

氏名(生年月日) まつむら ちかこ 松村千佳子 (1966年7月28日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博 第199号

学位授与の日付 2015年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 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

論文審査委員 (主査) 教授 矢野 義孝

(副査) 教授 中田 徹男

(副査) 教授 西口 工司

論文内容の要旨

はじめに

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、がん治療は入院から外来へと移行した。薬剤師の重要な役割は、外来のがん患者が安全にかつ安心して継続的に治療を受けることができるように外来の限られた時間の中で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である。また、2007年4月に「がん対策基本法」が施行され、第16条(がん患者の療養生活の質の維持向上)に「がん治療において治療初期から疼痛等の緩和を目的とした治療を適切に行う」と明記された。さらに2008年の診療報酬改定においては「緩和ケア診療加算」のチームの一員として薬剤師が明記され、緩和医療を支える上で薬剤師も重要な役割を担うと位置づけられた。また2012年6月にはがん対策推進基本計画の見直しの中で重点的に取り組むべき課題のひとつとして、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられた。

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に不十分であり、薬剤師はがん患者において早期から継続的に薬学的介入を行うことで、最適な患者支援を実践することが求められている。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。

1. 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

大腸がん、胃がんおよび乳がんの外来化学療法施行中でのがん化学療法の制吐目的で使用するデキサメタゾンを継続的に使用している患者54名を対象とし、3~12ヵ月の経過観察期間中に随時血糖値の推移を調査したところ、血糖値が有意に上昇した患者は13名であり、そのうち10名において糖尿病の発症が認められた。また、化学療法施行中の大腸がん患者50名についてデキサメタゾン投与の有無に関係なく血糖値推移を調査したところ、デキサメタゾンを投与した患者30名のうち8名が血糖値異常を示し、そのうち3名が糖尿病と診断された。一方でデキサメタゾンを投与していない患者20名では血糖値上昇は認められなかったことから、デキサメタゾン投与により血糖値上昇リスクがあることが検証された。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が重要であることが示唆された。

2. 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

現在がん疼痛に対して頻用されているフェンタニル貼付剤は、1日製剤として2010年にフェントス[®]テープが、2011年にワンデュロ[®]パッチが発売され1日製剤と3日製剤が選択できるようになった。今回、がん疼痛治療において3日製剤を使用している患者において1日製剤に切り替える前と切り替えた後3日目における疼痛評価、臨時追加投与量（レスキュー・ドーズ）の使用頻度、有害事象の変化を比較検討した。その結果、がん疼痛患者においてフェンタニル貼付剤3日製剤から1日製剤に切り替えた際の安全性および有効性には統計的に有意な差はみられなかったが、1日製剤に切り替えることで定時鎮痛薬の切れ目の痛みが消失することにより1日の痛みの平均値が低下することが認められた。以上の検討から、これらの貼付剤の使用においては患者の症状、生活スタイルに合わせて薬剤を選択することが患者のアドヒアランス向上につながると考えられた。

次に、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際の換算比に影響を与える患者背景要因について検討した。オピオイドスイッチング時には投与量を決定するための投与量換算比が提案されているが、実際にはこの換算比では適切な鎮痛効果が得られない患者が存在する。そこで、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した。オピオイドスイッチングを実施したがん患者122名のデータについて多変量解析を行った結果、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、およ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示され、これらの患者群において適切な疼痛コントロールに必要なフェンタニルの1日投与量は、標準的な目安よりもそれぞれ1.8倍、1.5倍必要であることがわかった。以上のことから、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換算表を用いて初期投与量を決定した上で、今回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投与量の予測を行い、注意深くかつ速やかな疼痛コントロールが重要であると示された。

3. がん疼痛患者の生活の質 (QOL) 向上のための薬剤師介入の必要性に関する検討

がん疼痛患者の訴える痛みにはさまざまな種類や程度があり、痛みの表現語を評価するためにマクギルの評価法などが提案されているが、評価項目数が多く実用的でないという問題点がある。そこで、より簡便な評価方法を構築することを目的とした検討を行った。まず「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」にもとづいて鎮痛薬をクラス分類した上で、オピオイド鎮痛薬の有効率との関連性を図式化した。さらに表現語と有効率との関係についてクラスター分析を行うことで表現語をグループ化し簡便な評価シートを考案した。評価シートの妥当性を医療現場において検証した結果、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。

外来患者の痛みを緩和するには、投薬時の服薬指導だけでなく患者帰宅後の疼痛管理支援や副作用モニタリングといった患者教育が必要である。そこで、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による痛みの緩和や改善だけでなく、レスキューの使用回数およびオピオイドの副作用発現頻度に与える効果を検討した。その結果、薬剤師がオピオイド導入時の早期から積極的介入を行うことで、レスキューの使用回数が増え、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。以上のことから、がん患者の QOL 向上のためには薬剤師の積極的介入が必要であることが示された。

総括

本研究では、制吐目的で使用するデキサメタゾン投与時の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が重要であること、オピオイドスイッチング時には投与量換算比を基準に個々の患者状態に応じた調節を行う必要があることが示唆された。また、がん疼痛患者支援方法として適切な鎮痛薬選択の調査シートを作成し、さらにオピオイド導入時からの薬剤師の積極的介入が患者の疼痛の程度に良い影響を及ぼすことを示した。これらの結果は、様々な薬学的視点に基づき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患者の QOL 向上に寄与できると考える。

論文審査の結果の要旨

近年のがん治療は、診療報酬改定や多くの新しいがん治療法の確立、さらには支持療法の急速な進歩により入院治療から外来治療へと移行した。その中で薬剤師は、外来での限られた時間の中で患者の副作用の程度を確認しその副作用対策を提案する責務を担っている。さらに、がん対策推進基本計画の見直しの中で重点的に取り組むべき課題のひとつとして「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられ、薬剤師は緩和医療を支える上でも重要な役割を果たす必要がある。

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に不十分であり、薬剤師はがん患者において早期から継続的に薬学的介入を行うことで、最適な患者支援を実践することが求められている。このような背景を踏まえ、著者はがん患者の QOL 向上のための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最適な患者支援のための薬剤師の介入に関する検討を行い、その成果を三章にわたり記述した。

第1章では、外来がん化学療法施行中に制吐目的で使用するデキサメタゾンを継続的に使用している患者を対象として随時血糖値の推移を調査し、デキサメタゾン投与により血糖値が有意に上昇し糖尿病発症のリスクがあることを示した。また血糖値上昇はデキサメタゾンの累積投与量や投与期間とは相関せず血糖値上昇リスクの予測は難しいことを示し、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が重要であることを示した。

第2章では、がん疼痛で頻用されるフェンタニル貼付剤の1日製剤と3日製剤との安全性および有効性に差がないことを示した上で、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際の換算比に影響を与える患者背景要因について検討した。その結果、従来の換算比ではフェンタニル投与量が不十分となる患者背景要因を見だし、今回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疼痛コントロールの必要性を示した。

第3章ではまず、がん疼痛患者の訴える痛みの表現語に着目しオピオイド鎮痛薬の有効率との関係についてクラスター分析を行い、表現語をグループ化することで表現語から適切な鎮痛薬を選択する根拠とし、実用的な疼痛評価方法を構築した。また、外来がん疼痛患者におけるオピオイド導入において来院時の患者教育に加えて電話を利用した教育介入の有用性を検証した結果、薬剤師がオピオイド導入時の早期から介入することで痛みの強度および副作用の発現頻度が有意に減少することを示し、がん患者の QOL 向上のためには薬剤師の積極的介入が必要であることを示した。

以上三章にわたる研究の成果は、副作用リスクの把握、最適投与量設定、患者からの聞き取りと患者への積極的介入といった、薬剤師によるさまざまな薬学的視点に基づいた最適な患者支援方法の必要性を裏付けるものであり、早期からの継続的な薬学的ケアが患者の QOL 向上に寄与することを示すものである。

以上のとおり、学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。