

lation of the CTZ by opioids involves opioid μ and δ receptors,⁸ signals from the CTZ to the vomiting center mainly involve dopamine D₂ and serotonin (5-HT₃) receptors in the former. However, opioid-induced stimulation of the vestibular apparatus and subsequent sensory input to the vomiting center have both been suggested to involve histamine H₁ and muscarinic acetylcholine pathways.⁹

Atypical antipsychotic medications treat the positive symptoms of schizophrenia, such as hallucinations and delusions, more effectively than the negative symptoms, such as lack of motivation and social withdrawal. Olanzapine is a newer atypical antipsychotic that blocks dopaminergic, serotonergic, adrenergic, histaminergic, and muscarinic receptors for multiple neurotransmitters. Because it affects neurotransmitters that are associated with nausea, it may have potential as an antiemetic medication.¹⁰

In addition, patients with chronic pain commonly experience sleep disturbance^{11–13} and may benefit from its treatment.¹³ Sleep problems and daytime sleepiness seem to be related to depression and the severity of pain.¹⁴ It has been suggested that olanzapine may improve sleep disturbance.¹⁵

The primary endpoint of the study was to investigate whether olanzapine at doses lower than those that would induce catalepsy could suppress morphine-induced emesis with few side effects. We also examined if olanzapine could improve sleep dysregulation under a neuropathic pain-like state.

Materials and Methods

The present study was conducted in accordance with the Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals at Hoshi University, as adopted by the Committee on Animal Research of Hoshi University (Tokyo, Japan). Every effort was made to minimize the numbers and suffering of animals used in the following experiments.

The observer was not blinded in all of the experiments.

Animals

In the present study, male Institute of Cancer Research mice (20–25 g) (Tokyo Laboratory Animals Science, Tokyo, Japan), male C57BL/6J mice (25–30 g) (CLEA Japan, Tokyo, Japan), and Sprague-Dawley rats (200–300 g) (Tokyo Laboratory Animals Science) were used. Animals were housed in a room maintained at 22° ± 1°C with a 12-h light–dark cycle. Food and water were available *ad libitum*. Each animal was used only once. Male ferrets weighing 1–1.5 kg were obtained from Marshall Research Labs (North Rose, NY) and housed individually in a room kept at 23° ± 1°C under a 12-h light–dark cycle (lights on 8:00 AM–8:00 PM). They were given a standard cat diet (70–80 g/animal, Oriental Yeast Co. Ltd., Chiba, Japan) and allowed free access to water.

Receptor Binding Assay

Mouse whole brain was treated as described previously,¹⁶ and the resulting pellet was resuspended and used as the membrane fraction. The binding assay was performed in triplicate with [³H]clozapine (specific activity, 70–87 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO) at 0.2 nM, [³H]ketanserin hydrochloride (specific activity, 67 Ci/mmol; PerkinElmer, Waltham, MA) at 0.5 nM, [³H]BRL-43694 (granisetron) (specific activity, 85.3 Ci/mmol; PerkinElmer) at 0.5 nM, [³H]GR113808 (specific activity, 78.3 Ci/mmol; PerkinElmer) at 0.5 nM, [³H]pyrilamine (specific activity, 30 Ci/mmol; PerkinElmer) at 0.5 nM, and [³H]pirenzepine (specific activity, 72.8 Ci/mmol; PerkinElmer) at 0.5 nM, in a final volume of 500 μ l that contained 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, and 200 μ l homogenized membrane fraction. Ninety to 140 mg membrane proteins were used in each assay. Specific binding was defined as the difference in binding observed in the absence and presence of 1 mM unlabeled clozapine, ketanserin, granisetron, or GR113808, 10 mM unlabeled pyrilamine, or 100 mM unlabeled pirenzepine, respectively. All samples were incubated as described previously,¹⁶ and radioactivity in the samples was determined with a liquid scintillation analyzer. All receptor binding curves were fitted using Prism software (version 5.0a; GraphPad Software, La Jolla, CA).

Evaluation of the Emetic Response

Emesis in ferrets after the administration of morphine (0.6 mg/kg, subcutaneous injection) was evaluated by counting the number of retching or vomiting behaviors as described elsewhere,¹⁷ where retching was defined as a rhythmic abdominal contraction without expulsion and vomiting was the oral expulsion of solid or liquid from the gastrointestinal tract. Emesis was assessed for 30 min after the injection of morphine.¹⁸ To determine the effect of olanzapine on morphine-induced emesis, groups of ferrets were pretreated with olanzapine 30 min before the injection of morphine.

An interval of at least 7 days was allowed between testing for each animal to allow for drug washout and to minimize the development of tolerance.

Horizontal Bar Test for the Evaluation of Catalepsy

Catalepsy^{19,20} was evaluated using the horizontal bar test as described previously.²¹ Briefly, animals were placed so that both forepaws were over a horizontal bar 5 cm above the floor, and the amount of time (s) the animal maintained this position was recorded for as long as 60 s. Catalepsy was considered to have finished when a forepaw touched the floor or when the mouse climbed on the bar. Scores were assigned based on the duration of the cataleptic posture (score 1: 15 to 29 s, score 2: 30 to 59 s, score 3: 60 s or more).

In vivo Microdialysis Study and Quantification of Dopamine and Its Metabolites

After 3 days of habituation to the main animal colony, all of the rats were anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg, intraperitoneal administration) for surgery as described previously.²¹ Briefly, the anesthetized animals were placed in a stereotaxic apparatus, the skull was exposed, and a small hole was made using a dental drill. A guide cannula (AG-8; Eicom, Kyoto, Japan) was implanted into the nucleus accumbens (from the bregma: anterior, +4.0 mm; lateral, -0.8 mm; ventral, -6.8 mm; angle 16 degrees) according to the atlas of Paxinos and Watson²² and fixed to the skull with cranioplastic cement. Three to 5 days after surgery, microdialysis probes (A-I-8-02; 2 mm membrane length; Eicom) were slowly inserted into the nucleus accumbens through guide cannulas during anesthesia with diethyl ether, and the rats were placed in experimental cages (30 cm wide × 30 cm deep × 30 cm high). The probes were perfused continuously (2 ml/min) with artificial cerebrospinal fluid: 0.9 mM MgCl₂, 147.0 mM NaCl, 4.0 mM KCl, and 1.2 mM CaCl₂. Outflow fractions were collected every 20 min. After three baseline fractions were collected from the rat nucleus accumbens, rats were given olanzapine (0.3 mg/kg, intraperitoneal administration), vehicle (5% dimethyl sulfoxide [DMSO]); 1 ml/kg, intraperitoneal administration) or saline (1 ml/kg, intraperitoneal administration) 30 min before treatment with morphine (10 mg/kg, intraperitoneal administration). Dialysis samples were collected for 180 min after treatment and analyzed by high-performance liquid chromatography (Eicom) with electrochemical detection (Eicom). Dopamine and its metabolites, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid, were separated by column chromatography and identified and quantified by the use of standards, as described previously.²¹

Gastrointestinal Transit

In the study of gastrointestinal transit,²³ Institute of Cancer Research mice were fasted for 12 h before the experiments. Groups of mice were pretreated with olanzapine (0.03–1 mg/kg, subcutaneous injection) or vehicle (5% DMSO) 30 min before the administration of morphine (0.7 mg/kg, subcutaneous injection) or saline, and ink (0.3 ml/mouse) was orally administered 20 min after the injection of morphine or saline. Twenty minutes after the administration of ink, the animal was killed by cervical dislocation, and the small intestine was removed. The percentage inhibition of gastrointestinal transit was calculated as follows: (distance traveled by the ink/length from the pylorus to the cecum) × 100.

Blood Glucose Measurement

C57BL/6J mice were administered olanzapine (0.03–1 mg/kg, subcutaneous injection) or vehicle (5% DMSO) once a

day for 1 week. At 60 min after the final injection, the tail was cut and blood was collected. Blood glucose was measured using a self-monitoring blood glucose meter (Medisafe-Mini; Terumo, Tokyo, Japan). The Medisafe-Mini system is based on the optoelectric colorimetry method.

Neuropathic Pain Model

C57BL/6J mice were anesthetized with 3% isoflurane. A partial sciatic nerve ligation model was made by tying a tight ligature with 8–0 silk suture around approximately one third to one half the diameter of the sciatic nerve on the right side (ipsilateral side) under a light microscope (SD30; Olympus, Tokyo, Japan). In sham-operated mice, the nerve was exposed without ligation.

Measurement of Thermal Thresholds

The sensitivity to thermal stimulation was measured as described previously.²⁴ Briefly, the right plantar surface of mice was exposed to a well-focused radiant heat light source (model 33 Analgesia Meter; IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) that had been adjusted so that the average baseline latency of paw withdrawal in naive mice was approximately 8–10 s. Only quick movements of the hind paw away from the stimulus were considered to be a withdrawal response: paw movements associated with locomotion or weight shifting were not counted as a response. The paws were measured alternating between left and right with an interval of more than 3 min between measurements. Before testing, mice were placed in a clear acrylic cylinder (15 cm high and 8 cm in diameter) for at least 30 min. The data represent the average latency of paw withdrawal for the right hind paw.

Electroencephalogram and Electromyogram Recordings

Electroencephalogram and electromyogram recordings were obtained as described previously.²⁴ Briefly, electroencephalogram signals were monitored with two stainless-steel electroencephalogram recording screws 1 mm anterior to the bregma or λ , both 1.5 mm lateral to the midline, and electromyogram activity was monitored by stainless steel, non-stick-coated wires placed bilaterally into both trapezius muscles. Electroencephalogram and electromyogram signals were amplified, filtered (0.5–30 Hz and 20–200 Hz, respectively), digitized at a sampling rate of 128 Hz, and recorded using SleepSign software (Kissei Comtec, Nagano, Japan), which was also used to automatically classify vigilance over 4-s epochs as wakefulness, rapid eye movement (REM) sleep, or non-REM sleep using standard criteria. Finally, defined sleep–wake stages were examined visually and corrected, if necessary. For each epoch, the electroencephalogram power density in the δ (0.75–4.0 Hz) and θ bands (6.25–9.0 Hz) and the integrated electromyogram value were displayed on a computer monitor. Electroencephalogram and electromyogram activities were monitored for 24 h at 7 days after sciatic nerve ligation. Recordings were started at 8:00 PM. Vehicle

(5% DMSO) or olanzapine (0.06 mg/kg, intraperitoneal administration) was injected every day at 8:00 AM.

Drugs

The drugs used in the current study were morphine hydrochloride (Daiichi-Sankyo, Tokyo, Japan), prochlorperazine maleate (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), clozapine (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan), olanzapine (Toronto Research Chemicals, Toronto, Ontario, Canada), telenzepine dihydrochloride hydrate (Sigma-Aldrich), ritanserin (Tocris Biotechnology, Ellisville, CA), pyrilamine maleate salt (Sigma-Aldrich), ketanserin tartrate (Wako Pure Chemical Industries), granisetron (Sigma-Aldrich), GR113808 (Sigma-Aldrich), haloperidol (Sigma-Aldrich), L745870 (Research Biochemicals International, Natick, MA), raclopride (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), pirenzepine (Toronto Research Chemicals), and DL-trihexphenidyl hydrochloride (Sigma-Aldrich).

Statistical Analysis

Data are expressed as the mean with SEM. The statistical significance of differences between the groups was assessed with one-way and two-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test or Student *t* test (unpaired, two-tailed). The concentration of the test compound that caused 50% inhibition of specific binding (IC₅₀ value) was determined from each concentration-response curve. All statistical analyses and IC₅₀ values were calculated by Prism software (version 5.0a, GraphPad Software). A *P* value of <0.05 was considered to reflect significance.

Results

Binding Properties of Clozapine

In mouse brain membranes, we determined the competitive displacement binding of [³H]clozapine with graded concentrations (10⁻¹¹–10⁻⁴ M) of unlabeled clozapine, olanzapine, telenzepine, ritanserin, pyrilamine, ketanserin, GR113808, granisetron, haloperidol, L745870, and raclopride. The binding of [³H]clozapine was displaced by olanzapine in a concentration-dependent manner (fig. 1A). In addition, the binding of [³H]clozapine was partially displaced by telenzepine (M₁), ritanserin (5-HT_{2A}), pyrilamine (H₁), ketanserin (5-HT_{2C}), GR113808 (5-HT₄), granisetron (5-HT₃), haloperidol (D₂), L745870 (D₄), and raclopride (D₂) (fig. 1B).

Binding Properties of Olanzapine with 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, H₁, and M₁ Receptors

In mouse brain membranes, we determined the competitive displacement binding of [³H]ketanserin, [³H]BRL-43694 (granisetron), [³H]pyrilamine, [³H]GR113808, and [³H]pirenzepine with graded concentrations (10⁻¹¹–10⁻⁴ M) of unlabeled ketanserin, granisetron, pyrilamine, GR113808, telenzepine, pirenzepine and olanzapine. The binding of

[³H]ketanserin and [³H]pirenzepine was displaced by olanzapine in a concentration-dependent manner (fig. 2, A and B). The binding of [³H]pyrilamine, [³H]BRL-43694, and [³H]GR113808 was partially displaced by olanzapine (fig. 2, C, D, and E).

Suppression of Morphine-induced Emesis by Olanzapine or Prochlorperazine

Pretreatment with either olanzapine (0.03 mg/kg, subcutaneous injection) 30 min before the injection of morphine (0.6 mg/kg, subcutaneous injection) or prochlorperazine (0.3 mg/kg and 1.0 mg/kg, subcutaneous injection) 60 min before the injection of morphine reduced the number of retching and vomiting behaviors induced by morphine (fig. 3).

Effects of Antipsychotics on Catalepsy

The results from the horizontal bar test as a measure of catalepsy were obtained at 15, 30, 45, and 60 min after the subcutaneous injection of vehicle, prochlorperazine (0.3–1 mg/kg), haloperidol (0.03–0.3 mg/kg), risperidone (0.01–0.1 mg/kg), or olanzapine (0.03–0.3 mg/kg). Although the catalepsy scores were not affected by a single subcutaneous injection of olanzapine (0.03–0.3 mg/kg), catalepsy was observed with the other antipsychotics within this dose range (fig. 4).

Effects of Olanzapine on the Morphine-induced Increase in the Concentrations of Dopamine and its Metabolites in Dialysate

In the microdialysis study, the concentrations of dopamine and its metabolites 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid in dialysate from the rat nucleus accumbens were markedly increased by the intraperitoneal administration of morphine at 10 mg/kg compared with those under the administration of saline. The increased concentrations of dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid in the nucleus accumbens after the administration of morphine were not affected by olanzapine at 0.3 mg/kg (olanzapine-morphine *vs.* vehicle-morphine: $F_{(1,77)} = 0.1516$, $P = 0.7086$ fig. 5A; $F_{(1,77)} = 0.06326$, $P = 0.8086$ fig. 5B; $F_{(1,77)} = 1.851$, $P = 0.2158$ fig. 5C).

Effect of Olanzapine on the Morphine-induced Inhibition of Gastrointestinal Transit

Morphine slowed gastrointestinal transit, and this effect was not significantly altered by the coadministration (subcutaneous injection) of olanzapine at 0.03–1 mg/kg (fig. 6A). Olanzapine itself did not slow gastrointestinal transit at doses of 0.03 and 0.1 mg/kg but significantly inhibited gastrointestinal transit at 0.3 and 1 mg/kg (fig. 6B).

Effects of Olanzapine on Blood Glucose

Blood glucose was measured after long-term treatment with olanzapine, saline, or vehicle (5% DMSO) in mice. Hypergly-

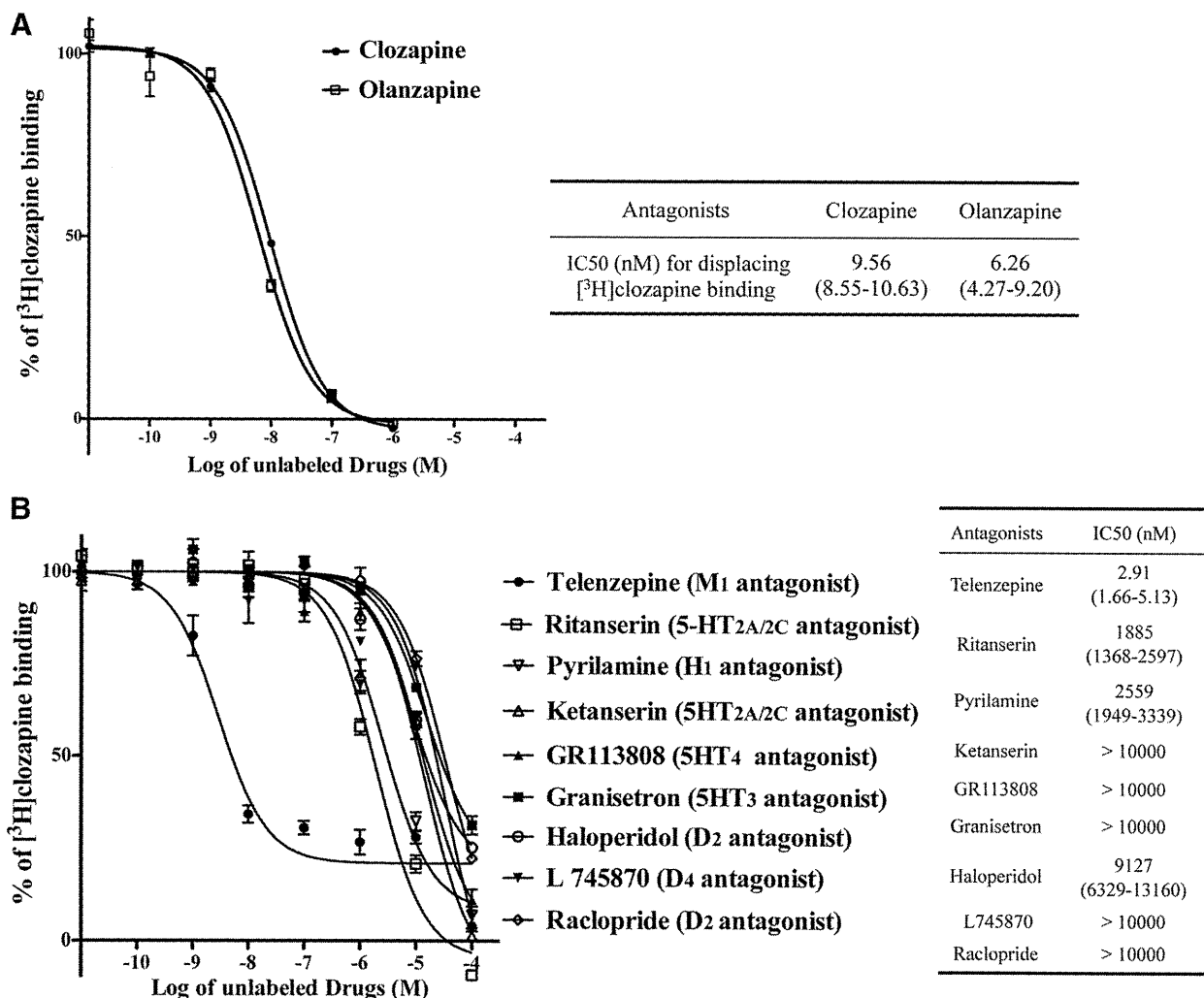


Fig. 1. Displacement of the binding of [³H]clozapine in membranes of mouse brain without the cerebellum by clozapine, olanzapine, telenzepine, ritanserin, pyrilamine, GR113808, granisetron, ketanserin, haloperidol, L745870, and raclopride. Experiments were performed in the presence of [³H]clozapine (0.2 nM) and increasing concentrations of either clozapine or olanzapine (A) or of telenzepine, ritanserin, pyrilamine, GR113808, granisetron, ketanserin, haloperidol, L745870, or raclopride (B). The data represent the mean ± SEM of three to four samples. IC₅₀ values were determined using an analysis of variance and linear regression techniques. To calculate the IC₅₀ values, at least six drug doses were used, and three samples were used for each dose. Values in parentheses indicate the 95% confidence range.

cemia was not observed under treatment with olanzapine at 0.03, 0.1, or 0.3 mg/kg (subcutaneous injection) (fig. 7).

Thermal Hyperalgesia Induced by Sciatic Nerve Ligation in Mice

Sciatic nerve ligation markedly decreased the latency of paw withdrawal in response to a thermal stimulus on the ipsilateral side. This state of persistent pain caused by partial ligation of the sciatic nerve was suppressed by treatment with olanzapine at 0.06 mg/kg (fig. 8).

Changes in Sleep Vigilance in a Neuropathic Pain-like State Using Electroencephalogram and Electromyogram Recordings

We next investigated the changes in sleep patterns in sciatic nerve-ligated mice. Vigilance was classified automat-

ically offline as wakefulness, REM sleep, or non-REM sleep. Mice with sciatic nerve ligation showed a statistically significant increase in wakefulness ($P = 0.0009$ vs. sham operated mice with vehicle, fig. 9A) and a decrease in non-REM sleep ($P = 0.0067$ vs. sham-operated mice with vehicle, fig. 9C) during the light phase. REM sleep during the light phase was not affected by sciatic nerve ligation ($P = 0.2896$ vs. sham-operated mice with vehicle, fig. 9B). On the other hand, there was no statistically significant difference in the sleep conditions during the dark phase between the two groups (wakefulness: $P = 0.6170$ vs. sham operated mice with vehicle, fig. 9D; REM: $P = 0.3936$ vs. sham operated mice with vehicle, fig. 9E; non-REM: $P = 0.5479$ vs. sham operated mice with vehicle, fig. 9F).

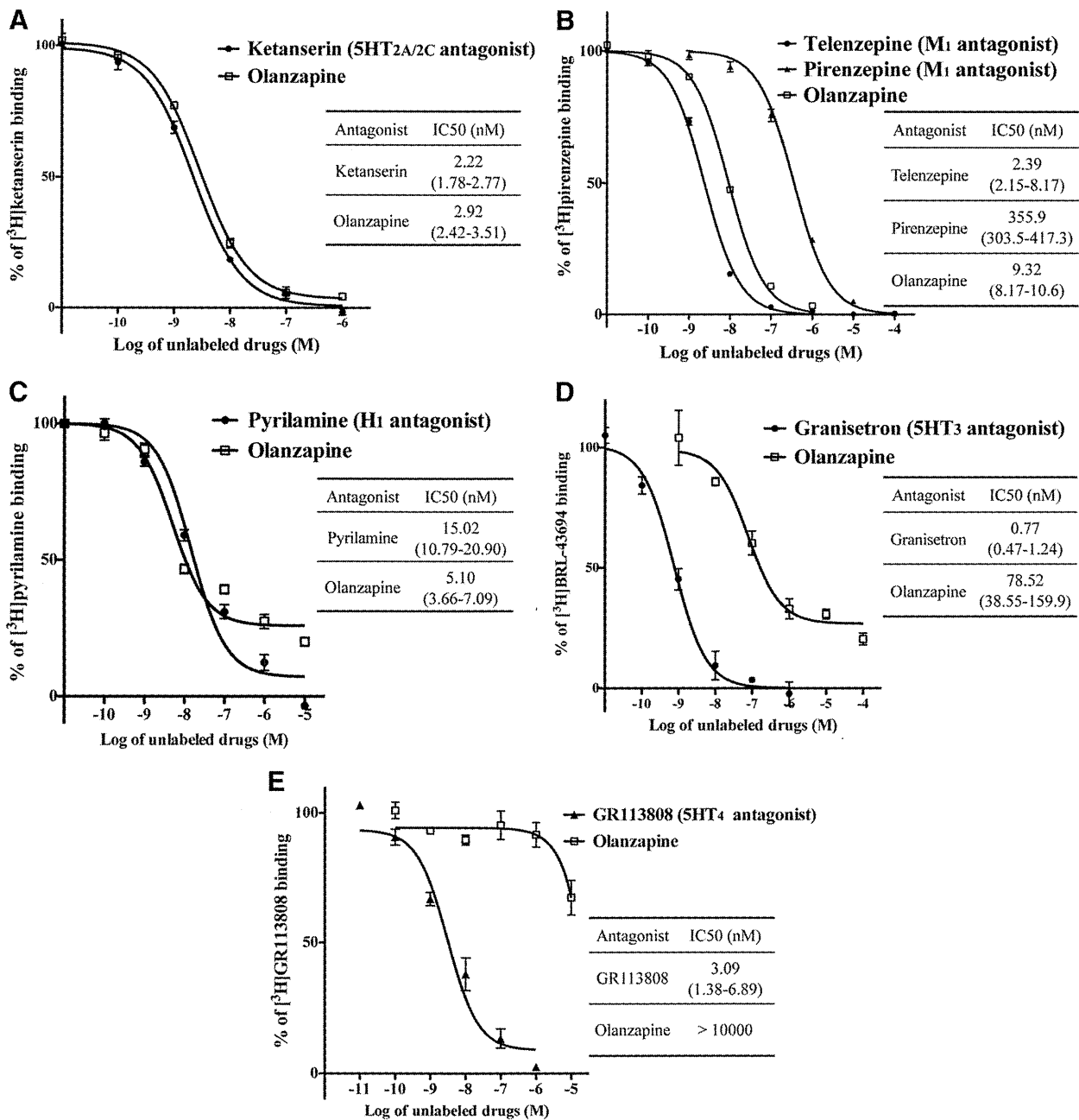


Fig. 2. Displacement of the binding of the serotonin (5-HT)_{2A/C} receptor ligand [³H]ketanserin (A), the muscarinic M₁ receptor ligand [³H]pirenzepine (B), the H₁ receptor ligand [³H]pyrilamine (C), the 5-HT₃ receptor ligand [³H]BRL-43694 (granisetron) (D), or the 5-HT₄ receptor ligand [³H]GR113808 (E) in membranes of mouse brain without the cerebellum by ketanserin, pirenzepine, telenzepine, pyrilamine, granisetron, GR113808, or olanzapine. Experiments were performed in the presence of [³H]ketanserin (0.5 nM), [³H]BRL-43694 (0.5 nM), [³H]pyrilamine (0.5 nM), [³H]GR113808 (0.5 nM), or [³H]pirenzepine (0.5 nM) and increasing concentrations of ketanserin, granisetron, pyrilamine, GR113808, pirenzepine, telenzepine, or olanzapine. The data represent the mean ± SEM of three to four samples. IC₅₀ values were determined using an analysis of variance and linear regression techniques. To calculate the IC₅₀ values, at least six drug doses were used, and three samples were used for each dose. Values in parentheses indicate the 95% confidence range.

Changes in the Hypnotic Effects of Olanzapine in a Neuropathic Pain-like State Using Electroencephalogram and Electromyogram Recordings

To ascertain the hypnotic effect of olanzapine in a neuropathic pain-like state, we performed electroencephalogram

and electromyogram recordings. The increased wakefulness and decreased non-REM during the light phase in nerve-ligated mice were significantly attenuated compared with those in sham-operated mice by the intraperitoneal administration of olanzapine (wakefulness: $P = 0.0006$ vs. nerve-

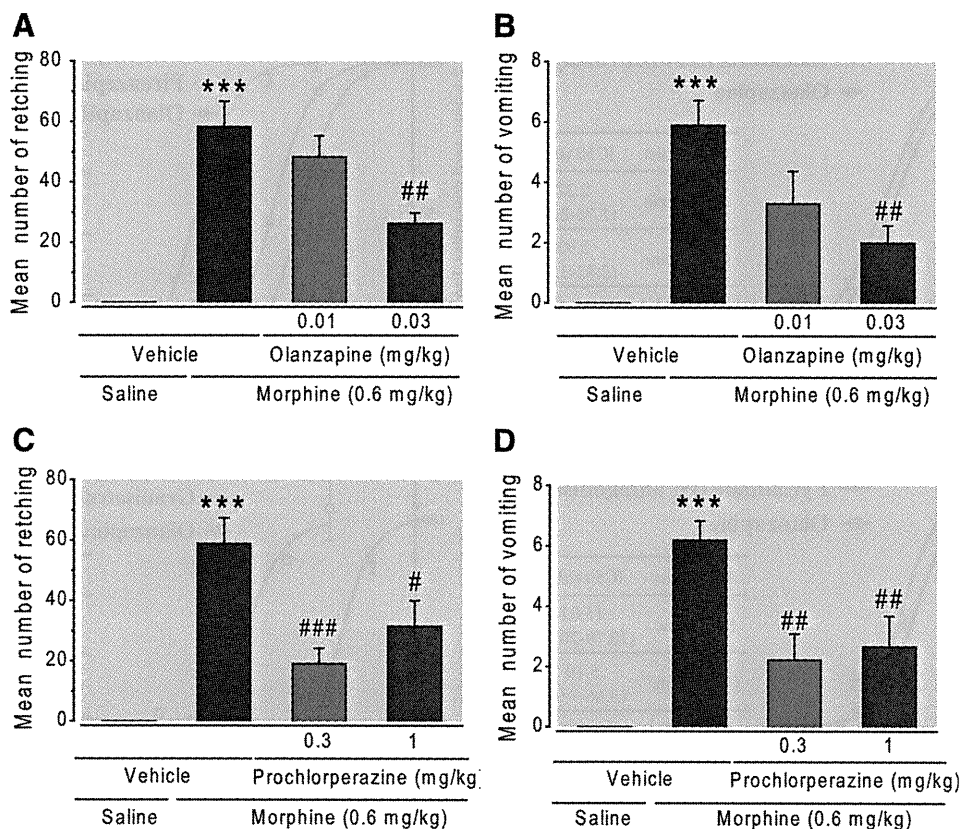


Fig. 3. Effects of olanzapine on subcutaneous injection morphine-induced retching (A, C) and vomiting (B, D) in ferrets. Groups of ferrets were pretreated with olanzapine (0.01 and 0.03 mg/kg, subcutaneous injection) (A, B), prochlorperazine (0.3 and 1.0 mg/kg, subcutaneous injection) (C, D), or vehicle before the administration of morphine (0.6 mg/kg, subcutaneous injection). Animals were observed for 30 min after subcutaneous injection of morphine. Each column represents the mean \pm SEM of 9–10 ferrets. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test: $F_{(3,39)} = 20.41$, $P < 0.0001$ (A); $F_{(3,39)} = 11.29$, $P < 0.0001$ (B); $F_{(3,37)} = 15.13$, $P < 0.0001$ (C); $F_{(3,37)} = 13.70$, $P < 0.0001$ (D). *** $P < 0.001$ versus vehicle-saline; ### $P < 0.001$; ## $P < 0.01$ or # $P < 0.05$ versus vehicle-morphine.

ligated mice with vehicle, fig. 9A; non-REM: $P = 0.001$ vs. nerve-ligated mice with vehicle, fig. 9C).

Discussion

The use of opioids for pain management is often associated with nausea and vomiting. Opioids induce emesis by stimulating the CTZ in the brainstem and by enhancing vestibular sensitivity.^{25,26} Although several compounds are known to act on receptors in the CTZ, opioid-induced nausea and vomiting are attributable primarily to the transmission of dopamine. Many clinicians consider that typical antipsychotics such as prochlorperazine and haloperidol, which mainly act as dopamine D₂ receptor antagonists, are the drugs of choice for preventing the nausea and vomiting induced by morphine.^{27–29} However, such compounds often produce extrapyramidal symptoms.⁴

Olanzapine is an atypical thienobenzodiazepine antipsychotic that is clinically indicated for schizophrenia and mania.³⁰ It blocks multiple neurotransmitters, including dopaminergic, serotonergic, adrenergic, histaminergic, and muscarinic receptors.³¹ In the current binding study, olan-

zapine showed the highest affinity for muscarinic M₁ receptors. To understand its affinity in greater detail, we investigated the affinity of olanzapine toward serotonin 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, histamine H₁, dopamine D₂, dopamine D₄, and 5-HT₄ receptors. Olanzapine also showed affinity for each of these receptors. Because of its effect on several neurotransmitters that are associated with nausea and vomiting, we expected that olanzapine would have potential as an antiemetic medication. In a behavioral study, we found that morphine-induced nausea and vomiting were decreased in a dose-dependent manner by pretreatment with olanzapine at a dose that was almost 1/200 of that at which an antipsychotic effect is observed,³² whereas olanzapine at a dose that had antiemetic effects failed to induce catalepsy. However, although the dopamine D₂ receptor antagonist prochlorperazine suppressed morphine-induced nausea and vomiting, it did so at a dose that caused a dose-dependent increase in the expression of catalepsy. Furthermore, olanzapine had no effect on the morphine-induced release of dopamine in the nucleus accumbens. Muscarinic M₁ receptors have been suggested to be responsible for the opioid-induced stimula-

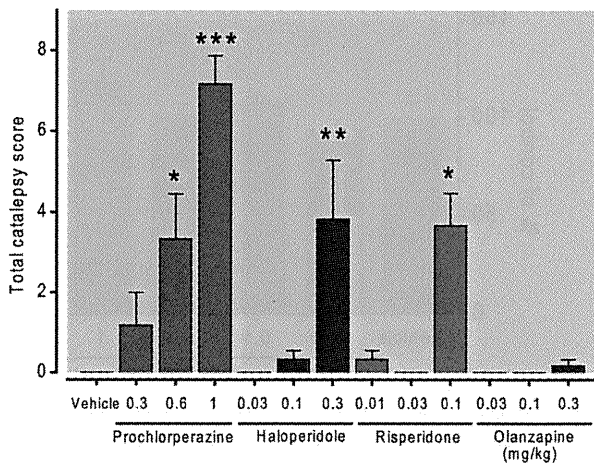


Fig. 4. Expression of catalepsy caused by antipsychotics in mice. Catalepsy values were obtained for 60 min after subcutaneous injection of antipsychotics. The time until the forepaw touched the floor or until the mouse climbed up on the bar was measured for as long as 60 s. A score was assigned to each test based on the duration of the cataleptic posture (score 1, 15 to 29 s; score 2, 30 to 59 s; score 3, 60 s or more). Each column represents the mean \pm SEM of six mice. Statistical analyses were performed with one-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test: $F_{(12,77)} = 12.59$, $P < 0.0001$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, or *** $P < 0.001$ versus vehicle.

tion of the vestibular apparatus.⁶ In addition, sensory input from the vestibular apparatus to the vomiting center follows muscarinic M_1 receptor pathways. Taken together with the fact that olanzapine showed the highest affinity toward muscarinic M_1 receptors, these findings suggest that, although the exact mechanism by which olanzapine suppresses morphine-induced emesis remains unclear, muscarinic M_1 receptors may be a critical target for morphine-induced emesis. To prove our hypothesis, we next investigated whether the selective muscarinic M_1 receptor antagonist trihexyphenidyl could affect morphine-induced nausea and vomiting. Trihexyphenidyl significantly suppressed morphine-induced retching and vomiting in ferrets (data not shown), which indicates that M_1 receptors play an important role in the opioid-sensitive emetic pathway. However, trihexyphenidyl significantly enhanced the morphine-induced increase in the release of dopamine in the nucleus accumbens (data not shown). If we consider the risk of the overexcitation of dopamine transmission with the use of drug combinations, a specific M_1 receptor antagonist might not be a better choice as an adjunct agent in combination with opioids. Because olanzapine acts not only on muscarinic M_1 receptors, but also partly on histamine H_1 and dopamine D_2 receptors as an antagonist,¹⁰ it is likely that olanzapine at a dose lower than that at which it has antipsychotic effects could be useful for strongly preventing opioid-induced emesis without severe side effects.

Constipation is another adverse effect of treatment with morphine. In the current study, olanzapine at doses that had antiemetic effects had no effect on the morphine-induced

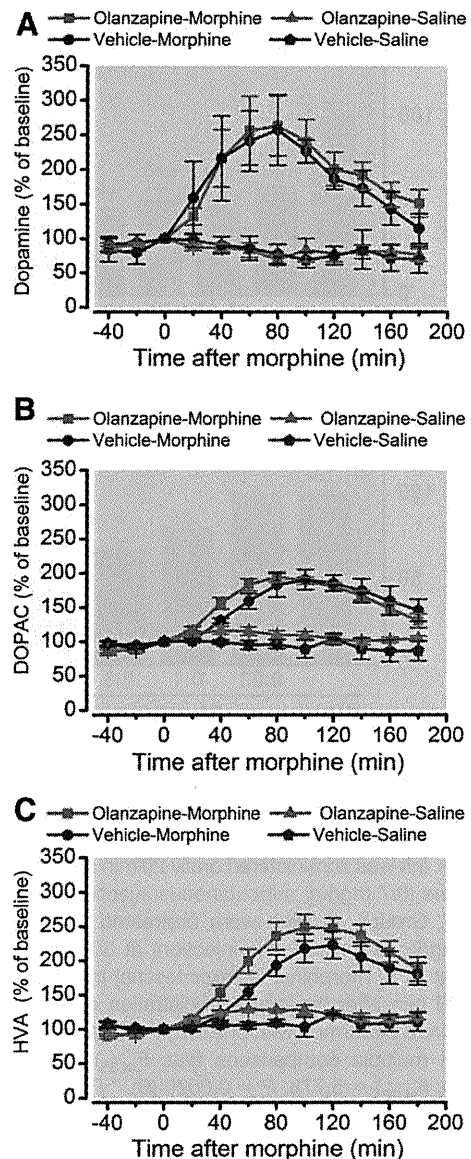


Fig. 5. Effect of olanzapine on the influence of intraperitoneal administration morphine on the dialysate concentrations of dopamine (A) and its metabolites (B, C) in the nucleus accumbens. After baseline fractions were collected, rats were pretreated with olanzapine (0.3 mg/kg, intraperitoneal administration) or vehicle 30 min before the injection of morphine (10 mg/kg, intraperitoneal administration) at time 0 to evoke the release of dopamine. Data are expressed as percentages of the corresponding baseline levels with SEM for three to five rats (number of rats: olanzapine-morphine, $n = 5$; vehicle-morphine, olanzapine-saline, $n = 4$; vehicle-saline, $n = 3$). Statistical analyses were performed with two-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test: vehicle-saline versus vehicle-morphine, $F_{(1,55)} = 19.48$, $P = 0.0069$ vehicle-saline versus vehicle-morphine, $F_{(1,77)} = 0.1516$, $P = 0.7086$ olanzapine-morphine versus vehicle-morphine (A), $F_{(1,55)} = 32.57$, $P = 0.0023$ vehicle-saline versus vehicle-morphine, $F_{(1,77)} = 0.06326$, $P = 0.8086$ olanzapine-morphine versus vehicle-morphine (B), $F_{(1,55)} = 23.42$, $P = 0.0047$ vehicle-saline versus vehicle-morphine, $F_{(1,77)} = 1.851$, $P = 0.2158$ olanzapine-morphine versus vehicle-morphine (C).

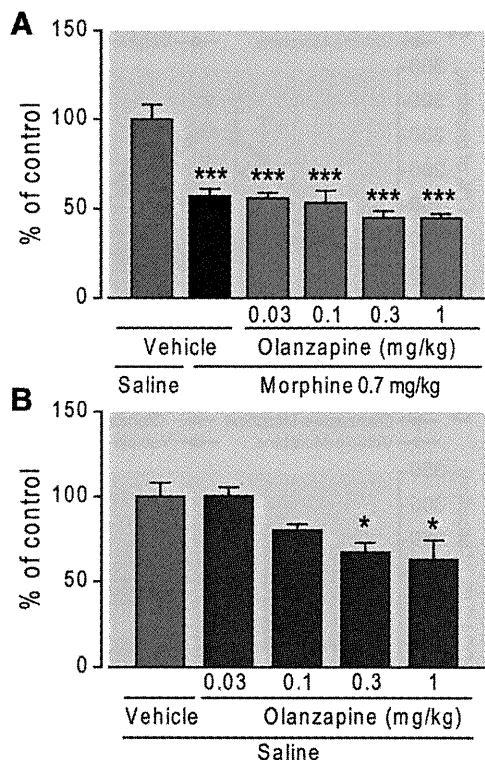


Fig. 6. Effect of pretreatment with olanzapine on the morphine-induced (A) inhibition of gastrointestinal transit and the effect of olanzapine itself (B). Each column represents the mean \pm SEM of six mice. Ink was administered orally 20 min after the injection of morphine (0.7 mg/kg, subcutaneous injection) or saline, respectively. Groups of mice were pretreated with olanzapine (0.03–1 mg/kg, subcutaneous injection) at 30 min before the administration of morphine. Gastrointestinal transit was evaluated at 20 min after the oral administration of ink. Statistical analyses were performed with one-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test: $F_{(5,35)} = 15.99$, $P < 0.0001$ (A); $F_{(4,29)} = 5.778$, $P = 0.0020$ (B). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ versus vehicle-saline.

inhibition of gastrointestinal transit. This may be attributable to the high central transitivity of olanzapine.

Long-term treatment with olanzapine is most commonly associated with increased weight gain, obesity, and diabetes mellitus.³³ Therefore, we evaluated the effect of chronic treatment with olanzapine on blood glucose. As a result, hyperglycemia was not observed during treatment with olanzapine at a dose at which it had an antiemetic effect (0.03 mg/kg). However, long-term treatment with olanzapine at a dose of 1 mg/kg was associated with a slight but statistically significant increase in blood glucose concentrations. These findings support the idea that olanzapine may have a wide margin of safety when used as an antiemetic.

With regard to sleep disturbance in severe pain, we confirmed that mice with sciatic nerve ligation showed a statistically significant increase in wakefulness and a decrease in non-REM sleep during the light phase. Under the current conditions, treatment with olanzapine at doses at which the pain threshold was restored improved the sleep disturbance

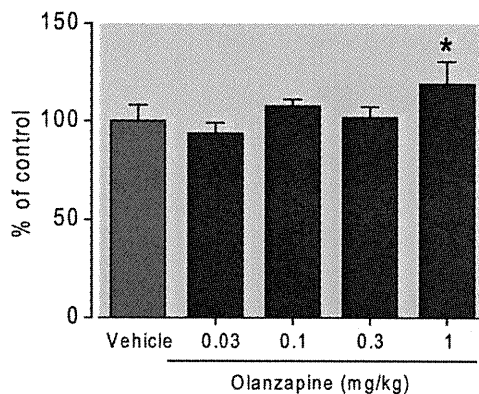


Fig. 7. Blood glucose concentrations after chronic treatment with olanzapine. Hyperglycemia was not observed in treatment with olanzapine (0.03, 0.1, or 0.3 mg/kg subcutaneous injection) for 7 days, whereas the glucose concentration was significantly increased by subcutaneous injection of olanzapine at 1 mg/kg. Values are expressed as a percentage of the control. Each column represents the mean \pm SEM of four mice. Statistical analyses were performed with one-way ANOVA followed by the Bonferroni multiple comparisons test. * $P < 0.05$ versus vehicle.

after sciatic nerve ligation. Histamine and serotonin are the key neurotransmitters that regulate wakefulness, and their receptors are the ultimate targets of many wakefulness- and sleep-promoting drugs. In particular, histamine H_1 receptor antagonist and serotonin $5-HT_{2A/2C}$ receptor antagonist are known to shift one's arousal state from hyperactivity to sleep.³⁴ Therefore, the improvement of sleep disturbance during treatment with olanzapine may result from the

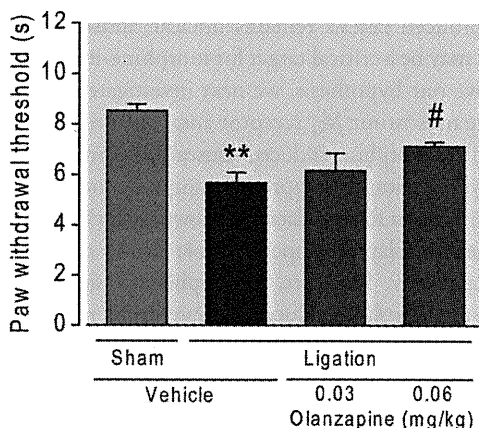


Fig. 8. Effect of olanzapine on thermal hyperalgesia induced by nerve ligation in mice. Groups of mice were injected with olanzapine (0.06 mg/kg, intraperitoneal administration) or vehicle at 7 days after sciatic nerve ligation or sham operation. Thermal hyperalgesia was measured 1 h after a single intraperitoneal administration of olanzapine or vehicle. Each column represents the mean \pm SEM of six to eight mice (number of mice: sham-vehicle, $n = 6$; ligation-vehicle, ligation-olanzapine, $n = 8$). Statistical analyses were performed with Student t test. ** $P = 0.0017$ versus sham-vehicle. # $P = 0.031$ versus nerve ligation-vehicle.

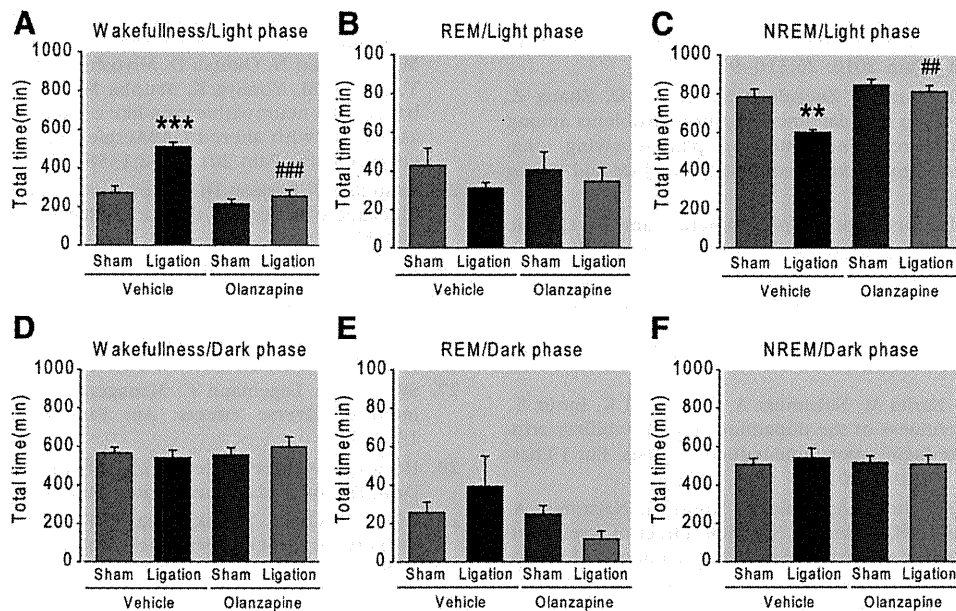


Fig. 9. Changes in sleep vigilance related to the hypnotic effects of olanzapine in a neuropathic pain-like state as determined by electroencephalogram and electromyogram recordings. Sleep-wake states after the injection of vehicle (5% dimethyl sulfoxide) or olanzapine at 7 days after sciatic nerve ligation. Vehicle or olanzapine (0.06 mg/kg, intraperitoneal administration) was injected once at 8:00 AM. The total time spent in wakefulness in the light phase (A) and the dark phase (D), rapid eye movement (REM) sleep in the light phase (B) and in the dark phase (E), and non-REM sleep in the light phase (C) and in the dark phase (F) was determined by electroencephalogram and electromyogram recording. Each column represents the mean \pm SEM of five mice. Statistical analyses were performed with Student *t* test. ** $P = 0.0067$, *** $P = 0.0009$ versus sham-vehicle; ## $P = 0.001$, ### $P = 0.0006$ versus nerve ligation-vehicle.

agent's antagonistic effects toward histamine H_1 and serotonin $5-HT_{2A/2C}$.

Overall, the current results suggest that olanzapine may be useful for the treatment of morphine-induced emesis, reducing neuropathic pain, and improving pain-related sleep disturbance. Against a background of increasing concern about "polypharmacy," olanzapine can be used as a single adjunct agent and can be given in a state-dependent dose, which should improve the quality of life for patients while greatly reducing the side effects of opioids.

In conclusion, we propose that treatment with olanzapine may lead to a new strategy for controlling emesis when patients are given opioid medications.

In addition, the current study provides evidence that olanzapine may be a useful agent for improving the sleep disturbance caused by neuropathic pain that is observed in some patients with cancer.

The authors thank Daisuke Takei, M.Sc., Kotaro Takeda, B.S., Daiki Masukawa, B.S., Mr. Hiroshi Yoneyama, and Mr. Taizo Ishiguro (Graduate Students, Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan) for their expert technical assistance.

References

- WHO: Cancer Pain Relief, 2nd edition. Geneva, World Health Organisation, 1996
- Aparasu R, McCoy RA, Weber C, Mair D, Parasuraman TV: Opioid-induced emesis among hospitalized nonsurgical pa-

tients: Effect on pain and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18:280-8

- McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D, American Pain Society: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain* 2003; 4:231-56
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F: Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-90
- Hornby PJ: Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001; 111:106S-12S
- Porreca F, Ossipov MH: Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options. *Pain Med* 2009; 10:654-62
- Herndon CM, Jackson KC 2nd, Hallin PA: Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy* 2002; 22:240-50
- Iasnetsov VV, Drozd IuV, Shashkov VS: Emetic and antiemetic properties of regulatory peptides. *Biull Eksp Biol Med* 1987; 103:586-8
- Rousseau P: Nonpain symptom management in terminal care. *Clin Geriatr Med* 1996; 12:313-27
- Licup N: Olanzapine for nausea and vomiting. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27:432-4
- Pilowsky I, Crettenden I, Townley M: Sleep disturbance in pain clinic patients. *Pain* 1985; 23:27-33
- Morin CM, Gibson D, Wade J: Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998; 14: 311-4
- O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA,

- Staud RM, McCrae CS, Robinson ME: Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clin J Pain* 2010; 26:310-9
14. Zgierska A, Brown RT, Zuelsdorff M, Brown D, Zhang Z, Fleming MF: Sleep and daytime sleepiness problems among patients with chronic noncancerous pain receiving long-term opioid therapy: A cross-sectional study. *J Opioid Manag* 2007; 3:317-27
 15. Becker PM: Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8:367-75
 16. Nakamura A, Narita M, Miyoshi K, Shindo K, Okutsu D, Suzuki M, Higashiyama K, Suzuki T: Changes in the rewarding effects induced by tramadol and its active metabolite M1 after sciatic nerve injury in mice. *Psychopharmacology* 2008; 200:307-16
 17. Shiokawa M, Narita M, Nakamura A, Kurokawa K, Inoue T, Suzuki T: Usefulness of the dopamine system-stabilizer aripiprazole for reducing morphine-induced emesis. *Eur J Pharmacol* 2007; 570:108-10
 18. Suzuki T, Nurrochmad A, Ozaki M, Khotib J, Nakamura A, Imai S, Shibasaki M, Yajima Y, Narita M: Effect of a selective GABA(B) receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology* 2005; 49:1121-31
 19. Morelli M, Di Chiara G: Catalepsy induced by SCH 23390 in rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 117:179-85
 20. Cole JO, Clyde DJ: Extrapyramidal side effects and clinical response to the phenothiazines. *Rev Can Biol* 1961; 20:565-74
 21. Narita M, Takei D, Shiokawa M, Tsurukawa Y, Matsushima Y, Nakamura A, Takagi S, Asato M, Ikegami D, Narita M, Amano T, Niikura K, Hashimoto K, Kuzumaki N, Suzuki T: Suppression of dopamine-related side effects of morphine by aripiprazole, a dopamine system stabilizer. *Eur J Pharmacol* 2008; 600:105-9
 22. Paxinos G, Watson C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th edition. San Diego, Academic Press, 1998
 23. Kamei J, Ohsawa M, Misawa M, Nagase H, Kasuya Y: Effect of diabetes on the morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1995; 15:165-9
 24. Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, Narita M, Furuya M, Yamashita A, Saeki M, Matsushima Y, Imai S, Shimizu T, Asato M, Kuzumaki N, Okutsu D, Miyoshi K, Suzuki M, Tsukiyama Y, Konno M, Yomiya K, Matoba M, Suzuki T: Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain* 2011; 152:1358-72
 25. Costello DJ, Borison HL: Naloxone antagonizes narcotic self blockade of emesis in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203:222-30
 26. Rubin A, Winston J: The role of the vestibular apparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine to man; clinical and experimental data including the effects of dramamine and benzedrine. *J Clin Invest* 1950; 29:1261-6
 27. Swegle JM, Logemann C: Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006; 74:1347-54
 28. Horn CC: Is there a need to identify new anti-emetic drugs? *Drug Discov Today Ther Strateg* 2007; 4:183-7
 29. Obata Y, Otake Y, Takayama K: Feasibility of transdermal delivery of prochlorperazine. *Biol Pharm Bull* 2010; 33:1454-7
 30. Lohr L: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008; 14:85-93
 31. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, Cooper M, Dugan W: A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:526-32
 32. Bakshi VP, Geyer MA: Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* 1995; 122:198-201
 33. Coccarello R, Caprioli A, Ghirardi O, Conti R, Ciani B, Daniele S, Bartolomucci A, Moles A: Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: A mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology* 2006; 186:561-71
 34. Monti JM: The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness. *Sleep Med Rev* 2010; 14:307-17

[原著論文]

がん診療連携拠点病院における緩和ケア提供体制と
薬剤業務の困難感

杉浦 宗敏^{*1} 宮下 光令^{*2} 佐藤 一樹^{*2} 森田 達也^{*3}
佐野 元彦^{*4} 的場 元弘^{*5} 恒藤 暁^{*6} 志真 泰夫^{*7}

^{*1} 東京薬科大学薬学部医薬品安全管理学教室

^{*2} 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻緩和ケア看護学分野

^{*3} 聖隷三方原病院緩和支援治療科

^{*4} 埼玉医科大学総合医療センター薬剤部

^{*5} 国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科

^{*6} 大阪大学大学院医学系研究科緩和医療学

^{*7} 筑波メディカルセンター病院緩和医療科

(2011年10月3日受理)

【要旨】 がん診療連携拠点病院における緩和ケア診療体制の実態を把握することを目的に、薬剤師による院内医療者の薬剤使用に対する評価と薬剤師が薬剤業務を行う際の困難感について、2007年11月の実態を質問紙法により調査した(有効回答施設数 $N = 264$, 回収率 92%)。緩和ケアチームが活動を行ううえで、薬剤師の必要性を理解していると思うと回答した施設は81%であった。薬剤師の業務を行うための時間の保証と患者・家族の理解に関して障害があると回答した施設は、いずれも70%を超えていた。因子分析で抽出されたドメインのうち、「他職種との協働」と「薬剤師の臨床能力」は、緩和ケア病棟あり ($p < 0.01$, $p = 0.01$) と担当薬剤師の週への業務時間 ($p = 0.02$, $p = 0.01$) に有意な関連があった。今後、薬剤師が緩和ケア診療においてその役割を十分に果たすためには、緩和ケアに関わる業務時間の確保が必要であり、そのことが医師や看護師との協働や薬剤師の臨床能力の向上につながることを示唆された。

キーワード：がん診療連携拠点病院、緩和ケアチーム、薬剤師、薬剤業務、実態調査

緒 言

がん診療連携拠点病院(以下、拠点病院)の整備は、2007年4月に施行されたがん対策基本法によるがん対策推進計画に基づいて進められ、2次医療圏に1箇所を目標に指定されている。同計画では、がん診療に欠くことのできない緩和ケアの推進を柱のひとつに挙げ、拠点病院の主な役割として、専門的な知識および技能を有する医師や看護師などの医療者が専従的に緩和ケアにたずさわることができる体制を整備することとしている。

近年、医療の高度化が進み、複数の医療者がそれぞれの専門性を発揮して展開するチーム医療が注目されている。拠点病院では、緩和ケアチームの設置が指定要件となり、緩和ケアにおける実質的な活動の中心としての役割を担っている。緩和ケアチームによる組織的な介入に対する評価についてはさまざまな報告¹⁻⁴⁾がなされているが、医師、看護師や薬剤師などの院内の各医療者が連携をとることが重要と考えられる。しかし、各施設において、医療機関全

体としての取り組みの差や、院内各診療科による認識の差など緩和ケアチームの活動に伴う課題もまだ多い⁵⁾。一方、緩和ケアにおける薬剤師の役割は、オピオイドを中心とした薬剤の適正使用を促すすべての薬剤業務の遂行と考えられる^{6,7)}。しかし、国内において、緩和ケアの薬剤業務に関する大規模な調査は伊勢らによる全国298施設に対する調査⁸⁾を除きほとんど行われておらず、その実態は把握されていない。そこで、われわれは、前報⁹⁾において拠点病院の薬剤師が行う薬剤業務の内容と医療用麻薬・医療機器の管理業務などの実態を調査し、薬剤業務の実施率向上のためには担当薬剤師の配置数確保など環境整備の必要性を提言した。今回、緩和ケアに関わる薬剤師が直面している現状の問題点を明らかにするために、薬剤師による院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価と、薬剤師が薬剤業務を行う際の困難感について調査した。また、それらの関連要因についても解析を試みたので、その結果を報告する。

方 法

1. 対 象

調査対象は、2007年11月の時点で拠点病院に指定され

問合先：杉浦宗敏 〒192-0392 八王子市堀之内1432-1 東京薬科大学薬学部医薬品安全管理学教室

E-mail : sugi-tky@umin.ac.jp

ていた全国 288 施設の薬剤部、薬剤科および薬局とした。調査期間は 2007 年 11 月、郵送法による自記式質問紙調査により実施した。なお、回答がなかった施設には督促を送付した。

2. 調査項目

調査項目は、以下に示す各項目とした。

2-1. 薬剤師による院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価

院内で活動する緩和ケアチームおよびがん患者を診療する一般の医師、がん患者を看護する一般の看護師の緩和ケアに関する薬剤使用に対する 12 の設問について、「非常にそう思う」「そう思う」「どちらともいえない」「そう思わない」「全くそう思わない」の五件法で尋ねた。

2-2. 薬剤師が緩和ケアに関する業務を行う際の困難感

薬剤師が緩和ケアに関する業務を行う際の困難感に対する 15 の設問について、「とても障害になっている」「障害になっている」「少し障害になっている」「あまり障害になっていない」「障害になっていない」の五件法で尋ねた。

2-3. 施設背景—病床数、年間入院がん患者数 (2006 年度)、年間がん患者死亡数 (2006 年度)、勤務薬剤師数、緩和ケア病床の有無、緩和ケアチームの有無、緩和ケア担当薬剤師の有無、緩和ケア担当薬剤師数および週のべ業務時間、薬剤師による院内医療者または地域医療者への勉強会開催の有無の各項目

なお、本調査は、各施設の緩和ケアに関する業務に最もたずさわる薬剤師または管理責任者 1 名に対して行い、調査への参加は自由意志とした。調査結果はすべて統計的に処理し、病院名および回答内容の公開を行わないことを明記して回答者に対し倫理的に配慮した。

3. 統計解析

すべての調査項目について、それぞれ記述統計を算出した。なお、薬剤師が緩和ケアに関する業務を行う際の困難感については、各質問項目を変数とする因子分析を最小二乗法で行いスクリー基準によりドメインを抽出した。ま

た、各施設の回答の「とても障害になっている」「障害になっている」「少し障害になっている」「あまり障害になっていない」「障害になっていない」をそれぞれ 5 から 1 に点数化して平均を算出し、抽出されたドメインごとに施設背景との関連性を単変量解析により解析した。求められたスピアマンの順位相関係数は t 検定により、 $p < 0.05$ で有意な関連性ありとした。また、単変量解析で $p < 0.2$ となった変数で各ドメインを目的変数として重回帰モデルを作成し、変数減少法による多変量解析を行い、 $p < 0.05$ となった要因を有意な関連性ありと判断した。

結 果

1. 調査対象施設の背景

調査対象施設の背景を表 1 に示す。調査票の回収率は 92% (264/288 施設) であった。回答が得られた施設の病床数は 587.8 ± 214.6 床 (平均 \pm SD)、年間入院がん患者数 (2006 年度) は $2,523.8 \pm 1,860.4$ 人 (平均 \pm SD)、年間入院死亡がん患者数 (2006 年度) は 221.0 ± 126.3 人 (平均 \pm SD)、勤務薬剤師数は 21.4 ± 12.1 人 (平均 \pm SD)、緩和ケア病床を有する施設は 17%、緩和ケアチームを有する施設は 97% であった。特定の緩和ケア担当薬剤師がいる施設は 87%、担当薬剤師数は 1.9 ± 2.0 人 (平均 \pm SD)、担当薬剤師の週のべ業務時間は 4.5 ± 5.1 時間 (平均 \pm SD)、院内医療者または地域医療者への勉強会を開催する施設はそれぞれ 79%、49% であった。

2. 薬剤師による院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価

調査対象施設の医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価を表 2 に示す。緩和ケアチームについては、「医師と協働して薬剤の処方最適化に役立っている」との質問に「非常にそう思う」または「そう思う」と回答した施設は 74%、「看護師と協働して薬剤の処方向上に役立っている」との質問には 78%、「活動を行う上で薬剤師の必要性を理解している」との質問には 81%、「活動を行う上で薬剤師が協働している」との質問には 79% であった。が

表 1 施設背景 (N = 264)

	平均 \pm SD	25% 値	中央値	75% 値
病床数	587.8 \pm 214.6	429.5	564.5	701.8
年間入院がん患者数	2,523.8 \pm 1,860.4	1,248	2,077.5	3,301
年間死亡入院がん患者数	221.0 \pm 126.3	135.5	200	268.5
勤務薬剤師数	21.4 \pm 12.1	13	19	25
緩和ケア病床あり (N, %)	46 (17)			
緩和ケアチームあり (N, %)	257 (97)			
緩和ケア担当薬剤師あり (N, %)	230 (87)			
担当薬剤師数 (N = 230)	1.9 \pm 2.0	1	1	2
週のべ業務時間 (h)	4.5 \pm 5.1	2	3	5
薬剤師による院内医療者への勉強会開催あり (N, %)	208 (79)			
薬剤師による地域医療者への勉強会開催あり (N, %)	129 (49)			

ん患者を診療する医師については、「緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っている」との質問に、「非常にそう思う」または「そう思う」と回答した施設は16%、「オピオイドに誤解を持っている」との質問には16%、「オピオイド徐放剤が処方される場合はレスキューも処方される」との質問には49%、「オピオイド徐放剤が処方される場合は副作用対策の併用薬も処方される」との質問には50%であった。がん患者を看護する看護師については、「緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っている」との質問に、「非常にそう思う」または「そう思う」と回答した施設は14%、「オピオイドに誤解を持っている」との質問には12%、「オピオイド徐放剤が処方される場合はレスキューを適切に使用している」との質問には42%、「オピオイド徐放剤が処方される場合は副作用の状況をアセスメントしてその対策の併用薬を適切に使用している」との質問には38%であった。

3. 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感

調査対象施設の薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感について表3に示す。「とても障害になっている」「障害になっている」または「少し障害になっている」と回答した施設を障害有として集計し、回答施設数が多い順に質問を羅列した。

「患者や家族が終末期医療と誤解している」との質問に、

障害有と回答した施設は82%、「患者や家族がオピオイドについて誤解している」との質問には81%、「患者や家族が緩和ケアとは何かを知らない」との質問には73%、「薬剤師の業務を行うための時間が保証されない」との質問には72%、「医師が緩和ケアに関心を持っていない」との質問には66%などであった。

4. 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感と因子分析

薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感と因子分析について表4に示す。スクリー基準により、4ドメインを抽出した。抽出した4ドメインには、「他職種との協働」「薬剤師の臨床能力」「患者・家族の理解」「薬剤師の役割」と命名した。

5. 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感と関連要因の解析

命名した各因子と関連要因（単変量解析）について表5に示す。「他職種との協働」は、緩和病棟あり（ $p < 0.01$ ）と困難感の有意な減少が認められた。病床数と困難感の増加傾向（ $p = 0.10$ ）が担当薬剤師の週のべ業務時間（ $p = 0.10$ ）と困難感の減少傾向が認められた。「薬剤師の臨床能力」は、緩和ケア病棟あり（ $p = 0.03$ ）、担当薬剤師の週のべ業務時間（ $p = 0.04$ ）と困難感の有意な減少が、院内医療者への勉強会開催あり（ $p = 0.05$ ）と困難感の有意

表2 薬剤師による院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価（ $N = 264$ ）

	施設数 (%)				
	非常に そう思う	そう思う	どちらとも いえない	そう 思わない	全くそう 思わない
〈緩和ケアチームについて〉 [緩和ケアチームのある施設 $N = 257$]					
緩和ケアチームは医師と協働し、緩和ケアに関する薬剤の処方の最適化に役立っている	54 (21)	137 (53)	48 (19)	13 (5)	0 (0)
緩和ケアチームは看護師と協働し、緩和ケアに関する薬剤の使用方法的向上に役立っている	43 (17)	156 (61)	42 (16)	11 (4)	0 (0)
緩和ケアチームは、チームの活動を行う上で薬剤師の必要性を理解している	74 (29)	134 (52)	38 (15)	5 (2)	1 (0)
緩和ケアチームは、チームの活動を行う上で薬剤師が協働している	71 (28)	132 (51)	37 (14)	8 (3)	3 (1)
〈がん患者を診療する医師について〉					
医師は、緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っている	4 (2)	38 (14)	137 (52)	78 (30)	7 (3)
オピオイドに対し、「死を早める」などの誤解を持っている医師がいる	3 (1)	40 (15)	59 (22)	110 (42)	52 (20)
オピオイド徐放剤が処方されている場合、レスキュードーズの薬剤が処方されている	20 (8)	108 (41)	105 (40)	29 (11)	0 (0)
オピオイド徐放剤が処方されている場合、副作用対策の併用薬が処方されている	15 (6)	117 (44)	103 (39)	26 (10)	2 (1)
〈がん患者を看護する看護師について〉					
看護師は、緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っている	1 (0)	36 (14)	133 (50)	84 (32)	9 (3)
オピオイドに対し、「死を早める」などの誤解を持っている看護師がいる	2 (1)	30 (11)	106 (40)	88 (33)	37 (14)
オピオイドが処方されている患者に対し、苦痛の状況をアセスメントし、レスキュードーズを適切に使用している	9 (3)	103 (39)	108 (41)	40 (15)	2 (1)
オピオイドが処方されている患者に対し、副作用の状況をアセスメントし、副作用対策の併用薬を適切に使用している	7 (3)	92 (35)	117 (44)	41 (16)	5 (2)

†各施設の緩和ケアに関する業務に最もたずさわる薬剤師または管理責任者1名に対してアンケート調査を行った。

††「医師」や「看護師」とは、緩和ケアチームや緩和ケア病棟以外の医師や看護師とする。

†††回答数に欠損があるため、合計が総数にならない項目がある。

表3 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感 (N = 264)

	施設数 (%)					
	とても障害になっている	障害になっている	少し障害になっている	障害あり (小計)	あまり障害になっていない	障害になっていない
患者や家族が緩和ケアを終末期医療と誤解している	34 (13)	72 (27)	111 (42)	217 (82)	35 (13)	9 (3)
患者や家族がオピオイド (医療用麻薬) について誤解している	20 (8)	84 (32)	111 (42)	215 (81)	34 (13)	13 (5)
患者や家族が緩和ケアとは何かを知らない	15 (6)	68 (26)	110 (42)	193 (73)	56 (21)	13 (5)
緩和ケアに関する薬剤師の業務を行うための時間が保証されない	66 (25)	68 (26)	57 (22)	191 (72)	54 (20)	18 (7)
医師が緩和ケアに関心を持っていない	15 (6)	40 (15)	119 (45)	174 (66)	58 (22)	29 (11)
医師の緩和ケアに関する薬剤の処方状況や困っていることについての情報が十分に得られていない	14 (5)	46 (17)	99 (38)	159 (60)	69 (26)	28 (11)
薬剤師に患者の症状をアセスメントする十分な能力がない	10 (4)	46 (17)	90 (34)	146 (55)	87 (33)	27 (10)
看護師の緩和ケアに関する薬剤の使用状況や困っていることについての情報が十分に得られていない	5 (2)	31 (12)	96 (36)	132 (50)	98 (37)	31 (12)
薬剤師が緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っていない	5 (2)	24 (9)	94 (36)	123 (47)	105 (40)	33 (13)
薬剤師と医師とのコミュニケーションがうまくできていない	4 (2)	28 (11)	88 (33)	120 (45)	98 (37)	42 (16)
病院管理者に緩和ケアに関する薬剤師の業務が十分に評価されない	8 (3)	31 (12)	50 (19)	89 (34)	102 (39)	69 (26)
薬剤師が患者とのコミュニケーションがうまくできていない	1 (0)	16 (6)	64 (24)	81 (31)	132 (50)	48 (18)
看護師が緩和ケアに関心を持っていない	2 (1)	8 (3)	58 (22)	68 (26)	137 (52)	57 (22)
薬剤師と看護師とのコミュニケーションがうまくできていない	3 (1)	9 (3)	53 (20)	64 (24)	143 (54)	53 (20)
薬剤師が緩和ケアに関する業務について関心がない	4 (2)	14 (5)	41 (16)	59 (22)	114 (43)	89 (34)

†各施設の緩和ケアに関する業務に最もさわる薬剤師または管理責任者1名に対してアンケート調査を行った。

††回答数に欠損があるため、合計が総数にならない項目がある。

表4 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感を変数とする因子分析

	Varimax 回転後の因子負荷量				共通性
	第1因子	第2因子	第3因子	第4因子	
〈他職種との協働〉					
薬剤師と看護師とのコミュニケーションがうまくできていない	0.782	0.262	0.033	0.171	0.711
看護師の緩和ケアに関する薬剤の使用状況や困っていることについての情報が十分に得られていない	0.658	0.294	0.191	0.264	0.626
医師の緩和ケアに関する薬剤の処方状況や困っていることについての情報が十分に得られていない	0.654	0.201	0.247	0.364	0.662
看護師が緩和ケアに関心を持っていない	0.600	0.197	0.177	-0.023	0.431
薬剤師と医師とのコミュニケーションがうまくできていない	0.584	0.327	0.164	0.321	0.578
医師が緩和ケアに関心を持っていない	0.441	0.267	0.365	0.142	0.419
〈薬剤師の臨床能力〉					
薬剤師に患者の症状をアセスメントする十分な能力がない	0.213	0.815	0.177	0.228	0.792
薬剤師が緩和ケアに関する薬剤の知識を十分に持っていない	0.227	0.802	0.080	0.173	0.731
薬剤師が患者とのコミュニケーションがうまくできていない	0.381	0.576	0.070	0.133	0.500
薬剤師が緩和ケアに関する業務について関心がない	0.366	0.506	0.117	0.047	0.406
〈患者・家族の理解〉					
患者や家族が緩和ケアを終末期医療と誤解している	0.108	0.081	0.943	0.136	0.927
患者や家族が緩和ケアとは何かを知らない	0.216	0.088	0.785	0.124	0.686
患者や家族がオピオイド (医療用麻薬) について誤解している	0.125	0.121	0.695	0.087	0.521
〈薬剤師の役割〉					
緩和ケアに関する薬剤師の業務を行うための時間が保証されない	0.103	0.225	0.131	0.765	0.664
病院管理者に緩和ケアに関する薬剤師の業務が十分に評価されない	0.242	0.097	0.130	0.503	0.338
固有値	2.888	2.396	2.370	1.337	
累積寄与率	0.193	0.352	0.510	0.600	

†各施設の緩和ケアに関する業務に最もさわる薬剤師または管理責任者1名に対してアンケート調査を行った。

な増加が認められた。地域医療者への勉強会開催あり ($p = 0.09$) と困難感の増加傾向が認められた。「患者・家族の理解」は、地域医療者への勉強会開催あり ($p = 0.09$) と困難感の増加傾向が認められた。一方、「薬剤師の役割」では、いずれの要因とも困難感の増減に有意な関連または傾向が認められなかった。 $p < 0.2$ となる変数が複数認められた「他職種との協働」と「薬剤師の臨床能力」でモデルを作成し、変数減少法により多変量解析で求めた関連要因について表6に示す。選択された変数は、「他職種との協働」が緩和ケア病棟あり、担当薬剤師の週のべ業務時間、病床数の3つで、「薬剤師の臨床能力」が緩和ケア病棟あり、担当薬剤師の週のべ業務時間の2つであった。修正済重相関係数はそれぞれ0.293, 0.215, いずれも有意な関連要因であった。

考 察

本研究は、すべての拠点病院を対象に、院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価と、薬剤師が緩和ケアに関する業務を行う際の障害をはじめ大規模に調査したものである。本調査データは前報と同様に、今後がん対策が進展したとき、薬剤師機能の経時的変化を評価するうえで重要な基礎データとなると考えられる。今回の主な調査結果は、以下の3点であった。1) 薬剤師による院内医療者の緩和ケアに関する薬剤使用に対する評価では、緩和ケアチームに対して肯定的に回答した施設がいずれの質問

も70%を超えており、一般の医師や看護師に比較して高かった。2) 薬剤師が緩和ケアに関する薬剤業務を行う際の困難感、薬剤師の業務を行うための時間の保証と患者・家族の理解に関して障害があると回答した施設がいずれも70%を超えていた。3) 因子分析で抽出されたドメインのうち「他職種との協働」と「薬剤師の臨床能力」は、緩和ケア病棟あり、担当薬剤師の週のべ業務時間が、困難感を軽減する有意な関連要因であった。

院内医療者の薬剤使用に対する評価に関しては、十分な知識や適正な使用がなされていると回答した施設が、いずれの項目も50%を下回っていた。一方、緩和ケアチームの活動を評価する各項目では、70%以上の施設が良好と回答していた。今回の調査では、97%とほぼすべての施設で緩和ケアチームが活動していた。したがって、緩和ケアチームの活動によって適正な薬剤使用が促されていることが示唆されたが、現状では、院内医療者全体の十分な知識の向上までは達成されていないと推察された。薬剤師の薬剤業務を行う際の困難感に関する評価に、医師や看護師の緩和ケアに関する薬剤等の情報が十分に得られていないことを障害ありとする施設がそれぞれ60%, 50%あった。Xueらの報告¹⁰⁾では、薬剤師の薬理的な面からの疼痛管理の知識を活用すべきであるとし、特にがん患者の診療を常に行わない一般の医療者に対する教育プログラムの構築が、緩和ケアの質的向上に必要なとしている。今回の調査から、薬剤師と他職種の協働が十分に機能していな

表5 各因子の関連要因 (単変量解析)

関連要因	他職種との協働		薬剤師の臨床能力		患者・家族の理解		薬剤師の役割	
	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値
病床数	0.100	0.10	0.007	0.91	0.027	0.67	0.039	0.53
年間入院がん患者数	0.064	0.36	0.031	0.66	0.057	0.42	-0.089	0.21
年間死亡入院がん患者数	0.029	0.68	0.055	0.43	-0.018	0.80	0.032	0.66
勤務薬剤師数	0.066	0.29	-0.008	0.90	-0.020	0.75	0.034	0.58
緩和ケア病棟 (あり)	-0.177	<0.01	-0.133	0.03	-0.051	0.42	-0.055	0.38
緩和ケアチーム (あり)	0.009	0.88	0.076	0.22	-0.011	0.86	-0.018	0.77
緩和ケア担当薬剤師 (あり)	-0.015	0.81	0.016	0.80	0.015	0.81	0.002	0.97
担当薬剤師の週のべ業務時間	-0.111	0.10	-0.142	0.04	-0.082	0.23	-0.029	0.67
院内医療者への勉強会開催 (あり)	0.037	0.55	0.120	0.05	0.067	0.28	-0.042	0.50
地域医療者への勉強会開催 (あり)	-0.062	0.32	0.104	0.09	0.084	0.18	-0.017	0.79

表6 各因子の関連要因 (多変量解析)

関連要因	他職種との協働		薬剤師の臨床能力	
	標準偏回帰係数	p 値	標準偏回帰係数	p 値
病床数	0.131	0.05	Not included	
緩和ケア病棟 (あり)	-0.264	<0.01	-0.185	0.01
担当薬剤師の週のべ業務時間	-0.160	0.02	-0.178	0.01
修正済重相関係数	0.293		0.215	

単変量解析で $p < 0.2$ となった変数でモデルを作成し、変数減少法により $p < 0.05$ となった要因を有意な関連性ありとした。

い一面が示されていると思われるが、緩和ケアチームに参加する薬剤師によるアプローチを効果的に利用していくことが院内医療者の知識向上につながるものと考えられた。

薬剤師が薬剤業務を行う際の困難感に関しては、緩和ケアに関する業務時間の保証と患者・家族の理解に関する各項目を障害有とする施設がいずれも70%以上もあった。業務時間の保証については、Gilbarらの報告¹¹⁾で、緩和ケアチームの担当薬剤師の週のべ業務時間がオーストラリアの42施設で約50%、カナダの59施設で約95%が10時間以上であり、患者へのきめ細かいサービスの提供に常時対応することが理想であると言及している。しかし、今回の調査では、週のべ平均業務時間が4.5時間、75%値が5時間で、大半の施設は1日1時間程度の業務時間の保証しかできていなかった。担当薬剤師の週のべ業務時間は、因子分析により抽出されたドメインとの多変量解析で、「他職種との協働」と「薬剤師の臨床能力」の困難感を軽減する有意な関連要因であった。このことから、「他職種との協働」や「薬剤師の臨床能力」による薬剤業務の困難感、業務時間の確保によって改善する可能性があると考えられた。また、同様の解析で、緩和ケア病棟ありについても、これらのドメインの困難感を軽減する有意な関連要因であった。今回の調査では、緩和ケア病棟を有する施設の担当薬剤師の週のべ業務時間が20時間以上であったのは46施設中2施設であり、平均のべ業務時間も約6時間であった。患者へのきめ細かいサービスの提供を目指す緩和ケア病棟のある施設では、医師や看護師と比較して薬剤師の時間的な保証が不十分と考えられるが、一般病棟よりは業務時間を保証できたことに起因した結果と考えられた。

患者・家族の理解については、Walkerらの報告¹²⁾で、薬剤師の役割に最新の文献に基づいた医薬品情報の提供とともに、医療者や患者・家族に対する教育への関与を挙げている。医療者による患者教育が疼痛コントロールに効果があるとする報告^{13, 14)}も、海外では複数報告されている。また、藤田らの報告¹⁵⁾では、国内の緩和ケアにたずさわる総合病院100施設の緩和ケアチームに参加する薬剤師へのアンケート調査で、緩和ケアが十分に行われていない要因に医療者に対する教育不足、専門スタッフの不足とともに、患者本人の医療用麻薬に対する偏見・誤解を多くの施設が挙げている。Moritaらの報告¹⁶⁾では、日本人における大規模な調査で、鎮痛薬や終末期医療に対する誤解が緩和ケアの普及の大きな障害になっていると結論づけていた。今回の調査では、「患者・家族の理解」は施設背景と有意な関連要因が認められなかったために、その要因分析の詳細に踏み込めなかった。患者教育には多職種によるアプローチが必要と考えられるが、国内における社会全体に対する啓発活動がまだ十分ではないことが示唆される。今

回の調査で、多くの施設が患者・家族の理解を困難感に挙げていたが、その軽減には国レベルの体系的な対策が望まれる。

本研究の限界として、緩和ケア担当薬剤師の業務時間が、週のべ10時間以上の施設が21施設にすぎないことが挙げられる。拠点病院であっても、大半の施設では、担当薬剤師の業務時間は1日1～2時間程度にとどまっていた。院内医療者との連携や患者・家族に対するきめ細かいケアの実施は、担当薬剤師が緩和ケア薬剤業務に従事できる時間に依存するものと考えられるが、十分な業務時間を確保できた施設による解析でないことが、今回の結果に影響している可能性として考えられた。また、薬剤師による院内医療者に対する勉強会については、その対象者、内容や頻度などの詳細を解析していないことも挙げられる。薬剤師による院内医療者に対する教育は、適正な薬剤使用を促すために重要と考えられる。約80%の施設で院内医療者に対する勉強会が開催されていたが、その内容に踏み込んだ詳細な調査を行い効果的な方法を見つけ出すことが、今後の課題と考えられた。

以上、前報および今回の調査により、拠点病院の緩和ケアに関する薬剤業務の実態が把握された。今後、質の高い緩和医療を提供するうえで薬剤師が果たす役割は、他職種との協働をさらに広めることであり、院内医療者に対する薬物療法教育や患者・家族の教育への関与であると考えられた。そのためには、他職種と連携した教育システムの構築や、担当薬剤師の業務時間確保ができる環境を整えることが急務であると考えられる。

謝 辞

本研究は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん患者のQOLを向上させることを目的とした支持療法等のあり方に関する研究」の助成を受けて実施された。また、アンケート調査にご協力いただきましたがん診療連携拠点病院の薬剤部または薬剤科の先生方には、深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, et al. The comprehensive care team. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 83-91.
- 2) Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH, et al. Quality of life in palliative cancer care. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 3884-3894.
- 3) McWhinney IR, Bass MJ, Donner A. Evaluation of a palliative care service: Problem and pitfalls. Br. Med. J. 1994; 309: 1340-1342.
- 4) Myotoku M, Nakanishi A, Kanematsu M, et al. Reduction of opioid side effects by prophylactic measures of palliative care team may result in improved quality of life. J. Palliat. Med. 2010; 13: 401-406.
- 5) 江口研二. 新しいがん緩和医療のあり方. 治療学 2009;

- 43: 353-538.
- 6) 塩川 満. がん緩和医療における薬剤師教育の現状と課題. *緩和医療学* 2006; 8: 21-26.
 - 7) 鈴木 勉. 多職種によるチーム医療—薬剤師の役割—. *治療学* 2009; 43: 437-440.
 - 8) 伊勢雄也, 宮田広樹, 片山志郎, 他. 病院における緩和医療の現状ならびに薬剤師業務に関する調査研究. *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.* 2008; 1: 11-17.
 - 9) 杉浦宗敏, 宮下光令, 佐藤一樹, 他. がん診療連携拠点病院における緩和ケア提供に関する薬剤業務等の全国調査. *Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci.* 2011; 4: 1-8.
 - 10) Xue Y, Green DS, Czaplinski C, et al. Pain attitudes and knowledge among RNs, pharmacists, and physicians on an inpatient oncology service. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2007; 11: 687-695.
 - 11) Gilbar P and Stefaniuk K. The role of the pharmacist in palliative care: Results of a survey conducted in Australia and Canada. *J. Palliat. Care* 2002; 18: 287-292.
 - 12) Walker KA. Role of the pharmacist in palliative care. *Progress Palliat. Care* 2010; 18: 132-139.
 - 13) Lai YH, Guo SL, Keefe FJ, et al. Effect of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. *Support. Care Cancer* 2004; 12: 645-652.
 - 14) Oliver JW, Kravits RT, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2206-2212.
 - 15) 藤田和歌子, 赤井那実香, 徳山尚吾. 緩和ケアに従事する病院薬剤師の麻薬性鎮痛薬使用の現状に対する意識調査. *Jpn. J. Drug Inform.* 2010; 11: 149-155.
 - 16) Morita T, Miyashita M, Shibasaki M, et al. Knowledge and beliefs about end-of life care and the effects of specialized palliative care: A population-based survey in Japan. *J. Pain Symptom Manag.* 2006; 31: 306-316.

A Nationwide Survey of the Palliative Care and Difficulty with Pharmacist's Duties Provided by Pharmacists Designated in Regional Cancer Centers in Japan

Munetoshi SUGIURA^{*1}, Mitsunori MIYASHITA^{*2}, Kazuki SATO^{*2},
Tatsuya MORITA^{*3}, Motohiko SANO^{*4}, Motohiro MATOBA^{*5},
Satoru TSUNETO^{*6}, and Yasuo SHIMA^{*7}

^{*1} Department of Drug Safety Management, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science,
1432-1, Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

^{*2} Department of Palliative Nursing, School of Health Science, University of Tohoku,
2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

^{*3} Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice,
Seirei Mikatagahara General Hospital,
3453 Mikatagahara-cho, Kita-ku, Hamamatsu 433-8558, Japan

^{*4} Department of Pharmacy Services, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,
1981 Kamoda, Kawagoe 350-8550, Japan

^{*5} Department of Palliative Medicine, Palliative Care Team, National Cancer Center,
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

^{*6} Department of Palliative Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine,
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

^{*7} Department of Palliative Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital,
1-3-1 Amakubo, Tsukuba 305-8558, Japan

Abstract: [OBJECTIVES] Although the cooperation of pharmacists is essential to improve the quality and availability of palliative care for cancer patients, there has been no survey on the provision of palliative care in Japan by pharmacists. Therefore, we investigated the role of pharmacists in providing palliative care at regional cancer centers. [METHODS] In November 2007, we performed a questionnaire-based survey in the pharmacy divisions at all 288 regional cancer centers in Japan. Valid responses were received from 264 institutions. [RESULTS] Pharmacists were involved in palliative care at 87% institutions. Further, 81% institutions considered that a pharmacist was necessary in the palliative care team. 70% institutions could not provide the fixed time for performing pharmacist's duties, and did not have an understanding of the patients and families involved in palliative care. Factor analysis revealed 4 factors responsible for difficulties in a pharmacist's duties. The factors that were found to be significantly related to the clinical management skills and the collaboration of medical staff and pharmacist were the presence of palliative care unit and working hours per week for the exclusive pharmacist. [DISCUSSION] To achieve the role of pharmacists in palliative care, pharmacists need to further improve the participation of patients and their families and to implement pharmacotherapy education to a sufficient extent in a palliative care medicine at the level of doctors and nurses.

Key words: regional cancer centers, palliative care team, pharmacist, pharmacist's duties, nationwide survey

短報

進行がん患者と遺族のがん治療と緩和ケアに対する要望

— 821名の自由記述からの示唆 —

古村 和恵¹⁾, 宮下 光令²⁾, 木澤 義之³⁾, 川越 正平⁴⁾,
 秋月 伸哉⁵⁾, 山岸 暁美⁶⁾, 的場 元弘⁷⁾, 鈴木 聡⁸⁾,
 木下 寛也⁹⁾, 白髭 豊¹⁰⁾, 森田 達也¹¹⁾, 江口 研二¹²⁾

1) 大阪大学大学院人間科学研究科 臨床死生学・老年行動学研究分野, 2) 東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻緩和ケア看護学分野, 3) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科, 4) あおぞら診療所, 5) 千葉県がんセンター 精神腫瘍科, 6) 東京大学大学院医学系研究科 成人看護学/緩和ケア看護学講座, 7) 国立がん研究センター中央病院 緩和医療科, 8) 鶴岡市立荘内病院 外科, 9) 国立がん研究センター東病院 緩和医療科・精神腫瘍科, 10) 白髭内科医院, 11) 聖隷三方原病院 緩和ケア科, 12) 帝京大学医学部 内科学講座

受付日 2011年7月21日 / 改訂日 2011年9月8日 / 受理日 2011年9月12日

より良い緩和ケアを提供するために、がん患者やその家族の意見を収集することは重要である。本研究の目的は、「緩和ケア普及のための地域プロジェクト」(OPTIM)の介入前に行われた、進行がん患者と遺族を対象とした質問紙調査で得られた自由記述欄の内容を分析し、がん治療と緩和ケアに対する要望と良かった点を収集・分類することである。全国4地域の進行がん患者1,493名、遺族1,658名に調査票を送付し、回収した調査票のうち、自由記述欄に回答のあったがん患者271名、遺族550名を対象とした。本研究の結果から、がん患者と遺族は、患者・医療者間のコミュニケーションの充実、苦痛緩和の質の向上、療養に関わる経済的負担の軽減、緩和ケアに関する啓発活動の増加、病院内外の連携システムの改善、などの要望を持っていることが明らかとなった。

Palliat Care Res 2011; 6(2): 237-245

Key words: 緩和ケア, 内容分析, 自由記述

緒言

2007年に「がん対策基本法」が施行されて以降、緩和ケアの普及はわが国の喫緊の課題である¹⁾。しかし、わが国のがん患者のうち専門的緩和ケアを受けたことがある患者は10%を下回り^{2,3)}、これは欧米に比して低い割合である⁴⁻⁶⁾。また、緩和ケア病棟を利用した患者の遺族のうち、50%がケアの改善を求めている⁷⁾。これらの背景から、量、質ともに、わが国の緩和ケアに対する早急な対策が必要であるといえる。そのためには、患者や家族を含めた多方面から意見を収集することが重要であるが、これまでのわが国の研究では、多地域の複数施設の進行がん患者を連続的に対象としたものではなく、一般病棟や在宅療養の遺族を対象としたものもほとんどない^{7,8)}。

緩和ケア普及のためのモデルづくりを目的として、「緩和ケア普及のための地域プロジェクト」(以下、OPTIM)が行われた⁹⁾。本研究はその前調査として行われた質問紙調査で得られた、自由記述欄の回答を分析することにより、患者と遺族の要望を分類し、今後必要とされる改善点を明らかにすることを目的とした。

方法

□ 対象

1. 対象地域

本調査は、OPTIMの前調査として行われたため、OPTIMの介入対象地域である鶴岡地域(山形県鶴岡市・三川町)、柏地

域(千葉県柏市・流山市・我孫子市)、浜松地域(静岡県浜松市)、長崎地域(長崎県長崎市)を対象に行われた。

2. 患者調査

対象施設は、4地域でがん診療を行っている病院と同定された34病院(11,033床)のうち、患者調査への参加同意が得られた23病院(68%; 8,964床, 81%)とした。

対象者は、2007年12月-2008年3月までに対象施設で外来受診をした患者のうち、次の適格基準を満たす者とした。①がんに対する診療が主たる目的で当該施設の外来に受診している、②対象地域に居住している、③がん原発部位が肺、胃・食道、肝臓・胆嚢・膵臓、結腸・直腸、乳腺、泌尿器、子宮・卵巣である、④再発または遠隔転移を有する、⑤20歳以上である、⑥がん告知されている。除外基準は、①視覚障害、日本語の理解が困難なためアンケートに回答できないと考えられる者、②認知症、認知障害、精神疾患、高齢、意識障害などによりアンケートを理解する能力がない者、③身体的苦痛が大きいと考えられる者、④精神的苦痛が大きいと考えられる者、とした。

3. 遺族調査

対象施設は、遺族調査への参加同意が得られた28病院と11診療所とした。

対象者は、2007年4月-2008年3月までに、対象施設で死亡した患者の遺族(診療記録類に記載されたキーパーソンもしくは身元引受人)のうち、次の適格基準を満たす者とした。①患者が調査施設の一般病棟・緩和ケア病棟で死亡、または診療所から在宅診療を受け自宅で死亡した、②患者が対象地域に居住している、③患者のがん原発部位が肺、胃・食道、肝臓・胆

表1 対象者背景—患者背景

		n	%
性別	男性	138	50.9
	女性	133	49.1
年齢	平均±標準偏差	66.4±11.5	
原発部位	肺	70	25.8
	胃・食道	25	9.2
	肝臓・胆嚢・膵臓	25	9.2
	結腸・直腸	38	14.0
	乳腺	55	20.3
	腎臓・前立腺・膀胱	33	12.2
	子宮・卵巣	20	7.4
	その他	5	1.8
	PS	0	76
1		121	44.6
2		55	20.3
3		9	3.3
4		4	1.5

嚢・膵臓、結腸・直腸、乳腺、泌尿器、子宮・卵巣である、④患者の入院または在宅診療開始から死亡までの期間が3日以上である、⑤患者が20歳以上である、⑥遺族が20歳以上である、⑦がん告知されている。

② 調査内容

調査は郵送法による自記式質問紙調査によって行われた。自由回答の質問として「がん治療や苦痛をやわらげる治療に関する地域での改善点や課題につきまして、ご記入いただければ幸いです」と尋ねた。質問紙の内容は、患者が受けた医療に対する評価を尋ねるもので、患者調査の質問数は54問、遺族調査は75問であった。調査期間は、患者調査は2008年4月～7月、遺族調査は同年10月～12月であった。

③ 分析

調査で得られた回答の内容分析を行った。まず、すべての回答を意味のある文節に区切り、地域におけるがん治療・緩和ケアに関する内容を抽出した。同様の内容のものを一般化してサブカテゴリーをつくり、類似した内容をさらに抽象度の高いカテゴリーとしてまとめ、がん治療・緩和ケアに関する改善点・要望、良かった点に分類した。患者調査と遺族調査の内容を比較するために、カテゴリー・サブカテゴリーを統一した(よって、回答数が0の項目がある)。次に、2名の看護系学生が独立して、カテゴリー、サブカテゴリーの回答数を全回答から数えた。2名の結果が異なった場合、最終的な決定は専門家立ち合いのもとに話し合いで行った。κ係数は、患者調査0.64、遺族調査0.58であった。

結果

患者調査では、1,493名に調査票が配布され、859名(57.7%)から回収されたうち、自由回答欄に記載があったのは271名(18.2%)であった。遺族調査では、1,658名に調査票が配布さ

表2 対象者背景—遺族背景

		n	%
性別	男性	150	27.3
	女性	396	72.0
年齢	20～39歳	29	5.3
	40～59歳	215	39.1
	60～79歳	281	51.1
	80歳以上	21	3.8
患者との続柄	配偶者	302	54.9
	実子	161	29.3
	その他	84	15.3
患者の性別	男性	346	62.9
	女性	198	36.0
患者の年齢	20～39歳	4	0.7
	40～59歳	70	12.7
	60～79歳	341	62.0
	80歳以上	135	24.5
患者の原発部位	肺	154	28.0
	胃・食道	107	19.5
	肝臓・胆嚢・膵臓	134	24.4
	結腸・直腸	50	9.1
	乳腺	23	4.2
	腎臓・前立腺・膀胱	35	6.4
	子宮・卵巣	16	2.9
	その他	30	5.5
	患者の死亡場所	一般病院	367
緩和ケア病棟		143	26.0
在宅		40	7.3

れ、1,110名(66.9%)から回収されたうち、自由回答欄に記載があったのは550名(33.2%)であった。背景を表1,2に示す。

分析の結果、地域におけるがん治療・緩和ケアに関する改善点・要望について40のサブカテゴリーが抽出され、これらは「医療システム」「医療スタッフ」「治療」「一般社会におけるがんの認識・緩和ケアの普及」「在宅療養」「苦痛緩和」「家族ケア」「療養場所」「告知」の9カテゴリーにまとめられた(表3)。また、地域におけるがん治療・緩和ケアに関する良かった点について27のサブカテゴリーが抽出され、これらは「医療スタッフ」「苦痛緩和」「家族ケア」「治療」「医療システム」「療養場所」「在宅療養」「告知」の8カテゴリーにまとめられた(表4)。

改善点・要望については、患者調査では、医療システムにすることが最も回答が多く(50.2%)、中でも「経済的負担を軽減してほしい」(10.3%)、「院内システムを改善してほしい」(8.1%)の割合が高かった。そのほかには、「一般市民にホスピス・緩和ケアに関して情報提供してほしい」(10.7%)、「十分な苦痛緩和をしてほしい」(9.6%)などの意見が挙げられた。遺族調査では、医療スタッフにすることが最も多く(48.2%)、中でも「患者とのコミュニケーションを充実させてほしい」(16.0%)、「病状・治療・予後に関して十分な説明をしてほしい」(14.2%)の割合が高かった。その他には、「十分な苦痛緩

表3 自由回答から得られたがん治療・緩和ケアに対する改善点・要望

項目	患者		遺族	
	n	%	n	%
1. 医療システムに関すること	136	50.2	177	32.2
(1) 経済的負担を軽減してほしい	28	10.3	44	8.0
(2) 院内システムを改善してほしい(外来の待ち時間の短縮, 看護外来の整備, 他科との連携, 時間外診療)	22	8.1	26	4.7
(3) 病院間・地域における連携を改善・強化してほしい(治療中の生活支援, セカンドオピニオン)	17	6.3	24	4.4
(4) 医療の地域差をなくしてほしい	15	5.5	22	4.0
(5) ホスピス・緩和ケアを普及・充実させてほしい(意味の普及, 適応の拡大, 患者の希望を取り入れる, 施設間ケア・対応の均一化)	13	4.8	15	2.7
(6) がん専門医療機関・ホスピス・緩和ケア施設を増設してほしい	11	4.1	12	2.2
(7) 医療スタッフの人材不足・多忙を改善してほしい	9	3.3	11	2.0
(8) 早期発見・早期治療をしてほしい	8	3.0	10	1.8
(9) 病院のアクセスを良くしてほしい	7	2.6	10	1.8
(10) 医療スタッフの移動をなくしてほしい	6	2.2	3	0.5
2. 医療スタッフに関すること	82	30.3	265	48.2
(1) 患者とのコミュニケーションを充実させてほしい	22	8.1	88	16.0
(2) 病状・治療・予後に関して十分な説明をしてほしい	20	7.4	78	14.2
(3) 精神的ケアを充実させてほしい	19	7.0	39	7.1
(4) 医師・看護師に十分な知識・技術を身につけてほしい	13	4.8	30	5.5
(5) 医師・看護師に迅速な対応をしてほしい	5	1.8	21	3.8
(6) 医療スタッフ間で連携して治療にあたってほしい	3	1.1	9	1.6
3. 治療に関すること	70	25.8	122	22.2
(1) 新しい治療法を開発してほしい	19	7.0	27	4.9
(2) 個別性を考慮した治療を行ってほしい(抗がん剤の選択, 内服方法, 治療方法の選択, 延命治療の有無, 代替療法)	14	5.2	24	4.4
(3) 治療法や治療の作用・副作用について情報提供してほしい	12	4.4	18	3.3
(4) 患者・家族主体で治療・病院の意思決定をさせてほしい	9	3.3	13	2.4
(5) 人としての尊厳を尊重した治療・対応をしてほしい	9	3.3	13	2.4
(6) 医療スタッフと話し合っ治療法を選択させてほしい	3	1.1	13	2.4
(7) 抗がん剤に対する情報がほしい	3	1.1	8	1.5
(8) 治療法がなくなった患者を見捨てないでほしい	1	0.4	6	1.1
4. 一般社会におけるがんの認識・緩和ケアの普及に関すること	35	12.9	30	5.5
(1) 一般市民にホスピス・緩和ケアに関して情報提供してほしい	29	10.7	18	3.3
(2) がん・ホスピス・緩和ケアに対するマイナスイメージをなくしてほしい	6	2.2	12	2.2
5. 在宅療養に関すること	31	11.4	39	7.1
(1) 在宅医療体制を充実させてほしい	16	5.9	17	3.1
(2) 在宅療養に関して不安がある	7	2.6	9	1.6
(3) 在宅療養に関する情報を提供してほしい	5	1.8	8	1.5
(4) 在宅療養を希望している	2	0.7	4	0.7
(5) 在宅療養(訪問看護制度, 介護休暇)が一般に広まってほしい	1	0.4	1	0.2
6. 苦痛緩和に関すること	29	10.7	105	19.1
(1) 十分な苦痛緩和をしてほしい	26	9.6	88	16.0
(2) 麻薬に対し誤解・マイナスイメージをなくしてほしい	3	1.1	15	2.7
(3) 緩和ケアとがん治療を並行させてほしい	0	0.0	2	0.4
7. 家族ケアに関すること	15	5.5	48	8.7
(1) 家族の身体的・精神的・社会的・経済的負担を軽減してほしい	15	5.5	37	6.7
(2) 医師・看護師は家族の気持ちも考慮してほしい	0	0.0	11	2.0
8. 療養場所に関すること	12	4.4	48	8.7
(1) 最期はホスピス・緩和ケア病棟で過ごさせてほしい	5	1.8	21	3.8
(2) 末期での療養場所は患者の希望を聞いてほしい	5	1.8	21	3.8
(3) 病院の療養環境を整備してほしい	2	0.7	6	1.1
9. 告知に関すること	1	0.4	14	2.5
(1) 病名告知において患者への精神的配慮をしてほしい	1	0.4	8	1.5
(2) 本人への病名告知はしない方がいい	0	0.0	6	1.1