

- 10) Fassassi S, et al : Assessment of the capacity to consent to treatment in patients admitted to acute medical wards. BMC Med Ethics, 2009 ; 10 : 15.

(小川朝生)

IPOS の役員会議や、IPOS Federation においても、日本に対する期待が高いことが実感され、日本におけるさまざまな職種の専門家の積極的な寄与が望まれる。IPOS からの「Distress(気持ちのつらさ)を第6のバイタルサインに加えよう」というメッセージが、2010年には、国際対がん連合(Union of International Cancer Control: UICC)においても正式に認められたという状況もあり、今後、サイコオンコロジーの重要性が世界に認識されていくことが予測され、わが国のがん診療においてもさらにこの分野が浸透していくことと、日本から世界へ向けて重要な知見が発信されていくことが期待される。

参考ウェブサイト

- 1) 国際サイコオンコロジー学会のホームページ(<http://www.ipos-society.org/>)

(吉内一浩)



II ガイドラインの作成と各地域での取り組み

1990年代後半から精神心理的ケアを標準化する動きがあり、いくつかの国でガイドラインが作成されている。精神心理的なケアとその支援体制は、各国の医療保険制度や提供体制の担い手の職種によって異なる。ほかにも文化的な背景も影響を与えているため、海外の支援体制をそのままわが国のモデルに採用することは難しい点がある。しかし、背景となる考え方は共通であり、わが国で今後、精神心理的ケアの支援体制を構築する上で得られる示唆は非常に大きい。

1. ガイドライン

1) オーストラリア

精神心理的ケアに関する最初のまとまったガイドラインは2000年にオーストラリアで作成された。当初は乳がん患者へのケアを目的に作成され、その後他のがんにも対応する形で“Clinical Practice Guidelines for the Psychosocial Care of Adults with Cancer”としてもまとめて公開されている²¹⁾。オーストラリアにおいては、ソーシャルワーカーを中心にがん患者の心理社会的な支援体制作りが行われており、情報提供および社会経済的支援を中心とした手厚いオーストラリアのケアの現状を示す内容である。

オーストラリアのガイドラインは、各国のガイドラインにも影響し、カナダのCanadian Association of Psychosocial Oncologyにおいてもガイドラインとして採用されている²²⁾。

ヨーロッパにおいては、フランスやドイツ、イタリア、イギリスを中心に、公的な支援を受けて、がん医療における心理的サポートの重要性は身体治療と同等に受け入れられている。ヨーロッパにおいては、“Councils conclusions on reducing the burden of cancer”に治療中の患者からリハビリ、治療後の患者までを含めて、患者中心のケアを提供することの必要性を指摘している²³⁾。とくにヨーロッパの特徴は、包括的なケアと多職種チームによる支援体制を前面に出している点である。

2) イギリス, ヨーロッパ

経済的な視点でやや独自性のあるイギリスでは、公的機関とは独立してガイドラインの策定を行う機関である National Institute for Clinical Excellence が、“Improving supportive and palliative care for adults with cancer” を策定した⁴⁾。このガイドラインにはいくつかの特徴があり、①多職種によるケアの提供を重視していること、②医療経済的な観点を重視していることがあげられる。精神心理的ケアに関しては、すべての患者が精神心理的問題のアセスメントを受けて適切な支援を受けられるように保障する必要性、そのために精神保健の専門家へのアクセスを取ることの重要性を指摘している。

ヨーロッパにおいては、ガイドラインに基づき、イギリス、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スペインを中心に、精神心理的ケアの教育について共通カリキュラムを整備し、一部はネット上で公開されている。

3) アメリカ

アメリカにおいては、National Comprehensive Cancer Network が1997年に設立され、多職種による精神心理的ケアを提供するための枠組みの構築を目指している⁵⁾。NCCNの取り組みで特徴的な点は、精神的苦痛、社会経済的問題、スピリチュアルな問題を“distress”という言葉で統一している点である。そのため、“distress”は、うつ病や不安障害等の臨床診断に加えて、通常反応や経済的問題、実存的苦痛までを含んでいる。経済的問題を中心に、情報提供から心理的ケアまでの広く提供するアメリカのソーシャルワーカーの活動に合致した概念と言える。NCCNは practice guidelines for the management of psychosocial distress としてガイドラインを発表しており、スクリーニングシステムを中心とした合理的なモデルを提唱している⁵⁾。

アメリカにおいては、精神心理的ケアに関する報告書がまとめられた。Institute of Medicine (IOM)は、アメリカの医療の質の評価に関する一連の報告書を作成している⁶⁾。2007年にIOMは、身体疾患に罹患した患者の精神心理的、社会的問題に対して行われているケアについて一連の報告書を発表した。その中に、がん罹患した患者に対する精神心理的ケアに関してまとめた報告書も作成されている(Cancer care for the whole patient—Meeting psychosocial needs)⁶⁾。この報告書の中で、IOMの委員会は、がんの医療において、精神心理的ケアはがんの治療の一部であるとは認識されていないことを挙げている。報告書では、がんの診断の時から患者は著しい不安と抑うつを抱えていることに加えて、患者は高額な医療保険と、医療費に悩まされていることを指摘している。アメリカは国民皆保険制度をめぐる大きく揺れているが、2007年の時点で、1,200万人(平均して5つの家族につき、1家族)が、医療費の支払いに支障を抱えていた。医療費がかかることを懸念して、治療の決定が遅れることも多く、150万人のアメリカ人ががんの治療費に関連して破産せざるをえなかったと報告している。

このような厳しい医療負担が患者家族に強いられていることから、経済的問題を中心とした unmet needs に関する研究が重視されている。

アメリカでは、がん医療はオンコロジークリニックを中心とした外来治療が中心となっている。外来においては、入院と異なり非常に忙しい場所でケアがなされなければならないこと、外来においては、心理療法士やソーシャルワーカーを常駐させるだけの経済的な余裕がないクリニックが多いこと、多忙な日常診療の中で精神心理的問題を抱えた患者を認識することが困難なこと、

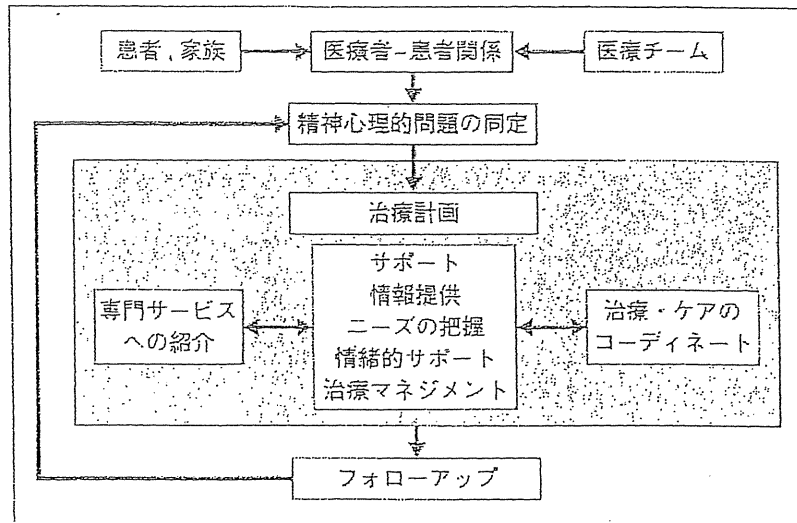


図1 精神心理的サービスの提供モデル

在宅療養に移行した結果、療養生活を支える家族の身体的精神的負担が増したことが問題としてあげられている。NCCNを中心に distress に対するスクリーニングシステムも提案されているが、NCCN 加盟施設でも実施率は 30%程度と高くはない。

2. ケアの標準化

2005年にアメリカ連邦議会は、National Institute of Health(NIH)に1億の予算を計上し、外来がん診療において心理社会的サービスにアクセスするバリアの調査を始めた。

IOMでは精神心理的支援の定義から再構築を行い、精神心理的ケアの提供モデルを提示している(図1)。このモデルはいくつかのコンポーネントからなる。

①基本的な医療者-患者間の良好なコミュニケーション

良好なコミュニケーションとは、治療関係を促進する、情報交換、情緒的に応答する、不確実な内容をマネジメントする、意思決定を行い、セルフマネジメントを促進する関係である。

②精神心理的ケアのニーズを把握する

忙しい外来の場面においては、簡易なスクリーニング(ultra-short)を行い、スクリーニングが陽性の場合に2段階目として医師やソーシャルワーカーからより詳細な評価を行う。

③ケアプランを作成する

治療・ケアとの連携をとった治療プランを作成する、情報提供と情緒的サポート、患者が疾患や治療をマネジメントをすることを支援する。

また、上記を踏まえて、IOM委員会は、がん医療において精神心理的問題に対するバリアを克服するために10項目の提言を出している。提言の内容は、提供モデルの標準化や医療者の精神心理的ケアに対する配慮を要請に加えて、患者家族の教育、公的機関の役割、保険者の役割、研究助成や研究者の育成への提言、研究の進展が望まれる分野などが盛り込まれている。IOMの報告書は、アメリカのがん医療において精神心理的ケアへの認識を高める転換点として大きな意味がある。

文献

- 1) Initiative TNBCCatNCC : Clinical Practice Guidelines for the Psychosocial Care of Adults with Cancer. 2003 [cited 2010 November 11] ; Available from : <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp90syn.htm>.
- 2) Oncology CAoP : A Pan-Canadian Clinical Practice Guideline—Assessment of Psychosocial Health Care Needs of the Adult Cancer Patient. 2009.
- 3) Union CotE : Council conclusions on reducing the burden of cancer. 2008 ; Available from : www.eu2008.si/en/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO_cancer.
- 4) Excellence NfC : Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer. 2004.
- 5) Network NCC : Distress Management [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM)]. 2011.
- 6) Medicine Io : Cancer care for the whole patient—Meeting psychosocial health needs. Washington DC, National Academies Press, 2008.

(小川朝生)



東アジアにおける精神腫瘍学の取り組み

2006年、第7回国際サイコオンコロジー学会(IPOS, ベニス)あたりから東アジア諸国からの参加者が著明に増え、2007年、第8回(ロンドン)、2008年、第9回(マドリッド)では東アジア発のシンポジウムが開催された。とくに、文化背景が似通い、表情でわかり合える東アジアの方々との討論は有意義で刺激的でもあった。そうした交流が実を結び、2008年10月8日、東アジアサイコオンコロジー学会第1回総会(東京)が開催された。香港、北京、台北、ソウル、マレーシアから数十名が参加し、各国の事情が窺える演題の報告であった。

- S1 Psychological morbidity in Chinese women following breast cancer surgery : a longitudinal study, Hong Kong
- S2 Development of the East Asia Network on Distress Screening among Cancer Patients : The Current Development in Taiwan, Taiwan
- S3 Psychological Screening in Japanese oncology setting, Japan
- S4 Psychological Screening in pediatric cancer survivors and their mothers, South Korea
- S5 Development of recommendations for distress management toward improvement of quality of life in cancer patients in South Korea, South Korea
- S6 The Influence of Cultural on the practice of Psychosocial Oncology in China : Current Status and Future Directions, China
- S7 Japanese cancer patients' preferences for physicians' communication style when receiving bad news, Japan
- S8 EAPOS : Growing evidence-based psycho-oncology for Asia, Hong Kong

今後、IPOS傘下の East Asia Psycho-Oncology Network(EAPON)として組織化され、2年ごとの総会が巡回してもたれること(香港、北京、台北、ソウル)が決まっている。

1) 香港

香港大学の臨床心理士である Fielding R 博士は、精神腫瘍学研究と教育を中心に活動を行って

向精神薬、身体疾患治療薬の 相互作用に関する指針

日本薬学会 精神薬部会
治療薬部会

星和書店

Clinical Guideline
for the Interaction
in Drugs for Psychotropic
Somatic Diseases Drugs

Society of General Hospital Psychiatry
Practice Guideline 5

by

on Treatment Strategy and Tactics

企画・編集

日本総合病院精神医学会 治療戦略検討委員会

執筆者

- 八田 耕太郎 順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック (第6章)
岸 幸宏 日本医科大学武蔵小杉病院精神科 (第12章)
内倉 庸介 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室 (第1章)
桂川 修一 東邦大学医療センター佐倉病院メンタルヘルスクリニック (第8, 9, 10章)
上條 吉人 北見大学医学部救命救急医学 (第5, 11章)
佐伯 俊成 広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態薬物治療学講座 (第3章)
中村 満 東京都保健医療公社豊島病院精神科 (第4章)
和田 徳 広島市立広島市民病院精神科 (第7章)

特別参加

- 下田 和孝 独協医科大学精神神経医学 (第2章)
松木 秀幸 埼玉医科大学総合医療センターメンタルクリニック (第12章)
小川 朝生 国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部 (第1章)
白井 千恵 順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック (第6章)
佐伯 吉規 独協医科大学精神神経医学 (第2章)

第 1 章

悪性腫瘍

相互作用の一覧表は p.166～169

1. 抗悪性腫瘍薬の特徴

一般的に、投薬量が増加すれば、薬剤により生じる生体反応も増強する関係にある。その用量反応曲線は、S字状の曲線を示すことが多い。生体反応には、治療効果および有害事象があり、それぞれに用量反応曲線がある。両者の間（すなわち治療効果が高まり、一方有害事象は低い）が、その薬剤の治療域となる。

一般の薬剤は概して治療域が広いので、用量反応関係の個体差はあるとしても、その効果が減弱したり有害事象が出現することは比較的まれである。しかし、抗悪性腫瘍薬は、一般の治療薬と比較して、治療域が狭く、有害事象が生じるときわめて重篤な事態となる。したがって、抗悪性腫瘍薬は、用量反応関係とその個体差を考慮して、各患者の状態を薬理学的に考察し、その上で投与設計を行う必要がある。

抗悪性腫瘍薬の投薬を考える上で、用量反応関係を、用量濃度関係と濃度反応関係に分けて考えることが多い。

多くの抗悪性腫瘍薬は投薬量と血中濃度との関係が直線的である。一方、血中濃度と反応との関係はS字状である。設計を考える上で、用量濃度関係の問題か、濃度

反応関係の問題かを分けて考えなければならない。前者の場合には、薬物動態の変化に応じた減量により調整が期待できる。後者の場合は、減量により有害事象は軽減したとしても治療効果も減弱する可能性がある。

2. 悪性腫瘍の治療中に考慮すべき薬剤の体内動態

1) 吸収

血管外に投与された薬剤は、投与部位から吸収されて循環血液に達し、全身に分布する。その通過する臓器や組織で薬剤の一部は消失する。このように血管外に投与された薬剤が全身循環血に到達する過程は、生体内利用率 (bioavailability) であらわされる。この生体内利用率は、吸収そのものの問題と、初回通過効果の問題からなる。

吸収にはさまざまな要因が絡む。経口投薬の場合には、患者のアドヒアランスの問題の他に食事内容、食事と服薬との時間、胃内 pH、消化管手術、通過障害、消化管運動に影響する薬剤の併用に注意が必要である。たとえば、オピオイドを使用している場合に、オピオイドによる抗コリン作用で消化管運動が抑制される結果、吸収が阻害される可能性がある。また、脱水傾向の強い場合やサンドスタチンで消化管分泌を抑制している場合には、腸内環境が変化し、徐放性剤からの放出が抑制される可能性がある。

2) 分布

薬剤はその作用を発揮するために、受容体が存在する組織に移行する必要がある。薬剤が組織に移行する際に

は、アルブミンなどの蛋白に結合した状態では分子量が大きすぎるために移行できない。移行するためには遊離型で存在する必要がある。薬物動態で重要なのは遊離型薬物濃度になる。

一般に遊離型薬物濃度が低くなると、蛋白と結合していた薬剤が遊離して組織に移行していく。一方、悪性腫瘍を取り巻く血管は概して血液透過性が亢進しており、結合したままで組織に移行する場合も考えられる。

3) 代謝

薬剤は生体内で代謝を受け構造が変化する。薬剤により代謝を受けて薬理活性が消失したり、逆に高まる場合もある。薬剤は一般に複数の代謝経路をもつ。その場合は主たる代謝経路が阻害されても、他の経路をバイパスする。一方、単一経路の場合は阻害されることで薬物血中濃度が上昇し、有害事象を生じる。

4) 排泄

薬剤の排泄は、尿中排泄と胆汁排泄が主である。尿中排泄には、腎臓糸球体濾過や尿細管分泌、尿細管再吸収が関連する。胆汁排泄は、肝臓で代謝されたあとに、P 糖蛋白や MRP2 などの膜輸送蛋白が重要な役割を果たす。

3. 悪性腫瘍治療中の向精神薬の使用

悪性腫瘍の治療と併せて、精神科薬物療法を実施する場合には、①悪性腫瘍に伴う全身状態の変化、②抗悪性腫瘍薬と向精神薬との相互作用、③抗悪性腫瘍薬と向精

神薬のそれぞれの有害事象の重畳、④向精神薬使用に伴う抗悪性腫瘍薬に対する生体反応の変化、を考慮しなければならない。

特に薬物相互作用に限ると、抗悪性腫瘍薬は一般に複数の抗悪性腫瘍薬を併用したり、有害事象対策として制吐薬など数種を併せて用いることが多い。また、がん患者は概して高齢者に多く、合併症に対する薬物療法も行われていることが一般的である。

複数の薬剤が併用される場合が多いので、薬物動態および相互反応に細心の注意が必要である。たとえば、メトトレキサートは腎排泄であるが、がん患者の疼痛に類用されるNSAIDsは尿細管分泌で競合し、メトトレキサート血中濃度が上昇することが知られている。また代謝や排泄の阻害だけではなく、酵素誘導により薬物濃度が低下し、効果が減弱することがある。たとえば、フェノバルビタールやフェニトイン、カルバマゼピンは酵素誘導を生じ、パクリタキセルやエトポシド、ビンクリスチン、イリノテカンのクリアランスが上昇し薬物濃度が低下する¹⁴⁾。また、代替療法として抑うつ症状に用いられるセント・ジョーンズワートは、CYP3A4を誘導し、薬物効果を減弱させる。グレープフルーツジュースもCYP3A4を阻害し、経口投薬の血中濃度を上昇させることがある。

4. チトクローム P450

薬剤間の相互作用はいろいろな部位で生じると想定されるが、薬力学的に問題となる相互作用は肝臓での代謝段階と考えられている。

CYPは20以上の同位酵素からなる。150種以上の薬剤が、1つ以上のCYPにより代謝される。特に薬物代謝で重要なのは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4である。CYP3A4は肝臓の全CYP同位酵素の40%以上を占め、薬物相互作用の中で最も重要と考えられる。

5. ホルモン療法とSSRI

生活スタイルの欧米化に伴い、日本において乳がんは増加しつつある。乳がんの特徴は、がんの増殖にホルモンが関係している点である。乳がん治療は外科手術に薬物療法（抗悪性腫瘍薬）、放射線治療を基本とするが、それに加えて、腫瘍がエストロゲンやプロゲステロン受容体を発現している場合には、エストロゲンの拮抗薬であるタモキシフェンを用いたり、アロマターゼ阻害薬を用いて脂肪細胞から合成されるエストロゲンの産生を抑制することにより、乳がん再発のリスクを抑える試みがなされる。この治療をホルモン療法と呼ぶ。大規模研究では、5年間タモキシフェンを内服することにより、進行乳がん患者の再発リスクを50%軽減できるとの報告があり、標準治療となっている。

タモキシフェンはエストロゲン受容体の部分作動薬であり、閉経前後を通してエストロゲン受容体陽性の早期・進行期乳がん患者に対して治療効果が示されている。タモキシフェンは、CYP2D6により代謝され活性代謝物になることを通じて作用を発現する。そのため、CYP2D6を阻害する薬剤があると、タモキシフェンの活性化が阻害され、その作用が減弱する可能性がある。パ

ロキセチンは、CYP2D6に対する強力な阻害作用があり、タモキシフェンの効果を減弱させる危険性が指摘されている⁵⁷⁾。

◎強力な CYP2D6 阻害作用のある薬剤：フルオキセチン、パロキセチン、キニジン、アプロピオン

○中等度の CYP2D6 阻害作用のある薬剤：デロキセチン、ジフェンヒドラミン、チオリダジン、アミオダロン、シメチジン

○タモキシフェンの阻害作用のない SSRI, SNRI：セルトラリン、エスシタロプラム、シタロプラム、ベンラファキシン

6. 抗てんかん薬

悪性腫瘍（原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍）により症候性てんかんを発症することがあり、その率は原発性脳腫瘍で40%、転移性脳腫瘍で5～25%程度といわれている。また悪性腫瘍に伴い代謝性障害を誘導して全身性けいれんを生じることもある。このように脳腫瘍患者に対して抗てんかん薬による治療が必要になることがしばしばあり、抗悪性腫瘍薬と抗てんかん薬との相互作用は比較的検討されてきた。

フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピンはCYP450やエポキシドヒドラーゼ、ウリジン脱リン酸化酵素、グルクロン酸転移酵素系を誘導する。また、バルプロ酸はCYPおよびグルクロン酸転移酵素を阻害し、薬剤を血中アルブミンから遊離するのを抑制する。これが臨床上重要な薬物相互作用を引き起

こす。現時点で明らかな点は、酵素を誘導する抗てんかん薬は、ステロイドや経口凝固抑制薬、抗悪性腫瘍薬と相互作用を引き起こす点であり、抗てんかん薬を併用する場合には酵素誘導を生じない抗てんかん薬の使用が推奨される。

1) 抗悪性腫瘍効果の減弱の可能性がある場合

a ビンカアルカロイド

ビンプラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンはCYP3A4により代謝され、その活性を阻害する。ピンクリスチンは、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなど代謝酵素を誘導する抗てんかん薬を併用することにより、ピンクリスチンの全身クリアランスが63%高まり、AUC (total area under the plasma-concentration against time curve) が43%減じたとの報告がある⁵⁸⁾。

b タキサール

パクリタキセルはCYP3A4、CYP2C8で、ドセタキセルはCYP3A4で代謝される。両者ともCYP3A4を誘導したり阻害したりすることが報告されている。酵素誘導型の抗てんかん薬は、パクリタキセルの肝におけるクリアランスを上昇させる⁵⁹⁾。パクリタキセルの用量規制因子は、通常骨髄抑制と消化器症状であるが、酵素誘導型の抗てんかん薬を併用した場合には、末梢神経障害となった。タキサールを用いる場合には、酵素誘導型の抗てんかん薬の併用は避けることが勧められる¹⁹⁾。

2) 抗悪性腫瘍薬の毒性を増強する可能性がある場合

a) バルプロ酸

代謝酵素を阻害するように働く場合に、抗悪性腫瘍薬の毒性が増強することが生じる。酵素を阻害する方向に働く抗てんかん薬としてバルプロ酸がある。バルプロ酸は肝臓にてグルクロン酸抱合を受けて変化するが、代謝経路には CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 が関係する。バルプロ酸は CYP 同位酵素の阻害薬であり、ニトロソウレアやシスプラチン、エトポシドと併用すると骨髄毒性の発生率が3倍になる¹¹⁾。

3) 抗てんかん薬の効果を減弱させる可能性がある場合

a) フェニトイン

抗悪性腫瘍薬の追加により、フェニトインの代謝は変化する。過去のケースレポートによる報告では、シスプラチンやアルカロイド系抗悪性腫瘍薬によりフェニトインの血中濃度が低下し、てんかん発作が再燃した症例が報告されている。原発性脳腫瘍の患者では、フェニトインの血中濃度が50%以上低下した症例もある。フェニトインの血中濃度を保つためには、40%以上投薬量を増やすことが発作抑制のために必要であるが、これはシスプラチンの投薬中断後に調整をしないと容易に中毒域に達する量である^{12,13)}。

シスプラチンはフェニトインの代謝速度を増加させる。これはシスプラチン投与後にフェニトインの血中濃度は低下するが、シスプラチンの分布体積が増加するためである¹⁴⁾。

カルボプラステンは肝代謝に影響して、フェニトイン

の血中濃度の低下を引き起こす。

メトトレキサートでは、バルプロ酸の血中濃度が4分の1に低下した例がある。メトトレキサートがバルプロ酸と蛋白結合を競合するか、吸収自体を低下させる可能性がある¹⁵⁾。

b) ステロイド

ステロイドは原発性および転移性脳腫瘍により生じる周辺浮腫の治療に頻用される。デキサメタゾンや CYP3A4 を誘導し、フェニトインの活性が変化する。平均してフェニトインの血中濃度はデキサメタゾンを併用すると半分に低下する。中にはデキサメタゾン中止後にフェニトイン血中濃度が3倍になった症例も報告されている。一方、デキサメタゾンが酵素を阻害することもある^{16,13)}。

フェニトインやフェノバルビタールはデキサメタゾンやプレドニゾンの血中半減期を短縮させ、クリアランスを増加させることがある。

臨床においては、フェニトインやフェノバルビタールはしばしばデキサメタゾンやプレドニゾンと併用されるため、頻回に血中濃度を評価する必要がある。また、ステロイドの用量も抗てんかん薬との相互作用を想定して投薬量を設定する必要がある¹⁰⁾。

4) 抗てんかん薬の毒性が増加する可能性がある場合

フルオロウラシルは CYP2C9 を阻害して、フェニトインの血中濃度を上昇させる。CYP2C9 の阻害は代謝拮抗薬 UFT やテガフルと関連がある、との報告があるが、

まだ判明していない。

タモキシフェンもフェニトイン中毒を誘導した例があり、その原因は肝代謝での相互作用と考えられている¹⁰⁾。

5) 悪性腫瘍治療中に抗てんかん薬を使用する場合に考慮すべきこと

新規抗てんかん薬は、CYP系で代謝されるものは少ないため、抗悪性腫瘍薬との併用において、酵素誘導型の従来薬の抗てんかん薬よりも薬力学的には望ましいと考えられているが、その相互作用の有無はまだ明らかになっていない。

抗悪性腫瘍薬による治療中の患者のてんかん発作のコントロールを考える上で、酵素誘導型の抗てんかん薬は避け、バルプロ酸を第1選択と推奨することが多い。バルプロ酸でコントロールが困難な場合には、P450系の代謝を介さない新規抗てんかん薬を用いることが望ましいと考えられる。現在のところ、ガバペンチンやレベチラセタムは忍容性が最も高い¹⁰⁾。

7. ベンゾジアゼピン系薬剤

多くのベンゾジアゼピン系薬剤は、主にCYP3A4による代謝を受ける。抗悪性腫瘍薬でCYP3A4の代謝経路が重なるもので作用増強効果の可能性が指摘されているが、系統立てた検討はなされていない。

添付文書の主な併用注意薬に下記の薬剤がある。

○ピカルタミド (カソデックス[®]) : トリアゾラム

○イマチニブ (グリベック[®]) : トリアゾラム

○パクリタキセル (タキソール[®]) : ミダゾラム

○ドセタキセル (タキソテール[®]) : ミダゾラム

○プロカルバジン (ナツラン[®]) : フェノチアジン系誘導体、三環系抗うつ薬

○ビノレルビン (ナベルピン[®]) : ベンゾジアゼピン系薬剤

8. 抗精神病薬との相互作用

抗精神病薬はおもにCYP2D6を中心に代謝経路が検討されてきた。CYP3A4において代謝される薬剤もあり、他の向精神薬と同様に、抗悪性腫瘍薬と代謝経路が重なり、作用増強効果の可能性がある。しかし、臨床において抗悪性腫瘍薬と抗精神病薬との併用が問題となる場合は、せん妄状態への抗精神病薬の投薬治療であり、全身状態が安定せず、相互作用の有無を検討した報告はほとんどない。

CYP系以外の相互作用では、プロカルバジンは弱いMAO阻害作用がある。フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬との併用に注意が必要である。

参考文献

- 1) Friedman, H. S. et al.: Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J. Clin. Oncol.*, 17(5): 1516-1525, 1999.
- 2) Grossman, S. A. et al.: Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. NABTT CNS Consortium. *The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother. Pharmacol.*, 42(2): 118-

- 126, 1998.
- 3) Rodman, J. H. et al.: Altered etoposide pharmacokinetics and time to engraftment in pediatric patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 12(11): 2390-2397, 1994.
 - 4) Villikka, K. et al.: Cytochrome P450-inducing anti-epileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66(6): 589-593, 1999.
 - 5) Borges, S. et al.: Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80(1): 61-74, 2006.
 - 6) Goetz, M. P. et al.: The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.*, 101(1): 113-121, 2007.
 - 7) Jin, Y. et al.: CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(1): 30-39, 2005.
 - 8) Fetell, M. R. et al.: Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J. Clin. Oncol.*, 15(9): 3121-3128, 1997.
 - 9) Chang, S. M. et al.: Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium report. *J. Clin. Oncol.*, 16(6): 2188-2194, 1998.
 - 10) Vecht, C. J., Wagner, G. L., Wilms, E. B.: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.*, 2(7): 404-409, 2003.
 - 11) Börg, V. et al.: Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann. Oncol.*, 12(2): 217-219, 2001.
 - 12) Ghosh, C. et al.: Fluctuation of serum phenytoin concentrations during autologous bone marrow transplant for primary central nervous system tumors. *J. Neuro-oncol.*, 12(1): 25-32, 1992.
 - 13) Grossman, S. A., Sheidler, V. R., Gilbert, M. R.: Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am. J. Med.*, 87(5): 505-510, 1989.
 - 14) Dofferhoff, A. S. et al.: Decreased phenytoin level after carboplatin treatment. *Am. J. Med.*, 89(2): 247-248, 1990.
 - 15) Schroder, H., Ostergaard, J. R.: Interference of high-dose methotrexate in the metabolism of valproate? *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 11(4): 445-449, 1994.
 - 16) Gattis, W. A., May, D. B.: Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *Ann. Pharmacother.*, 30(5): 520-526, 1996.
 - 17) Lackner, T. E.: Interaction of dexamethasone with phenytoin. *Pharmacotherapy*, 11(4): 344-347, 1991.
 - 18) Wong, D. D. et al.: Phenytoin-dexamethasone: a possible drug-drug interaction. *JAMA*, 254(15): 2062-2063, 1985.
 - 19) Rabinowicz, A. L. et al.: High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors: interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 36(5): 513-515, 1995.

がん患者の心のケア
こんなときどうする？

サイコオンコロジー

を

学びたいあなたへ

一歩進んだケアにつながる16事例

編著

内富庸介

岡山大学大学院教授

大西秀樹

埼玉医科大学国際医療センター教授

小川朝生

国立がん研究センター東病院

文光堂

CONTENTS

◎がん患者の心の反応

「昨日、膵臓がんだと告げられました」と打ち明けられました。

馬場華奈己・内富庸介 1

「再発したらしいのですが…」

馬場華奈己・内富庸介 9

◎コミュニケーションスキル

「もう治療がないと言われたのですが」

馬場華奈己・内富庸介 17

「ポータブルトイレを使いたくないです」 袖木三由起・馬場華奈己・内富庸介 23

◎心のケア

患者さんが「治療を受けたくない」と言っています。 小川朝生 29

「身の置きどころがないのです」 小川朝生 39

◎意識の障害(せん妄)

患者さんがベッドの柵を乗り越えようとしています！ 大西秀樹 48

あの患者さん、ちょっとキャラが変わったみたい。 大西秀樹 56

◎うつ病

「眠剤を3回飲んでも眠れないんです」 大西秀樹 63

化学療法が終わっても「何だかだるい」 小川朝生 71

「消えてなくなりたい…」と言われたのです。 馬場華奈己・内富庸介 80

◎パニック発作

「胸苦しさが治まりません…」 小川朝生 87

◎家族との関わり

患者さんの家族が泣いています。 大西秀樹 95

患者さんが怒っています。 小川朝生 102

家族が怒っています。 大西秀樹 110

◎その他

主治医はメンタルをわかってないみたいです。 小川朝生 117

索引 125

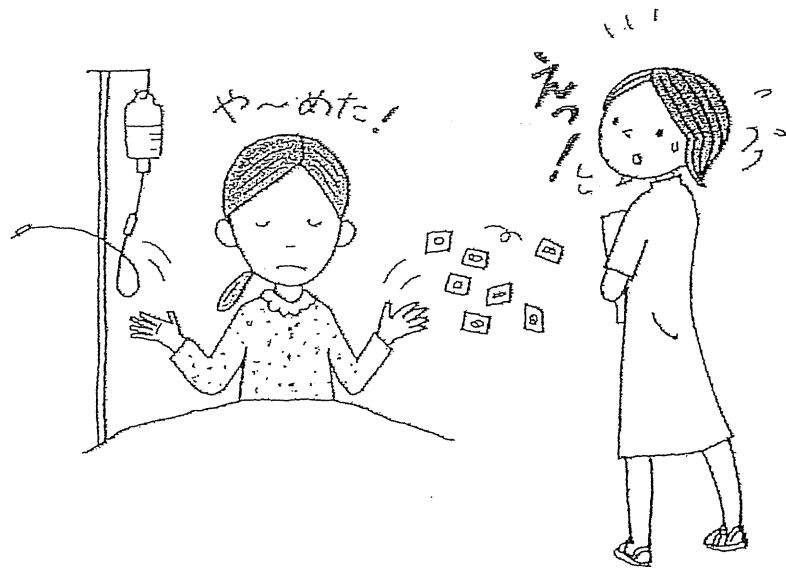
患者さんが「治療を受けたくない」と 言っています。

● 治療は受けなければならないもの？

- 受診する患者さんは、たいてい「治療を受けたい・受けなければ」と思って病院に来られています。
- なので、医療者は「患者さんは治療を受けたいと思っている」と当たり前のようを考えがちです。
- ですので、ふいに患者さんから「治療を受けたくない」と言われると、どうしたらよいのかびっくりしてしまいます。

● 治療を受けないのも患者の権利？

- 「治療を受けたくない」と患者さんが漏らすのはたいてい親身に感じる看護師さんです。思いを打ち明けられた看護師さんは困ってしまいます。
- 年配の医師にたずねると、「治療を受けないのも患者の権利だよ。受けたくないものを受けさせることもできないし、受けないのも患者の人生」との醒めた返事。
- 「たしかに、人生を決めるのは患者さんだけれども、そのままでもいいのかな～」とひっかかってしまう気持ちも出てきます。
- 患者さんから「治療を受けたくない」との思いを告げられたとき、私たちはどのようにしたらよいのでしょうか？



※確実に治療できるときに、手術を拒否したり、抗がん剤治療を断ったりする場合には、「受けたほうがいいから、楽になるから」と医療者は治療を受けることを強く勧めたくなります。

※また、緩和ケアの場合を考えてみましょう。積極的な治療が終わって、痛みが続いている場合、患者さんから「痛みが辛いから、もう何の治療もいらない」と言われたらあなたはどのように感じますか。「痛みが取れば、少し楽になるから、それまで待って」と伝えるでしょうか。

※あるいは、同じ緩和ケアで患者さんがうつ病の場合ではいかがでしょうか。「もう体も動かなくなっていました。治療にも高額のお金を使っています。貯金も崩してしまいました。家族には迷惑ばかりかけています。生きている意味がありません。もう止めて静かに死なせてください」と言われたらどうでしょうか。

※これってうつ病の症状でしょうか？あるいはスピリチュアルペイン

といわれるような問題でしょうか？

- ※このように、治療を断るといってもさまざまな場面が考えられそうです。

●心のケアはとても複雑

- ※患者さんのちょっとした一言を取り上げて考えるにしても、その一言が出てきた背景を一つずつ丁寧に考えていかなければならないようです。
- ※たとえば、すぐに思いつくだけでも、
 - ・治療を怖がっている場合
 - ・長引く治療に疲れてしまった場合
 - ・体調が優れない場合
 - ・意欲をなくしてしまった場合
 - ・家族の負担を気にしている場合
 - ・担当医にうまく希望が伝わらない場合
 - ・医療費のことをひどく気にしている場合
 などなど、まだまだたくさん出てきそうです。

●苦痛の中身を考えます

- ※このように、がん患者さんを悩ませる苦痛というものは、幅広くあります。
- ※本当にいろいろな苦痛が重なりますので、一度大きく整理をしてみます。
- ※整理の仕方也有很多とあります。ここでは、確実に症状を見つけて、確実に対応することを目標に、症状を拾い上げていくことを考えてみます。

- ④ 患者さんが「つらい」とか「もう治療を受けたくない」と話された場合にどのような問題を頭に浮かべてたずねますか？
- ⑤ まず、最初に浮かぶものに、もとの疾患に関する身体症状が考えられます。例えば、痛みや倦怠感、呼吸困難感がすぐに思い浮かびます。
- ⑥ さらに、治療に伴う痛みや倦怠感などの不快感も想像できますね。
- ⑦ どちらも、身体の症状自体が苦痛ですし、さらにその苦痛から当たり前前にできることができなくなった、あるいはできなくなる怖れも苦痛につながると思えます。
- ⑧ また、身体の症状については、かなりの部分「薬」という対応方法があります。薬がどのような方にどれくらい効くのか、ある程度の見通しを持って立ち向かうことができます。それだけ確実に対応できる症状でもあるわけです。

Point ▶ まず、どのような場合も身体の症状を考えましょう。

次に精神症状を考えます

- ⑨ 身体症状の次に考えていくのは、精神症状です。
- ⑩ ここで注意をしたいのは、まず身体の症状の一部として出てきている精神症状を取り上げる点です。
- ⑪ 精神症状というと、みな「心のケア」ということで、傾聴したりカウンセリングで対応するイメージがあるかもしれませんが。
- ⑫ しかし、精神症状のなかには、たとえばせん妄のように、身体への過重な負荷から出てくる症状もあります。このような場合には、薬を使って身体への負荷を減らすように対応することができます。