

表1 各精神刺激薬のデータ

	経口での 生体利用率	最高血中濃度に 達するまでの時間	血清半減期	コメント
dextroamphetamine	データなし	2~4時間	7~17時間	複数の経路, 50%以下は 代謝されずに腎から排泄
methylphenidate	30%	1~3時間	2時間	CYP関与せず
modafinil	40%以上	1.5~3時間	l-modafinil 10~16時間 d-modafinil 3時間	CYP3A4
pemoline	データなし		約12時間	

現に時間を要するとも言われている。

重篤な肝機能障害に対する懸念が報告されたことから、pemolineは米国や英国では2005年に販売中止になった。そのため、pemolineに関する臨床報告は古いものに限られ、新しい知見は乏しい。

V. 抑うつ症状への精神刺激薬の使用

抑うつ症状はがん患者の25~30%に認められる主要な身体・精神症状である。がんに伴う身体・精神症状について、予後6ヵ月から身体・精神症状の出現頻度・重症度を追跡した報告では、抑うつ症状の出現頻度は、予後26週から予後2週まで若干の上昇傾向はあるものの25~30%であった²⁶⁾。

VI. 終末期のうつ病治療の必要性

がん治療においてうつ病が問題となる点は、うつ病自体がQOL低下を招くことである。希死念慮を持った終末期患者は、希死念慮を持たない患者より8倍うつ病の有病率が高い²⁷⁾。

VII. 抗うつ薬による薬物療法の限界

がん患者に対しても身体疾患に合併したうつ病への治療と同様に、抗うつ薬による治療が有効である。しかし、抗うつ薬による薬物療法は、薬物の作用発現までに2~4週間、最大効果を得るまでに6~8週間かかる。予後が数ヵ月と推定される患者の場合には、抗うつ薬の効果が現れるまで

待つことができる。しかし、臨床上也問題となる終末期患者の場合には、抗うつ薬の作用発現を待てない場合が多い。

VIII. 精神刺激薬の使用

一般には、精神刺激薬 methylphenidate の即効性に期待して、抗うつ薬と精神刺激薬を同時に開始し、抗うつ薬の効果が発現するまでの2、3週間の間の症状緩和を図ることを目的に使用する。

一方、精神刺激薬をがん患者の抑うつ症状軽減を目的に、単剤で使用するが行われてきたが、この臨床効果を支持する根拠は乏しく、過去の症例報告と小規模なオープン試験に依る。また、精神刺激薬の単剤治療は、非がん患者のうつ病治療においてもその治療有効性は示されていない^{12,17)}。

代表的なオープン試験を紹介する。初期のオープン試験では26名のがん患者に対して methylphenidate を投与し、多くの患者が投与に反応したとの報告がある²¹⁾。1980年代には30名のがん患者に投与をし、75%以上に抑うつ症状の改善が認められた¹⁷⁾。また、抗がん治療中の入院患者で抑うつ症状を呈した59名のがん患者に対して、dextroamphetamine あるいは methylphenidate を投与した結果を後方視的に解析した研究では、73%の患者に治療開始から2日目までに抑うつ症状の改善が認められている⁹⁾。1990年代には、26名のがん患者に抗がん治療中のがん患者に対して methylphenidate (平均17.7mg/日) 投与したところ、Clinical

表2 精神刺激薬の有効性に関する知見²⁴⁾

期間	精神刺激薬の使用法	比較	結果・効果量
短期	単剤	精神刺激薬 vs プラセボ	有効 -0.87 [-1.40, -0.33]
		Modafinil vs プラセボ	不明
	抗うつ薬に上乗せ	精神刺激薬 vs プラセボ	有意差なし -1.60 [-5.96, 2.76]
		Modafinil vs プラセボ	有意差なし -0.09 [-1.07, 0.89]
中期	単剤	精神刺激薬 vs プラセボ	不明
		Modafinil vs プラセボ	有意差なし -2.7 [-7.76, 2.36]
	抗うつ薬に上乗せ	精神刺激薬 vs プラセボ	不明
		Modafinil vs プラセボ	有意差なし -0.80 [-1.88, 0.28]

Global Impression にて46%の患者が薬物療法に反応した²⁷⁾。またその研究では、予後6週を切ると、反応率が著しく低下したとも報告している。

これらの研究をふまえて Masand はレビューを行い、終末期がん患者の80%が methylphenidate により抑うつ症状が軽減すること、忍容性も高く、有害事象の発現率は20%以下であったとまとめている²⁸⁾。

がん患者に限らない一般のうつ病患者への有効性に関しては、Candy らが過去13の報告をまとめたメタアナリシスがある²⁹⁾。その中で精神刺激薬とプラセボとのメタアナリシスを行い、3つの短期介入試験の結果から精神刺激薬はプラセボと比較して短期的には有意な抑うつ症状の軽減を認めている (effect size: -0.87 [-1.40, -0.33]) もの、長期的な有効性は示されなかった (表2)²⁹⁾。

IX. 倦怠感 (表3)

がんに関連する倦怠感とは「がんや抗がん治療に関連する持続する主観的な疲労感であり、日常生活機能を障害するもの」であり、睡眠や休息では改善しない³⁰⁾。倦怠感とはがん性疼痛以上に患者の日常生活機能に影響を与える。自己申告式の調査ではがん患者の約90%ががんに関連する倦怠感を自覚し、倦怠感のために日常生活が送れなかった³¹⁾。

倦怠感を自覚する患者の多くは進行期であるが、長期サバイバー (治療が終了し経過を観察中の患者) の30%も自覚している³²⁾。倦怠感とは化学療法や放射線治療とも関連し、QOL に直結する

重要な課題である。

倦怠感の原因は多彩であり、明らかな病態はいまだ解明されていない。しかし乳がん患者を対象とした研究から、倦怠感の背景には免疫機能の調整不全と hypothalamic-pituitary-adrenal 系の機能不全が関係していると考えられている³³⁾。薬物治療だけではなくさまざまな環境調整を含めた複合的な対応が必要となる。

倦怠感に対する薬物療法は、数多くの薬剤に対して検討がなされてきた。化学療法に関連する貧血による倦怠感に対しては、エリスロポエチンなど増血剤の有効性が示されている。

原因が明らかでない倦怠感に対しては、methylphenidate と modafinil を中心に、倦怠感の軽減を目指したオープン試験が行われ、有効性が報告されてきた。これらの先行研究を受けて、Bruera らは methylphenidate 5mg (最大1日20mgまで) を用いたプラセボ対照無作為化比較試験を実施したが有効性を示せなかった³⁴⁾。その原因として、methylphenidate の d 体と l 体との効果の差がある可能性が指摘され、再度 d-methylphenidate を主材とする徐放剤 (コンサータ[®]) を用いた第Ⅲ相試験が行われたが、有効性は示されないでいる³⁵⁾。Peuckmann らは、がんと非がん患者を対象とした研究のメタアナリシスを行い、modafinil に関しては有用な可能性があるとは指摘しつつも、緩和ケア領域における倦怠感に対して、推奨できる薬剤はないと結論づけている³⁶⁾。

精神刺激薬ではないが、倦怠感に対する donepezil の有効性も検討されている。現在のところ、明らかな有意差は示されていないが、投与量等の

表3 倦怠感に対する精神刺激薬と donepezil の知見

薬剤・著者 (報告年)	対象	デザイン	介入内容	結果	備考
methylphenidate					
Sharhill(2001)	進行がん11名	オープン試験	10mg 1日2回	11名中9名で、倦怠感が軽減、眠気や疼痛の改善	半数の患者に不眠や焦燥感、食欲不振、悪心、嘔吐などの有害事象が出現
Sugawara(2002)	進行がん16名	オープン試験	5~30mg/日	倦怠感の軽減	16名中2名が不眠で脱落
Schwartz(2002)	インターフェロン治療中のメラノーマ患者12名	オープン試験	運動療法と20mg/日	倦怠感尺度の低下	運動療法の影響か methylphenidate の影響かは不明
Bruera(2003)	進行がん患者30名	オープン試験	患者の自覚症状に応じて5mgを2時間ごと、最大1日4回まで	倦怠感と抑うつ症状の軽減	
Lower(2005)	化学療法から2ヵ月後のがん患者152名	第Ⅲ相 無作為化比較試験	d-methylphenidate 10~50mg/日	倦怠感の軽減に有意差なし	
Hanna(2006)	6ヵ月以上5年未満の経過観察中乳がん患者37名	第Ⅱ相	5mg, 1日2回	54%の患者でBrief Fatigue Inventory (BFI) のスコアで2点以上低下	16%が有害事象で脱落
Bruera(2006)	進行がん患者105名	プラセボ対照 無作為化比較試験	患者の自覚症状に応じて5mgを2時間ごと、最大1日4回まで	介入群、プラセボ群ともにFACT-F, ESASスコアは改善、両者に有意差なし	
Roth(2006)	前立腺がん患者29名	第Ⅲ相 無作為化比較試験		介入群で73%の完遂、プラセボ群の23%で倦怠感の軽減	著しいプラセボ効果あり
Butler(2007)	放射線治療を受けた原発・転移性脳腫瘍患者68名	無作為化比較試験	d-methylphenidate 30mg/日	methylphenidate の予防的投与は倦怠感やQOLの軽減に効果なし	対照は均一である点が指摘される。Methylphenidate は倦怠感が出現してからの使用が推奨される
Mar Fan(2008)	補助化学療法施行中の乳がん患者57名	無作為化比較試験	d-methylphenidate 10mgまでを1日2回	FACT-Fで有意差なし	methylphenidate 群で脱落が多い
Amanda(2010)	進行がん患者148名	第Ⅲ相 無作為化比較試験	long-acting methylphenidate 54mg/日	BFIで有意差なし	サブ解析で病期が進行した群では改善を認めた
Modafinil					
Morrow(2005)	治療後2年経過した乳がん患者51名	オープン試験	200mg/日	86%に倦怠感の軽減を認めた	
Kaleita(2006)	脳腫瘍患者30名	オープン試験	225mg/日	倦怠感尺度の平均値で8, 12週で軽減	
donepezil					
Bruera(2003)	がん患者27名	オープン試験	5mg/日 7日間	完遂した20名すべてで倦怠感の改善	
Shaw(2006)	脳転移患者34名	オープン試験	5mg/日 24週間	POMSの倦怠感尺度が有意に改善	
Bruera(2007)	進行がん患者103名	無作為化比較試験	5mg/日 7日間	倦怠感に有意差なし	donepezil 群、プラセボ群どちらでも眠気の軽減効果があった。続けて行ったオープン試験では、donepezil 群で倦怠感の軽減効果が持続した
dextroamphetamine					
Auret(2009)	進行がん患者70名	プラセボ対照 無作為化比較試験	10mg 1日2回	BFIスコアで有意差なし	実薬群の反応率: 7/21
methylphenidate, pemoline					
Breitbart(2001)	HIV患者104名	プラセボ対照 無作為化比較試験	methylphenidate 60mg/日または pemoline 150mg	Piper Fatigue Scale, VASで精神刺激薬群で有意に改善	methylphenidate 群で41%が反応、pemoline 群で36%が反応(プラセボ群では15%)

FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue, ESAS: Edmonton Symptom Assessment System, POMS: Profile of Mood States, VAS: Visual Analog Scale

詳細な評価が待たれる。

X. 認知機能障害

抑うつ症状、倦怠感とは別に、抗がん治療後に微細な認知機能障害が生じる可能性が指摘されている。

がん薬物療法に関連すると考えられる認知機能障害は「chemo-brain」と呼ばれる²⁹⁾。認知機能障害は微細ではあるものの、言語性記憶や視覚性記憶、精神運動速度の低下、実行機能の低下など多岐にわたる²⁹⁾。

この認知機能障害に対して、とくに小児がんのサバイバーを対象に認知機能の改善を目指して精神刺激薬が使われている²⁹⁾。しかし、成人の固形がんを対象とした第Ⅲ相試験では、methylphenidateの有効性を示すことはできていない¹⁹⁾。一方、modafinilは抗がん治療中の記憶力や注意力を改善するとの報告がある¹⁹⁾。これらの結果は、進行がん患者28名を対象としたプラセボ対照のクロスオーバー試験においてmodafinil 200mg投与群で改善が認められている。また同時に抑うつ症状の改善も認められたという¹⁹⁾。

XI. 臨床での実際

終末期がん患者の抑うつ症状は、不快な気分と同時に精神運動速度の低下やマイルドな認知機能障害を伴うことが多い。精神刺激薬はそれらの症状の全般的な改善を目的に使用する。

海外ではdextroamphetamineやmethylphenidateを朝と昼の2回に分けて投薬する。数日をかけて徐々に漸増し、過度の刺激症状や不安、不眠が生じないことを確認しつつ漸増する。しかし、わが国では処方制限が行われ、用いられることはない。

わが国において投薬可能なのはpemolineの投与のみである。海外では18.75mgを1日2回から開始し漸増し、75~112mg/日を目標とする文献があるが、販売中止になっており新しい知見はない。わが国におけるpemolineの使用経験の報告も限られているが、オピオイドによる眠気対策

を中心に、10~20mg/日より開始をし、有害事象のないことを確認の上、最大50~60mg/日の範囲で日常臨床では用いた学会報告が多い。Methylphenidateのように、投与直後から現れるような即効性はない。3~7日続けて症状の改善が認められれば、10~20mgずつ漸増、あるいは維持をする。終末期の場合は疼痛の合併も多く、必然的に多剤併用になる。内服だけでも負担になることが多いため、予後1ヵ月を切る症例では増量は正直なところ難しい。

Pemolineの有害事象には肝機能障害があり、2週間ごとに定期的な肝機能の確認を行うことが望ましい。

Pemolineの使用に際して、臨床上問題となる点は不眠が生じやすい点である。文献上は不眠は5~10%に出現するとの記載があるが、がん患者の場合にはもともと不眠の合併が多く、睡眠覚醒リズムの障害が生じやすい。不眠が倦怠感を引き苦痛と訴える患者も多いため、症状緩和とできること、できないことを的確にアセスメントしたのち、患者の希望に合わせて対症療法を選択する。一般に患者は夜間の苦痛の軽減と睡眠の確保を望むことが多いため、必然的に精神刺激薬は中止とする。

他の有害事象として不安の増悪や過覚醒があり、不安を伴った場合には使いつらい。

XII. おわりに

終末期がん患者における精神刺激薬の使用に関する現状をまとめた。Methylphenidateやmodafinilの使用を巡って、わが国と海外とのギャップは大きい。現状ではmethylphenidateを再び使用することは困難であり、またpemolineの新しい知見を得ることも期待しづらい。

がん患者の抑うつ症状や倦怠感を緩和することは、終末期がん患者のQOL向上に直結する問題である。Modafinilやdonepezilなどの新規治療法の検討が必要である。

文 献

- 1) Baker, F., Denniston, M., Smith, T. et al.: Adult

- cancer survivors: how are they faring? *Cancer*, 104(11 Suppl.): 2565-2576, 2005.
- 2) Bower, J.E.: Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav. Immun.*, 21: 863-871, 2007.
 - 3) Bruera, E., Valero, V., Driver, L. et al.: Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 24: 2073-2078, 2006.
 - 4) Bukberg, J., Penman, D. and Holland, J.C.: Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom. Med.*, 46: 199-212, 1984.
 - 5) Candy, M., Jones, L., Williams, R. et al.: Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD006722, 2008.
 - 6) Challman, T.D. and Lipsky, J.J.: Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin. Proc.*, 75: 711-721, 2000.
 - 7) Chochinov, H.M., Wilson, K.G., Enns, M. et al.: Desire for death in the terminally ill. *Am. J. Psychiatry*, 152: 1185-1191, 1995.
 - 8) Curt, G.A., Breitbart, W., Cella, D. et al.: Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*, 5: 353-360, 2000.
 - 9) Curt, G.A.: The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2. *Oncologist*, 5(Suppl.2): 9-12, 2000.
 - 10) Dein, S. and George, R.: The use of psychostimulants by palliative care consultants in the UK: a retrospective telephone survey. *Palliat. Med.*, 16: 167-168, 2002.
 - 11) DeVane, C.L., Markowitz, J.S., Carson, S.W. et al.: Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate in CYP2D6 extensive and poor metabolizers. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20: 347-349, 2000.
 - 12) Fernandez, F., Adams, F., Holmes, V.F. et al.: Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. An alternative to standard antidepressants. *Psychosomatics*, 28: 455-461, 1987.
 - 13) Ferraro, L., Antonelli, T., Tanganelli, S. et al.: The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABAA receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*, 20: 346-356, 1999.
 - 14) Kohli, S., Fisher, S.G., Tra, Y. et al.: The Effect of Modafinil on Cognitive Function in Breast Cancer Survivors. *Cancer*, 115: 2605-2616, 2009.
 - 15) Lower, E., Fleishman, S., Cooper, A. et al.: A phase III, randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and "chemobrain" in adult cancer patients (ASCO meeting abstract). *J. Clin. Oncol.*, 23(16 suppl.), 2005.
 - 16) Lundorff, L.E., Jonsson, B.H. and Sjogren, P.: Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliat. Med.*, 23: 731-738, 2009.
 - 17) Macleod, A.D.: Methylphenidate in terminal depression. *J. Pain Symptom Manage.*, 16: 193-198, 1998.
 - 18) Mock, V.: Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*, 92(6 Suppl.): 1699-1707, 2001.
 - 19) Moraska, A.R., Sood, A., Dakhil, S.R. et al.: Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J. Clin. Oncol.*, 28: 3673-3679, 2010.
 - 20) 中込和幸: 精神科における刺激薬. 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編: 臨床精神神経薬理学テキスト改訂第2版. 星和書店. 東京, p.301-306, 2008.
 - 21) Nathanson, A.L.: Clinical evaluation of Ritalin. *Dis. Nerv. Syst.*, 17: 392-396, 1956.
 - 22) Olin, J. and Masand, P.: Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*, 37: 57-62, 1996.
 - 23) 大谷恭平, 小川朝生, 内富庸介: サバイバーにおける認知機能障害. *腫瘍内科*, 5: 202-210, 1997.
 - 24) Peuckmann, V., Elsner, F., Krumm, N. et al.: Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD006788, 2010.
 - 25) Scammell, T.E., Estabrooke, I.V., McCarthy, M.T. et al.: Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J. Neurosci.*, 20: 8620-8628, 2000.
 - 26) Seow, H., Barbera, L., Sutradher, R. et al.: Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J. Clin. Oncol.*, 29: 1151-1158,

- 2011.
- 27) 鈴木利人: 中枢刺激薬. 精神科治療学, 22 (増刊号); 260-263, 2007.
- 28) Thompson, S.J., Leigh, L., Christensen, R. et al.: Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. J. Clin. Oncol., 19; 1802-1808, 2001.
- 29) Vardy, J., Wefel, J.S., Ahles, T. et al.: Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. Ann. Oncol., 19; 623-629, 2008.
- 30) Vogelzang, N.J., Breitbart, W., Cella, D. et al.: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin. Hematol., 34(3 Suppl2); 4-12, 1997.

第8回(2011年)「精神科治療学賞」のお知らせ

精神科治療学では2011年(第26巻)に掲載される研究報告, 臨床経験, 総説の中から原則として最優秀賞1編, 優秀賞1~3編を選び, 第8回「精神科治療学賞」を贈ります。本誌編集委員会が選考します。選考にあたっては原著性を重視します。2012年3月に本誌上にて発表する予定です。受賞者には授賞式にて正賞(賞状)と副賞(賞金)が贈られ, 編集委員と懇談いただけます。皆様のご投稿をお待ちしております。

最優秀賞…1編

- ・正賞(賞状)
- ・副賞①(賞金20万円)
- ・副賞②(「精神科治療学」1年分進呈)

優秀賞…1~3編

- ・正賞(賞状)
- ・副賞(賞金10万円)

「精神科治療学」編集委員会
株式会社 星和書店

化学療法の中止を伝える際の コミュニケーションとその後の かわり

SHAREを用いた 化学療法中止の伝え方

国立がん研究センター東病院
臨床開発センター 精神腫瘍学開発部
心理社会科学室長

小川朝生



おがわ あさお ●1999年大阪大学医学部医学科卒業。2004年国立病院機構大阪医療センター神経科医員。2007年国立がんセンター東病院精神腫瘍科医員。2009年同院臨床開発センター精神腫瘍学開発部心理社会科学室長。日本サイコオンコロジー学会理事。

がん対策基本法が施行され、患者・家族の精神・心理的苦痛への配慮が強く求められるようになった。さらにはがん対策推進基本計画においては、告知などのコミュニケーションに関する配慮の必要性が取り上げられている。その基本計画に基づき、我が国のがん患者・家族の意向に沿ったコミュニケーション・スキルが組み立てられ、実際に技術研修会が開かれるまでになった。

本稿では、我が国の患者の意向に基づいて組み立てられたコミュニケーション・スキル：SHAREプロトコールについて紹介したい。

Bad Newsの伝え方と患者の不安

がん医療においては、がんの告知に始まり、治療方針の選択や再発の告知、積極的な抗がん治療の中止など生命や生活に直結する重要な場面がある。各々の場面において患者—医師間の円滑な意思疎通を図り、患者から必要な情報を得て、適切な情報を伝達するためには、患者の感情に配慮した情報の共有が必要になる。このようながんの診断告知や治療の中止の決定などはBad News（悪い知らせ）と呼ばれ、「患者の将来への見通しを根底から否定的に変えてしまう知らせ」と定義されている。悪い知らせを受けることは、受け手である患者に苦痛を強いるが、同時に送り手の医療者側にとっても非常な心理的苦痛を伴う。

がん医療において特に配慮が必要な理由

がん医療では、「悪い知らせ」を伝える場面は、今後の治療方針を決めるなど生活や生命に直結する場面である。そのため、患者に与える負荷を少しでも減らし、患者の意思決定を尊重するためにも、どのようにして「悪い知らせ」を伝えるかというコミュニケーションの問題が議論されるようになった。

がん医療において、Bad Newsを伝えることへの配慮の必要性が強調される理由に、がん患者には抑うつ状態の合併率が高いことがある。が

ん患者においては、抑うつ状態（大うつ病、適応障害）の有症率は10～40%にのぼり、他の疾患よりも高い。そして、その抑うつ状態は告知後にさらに高まるのが問題とされている。抑うつ状態と密接に関連する自殺行動は、告知後3～5カ月に限ると健常人と比べて4倍にもものぼる。**患者の理解や適応を促すためには、告知に当たり患者の認識に配慮した適切な伝え方、良好なコミュニケーションが不可欠である。**

また、抑うつ状態以外にも問題がある。患者は医師より「悪い知らせ」を伝えられると、動揺と大きな衝撃を受ける。中には、「頭の中が真っ白になった」とか「主治医と何を話したのか全く覚えていない」など、患者がその時のことを振り返ることも困難な場合もある。患者の一部には、告知の体験が非常に侵襲的な体験となり、後々になっても告知の場面が勝手に思い出され無力感にさいなまれるような、フラッシュバック様の症状を呈することもある。このようなストレス反応が生じることで、治療後の社会復帰を妨げるリスクもある。**社会適応の悪化を予防するためにも、告知場面における適切な配慮が望まれる。**

コミュニケーション・スキル:SHARE

患者の意向に沿ったコミュニケーションを実践するためには、どのような介入が必要であろうか。

まず、効果的なコミュニケーションを図るためのスキルは、単に臨床経験を重ねるだけでは向上しないことが示されている。つまり、単に経験が長いからといって必ずしもコミュニケーションがとれる、ということではない。

一方、コミュニケーション・スキルは教育によって向上することが示されるようになった。その結果、がん医療に携わる医療者のコミュニケーション・スキルへの教育プログラ

ムが望まれるようになった。欧米においては、がん専門医を対象としたコミュニケーション・スキル・トレーニングが開発され、ロールプレイを中心に共感的な対応を含めたスキルの習得を目指して実施されている。

効果的なコミュニケーションを図るためには、患者の意向を十分に検討する必要がある。また、コミュニケーションに対する意向には文化差がある。日本においては、日本の患者の意向に沿ったコミュニケーションが必要である。

そこで我々は、我が国のがん患者が悪い知らせを伝えられる際に、医師に対してどのようなコミュニケーションを望んでいるのかを面接調査で検討した。その結果、患者の意向として「Supportive environment (支持的な場の設定)」「How to deliver the bad news (悪い知らせの伝え方)」「Additional information (付加的情報)」「Reassurance and Emotional support (安心感と情緒的サポート)」の4つのカテゴリーが抽出された。明らかになった意向を基に、我が国の臨床に沿ったコミュニケーション・スキル・トレーニング:SHAREプログラムを開発し、がん専門医を対象に研修プログラムを実施している(表)。現在、厚生労働省の委託事業として、日本サイコロジ学会協力の下、毎年全国各地で研修会を開催している。

SHAREを用いた伝え方の実際

では、SHAREを用いたコミュニケーションとはどのようなものだろうか。ここで、具体的なイメージをつかんでもらうために、事例を紹介する。

●SHAREを使った事例

60代、男性、非小細胞肺癌、肺転移・骨転移全身状態が悪化したため、抗がん治療の中止を提案する。

表 SHAREプロトコルを面談の順番に沿って並べたもの

起	面談までに準備する ・事前に重要な面談であることを伝えておく ・家族の同席を促す ・プライバシーが保たれた部屋、十分な時間を確保する ・面談の中断を避ける ・身だしなみや時間遵守など基本的態度に留意する
	面談を開始する ・面談の始めからいきなり悪い知らせを伝えない ・現実とのギャップの埋め方の戦略を立てる ・聴くスキルを使用して患者の気がかりを聞く ・経過を振り返り病気の認識を確認する ・気持ちを和らげる言葉をかける ・家族にも同様に配慮する
承	悪い知らせを伝える ・心の準備のための言葉をかける ・分かりやすく明確に伝える ・感情を受け止め、気持ちをいたわる ・写真や検査データを用いる、紙に書く ・患者の理解度を確認し、速すぎないか尋ねる ・質問や相談があるかどうか尋ねる
転	治療を含め今後のことについて話し合う ・標準治療、取り得る選択肢について説明する ・がんの治る見込みを伝える ・患者が希望を持てる情報も伝える ・推奨する治療法を伝える ・セカンドオピニオンについて説明する ・患者の日常生活や仕事について話し合う
結	面談をまとめる ・要点をまとめる ・説明に用いた紙を渡す ・責任を持って診療に当たること、見捨てないことを伝える ・患者の気持ちを支える言葉をかける

医師：だるさに参っているように見えますが、お体の調子はいかがでしょう？

[RE：相手を気遣う]

患者：最近は大さもひどくて、1日中横になっています。食事も摂れたとは言えないですね。

医師：食事が摂れないのはつらいですね。

[RE：共感を示す]

患者：本当にどうにもなりませんね。休んでいるのにどうしてよくなるのでしょうか？

医師：十分休んでいるのにだるさがとれないことを心配されるのももったもです。今日は、先日行っただるさの原因を探るための検査の結果をお伝えにきたのですがよろしいでしょうか？ [RE：重要な話を伝える間に患者に準備を促す]

患者：ええ、良い結果を聞きたいものですが、どうにもなりませんかね。

医師：結果はよくないだろう、と思われるのですね。 [H：患者の病状の認識を確認する]

患者：ええ…、どうにもよく思える徴候もありませんしね。

医師：そうですね。本当に頑張って一緒に治療を続けてきましたよね。こんなに頑張ってきたのに、よかったと思えるものが

ないなあ、と感じられるのですね。 [RE：今までの過程を確認する、共感を示す]

患者：そうです。なかなか思いどおりにはいきません。

医師：そうですね。思いが一つでも叶えられればよいのですが…。今日は大事な話をしなければならぬと思ってこちらに寄りました。お話しさせていただいてもよろしいでしょうか？ [RE：準備をさせる]

患者：はい…。

医師：だるさの原因を調べるために、胸とおなかのCTを撮りました。CTの結果ですが、申し上げにくいのですが、残念なことに腫瘍が胸やリンパ、肝臓で大きくなっていることが分かりました。いろいろな医師が集まって検討したのですが、おそらく腫瘍が大きくなったことでだるさがひどくなったのだらうと判断しています。

患者：そうですか。もう今の抗がん剤は効かなくなったということですか？

医師：はい。残念ながらそのように考えざるを得ません…。 (沈黙)

患者：では、もうだめということですか。

医師：もうだめ、とおっしゃいますと？

[RE：気がかりを尋ねる]

患者：抗がん剤が効かなければもうどうにも
ならない，ということですね。

医師：もうどうにもならない，と思われてい
るのですね。ここが心配だとかこれが不安
だと感じることはありませんか？ [RE：気
がかりを尋ねる]

患者：いや，ここまで頑張ってきたのに家族
にどう伝えたらいいのか…。希望が持てる
ものはありますか？

医師：ご家族に迷惑をかけている，と悩まれ
ておられるのですね。ご家族に希望を持っ
ていただくために，次の治療をなんとかし
ていきたい，とそう考えておられるのです
ね。その次の治療のことなのですが，申し
上げにくいのですが，これ以上お勧めでき
る治療はないのが現状です。本当につらい
のですが…。 [H：明確に伝える，RE：心
の準備を促す]

患者：じゃあ，もう死ぬしかないのですか。

医師：ご家族を大事にしたいと思われるお気
持ちはよく分かります。できるだけ〇〇さ
さんの身体の調子を良い状態で保てるよう
にこれからも頑張っていきます。そのために，
体力を保ち，だるさをできるだけ取って，
身体が動かせるようにできることを続けて
いきたいと思っています。

患者：もう先は短いのですか？

医師：もう先は長くないとお考えですか？

[RE：気がかりを尋ねる]

患者：治療しなければ，すぐに悪くなってし
まいますよ。

医師：治療をしないとすぐに悪くなってしま
うと心配されているのですね。心配される
のももっともです。でも，今の身体のご様
子を見ると，数日とか1，2週間で急に体
力が落ちて何もできなくなったり，身体
の調子が急に崩れたりすることはないと考
えています。私たちもできることは必ずして，
体力を守っていききたいと思っています。

[RE：共感を示す]

患者：そうですか…。もう少し何とかかなりま
すかね。

医師：本当にびっくりされたと思います。私
たちはこれからも一緒に相談しながら進め
ていきたいと思っています。ですので，お
つらいこととは思いますが，ありのままを
お話ししました。心配なことは遠慮なく聞
いてください。これからも一緒に進めてい
きましょう。

H：悪い知らせの伝え方 RE：安心感と情緒的サポート

悪い知らせを伝える場面での 看護師のかかわり方

看護師の役割を3つの場面（①診察前，②
診察・面談中，③診察後）に分けてまとめて
みたい。

診察前

診察前には，可能であれば患者にかかわる
医療チームのメンバーによるカンファレンス
を開くことが望ましい。カンファレンスでは，
患者・家族の病状認識，悪い知らせを聞きた
いかどうかに関する患者の意向，患者の生活
に関する情報の共有を行う。患者の受ける衝
撃を予想する上で重要な点は，過去のうつ病
の既往がないかどうかである。

さらに，治療の選択肢とそれぞれのメリッ
ト・デメリット，現状での課題や予測される
問題点を整理してチームとしての方向性を確
認する。このプロセスにおいて，看護師は
チームの一員としてカンファレンスの場の設
定や進行などのコーディネートをを行い，患
者・家族の意向を踏まえた面談が行われるよ
うに準備をする役割も担う。

診察・面談中

面談には可能な限り同席する。悪い知らせ
を伝える面談場面は，患者にとっても医師に

とっても苦痛を伴う。看護師は、医師と患者・家族の両者から顔が見える位置に座り、必要な時にはうなずく、アイコンタクトをとるなど、リラックスして話し合えるように心がける。さらに、次の4点を行う。

- ・医師から情報開示が適切に行われているかを確認する。
- ・患者の表情や姿勢、話し方などを観察し、患者の理解は十分かどうか、疑問に思うことを聞いているかを確認する。
- ・患者・家族の理解、疑問が整理できるように適宜言葉かけを行い、患者が尋ねたい点について質問ができるようにする。
- ・患者の意向が医師に伝わっていない場合は、患者に代わって伝える。

診察後

悪い知らせを伝えられた後は、患者の状況を踏まえながらフォローをする。悪い知らせを伝えられた直後は、患者・家族ともに通常の心の状態を維持することは難しい。看護師は患者・家族の表情や反応などを観察し、適切なタイミングを見計らうことが必要である。

フォローアップでは、患者・家族の心情を慮りながら接する。最初の3、4日の衝撃を受けた直後は、説明を十分に理解する余裕がないことも多い。まずは動揺した気持ちへの対応が必要であり、傾聴をしつつ問題の整理を援助する。すぐに治療計画を説明しなければならない場合には、沈黙を十分に取つつ、患者の理解を確認しながら進める。

1週間ほどたつと、患者の適応が徐々に始まる。この時期を迎えると、患者は情報を整理して、自分が向き合うべき現実の問題に直面することができるようになる。健全な楽観的な見通しも持てるようになる。この見通しが持てるかどうかは、病期（初期か進行期か）よりも痛みや不眠、倦怠感など患者の実感によるところが大きい。この時期には、患者が

苦痛を感じていないかを確認することが大事である。患者は痛みを我慢したり、不眠・緊張を隠したりすることも多い。動揺したり、将来を悩んで眠れなくなったりすることは多くの患者が経験していることであること、「あなた1人が弱いと感じる必要はないこと」を伝えることが患者の助けになる。

患者に振り返る余裕が出てきたら、症状を自覚した頃から受診、診断を受けるまでの経緯を振り返りつつ、情報を整理する。患者の認識や意向、患者が間違っ理解していることはないか、疑問を感じている点はないかなどを家族と共に確認する。必要があれば患者・家族の意向を確認して、再度面談の場面を設定する。

また、継続的に心身の変化を見守る。例えば不安や不眠、食欲低下、気分の落ち込みが強くないかなどに注意する。2週間以上不眠や食欲不振が持続する場合や、日常生活への影響が大きく仕事や家事に支障を来している場合は、うつ病や適応障害を発症している可能性がある。精神科医や緩和ケアチームなど専門家への紹介を考える。さらに、患者・家族の様子や理解度、意向などは必ずカンファレンスで報告し、患者・家族への支援の方向性についてチームで話し合う。

おわりに

SHAREプロトコルの背景と使用例、および看護師のコミュニケーションへの支援について紹介した。コミュニケーションは患者との信頼関係を築く基本であり、どの場面でも求められるスキルである。今後の参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) 日本サイコオンコロジー学会、コミュニケーション技術研修会（CST）ファシリテーター養成講習会テキスト2.0版、2010。

がん患者における医療用麻薬および向精神薬の実態調査

鈴木真也^{*1}、川澄賢司¹、市田泰彦¹、藤澤大介²、小川朝生²、
渡邊好造¹、遠藤一司³、内富庸介²、和泉啓司郎¹

国立がん研究センター東病院薬剤部¹、精神腫瘍科²、明治薬科大学医薬品安全管理学³

Survey on Opioid and Psychotic Use by Cancer Patients

Shinya Suzuki^{*1}, Kenji Kawasumi¹, Yasuhiko Ichida¹, Daisuke Fujisawa²,
Asao Ogawa², Kozo Watanabe¹, Kazushi Endo³,
Yousuke Uchitomi² and Keishiro Izumi¹

Department of Pharmacy, National Cancer Center Hospital East¹,
Division of Psycho-Oncology National Cancer Center Hospital East²,
Drug Safety Management, Meiji Pharmaceutical University³

[Received December 14, 2010]
[Accepted May 9, 2011]

Few studies have been done on the use of opioids or psychotropic drugs by cancer patients in Japan. In view of this, we investigated patient records for a total of 2,044 patients, brought by themselves to our pharmacy between September 2009 and March 2010. Their median age was 67 (range 16–93) yrs, and there were 1,402 males (68.5%). The median number of prescriptions they brought with them was 4 (range: 0–23, median number of maintenance drugs = 3, median number of temporary acute therapy drugs = 0). One hundred and eighty seven patients (9.1%) had narcotic analgesic drugs other than codeine phosphate hydrate, and their median morphine-equivalent daily dose was 25mg (range 3.8–265). Six hundred and thirty four patients (31.0%) had psychotropic drugs. Among these drugs, hypnotics accounted for 17.6% (359/2044), anxiolytics 11.0% (224/2044), antipsychotics 7.4% (151/2044), antiepileptics 3.0% (61/2044), and antidepressants 2.3% (47/2044).

Our survey revealed that approximately 10% of cancer patients brought in narcotic analgesic drugs and approximately 30% of them had several psychotropics to be used as supportive medication in cancer treatment.

Key words — brought-in prescriptions, narcotic analgesic drugs, psychotropic drugs, cancer patients, patient adherence

緒言

近年、がん治療を始めとする各分野で治療の合併症、有害事象を減らす医療の最適化の試みが進められている。そのためには患者を合併症の評価や多剤併用の把握等の複数の視点から評価する包括的アセスメントが必要とされており、中でも入院患者の持参薬管理は薬剤師が関与する有用性が報告^{1,2)}され、求められている役割である。塩谷らの報告³⁾では、入院患者の8割が持参薬を有していた中の半分で何らかの問題点があったと指摘し、松原らは薬剤師が持参薬をチェックしたことで4.3%の問題が回避できたことを報告⁴⁾している。そのことから特にがん治療を行う患者の併用薬の把握は、ブレイクド(薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的患者ケアを実践して副作用、相互作用、治療効果不十分等の患者の不利益を回

避あるいは軽減すること)への貢献はもちろん、潜在的な薬物有害事象、薬物間相互作用、服薬アドヒアランス、医療経済等の観点から重要である^{2,3,5)}。

がん専門病院において担がん患者で精神科的対応が必要な患者が20–40%とされ、向精神薬による治療が必要とされており、薬剤師による併用薬の把握は、服薬アドヒアランスの向上、薬剤性せん妄等の有害事象のリスク評価、相互作用の問題がある薬剤の事前抽出等に大きく貢献する可能性がある。特に持参薬業務の利点は早期にチェックができるという点であるとされている²⁾。がん医療は抗がん剤や多くのハイリスク薬、医療用麻薬、向精神薬等を用いる頻度が高いため、特に緩和ケアの分野でどのような薬剤が使用され、何に気をつけるべきかについて事前に把握する必要がある。また、使用される薬剤がどのような変遷をしているかについての情報を把握することは、状況に合わせた薬剤業務を実施するために重要

* 千葉県柏市柏の薬6-5-1

であると考え、しかし、日本においては今までがん患者における医療用麻薬、向精神薬の使用状況のデータが示されていない。そのため、日本においてそれら薬剤の使用量に関する目安が存在しないのが現状である。国立がん研究センター東病院(以下、当院と略す)はがん治療を専門とすることから年間に入院するがん患者数が多い。また、当院はがん専門病院であるために循環器疾患、内分泌疾患、精神疾患等の疾患を継続して治療している患者は他の医療機関から処方された薬を併用することが多い。これらの理由からがん治療を行うにあたり、患者の併用している薬の把握は重要であるため、当院薬剤部は入院患者の持参薬を入院ごとに確認している。本研究は患者の持参薬を調査したが、これは患者が使用している薬剤は当院からの処方のみではなく、他院処方も含まれるため、患者の使用薬を把握するためには持参薬が最適な調査対象であることによる。今回、われわれはがん患者における医療用麻薬と向精神薬の使用状況を把握するために入院した患者の持参薬のデータを用いて調査を行った。

方 法

1. 対象

国立がん研究センター東病院に2009年10月1日から2010年3月31日までに入院した患者を対象とした。複数回入院している場合は、はじめに確認した内容を集計の対象とした。なお本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、国立がんセンターの倫理審査の手続きに従い、許可されたものであり、研究の倫理性は確保されている(研究課題番号【21-185】)。

2. 持参薬

本調査において、持参薬とは他の診療機関から処方された薬剤のみでなく、当院から処方された薬剤を含んだ患者が所持していたすべての薬剤を意味する。

3. 調査方法

当院は調剤室の窓口において入院時の患者の持参薬を確認し、電子カルテへ記録している。本研究は診療録および薬剤部の入院時持参薬確認資料を用いて後述する調査項目について後方視的に調査を行った。期間中に重複して入院した症例についてははじめに持参薬を確認した時点を持参薬として集計を実施した。なお、薬剤は常時内服の薬剤、頓服の薬剤に分けて数えた。

4. 調査項目

I. 期間内入院患者のうち、医療用麻薬を処方されている患者の割合および処方内容の内訳。II. 期間内入院患者のうち、向精神薬(睡眠導入薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、認知改善薬、気分安定薬)

を処方されている患者の割合および処方内容の内訳。

なお、当院では10%リン酸コデインを使用しており、医療用麻薬に該当するために調査対象に含めている。以下、リン酸コデインとは医療用麻薬に含まれる10%のものを指す。

結 果

1. 患者背景(表1)

調査期間中に当院薬剤部は入院予定であり持参薬を確認する予定であった3754件のうち2886件(76.9%)の持参薬を確認した。持参薬を確認できなかった理由としては、入院予定であったが入院日が変更となった場合、または入院時に使用していた薬剤がなかったために持参薬の確認が必要なかった場合が挙げられる。また、複数回入院している症例が多く、2回目以降の薬剤については患者が薬剤部窓口を経由せずに確認していない場合もあるために、今回は全件数の76.9%を調査するに至っている。

薬剤部が持参薬を確認した2886件は重複している患者も含まれているため、本研究では複数回入院している患者ははじめの持参薬を数えた。その結果、本研究における対象患者数は2044例となった。2044例の主な入院目的の内訳は手術1016例(49.7%)、化学療法668例(32.6%)、検査182例(8.9%)、緩和治療52例(2.5%)、放射線治療40例(1.9%)、その他86例(4.2%)であった。対象の年齢中央値は67歳(範囲:16-93歳)であり、頓服薬も含めた持参薬の中央値は4薬剤(範囲:0-23薬剤)であった(表1)。

2. 医療用麻薬(表2、図1)

医療用麻薬を持参していた症例は211例(10.3%)おり、リン酸コデインを除くとベース(常時内服する医療用麻薬)を持参していた症例は187例(9.1%)、レスキュー(頓服で内服する医療用麻薬)のみ持参している症例は88例(4.3%)

表1. 患者背景

患者数	N=2044	n
性別	男性	1402
	女性	642
年齢	中央値	67
	範囲[最小・最大]	[16-93]
入院目的	手術	1016
	化学療法	668
	検査	182
	緩和治療	52
	放射線	40
	その他	86
持参薬剤数	中央値	4
	範囲[最小・最大]	[0-23]
常時使用薬剤数	中央値	3
	範囲[最小・最大]	[0-17]
頓服薬剤数	中央値	0
	範囲[最小・最大]	[0-12]

であった。医療用麻薬の内訳としてレスキューはモルヒネ製剤(3.8%)、オキシコドン製剤(4.3%)と差はみられなかったが、ベースにおいてオキシコドン製剤(4.5%)はモルヒネ製剤(1.0%)に比較して高頻度に持参されていた。これは当院採用のオキシコドン製剤がオキシコンチン錠[®](塩野義製薬(株))、モルヒネ製剤がモルベス細粒[®](藤本製薬(株))と錠剤と粉薬の剤形の相違が大きく影響を与えているものと考えられる。

3. 向精神薬(表2, 図1)

向精神薬を持参していた症例は634例(31.0%)おり、その内訳は、睡眠導入薬359例(17.6%)、抗不安薬224例(11.0%)、抗精神病薬151例(7.4%)、抗てんかん薬61例(3.0%)、抗うつ薬47例(2.7%)、認知改善薬11例(0.5%)、気分安定薬2例(0.1%)であった。

睡眠導入薬は、非ベンゾジアゼピン系の薬剤であるゾピクロン(5.0%)およびゾルピデム(3.6%)が高頻度に処方されていたが、ベンゾジアゼピン系の薬剤であるプロチゾラム(4.4%)、トリアゾラム(2.0%)の持参頻度も高かった。抗不安薬はエチゾラム(4.7%)およびアルプラゾラム(3.0%)が主であり、抗精神病薬はがん治療におけるせん妄治療や睡眠薬として使用される非定型抗精神病薬のクエチアピン(1.2%)やリスペリドン(0.4%)、オランザピン(0.4%)に比較して、主に制吐薬として使用されているプロクロルペラジン(4.6%)が最も多かった。抗てんかん薬としては鎮痛補助薬としてのガバペンチン(1.3%)と、脳転移時による症候性てんかんに対するバルプロ酸(0.9%)が多かった。抗うつ薬としてはパロキセチン(0.6%)やフルボキサミン(0.4%)等の選択的セロトニン再取り込み阻害薬が主に持参されていたが、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン(0.3%)やアモキサピン(0.3%)が次に多く持参され、セルトラリン(0.1%)やミルナシプラミン(0.1%)、ミルタザピン(0.1%)などの比較的新しい薬剤に関する持参量は少ない傾向にあった。

表2. 医療用麻薬および向精神薬の内訳

	n	(%)
患者数 N=2044		
医療用麻薬持参患者数	211	(10.3)
コデイン除く医療用麻薬 使用患者数	187	(9.1)
レスキュー使用のみ の患者数	88	(4.3)
モルヒネ換算mg	25	
中央値		
範囲[最小-最大]	[3.8-265]	
向精神薬持参患者数	634	(31.0)
睡眠導入薬	359	(17.6)
抗不安薬	224	(11.0)
抗精神病薬	151	(7.4)
抗てんかん薬	61	(3.0)
抗うつ薬	47	(2.3)
認知改善薬(ドネペジル)	11	(0.5)
気分安定薬(リチウム)	2	(0.1)

考 察

がん治療においては医療用麻薬および向精神薬が頻用されている印象があるが、その実態はいままで明らかではなかった。本調査は、日本のがん専門施設において初めて医療用麻薬および向精神薬の持参状況を把握した。自宅での疼痛管理に医療用麻薬を使用していた症例は全体の1割、医療用麻薬の持参量のモルヒネ換算中央値は25mgであり、比較的少ない値であった。この理由としては、患者背景で示したように、対象患者の9割が手術、化学療法、検査もしくは放射線治療目的で入院しており、終末期の緩和的治療を受けている症例の比率が調査対象の中で少ないことが挙げられる。

本調査において、医療用麻薬の内訳はモルヒネ製剤およびオキシコドン製剤で構成されており、フェンタニルパッチの持参頻度が低かった。これは今回の対象患者に緩和的治療の患者が多くなかったことやフェンタニルパッチは初期の痛みのタイトレーションに使用するには困難であることを反映していると考えられる。

向精神薬に関しては、睡眠導入薬をはじめとして3割の患者が持参していた。薬剤アドヒアランスを高めるには薬物治療に対する適切な支援が必要であり、薬剤師は薬物治療の評価と治療の調整を行う職務⁹⁾であるため、その能力をがん治療においてさらに発揮することができる可能性がある。一般にがん患者の40%の人はなんらかの精神科診断がつき、精神医学的な専門的対応が必要といわれる。今回薬剤がこれだけ処方されていたことは、うつ病、適応障害、不眠症、せん妄等の治療がなされている症例が比較的多いことを確認したが、治療薬としての抗うつ薬等を持参している患者がわずか3%と少なかったことから、潜在的にはまだまだ見落とされている可能性がある。抗うつ薬について、本調査においては選択的セロトニン再取り込み阻害薬等の安全性の高い薬剤が多く処方されている傾向にあったが、出島らの報告⁹⁾のように、アミトリプチリン等の三環系抗うつ薬が依然、うつ病の治療目的もしくは鎮痛補助薬として使用されていることから、その有害事象のモニタリングをしなくてはならず、薬剤師の介入が求められる。

今回の調査において向精神薬は医療用麻薬の1割に比較して3割とより多く処方されていた。内容は患者教育やアドヒアランスの向上に注意が必要な薬剤¹⁰⁾である抗精神病薬、睡眠導入薬、抗不安薬が主であった。抗精神病薬はプロクロルペラジンが制吐薬として頻用されていることから、当院においても抗精神病薬と意識されずに処方されている傾向がある可能性が示唆される。睡眠導入薬が向精神薬の中で大部分の比率を占めていることも注目すべきであり、薬剤師は睡眠障害等の副作用により介入し、睡眠導入剤の適正使用を推進しなくてはならない。このように持参薬の内訳を検証すると薬剤師はがん治療のみならず、併用薬や支持療法で使われる可能性の

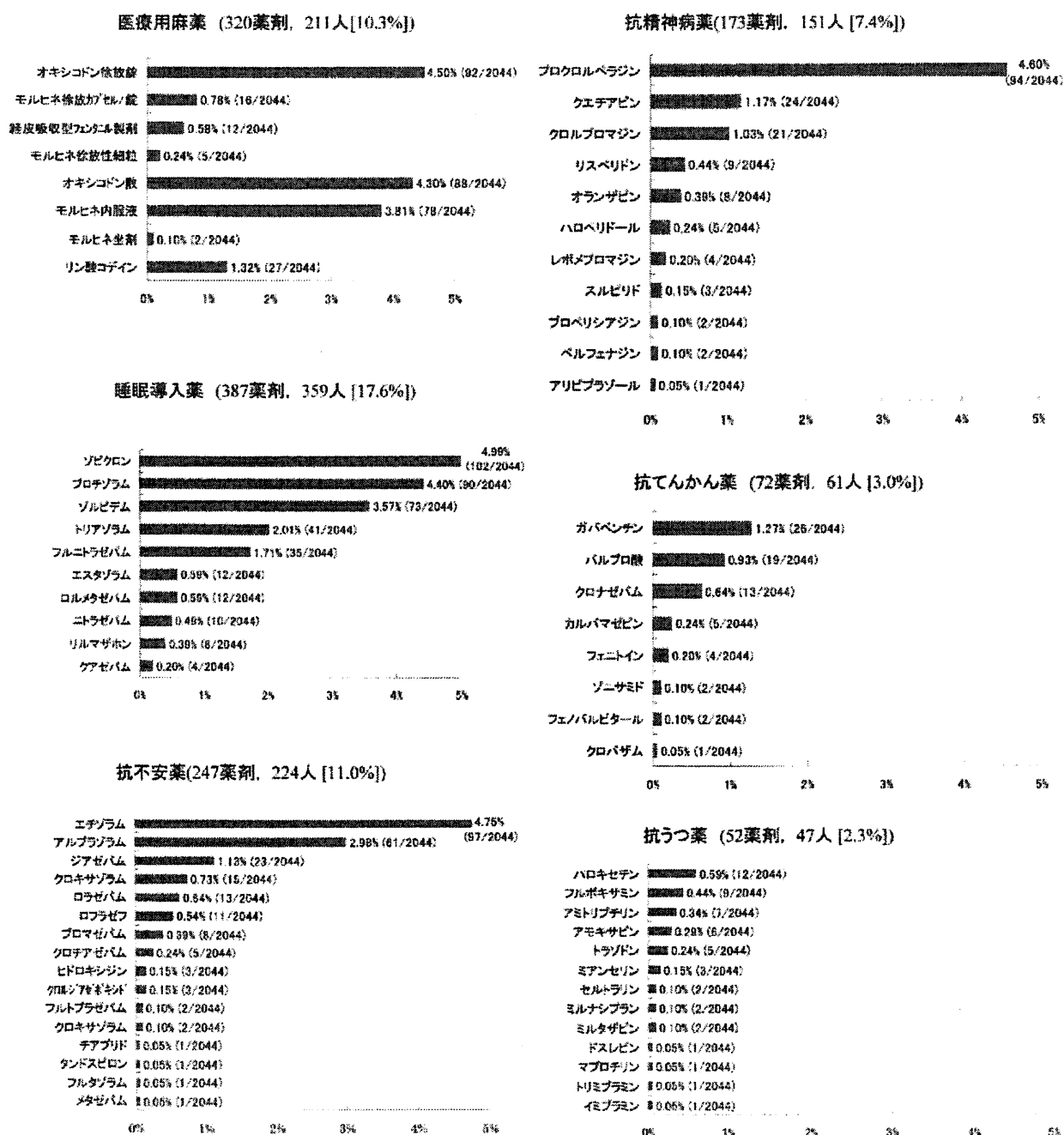


図1. 医療用麻薬および向精神薬の内訳理由の割合

ある向精神薬の有害事象に関してチーム医療の中で適正使用のための説明、薬物相互作用の確認、そしてアドヒアランス向上のための介入等で貢献し¹¹⁾、教育的な指導や啓蒙活動を行う必要性が示唆される。特に、制吐薬としてのプロクロルペラジンが頻用されていることから錐体外路障害やアカシジア等の副作用に注意しなければならない。また、せん妄は高齢者入院患者の3割で発症し、医療用麻薬および向精神薬の使用はリスク因子とされており¹²⁾、その使用状況の確認は、入院中のリスク管

理上重要である。Akazawaらの報告では、6628例の症例のうち2889例の薬剤不適正使用があり、その内訳の中でH₂受容体阻害薬について多かったものがベンゾジアゼピン系薬であり、その頻度が11.4%と高かった¹³⁾ことから、当院においても主に睡眠導入薬もしくは抗不安薬として使用されるベンゾジアゼピン薬の適正使用を確認する必要があり、高齢者が多いがん治療の中で入院中の転倒、転落等による骨折等のリスク¹⁴⁾を回避することはがん治療を完遂するうえで重要なことである。また、ベン

ゾジアゼピン系の薬剤を使用している患者では入院期間が延長しているという Nakao らの報告¹⁹⁾があることからベンゾジアゼピン系をはじめとした向精神薬を漫然と使用している患者の薬剤適正使用および処方上の妥当性を評価することは有用なことである。この他にも、持参薬のチェックは患者が持つ多種多様な薬剤についてせん妄リスクをはじめとして、薬物間相互作用、患者の服薬アドヒアランス等を把握でき、薬剤師の専門性を活かすことでチーム医療に貢献できるものと考えられる。

今回のような実態を把握したことから、持参薬確認を通して、薬剤師は緩和ケアのチーム医療に貢献でき、その結果、医療安全や患者のQOLの向上にも寄与する可能性が示唆されたことから、今後、薬剤師はチーム医療の一員として薬剤を通して医療に貢献していくことができると考えられる。本調査は日本の施設において初めて緩和ケアの薬剤関連の持参状況を把握したが、この情報を活用するためには、今後、緩和ケアに携わる薬剤師は処方されている薬剤に対する実際的な介入のための知識や技能を高める必要がある。現状の問題点としては、緩和・精神医療は明確なエンドポイントが示しにくく、エビデンスが蓄積しないところにある。そのため、実臨床でのレベルの底上げとともに、これら医療用麻薬もしくは向精神薬についてのエビデンスの構築が求められる。

本調査は2000例をこえる患者が自宅で使用し、医療機関へ持参した向精神薬と医療用麻薬に関して明らかにしたはじめての報告であるが、対象患者に偏りがあり、主に手術や化学療法患者の使用薬剤を反映した結果であると解釈すべきである。今後は緩和的治療を受けている症例に関する使用薬の内訳を調査することによる薬剤管理に関する問題点の把握が求められる。また、本調査は単施設の半年間のデータの結果であることも忘れてはならない。

一般にアドヒアランスを保つのは3薬剤までとされ、持参薬数はそれを上回っていた。本調査は、向精神薬や医療用麻薬を明らかにしたが、これらは省くことのできる薬剤ではなく、ほとんどが支持療法として重要な役割を担う薬剤であるため、薬剤数を減らすことを目的とするのではなく、それらの適正使用とアドヒアランスの向上を目指すことが重要である。特にがん患者は抗がん剤への副作用への支持療法薬が複数処方されるため、薬剤師は薬剤適正使用を確認していかなければならない。それにより、さらに薬剤の効果が期待でき、有害事象を未然に防ぐことができると考える。

引用文献

- 1) 原千恵子, 小枝正吉, 山下恭範, 藤丸サヤカ, 大滝康一, 森田真由美, 小野尚志, 山田武宏, 板垣健太郎, 須野あづみ, 利岡果美, 石王広知, 村上知子, 朴紘慶, 須野学, 栗屋敏雄, 小川聡, 高橋賢尚, 山本久仁子, 板垣祐一, 千葉薫, 三好敏之, 笠原直邦, 藤田育志, 田崎嘉一, 早勢伸正, 松原和夫, 入院日持参薬チェックは医療の安全性に寄与する, 持参薬チェック管理薬剤師の役割, 医療薬学, **31**, 360-366 (2005).
- 2) 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, 持参薬の薬学的管理の必要性, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 1115-1117 (2004).
- 3) 塩谷明子, 高橋佳子, 篠原由貴, 木村知行, 橋本肇, 門林宗男, 薬剤管理指導業務における持参薬チェックの必要性, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 1135-1137 (2005).
- 4) 松原和夫, 小枝正吉, 原千恵子, 千葉薫, 田崎嘉一, 入院日持参薬の安全管理に向けて, 旭川医科大学病院の取り組み, ベッドサイドで行う持参薬チェックは医療の安全に寄与する, 薬事, **48**, 833-839 (2006).
- 5) 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, 持参薬に関連したプレアボイド報告の解析, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 334-337 (2006).
- 6) 山下梨沙子, 井門敬子, 岡井彰男, 森岡淳子, 浦本さやか, 池川嘉郎, 末丸克矢, 荒木博陽, 薬剤師による入院時初回面談業務の現状と持参薬管理の重要性, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 520-523 (2007).
- 7) 斉藤真一郎, 医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会, プレアボイド広場, 持参薬の確認とTDMの実施が発見の発端となった重篤化回避事例, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 907-910 (2009).
- 8) 吉尾隆, 服薬アドヒアランスを重視した治療, アドヒアランスを高めるための薬剤師の役割, 医師との連携を中心に, *Schizophrenia Frontier*, **7**, 177-182 (2006).
- 9) 田島治, 気分障害の治療ガイドライン, 治療法の解説, うつ病性障害の薬物療法, 精神科治療学, **17**, 175-182 (2002).
- 10) 加藤大慈, 河西千秋, 平安良雄, プライマリ・ケアのためのうつ, 不安障害の診かた, 治療, うつ病の薬物療法の原則, 治療, **87**, 559-566 (2005).
- 11) 吉尾隆, もっと知りたい薬の基礎講座, チーム医療と薬物療法, 地域における連携, 精神科看護, **33**, 54-57 (2006).
- 12) 平安良雄, “精神科レジデントマニュアル”, 中外医学社, 東京, 2009, pp1-254.
- 13) M. Akazawa, H. Imai, A. Igarashi, K. Tsutani, Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients, *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, **8**, 146-160 (2010).
- 14) P. S. Wang, R. L. Bohn, R. J. Glynn, H. Mogun, J. Avorn, Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture, *Am. J. Psychiatry*, **158**, 892-898 (2001).
- 15) M. Nakao, M. Sato, K. Nomura, E. Yano, Benzodiazepine prescription and length of hospital stay at a Japanese university hospital, *Biopsychosoc. Med.*, **3**, 10 (2009).

ガイドラインの分かりやすい解説

■ 推奨の解説

本ガイドラインでは、オピオイドが投与されている患者においてせん妄が発現した場合の対応方法について、①まずせん妄の原因を評価すること、②その評価を行った結果オピオイドが原因と判断した場合に、抗精神病薬の投与やオピオイドローテーション、オピオイドの投与経路の変更を考慮する、③以上の対応をしても効果が不十分な場合には、神経ブロックなどによりオピオイドの減量・中止ができるか検討する、とまとめている¹⁾。

■ がん患者におけるせん妄

せん妄は中枢神経系の機能障害に伴う精神神経症状の総称である。せん妄は術後や救命救急に搬送された患者、高齢入院患者にも高頻度に発現し、入院患者に一般的に認められる合併症である。がん患者にも高頻度にせん妄が発現する。しかし、一般のせん妄に比して、概してがん患者のせん妄への対応は難しいといわれる。

その背景には、①がん患者のせん妄は複数の要因が関与して発現していることが多いこと、②せん妄の原因にオピオイドや鎮痛補助薬（抗うつ薬や抗てんかん薬）などの症状緩和に必須の薬剤が絡んでいること、が挙げられる。そのため、がん臨床の現場では、①まずせん妄をできるだけ早期に発見すること、②せん妄の原因を明らかにすること、③せん妄に対する適切な対応を選択するこ

と、の3つのハードルが課せられる²⁾。

■ せん妄の対応

1. 原因検討

せん妄の発現を認めた場合に、まず原因を検討する。がん患者のせん妄は多要因が絡むことが多いため、脳転移や脳梗塞の中枢神経系病変から薬剤（オピオイドやベンゾジアゼピン系薬剤、ステロイド、抗コリン薬）、電解質異常（高カルシウム血症、低ナトリウム血症）、脱水、感染、低酸素血症などをもれなく検索する²⁾。

本ガイドラインでは推奨する検査は示していないが、一般には血液生化学検査や胸部X線など全身検索と同時に、せん妄発現前後に投与した薬剤の種類や投与量の確認も行う。脳転移や脳梗塞など中枢神経障害が疑われる場合には、頭部MRI（造影）や頭部CT（造影）を加える。

2. 治療

原因が明らかになれば、まずその原因を除去するための治療を行う。

その要因としてオピオイドが疑われる場合には、抗精神病薬の投与やオピオイドローテーション、オピオイドの投与経路の変更を検討している（図7-4）。それぞれの対応方法には、抗精神病薬を用いて脳の機能障害に対する治療を加える意図、オピオイドローテーションすることにより抗コリン作用の弱い薬剤に切り替えるあるいは

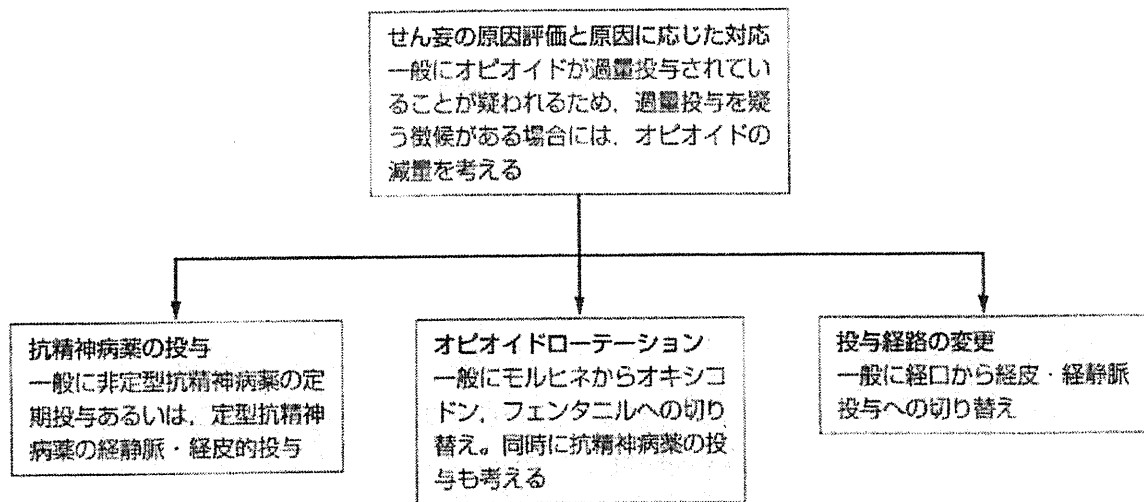


図 7-4 せん妄への対応

代謝産物の蓄積を避ける意図、オピオイドの投与経路の変更により初回通過効果を避け代謝産物の発生を避ける意図がある。

3. ガイドラインの推奨

しかし、対応方法の選択基準や優先順位は示していない。選択基準を示すことができない背景には、①オピオイドを原因とするせん妄に対する抗精神病薬の有効性の検証がなされていないこと、②オピオイドをローテートすることでせん妄の改善がどれくらい図れるのかその検証が十分になされていないこと、が挙げられる。

検証が十分に進んでいない原因には、がん患者のせん妄の発症には複数の要因が絡んでいること、せん妄発症下での疼痛評価が難しいためオピオイドが適切な量か否かの判定に経験を要すること（オピオイドが不足しているために疼痛コントロールが悪くせん妄が増悪しているのか、あるいはオピオイドが相対的に過量となってせん妄が増悪しているのか）、せん妄の病態が正確にはまだ明らかではないことも挙げられる。

■ 今後の課題

オピオイド使用時にせん妄が発症することは、疼痛コントロールの不良やアドヒアランスの低下、QOLの低下に直結するため、確実な対応方法を明らかにすることが必要である。

今後、①抗精神病薬の選択基準、最適な投与方法を明らかにする、②オピオイドローテーション単独で十分な効果が得られるかを明らかにする、ことが望まれる。

文献

- 1) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン、2010年版、p.171-177、金原出版、2010
- 2) 日本サイコオンコロジー学会教育委員会 監、小川朝生、内富庸介 編：精神腫瘍学クイックリファレンス、p.88-101、創造出版、2009

小川朝生*

*国立がん研究センター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部

■ 臨床への適用

本ガイドラインの推奨をふまえて、オピオイド使用時のせん妄への対応方法を考えていきたい。

せん妄一般への対応に関しては、海外ではNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) が、国内では日本総合病院精神医学会がガイドラインを提唱している。

オピオイド使用時のせん妄への対応方法は、せん妄の原因全般をふまえつつ、オピオイドが原因に関与しているか否かを判断しなければならない。しかし、オピオイドが原因であると正確に判定する方法が明らかになっていないため、過去の経験、エキスパートのコンセンサスをもとに対処していくことを考える。

■ 私の使い方

筆者の経験からは、せん妄への対応で重要と感じていることは、①せん妄はまず発現させないこと、②できるだけ早期に発見すること、である。

というのも、医原性（オピオイドや抗不安薬など）の要因でせん妄の病態が複雑化することを防ぎ、できるだけシンプルな状態で対応する方が方針も立てやすく、効果も確実に判定できるからである。ある意味、せん妄は火事と同じであり、燃え上がってしまったら（過活動性せん妄になり点滴抜去や興奮を生じたら）、原因はともあれ消す（事故防止や安全の観点から鎮静作用の強い抗精神病薬を使うか、ベンゾジアゼピン系薬剤を併用して一時的に鎮静を考える）しかなくなってしまうため、病態の検討も難しくなってしまう。

1. 原因検索

せん妄を早期に発見することはかなり大変なことであるが、発現を認めた場合にはまず原因の検索を進めていかなければならない。せん妄の原因検索は、原因を3つ（器質因子、促進因子、直接因子）に分けて検討するとその後の対策が立てやすい。

①器質因子は、脳自身の脆弱性であり、脳転移やがん性髄膜炎の有無、認知症の合併や過去に脳梗塞の既往があるか、どうかを検討する。

次に、②促進因子を検討し、環境要因や疼痛などの症状コントロールの良否を判断する。

最後に、③直接因子（薬剤、脱水、感染症、代謝障害など）を検討する。特に薬剤に関しては、オピオイド以外にもベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠導入薬（特に超短時間型）、抗てんかん薬（ガバペンチン、プレギャバリン）、抗うつ薬などの抗コリン薬（アミトリプチリン、アモキサピン）、ステロイドの影響は丁寧に検討する。

2. オピオイドの減量

そのうえでオピオイドが関係することが疑われる場合には、疼痛を再評価する。明らかに疼痛がなくて過量投与が疑われる場合には減量の判断ができるが、骨転移などによる体動時痛の場合には、安静時に疼痛がなければオピオイドの減量をしつつ、NSAIDsやアセトアミノフェンの併用・増量を考える。モルヒネを使用しており脱水の併発が疑われる場合には、まず補液をするだけでも改善が図れることも多いので減量する前に試みる。

せん妄が軽度であり、睡眠覚醒リズムも昼夜逆転など大きな乱れがなければ、オピオイドの減量を考えてもよい。

表 7-3 処方例

1. 経口投与が可能な場合	
①セロクエル® (26mg) 1錠 1日1回寝る前	せん妄増悪時にはセロクエル® (25mg) 1錠内服, 1時間後再評価, 改善なければ再度施行
②リスパダール® (1mg) 1錠 1日1回寝る前	せん妄増悪時にはリスパダール® (1mg) 1錠内服, 1時間後再評価, 改善なければ再度施行
③ジプレキサ® (2.5mg) 1錠 1日1回寝る前	せん妄増悪時にはジプレキサ® (2.5mg) 1錠内服, 1時間後再評価, 改善なければ再度施行
2. 経口投与が困難な場合 (通常)	
セレネース® (5mg) 1A+生食 50mL 30分かけて点滴静注	せん妄増悪時には再度施行
3. 経口投与が困難な場合 (興奮が強い場合)	
コントミン® (10mg) 1A+生食 100mL 1時間かけて点滴静注	せん妄増悪時には再度施行

3. オピオイドローテーション

せん妄が発現したらなんでもすぐにオピオイドローテーションをしなければならぬと思われがちであるが、ローテーションをすることが必ずしも優れているわけではない。

消化管腫瘍の場合、痙痛が混じったり腹腔神経浸潤による疼痛が混じる場合があり、フェンタニルよりもモルヒネの方がコントロールが図りやすい場合がある。

また、今後呼吸困難感の出現が予想される場合は、モルヒネを継続した方が症状管理の見通しが立ちやすいこともある。相当量のオピオイドを要する疼痛の場合は、フェンタニルパッチでは対応しきれない場合もあり、皮下注というそれなりの量を確実に投与できるモルヒネの利点は捨てがたい面もある。フェンタニルを使うことの有益性が見込める場合にローテーションを考える。

4. 抗精神病薬

睡眠覚醒リズムが崩れ夜間の不眠が出現してい

る場合、精神運動興奮が強かったり不安・焦燥感が強い場合には、最初から抗精神病薬の投与を行う方がせん妄のコントロールは早くつく。

経口投与が可能な場合には、非定型抗精神病薬を選択する。非定型抗精神病薬間のせん妄に対する有効性にはほとんど差はないと考えられるが、各薬剤での鎮静作用にはずいぶんと差がある。一般に、昼夜逆転など夜間不眠が重なる場合には、クエチアピンやオランザピンなどの鎮静作用のある薬剤を用いる方が、リズムをつけやすいメリットがある。糖尿病があるなど MARTA を使いづらい場合にはリスベリドンを基本にする (表 7-3)。

経口投与が困難な場合は、定型抗精神病薬を用いざるをえない。第1選択はハロペリドール (点滴静注あるいは皮下注) だが、精神運動興奮が強い場合にはクロルプロマジン (点滴静注あるいは皮下注) を用いるとコントロールがつけやすい (表 7-3)。

5. 投与経路

せん妄に対して投与経路を変更することで改善する印象はない。

せん妄患者での投与経路変更は嘔気・嘔吐によりオピオイド内服が不確実である場合、あるいはイレウスなど吸収が不安定なためにオピオイドの効果が安定しない場合には、皮下注へ切り替えることにより疼痛コントロールが図れ、結果としてせん妄の増悪因子を除去する方向に働く。

投与経路を変更するかは、疼痛コントロールの良否で判断する。

小川朝生*

*国立がん研究センター東病院 臨床開発センター
精神腫瘍学開発部