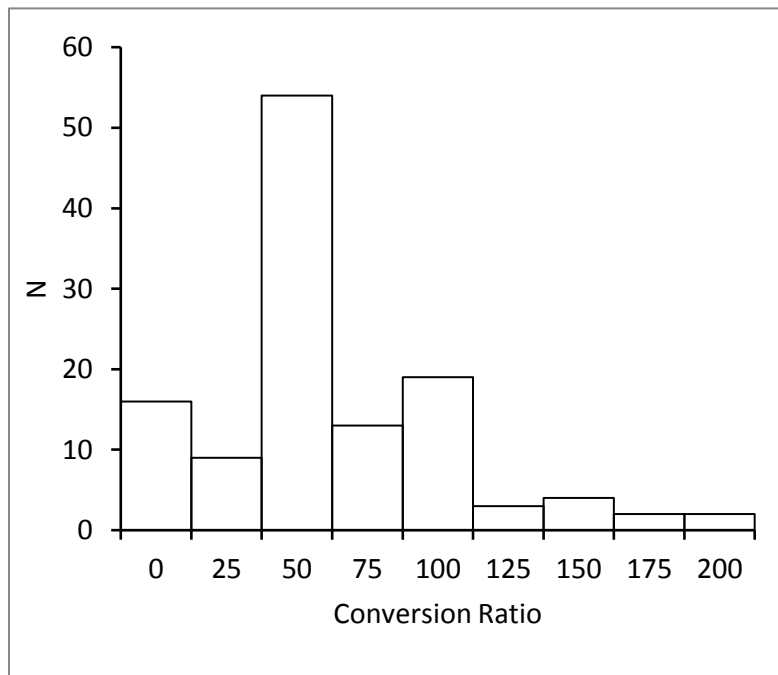


図2-4 対象患者の換算比のヒストグラム

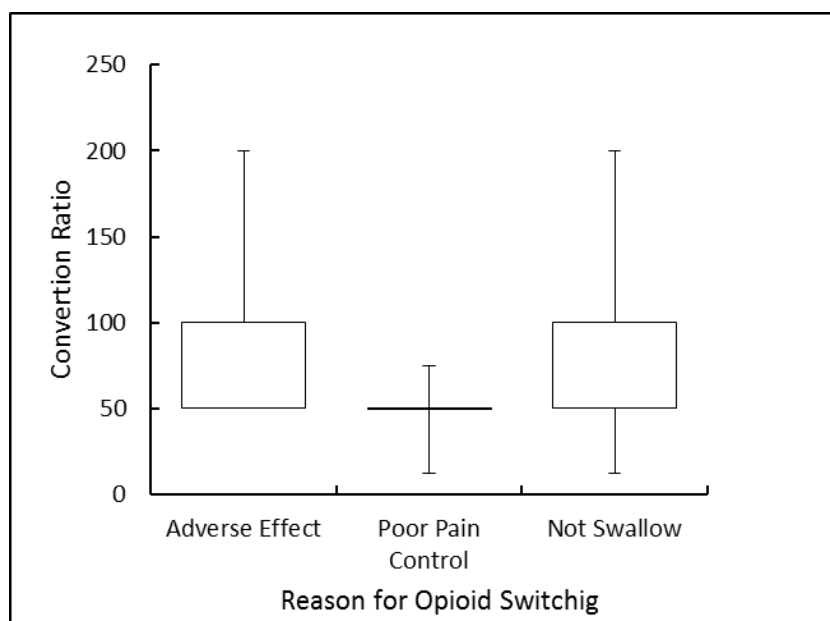


図2-5 オピオイドスイッチング理由別の換算比

*ボックスプロットは、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値を示す

図 2-6 にオピオイドスイッチング時の投与量毎に分類し、換算比を箱ひげ図で示した。1 日量 45mg 未満の換算比は 1 日量 45～134mg、225～314mg のグループの換算比より低い傾向にあった。それぞれの換算比の平均値（最小～最大）は 50 (12.4～100)、75 (25～200)、100 (100～125) であった。

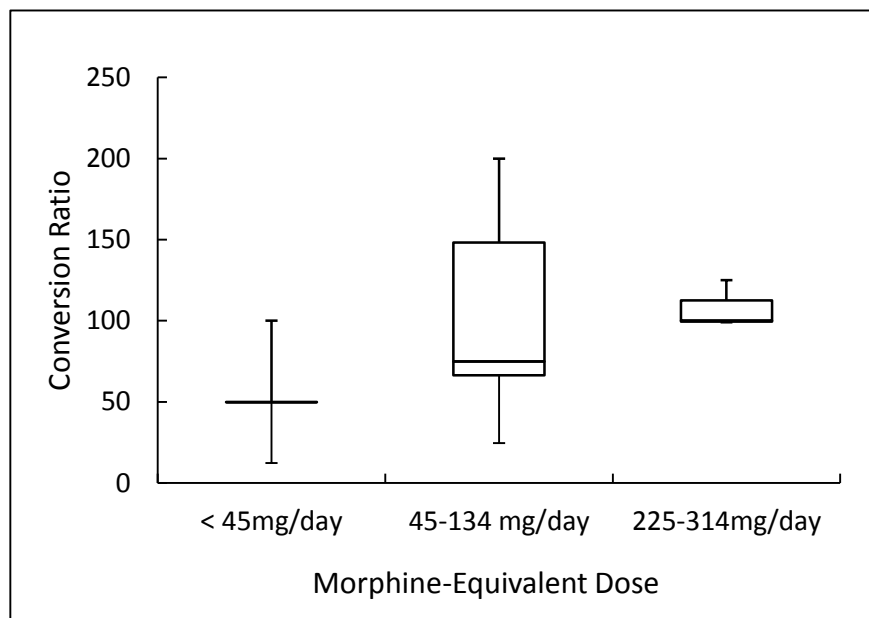


図 2-6 オキシコンチン 1 日投与量ごとの換算比のボックスプロット

*ボックスプロットは、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値を示す

2) 回帰分析

最初に BMI、Alb、CRP を含めたすべての可能な独立変数で回帰分析を行った。しかし BMI は影響因子ではなかった ($p=0.898$, $n=111$)。そのため 122 名の患者のデータを用いて回帰分析を行った結果を表 2-4 に示した。

表 2-4 重回帰分析の結果

Variables	Coefficient	SE	p-value	Partial Correlation Coefficient
Dose group				
Dose group 1	-0.613	0.101	<0.001	-0.487
Reason				
Poor Pain Control	-0.407	0.121	0.0011	-0.294
Intercept	4.559	0.0865	<0.001	—

SE: Standard error of estimated coefficient

表 2-4 の結果から次式が得られ、

$$\ln(\text{CR}) = 4.56 - 0.613 [\text{Dose group 1}] - 0.407 [\text{Poor Pain Control}] \quad (1)$$

(1) の式を指数関数的に変換すると(2)の式を得られた。

$$\text{CR} = 95.5 \times 0.542 [\text{Dose group 1}] \times 0.666 [\text{Poor Pain Control}] \quad (2)$$

(2) 式より標準的な換算比として 95.5 : 1 という結論が得られた。Dose Group 1 群では換算比が 52 : 1 (標準換算比の 54%)、Poor Pain Control 群では換算比が 64 : 1 (標準換算比の 67%) に減少すると示された。このように低用量オピオイド群、Poor Pain Control 群における適切な疼痛コントロールに必要な 1 日のフェンタニル投与量は、それぞれ標準の換算比から推定すると 1.8 倍、1.5 倍となった。参考までに 111 名の患者の換算比の回帰モデルは $\text{CR} = 94.4 \times 0.544 [\text{Dose group 1}] \times 0.682 [\text{Poor Pain Control}]$ となり、(2) 式と同等であった。得られた式から算出した予測値と実測値をプロットし、図 2-7 に示した。

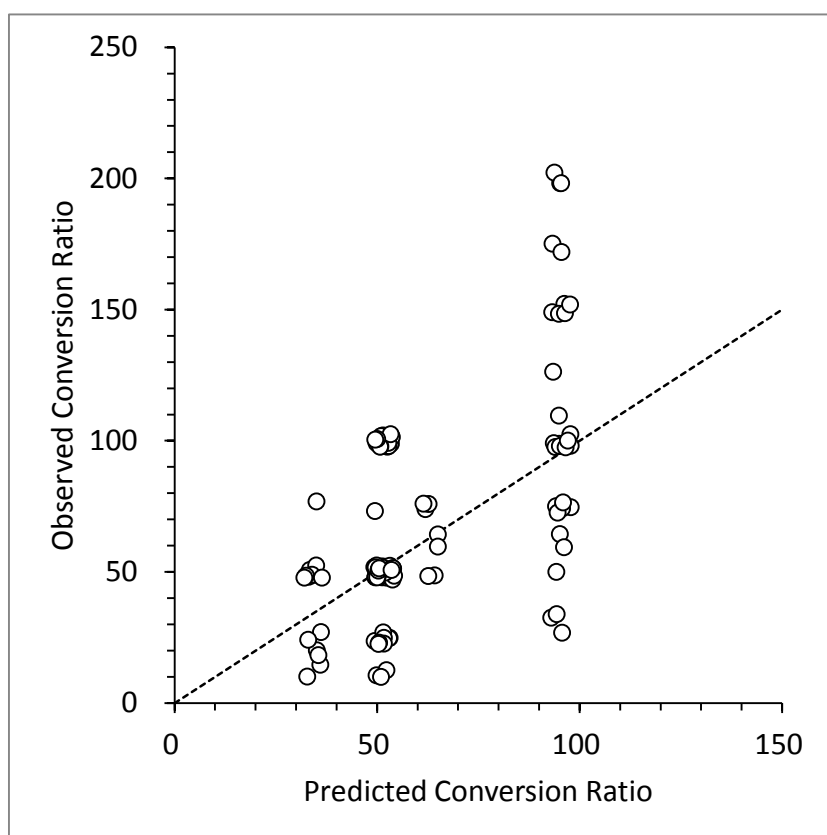


図 2-7 (2) 式による予測値と実測値の相関図

*点線は 1 : 1 をプロットしたもの

本検討では、換算比に影響を及ぼすいくつかの有意な要因を見出すことで適切な投与量設定のための根拠を示したが、図 2-7 に示すように、なお患者間でのばらつきが大きいことから、投与量の個別化を提案するには患者個々に対するきめ細やかな疼痛管理が必要である。今回の結果から、特にオキシコドンの低用量群、Poor Pain Control 群において適切なフェンタニルの投与量を示すことができた。

オピオイドスイッチングの理由ごとに安定な鎮痛効果を達成するために要した日数を表 2-5 に示した。一般的に Poor Pain Control 群において必要な日数が長かった。

表 2-5 オピオイドスイッチング理由ごとの疼痛コントロールに要した日数

Days for a Stable Analgesic Effect		0	1-3	4-7	>8
Group (Number of patients)					
Adverse Effect	(n=12)	15 (89%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
Poor Pain control	(n=22)	10 (45%)	5 (23%)	6 (27%)	1 (5%)
Not Swallow	(n=83)	74 (89%)	3 (4%)	4 (5%)	2 (2%)

*カッコ内はグループ内での割合を示す

4. 考察

経口オキシコドンからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングする際の換算比に影響を及ぼす要因を調査した。統計学的に有意な影響を及ぼす要因として 1) オピオイドスイッチング理由、2) オピオイドスイッチング前の経口オキシコドンの 1 日投与量であった。図 2-7 に示すようにフェンタニルの薬物動態における変動と患者間の薬物の反応性の違い^{3,42}により、実測の換算比と推測の換算比には患者間に大きなばらつきがあった。従って、これらの 2 つの要因は、フェンタニルの投与量を確定するためのパラメータとして使用するには不十分であると考えられる。今回の結果を臨床現場で使用するための実用的な方法として、個々の患者の鎮痛効果と副作用を注意深くモニタリングしながら適切なフェンタニル投与量を決定する前に、あらかじめオピオイドスイッチング時に (2) 式を利用してフェンタニル投与量を予測しておくことである。

Poor Pain Control 群の換算比が 50:1 (12.4~75) と低くなった理由は、オピオイドスイッチング後に疼痛コントロールを行うための必要なフェンタニル量が増加したためである。臨床現場において急激なフェンタニル投与量の増加は予期しない副作用が発現し、あるいは疼痛コントロールのために速放性の経口モルヒネや経口のオキシコドンが必要になるかもしれない。表 2-5 の示したデータは Poor Pain Control 群において Adverse Effect 群、Not Swallow 群と比較して疼痛コントロールに要した日数は長かったことを示している。この結果は Poor Pain Control 群のがん患者の痛みの種類（体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛あるいは骨転移による痛み）が換算比に影響を与えていたかもしれない。しかし今回の調査において痛みの種類に関して十分に調査することはできなかった。

経口オキシコドンからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした 122 名の患者のうち 84 名がオピオイドの 1 日投与量が 45mg 未満（モルヒネ換算）で、換算比は 50:1 (12.4~100) と有意に低かった。この 84 名の患者の中で 57 名 (68%) は消化器がんでオピオイドスイッチングの理由として主に嚥下困難であった。これらの結果は低用量からのオピオイドスイッチングは、がんの進展に伴い消化管の通過障害、嘔気や嚥下障害が原因であることが推測できた。Poor Pain Control 群と同様に低用量からフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングする際には注意深くモニタリングすることが重要である。

フェンタニル貼付剤はがん患者にとって使用が簡便であり、注射針や注射用ポンプを使用するといった侵襲が少ない薬剤である。またフェンタニル貼付剤は嚥下障害の患者にとってはより有益な薬剤である^{34,40}。実際、今回の研究のオピオイドスイッチングの理由の 68% は嚥下困難な患者 (83/122) であった。Not

Swallow 群の換算比のほとんどは 50:1 (35 名) または 100:1 (20 名) となり、先行研究の換算比 (70~80:1) と類似していた^{37,44,46}。嚥下障害の発症時期には、オピオイドが原因の副作用やがん疼痛が既に出現しており経口オキシコドンで疼痛コントロールが行われており、経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチング時には注意深く配慮する必要があると示唆された。

フェンタニル貼付剤の吸収は悪液質患者 (平均 BMI = 16kg/m²) において 1/3 から 1/2 に減少すると報告されている²。今回の調査研究において 4.9% (6/122) の患者を除くほとんどの患者の BMI は 16kg/m² 以上であった (図 2-2 (b))。この結果はオピオイドスイッチング時においてフェンタニル貼付剤の吸収における変化が、換算比に与える影響は少ないことが示唆された。

本研究は、個々の患者の換算比を決定するためには標準的な等鎮痛価表に従いながら患者毎の状態を反映することの必要性を述べた。これは特に低用量の経口オキシコドンからのオピオイドスイッチングと経口オキシコドンにおける疼痛コントロールが困難な場合のオピオイドスイッチングにおいて適用される。今回の結果は後ろ向きのカルテ調査のために収集可能な検査データが限られていたが、統計学的解析の結果に基づいて適正なフェンタニル貼付剤の投与量を示すことができた。さらに等鎮痛価表を用いて今回の結果の臨床における妥当性を注意深く比較すべきであるので、現段階において等鎮痛価表に置き換わるものではないと考える。経口オキシコドンからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングする際には等鎮痛価表を用いながらフェンタニル貼付剤の推奨投与量を考慮しつつ、注意深くそして速やかに疼痛コントロールを行うべきである。

Appendix One Duro[®] と DURAGESIC[®] の換算表

One Duro [®] Patch				
Group	Oral morphine (mg/day)	Oral oxycodone (mg/day)	Transdermal fentanyl	
			(µg/h)	(mg/day)
1	<45	<30	12.5	0.3
2	45–134	30–89	25	0.6
3	135–224	90–149	50	1.2
4	225–314	150–209	75	1.8

DURAGESIC [®]				
Group	Oral morphine (mg/day)	Oral oxycodone (mg/day)	Transdermal fentanyl	
			(µg/h)	(mg/day)
1	60–134	30–67	25	0.6
2	135–224	67.5–112	50	1.2
3	225–314	112.5–157	75	1.8
4	315–404	157.5–202	100	2.4

第3節 小括

フェンタニル貼付剤の3日製剤と1日製剤の間に有効性、安全性には違いがなく、患者の症状や生活スタイルに合わせて選択することが重要であることが示された。また経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした際の投与量換算比に対して、切り替え時の経口オピオイド投与量（モルヒネ換算で1日投与量が45 mg未満）とオピオイドスイッチング理由（疼痛コントロールが十分でない場合）が有意な要因となることが示された。このようにガイドラインによる換算比では十分ではないことが示され、早期の疼痛コントロール達成のためには、今回の検討で得られた新たな投与量換算比を考慮しつつ個々の患者状態に応じた調節が重要である。

第3章 がん疼痛患者のQOL向上のための薬剤師介入の必要性に関する検討

第1節 患者によるがん疼痛の表現語に基づいたオピオイド選択の調査シートの提案

1. 緒言

がん疼痛は、がんの診断時に20～50%、進行がん患者全体では70～80%の患者に存在し、さらに痛みがあるがん患者の8割は身体の2カ所以上に痛みがあり、6割の患者の痛みに対して複数の原因が関与すると報告されている⁴⁷。痛みは身体の異常を知らせる警告反応として重要な役割を果たしている一方で、不快な症状として日常生活に支障を生み、患者のQOLを低下させる要因となっている。国際疼痛学会の定義（1985年）によれば、「痛みとは組織の実質的あるいは潜在的な障害に結びつくか、このような障害をあらゆる言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験である」とされている⁴⁸。このように、痛みは主観的な体験の表現であるため客観的な評価が非常に困難である。

鎮痛薬を用いて疼痛緩和を行う場合には、まず患者の痛みを適切に評価することが重要となる。痛みの強度の評価方法にはVisual Analogue Scale (VAS)、Numeric Rating Scale (NRS)、Face Scale (FS)などの視覚的評価法⁴⁹⁻⁵¹があり、多くの医療機関で利用されている。しかしながら、患者によって痛みの感受性の程度が異なるため、痛みの強度を患者間で比較することが難しいという欠点もある。また、これらの痛みの強度の評価方法は鎮痛薬の投与量を決定するために用いられているが、鎮痛薬を選択するために用いることはできない。これは適切な鎮痛薬を選択するためには痛みの強さだけでなく痛みの性質も正しく評価する必要があり、患者自身が訴える「痛みについての言葉による表現（以下、表現語）」を客観的に評価することが非常に重要となる⁵²⁻⁵⁶。しかしながら、痛みの性質については患者自身が口頭で医療従事者に伝えているのが現状であり、系統的な評価は十分になされていないと思われる。

そこで本研究では、表現語に基づいた適切な鎮痛薬選択方法について検討することを目的とし、痛みの表現語と鎮痛薬の効果との相関性の評価、表現語から鎮痛薬選択が可能な疼痛評価シートの提案について評価・検討を行った。

2. 方法

1) 痛みの表現語と鎮痛薬の効果に関する文献調査

疼痛評価の方法に関しては海外においていくつかの報告がみられているが、本研究では国内での評価方法を確立することを目的としており、言語によってニュアンスが異なることを考慮して、がん患者が訴える痛みの表現語と鎮痛薬の効果に関する国内の2文献に記載された情報を用いた。これらの論文の概要は次のとおりである。稲垣らは、痛みの性質の客観的評価が可能であるMcGill Pain Questionnaire (MPQ：マクギル疼痛評価票)をもとに「愛知県病院薬剤師会疼痛質問表（以下、APQ）」を作成し⁵⁷、痛みの表現・性質とオピオイドの効果の関連性について検討した⁵⁴。がん疼痛患者のべ31名から直接聞き取りを行い、痛みの評価を実施した。西田らは、がん疼痛患者164名から収集した表現語に対する鎮痛薬の効果について検討した⁵⁶。表現語は薬剤師が薬剤管理指導を行った際に収集されるか、あるいは医師や看護師に訴えられた表現語については診療録の医師記録と看護記録から収集された。両文献ともオピオイドの効果の判

断は、オピオイド投与量と痛みの程度（スコア）の変化から判断し、オピオイド有効率を表現語ごとに算出していた（表 3-1、3-2）。以上の 2 文献において示された表現語ごとのオピオイド有効率の値を引用して解析に用いた。

表 3-1 表現語に対するオピオイド鎮痛薬の効果⁵⁴

表現語	有効率(%)	有効人数/全人数
ずきずき痛む	100	8/8
針で刺し通されたような	100	3/3
疲れ果てた	100	3/3
鋭い	100	3/3
ずきんずきんする	92.3	12/13
吐き気を催すような	83.3	5/6
触ると痛い	80.0	4/5
痛みが走るような	77.8	7/9
重苦しい	77.8	7/9
疲れさせるような	75.0	3/4
気分が悪い	75.0	3/4
いらいらさせる	75.0	3/4
つらい	72.7	8/11
締め付ける・圧迫される	71.4	5/7
しびれたような	66.7	2/3
酷く不快な	66.7	4/6
ぴりっとする	66.7	2/3
息苦しくさせる	66.7	2/3
差し込む・痙攣する	66.7	2/3
ひりひりする	66.7	2/3
鈍い痛み	63.6	7/11
針でちくちく刺すような	57.1	4/7
切り裂かれるような	50.0	データなし
ハチに刺されたような	50.0	データなし
びくびくする	50.0	データなし
嫌になるような	50.0	データなし
熱い	33.3	1/3
ぴりぴり	33.3	1/3
張ったように痛い	25.0	2/8

表 3-2 表現語に対するオピオイド鎮痛薬の効果⁵⁶

表現語	有効率(%)	有効人数/全人数
重い	93.3	14/15
どーん	90.9	40/44
ずきずき	82.4	14/17
締め付けられる	72.2	13/18
ずきん	69.0	20/29
ちくちく	58.3	14/24
しびれ	42.9	6/14
ぴりぴり	30.0	3/10

2) 表現語のクラス分類

表現語とオピオイド有効率の関係については従来から報告があるが^{55,57}、表現語と鎮痛補助薬の有効性については明確な数値に基づいた報告はない。そこで「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年度版」⁵⁸の「第 II 章 背景知識 1. がん疼痛の分類・機序・症候群 (pp.14~17)」に基づき、オピオイドが有効とされている体性痛、内臓痛の痛みの特徴とオピオイドの効果が乏しい神経障害性疼痛の痛みの特徴の表現語を以下の 3 通りにクラス分けを行い、クラスとの表現語について 2 つの文献情報から得たオピオイド有効率をプロットした。

Class 1 : オピオイドが有効と考えられている表現語

Class 3 : 神経障害性疼痛と考えられている表現語

Class 2 : Class 1、Class 3 にあてはまらない表現語

3) クラスタ分析による表現語のグループ化

表現語のクラスごとに各表現語の有効率を指標にクラスタ分析を行った⁵⁹。クラスタ分析とはデータ間での距離となる指標を適切に定めることで、その距離をもとに類似しているデータのかたまり (クラスタ) にまとめる手法であり、客観的な基準にもとづいてデータをグループ分けできる。本研究の場合、クラス別にオピオイドの有効率の違いを距離として定義することで、類似した有効率を示す表現語をクラスタ化する。このとき表現語によって症例数が異なりオピオイド有効率の信頼性に違いがあるため、二項分布を仮定して標準偏差を算出し信頼性の指標とした。有効率を図示する場合には標準偏差が小さいほどプロットが大きくなるように工夫した。次にクラスごとの表現語の有効率に対して完全連結法によるクラスタ分析を行い、その結果を簡略化デンドログラムとして示した。このとき有効あるいは無効例数が 0 の場合が含まれることを考慮して経験的ロジット変換値を用い、またオピオイド有効率の信頼性が症例数に依存することから、各ポイント i 、 j 間の距離 D を次式で定義してクラスタ分析を行った。

$$D_{ij} = \sqrt{\frac{|Z_i - Z_j|}{V_i + V_j}}$$

(Z : 経験的ロジット変換値、 V : 有効率と症例数から得られる分散値)

4) 疼痛評価シートの作成と検討

以上の検討結果を参考に、痛みの性質を評価するための簡便な聞き取りシート（疼痛評価シート）を考案し、その有用性と妥当性を検討した。2012年5月に野江病院に入院中のがん疼痛患者3名を対象に、薬剤師がこのシートを用いて痛みの評価に関する聞き取りを行った。その結果をもとに疼痛評価シートを修正した。調査は京都薬科大学及び野江病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

3. 結果

1) 痛みの表現語とオピオイドの効果との相関性

横軸にクラス分類を、縦軸に2報^{54,57}の文献から引用した痛みの表現語とオピオイドの有効性との関係を図式化した（図3-1）。

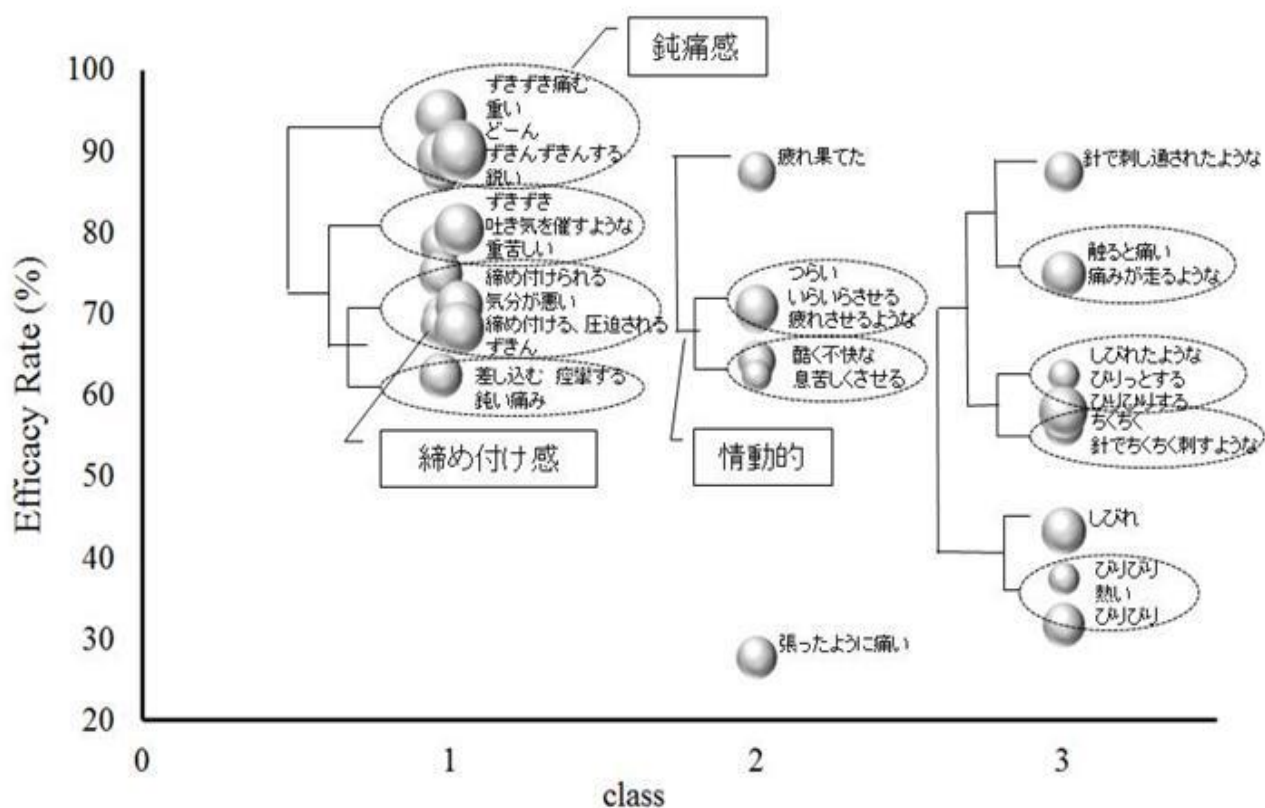


図3-1 痛みの表現語とオピオイドの有効性との関係

有効率の信頼性（推定値の分散）によりプロットの大きさを変えた。クラスター分析の結果をデンドログラムとして示した。ただし、高さはクラスター分析における因子間距離を示しているわけではない。

Class 1 に分類した「ずきずき痛む」、「ずきんずきん」などの鈍痛感を表す表現語、「締め付ける」「圧迫する」などの締め付け感を表す表現語が高いオピオイド有効率を示し、鈍痛感や締め付け感を表すグループが近い距離に位置していた。また、「吐き気を催すような」や「気分が悪い」といった表現語は内臓痛に伴う嘔気・嘔吐の症状に関連すると考えられ、内臓痛はオピオイドが有効であると考えられるため Class 1 に属すること、またこれらの表現語が高いオピオイド有効率を示すことは妥当な結果と考えられた。Class 1 に分類した表現語はオピオイドの有効率が比較的高い値が多く、ガイドラインの報告⁵⁸と一致した。

図 3-1 に示したように、クラスター分析を行うことで Class ごとに表現語をいくつかのグループに分類することができた。情動的な痛みを表す「疲れさせるような」、「つらい」、「酷く不快な」といった表現語の多くは Class 2 に属し、これらの表現語に対するオピオイド有効率は 70% 前後と高い値であった⁵⁷。「張ったように痛い」という表現語はオピオイドが推奨される内臓痛や体性痛、オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛とは異なるため Class 2 に属し、オピオイド有効率は 25%⁵⁷であった。Class 2 に属する表現語のうち情動的表現語は高いオピオイド有効率を示した。

Class 3 に分類した神経障害性疼痛として考えられる表現語は、「灼けるような (灼熱感)」、「槍で突き抜かれるような」、「走るような (電撃痛)」、「刺すような」といった痛みや、異常感覚、アロディニアなどに相当すると考えられている⁵⁸。電撃痛と考えられる「痛みが走る」の場合ではオピオイド有効率が 77.8% であり、「ぴりぴり」という表現語ではオピオイド有効率は 30%^{54,56}であった。また通常では痛みを起こさない刺激によって引き起こされると考えられる「触ると痛い」という表現語ではオピオイド有効率は 80%⁵⁴と高く、「しびれたような」では 66.7%⁵⁴、「しびれ」では 42.9%⁵⁶であった。さらに刺す痛みと考えられる表現語としては「針で刺し通されたような」「針でちくちく刺すような」「ちくちく」といったものがあり、それぞれのオピオイド有効率は 100%⁵⁵、57.1%⁵⁵、58.3%⁵⁷であった。神経障害性疼痛として考えられる Class 3 に属する表現語のオピオイド有効率は、30~90%と広範囲に位置していた。高いオピオイド有効率を示す表現語は多数ある一方で、オピオイド有効率が 50%未満を示す表現語は「しびれ」「ぴりぴり」「張ったように痛い」のみであった。

2) 疼痛評価シートの作成

クラス分類した表現語をクラスター分析した結果を参考にし、またグループ内の擬音語表現と比喩表現を組み合わせることで表現語を簡略化した上で、まず疼痛評価シートの試作版を作成した(図 3-2)。この疼痛評価シート試作版では評価項目を 9 項目に限定した。患者一人に要する検査時間は MPQ が 20~30 分、MPQ を 11 の感覚的表現語と 4 の情動的表現語の 15 項目に減らした SF-MPQ が 2~5 分との報告もあり^{60,61}、臨床現場での有用性を重視すると表現語の項目数は 10 項目程度が適切であると考えた。そこで表現語はオピオイドが有効と考えられる「鈍痛感」、「締め付け感」から、神経障害性疼痛と考えられている「刺す痛み」、「アロディニア」、「電撃痛」、「しびれ」、「灼熱感」までをオピオイド有効率の高かった表現語から順に並べ、情動的な痛みを表す Class 2 の表現語として「疲れ果てた」をその間に配置した。Class 3 の表現語に関しては神経障害性疼痛に対し推奨される鎮痛補助薬ごとに表現語を分類した。「刺す痛み」、「電撃痛」はガバペンチンやカルバマゼピンなどの抗痙攣薬が有効と考えられており、「鋭く刺し通すような」、「ピリッと痛みが走る」と表現した。また「しびれ」、「灼熱感」はアミトリプチンやアモキサピンなどの抗うつ薬が推奨されており⁶²、「ピリピリしびれるような」、「灼けるような」と表現した。痛みの強度の評価方法は NRS を使用し、0~10 までの 11 段階の評価ができるようにした。

3) 疼痛評価シートによる検討

疼痛評価シート試作版（図 3-2）を用いてがん疼痛患者 3 名を対象として 2 名の薬剤師が聞き取りを行い有用性と妥当性を確認した結果、3 症例中 2 症例において「ズキズキ重い」という表現語に対する感覚が患者間で一致しないことが明らかとなった。さらに聞き取りを実施した後の薬剤師の意見からも、擬音語表現と比喩表現に対して表現語が患者自身の感覚と一致していない旨を感じていたことがわかった（表 3-3）。情動的表現語や擬音語表現と比喩表現を結合した表現語に対する感覚に実際の痛みの性質とのずれがあることが指摘された。これらの結果をもとに作成した疼痛評価シート改良版（図 3-3）では、表現語を Class ごとにまとめることで痛みの性質を区別し、さらに擬音語表現と比喩表現を切り離すことで表現語の選択の幅を広げた。また聞き取り実施後の薬剤師の意見から「疲れ果てた」だけでは患者の心因性疼痛を反映し難いと推測されたため、修正版では日常的に使用される「つらい」と「疲れ果てた」の 2 項目を記載した。

表 3-3 薬剤師からの意見

表現語に関する意見
「疲れ果てた」の表現が不明 擬音語表現と比喩表現に対する感覚の不一致に、患者は悩んでいるようであった 項目に該当しない意見もあり、自由記述の欄がよかった
評価段階に関する意見
各々の表現語に 11 段階の評価は細かすぎる 「はい/いいえ」の 2 段階評価はどうか
その他の意見
A4 サイズ 1 枚に収まる形式がよい 定期鎮痛薬の記入欄が欲しい おおよその 1 日あたりのレスキュー使用回数の記載欄が欲しい 痛みのパターン図は、患者にも見せるために大きめがよい

疼痛評価シート

患者氏名:

患者ID:

記入日時: 年 月 日 曜日 午前/午後 時 分 ごろ

	痛みの性質	0 なし	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 あり
1	ズキズキと重い											
2	締め付けるような											
3	疲れ果てた											
4	鋭く刺し通すような											
5	触っただけで痛みを感じる											
6	ピリッと痛みが走る											
7	ピリピリしびれるような											
8	針でチクチク刺されるような											
9	灼けるような											
10	その他()											

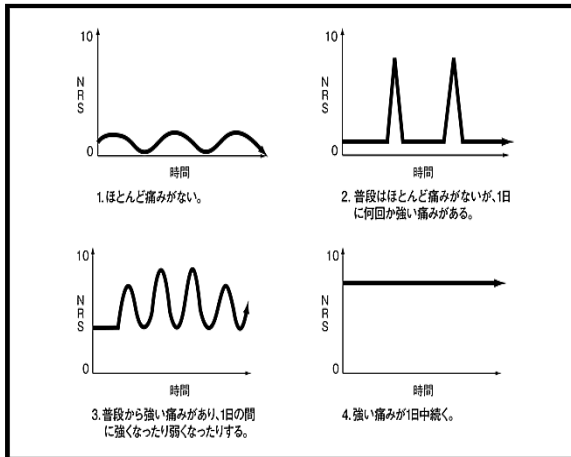
頓服薬(レスキュー)の使用の有無

なし
あり 午前/午後 時 分 頃
 NASIDs ()
 オピオイド ()
 鎮痛補助薬 ()

頓服薬(レスキュー)使用後の痛みの強さ

0 なし	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 あり
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

痛みのパターン



痛みの部位

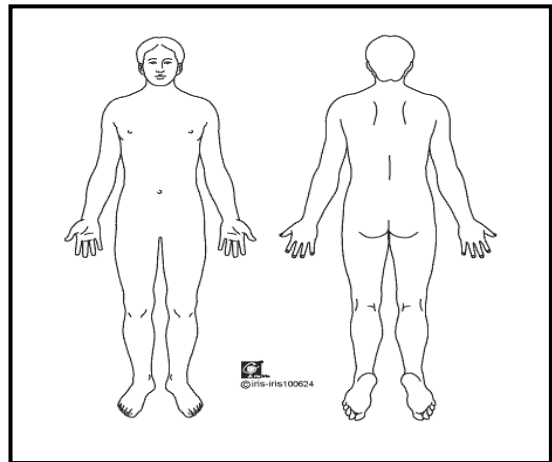


図 3-2 疼痛評価シート試作版

疼痛評価シート

患者氏名:

患者ID:

記入日時: 年 月 日 曜日 午前/午後 時 分 ころ

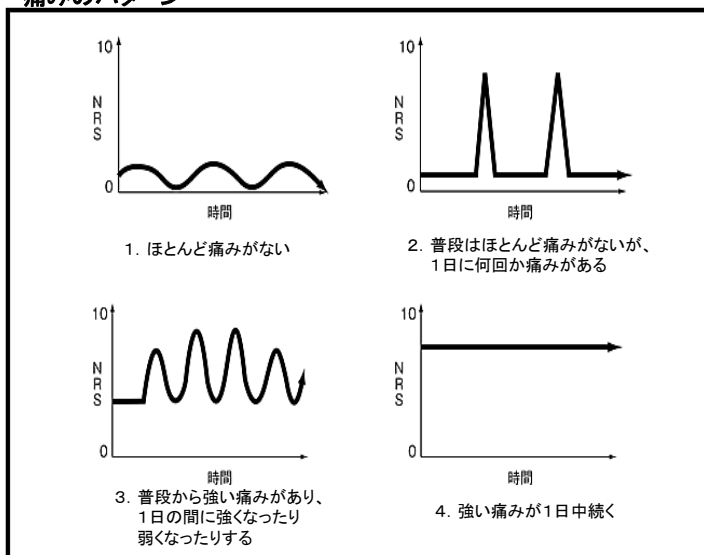
痛みの性質		痛みなし ←————→ 耐えられないほどの痛み	0: 痛みが全くない 2: わずかな痛みがある 4: 軽度の痛みがあり、少し痛い 6: 中等度痛みがあり、痛い 8: かなり痛みがあり、とても痛い 10: 耐えられない程の痛みがある
ズキズキ	重い	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
ズキンズキン	締め付けるような		
どーん	鋭い		
辛い	疲れ果てた	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
チクチク	刺し通す	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
ピリッ	触っただけで痛みを感じる		
ピリピリ	痛みが走る		
	しびれるような		
	灼けるような		
その他()		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

定期鎮痛薬の処方内容

オピオイド	服用量	服用時間
NSAIDs	服用量	服用時間
その他の鎮痛薬	服用量	服用時間

薬剤名	服用量	服用時間

痛みのパターン



0 なし	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 あり
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

痛みの部位

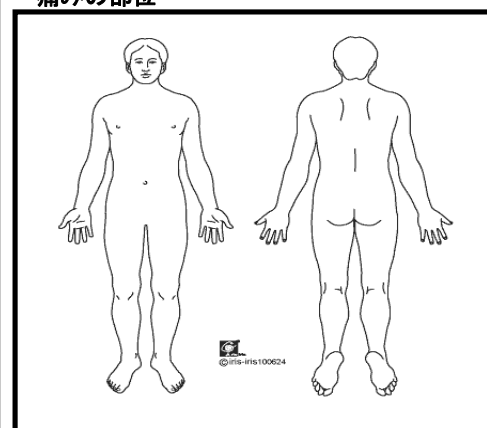


図 3-3 疼痛評価シート改良版

4. 考察

がん患者の痛みは、がんによる身体的な痛みだけでなく社会的な痛み、精神的な痛み、スピリチュアルな痛みなどが混在している。がん疼痛マネジメントに関して看護師全体の98.1%が困難に感じ、そのほとんどは患者が痛みを表現できないことを困難に感じていると報告されている⁶³。多くの医療従事者が患者の痛みの把握やその評価を困難に感じており⁵⁷、痛みの性質を聞き取る疼痛評価シートは有益なツールだと考える。

表現語をクラス分類することでClass 1ではどの表現語においてもオピオイドの有効率が比較的高い値でグループ化された。がん患者は鈍痛感を訴える頻度が高くオピオイドを使用する頻度も高いため、今回の解析においても鈍痛感を表す表現語の症例数は多くなり信頼性が高くなっていった。Class 2に分類した情動的表現語はいくつかのグループに分類されたが、ほとんどの表現語に対するオピオイド有効率が60~70%の範囲に位置しており、多種多様な情動的表現語に対するオピオイドの効果は同程度であることが示唆された。Class 3に分類した神経障害性疼痛と考えられた表現語はオピオイド抵抗性とされてきたが、近年では神経障害性疼痛の50~60%にオピオイドが有効であるとの報告があり⁶²、今回の解析結果もそれを示唆する結果となった。しかしながら本検討ではClass 3に属する表現語の症例数は少なく、オピオイド有効率の信頼性が低いことや鎮痛補助薬ごとに表現語を分類したことを考慮しなければならない。以上のようにがん患者が訴える痛みの表現語とオピオイドの有効率の情報を収集し、クラス分類した上でクラスタ分析により表現語をグループすることは、オピオイドの有用性を評価する上で妥当な方法であると考えられる。なお、今回の検討は2報^{54,56}の文献からの限られたデータを用いているため、解析結果の妥当性や信頼性については慎重になるべきであるが、ガイドラインの報告ともほぼ整合する結果が得られており表現語をグループ化するという今回の目的において大きな問題はないと考える。

日本語独自の擬音語表現のみで痛みの性質を表すには限界があり、個々の擬音語表現と比喻表現を適切に結びつけることができれば、より豊富な表現が可能であると考えられている⁶⁴。がん疼痛患者は、単一の擬態語を用いるよりも擬態語と比喻語を併合する傾向が見られたという報告がある⁵³。そこで本検討では、クラスタ分析の結果を参考に痛みの性質が近似する表現語を結合し、疼痛評価シート試作版により簡略化した表現語の妥当性を検討した。9項目の表現語と自由記述欄の評価項目に対し、聞き取りに費やす時間に関する問題点は見られなかった。問題点として、今回調査を行った患者3症例中2症例において表現語を複数選択しており、複数の痛みの性質が混在する場合には、それぞれの痛みの程度を比較し痛みの性質をより明確に評価する必要があると考える。また選択された表現語の数を、痛みの性質の判断に応用するためには、疼痛評価シートに記載するClass 1とClass 3の表現語数をバランスよく組み込む工夫も必要であり、修正版に反映した。このように表現語についてその有効率にもとづいたクラスタ化を行うことで、今まで項目数の多かった疼痛評価方法が簡便になり医療従事者や患者へのメリットも大きく、また患者が訴える表現語とその痛みの種類に応じた鎮痛薬の関連を把握することが可能となり、適切な鎮痛薬の提案ができるものと考えられる。

痛みを測定・評価する方法には、痛みを0から10の11段階に分けて痛みの点数を問うNRSや3段階から5段階の痛みの強さを表す言葉を数字の順に並べ痛みを評価するVRSなどがある。

評価スコアの段階が少ない場合、痛みを詳細に評価できない可能性が指摘されており、評価スコアを何段階に刻むべきかについては議論がある⁵⁰。また慢性のがん疼痛ではNRSスコアと痛み度の相関が認められなかったという報告⁶¹もあり、疼痛評価を継続的に行い、患者の痛みの推移を把握した上で痛みの評価を行うことが重要であると考えられる。痛みの強度評価は鎮痛薬の治療効果を経時的に評価するために有用であり、患者が治療効果を自覚することは治療成績の向上にきわめて有効であるため、便宜面や経験的な判断だけで強度の評価方法を決定せず、その方法についても今後検討を重ねる必要がある。

今回の疼痛評価シートでは自由記述の欄を設けたが、自由記述によって痛みを表現する場合があります。自由記述の評価が問題となった。評価者の主観に影響されず、また評価者間に差が生じないように自由記述の評価法について今後検討を重ねる必要がある。

本検討では、オピオイドが有効と思われる表現語と効きにくいと思われる表現語をガイドラインに従ってクラス分けした上で、オピオイド有効率との関係を図式化し、更にクラスター分析により表現語をグループ化した。その結果から、従来のMPQなどの評価票よりも項目数の少ない簡便な疼痛評価シートの作成を試み、がん疼痛患者3名に聞き取りを行った。

今後はこの疼痛評価シートを臨床現場において活用し、疼痛評価シートの有用性、再現性や経時的な疼痛評価への応用、鎮痛薬選択への応用可能性などについて検証し、がん患者の疼痛緩和に役立つ評価法を確立していく必要がある。

第2節 オピオイド導入時から行う外来がん患者の疼痛管理における 薬剤師介入の効果

1. 緒言

WHOにおける緩和ケアの定義は、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、QOLを改善するためのアプローチ」とされている⁴。また2012年のがん対策推進基本計画の重点的に取り組むべき課題の1つとして、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が示されている。例えば早期から緩和ケアを受けている非小細胞肺癌患者においては、従来の方法で終末期から緩和ケアを受けている患者と比較するとQOLが向上し精神面でも改善され生存期間が延長することが報告されている⁷。その一方で、抗がん剤治療を受けている患者の3分の1に疼痛が生じているとの報告があることから、医療者は早期から積極的にがん患者の症状緩和に取り組み、緩和ケアに参画する必要があると考える。

全がんの年齢調整罹患率は男女とも1985年以降増加傾向にあり、医療者は外来通院中のがん疼痛患者において外来診療の短い時間の中でオピオイドの誤解を解き、適正なオピオイドの使用方法を患者に理解させることは困難な状況になってきている。また地域医療におけるがん疼痛管理では、オピオイドが投与されているにもかかわらず痛みが緩和することなく副作用が発現している患者が多い実態にあるとの報告⁶⁵もあり、早急な対応が望まれている。

外来通院中のがん疼痛患者の痛みを緩和するには、外来での初回の服薬指導だけではなく継続的な患者教育が必要であると報告されている⁶⁶。またがん患者を対象とした教育プログラムを行うことで痛みが緩和されたという報告^{67,68}はあるが、がん疼痛マネジメントについての患者教育の最適な方法に関してはいまだ確立していないのが現状である。

本研究の主要な目的は、薬剤師が外来がん疼痛患者の新規オピオイド導入において、外来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行うことが疼痛緩和に有効かどうかを調査することである。副次的な目的としてオピオイド導入後の便秘、嘔気、眠気の副作用発現頻度とオピオイドの使用量の変化を調査する。

2. 方法

1) 対象患者・調査項目

2013年8月～2014年2月に野江病院においてWHO方式がん性疼痛の治療・緩和のために新規に外来でオピオイドによる治療を開始し、本研究への参加に同意を得られた患者と家族を対象とした。調査項目は年齢、性別、全身状態 (Performance Status : PS)、がん種、導入されたオピオイドの種類と定時投与時の1日投与量、レスキューの種類と1回量、オピオイドの副作用対策のために処方された制吐剤および下剤の種類とした。本研究は、野江病院倫理委員会の承認を得て実施した。

2) 薬剤師による介入方法

(1) 新規導入時 (1回目、面談)

担当薬剤師が、新規オピオイドの処方時に薬剤科の面談室にて製薬会社(塩野義製薬(株))発行のパンフレットを用いて、①Numeric Rating Scale(以下、NRS)を用いた痛みの程度の伝え方、②オピオイドの副作用と対策、③レスキュー・ドーズの使用方法、④痛みの日記の使い方、についてそれぞれ説明を行った。また新規導入時の患者の1日の最大の痛みと最小の痛みは、独自に作成した聞き取り調査シート(以下、調査シート、図3-4)を用いてNRS(0から10の11段階)で評価した。また痛みの部位と痛みの性質を確認し、痛みのパターンから突出痛か持続痛かについても確認した。

<u>聞き取り調査シート</u>	
	記入者 _____
記入日	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
聞き取り対象者	(本人/ご家族)
1. 痛みの概要	
① NRS(0~10)	最大 _____ 最小 _____
② 痛みの部位	_____
③ 痛みの性質	_____
2. 鎮痛薬の副作用の評価	
① お通じの程度	下剤服用にてコントロールできているか？
	(1.自然なお通じがある 2.少しお通じが悪くなった 3.お通じがなくなった 4.お通じがなくなりお腹のはる感じがある)
② 吐き気の程度	制吐剤にてコントロールできているか
	(1.むかつき感はない 2.むかつき感はあるが日常に支障はない 3.むかつき感が強く食事ができない 4.むかつき感だけでなくもどしてしまった<嘔吐>)
③ 日中の眠気の程度	
	(1.眠気はない 2.少し眠い 3.かなり眠い 4.眠くてたまらず、日中ぼーっとしている<不快>)
3. レスキュー・ドーズの1日の平均服用回数、効果	
	_____ 回/日 効果：あり/なし

図 3-4 聞き取り調査シート

(2) 導入後3から7日以内 (2回目、電話)

オピオイド導入後3日から7日以内に患者に電話をし、1回目と同様に調査シートを用いてNRS、痛みの部位と痛みの性質を確認した。『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』より「オピオイドの定期投与により鎮痛効果が得られない持続痛のある患者の増量間隔は徐放製剤の場合48時間、フェンタニル貼付剤の場合は72時間を原則とする。」という記載にもとづき、オピオイドの定時投与の増量の処方提案を行うこととした。オピオイド内服後48時間以降に鎮痛効果を評価するために電話による介入をオピオイド導入後3日目以降と設定した。またオピオイドの副作用である便秘・嘔気・眠気の発現頻度を4段階(1~4)で評価し、さらに患者自身が痛み日記から計算したレスキュー・ドーズの1日平均服用回数を確認した。また継続的な患者教育として、定期的な鎮痛薬の服薬方法、レスキュー・ドーズの使用法、副作用の発現頻度と対策、痛みの日記の記載方法について患者あるいは家族に確認を行い、理解が不十分であると薬剤師が判断した場合は再度説明した。また1回目の面談時同様に担当薬剤師が聞き取った痛みのパターンからその痛みが突出痛か持続痛かについて評価を行った。

(3) 次回受診時 (3回目、面談)

オピオイド導入後、最初の外来診察後に担当薬剤師が2回目と同様に調査シートを用いてNRS、痛みの部位と痛みの性質、オピオイドの副作用の発現頻度、レスキュー・ドーズの1日の服用回数を確認した。

3) 医師への処方提案

担当薬剤師が、2回目と3回目の介入時に疼痛コントロール不良もしくは副作用コントロール不良のために医師に処方提案が必要と判断した場合については、直接医師に患者の痛みの程度や副作用の発現状況を説明し処方提案を行うこととした。その内容については電子カルテに記載し医療者間で情報を共有した。本研究終了後に処方提案した内容と受け入れ件数を集計した。

4) 統計解析

1回目、2回目、3回目のNRSの変化は、対応のある多重比較検定としてフリードマン検定で評価し、2回目、3回目のレスキュー・ドーズの1日の服用回数、オピオイドの副作用発現頻度、1日のオピオイド内服量(定時内服薬とレスキュー・ドーズの合計)の変化は、ウィルコクソンの符号付順位和検定で評価した。統計解析は「エクセル統計2012」((株)社会・情報サービス)を用いて行い、有意水準は0.05とした。

3. 結果

1) 患者背景

同意が得られた 25 名のうち 20 名を調査対象とした (表 3-4)。除外された 5 名の患者の理由は、2 回目介入前に自己判断でオピオイド使用を中止 (1 名)、調査期間中に転院 (1 名)、オピオイド導入後に入院 (3 名) であった。

表 3-4 患者背景

人数	(男/女)		11/9
年齢	(平均値±SD)		64 ± 12
	(最小値-最大値)		(41-89)
			人数
原発部位	肺		3
	胃		2
	大腸		3
	膵臓		2
	乳		1
	その他		9
PS	0		0
	1		4
	2		15
	3		1
使用薬剤	オピオイド (1 日量)	オキシコンチン®	18 (5-40mg)
		ワンデュロパッチ®	1 (0.84mg)
		MS コンチン®	1 (10mg)
	レスキュー (1 回量)	オキノーム®	1 (5mg)
		オプソ®	3 (5mg)
	下剤	マグミット®	18
		プルゼニド®	2
		ラキソベロン®	1
	制吐剤	ノバミン®	16
		ナウゼリン®	3
		ジプレキサ®	1

2) 薬剤師の介入の効果

(1) 最大の痛みと最小の痛みの NRS の推移

1回目、2回目、3回目のNRSをボックスプロットで図3-5に示した。最大の痛みのNRSの平均値は1回目、2回目、3回目でそれぞれ7.35、5.55、4.75であり、1回目と2回目、1回目と3回目においてそれぞれ有意な差がみられた ($p=0.0182$ 、 $p=0.0006$)。また最小の痛みのNRSの平均値は1回目、2回目、3回目で2.8、1.65、1.5であり、1回目と3回目とで有意な差がみられた ($p=0.0137$)。

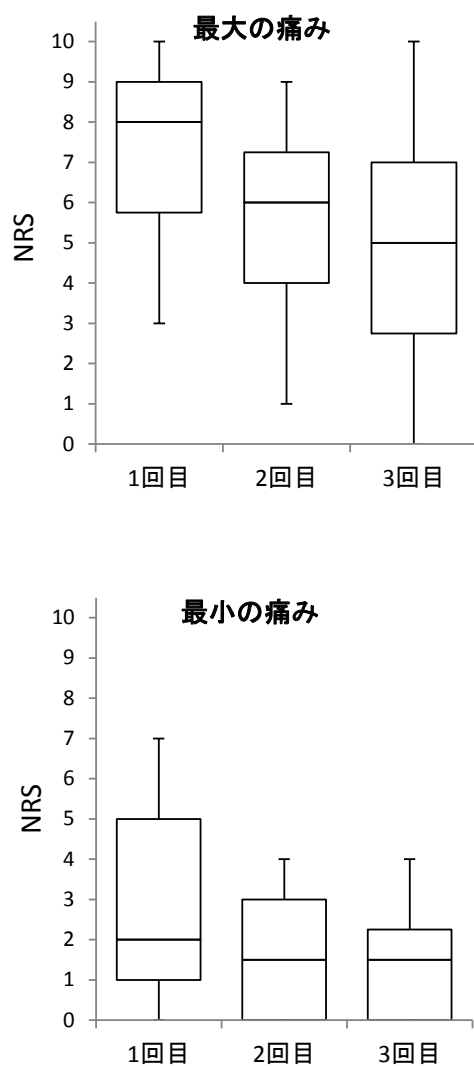


図3-5 1日の最大の痛みと最小の痛みのNRS推移 (n=20)

ボックスプロットは、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値を示す。

(2) 便秘・嘔気・眠気に関する副作用評価

便秘・嘔気・眠気の副作用の発現頻度の変化を図 3-6 に示した。便秘は2回目から3回目とで有意に減少した ($p=0.0284$)。嘔気、眠気については2回目と3回目とでそれぞれ有意な差はなかった ($p=0.313$ 、 $p=0.422$)。

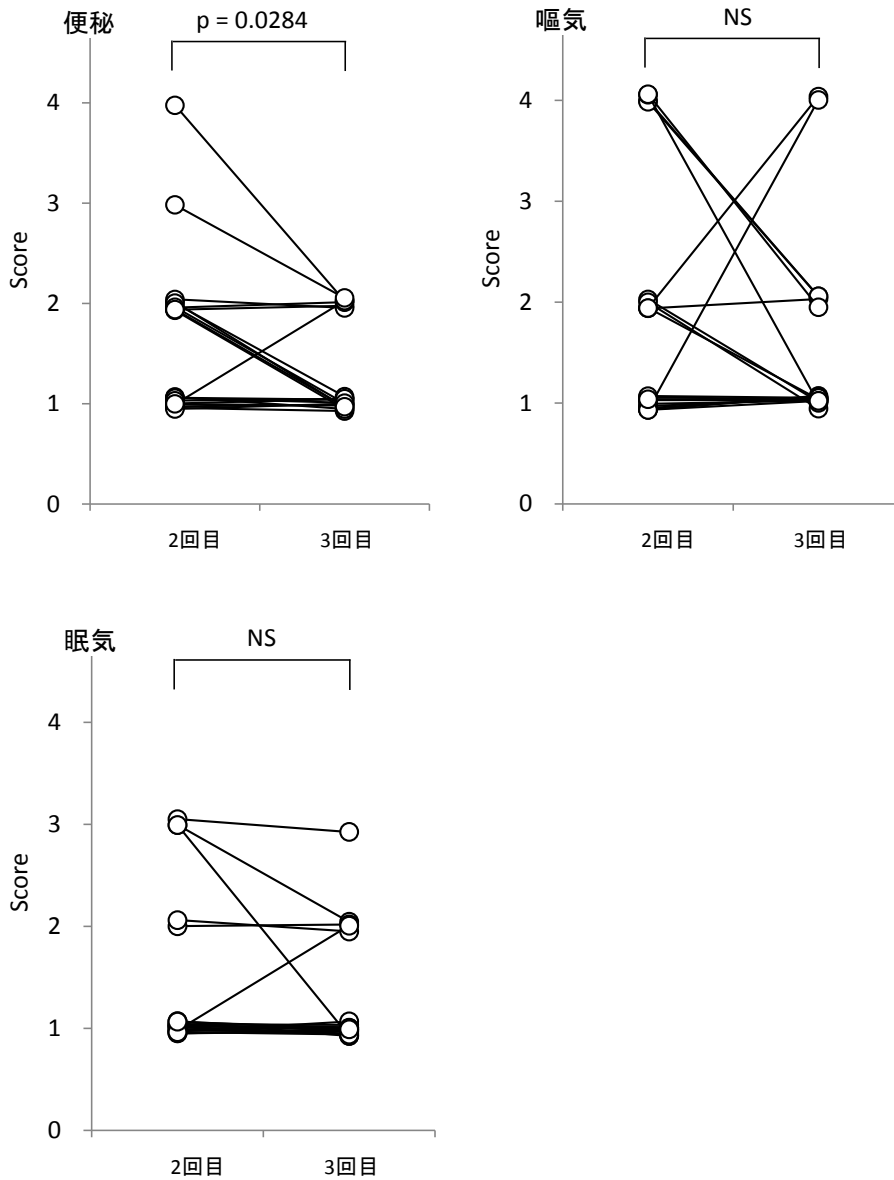


図 3-6 副作用（便秘、嘔気、眠気）の発現頻度に関する患者毎のスコアの経時的変化 (n=20)

プロットの重なりを避けるため、それぞれのデータに微小のずれを加えた値で図示した。

NS: Not Significant

(3) レスキュー・ドーズの1日の服用回数と1日のオピオイド内服量(mg)の変化

2回目と3回目のレスキュー・ドーズの1日の服用回数と患者が1日に服用した内服量（モルヒネ換算量）を図3-7にボックスプロットで示した。2回目と3回目の1日のレスキュー・ドーズの平均回数と1日のモルヒネ換算量はそれぞれ有意に増加した ($p=0.0052$, $p=0.0063$)。

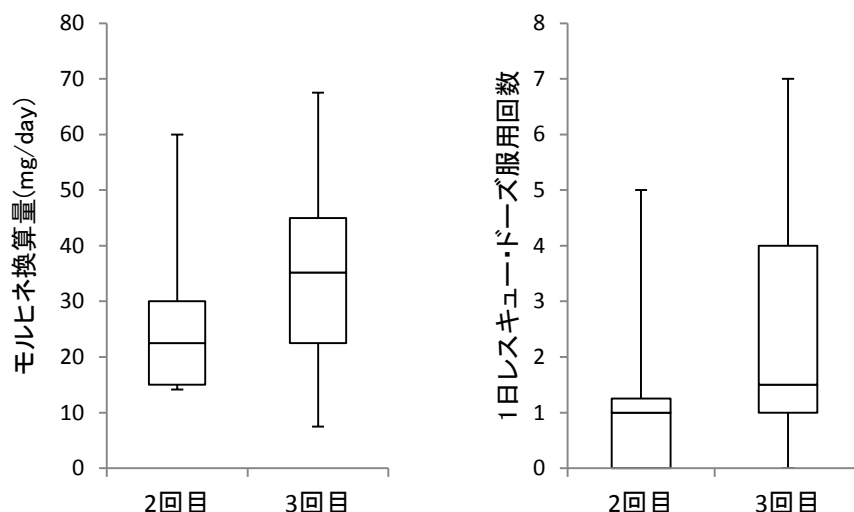


図3-7 1日のレスキュー・ドーズ服用回数と1日内服量（モルヒネ換算量）の変化 (n=20)

ボックスプロットは、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値を示す。

3) 痛みのパターンによる分類

薬剤師が新規導入時に患者より聞き取った痛みのパターンから分類した結果、持続痛を訴えた患者は7名、突出痛のみを訴えた患者は4名、持続痛と突出痛のどちらの痛みのパターンも訴えた患者は9名であった。電話介入時に持続痛を訴えた患者は1名、突出痛のみを訴えた患者は11名、持続痛と突出痛のどちらの痛みのパターンも訴えた患者は3名であった。5名はオピオイド導入によりコントロール良好であった。次回受診後の面談では持続痛を訴えた患者は1名、突出痛のみを訴えた患者は8名、持続痛と突出痛のどちらの痛みのパターンも訴えた患者は5名であった。6名はオピオイド導入によりコントロール良好であった。

4) 処方提案の内容と処方提案の受け入れ件数

薬剤師が電話介入時に医師への処方提案が必要であると判断した内容は、「下剤の増量・追加」5件、「定時鎮痛薬の増量」4件、「レスキュー・ドーズの種類変更」1件、「レスキュー・ドーズの追加」2件、「NSAIDsの追加」1件であった。「定時鎮痛薬の増量」4件は医師に処方の増量を提案したが、次回受診後に医師が判断することになった。次回受診後の面談にて処方提案した内容は、「定時鎮痛薬の増量」2件、「下剤の増量・追加」1件であった。また、このうち「レスキュー・ドーズの種類変更」1件を除く15件については薬剤師の提案が受け入れられた。

4. 考察

薬剤師が外来がん疼痛患者におけるオピオイド導入において、外来導入時の患者教育だけでなく次回受診までの間に電話を利用した介入を行うことで、痛みのNRSが減少し、またオピオイドの副作用の発現頻度が低下することが示された。

今回の研究において、がん患者を対象とした疼痛マネジメントについての患者教育は痛みの軽減に効果があったという従来の報告と一致した⁶⁶⁻⁶⁸。オピオイド導入後1週間以内の電話を利用した患者教育を行った際に、痛み時の対応やオピオイドについての理解が十分でないと薬剤師が判断した場合は再度説明を行うことで、電話による介入後の1日のレスキュー・ドーズ回数が有意に増加し、最大の痛みが導入時と電話介入時よりも導入時と次回受診時のほうがより減少した理由と考えられる。痛みのパターンの分類を行うことで患者の痛みに併せたレスキューの服用タイミングやレスキューの1回量が適切かどうかを判断することが可能となり、定時投与のオピオイドの容易な増量は行わずに最大の痛みと最小の痛みのNRSを減少することにつながったと考えられる。この結果は、医療者が患者の疼痛評価を正確に行うことの重要性と患者がオピオイドの使用を正しく理解するために個々の患者に合わせた患者教育を継続的に行うことの必要性を示唆するものである。

従来の報告では患者教育がオピオイドの副作用に及ぼす影響に関する調査は行われていなかったが、今回の研究ではオピオイドを継続していく中で副作用コントロールは重要な要因であることより副作用発現頻度の変化を調査した。オピオイドの導入後、オピオイドの副作用である便秘が出現した患者は電話介入時には11名であった。便秘に関しては耐性ができないのでレスキュー・ドーズ回数の増加に伴う便秘の副作用が増悪した場合の対処方法としては、排便の状態に合わせて下剤の服用量を増減して自己調節するように電話による介入時に患者に指導した。その結果、次回受診時に便秘の副作用を訴える患者は11名から6名に減少し、副作用を訴えた患者5名においても発現頻度の改善が見られた。

オピオイドの副作用対策についてもオピオイド導入時だけでなく服用後1週間以内に再度患者に教育することで副作用コントロールが可能になることが示唆された。今回の調査においては定時処方以外の屯服処方がない場合には電話連絡により自己調節を指導することができなかったため、今後は定時処方以外に自己調節できる追加処方を初回導入時に処方する必要がある。オピオイド導入後から次回受診時までの間に電話を利用した継続的な患者教育を行うことは、痛みのNRSの減少だけでなく、オピオイドによる副作用の発現頻度の低下といったオピオイドの効果と副作用対策の両面から有効であることが示唆された。

統計的観点から考えると1回目から3回目においてNRSが有意な減少を示したが、このことは介入の効果によるものであるとは断定できない。しかしながら、2回目の電話介入時ではオピオイド服用後の痛みの程度、副作用、オピオイドに対する不安、レスキューの服薬タイミングを患者や家族から確認でき、また3回目の介入時にはレスキュー回数が増えたことが確認できたことを考えると、電話介入時の継続的介入による患者教育がNRSの減少に貢献しているものと考えられる。

今回、外来がん患者においてオピオイド導入時から次回受診までの間に電話を利用した教育を取り入れた継続的な薬剤師介入は、疼痛の緩和及び副作用コントロールにおいて効果があること

が示唆された。今回の「聞き取り調査シート」では、1日の痛みの程度やオピオイドの副作用の評価を行うことはできたが、レスキューの服用後の痛みの程度や下剤の作用メカニズムの違いによる聞き取りや吐気の発生原因を想定できる聞き取りはできなかった。薬剤師が患者毎の副作用発現リスクを検討し予防的な対策の必要性を判断するためには、排便状況に応じた必要な下剤の選択、吐き気の発生原因による制吐剤の選択を考慮した聞き取りが必要である。またレスキューの1日服用回数の確認やレスキュー服用後の効果判定は、定時オピオイドの増量の有無やレスキューが最適量で設定されているかの重要な項目となり、患者に十分な聞き取りが必要である。今後、オピオイド導入を行う患者の処方支援として継続的な薬剤師介入を実施することでがん患者の緩和ケアの充実に貢献することが必要である。

第3節 小括

オピオイドが有効と思われる表現語と有効でないと思われる表現語をガイドラインに従ってクラス分けした上で、各クラス内でオピオイド有効率の近い表現語をグループ化した。さらにその結果を用いて、既存の方法よりも聞き取り項目数が少なくかつ適切な鎮痛薬が選択できる簡便な疼痛評価シートを考案した。また外来のオピオイド導入患者に対する電話を利用した積極的な介入方法は、がん疼痛マネジメントに関する患者教育方法として有用であることが示された。今後薬剤師介入を継続的に実施するうえで、疼痛評価と副作用の程度を患者から聞き取るのみでなく、レスキュー服用後の痛みの程度や患者に応じた下剤や制吐薬が提案できる聞き取りを行い、個々の患者に合わせた患者教育を継続的に行うことが必要と考える。

総括

がん化学療法を受けている患者の QOL を維持管理していくためには、抗がん剤レジメンの把握と副作用モニタリングによる副作用の早期発見、早期対応が重要になる。またがん患者は、早期からがんによる痛みやがん治療による痛みを有しており、がんの進行に伴い痛みの発現率が高くなる。そのため疼痛緩和、精神的サポートなどのサポータティブケアを多面的かつ包括的に実施することが、がん患者の QOL 向上には必要不可欠である。しかし、がん患者における症状マネジメント、疼痛マネジメントの現状は未だ不十分であることから、今回の研究において患者 QOL 向上をめざしたがん化学療法および緩和医療における薬剤師介入の重要性について検討した。

血糖値上昇はがん再発のリスクを上昇させ、抗がん剤の感受性を低下させるという報告²⁴があり、適切な血糖コントロールはがん化学療法を効果的に遂行するために必要である。がん化学療法施行中に血糖値の異常な上昇から糖尿病と診断された患者は、がん化学療法時の制吐目的で使用するデキサメタゾン投与の影響が原因であることが示唆された。しかしデキサメタゾンの累積投与量や投与期間と血糖値上昇の間には相関が認められなかったことから、血糖値上昇リスクの早期発見には継続的な副作用モニタリングや適切な薬学的ケアを行うことの重要性が示唆された。

次に、がん疼痛目的に頻用されているフェンタニル貼付剤は 1 日製剤と 3 日製剤の 2 種類があり、3 日製剤から 1 日製剤に切り替えた際の患者の安全性および有効性には有意な差はみられなかった。これらの貼付剤の選択においては患者の症状や生活スタイルに合わせて行うことが患者のアドヒアランス向上につながることを示唆された。経口オピオイドからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングした際の投与量換算比に影響を与える要因として、オピオイドスイッチング時のオキシコドン錠の 1 日投与量とオピオイドスイッチング理由が示され、オキシコドン錠の低用量（1 日投与量が 30mg 未満）からの切り替え時、及び変更理由として疼痛コントロール不良であった患者群において等鎮痛効果を示す換算比が有意に低くなることがわかった。経口オキシコドンからフェンタニル貼付剤にオピオイドスイッチングする際には従来の等鎮痛価換算表を用いて初期投与量を決定した上で、今回の検討で得られた新たな投与量換算比を考慮した個々の患者状態に応じたフェンタニル貼付剤の適切な投与量の予測を行い、注意深くかつ速やかに疼痛をコントロールすることが重要であると考えられた。

がん疼痛患者支援方法として患者が訴える表現語とオピオイドの有効率を図式化することで、表現語と有効率との関係について表現語をグループ化し簡便な評価シートを考案した。医療現場において評価シートの妥当性を検証し、患者が訴える表現語から適切な鎮痛薬選択のための疼痛評価シートを提供することができた。また、薬剤師が外来がん疼痛患者におけるオピオイド導入において、外来導入時の患者教育だけでなく次回受診までの間に電話を利用した介入を行うことで、痛みの NRS が減少し、オピオイドの副作用の発現頻度が低下することが示された。

本研究の結果は、がん化学療法における副作用対策と緩和ケアにおけるがん疼痛マネジメントにおいて様々な薬学的視点に基づいた最適な患者支援方法を提案することで、早期からの継続的な薬学的ケアの重要性を示したものであり、がん患者の QOL 向上に寄与できると考える。

引用文献

1. Glicksman A. S., Rawson R. W., Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer*, **9**, 1127-1134 (1956).
2. Heiskanen T., Matzke S., Haakana S., Gergov M., Vuori E., Kalso E., Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain*, **144**, 218-222 (2009).
3. Solassol I., Caumette L., Bressolle F., Garcia F., Thezenas S., Astre C., Culine S., Coulouma R., Pinguet F., Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol. Rep.*, **14**, 1029-1036 (2005).
4. Sepulveda C., Marlin A., Yoshida T., Ullrich A., Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J. Pain Symptom Manage.*, **24**, 91-96 (2002).
5. Basch E., The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N. Engl. J. Med.*, **362**, 865-869 (2010).
6. Bakitas M., Lyons K. D., Hegel M. T., Balan S., Brokaw F. C., Seville J., Hull J. G., Li Z., Tosteson T. D., Byock I. R., Ahles T. A., Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA*, **302**, 741-749 (2009).
7. Temel J. S., Greer J. A., Muzikansky A., Gallagher E. R., Admane S., Jackson V. A., Dahlin C. M., Blinderman C. D., Jacobsen J., Pirl W. F., Billings J. A., Lynch T. J., Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **363**, 733-742 (2010).
8. American Society of Clinical O., Kris M. G., Hesketh P. J., Somerfield M. R., Feyer P., Clark-Snow R., Koeller J. M., Morrow G. R., Chinnery L. W., Chesney M. J., Gralla R. J., Grunberg S. M., American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2932-2947 (2006).
9. 葛谷 健, 新しい糖尿病の分類と診断基準. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝*, **27**, 93-99 (1999).
10. 土田 恭代, 宮地 幸雄, 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病基礎研究の進歩 調節因子別糖代謝調節系 グルココルチコイド. *日本臨床*, **60**, 280-285 (2002).
11. 小川 吉司, 中村 光男, 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病基礎研究の進歩 糖尿病の病因・発症機序 二次性糖尿病 薬剤,化学薬品による耐糖能異常. *日本臨床*, **60**, 752-759 (2002).
12. [Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines]. *Int. J. Clin. Oncol.*, **9 Suppl 3**, 1-82 (2004).
13. Gralla R. J., Osoba D., Kris M. G., Kirkbride P., Hesketh P. J., Chinnery L. W., Clark-Snow R., Gill D. P., Groshen S., Grunberg S., Koeller J. M., Morrow G. R., Perez E. A., Silber J. H., Pfister D. G., Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971-2994 (1999).

14. Ioannidis J. P., Hesketh P. J., Lau J., Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J. Clin. Oncol.*, **18**, 3409-3422 (2000).
15. Matsumura C., Kurata Y., Yanagida S., Nakamura N., Aomatsu Y., Kobayashi T., Kuwata H., The incidence of diabetes associated with anticancer chemotherapy. *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **45**, 1209-1212 (2009).
16. Petrelli N. J., Madajewicz S., Herrera L., Rustum Y. M., Trave F., Creaven P., Mittelman A., Biologic modulation of 5-fluorouracil with high-dose leucovorin and combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin in metastatic colorectal adenocarcinoma. *NCI Monogr.*, 189-192 (1987).
17. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K., Findlay B. P., Pitot H. C., Alberts S. R., A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 23-30 (2004).
18. Cheeseman S. L., Joel S. P., Chester J. D., Wilson G., Dent J. T., Richards F. J., Seymour M. T., A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, **87**, 393-399 (2002).
19. Andre T., Louvet C., Maindrault-Goebel F., Couteau C., Mabro M., Lotz J. P., Gilles-Amar V., Krulik M., Carola E., Izrael V., de Gramont A., CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur. J. Cancer*, **35**, 1343-1347 (1999).
20. Douillard J. Y., Group V. S., Irinotecan and high-dose fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncology*, **14**, 51-55 (2000).
21. Sandhu M. S., Dunger D. B., Giovannucci E. L., Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 972-980 (2002).
22. Flood A., Mai V., Pfeiffer R., Kahle L., Remaley A. T., Lanza E., Schatzkin A., Elevated serum concentrations of insulin and glucose increase risk of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*, **133**, 1423-1429 (2007).
23. Meyerhardt J. A., Catalano P. J., Haller D. G., Mayer R. J., Macdonald J. S., Benson A. B., 3rd, Fuchs C. S., Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, **21**, 433-440 (2003).
24. Chen J., Katsifis A., Hu C., Huang X. F., Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/Akt pathway. *Curr. Drug Discov. Technol.*, **8**, 119-125 (2011).
25. Radbruch L., Sabatowski R., Loick G., Kulbe C., Kasper M., Grond S., Lehmann K. A., Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat. Med.*, **14**, 111-119 (2000).

26. Ripamonti C., Fagnoni E., Campa T., Brunelli C., De Conno F., Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support. Care Cancer*, **14**, 400-407 (2006).
27. Morita T., Takigawa C., Onishi H., Tajima T., Tani K., Matsubara T., Miyoshi I., Ikenaga M., Akechi T., Uchitomi Y., Japan Pain R. P. M., Psycho-Oncology Study G., Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J. Pain Symptom Manage.*, **30**, 96-103 (2005).
28. Kokubun H., Matoba M., Hoka S., Yamada Y., Yago K., Relationship between Serum Fentanyl Concentration and Transdermal Fentanyl Dosage, and Intra-individual Variability in Fentanyl Concentration after Application of Fentanyl Patches in Patients with Cancer Pain. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 200-205 (2012).
29. 中川 英之, 1 日型フェンタニル経皮吸収型製剤に関する癌性疼痛患者アンケート調査結果(第 1 報) 3 日型フェンタニル経皮吸収型製剤および 1 日型フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤からの切り替えにおける貼り心地および有効性と安全性の検討. *新薬と臨床*, **61**, 115-121 (2012).
30. 行田 泰明, 吉澤 明孝, フェンタニルパッチ使用患者に対するアンケート調査結果(第 1 報). *新薬と臨床*, **59**, 546-550 (2010).
31. Maltoni M., Scarpi E., Modonesi C., Passardi A., Calpona S., Turriziani A., Speranza R., Tassinari D., Magnani P., Saccani D., Montanari L., Roudnas B., Amadori D., Fabbri L., Nanni O., Raulli P., Poggi B., Fochessati F., Giannunzio D., Barbagallo M. L., Minnotti V., Betti M., Giordani S., Piazza E., Scapatucci R., Ferrario S., A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support. Care Cancer*, **13**, 888-894 (2005).
32. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F., Groff L., Boffi R., Villari P., Gebbia V., Ripamonti C., Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, **19**, 2898-2904 (2001).
33. Indelicato R. A., Portenoy R. K., Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J. Clin. Oncol.*, **20**, 348-352 (2002).
34. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., Bennett M. I., Brunelli C., Cherny N., Dale O., De Conno F., Fallon M., Hanna M., Haugen D. F., Juhl G., King S., Klepstad P., Laugsand E. A., Maltoni M., Mercadante S., Nabal M., Pigni A., Radbruch L., Reid C., Sjogren P., Stone P. C., Tassinari D., Zeppetella G., European Palliative Care Research C., European Association for Palliative C., Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.*, **13**, e58-68 (2012).
35. Rowbotham D. J., Wyld R., Peacock J. E., Duthie D. J., Nimmo W. S., Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, **63**, 56-59 (1989).
36. Mercadante S., Caraceni A., Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat. Med.*, **25**, 504-515 (2011).
37. Donner B., Zenz M., Tryba M., Strumpf M., Direct conversion from oral morphine to transdermal

- fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*, **64**, 527-534 (1996).
38. Akiyama Y., Iseki M., Izawa R., Ishii K., Miyazaki T., Yamaguchi S., Tani Y., [Usefulness of fentanyl patch (Durotep) in cancer patients when rotated from morphine preparations]. *Masui*, **56**, 317-323 (2007).
 39. Nalamachu S. R., Opioid rotation in clinical practice. *Adv. Ther.*, **29**, 849-863 (2012).
 40. Muijsers R. B., Wagstaff A. J., Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs*, **61**, 2289-2307 (2001).
 41. Menten J., Desmedt M., Lossignol D., Mullie A., Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, **18**, 488-498 (2002).
 42. Gupta S. K., Southam M., Gale R., Hwang S. S., System functionality and physicochemical model of fentanyl transdermal system. *J. Pain Symptom Manage.*, **7**, S17-26 (1992).
 43. Kanbayashi Y., Hosokawa T., Okamoto K., Fujimoto S., Konishi H., Otsuji E., Yoshikawa T., Takagi T., Miki T., Taniwaki M., Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clin. J. Pain*, **27**, 664-667 (2011).
 44. Ogawa J., Nakamura K., Iizuka K., Sekizuka M., Yamamoto K., Horiuti R., Optimal Conversion Ratio of Oral Morphine to Transdermal Fentanyl Patches to the Cancer Pain. *Yakugaku Zasshi*, **129**, 335-340 (2009).
 45. Duregesic (Fentanyl Transdermal System) Full Prescribing Information. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ, USA, . (2008).
 46. Kato K., Mizaki T., Yamazaki S., Nitta M., Hasegawa M., Kamiya Y., Hosoda R., A study of transdermal fentanyl in cancer pain at Aichi-Cancer Center. *Yakugaku Zasshi*, **124**, 287-291 (2004).
 47. Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Compliance and Narcotics Division. " Proper usage of narcotics for medical use":
 〈 http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/2012iryoy_tekisei_guide.pdf 〉, cited March, 2012.
 48. 岡崎寿美子, 看護診断にもとづく痛みのケア, 第2版. 医歯薬出版, 東京, 2002, p. 3.
 49. Clinical Guidelines for Cancer Pain Management. by the Japanese Society for Palliative Medicine, Kanehara Co., Ltd. Tokyo, 2010, pp. 25-27.
 50. Williamson A., Hoggart B., Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J. Clin. Nurs.*, **14**, 798-804 (2005).
 51. 宮崎 雅之, 近藤 征史, 長谷川好規, 肺がん患者における痛みの新しい評価. *日本薬剤師会雑誌*, **62**, 1445-1449 (2010).
 52. Fuse Y., Fujita N., The assessment and management of cancer pain. *Gan To. Kagaku Ryoho*, **19**, 286-293 (1992).
 53. Ogasawara C., Watanabe K., Iwasaki Y., Study of Pain in Cancer Patients : Development of a

- Measurement Scale of Based on Qualitative Evaluation : Investigation of Reliability and Validity of the McGill Pain Questionnaire. *Bulletin of Nagoya University College of Medical Technology*, **6**, 1-11 (1994).
54. Inagaki S., Kato K., Maruyama M., Niimi M., Saito H., Nakano K., Noda Y., Nabeshima T., Pain Assessment for Cancer Patients Based on Their Pain Descriptions (part 2) : Preliminary Study for Selecting Adequate Analgesics and Adjuvant Analgesics using APQ. *Jpn. J. pharm. Health Care Sci.*, **32**, 788-804 (2006).
 55. Inagaki S., Miyazaki M., Kato K., Tezuka T., Hasegawa Y., Nabeshima T., Noda Y., Yamada K., Pain assessment for lung cancer patients: research on the relationship between words describing pain and pain pathogenesis. *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.*, **2**, 65-73 (2009).
 56. Nishida K., Toyama Y., Kuno K., Hirano S., Deguchi Y., Matsuda Y., Watsnabe T., Yamazaki C., Itakura Y., Saito H., Hasegawa T., Evaluation of the effect of analgesics for cancer patients using their pain descriptions. *Palliat. Care Res.*, **4**, 207-213 (2009).
 57. Inagaki S., Kato K., Hukushima K., Kondo K., Kitamura N., Yamanaka J., Saito H., Nakano K., Noda Y., Nabeshima T., Pain Assessment for Cancer Patients Based on Their Pain Descriptions (Part 1) : Development and Evaluation of Methods of Pain Assessment. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 776-787 (2006).
 58. Clinical Guidelines for Cancer Pain Mmanagement. by the Japanese Society for Palliative Medicine, Kanehara Co., Ltd. Tokyo, 2010, pp. 14-17.
 59. Tazaki T., Zaizen M., Goto M., Confrontation of Multiple Comparison Testing and Graphical Representation and Bridge Between Them. *J. Jpn. Soc. Comput. Statis.*, **5**, 127-148 (1992).
 60. Takahashi K., Hukuda O., Iisaka H., Pain evaluation in rehabilitation : the try of McGill pain questionnaire. *Ann. reports College Med. Technol., Hokkaido University*, 101-113 (1993).
 61. Izeki M., Tsukada R., Ishii K., Evaluation of the quality of cancer pain McGill pain questionnaire, Yatabe-Guilford test. *Masui*, **60**, 1064-1072 (2011).
 62. 木村 嘉之, 濱口 眞輔, 【疼痛の機序解明と疼痛治療の最前線】 疼痛治療 ペインクリニック. *Dokkyo J. Med. Sci.*, **38**, 319-326 (2011).
 63. Kojima E., Nurses' Perceptions of Knowledge and Difficulties in Cancer Pain Management. *Bull. Tenshi College*, **9**, 43-55 (2009).
 64. Yagi T., Ueda M., *Memoirs of Shiraume Gakuen College*, **20**, 85-94 (1984).
 65. Harikae H., Yoshiada H., Katayama H., Sumiyoshi M., Research on Pain Control in Cancer Outpatients Taking Opioids Dispensed by Community Pharmacies. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 156-164 (2008).
 66. Miaskowski C., Dodd M., West C., Schumacher K., Paul S. M., Tripathy D., Koo P., Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1713-1720 (2004).
 67. Rimer B., Levy M. H., Keintz M. K., Fox L., Engstrom P. F., MacElwee N., Enhancing cancer pain control regimens through patient education. *Patient Educ. Couns.*, **10**, 267-277 (1987).

68. Oliver J. W., Kravitz R. L., Kaplan S. H., Meyers F. J., Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J. Clin. Oncol.*, **19**, 2206-2212 (2001).

論文目録

本学位論文の内容は、次の論文に掲載された内容をまとめたものである。

- 1) 松村千佳子, 倉田義昭, 柳田佐江子, 中村暢彦, 青松幸雄, 小林経宏, 桑田博文: がん化学療法患者の糖尿病発症についての検討. 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 1209-1212 (2009). [第1章第1節]
- 2) Chikako Matsumura, Nobuhiko Nakamura, Yukio Aomatsu, Hirohumi Kuwata, Akira Takayama, Yoshitaka Yano: Need for pharmaceutical care during chemotherapy for prevention of side effects: examples of blood sugar monitoring in dexamethasone treatment. *Palliat. Care Res.*, **7**, 101-111 (2012). [第1章第2節]
- 3) 山田正実, 松村千佳子, 杉本更絵子, 高橋一栄: 貼付型フェンタニル3日製剤から1日製剤に切り替えた際のアンケート調査. 日本病院薬剤師会雑誌, **48**, 1213-1216 (2012). [第2章第1節]
- 4) Chikako Matsumura, Masami Yamada, Saki Fujihara, Yugo Chisaki, Kazusige Takahashi, Yoshitaka Yano: Indication of adequate transdermal fentanyl dose in opioid switching from oral oxycodone in patients with cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.*, Published Online Oct.16 (2014). [第2章第2節]
- 5) 正法院友理奈, 松村千佳子, 中村暢彦, 森由美子, 田崎武信, 矢野義孝: 適切な鎮痛薬選択のためのがん患者が訴える痛みの表現語とオピオイドの効果との相関性評価. *Palliat. Care Res.*, **8**, 376-387 (2013). [第3章第1節]
- 6) 山田正実, 松村千佳子, 地丸裕美, 上野理恵, 矢野義孝, 高橋一栄: 外来がん疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬導入に対する薬剤師介入の効果に関する検討. *Palliat. Care Res.*, **9**, 151-157 (2014). [第3章第2節]

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、病院との連携をはじめ本研究の遂行に始終ご尽力いただいた京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 高山 明教授、ならびに多くのご助言をいただきました京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 橋詰 勉教授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医療法人財団済美会昭和病院 桑田 博文診療顧問、済生会中和病院 青松 幸雄外科部長、小林医院 小林 経宏院長、旧市立松原病院 故倉田 義昭元薬局長、ピープル薬局 柳田 佐江子代表取締役、松原市役所保険年金課 寺本 孝宏課長、大阪府済生会野江病院薬剤科 高橋 一栄薬剤部長、杉本 更絵子係長、山田 正実係長、地丸 裕美さん、上野 理恵さん、本学の臨床薬学教育研究センター所属学生の丸山 紗代さん、正法院 友里奈さん、松岡 奈穂さん、藤原 早希さん、大学院生の地寄 悠吾さんに感謝の意を表します。

また研究にご理解いただきました京都薬科大学臨床薬学教育研究センターの教育職員及び事務職員の方々に深謝いたします。

最後に、本研究を行うにあたり始終励ましてくれました松村 友和、二宮 汎子、柳田 佐江子に感謝します。