

6

包括的な緩和ケアの代理評価尺度
(STAS-J)

はじめに

STAS (Support Team Assessment Schedule) は英国で Higginson らによって開発された、ホスピス・緩和ケアにおける評価尺度の1つである。主要項目として「痛みのコントロール」「症状が患者に及ぼす影響」「患者の不安」「家族の不安」「患者の病状認識」「家族の病状認識」「患者と家族とのコミュニケーション」「職種間のコミュニケーション」「患者・家族に対する医療スタッフとのコミュニケーション」の9項目からなる(図V-3)。

医師、看護師など医療専門職による「代理評価」という方法をとるため、患者さんに負担を与えないという利点がある。STASの信頼性・妥当性に関しては Higginson らによって検証されている¹⁾。STASは英国以外でも翻訳、使用されており、カナダでも信頼性・妥当性の研究が行われている²⁾。

STAS-Jの信頼性と妥当性

STAS-Jは、STASの日本語版である。STASワーキンググループによって逆翻訳法を用いて、日本語版が作成され、信頼性・妥当性の検証が行われた³⁾。STAS-Jの信頼性は10例の仮想症例を用いて、評価者間信頼性と評価者内信頼性の検討がなされている。評価者間信頼性においては、それぞれの項目の重みつきカッパ係数は $\kappa=0.53\sim0.77$ であり、評価者内信頼性(再現性)は、それぞれの項目で $\kappa=0.64\sim0.85$ であった。

STAS-Jの妥当性は、緩和ケア病棟に入院中の患者、家族へのインタビューに基づいた評価と看護師の評価を比較した。患者を基準とした看護師

の評価の妥当性は、一致割合で完全一致がそれぞれ38~70%、ほぼ一致(±1)の割合は74~100%であった。重みつきカッパ係数はそれぞれの項目で0.08~0.51であった。家族を基準とした看護師評価の妥当性は、一致割合で完全一致がそれぞれ36~68%、ほぼ一致(±1)の割合は80~100%であった。重みつきカッパ係数はそれぞれの項目で0.07~0.43であった。

項目によってはあまり良い結果ではなかったが、この結果は英国における Higginson らの結果、カナダにおける Carson らの結果とほぼ同じであり、STAS-Jの妥当性は英語の原版とほぼ同等で、日本語訳によって性能が落ちていないという結果であった。

STAS-J 症状版の使い方

STAS-Jは、患者さんの身体的症状について(2項目)、患者さんの不安・病状認識について(2項目)、ご家族の不安・病状認識について(2項目)、コミュニケーションについて(3項目)の計9項目からなる。各項目は0~4の5段階からなり、各段階につけられた説明文を見て最も近いものを選ぶようになっている。0が症状が最も軽い(問題が小さい)こと、4が症状が最も重い(問題が大きい)ことを意味する。

STAS-Jは、ケアを提供しているスタッフが記入する。そのため、患者さんの全身状態にかかわらず、緩和ケアを受けている全患者さんに実施することが可能である。評価は、基本的にチーム・カンファレンスでの話し合いをもとに行う。また、プライマリナーナースなど、同じ人が継続して記入

★当てはまる番号に○をつけてください。

1. 痛みのコントロール：痛みが患者に及ぼす影響
 - 0 = なし
 - 1 = 時折の、または断続的な単一の痛みで、患者が今以上の治療を必要としない痛みである。
 - 2 = 中程度の痛み。時に調子の悪い日もある。痛みのため、病状からみると可能なはずの日常生活動作に支障をきたす。
 - 3 = しばしばひどい痛みがある。痛みによって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障をきたす。
 - 4 = 持続的な耐えられない激しい痛み。他のことを考えることができない。
2. 症状が患者に及ぼす影響：痛み以外の症状が患者に及ぼす影響

症状名
(.....)

 - 0 = なし
 - 1 = 時折の、または断続的な単一または複数の症状があるが、日常生活を普通に送っており、患者が今以上の治療を必要としない症状である。
 - 2 = 中等度の症状。時に調子の悪い日もある。病状からみると、可能なはずの日常生活動作に支障をきたすことがある。
 - 3 = たびたび強い症状がある。症状によって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障をきたす。
 - 4 = 持続的な耐えられない激しい症状。他のことを考えることができない。
3. 患者の不安：不安が患者に及ぼす影響
 - 0 = なし
 - 1 = 変化を気にしている。身体面や行動面に不安の兆候は見られない。集中力に影響はない。
 - 2 = 今後の変化や問題に対して張り詰めた気持ちで過ごしている。時々、身体面や行動面に不安の徴候が見られる。
 - 3 = しばしば不安に襲われる。身体面や行動面にその徴候が見られる。物事への集中力に著しく支障をきたす。
 - 4 = 持続的に不安や心配に強くとらわれている。他のことを考えることができない。
4. 家族の不安：不安が家族に及ぼす影響

家族は患者に最も近い介護者として。その方々は、両親であるのか、親戚、配偶者、友人であるのかコメント欄に明記してください。

注：家族は時間の経過により変化する可能性があります。変化があった場合、コメント欄に記入してください。

コメント
(.....)

 - 0 = なし
 - 1 = 変化を気にしている。身体面や行動面に不安の徴候は見られない。集中力に影響はない。
 - 2 = 今後の変化や問題に対して張り詰めた気持ちで過ごしている。時々、身体面や行動面に不安の徴候が見られる。
 - 3 = しばしば不安に襲われる。身体面や行動面にその徴候が見られる。物事への集中力に著しく支障をきたす。
 - 4 = 持続的に不安や心配に強くとらわれている。他のことを考えることができない。
5. 患者の病状認識：患者自身の予後に対する理解
 - 0 = 予後について十分に認識している。
 - 1 = 予後を2倍まで長く、または短く見積もっている。例えば、2~3カ月であろう予後を6カ月と考えている。
 - 2 = 回復すること、または長生きすることに自信が持てない。例えば「この病気で死ぬ人もいるので、私も近々そうなるかもしれない」と思っている。
 - 3 = 非現実的に思っている。例えば、予後が3カ月しかない時に、1年後には普通の生活や仕事に復帰できると期待している。
 - 4 = 完全に回復すると期待している。
6. 家族の病状認識：家族の予後に対する理解
 - 0 = 予後について十分に理解している。
 - 1 = 予後を2倍まで長く、または短く見積もっている。例えば、2~3カ月であろう予後を6カ月と考えている。
 - 2 = 回復すること、または長生きすることに自信が持てない。例えば「この病気で死ぬ人もいるので、本人も近々そうなるかも知れない」と思っている。
 - 3 = 非現実的に思っている。例えば、予後が3カ月しかない時に、1年後には普通の生活や仕事に復帰できると期待している。
 - 4 = 患者が完全に回復することを期待している。

図V-3 STAS日本語版

7. 患者と家族とのコミュニケーション：患者と家族とのコミュニケーションの深さと率直さ
 0＝率直かつ誠実なコミュニケーションが、言語的・非言語的になされている。
 1＝時々、または家族の誰かと率直なコミュニケーションがなされている。
 2＝状況を認識してはいるが、その事について話し合いがなされていない。患者も家族も現状に満足していない。あるいは、パートナーとは話し合っても、他の家族とは話し合っていない。
 3＝状況認識が一致せずコミュニケーションがうまくいかないため、気を使いながら会話が行われている。
 4＝うわべだけのコミュニケーションがなされている。
8. 職種間のコミュニケーション：患者と家族の困難な問題についての、スタッフ間での情報交換の早さ、正確さ、充実度
 関わっている人（職種）を明記してください
 (.....)
 0＝詳細かつ正確な情報が関係スタッフ全員にその日のうちに伝えられる。
 1＝主要スタッフ間では正確な情報伝達が行われる。その他のスタッフ間では、不正確な情報伝達や遅れが生じることがある。
 2＝管理上の小さな変更は、伝達されない。重要な変更は、主要スタッフ間でも1日以上遅れて伝達される。
 3＝重要な変更が数日から1週間遅れて伝達される。
 例) 退院時の病棟から在宅担当医への申し送りなど。
 4＝情報伝達がさらに遅れるか、全くない。他のどのようなスタッフがいつ訪ねているのかわからない。
9. 患者・家族に対する医療スタッフのコミュニケーション：患者や家族が求めた時に医療スタッフが提供する情報の充実度
 0＝すべての情報が提供されている。患者や家族は気兼ねなく尋ねることができる。
 1＝情報は提供されているが、十分理解されていない。
 2＝要求に応じて事実は伝えられるが、患者や家族はそれより多くの情報を望んでいる可能性がある。
 3＝言い逃れをしたり、実際の状況や質問を避けたりする。
 4＝質問への回答を避けたり、訪問を断る。正確な情報が与えられず、患者や家族を悩ませる。
- 【特記事項】

☆評価できない項目は、理由に応じて以下の番号を書いてください。

- 7：入院直後や家族はいるが面会に来ないなど、情報が少ないため評価できない場合
 8：家族がいないため、家族に関する項目を評価できない場合
 9：認知状態の低下や深い鎮静により評価できない場合

図V-3 つづき

することが望ましい。

STAS-Jでは、項目はそれぞれ個別に解釈される。全項目を合計して総得点を出すというような使い方は推奨できない。

STAS-Jの使用法の詳細については、STAS-Jのホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/stas/>) に掲載されている「STAS-Jスコアリングマニュアル」もしくはSTAS-Jの紹介論文⁴⁾をご参照いただきたいと思います。

STAS-Jの臨床における応用

STAS-Jの導入に関してはいくつか注意した方がよい点がある。たとえば、コアスタッフを決める、少人数から導入するなどである。STAS-Jの導入の注意点については、中島らの論文を参照されるとよい⁵⁾。

STAS-Jの臨床における応用は「緩和ケアの臨床活動の定期的な評価（クリニカル・オーディット）」での使用、研究の評価尺度としての使用などが考えられる⁶⁾。もともとはクリニカル・オーディットといわれる臨床の質の改善と評価のためにつくられたツールだったが、最近ではSTAS-Jの患者に負担を与えず、全例を評価できるという利点を生かした、研究での使用も増えてきた。

STAS-Jの臨床における応用については、2006年と2007年に日本死の臨床研究会で「STAS-Jの使用経験とこれからの課題」と題したミニワークショップを開催し、議論してきた（2008年も開催予定^{7,8)}。STAS-Jを導入しようとする施設は、ぜひこれらのワークショップの結果をみてご参考にされるとよいと思う。

ワークショップで実際に使用したスライドはホームページからダウンロードされるようになっている。STAS-Jに関する情報はSTAS-Jのホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/stas/>) に集約されている。スコアリングマニュアルやSTAS-Jのダウンロードができるようになっており、過去の講習会の記録もすべて掲載している。STAS-Jの使用にあたっては、許諾は必要なく、誰でも使用することが可能である。

- 1) Higginson I, McCarthy M: Validity of the support team assessment schedule; Do staffs' rating reflect those made by patients or their families? *Palliat Med* 7: 219-228, 1993
- 2) Carson MG, Fitch MI, Vachon ML: Measuring patient outcomes in palliative care; a reliability and validity study of the support team assessment schedule. *Palliat Med* 14: 25-36, 2000
- 3) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T: Reliability and Validity of Japanese version STAS (STAS-J). *Palliat Support Care* 2: 379-384, 2004
- 4) 宮下光令, 笹原朋代: STAS-Jを用いた緩和ケアの自己評価. *看護管理* 15: 993-998, 2005
- 5) 中島信久, 秦 温信, 小嶋裕美, 他: 急性期病棟における STAS 日本語版の導入と問題点—アンケート調査の結果から. *緩和ケア* 16: 561-565, 2006
- 6) 中島信久, 秦 温信: がん告知の内容からみた終末期ケアの質の検証—STAS 日本語版によるクリニカル・オーディット. *緩和医療学* 8(1): 55-61, 2006
- 7) 宮下光令: 「STAS-Jの使用経験とこれからの課題2007」開催報告. *緩和ケア* 18: 73-76, 2008
- 8) 宮下光令: 「STAS-Jの使用経験とこれからの課題」開催報告—STAS-J導入の成功と継続使用のために. *緩和ケア* 17: 166-169, 2007

宮下 光令

(東京大学大学院 医学系研究科健康科学・看護学専攻成人看護学/緩和ケア看護学分野)

笹原 朋代

(筑波大学大学院 人間総合科学研究科看護科学系)

5

一般病棟の看護師の終末期がん患者の
ケアに対する困難感尺度

はじめに

わが国のがん患者の多くは、一般病棟で亡くなっている¹⁾。異なるケアが求められる治療期と終末期の患者を一般病棟の限られた設備やマンパワーの中で同時にケアすることは、非常に困難である。特に、終末期では日常生活上のケアが中心となるため、その主たる担い手となる看護師の困難感は大い。ホスピス・緩和ケア病棟では、ストレス・マネジメントの観点からスタッフケアの必要性が認識されており、関連雑誌や学会などでもテーマとして取り上げられている。

ある程度の困難感個人の意識の高さの反映とも考えられ²⁾、「高いことはよくない」とは一概に言うのは難しい。しかし、過度の困難感ストレスやバーンアウトにつながる可能性が考えられるため、看護師の困難を同定し解決策を講じることは重要と考えられる。

一般病棟の看護師の終末期がん患者のケア
に対する困難感に関する文献のレビュー

終末期がん患者をケアするうえで、看護師がどのような困難感を抱いているかに関する文献はほとんどない。Coppら³⁾は、地域、ホスピス、急性期病棟で勤務する167名の看護師を対象に、終末期がん患者をケアするうえで困難な問題についてインタビュー調査を行っている。その結果、急性期病棟の看護師が困難と感じている問題は、設備やチームワークなどの「職場環境に関すること」、他の看護師をサポートできない・(自分が) 心理的サポートを得られないなどの「看護師同士のサポー

トに関すること」、患者の疼痛や栄養などの「患者の身体的問題」などが多かったと報告している。しかし、看護師のがん終末期ケアに対する困難感を定量的に報告したものは見当たらず、したがってそれを測定する尺度もない。

一般病棟の看護師の終末期がん患者のケアに
対する困難感尺度の信頼性・妥当性

本尺度の信頼性は、因子妥当性、内的一貫性の点から検討されている⁴⁾。その検討は、関東にある3つの病院の一般病棟に勤務する看護師534名を対象に質問紙調査を行い、そこで得られたデータをもとに行った(有効回答数375名、有効回答率70%)。一般病棟の看護師が終末期がん患者のケアで困ったり悩んだりしていると考えられる項目について探索的因子分析を行った。その結果をもとに研究者間で検討し項目およびドメインを確定した。各ドメインのクロンバックの α 係数は、0.77~0.93であった。

なお本尺度は、パイロットスタディにおいて一般病院に勤務する看護職40名を対象とした調査を行い、各項目の再現性も検討済みである。

一般病棟の看護師の終末期がん患者の
ケアに対する困難感尺度の使い方

本尺度は、8ドメイン78項目からなる(表VIII-4)。ドメインは、それぞれ「患者・家族とのコミュニケーション」「患者・家族を含めたチームとしての協力・連携」「看護職の知識・技術」「治療・インフォームド・コンセント」「看取り」「環境・システム」「看護師間の協力・連携」「自分自身の

表Ⅷ-4 一般病棟の看護師の終末期がん患者のケアに対する困難感尺度

終末期がん患者さんをケアするうえで、以下の項目に、どの程度困ったり悩んだりすることがありますか。当てはまる番号に○をつけて下さい。

	全くない	あまりない	少しある	非常にある
患者・家族とのコミュニケーション				
1) 患者と話をする時間がないこと	1	2	3	4
2) 患者から今後のことに関する話題をされた時の対応	1	2	3	4
3) 患者から心配・不安を表出された時の対応	1	2	3	4
4) 患者から死に関する話題をされた時の対応	1	2	3	4
5) 十分な病名・病状説明をされていない患者への対応	1	2	3	4
6) 病名・病状を否認する患者への対応	1	2	3	4
7) 感情を表出しない患者への対応	1	2	3	4
8) 病名・病状説明直後の患者への声のかけ方	1	2	3	4
9) 家族と話をする時間がないこと	1	2	3	4
10) 家族から今後のことに関する話題をされた時の対応	1	2	3	4
11) 家族から心配・不安を表出された時の対応	1	2	3	4
12) 家族から死に関する話題をされた時の対応	1	2	3	4
13) 十分な病名・病状説明をされていない家族への対応	1	2	3	4
14) 病名・病状を否認する家族への対応	1	2	3	4
15) 感情を表出しない家族への対応	1	2	3	4
16) 病名・病状説明直後の家族への声のかけ方	1	2	3	4
17) 病名・病状説明後のサポートを十分にできないこと	1	2	3	4
患者・家族を含めたチームとしての協力・連携				
18) 医師の薬剤に関する知識が不足していること	1	2	3	4
19) (疼痛緩和において) 医師との連携・協力が不十分なこと	1	2	3	4
20) 患者・家族が麻薬の使用に抵抗を示すこと	1	2	3	4
21) 医師が麻薬の使用に消極的、または抵抗を示すこと	1	2	3	4
22) 患者・家族、医師、看護師の間で痛みの捉え方やアセスメントが異なること	1	2	3	4
23) 患者・家族、医師、看護師の間で疼痛緩和のゴールが共有されていないこと	1	2	3	4
24) 医師の症状緩和に関する知識が不足していること	1	2	3	4
25) (症状緩和において) 医師との連携・協力が不十分なこと	1	2	3	4
26) 患者・家族、医師、看護師間で症状の捉え方やアセスメントが異なっていること	1	2	3	4
27) 患者・家族、医師、看護師間で症状緩和のゴールが共有されていないこと	1	2	3	4
28) 医師・看護師間で情報伝達が遅れたり、情報が十分に伝わらないこと	1	2	3	4
29) カンファレンスなど(医師と)話し合う機会がないこと	1	2	3	4
30) 医師がほかの医療者に相談したり協力を求めたりしないこと	1	2	3	4
31) 医師が症状緩和のための治療・ケアに関心がないこと	1	2	3	4
看護職の知識・技術				
32) 看護師の薬剤に関する知識が不足していること	1	2	3	4
33) 看護師の疾患や症状に関する医学的知識が不足していること	1	2	3	4
34) 痛みのアセスメントが不十分、または遅いこと	1	2	3	4
35) (疼痛緩和における) 介入効果のアセスメントが不十分、または遅いこと	1	2	3	4
36) (疼痛緩和のための) アセスメントツールが有効に活用できていないこと	1	2	3	4
37) 麻薬の副作用への対処	1	2	3	4
38) 看護師の症状緩和に関する知識が不足していること	1	2	3	4
39) 看護師の疾患や症状に関する医学的知識が不足していること	1	2	3	4
40) 症状のアセスメントが不十分、または遅いこと	1	2	3	4
41) (症状緩和における) 介入効果のアセスメントが不十分、または遅いこと	1	2	3	4

表Ⅷ-4 (つづき)

	全 く な い	あ ま り な い	少 し あ る	非 常 に あ る
治療・インフォームドコンセント				
42) 病名に関する説明がなされていない、または不十分なこと	1	2	3	4
43) 病状に関する説明がなされていない、または不十分なこと	1	2	3	4
44) 看護師が同席せずに患者・家族へ説明が行われること	1	2	3	4
45) 医師の説明内容に関する記録がない、あるいは十分でないこと	1	2	3	4
46) 患者・家族と医療者で治療方針の話し合いがなされていない、あるいは 時期が遅いこと	1	2	3	4
47) 患者の意思を確認せず治療方針が決定されること	1	2	3	4
48) 話し合いの場を設ける、希望を伝えるなど、患者・家族と医師の調整を うまくできないこと	1	2	3	4
49) 不適切と思われる治療や延命治療が多いこと	1	2	3	4
看取り				
50) 個室以外での看取りがあること	1	2	3	4
51) 心配蘇生処置が行われること	1	2	3	4
52) 看取りの前後にどのような行動をとればいいのか分からないこと	1	2	3	4
53) 予測や連絡が不十分なため、臨終時に家族が立ち会えないこと	1	2	3	4
54) 処置等のため、家族ではなく医療者が側にいること	1	2	3	4
55) 臨終前後の家族への声のかけ方	1	2	3	4
56) 死後の処置前に家族に別れの時間を取ることができないこと	1	2	3	4
57) 誠意のない医師の態度・行動	1	2	3	4
58) 誠意のない他の看護師の態度・行動	1	2	3	4
59) お焼香・お見送りに行けないこと	1	2	3	4
環境・システム				
60) 疼痛緩和に必要な薬剤や物品が整っていないこと	1	2	3	4
61) 症状緩和に必要な薬剤や物品が整っていないこと	1	2	3	4
62) 患者・家族のプライベートスペースを確保できないこと	1	2	3	4
63) ケアに必要な設備や物品が整っていないこと	1	2	3	4
64) 在宅ケアの体制が不十分なこと	1	2	3	4
65) ソーシャルワーカーやカウンセラーなど専門職種の不足	1	2	3	4
66) 困った時に相談する人がいないこと	1	2	3	4
67) 遺族を支援するシステムがないこと	1	2	3	4
看護師間の協力・連携				
68) 看護師間での情報伝達が遅い、不十分なこと	1	2	3	4
69) 看護師間での話し合う機会が不十分なこと	1	2	3	4
70) 看護師間で話し合う機会はあるが、内容が乏しいこと	1	2	3	4
71) 看護師間で患者の捉え方や看護観が違うため、統一したケアが行えないこと	1	2	3	4
72) 自分の考えを他の看護師と共有できないこと	1	2	3	4
自分自身の問題				
73) 患者が亡くなった後、喪失感が強いこと	1	2	3	4
74) 適切なケアをしているのか自信がないこと	1	2	3	4
75) 感情をコントロールすること	1	2	3	4
76) 治療の見込みがある患者と終末期がん患者を同時に受け持つこと	1	2	3	4
77) 患者と正面から向き合えないこと	1	2	3	4
78) 自分自身が未熟であること	1	2	3	4

問題]である。各項目について、終末期がん患者のケアにあたり看護職が困ったり悩んだりすることが「1. 全くない」「2. あまりない」「3. 少しある」「4. 非常にある」の4段階で回答するようになっている。全体での合計点は出さず、ドメインごとに合計点を算出する。各ドメインの合計点が高いほど、困難感が高いことを意味する。各項目について困難感の程度を把握できるほか、ドメインの合計点を見ることにより、相対的にどの領域に高い困難を感じているかを同定できる。

本尺度は、一般病棟の看護師が終末期がん患者をケアするうえで感じる困難感を網羅していると考えられるが、その反面、項目数が多いため、一度に全項目を使うのは回答者の負担となる可能性がある。よって、目的に応じたドメインごとの使用が現実的と思われる。

具体的な利用方法としては、施設レベルにおいて院内の看護師の困難感が高いドメインや項目を同定することにより、院内教育の内容や優先順位を検討できる。

なお、本尺度を使用するにあたり、許諾を得る必要はない。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成18年度 人口動態調査. http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006087/t0135628/MC220000_001.html [Last accessed Jun 12, 2008]
- 2) Sasahara T, Miyashita M, Kawa M, et al : Factors associated with difficulties encountered by nurses in the care of terminally ill cancer patients in hospitals in Japan. *Palliat Support Care* 3(1) : 15-22, 2005
- 3) Copp G, Dunn V : Frequent and difficult problems perceived by nurses caring for the dying in community, hospice and acute care settings. *Palliat Med* 7(1) : 19-25, 1993
- 4) Sasahara T, Miyashita M, Kawa M, et al : Difficulties encountered by nurses in the care of terminally ill cancer patients in general hospitals in Japan. *Palliat Med* 17(6) : 520-526, 2003

笹原 朋代

(筑波大学大学院 人間総合科学研究科 看護科学系)

6

緩和ケアチーム活動上のバリア・アセスメントツール

はじめに

現在わが国では、がん医療の均てん化を目的として、がん診療連携拠点病院の整備が急速に進められている¹⁾。がん診療連携拠点病院では、指定要件の一つとして緩和ケアチーム (PCT) による緩和ケアの提供が求められているため²⁾、PCT の設置も急速に進められている。

しかし、PCT が具体的にどのような活動をするのか明確な指針はない。そのため、がん診療連携拠点病院の増加に伴い新たに設置された PCT の多くは、多くの障害を感じながら日々の臨床活動にあたっているものと推測される。実際に PCT として活動している医療者が、どのようなことを障害と感じているのかを同定しその解決策を講じることは、患者・家族に質の高い緩和ケアを提供していくために重要である。

本ツールは、そのために開発されたアセスメントツールである。緩和ケアサービスを提供するうえでのバリアに関する報告は数多くあるが³⁻⁶⁾、緩和ケアチームに特化したもの、さらに実際に緩和ケアチームとして活動する医療者が感じているバリアを測定するツールは国内外において見当たらない。

緩和ケアチーム活動上のバリア・アセスメントツールの信頼性・妥当性

本ツールの妥当性は、表面妥当性、内容妥当性、因子妥当性の点から検討されている。PCT で活動する医師 2 名および緩和ケア看護を専門とする研究者 1 名が、文献レビュー³⁻⁶⁾をもとに項目案を

作成し、その過程において表面・内容妥当性について確認した。因子妥当性の検討は、2007 年 3 月に行われた「緩和ケアチームのための講習会」の 1 カ月後フォローアップ調査で得られたデータをもとに行った (有効回答数 92 通、有効回答率 58.6%)。

さらに、本ツールの信頼性は、内的一貫性、再現性の点から検討されている。各ドメインのクロンバック α 係数は 0.74~0.86 であった。再現性の検討は、1 カ月後フォローアップ調査に回答した者のうち、調査協力の得られた 23 名を対象に行った。その結果各項目において、回答の完全一致は 24~64%、 ± 1 での一致は 73~100% であった。一致度の指標である重み付き κ 係数は 0.06~0.73 であった。

本ツールの開発過程については、現在、投稿準備中である。

緩和ケアチーム活動上のバリア・アセスメントツールの使い方

本ツールは、6 ドメイン 16 項目からなる (表 VIII-5)。ドメインは、それぞれ「役割の保証」「院内での普及・連携」「地域との連携」「患者・家族の理解」「緩和ケアチームのスキル・連携」「ホスピス・緩和ケア病棟との連携」である。各項目が緩和ケアチームの活動上の障害になっているかどうかを、「1. なっていない」「2. あまりなっていない」「3. 少しなっている」「4. なっている」「5. とてもなっている」の 5 段階で回答する。全体での合計点は出さず、ドメインごとに合計点を算出する。各ドメインの合計点が高いほど、障害を高く感じ

表Ⅷ-5 緩和ケアチーム活動上のバリア・アセスメントツール

あなたの所属する病院では、次のようなことがどれくらい緩和ケアチームの臨床活動の障害になっていると思いますか。各項目について、あてはまるもの1つに○をつけてください。

	障害に				
	なっていない	あまりなっていない	少しなっている	なっている	とてもなっている
〔役割の保証〕					
病院管理者に緩和ケアチームの活動が十分評価されていないこと	1	2	3	4	5
緩和ケアチームの仕事をするための時間が保証されていないこと	1	2	3	4	5
緩和ケアチームを維持する経済的基盤がないこと	1	2	3	4	5
〔院内での普及・連携〕					
緩和ケアについて院内の医師や看護師の意識がバラバラであること	1	2	3	4	5
院内の医師や看護師に対し、どのように緩和ケアに関する教育や啓発を行えばいいかわからないこと	1	2	3	4	5
依頼元の主治医・看護師との連携がうまくいかないこと	1	2	3	4	5
〔地域での連携〕					
地域の診療所との連携がない、または連携がうまくいかないこと	1	2	3	4	5
地域の訪問看護ステーションとの連携がない、または連携がうまくいかないこと	1	2	3	4	5
緩和ケアチームが外来診療をする体制が整っていないこと	1	2	3	4	5
〔患者・家族の理解〕					
患者・家族に緩和ケアが知られていないこと	1	2	3	4	5
患者・家族が緩和ケアを終末期医療と誤解していること	1	2	3	4	5
患者・家族がオピオイド（医療用麻薬）について誤解していること	1	2	3	4	5
〔緩和ケアチームのスキル・連携〕					
緩和ケアチームの中での連携がうまくいかないこと	1	2	3	4	5
緩和ケアチームに身体的苦痛を十分に緩和する能力がないこと	1	2	3	4	5
緩和ケアチームに精神的苦痛を十分に緩和する能力がないこと	1	2	3	4	5
〔ホスピス・緩和ケア病棟との連携〕					
地域のホスピス・緩和ケア病棟との連携がうまくいかないこと	1	2	3	4	5

ていることを意味する。

個々のPCTがチーム全体として、あるいは個人としてこのツールを使用することにより、現在の自分たちの状況を客観的に把握し、取り組むべき課題を明確にできる。また、地域や国単位での調

査により、わが国のPCT全体の状況を把握し、PCTの質を向上させるための方略を考えることができるであろう。

なお、本ツールの使用にあたり、許諾を得る必要はない。

文 献

- 1) 厚生労働省：がん診療連携拠点病院指定一覧表。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan04/index.html> [Last accessed Jun 10, 2008]
- 2) 厚生労働省：がん診療連携拠点病院の整備に関する指針。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html> [Last accessed Jun 10, 2008]
- 3) Meier DE, Morrison RS, Cassel CK : Improving palliative care. *Ann Intern Med* 127(3) : 225-230, 1997
- 4) Ahmed N, Bestall JC, Ahmedzai SH, et al : Systematic review of the problems and issues of accessing specialist palliative care by patients, carers and health and social care professionals. *Palliat Med* 18 : 525-542, 2004
- 5) Miyashita M, Sanjo M, Morita T, et al : Barriers to providing palliative care and priorities for future actions to advance palliative care in Japan : a nationwide expert opinion survey. *J Palliat Med* 10 : 390-399, 2007
- 6) Yabroff KR, Mandelblatt JS, Ingham J : The quality of medical care at the end-of-life in the USA ; existing barriers and examples of process and outcome measures. *Palliat Med* 18 : 202-216, 2004

笹原 朋代

コンセンサス

Consensus of Cancer Therapy

2008 Winter

癌治療

特集 チーム医療のための サイコオンコロジー 入門

CONTENTS

巻頭言「サイコオンコロジーの理解と実践を目指して」	2
1. サイコオンコロジーとは	4
2. 癌患者にみられる代表的な精神症状とその対策	
(1) 適応障害	8
(2) うつ病	10
(3) せん妄	14
3. 癌患者の家族に対する精神的ケア	20
4. 各職種におけるサイコオンコロジーへの関与	
(1) 精神科の立場から	24
(2) 心療内科の立場から	26
(3) 一般臨床医(身体科)の立場から	30
(4) 看護の立場から	32
(5) 心理の立場から	34
(6) リハビリテーションの立場から	36
(7) ソーシャルワーカーの立場から	40
5. サイコオンコロジーへのコンサルテーションの指針	42
6. 癌患者とのコミュニケーション	44
■シリーズ—DIF(22)	
DIFと抗癌剤耐性—癌幹細胞とEMT (epithelial-to-mesenchymal transition)の観点から	48
■わかりやすいキーワード解説	52
■文献抄録	54
■スクラップブック	55

バックナンバー 59

Web版公開中
コンセンサス癌治療ホームページ
<http://www.cancertherapy.jp>

へるす出版

4. 各職種におけるサイコオンコロジーへの関与

(5) 心理の立場から

北里大学大学院医療系研究科・医療心理学

岩満 優美

Yuumi Iwamitsu

癌患者の心理的反応

癌と診断された患者の多くは、癌に対して不安や恐れを感じたり、それに伴って食欲不振や不眠に陥ったり、時には、思考が混乱するといったストレス反応を示す。一般に、このようなストレス反応はある程度癌診断に伴う一時的な通常反応であり、癌診断後、数週間が経過すると、癌罹患といった現実問題に対処できるようになる(表1)¹⁾。しかし、このような通常反応をたどることなく、治療経過のなかで、心理的苦痛を慢性的に感じ、うつ病や適応障害に陥る場合がある。その要因として、最初の診断の心理的衝撃の強さ、性格傾向、病状、治療状況、治療の副作用、家族背景、経済状態などが考えられる(表2)¹⁾。同時に、患者は、癌診断、治療(外科的手術、放射線療法、化学療法、内分泌療法など)、治療終了、再発・転移、終末期と、それぞれの時期によってもその心理的苦痛の程度や内容は異なる。そこで、患者の心理的苦痛を少しでも軽減するために、患者(時には、家族をも含めて)を心理的に援助することが大切である。

心理療法士(心理士)による心理的援助

心理的援助を行う際には、まず、個々の患者の現在の身体的状況、治療状況、告知内容、性格傾向、精神科の既往歴などを把握し、心理的苦痛の程度とその内容を同定する。

心理的援助の技法にはいくつか種類があるが、心理療法士は、①患者が表出する思考や感情を傾聴し、②心理的苦痛を感じている患者を批判することなくそのまま受け止め、③共感的に理解していることを患者に示す、といった基本的な心理面接技法で患者を精神的に支持していく。そのうえで、患

者が感じる、現実とは大きくはずれた、歪んだ否定的な思考(例:これまでの行いが悪いから、癌になった)に対して現実に沿った考えや判断ができるように認知を修正し、不快な感情の適正化を目指す「認知(行動)療法」や、心身のリラクゼーションを目的とした「自律訓練法」「漸進的筋弛緩法」「イメージ療法」、感情の表出を促したり、自己洞察を促す「心理療法的アプローチ」などを、患者の心身の状態に合わせて適宜組み合わせて行う(表3)²⁾。

医療チームの一員として

心理療法士が患者や家族の心理

表1 癌という診断に対する通常反応

	症状	期間
第1期		
初期反応	ショック“頭が真っ白になった” 否認“癌になるはずがない” 絶望“治療しても無駄だ”	2~3日
第2期		
不快	不安・抑うつ気分 食欲不振・不眠 集中力の低下・日常生活への支障	1~2週間
第3期		
適応	新しい情報への適応 現実的問題への直面 楽観的見方ができるようになる 活動の再開・開始	2週間で開始

[文献1]より引用)

表2 癌への適応要因にかかわる要因

社会的要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 癌に対する社会の先入観 (不治の病・苦痛に満ちた死など) ・ “癌告知”の状況
個人的要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者自身 <ul style="list-style-type: none"> 罹患した年齢 人格および課題へのコーピング(行動学的な対処方法) 精神障害の既往 身近な人が癌になったときの経験 教育水準 癌に対する信念 ・ 環境要因 <ul style="list-style-type: none"> 配偶者・家族・友人からの物心両面のサポート
医学的要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 癌の臨床像 <ul style="list-style-type: none"> 部位・病期 見通し 症状と機能障害の程度 ・ 必要な治療 ・ 病院スタッフによる心理的サポート・医師-患者関係

[文献1]より引用

表3 心理的援助

- (1) 病気に対する感情(不安・恐怖)表現を促す
- (2) 病気に関して現実的な範囲で、励まし、保証を提供する
- (3) 過去の死別体験との関連として現在の置かれた状況を探索する
(過去の喪失体験にどう対処し、どういう結果となったか)
- (4) 感情、行動、不適応の状態を明確化し解釈して伝える
- (5) 将来に対する不確実感や実存的憂慮に対処する方法をともに模索する
- (6) ストレスとなっている未解決の問題(家庭内の問題、仕事)を探る
- (7) 教育的側面:可能な範囲で、現在の身体的状態や今後治療や検査によって引き起こされる身体状態や情緒的反応(化学療法の副作用によって引き起こされる倦怠感、うつ状態など)を明瞭に、繰り返し説明して無駄な誤解・先入観を解き、助言・指導を提供する

[文献2]より引用

的援助にあたる際には、担当医師、担当看護師、精神科医、薬剤師、ソーシャルワーカーなどと十分にコミュニケーションをとることが重要である。チーム医療を円滑に行うためには、それぞれの専門性を理解・尊重し、柔軟に対応

し、包括的に援助していくことが望ましい。

●文献

- 1) 内富庸介, 他: 疾患・がんに対する通常反応. 新精神科選書 2, サイコオンコロジー; がん

医療における心の医学, 山脇成人監, 内富庸介編, 診療新社, 大阪, 1999, pp 4~19.

- 2) 岩満優美: がん患者への心理療法的介入. 臨床精神医学 33: 621~6, 2004.

[原著論文]

モルヒネの副作用対策における新規抗精神病薬アリピプラゾールの有用性

塩川 満^{*1,*2} 成田 年^{*1} 武井 大輔^{*1} 松島 勇紀^{*1}
 高木 茂実^{*1} 橋本 敬輔^{*1} 池上 大悟^{*1} 朝戸めぐみ^{*1}
 平山 重人^{*1} 成田 道子^{*1} 新倉 慶一^{*1} 葛巻 直子^{*1}
 鈴木 勉^{*1}

*1 星薬科大学薬品毒性学教室

*2 聖路加国際病院薬剤部

(2008年9月26日受理)

【要旨】 モルヒネは、緩和医療における疼痛緩和薬物治療の主役を担う薬であるが、副作用として嘔気・嘔吐作用を発現するため、ドパミン受容体拮抗薬が制吐剤として併用されている。しかしながら、こうした薬剤は、慢性投与により錐体外路症状などの副作用を発現する。本研究では、モルヒネの副作用に対する新規抗精神病薬であるアリピプラゾールの有用性について検討を行った。モルヒネ誘発嘔気反応、運動量増加ならびにドパミン遊離作用について検討を行った結果、いずれの作用もアリピプラゾールを併用することにより有意に抑制された。一方、アリピプラゾールの投与によりカタレプシー、糖代謝異常および高プロラクチン血症など、既存の制吐剤である定型および非定型抗精神病薬で懸念されている副作用は認められなかった。こうしたことから、アリピプラゾールは副作用が少ない、オピオイドによる嘔気・嘔吐に対する有用な制吐剤となりうる可能性が示唆された。

キーワード：モルヒネ、アリピプラゾール、副作用、嘔吐、抗精神病薬

結 言

モルヒネを代表とするオピオイド製剤は、緩和医療における薬物治療の主役を担う薬である。一方で、オピオイドの主要な副作用である嘔気・嘔吐や便秘は、鎮痛用量よりも低い用量から発現してくるため¹⁾、緩和でオピオイドを処方されるケースでのこうした副作用には、その対策を講じる必要性が生じてくる。

モルヒネによって惹起される嘔気・嘔吐の機序は未だ明確になっていないが、現在までに考えられている機序の一つとして、化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) における、モルヒネによるドパミンの遊離を介したドパミン D₂ 受容体の活性化が挙げられる²⁻⁵⁾。こうした反応は、嘔吐中枢 (vomiting center: VC) を間接的に興奮させ、嘔気・嘔吐を惹起させるものと考えられる。一方、延髄に位置する孤束核は、迷走神経背側核に投射している抑制性の GABA 神経や興奮性のグルタミン酸神経の起始核としても機能しており、迷走神経背側核におけるドパミンやセロトニンの遊離を調節している。そのため、モルヒネによる直接的あるいは間接的な孤束核-迷走神経背側核経路の活性化もモルヒネによる嘔気・嘔吐の一部関与していると考えられる。事実、われわれは以前の基礎研究

問合先：成田 年、鈴木 勉 〒142-8501 東京都品川区荏原

2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室
 E-mail: narita@hoshi.ac.jp, suzuki@hoshi.ac.jp

により、GABA_B 受容体作動薬であるバクロフェン (ギャバロン[®]、リオレサル[®]) がモルヒネによる嘔気抑制することを明らかにしている¹⁾。

このように、オピオイドによる嘔気・嘔吐には主としてドパミン神経系が関与していると考えられる。そのため、この対策として、現在、臨床ではプロクロラペラジン (ノバミン[®]) やハロペリドール (セレネース[®]) などの中枢性ドパミン受容体拮抗薬が中心に処方されている。しかしながら、こうした中枢性ドパミン受容体拮抗薬は、振戦、無動、筋固縮などの錐体外路症状や、アカシジア、ジスキネジアなどの、いわゆる薬物性のパーキンソン症状の副作用を引き起こすことが臨床問題となる^{6,7)}。最近では、こうした副作用が少ない非定型抗精神病薬の Serotonin-Dopamine Antagonist (SDA) や Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics (MARTA) などの使用も試みられてきている^{8,9)}。SDA であるリスベリドン (リスパダール[®]) はセロトニン 2A (5-HT_{2A}) 受容体拮抗作用が優位で、ドパミン D₂ 受容体に対する拮抗作用も有する¹⁰⁾。錐体外路障害はハロペリドールに比べ軽度ではあるが、モルヒネによる嘔吐作用に対する制吐薬として使用するには、それを強く推薦できる科学的根拠はあまりない。同じく SDA であるペロスピロン (ルーラン[®]) は、5-HT_{2A} 受容体やドパミン D₂ 受容体拮抗作用のほかに、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用も比較的強く、従来のドパミン受容体拮抗薬で効果がなかった場合には、有効である可能性が考えら

れる。また、SDA に比べ錐体外路症状がさらに少ない MARTA も、選択肢の一つとして考えられる。オランザピン (ジプレキサ[®]) は、セロトニン受容体やドパミン受容体拮抗作用のほかに、多くの受容体に対する拮抗作用を有する代表的な MARTA である¹¹⁾。こうしたオランザピンの多特性は、従来の制吐剤ではフォローできなかった頑固な嘔気に対しても有用性が期待できる。しかしながら、SDA や MARTA は糖代謝異常や脂質代謝異常を引き起こす可能性が指摘され¹²⁻¹⁴⁾、糖尿病や高脂血症などの疾患が背景にある患者には心血管性障害のリスクがつきまとう可能性があるため注意が必要である。こうした背景とがん化学療法と並行して行われるであろう今後の緩和医療のあり方を考えた場合、それ自身で副作用がより少ないオピオイド副作用改善薬の探索が急務であるといえる。

近年、新規統合失調症治療薬として、既存の抗精神病薬とは異なる作用機序をもつ、新規のドパミン D₂ 受容体部分作動薬であるアリピプラゾール (エビリファイ[®]) が次世代の抗精神病薬として注目されている。アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なりドパミン D₂ 受容体部分作動性を有することから、ドパミン作動性神経伝達が過剰な場合には、ドパミン D₂ 受容体の拮抗薬として作用し、またドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミン D₂ 受容体の作動薬として作用するドパミン・システム・スタビライザー (dopamine system stabilizer: DSS) として働く¹⁵⁾。そのため、アリピプラゾールは、従来の制吐剤や SDA、MARTA がもつ副作用をほとんど示さない可能性が考えられる。

そこで本研究では、新規のドパミン D₂ 受容体部分作動薬であるアリピプラゾールに注目し、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用、自発運動促進作用およびドパミン遊離作用といったドパミン関連行動を中心にさまざまなモルヒネの薬理作用に対するアリピプラゾールの影響について、プロクロルペラジンと比較し、基礎的に詳細に検討した。

また、ドパミン神経系は、パーキンソン病やハンチントン舞踏病といった種々の神経変性疾患に関与していることが知られている。また、過剰なドパミンは神経毒性を示すことが報告されており、事実、線条体に過剰量のドパミンを投与することにより、線条体神経の細胞死が引き起こされることが報告されている¹⁶⁾。そこで、アリピプラゾールの神経細胞毒性と神経保護作用の有無についてもあわせて検討した。

方 法

本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として制定された星薬科大学動物実験指針に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面

を十分に考慮し、さらに使用動物数を最小限にするよう努力してすべての実験を行った。

1. 使用動物および飼育条件

実験には、体重 20～25g の ICR 系雄性マウス (東京実験動物 (株)、東京)、体重 25～50g の C57BLKS/J 雄性ならびに雌性マウス (日本チャールス・リバー (株)、神奈川)、体重 200～300g の Sprague-Dawley 系雄性ラット (東京実験動物 (株)、東京)、体重 1～1.5kg のセーブル系雄性フェレット (Marshall Research Labs., NY, USA) を購入し、予備飼育の後、実験に使用した。動物は恒温恒湿室 (23 ± 1℃, 55 ± 5%) において、プラスチック製ケージ内で飼育し、8:00 点燈、20:00 消燈の 12 時間サイクルの明暗条件下で飼育した。なお、摂餌 (固形飼料 MF; オリエンタル酵母工業 (株)、東京) および飲水 (水道水) はともに自由摂取とした。

2. 使用薬物

実験には、アリピプラゾール (Toronto Research Chemicals, Inc., Ontario, Canada)、プロクロルペラジンマレイン酸塩 (Sigma-Aldrich Co., MO, USA)、オランザピン (和光純薬工業 (株)、大阪)、塩酸モルヒネ (第一三共 (株)、東京)、ベントバルビタールナトリウム (東京化成工業 (株)、東京) を使用した。フェレットにおける嘔吐反応の測定において、プロクロルペラジンは 25% ジメチル・スルホキシド (DMSO; 和光純薬工業 (株)、大阪) に溶解させた。それ以外の実験において、アリピプラゾールならびにモルヒネは原末を生理食塩液 (大塚製薬 (株)、東京)、プロクロルペラジンは 5% DMSO に溶解させた。薬物の投与容量は末梢投与の場合、マウスの体重 10g 当たり 0.1ml、ラットの体重 100g 当たり 0.1ml またはフェレットの体重 400g 当たり 0.1ml とした。

3. フェレットにおける嘔吐反応の測定

フェレットをそれぞれの観測用ケージに移し、30 分間新規環境に適応させた。その後、モルヒネまたは生理食塩液を投与する 30 分前にアリピプラゾール (10mg/kg) またはその溶媒を皮下投与し、モルヒネ (0.1～0.6mg/kg) 皮下投与後 30 分間にわたり連続的に嘔気ならびに嘔吐反応を観察した。同様にモルヒネまたは生理食塩液を投与する 60 分前にプロクロルペラジン (0.1 または 0.3mg/kg) またはその溶媒を皮下投与し、モルヒネ (0.6mg/kg) 皮下投与後 30 分間にわたり連続的に嘔気ならびに嘔吐作用を観察した。嘔気は内容物の吐露を伴わない腹部の収縮であり、嘔吐は内容物の吐露を伴う腹部の収縮として、その回数を測定した。

4. 自発運動量の測定

自発運動量の測定は、自発運動量測定装置 (AMB-M1 型アンビュロメーター; 小原医科産業 (株)、東京) を使用し、tilting cage 法に従って行った。この方法はマウスを

バケツ型ケージに1匹ずつ入れ、マウスの動きに伴うケージの傾きをマイクロスイッチによりカウントし、これを自発運動量として測定する方法である。この装置にインターフェイスを介してパーソナルコンピューター (PC-98VM; NEC(株), 東京) を接続し、BASIC-プログラムにより測定値を連続的に入力させた。測定開始の30分前にアリビプラゾール、プロクロルペラジンならびにそれらの溶媒を投与し、その後モルヒネを投与して自発運動量を10分間隔で計180分間にわたり連続的に測定した。それぞれの溶媒を前処置し、モルヒネ (2.5~10 mg/kg, s.c.) を投与した群を対照群とした。アリビプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) を前処置し、モルヒネ (5~20 mg/kg, s.c.) を投与した群をそれぞれアリビプラゾール群ならびにプロクロルペラジン群とした。

5. マウスにおける鎮痛効果の測定

鎮痛効果は hot-plate 法に従い、hot-plate 式鎮痛効果測定装置 (MK-350B; 室町機械(株), 東京) を用いて測定した。Hot-plate 法は $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に設定して痛覚閾値を測定した。Plate の上にマウスを乗せ、マウスが熱刺激により仮性疼痛反応 (四肢の振戦、足の裏をなめる、跳躍など) を示すまでに要した時間、すなわち潜時 (latency) を測定した。また、マウスの組織の損傷を防ぐために測定限界時間 (cut-off time) を30秒と定めた。薬物投与前に潜時を2回測定し、その平均値を basal latency とし、投与後に測定した潜時を test latency とした。さらに、鎮痛効果を以下の式により算出した。% antinociception = (test latency - pre-drug latency) / (cut-off time - pre-drug latency) \times 100。

6. 消化管輸送能の測定

消化管輸送能は、モルヒネ (0.7 mg/kg, s.c.) を投与する30分前にアリビプラゾール (20 mg/kg, s.c.)、プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) ならびにそれらの溶媒を投与し、モルヒネ投与20分後に charcoal を経口投与し、その20分後に腸管を摘出し、腸管の長さおよび charcoal の移動距離を測定することによって評価した。さらに、消化管輸送率を以下の式により算出した。% inhibition of gastrointestinal-transit = charcoal 移動距離 / 腸管の全長 \times 100。

7. マウスにおけるカタレプシーの測定

カタレプシーは horizontal bar 法¹⁷⁾ に従い測定した。マウスを床から5cmの高さの鉄棒 (夏目製作所(株), 東京) に前足を掴ませ、姿勢を維持していた時間を測定した。薬物を投与前ならびに薬物を投与後15, 30, 45および60分に測定した。さらに姿勢の持続時間を以下の score に変換した (score 1: 15~29秒; score 2: 30~59秒; score 3: 60秒以上)。

8. マウスにおける血清 prolactin の測定

マウスにアリビプラゾール (20または40 mg/kg)、プロクロルペラジン (0.3または1 mg/kg) あるいはその溶媒を1日1回、7日間反復皮下投与した。その最終投与1時間後に、イソフルラン (3%, 吸入) にて麻酔し、下大静脈より血液を採取した。採取した血液を2時間室温で静置した後、 $2,000 \times g$ で20分間 22°C で遠心し得られた上清を血清サンプルとした。血清 prolactin は mouse prolactin enzyme immunoassay kit (R&D Systems, Inc., USA) を用いて測定した。

9. 血糖値の測定

4時間絶食した C57BLKS/J マウスにアリビプラゾール (20 mg/kg)、プロクロルペラジン (0.3 mg/kg) ならびにオランザピン (1 mg/kg) を皮下投与した。投与してから30分後イソフルラン (3%, 吸入) にて麻酔し、下大静脈より血液を採取した後、血糖値を測定した。

10. 培養細胞を用いた検討

10-1. 大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞の培養条件

ICR系妊娠マウス (東京実験動物(株)) より生まれた生後0~1日齢のマウスから採取した前脳をメスにて切断したものに、0.02% L-cysteine monohydrate (Sigma-Aldrich Co., MO, USA)、0.5% glucose (和光純薬工業(株)) および0.02% bovine serum albumin (Sigma-Aldrich) を含有した phosphate-buffered saline (PBS) にて調製した9 unit/ml papain (Worthington Biochemical, NJ, USA) を処理した。血清処理にて酵素反応を停止させ、遠心分離機にて $1,000 \times g$ ($2,400 \text{ rpm}$), 10分間で得られた沈渣を 2×10^6 cells/ml に調整した後、poly-L-lysine (Sigma-Aldrich Co.) をコーティングした8 well chamber (Nalge Nunc International, Inc., PA, USA) に播種したものを大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞とした。大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞は培養後7日目より実験に使用した。細胞は DMEM (Invitrogen™ Life Technologies Co., CA, USA) に10% ウシ胎仔血清 (Invitrogen™ Life Technologies Co.) および0.1% penicillin-streptomycin (Invitrogen™ Life Technologies Co.) を添加した培地 (神経/グリア共培養細胞用基本培地) にて 37°C , 5% CO_2 に維持されたインキュベーター内で培養した。

10-2. 培養細胞への薬液処理

大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞に H_2O_2 ($3 \mu\text{M}$, 和光純薬工業(株)), アリビプラゾール ($1 \mu\text{M}$), プロクロルペラジン ($1 \mu\text{M}$) あるいはこれらを共処置した培地に交換し2時間培養した。また、神経/グリア共培養細胞用基本培地にて同時培養した細胞を対照群とした。

10-3. 大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞の免疫染色

細胞を4% paraformaldehyde/PBS 溶液にて固定し、

0.5% saponin (和光純薬工業(株), 大阪)/blockace (雪印乳業, 北海道) でブロッキング後, 100 倍希釈した cleaved caspase-3 (Cell Signaling Technology, Inc., MA, USA) を 4°C で 48 時間反応させた。一次抗体を PBS および Mg^{2+} -BBS にて洗浄後, 10,000 倍に希釈した AlexaTM 488 標識抗ウサギ IgG 抗体を室温にて 1 時間反応させた。さらに, 二次抗体を PBS および Mg^{2+} -BBS にて洗浄後, 細胞をスライドガラス上に貼付させ, 共焦点レーザー顕微鏡 (Radiance 2000, Biorad Laboratories, Inc., CA, USA) にて観察した。

11. ラット *in vivo* マイクロダイアリス法

ベントバルビタールナトリウム (50 mg/kg, i.p.) 全身麻酔下, 脳定位固定装置 (Daivid Kopf, CA, USA) に固定し, 塩酸リドカイン (藤沢薬品工業, 大阪) により頭部に局所麻酔を行い, ステレオ用ガイド (SAG-8 または SAG-9: (株)Eicom, 京都) を用いてガイドカニューレ (SAG-8 または SAG-9: (株)Eicom) の先端を Paxions and Watson¹⁸⁾ のラット脳アトラス図に基づいて側坐核 (bregma より前方 +4.0 mm, 右側方 -0.8 mm および深さ -6.8 mm および角度 16°) に挿入固定した。その後, ダミーカニューレ (AD-8 または AD-9: (株)Eicom) を挿入してキャップナット (AC-1: (株)Eicom) を締め, 実験を開始するまで 3~5 日間隔離して飼育した。

12. 透析実験

実験開始当日, ジョイント付きテフロンチューブとコイル状テフロンチューブをプローブに接続し, マイクロシリンジ (1002; Hamilton Co.) およびマイクロシリンジポンプ (ESP-32; (株)Eicom) を用いて, 流速 2 ml/min で Ringer 液の灌流を行った。透析液は, オートインジェクター (EAS-10; (株)Eicom) に 5 分ごとに回収し, 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 装置 (HTEC-300; (株)Eicom) にて分離定量を行った。また, 透析実験は, ラットを縦 30 cm, 横 30 cm, 高さ 36 cm のアクリルケージに収容し, 無拘束下で行った。

13. 分離定量

Dopamine は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 装置にて, EICOMPAK 高速分析用 ODS カラム (PP-ODS; (株)Eicom) を用いて分離定量を行った。また, 電気化学検出器 (ECD) の電位は 400 mV vs. AgCl, カラム温度は 25°C, 移動相の流速は 550 ml/min とした。測定時に記録されるピークが dopamine であることを同定し, 遊離する絶対量を定量する目的で, あらかじめそれぞれの濃度を 10 pg/min に調整した標準液を HPLC (HTEC-300) に注入し, 保持時間の確認およびピーク面積の算出を行った。また, 測定時にオートインジェクターに回収された透析液は HTEC-300 システムに自動的に注入および分離定量され, パワークロムにて自動的にピーク面積を算出した。

14. 統計解析

すべての実験における測定値は, 平均値 ± 標準誤差 (mean ± S.E.M.) で表示した。ラット *in vivo* マイクロダイアリス法の結果は二元配置分散分析, また, 嘔気・嘔吐, 自発運動量の測定, 鎮痛効果の測定, 消化管輸送能の測定, カタレプシーの測定, 血清 prolactin および血糖の測定の結果は一元配置分散分析を行った後, Bonferroni/Dunn 検定を用いた。

結 果

1. フェレットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐反応に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

フェレットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐反応に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について検討した。はじめに, フェレットにモルヒネ (0.1 ~ 0.6 mg/kg) を皮下投与したところ, 用量依存的かつ有意な嘔気ならびに嘔吐反応が認められた (retching: vehicle-morphine 0.3 mg/kg, 45.7 ± 12.3, $p < 0.001$, vs. vehicle-saline; vehicle-morphine 0.6 mg/kg, 88.2 ± 6.8, $p < 0.001$, vs. vehicle-saline, Fig. 1A, vomiting: vehicle-morphine 0.3 mg/kg, 2.7 ± 0.6, $p < 0.001$, vs. vehicle-saline; vehicle-morphine 0.6 mg/kg, 4.1 ± 1.1, $p < 0.001$, vs. vehicle-saline, Fig. 1B)。また, モルヒネ投与により誘発される嘔気ならびに嘔吐反応は, アリピプラゾール (10 mg/kg, s.c.) の前処置により有意に抑制された (retching: aripiprazole-morphine 0.3 mg/kg, 10.4 ± 5.3, $p < 0.05$, vs. vehicle-morphine 0.3 mg/kg; aripiprazole-morphine 0.6 mg/kg, 18.2 ± 6.8, $p < 0.001$, vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg, Fig. 1A, vomiting: aripiprazole-morphine 0.6 mg/kg, 0.7 ± 0.4, $p < 0.05$, vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg, Fig. 1B)。同様に, モルヒネ (0.6 mg/kg, s.c.) 投与により誘発される嘔気ならびに嘔吐反応は, プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) の前処置により有意に抑制された (retching: vehicle-morphine, 58.2 ± 6.2, $p < 0.001$, vs. vehicle-saline; prochlorperazine 0.3 mg/kg-morphine, 25.4 ± 8.4, $p < 0.05$, vs. vehicle-morphine, Fig. 1C, vomiting: vehicle-morphine, 4.6 ± 1.0, $p < 0.05$, vs. vehicle-saline; prochlorperazine 0.3 mg/kg-morphine, 0.2 ± 0.2, $p < 0.05$, vs. vehicle-morphine, Fig. 1D)。なお, 溶媒, アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンの単独投与ならびにアリピプラゾール前処置 - モルヒネ 0.1 mg/kg 投与は, 嘔気ならびに嘔吐反応を全く惹起しなかった (0 ± 0)。

2. モルヒネ誘発自発運動量促進作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネ誘発自発運動量促進作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

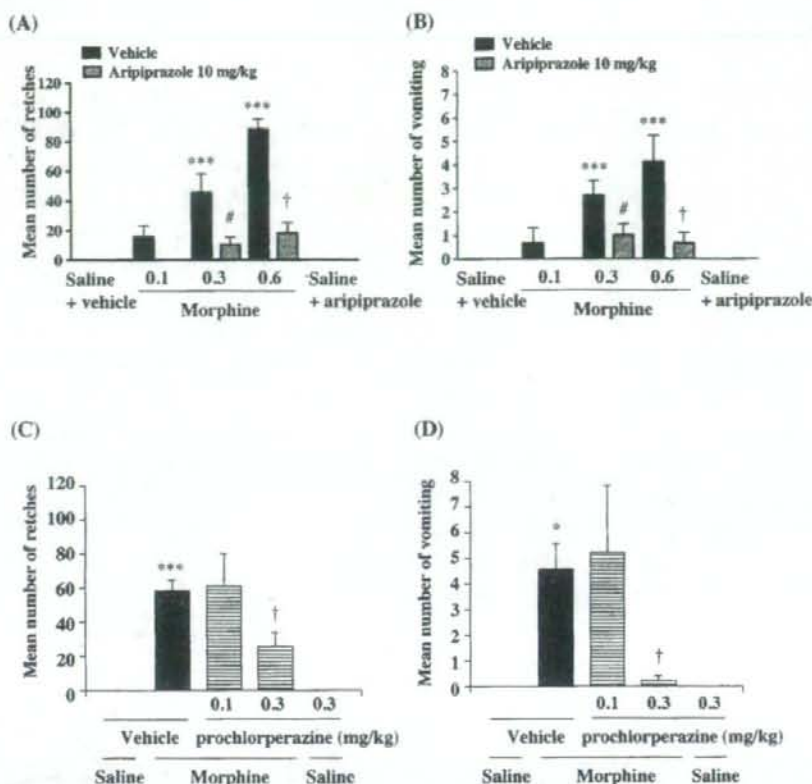


Fig. 1 Effects of pretreatment with aripiprazole or prochlorperazine on s.c. morphine-induced retching or vomiting in ferrets. Groups of ferrets were pretreated with aripiprazole (10 mg/kg, s.c., A and B) or vehicle 30 min and prochlorperazine (0.1 or 0.3 mg/kg, s.c., C and D) or vehicle 60 min prior to morphine (0.1-0.6 mg/kg, s.c.) injection. Animals were observed for 30 min after s.c. injection of morphine. Each column represents the mean number of retching (A and C) or vomiting (B and D) animals with S.E.M. of 3-7 ferrets. * $p < 0.05$ or *** $p < 0.001$ vs. vehicle-saline, † $p < 0.05$ vs. vehicle-morphine 0.3 mg/kg, † $p < 0.05$ vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg.

を tilting cage 法に従って検討した。その結果、モルヒネ投与により誘発される用量依存的な自発運動量促進作用は、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) の前処置により著明に抑制され、その最大反応は頭打ちとなった (saline-morphine 2.5 mg/kg, 240 ± 24.7 counts; saline-morphine 5 mg/kg, 473.6 ± 92.8 counts; saline-morphine 10 mg/kg, 2,939.0 ± 438.3 counts; aripiprazole-morphine 5 mg/kg, 83 ± 26.1 counts; aripiprazole-morphine 10 mg/kg, 624.8 ± 142.8 counts; aripiprazole-morphine 10 mg/kg, 625.6 ± 149.8 counts, Fig. 2A)。一方、モルヒネ投与により誘発される自発運動量促進作用はプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) 前処置により著明に抑制され、その用量反応曲線は右へ 2.7 倍シフトした (EC₅₀: vehicle-morphine, 5.5 ± 0.8 mg/kg; prochlorperazine-morphine, 14.8 ± 0.9 mg/kg, total activity: vehicle-morphine 2.5 mg/kg, 284.2 ± 35.7 counts; vehicle-morphine 5 mg/kg, 901.2 ± 379.6 counts;

vehicle-morphine 10 mg/kg, 2,311.0 ± 275.5 counts; prochlorperazine-morphine 5 mg/kg, 362.6 ± 95.6 counts, prochlorperazine-morphine 10 mg/kg, 765.9 ± 257.5 counts, prochlorperazine-morphine 10 mg/kg, 1,590.0 ± 153.6 counts, Fig. 2B)。

3. ラット側坐核におけるモルヒネ誘発 dopamine 遊離作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

ラット側坐核におけるモルヒネ投与により引き起こされる細胞外 dopamine 遊離作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について、*in vivo* ダイアリス法に従って検討した。その結果、モルヒネ (10 mg/kg, i.p.) 投与により生じる投与後 120 分をピークとした細胞外 dopamine 濃度の著明な上昇は、アリピプラゾール (20 mg/kg, i.p.) をモルヒネ投与 30 分前に処置することにより有意に抑制された (saline-morphine, 220.6%

± 19.3% ; aripiprazole-morphine, 146.7 ± 22.2%, t_{max} = 120 min, saline-saline vs. saline-morphine, $F_{(1, 33)} = 29.90$, $p < 0.05$; saline-morphine vs. aripiprazole-morphine, $F_{(1, 33)} = 10.80$, $p < 0.05$, Fig. 3A). 一方, モルヒネ投与により生じる細胞外 dopamine 濃度の上昇は, プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, i.p.) をモルヒネ投与 30 分前に処置することにより有意に増強され, さらにそのピーク時間は投与後 100 分に移行した (prochlorperazine-morphine, 249.5 ± 13.6%, t_{max} = 100 min, saline-morphine vs. prochlorperazine-morphine, $F_{(1, 33)} = 37.09$, $p < 0.01$, Fig. 3A). また, 生理食塩液-生理食塩液投与群を 100% としたときの 180 分間における dopamine 遊離時間曲線下面積はそれぞれ, 生理食塩液-モルヒネ投与群 154.0 ± 2.1% ($p < 0.001$ vs. saline-saline), アリピプラゾール-モルヒネ投与群 116.2 ± 10.4% ($p < 0.01$ vs. saline-morphine), プロクロルペラジン-モルヒネ投与群 185.5 ± 5.0% ($p < 0.05$ vs. saline-morphine), アリピプラゾール-生理食塩液投与群 83.1 ± 4.2% および プロクロルペラジン-生理食塩液投与群 106.6

± 7.3% であった (Fig. 3B).

4. アリピプラゾールならびにプロクロルペラジン投与によるカタレプシー発現の検討

マウスにおけるアリピプラゾールならびにプロクロルペラジン投与によるカタレプシー発現の有無を horizontal bar 法により検討した. その結果, プロクロルペラジン (0.1 ~ 1 mg/kg, s.c.) は用量依存的, かつ有意にカタレプシーを発現させた (total catalepsy score: prochlorperazine 0.3 mg/kg, 1.0 ± 0.7; 0.6 mg/kg, 3.1 ± 1.0, $p < 0.05$ vs. vehicle; prochlorperazine 1 mg/kg, 6.7 ± 0.8, $p < 0.001$ vs. vehicle, Fig. 4B). 一方, 高用量のアリピプラゾール (3 ~ 40 mg/kg, s.c.) を投与してもカタレプシーは発現しなかった (aripiprazole 3 mg/kg, 0.17 ± 0.14; 10 mg/kg, 0 ± 0; 20 mg/kg, 0.43 ± 0.17; 40 mg/kg, 0 ± 0, Fig. 4A).

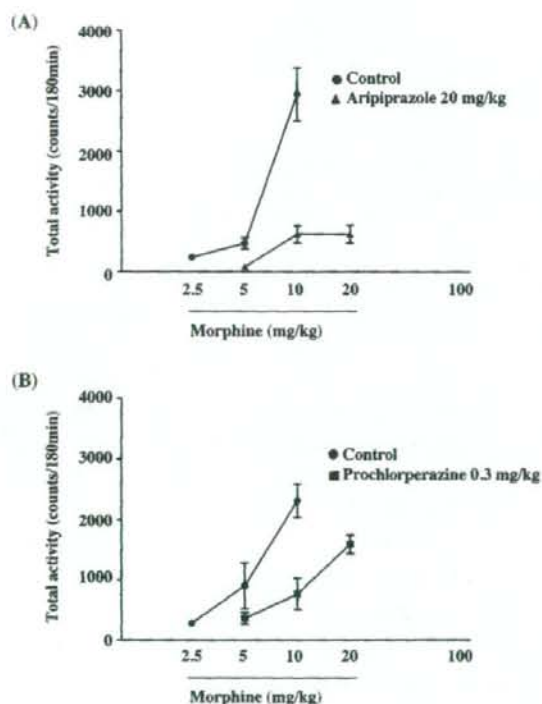


Fig. 2 Effects of aripiprazole or prochlorperazine on s.c. morphine-induced hyperlocomotion. Groups of mice were pretreated with either aripiprazole (20 mg/kg, s.c.) or saline (A) and prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) or vehicle (B) 30 min before morphine (2.5-20 mg/kg) injection. Each column represents the mean total activity for 180 min with S.E.M. of 5-9 mice.

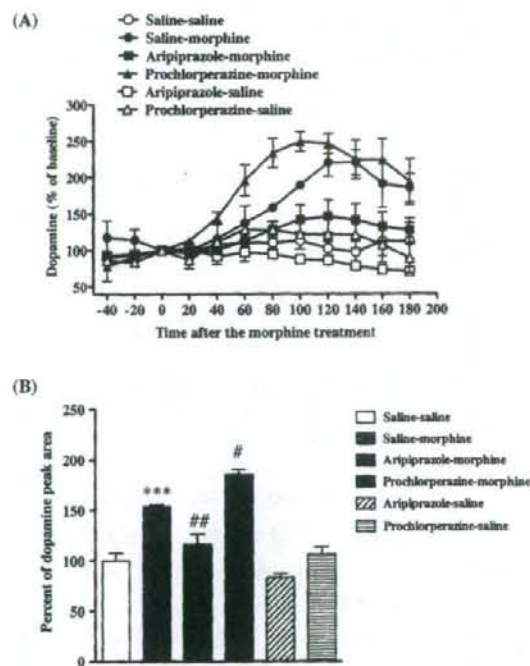


Fig. 3 Effect of aripiprazole or prochlorperazine on the i.p. morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. After baseline fractions were collected, rats were pretreated with either aripiprazole (20 mg/kg, i.p.), prochlorperazine (0.3 mg/kg, i.p.) or saline 30 min before morphine (10 mg/kg) injection at time 0 to evoke the release of dopamine. (A) Data are expressed as percentages of the corresponding baseline levels with S.E.M. for 2-3 rats. Saline-saline vs. saline-morphine, $F_{(1, 33)} = 29.90$, $p < 0.05$; saline-morphine vs. aripiprazole-morphine, $F_{(1, 33)} = 10.80$, $p < 0.05$; saline-morphine vs. prochlorperazine-morphine, $F_{(1, 33)} = 37.09$, $p < 0.01$. (B) Data are expressed as a percentage of the area of the under curve to 0-180 min. *** $p < 0.001$ vs. saline-saline, # $p < 0.05$ or ## $p < 0.01$ vs. saline-morphine.