

## 女性がん患者における心のケア

東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

吉内 一浩

Psychological support for female patients with cancer

Kazuhiro YOSHIUCHI

*Department of Stress Sciences and Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

### はじめに

2007年4月に「がん対策基本法」が施行され、同年6月に政府から発表された「がん対策推進基本計画」に基づいた施策が進められてきた。この2007年の「がん対策推進基本計画」の中の「重点的に取り組むべき事項」のひとつに「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」が含まれており、「身体的な苦痛に対する緩和ケアだけではなく、精神的な苦痛に対する心のケア等を含めた全人的な緩和ケア」と明記され、治療の初期からの「心のケア」の重要性が強調されていた<sup>1)</sup>。2012年6月に発表された新たな「がん対策推進基本計画」においては、「がんと診断された時から」の緩和ケアの推進と、さらに早期からの緩和ケアの推進が強調されるとともに、「心のケア」に関する記述も増え、この領域に関する社会的ニーズが増していることがうかがえる。このように、緩和医療における「心のケア」を担うのがサイコオンコロジーである。本稿では、サイコオンコロジーの紹介と、女性がん患者における心のケアを行う。

### サイコオンコロジー<sup>2)</sup>

サイコオンコロジー（精神腫瘍学）は、文字通り精神と腫瘍の関係を明らかにする学問であるが、がんとこころの関係を学際的に扱う学問であり、特に、次の2つの側面が強調される。ひとつめは、「がん」が患者の心理状態に与える影響を扱うものである。「がん」は、それまでの生活や将来の見通しなどを根底から揺るがす大きな影響を持つが、それに伴って、患者に何らかの精神症状を

もたらすことも稀ではない。従って、精神症状を適切に評価、対応を行い、最終的には患者のクオリティオブライフの向上を目指すものである。ふたつめは、精神状態が、がん罹患率や根治率、生存期間などの病状に影響を与えるか否かを扱うもので、心理的介入によって生存期間を延ばすことなども含まれてくる。

### がん患者における「うつ」と自殺<sup>3)~14)</sup>

がん患者に限ったことではないが、自殺の危険因子として重要な症状として「うつ」がある。がん患者においては、適応障害やうつ病の有病率が高く、適応障害に関しては5-35%、うつ病に関しては2-26%と報告されている。

がん患者におけるうつ病の危険因子としては、うつ病の既往歴がもっとも強い危険因子で、ほかに、進行・再発がん、痛みなどの身体症状の不十分なコントロール、身体状態が悪いこと、化学療法や放射線療法などの治療に伴うストレス、相対的若年、ソーシャルサポートが乏しいこと（独居など）などが報告されている。また、他人の負担になることへの心配が大きい場合もうつ病になりやすいことが報告されている。

また、本邦におけるがん患者の自殺の危険率が、一般人口の1.6倍から6倍と非常に高いことも報告されている。自殺念慮の危険因子に関しては、高年齢、うつが重症であること、不安と抑うつとの得点が高いこと、誰かの負担になる心配、低いパフォーマンスステータスが報告されている。さらに、スウェーデンにおける大規模なコホート研究

表1 乳がん患者への局所放射線療法の認知機能への影響

	放射線照射群 (n=51)	対照群 (n=54)	p 値
WMS-R			
注意集中力	97.4 (13.2)	101.4 (10.3)	0.24
言語性記憶	94.9 (12.4)	103.6 (13.9)	0.001
視覚性記憶	102.2 (9.9)	102.4 (13.3)	0.99
遅延再生	98.5 (10.6)	104.3 (11.4)	0.008

WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised.  
数値は、平均 (標準偏差) で示す。

によって、自殺に関しては、がんの診断後12週までが、がんでない人の4.8倍、13週から52週で2.5倍、53週以降が1.8倍で、診断後3カ月以内の自殺の危険が高いことが報告されている。ちなみに同じ報告において、心血管疾患による死亡の危険率が、診断後1週間で5.6倍ということも報告されており、心身医学的観点からも、「がんという診断」による心身への影響が大きいことが明らかである。

#### 乳がんおよび女性器系がん患者におけるうつ病<sup>(16)~(17)</sup>

乳がん患者におけるうつ病の有病率は、10-25%と報告されている。病期とうつ病との関連は明確ではないが、化学療法を受けた群の方が心理的負担が大きいと報告されている。また、年齢が若い方がうつ病になりやすく、再発時にもリスクが上昇することが報告されている。

女性器系がんにおけるうつ病の有病率は、20-40%で、配偶者がいない方がうつ病になりやすく、痛みが強かったりPSが低かったりする方がうつ病になりやすい。

また、これらのがん患者におけるうつ病が様々な悪影響を及ぼすことも報告されている。具体的には、治療アドヒアランスの低下や認知機能の低下(化学療法による影響も報告されている)が報告されており、さらには、家族のうつ病のリスクが高まり、配偶者の20-30%に心理的問題が生じる。

#### 乳がんおよび女性器系がん患者のQOL<sup>(18)~(21)</sup>

化学療法を受けた患者において認知機能に影響が出る事が知られているが、近年、中枢領域以外への放射線照射による認知機能への影響が注目を浴びている。著者らのグループは、乳がん患者における非中枢領域における放射線照射の認知機能に与える影響を、初めて乳がん患者の非照射群を対照群とした研究で検証し、照射後1年以内においては、放射線治療群において、言語性記憶および遅延再生指標が有意に低下しているという結果を得た(表1)。また、そのメカニズムを探るために、血中IL-6濃度を検討した結果、遅延再生指標に関しては、その間接効果が有意であり、放射線照射と遅延再生指標とを媒介する可能性が示唆された。

また、乳がん患者とそのパートナーとの関係を、日常生活下における症状の記録によって検証したBadrらの研究では、乳がん患者の午前中の疼痛が日中の倦怠感と関連し、そのことにより患者においてはパートナーとの関係が悪く感じる一方、パートナーの方は、患者の日中の倦怠感が強いほど、患者との関係がよくなると感じているという結果を報告している。つまり、身体症状に対する受け止め方が、乳がん患者とパートナーとで異なる可能性があり、そのことが関係悪化につながる可能性があり、今後、介入していくポイントとなる可能性が示された。

一方、女性器系がん患者のサバイバーのQOLに関しては、神経症傾向が強く悲観的であるほどQOLが悪く、Sense of coherenceが高いほどQOLが良好であることと関連するという報告がされている。ちなみに、Sense of coherenceとは、「首尾一貫感覚」と訳され、(1)自分の内外で生じる環境刺激は、秩序づけられた、予測と説明が可能なものであるという確信、(2)その刺激がもたらす要求に対応するための資源はいつでも得られるという確信、(3)そうした要求は挑戦であり、心身を投入し、かかわるに値するという確信、から構成される概念である。

#### がん患者における「うつ」の治療<sup>(11)(22)~(26)</sup>

前述の通り、がん患者においては、自殺の危険

との関連もあるため、なるべく早期に発見し、治療を行うことが重要である。がん患者のうつ病の治療は、抗うつ薬と心理療法の組み合わせで行われる。一般的に抗うつ薬の効果発現までに数週間必要であるので、予後や時間的枠組みが薬物療法を行う際に重要な因子となる。

適応障害レベルのうつの薬物療法としてはベンゾジアゼピン系のアルプラゾラム、エチゾラム、ロラゼパムなどが使用されるが、軽症の場合、まず身体症状の適切なコントロールを行うことが推奨される。また、必ずしも向精神薬は必要ではなく、簡易な心理的アプローチが用いられる場合もある。

大うつ病性障害に関しては、まず、嘔気、疼痛、便秘、呼吸困難等の身体症状のコントロールを検討し、抗うつ剤による薬物療法を行う。

抗うつ薬の選択に関しては、副作用に注意する必要がある。特に、三環系や四環系抗うつ薬では、抗コリン作用などが強いとされるので、新規抗うつ薬の、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI、本邦では、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI、本邦ではミルナシプラン、デューロキセチン)、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA、ミルタザピン)が第一選択とされる。ただし、どの薬物が優れているかに関してはエビデンスがなく、副作用のプロフィール(元々存在する身体症状を増悪させないか)や、薬物相互作用の観点から選択を行う。

心理療法に関しては、多くの心理療法で「閾値以下のうつ状態」への効果が認められているが、「うつ病」に対する効果は、認知行動療法と支持的な精神療法の一部で報告されているのみであるが、最近、乳がん患者の抑うつに関して、支持的な集団療法よりもマインフルネスに基づく集団療法の方が効果があるという報告がされた。

乳がん患者への心理的介入と生存率に関するメタアナリシスでは、支持的な集団療法に関しては1年後の生存率に有意な効果が認められているが、5年生存率には有意な効果は認められないと

いう結果となっている。認知行動療法に関しては、いずれの時点においても、生存率とは有意な関連が認められていない。

また、乳がん患者のカップルを対象とした心理的介入の最新の系統的レビューによると、10編の先行研究のうち8編で有効であったとの報告があり、それらに共通する介入の内容は、がんに関する情報提供を意図した心理教育、感情表出とソーシャルサポートの促進、身体面に関する適応の促進、罹患したことによる良い面や人生における意味の探求と心的外傷後成長の促進であった。

おわりに

がん領域における心のケアのニーズは高まっており、診断時からの緩和ケアが推奨されているが、女性に多いがんの罹患患者においては、さらに、配慮すべき点があり、「心のケア」の提供が遅れないよう留意することが重要である。

文 献

- 1) 吉内一浩ら：緩和ケアの心身医学。心療内科 13：175—179, 2009
- 2) 小川朝生ら：がん終末期の精神症状とその対策—サイコオンコロジーの役割—。外科治療 90：566—573, 2008
- 3) Uchitomi Y, et al.: Depression after successful treatment for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 89: 1172—1179, 2000
- 4) Akechi T, et al.: Suicidal ideation in cancer patients with major depression. *Jpn J Clin Oncol* 30: 221—224, 2000
- 5) Akechi T, et al.: Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable nonsmall cell lung carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 92: 2609—2622, 2001
- 6) Akechi T, et al.: Biomedical and psychosocial determinants of psychiatric morbidity among postoperative ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 65: 195—200, 2001
- 7) Akechi T, et al.: Why do some cancer patients with depression desire an early death and others do not? *Psychosomatics* 42: 141—145, 2001
- 8) Akechi T, et al.: Psychiatric disorders in cancer patients: descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 31: 188—194, 2001
- 9) Akechi T, et al.: Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and

- predictive factors. *J Clin Oncol* 22 : 1957—1965, 2004
- 10) *Okamura M*, et al. : Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence : prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 35 : 302—309, 2005
  - 11) *Miovic M*, et al. : Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 110 : 1665—1676, 2007
  - 12) *Tanaka H*, et al. : Suicide risk among cancer patients : experience at one medical center in Japan, 1978-1994. *Jpn J Cancer Res* 90 : 812—817, 1999
  - 13) *Akechi T*, et al. : Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer. *Cancer* 100 : 183—191, 2004
  - 14) *Fang F*, et al. : Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. *New Engl J Med* 366 : 1310—1318, 2012
  - 15) *Chase DM*, *Monk BJ*, *Wenzel LB*, et al. : Supportive care for women with gynecologic cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 8 : 227—241, 2008
  - 16) *Fann JR*, *Thomas-Rich AM*, *Katon WJ*, et al. : Major depression after breast cancer : a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 30 : 112—126, 2008
  - 17) *Massie MJ* : *J Natl Cancer Inst Monogr* 32 : 57—71, 2004
  - 18) *Wefel JS*, *Witgert ME*, *Meyers CA* : Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev* 18 : 121—131, 2008
  - 19) *Shibayama O*, *Yoshiuchi K*, *Inagaki M*, et al. : Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *Cancer Med* 3 : 702—709, 2014
  - 20) *Badr H*, *Laurenceau JP*, *Schart L*, et al. : The daily impact of pain from metastatic breast cancer on spousal relationships : a dyadic electronic diary study. *Pain* 151 : 644—654, 2010
  - 21) *Dahl L*, *Wittrup I*, *Vaeggemose U*, et al. : Life after gynecologic cancer—a review of patients quality of life, needs, and preferences in regard to follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 23 : 227—234, 2013
  - 22) *Rayner L*, et al. : The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *Eur J Cancer* 47 : 702—712, 2011
  - 23) *Li M*, et al. : Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol* 30 : 1187—1196, 2012
  - 24) *Musafa M*, *Carson-Stevens A*, *Gillespie D*, et al. : Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6 : CD004253, 2013
  - 25) *Carlson LE*, *Doll R*, *Stephan J*, et al. : Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer (MINDSET). *J Clin Oncol* 31 : 3119—3126, 2013
  - 26) *Brandão T*, *Schulz MS*, *Matos PM* : Psychological intervention with couples coping with breast cancer : a systematic review. *Psychol Health* 29 : 491—516, 2014

## 1. 薬物療法

堀江 武\*<sup>1)</sup>，吉内 一浩\*<sup>2)</sup>

がん患者は身体的な苦痛のみならず，病気の過程においてさまざまな心理的な苦痛を経験するが，うつ病，うつ状態の頻度が高いことが知られている。がん患者のうつ病，うつ状態に対する薬物療法は，がん患者特有の問題に注意した治療計画が必要となる。まず抗うつ薬の反応性の点で，抑うつの重症度評価が重要であり，がん患者の身体症状，抗がん治療内容，薬物の相互作用，有害事象プロフィールから総合的に判断して抗うつ薬を選択することが重要である。本稿では，がん患者のうつ病，うつ状態に対する薬物療法に関する最近のエビデンスを紹介し，抗うつ薬による薬物療法の実際について概説する。

### I. はじめに

がん患者は身体的な苦痛のみならず，病気の過程においてさまざまな心理的な苦痛を経験する。なかには治療を必要とする精神症状が認められることも少なくなく，なかでもうつ病，うつ状態の頻度が高いことが知られている。複数の研究によって，全がん患者のおよそ15～25%が抑うつ(大うつ病，適応障害など)を伴うことが一般的に示されている<sup>1)～3)</sup>。このように，がん患者においては高頻度に抑うつが認められているが，倦怠感・気力低下，集中力低下，不眠，食欲低下などの症状は，がんそのものによる症状や，がん治療に起因する場合との鑑別が困難であることもあり，一般的に，がん患者におけるうつ病，うつ状態は過小認識および過小治療の傾向があり，抗うつ薬を導入される患者が少ない現状がある<sup>3) 4)</sup>。

がん患者のうつ病，うつ状態は，全般的なQOL(quality of life)を低下させる，抗がん治療選択の判断を変

える，希死念慮や自殺の原因となるなど，さまざまな影響があり，早期に適切な治療を導入することが重要である。本稿では，最近のエビデンスを紹介し，がん患者のうつ病，うつ状態に対する薬物療法について概説する。

### II. エビデンス

うつ病またはうつ病の症状が認められるがん患者における抗うつ薬の無作為化比較試験は少ない<sup>5)～14)</sup>。それらの結果を概観すると，対象を大うつ病のがん患者に限ったものではミアンセリンの有用性が示されているが，特定の抗うつ薬の優位性などは示されていない。また，適応障害や軽症うつ状態を有したがん患者を対象とした無作為化比較試験においては抗うつ薬の有用性は示されていない(表1)。

慢性身体疾患を抱えたうつ病のNICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)ガイドライン(2009年)では，閾値下うつ病と軽症うつ病に対

\*東京大学医学部附属病院心療内科 <sup>1)</sup> (ほりえ・たけし) <sup>2)</sup> 科長(よしうち・かずひろ)



表1 がん患者に対する抗うつ薬に関する無作為化比較試験

がん患者の抑うつに対する診断基準の違いに注意する必要がある。

著者名	発表年	抗うつ薬	対象	診断基準	結果
Costa	1985	ミアンセリン vs. プラセボ	婦人科がん患者	大うつ病	ミアンセリン群で有意に改善
Van Heeringen	1996	ミアンセリン vs. プラセボ	放射線治療中の早期乳がん患者	大うつ病	ミアンセリン群で有意に改善
Razavi	1996	フルロキセチン vs. プラセボ	がん患者	大うつ病+適応障害	有意差なし
Holland	1998	フルロキセチン vs. プラセボ	進行乳がん患者	大うつ病+適応障害	有意差なし
Pezzella	2001	パロキセチン vs. アミトリプチリン	乳がん患者	大うつ病	有意差なし
Fisch	2003	フルロキセチン vs. プラセボ	進行がん患者	軽症うつ状態	フルロキセチン群で有意に改善
Musselman	2006	パロキセチン vs. デシプラミン vs. プラセボ	乳がん患者	大うつ病	両薬剤ともプラセボと有意差なし
Stockler	2007	セルトラリン vs. プラセボ	進行がん患者	軽症うつ状態 (大うつ病は除く)	有意差なし
Navari	2007	フルロキセチン vs. プラセボ	乳がん患者	軽症うつ状態 (大うつ病は除く)	フルロキセチン群で有意に改善
Cankurtaran	2008	ミルタザピン vs. イミプラミン vs. 薬物治療なし	がん患者	大うつ病+適応障害+不安障害	ミルタザピン群で有意に改善 残り2群に有意差なし

(文献5～14より筆者作成)

しては、リスク/ベネフィット比の観点から、初回からルーチンに抗うつ薬を使用しないように記載している。ただし、中等症～重症のうつ病の既往がある場合、身体疾患のケアが困難な軽症うつ病、2年以上長期化している閾値下うつ病、他の治療後にも反応しなかった閾値下うつ病および軽症うつ病は考慮するとしている<sup>15)</sup>。

一方、がん患者のうつ状態に対する抗うつ薬の有用性を検討した系統的レビューおよびメタアナリシスでは、いずれも有用であると報告されている<sup>16) 17)</sup>。

European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) が2011年に作成した「緩和ケアにお

るうつ病マネージメントに関するガイドライン」において、抗うつ薬について、特定の薬剤が緩和ケア領域の患者に対して奏功するというエビデンスがなかったため、うつ病と緩和ケアに精通した専門家29人がデルファイ法を用いて有用性について意見をまとめたところによると、ミルタザピンがもっとも有用であるとされ、その他、わが国で発売されている抗うつ薬では、セルトラリン、エスシタロプラムの評価が高かった<sup>18)</sup>。

### III. がん患者に対する薬物療法の実際

がん患者は比較的高齢であることが多く、がんに伴

QOL (quality of life)

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

EPCRC (European Palliative Care Research Collaborative)

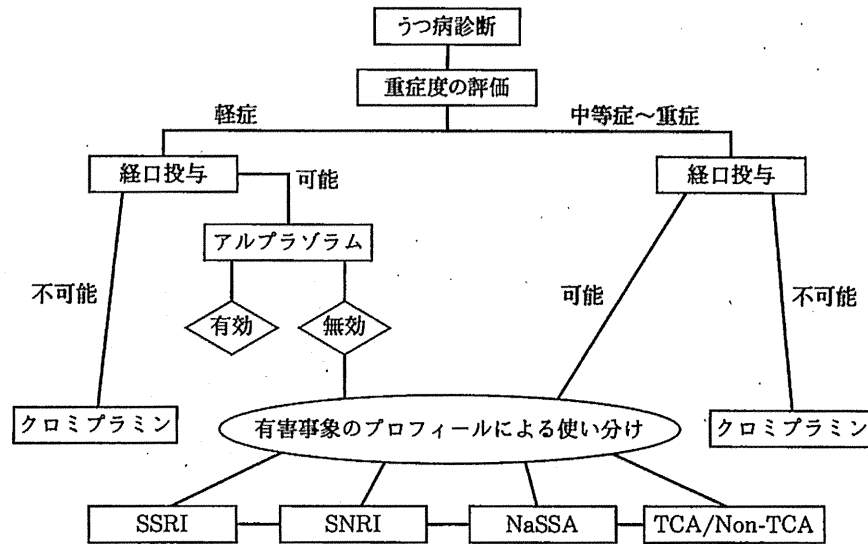


図1 進行がん患者のうつ病に対する治療アルゴリズム

抗うつ薬の選択を考えるためのアルゴリズムを示す。

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

NaSSA：ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬

TCA：三環系抗うつ薬, Non-TCA：非三環系抗うつ薬

(文献 19 より一部改変)

うさまざまな身体症状を有していることも多いため、進行がん患者においては抗うつ薬を経口投与できない症例が少なくない。また、がん治療のために身体症状を有していることが多く、忍容性の上で抗うつ薬の有害事象に注意が必要である。このように、がん患者のうつ病、うつ状態に対する薬物療法は、身体的に健康なうつ病患者の治療と異なったアプローチが求められ、がん患者特有の問題に注意した治療計画が必要となる。わが国の国立がんセンターで開発された「進行がん患者のうつ病に対する薬物療法アルゴリズム」を紹介する(一部改変, 図1)<sup>19)</sup>。

このアルゴリズムでは、重症度、薬物投与経路、問題となる有害事象プロフィールから薬物を選択する。うつ病でも軽症のものでは抗不安薬であるアルプラゾラムから開始する。一般的な抗うつ薬ではないが、抗

うつ作用を有すること、即効性が期待できるため予後が限られている際に有用であることから推奨されている。そのため、効果や有害事象の評価を日単位で行い、総合的な判定を早期に行うことが望ましい。アルプラゾラムが無効の場合や、中等症～重症の場合には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)、三環系抗うつ薬(TCA)、非三環系抗うつ薬(Non-TCA)から投与することを推奨している。

後述するように、抗うつ薬はグループにより有害事象プロフィールが異なる。患者の身体状態、併用薬剤(相互作用を有する薬剤を使用されていないか)などを把握し、有害事象プロフィールに基づく薬物選択を行う。たとえば、嘔気・下痢が強い時にはSSRIやSNRI

SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

NaSSA (ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬)

TCA (三環系抗うつ薬)

SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

Non-TCA (非三環系抗うつ薬)



を避け、ミルタザピンを考慮したり、口渴・便秘・尿閉があるときには抗コリン作用が強い薬剤に注意を要する。

抗うつ薬は効果発現に2~4週間を必要とし、投与開始時には有害事象が先行して出現する。がん患者はもともと何らかの身体症状を有していることが多く、がん治療を重ねてきた患者は特に、抗うつ薬の有害事象には神経質になっていることが多い。薬物療法のアドヒアランスを保つためにも、今後の抗うつ薬の効果発現や有害事象の見通しを含め、処方時に十分に説明を行うことが重要である。

#### IV. 抗うつ薬の概観<sup>15) 20)</sup>

##### 1. 新規抗うつ薬 (SSRI/SNRI/NaSSA)

後述するTCAには有害事象が多く、過量服薬での危険性もあり、専門医以外には使いづらいものであった。それらの欠点を補い、非専門医でも安全に扱える抗うつ薬の開発が求められ、その結果、新規抗うつ薬が登場し、現在では第一選択薬として用いられる。

###### 1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラムがある。選択的にセロトニンに働く。抗コリン作用や抗 $\alpha_1$ 作用は弱く、使用しやすい。投与初期(通常、投与後1週間以内)に悪心・嘔吐などの消化器症状や性機能障害の有害事象がある。18~24歳の若者へのSSRIの投与は自殺行動の危険性を上昇させる可能性があることや、SSRIによる薬物相互作用の可能性を十分認識して投与すべきである。なお、SSRI(特にパロキセチン)の急激な減量や中止によって離脱症状が生じることもあるため気をつけなければならない。エスシタロプラムは初期用量から効果発現するため使いやすいが、QT延長に注意して使用する。

###### 2) セロトニン・ノルアドレナリン

###### 再取り込み阻害薬 (SNRI)

ミルナシプランとデュロキセチンがある。セロトニンとノルアドレナリンの双方に作用するため、SSRIの効果に加え、意欲向上が加わる。排尿困難や頻脈、血圧上昇に気をつけて使用する。

###### 3) ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)

ミルタザピンは2009年に国内で発売されたが、これまでになかった作用機序をもつ。シナプス前部の自己受容体であるアドレナリン $\alpha_2$ 受容体の阻害によってセロトニンとノルアドレナリンの放出を促進することで効果を発揮する。このため、効果発現が速いことが期待される。SSRIやSNRIにみられるような有害事象は少ないが、抗ヒスタミン作用による眠気や体重増加がある。

#### 2. TCA/Non-TCA

##### 1) 三環系抗うつ薬 (TCA)

アミトリプチン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチン、アモキサピンがある。もっとも古い抗うつ薬で、イミプラミンが1959年にわが国で初めて発売された。その構造から三環系抗うつ薬と呼ばれ、類似の薬物が多数合成された。セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害するが、その他にもシナプス後部のヒスタミン $H_1$ 受容体、アセチルコリンのムスカリン受容体、アドレナリンの $\alpha_1$ 受容体なども遮断するため有害事象が多い。代表的な有害事象に、口渴、便秘、尿閉(以上は抗コリン作用)、起立性低血圧(抗 $\alpha_1$ 作用)、催眠・鎮静作用(抗 $\alpha_1$ 作用、抗 $H_1$ 作用)、体重増加(抗 $H_1$ 作用)、QT延長(抗コリン作用、抗 $\alpha_1$ 作用、キニジン様作用)がある。さらに、TCAは心伝導系の障害を認められることがある。クロミプラミンは点滴静注が可能であるため、経口摂取不可能な患者に用いることができる。

##### 2) 四環系抗うつ薬

マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリンがある。TCAをいくらかマイルドにしたが、抗うつ効果に物足りなさがある。有害事象もマイルドになったが眠気が強い。ミアンセリンは睡眠障害の強いうつ病に使用することがある。

##### 3) その他の抗うつ薬

トラゾドンはシナプス後部の5-HT<sub>2</sub>受容体阻害とセロトニン再取り込み阻害作用からなる。抗コリン作用がなく、鎮静作用があるため、不安、焦燥、睡眠障害の強いうつ病に使用される。



## V. がん患者に対する抗うつ薬の注意すべき相互作用

SSRI は肝薬物代謝酵素のうち多くの CYP (cytochrome P450) 阻害作用を有するものが多い。なかでもフルボキサミンは、CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6,

表2 SSRI, SNRI, NaSSA の CYP 阻害作用

CYP 阻害作用は、薬物の相互作用を考える上で重要である。SSRI (特にフルボキサミン) は CYP 阻害作用が多い。

薬物	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
フルボキサミン	強	中	強	弱	中
パロキセチン	弱	弱	弱	強	弱
セルトラリン	弱	弱	弱	弱～中	弱
エスタシタロプラム				弱	
ミルナシプラン	グルクロン酸抱合				
デュロキセチン				弱	
ミルタザピン					

SSRI : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

SNRI : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

NaSSA : ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬

CYP : cytochrome P450

(文献 21 より筆者作成)

CYP2C19 を阻害するため相互作用が多く、添付文書上でも多くの薬剤が併用注意としてあげられている。パロキセチンは CYP2D6 の阻害作用が強い。セルトラリンもパロキセチンより程度は弱いですが CYP2D6 の阻害作用がある。一方、SNRI のミルナシプランはチトクローム P450 系によって代謝されず、直接グルクロン酸抱合を受けることから、相互作用を起こす薬剤の組み合わせは SSRI に比べて少ない<sup>21)</sup>。(表2)

がん治療において、抗うつ薬の相互作用について留意する必要がある代表的なものをあげる。乳がんの補助化学療法として使用されるタモキシフェンは、パロキセチンを併用した場合、乳がんの再発リスク・死亡リスクを上昇させることが明らかとなっている<sup>22)</sup>。タモキシフェンの代謝に CYP2D6 が関与しているが、パロキセチンの CYP2D6 阻害作用によって活性代謝産物の濃度を低下させるのである。タモキシフェンを使用中の患者はパロキセチンだけでなく、その他の CYP2D6 阻害作用をもつ抗うつ薬も避けたほうがよいかもしい。また、イリノテカンなど多くの抗がん剤が CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用には注意を要する。さらに、免疫抑制剤であるシクロスポリンもフルボキサミンを

表3 抗うつ薬の有害事象と、がん患者に対して利点となりうるもの

抗うつ薬のグループごとに有害事象プロフィールが異なる。また、がん患者の身体症状に利点となるものをうまく使用することで有用性が高まる。

抗うつ薬の種類	有害事象	利点となりうる副作用
TCA	口渇, 便秘, 尿閉, 記憶障害 眠気 起立性低血圧	眠気, 鎮痛
SSRI	性機能障害 消化器症状 (悪心・嘔吐・下痢)	いくらかの鎮静
SNRI	高血圧	鎮痛
NaSSA	眠気	食欲亢進, 体重増加, 眠気
トラゾロン		眠気

TCA : 三環系抗うつ薬, SSRI : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

SNRI : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

NaSSA : ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作動性抗うつ薬

(文献 20 より一部改変)

CYP (cytochrome P450)

始めとしてCYP3A4阻害作用をもつ薬剤には慎重を要する。

その他, 一般的な抗うつ薬の有害事象については前項IVで触れたが, がん患者への治療において利点となるものもある<sup>20)</sup>(表3)。

## VI. おわりに

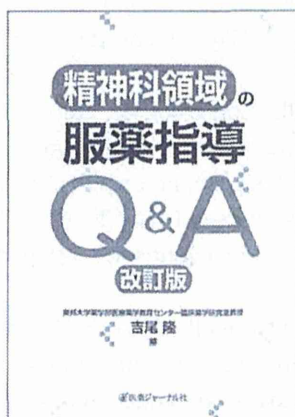
がん患者の抑うつに対する抗うつ薬の有用性を検討した先行研究について紹介し, 薬物療法を実施する際のポイントについて概説した。中等症以上のうつ病患者に対しては, 抗うつ薬による薬物療法が必要であると考えられるが, がん患者で多くみられる適応障害や軽症のうつ病に対しては, 抗うつ薬の適応について, さらなる研究が必要である。また, 抑うつ症状のあるがん患者全体についても, 今後, スクリーニングの効果や特定の抗うつ薬の効果などに関するエビデンスが必要とされる。

## 文 献

- 1) Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, et al : Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients : associated and predictive factors. *J Clin Oncol* **22** (10) : 1957-1965, 2004.
- 2) Chochinov HM : Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* **2** (8) : 499-505, 2001.
- 3) Fisch MJ, Callahan CM, Kesterson JG, et al : The use of an electronic patient record system to identify advanced cancer patients and antidepressant drug use. *J Palliat Med* **2** (4) : 403-409, 1999.
- 4) Passik SD, Dugan W, McDonald MV, et al : Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* **16** (4) : 1594-1600, 1998.
- 5) Costa D, Mogos I, Toma T : Efficacy of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatrica Scandinavia Suppl* **320** (72) : 85-92, 1985.
- 6) Van Heeringen K, Zivkov M : Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo controlled study of mianserine. *Br J Psychiatry* **169** : 440-443, 1996.
- 7) Razavi D, Allilaire JF, Smith M, et al : The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatrica Scandinavia* **94** (3) : 205-210, 1996.
- 8) Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, et al : A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* **7** (4) : 291-300, 1998.
- 9) Pezella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A : Treatment of depression in patients with breast cancer : a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* **70** (1) : 1-10, 2001.
- 10) Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al : Fluoxetine versus Placebo in advanced cancer outpatients : a double-blinded trial of the Hoosier oncology group. *J Clin Oncol* **21** (10) : 1937-1943, 2003.
- 11) Musselmann DL, Somerset WI, Guo Y, et al : A double-blind multicenter parallel-group study of paroxetine, desipramine or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, IV) with major depression. *J Clin Psychiatry* **67** (2) : 288-296, 2006.
- 12) Stockler MR, O'Connell R, Nowak AK, et al : Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression : a placebo -controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* **8** (7) : 603-612, 2007.
- 13) Navari RM, Brenner MC, Wilson MN : Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* **112** (1) : 197-201, 2008.
- 14) Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, et al : Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients : superiority over imipramine. *Support Care Cancer* **16** (11) : 1291-1298, 2008.
- 15) National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem : Treatment and man-



- agement. 2009 <<http://www.nice.org.uk/guidance/CG91>>.
- 16) Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, et al : Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* **104** (13) :990-1004, 2012.
- 17) Laoutidis ZG, Mathiak K : Antidepressants in the treatment of depression, depressive symptoms in cancer patients a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **13** : 140, 2013.
- 18) Rayner LI, Price A, Hotopf M, et al : Expert opinion on detecting and treating depression in palliative care A Delphi study. *BMC Palliat Care* **10** : 10, 2011.
- 19) Okamura M, Akizuki N, Nakano T, et al : Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. *Psychoncology* **17** (2) : 154-160, 2008.
- 20) Caruso R, Grassi L, Nanni MG, et al : Psychopharmacology in psycho-oncology. *Curr Psychiatry Rep* **15** (9) : 393, 2013.
- 21) Spina E, Santoro V, D'Arrigo C : Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants : An update *Clin Ther* **30** (7) : 1206-1227, 2008.
- 22) Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al : Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen : a population based cohort study. *BMJ* **340** : e693, 2010.



# 精神科領域の 服薬指導Q&A **改訂版**

東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室教授 吉尾 隆 編

A5判 380頁 定価(本体 3,800円+税) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2528-6 C3047

## おもな内容

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| I. 疾患             | V. 使用上の注意      |
| II. 患者指導          | VI. 副作用        |
| III. 精神科診療と薬の基礎知識 | VII. チーム医療での対応 |
| IV. 治療薬各論         |                |

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。



# Prospective Clarification of the Utility of the Palliative Prognostic Index for Patients With Advanced Cancer in the Home Care Setting

Jun Hamano, MD<sup>1</sup>, Yoshiyuki Kizawa, MD, PhD<sup>2</sup>,  
Takami Maeno, MD, PhD<sup>1</sup>, Hiroka Nagaoka, MD<sup>3</sup>,  
Yasuo Shima, MD<sup>4</sup>, and Tetsuhiro Maeno, MD, PhD<sup>1</sup>

## Abstract

**Aims:** This study aimed to prospectively clarify the accuracy of the Palliative Prognostic Index (PPI) for advanced cancer patients in home care settings. **Method:** The study included 66 advanced cancer patients who received home visiting services between April 2010 and June 2012, and who died at home or in the hospital. Using medical records from initial home visits, we prospectively calculated PPI scores along with sensitivity and specificity. **Results:** For 3- and 6-week survival, prognostic prediction showed respective sensitivities of 60% and 70.6%, and specificities of 87.0% and 71.9%. **Conclusion:** The sensitivity of the PPI for advanced cancer patients in home care settings was lower than that reported for patients in palliative care units. Development of prognostic tools suitable for home care settings is needed.

## Keywords

palliative prognostic index, patients with advanced cancer, home care setting, prospective study, prognostic prediction, palliative care

## Introduction

Making prognostic predictions is one of the core skills of physicians engaged in end-of-life care<sup>1</sup> and is a component of approaches to multidisciplinary palliative care.<sup>2</sup> In addition, patients with advanced cancer face difficult decisions regarding their treatment and choices related to end-of-life care.<sup>3,4</sup> Accurately predicting prognosis is therefore helpful not only for patients and their families but also for health care professionals who support their decision making,<sup>5</sup> especially those in the home care setting.

In general, it is difficult to predict the prognosis of patients with advanced cancer, especially those in the home care setting, because of limitations in the number of blood tests and radiological evaluations performed. Clinicians usually predict prognoses based on their own experience. A previous study revealed that prognostic prediction tools improved the accuracy of physicians' predictions.<sup>6</sup> Several prognostic prediction tools have been examined for patients with cancer, for example the Palliative Prognostic Index (PPI),<sup>7</sup> Cancer Prognostic Scale,<sup>7</sup> Palliative Performance Scale (PPS),<sup>8</sup> Palliative Prognostic Score (PaP score),<sup>9</sup> PaP Score with Delirium,<sup>10</sup> Japan Palliative Oncology Study-Prognostic Index,<sup>11</sup> and Prognosis in Palliative Care Study model,<sup>12</sup> and each was properly validated. These tools are intended for use in assessing inpatient and ambulatory patients,

and the appropriateness of their application to patients with advanced cancer in the home care setting is uncertain.

The PPI, which resulted in significant improvement in prognostication,<sup>6</sup> was defined based on the performance status assessment using the PPS version 2 (PPSv2),<sup>8</sup> oral intake, and the presence or absence of dyspnea at rest, edema, and delirium. The PPI was developed and successfully validated for patients with cancer in palliative care units by Morita et al in Japan.<sup>13</sup>

The PPI does not require blood tests or radiological evaluation and would therefore be very useful for patients with cancer in the home care setting when compared to other validated

<sup>1</sup> Department of Primary Care and Medical Education, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>2</sup> Department of Palliative Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

<sup>3</sup> Department of General Medicine and Primary Care, University of Tsukuba Hospital, Tsukuba, Japan

<sup>4</sup> Department of Palliative Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Japan

## Corresponding Author:

Jun Hamano, MD, Department of Primary Care and Medical Education, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.  
Email: junhamano@md.tsukuba.ac.jp

prognostic prediction tools. Each PPI component is assigned an individual score, and these are added to derive the overall score. The final PPI score classifies patients into 1 of the 3 groups, those with survival predicted to be shorter than 3 weeks ( $PPI \geq 6$ ), shorter than 6 weeks ( $PPI \geq 4$ ), or longer than 6 weeks ( $PPI < 4$ ).

Previous studies<sup>14</sup> were performed prospectively and did not clarify the usefulness of the PPI in the home care setting. The aims of this study were thus to prospectively determine the sensitivity and specificity of the PPI in the home care setting and to evaluate the association of each PPI component with 3 and 6 weeks' prognostic prediction.

## Methods

Our study population included all patients with advanced cancer who received home visiting services regularly from Yamato Clinic between April 2010 and June 2012 and who died at home or in the hospital. Yamato Clinic provides ambulatory care and home visiting services for community residents, with 3 doctors (including 1 researcher: JH) specialized in family medicine and palliative care. The 3 doctors (including 1 researcher: JH) had trained to assess the PPI components and used the PPI in their usual practice. We recorded patients' background information and prospectively assessed the components of the PPI at the first home visit, PPS score, oral intake, and the presence or absence of dyspnea at rest, edema, and delirium. One researcher (JH) calculated the PPI score and actual survival time when each patient died. Subsequently, we calculated overall sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) of the PPI. Survival predictions were defined as mentioned earlier, less than 3 weeks for  $PPI \geq 6$  and less than 6 weeks for  $PPI \geq 4$ . In addition, we conducted univariable analyses to assess significant differences between 3- and 6-week survival and each PPI component.

To determine the association of each PPI component with 3 and 6 weeks' prognostic prediction, we used Student *t* test for continuous variables and Pearson chi-square test or Fisher exact test for categorical variables. All analyses were conducted using SPSS-J, ver.21.0, IBM (Tokyo, Japan).

This study was not confirmed by the institutional review board, but our study was performed according to the ethical guidelines for Epidemiological Research by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and written informed consent was not necessary.

This study was conducted in conformity with the Declaration of Helsinki and was carried out with special regard for the protection of individual data.

## Results

A total of 66 (48 males) patients were included in this study. Table 1 shows the patient background information in detail. The mean patient age was 75.6 years, with 28 (42.4%) patients in their 70s and 15 (22.7%) patients in their 80s. The primary cancer site was lung in 17 (15.8%) patients, stomach/esophagus

**Table 1.** Patient Background (n = 66).

All patients (n = 66), n (%)	
Gender	
Male	48 (72.7)
Female	18 (27.3)
Mean age (year $\pm$ SD)	75.6 $\pm$ 11.3
Range, years	41–94
Age distribution	
35–49	3 (4.5)
50–59	1 (1.5)
60–69	12 (18.2)
70–79	28 (42.4)
80–89	15 (22.7)
90+	7 (10.6)
Primary cancer site	
Lung	17 (25.8)
Stomach/esophagus	12 (18.2)
Colon/rectum/anus	10 (15.2)
Kidney/bladder	6 (9.1)
Liver/biliary system	6 (9.1)
Pancreas	4 (6.1)
Prostate	3 (4.5)
Brain	3 (4.5)
Breast	1 (1.5)
Blood	1 (1.5)
Others	3 (4.5)

Abbreviation: SD, standard deviation.

**Table 2.** The PPI Scores and 3-Week Survival.

	<3 weeks' survival	$\geq 3$ weeks' survival	Total
$PPI \geq 6$	12 <sup>a</sup>	6	18
$PPI < 6$	8	40	48
Total	20	46	66

Abbreviation: PPI, Palliative Prognostic Index.

<sup>a</sup> Number of patients surviving <3 weeks with PPI scores >6.

**Table 3.** The PPI Scores and 6-Week Survival.

	<6 weeks' survival	$\geq 6$ weeks' survival	Total
$PPI \geq 4$	24 <sup>a</sup>	9	33
$PPI < 4$	10	23	33
Total	34	32	66

Abbreviation: PPI, Palliative Prognostic Index.

<sup>a</sup> Number of patients surviving <6 weeks with PPI scores >4.

**Table 4.** Accuracy of PPI for Patients With Advanced Cancer in Home Care Settings.

	<3 weeks, %	<6 weeks, %
Sensitivity	60.0	70.6
Specificity	87.0	71.9
Positive predictive value	66.7	72.7
Negative predictive value	83.3	69.7
Area under the curve	74	67

Abbreviation: PPI, Palliative Prognostic Index.

**Table 5.** Univariable Analyses for Patients Surviving <3 Weeks and 6 Weeks (n = 66).

Variable	<3 weeks' survival (n = 20), n (%)	≥3 weeks' survival (n = 46), n (%)	P value	<6 weeks' survival (n = 34), n (%)	≥6 weeks' survival (n = 32), n (%)	P value
Mean age (year ± SD)	73.1 ± 10.7	76.6 ± 11.5	.25 <sup>a</sup>	72.4 ± 10.4	78.9 ± 11.4	.019 <sup>a</sup>
Sex						
Male	15 (75.0)	33 (71.7)	.785 <sup>b</sup>	26 (76.5)	22 (68.8)	.482 <sup>b</sup>
Female	5 (25.0)	13 (28.3)		8 (23.5)	10 (31.3)	
Palliative Performance Scale version 2 (PPSv2) <sup>8</sup>						
10-20	3 (15.0)	0	.01 <sup>c</sup>	3 (8.8)	0	.001 <sup>c</sup>
30-50	16 (80.0)	36 (78.3)		30 (88.2)	22 (68.8)	
60+	1 (5.0)	10 (21.7)		1 (2.9)	10 (31.3)	
Oral intake						
Severely reduced	8 (40.0)	1 (2.2)	<.01 <sup>c</sup>	8 (23.5)	1 (3.1)	.006 <sup>c</sup>
Moderately reduced	12 (60.0)	31 (67.4)		23 (67.6)	20 (62.5)	
Normal	0	14 (30.4)		3 (8.8)	11 (34.4)	
Edema						
Present	11 (55.0)	16 (34.8)	.125 <sup>b</sup>	17 (50.0)	10 (31.3)	.122 <sup>b</sup>
Absent	9 (45.0)	30 (65.2)		17 (50.0)	22 (68.8)	
Dyspnea at rest						
Present	8 (40.0)	3 (6.5)	.002 <sup>b</sup>	9 (26.5)	2 (6.3)	.028 <sup>b</sup>
Absent	12 (60.0)	43 (93.5)		25 (73.5)	30 (93.8)	
Delirium						
Present	8 (40.0)	4 (8.7)	.005 <sup>c</sup>	11 (32.4)	1 (3.1)	.002 <sup>b</sup>
Absent	12 (60.0)	42 (91.3)		23 (67.6)	31 (96.9)	

Abbreviation: SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Student t test.

<sup>b</sup> Pearson chi-square test.

<sup>c</sup> Fisher exact test.

in 12 (18.2%) patients, and colon/rectum/anus in 10 (15.2%) patients.

The mean survival time after the first home visit was 72.9 days. Survival time was shorter than 3 weeks in 20 (30.3%) patients and shorter than 6 weeks in 34 (51.5%) patients. Table 2 shows PPI scores and 3-week survival, and Table 3 shows PPI scores and 6-week survival. In all, 18 (27.3%) patients had PPI scores ≥6, while 33 (50%) had PPI scores ≥4. In all, 12 patients with PPI scores ≥6 survived for less than 3 weeks, while 24 patients with PPI scores ≥4 survived for less than 6 weeks.

Table 4 shows the accuracy of the PPI for patients with advanced cancer in the home care setting. Three-week survival was predicted with a sensitivity of 60% (95% confidence interval [CI], 39%-78%), a specificity of 86.9% (95% CI, 74%-94%), a positive predictive value of 66.7%, and a negative predictive value of 83.3%; the AUC was 74% (95% CI, 59%-88%). Six-week survival was predicted with a sensitivity of 70.6% (95% CI, 54%-83%), a specificity of 71.9% (95% CI, 55%-84%), a positive predictive value of 72.7%, and a negative predictive value of 69.7%; the AUC was 67% (95% CI, 54%-81%).

Table 5 shows the association of each PPI component with 3 and 6 weeks' prognostic prediction. We conducted univariable analyses concerning PPI components for patients who survived less than 3 weeks and less than 6 weeks. These analyses found that PPS, oral intake, dyspnea at rest, and delirium

were statistically significant for patients who survived less than 3 weeks and less than 6 weeks.

## Discussion

This study demonstrated 3 important findings. First, the sensitivity of the PPI for patients with advanced cancer in the home care setting was lower than for patients with advanced cancer in palliative care units. Morita et al<sup>13</sup> reported that the sensitivity of the PPI for patients with advanced cancer in the hospice setting who survived less than 3 weeks and less than 6 weeks was 83% and 79%, respectively. This finding is same as that of our previous retrospective study.<sup>15</sup> Maltoni et al<sup>16</sup> also reported a prospective comparison between several prognostic scores, including the PPI, in the hospice setting. They found that the sensitivity and specificity of PPI scores ≥5 in patients who survived for less than 3 weeks in the hospice setting were 73.7% and 67.1%, respectively. To the best of our knowledge, however, our study is the first to prospectively reveal the usefulness of the PPI for patients with advanced cancer in the home care setting while also pointing out the limitations of the utility of the PPI in this population and setting.

One possible reason for the discrepancy in PPI sensitivity between patients with advanced cancer in the hospice setting and those in the home care setting is the differential prevalence of PPS ≤20 and delirium, which are the most heavily weighted scores in the PPI scoring system. In our study, the prevalence of



PPS  $\leq 20$  in the home care setting was 4.5%, whereas Morita et al<sup>13</sup> and Maltoni et al<sup>16</sup> reported prevalence of 23% and 41.3%, respectively, in the hospice setting. This discrepancy suggests the possibility that home visiting services tend to be started at early stages for patients with advanced cancer, because while the median duration of survival was 40 days in our study, Morita et al<sup>13</sup> reported 27 days and Maltoni et al<sup>16</sup> reported 22 days in the hospice setting. Regarding the prevalence of delirium, our study revealed a prevalence of 18.2% in the home care setting, whereas Morita et al<sup>13</sup> and Maltoni et al<sup>16</sup> reported prevalence of 38% and 28.2%, respectively, in the hospice setting. This discrepancy may have 2 causes. First, we may have underdiagnosed delirium because we did not use routinely a specific assessment tool for its screening. Second, patients who have delirium may tend not to transfer from hospital to home care, because management of delirium is commonly difficult in the home care setting. The prevalence of other symptoms in our study, namely, oral intake, edema, and dyspnea at rest, also differed compared to the hospice setting. In our study, the prevalence of severely reduced oral intake, edema, and dyspnea at rest were 13.6%, 40.9%, and 16.7%, respectively, although Morita et al<sup>13</sup> reported prevalence of 38%, 35.4%, and 18% and Maltoni et al<sup>16</sup> reported prevalence of 27.7%, 33%, and 24.4%, respectively. These discrepancies may suggest that patient background differs intrinsically between the home care setting and the hospice setting. Therefore, the low sensitivity of the PPI means that this instrument may not be suitable for detecting poor prognosis in patients with relatively good performance status, especially in the home care setting. In addition to the results mentioned earlier, we found that the specificity of PPI for patients with advanced cancer in the home care setting was nearly 90% in our study for 3-week survival, the same as in our previous study.<sup>15</sup> These results support our previous suggestion that the PPI might not be useful as a screening tool for poor prognosis in the home care setting because of its low sensitivity but might be useful with PPI scores  $< 6$ , predicting survival longer than 3 weeks.

The second important finding of this study was that PPS, oral intake, dyspnea at rest, and delirium had statistically significant associations with survival durations of less than 3 weeks and less than 6 weeks for patients with advanced cancer in the home care setting, while edema showed no significant correlation. This finding is in accordance with the European Association for Palliative Care recommendations regarding prognostic factors.<sup>2</sup> It is possible that no association was detected between edema and survival due to insufficient power resulting from the small sample size of this study. We must re-evaluate this question using a larger sample size from this patient population before forming a definitive conclusion, because a previous study<sup>11</sup> showed that edema was significantly related to patient survival in the hospital setting.

The last important finding of this study was that all 14 patients with normal oral intake survived longer than 3 weeks. One possible reason may be that the nutritional status of the current study, patients with normal intake, was maintained better than that of patients in previous studies using inpatient

settings. In the home care setting, patients can eat their favorite foods whenever they want, making it more likely that they can maintain a normal oral intake which may lead to prolonged survival. A corollary to this is that there may be several disadvantages to using oral intake as a factor in predicting prognosis in the inpatient setting; for example, patients may not be served meals they like, and they may not express their meal preferences as easily as in the home care setting. Therefore, we may mistakenly judge that patients in the inpatient setting may have decreased oral intake when in another setting they would in fact have normal oral intake.

This study has 3 limitations. First, our report may not be representative of patients with advanced cancer in the home care setting, because it was carried out only in 1 institution. Second, the population of this study was relatively small. These limitations restrict the generalizability of our results. Third, as we have already described, we may have underdiagnosed delirium because we did not screen using a standardized specific assessment tool such as Confusion Assessment Method.<sup>17</sup> This may affect the accuracy of the PPI in the current study. To overcome these limitations, we should carry out a large multicenter study for patients with advanced cancer using standard symptom assessment tools in the home care setting.

In conclusion, this study showed that the PPI had a lower sensitivity for patients with advanced cancer in the home care setting than for those in palliative care units, although the specificity of the PPI for patients with advanced cancer in the home care setting was nearly 90% for 3-week survival. Further research is needed to develop more accurate prognostic prediction tools for use in the home care setting.

### Acknowledgment

All authors acknowledge Tatsuya Morita.

### Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### References

1. Glare PA, Sinclair CT. Palliative medicine review: prognostication. *J Palliat Med*. 2008;11(1):84-103.
2. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the steering committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6240-6248.
3. Finlay E, David C. Making difficult discussions easier: using prognosis to facilitate transitions to hospice. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):250-263.
4. Yoong J, Atkin N, Le B. Use of the palliative prognostic index in a palliative care consultation service in Melbourne, Australia. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(1):e2-e4.

5. Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(6):971-976.
6. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the palliative prognostic index. *Palliat Med*. 2001;15(5):419-424.
7. Lau F, Cloutier-Fisher D, Kuziemsky C, et al. A systematic review of prognostic tools for estimating survival time in palliative care. *J Palliat Care*. 2007;23(2):93-112.
8. Palliative Performance Scale (PPSv2) version 2. [http://www.victoriahospice.org/sites/default/files/ppsv\\_japanese.pdf](http://www.victoriahospice.org/sites/default/files/ppsv_japanese.pdf). Accessed May 5, 2013.
9. Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic accuracy of the palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4823-4828.
10. Scarpi E, Marco M, Rosalba M, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. *Oncologist*. 2011;16(12):1793-1799.
11. Hyodo I, Morita T, Adachi I, Shima Y, Yoshizawa A, Hiraga K. Development of a predicting tool for survival of terminally ill cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(5):442-448.
12. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, et al. Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4920.
13. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999;7(3):128-133.
14. Stone CA, Tiernan E, Dooley BA. Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(6):617-622.
15. Hamano J, Maeno T, Kizawa Y, Shima Y, Maeno T. Usefulness of palliative prognostic index for patient with advanced cancer in home care setting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(3):260-263.
16. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist*. 2012;17(3):446-454.
17. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-948.

**Original Article**

# The Activity of Palliative Care Team Pharmacists in Designated Cancer Hospitals: A Nationwide Survey in Japan

Yuya Ise, PhD, Tatsuya Morita, MD, Shirou Katayama, PhD, and Yoshiyuki Kizawa, MD, PhD, FJSM

*Department of Pharmaceutical Services (Y.I., S.K.), Nippon Medical School Hospital, Tokyo; Department of Palliative and Supportive Care, Palliative Care Team and Seirei Hospice (T.M.), Seirei Mikatahara General Hospital, Hamamatsu; and Department of Palliative Medicine (Y.K.), Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan*

---

**Abstract**

**Context.** The role of pharmacists in palliative care has become more important now that they are able to provide medication review, patient education, and advice to physicians about a patient's pharmacotherapy. However, there is little known about pharmacists' activity on palliative care teams.

**Objectives.** The present study aimed to examine the clinical, educational, and research activities of pharmacists on palliative care teams and pharmacist-perceived contributions to a palliative care team or why they could not contribute.

**Methods.** We sent 397 questionnaires to designated cancer hospitals, and 304 responses were analyzed (response rate 77%).

**Results.** Of the pharmacists surveyed, 79% and 94% reported attending ward rounds and conferences, respectively. Half of the pharmacists provided information/suggestions to the team about pharmacology, pharmaceutical production, managing adverse effects, drug interactions, and/or rotation of drugs. In addition, 80% of the pharmacists organized a multidisciplinary conference on palliative care education. Furthermore, 60% of the pharmacists reported on palliative care research to a scientific society. Seventy percent of the pharmacists reported some level of contribution to a palliative care team, whereas 16% reported that they did not contribute, with the main perceived reasons for no contribution listed as insufficient time (90%) and/or staff (68%).

**Conclusion.** In Japan, pharmacists exercise a moderate level of clinical activity on palliative care teams. Many pharmacists believe that they contribute to such a team and generally place more emphasis on their educational and research roles compared with clinical work. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:588–593. *Crown Copyright* © 2014 *Published by Elsevier Inc. on behalf of U.S. Cancer Pain Relief Committee. All rights reserved.*

---

*Address correspondence to:* Yuya Ise, PhD, Department of Pharmaceutical Services, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan. E-mail: [yuyaise@nms.ac.jp](mailto:yuyaise@nms.ac.jp)

*Accepted for publication:* May 4, 2013.



**Key Words**

*Palliative care team, pharmacists, designated cancer hospital, questionnaire, nationwide survey, Japan*

**Introduction**

Pharmacists can now provide medication review, patient education, and suggestions to physicians about patient pharmacotherapy.<sup>1-4</sup> These altered responsibilities have made the role of pharmacists in palliative care even more important. However, few nationwide investigations have examined pharmacists' activities on a palliative care team.

In preliminary surveys from Australia and Canada, approximately 70% of hospital pharmacists provided specific advice on pharmacotherapy, drug administration, patient treatment, adverse effects of therapies, and drug incompatibilities as part of a palliative care team;<sup>1</sup> however, this study involved only a small sample size. In Sweden, pharmacists' expertise was used on palliative care teams to contribute valuable advice regarding drug-related problems and stock management, although only one institution was involved and thus the results could not be generalized.<sup>2</sup> Therefore, it remains worthwhile to investigate pharmacists' roles on palliative care teams nationwide, including their clinical, educational, and research activities.

In Japan, the Ministry of Health, Labour, and Welfare<sup>5</sup> has strongly supported the dissemination of specialized palliative care as part of the National Cancer Program. Consequently, palliative care consultation services have been covered by National Medical Insurance since 2002, and designated cancer hospitals (currently numbering 397) were required to establish palliative care teams.<sup>6</sup> In addition, standards for hospital-based palliative care teams were recently developed, including the involvement of pharmacists in the team's care provision.<sup>7</sup> Nevertheless, few nationwide investigations have focused on the pharmacist's role on a palliative care team.

Thus, the aims of the present study were to examine the clinical, educational, and research activities of pharmacists on a palliative care team and pharmacist-perceived contributions to a palliative care team and why

pharmacists believed that they could not contribute to such a team.

**Methods**

This study used an anonymous, questionnaire-based, postal survey, which was approved by the Ethical Review Board of the Nippon Medical School Hospital. We identified all 397 designated cancer hospitals across the country, and questionnaires were mailed to all these centers from November 2012 to January 2013. No reminders were sent, and no compensation was offered.

**Questionnaire**

Owing to the lack of validated instruments, the questionnaire used in the present study was developed after a systematic literature review and discussions among the authors.<sup>1,2</sup> The face validity of the questionnaire was confirmed in a pilot study involving 10 palliative care team pharmacists (convenience sample). The survey included queries about clinical activity on a palliative care team, educational and research activities about palliative care, pharmacist-perceived contributions to a palliative care team or the reasons why pharmacists believed that they could not contribute, and personal background information.

**Clinical Activity of Pharmacists on a Palliative Care Team.** We asked pharmacists to comment on their clinical experience on a palliative care team, for example, direct counseling to patients, provision of information/suggestions to palliative care team staff, and the team's primary physician, nurse, and pharmacist. Clinical activity was rated on a five-point Likert-type scale as not at all, rarely (one day per month), sometimes (one day per week), often (three to five days per week), or always (every day).

**Educational and Research Activities of Pharmacists About Palliative Care.** We asked pharmacists to

comment on their educational experience (e.g., participation in an educational conference about palliative care with other pharmacists, professionals from other disciplines, and/or medical and pharmacy students) and research experience (e.g., clinical research in palliative care, presentation of research results to a scientific society or journal) on a palliative care team. Educational and research activities were evaluated by “yes” or “no.” Unlike the medical residency system, the pharmacist’s residency system in Japan has not been established, and no formal training in educational and research activities has been conducted for resident pharmacists. Our study aimed to ascertain the current status of training among pharmacists regarding education and research.

*Pharmacist-Perceived Contributions to a Palliative Care Team, and the Reasons Why Pharmacists Believed That They Could Not Contribute.* We sought to determine the pharmacist’s perception about their contribution to the palliative care team (yes/no). In addition, we examined why pharmacists believed that they could not contribute. Each reason was rated on a five-point Likert-type scale as strongly disagree to strongly agree.

*Background Information.* We asked respondents to provide background information about themselves, including how long they had held a pharmacist’s license, worked in a designated cancer hospital and on a palliative care team, and whether they had acquired a certification license. We also asked for background information regarding their designated cancer hospitals.

## Results

A total of 304 questionnaires were returned (response rate 77%).

### *Background Information*

The average number of beds of the designated cancer hospitals surveyed was 595 (SD 249). The average number of patients and inpatients with cancer in 2011 was 76,135 (99,022) and 9296 (25,242), respectively. The average number of hospital stays in 2011 was 15 days (2.6). The average number of pharmacists was

Table 1  
Pharmacist Characteristics (n = 304)

Characteristic	n (%)
Sex	
Male	151 (50)
Female	152 (50)
Mean (SD) years of holding a pharmacist’s license	7.6 (16)
Mean (SD) years working in a designated cancer hospital	7.5 (14)
Mean (SD) years working on a palliative care team	2.6 (4.6)
Acquisition of certification license	
Board Certified Pharmacist in Palliative Pharmacy	71 (23)
Board Certified Pharmacist in Oncology Pharmacy	88 (28)
Board Certified Oncology Pharmacy Specialist	26 (8.6)
Board Certified Senior Oncology Pharmacy Specialist	19 (6.3)
Other	41 (13)
None	124 (41)

Percentages do not add up to 100% because of missing data.

27 (17), and of these, 67% (n = 203) began their role on a palliative care team between 2003 and 2007. The average number of patients consulted in 2011 was 173 (373), and the average number of palliative care physicians, psychiatrists, nurses, and pharmacists on a palliative care team was 2.7 (1.9), 1.2 (0.9), 3.6 (3.4), and 1.8 (1.0), respectively.

Pharmacists’ background information is summarized in Table 1. The average length that pharmacists had held a pharmacist’s license was 16 years. The average time that pharmacists had worked in a designated cancer hospital and on a palliative care team was 14 and 4.6 years, respectively. Furthermore, approximately 60% of pharmacists had acquired a certification license (i.e., Board Certified Pharmacist in Palliative Pharmacy, Board Certified Pharmacist in Oncology Pharmacy, and Board Certified Oncology Pharmacy Specialist; this information was important for selection of the designated cancer hospital) and had been certified by an academic body (i.e., Japanese Society for Pharmaceutical Palliative Care and Sciences, Japanese Society of Hospital Pharmacists, and Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences).

### *Clinical Activity of Pharmacists on a Palliative Care Team*

Of the palliative care team pharmacists, 76% reported counseling more than 30 patients

Table 2  
Clinical Activity of Pharmacists on Palliative Care Team

Activity	Sometimes	Often or Always
	n (%)	n (%)
Direct counseling of patients		
Patient education about drugs used to control adverse opioid effects	84 (28)	57 (19)
Patient education about opioids	87 (29)	54 (18)
Patient education about drugs other than opioids used to alleviate pain (e.g., acetaminophen or NSAIDs)	84 (28)	53 (17)
Patient education about drugs used to alleviate symptoms other than pain	80 (26)	51 (17)
Patient education about anticancer agents	52 (17)	40 (13)
Provision of information/suggestions to palliative care team staff		
Efficacy, adverse effects, and interactions of drugs used to alleviate symptoms other than pain	99 (33)	67 (22)
Managing adverse effect of opioids	106 (35)	65 (21)
Pharmaceutical production of opioids	98 (33)	64 (21)
Pharmacology of opioids	102 (34)	60 (20)
Rotation methods for opioids	102 (34)	58 (19)
Titration methods for opioids	95 (31)	57 (19)
Choice of opioids when patient has liver/renal failure	95 (31)	59 (19)
Drug interactions of opioids	100 (33)	55 (18)
Efficacy, adverse effects, and drug interactions of analgesics (other than opioids)	106 (35)	48 (16)
Efficacy, adverse effects, and interactions of drugs used for psychiatric or psychological symptoms	96 (32)	46 (15)
Managing adverse effects of anticancer agents	95 (31)	33 (11)
Efficacy, adverse effects, and drug interactions of anticancer agents	94 (31)	31 (10)
Information about physiological changes with drug mixtures (i.e., incompatibilities of parenteral injections)	73 (24)	29 (9.6)
Legal regulations concerning opioids	63 (21)	27 (9.0)
Economic issues of pharmacotherapy	48 (16)	16 (5.3)
Provision of information/suggestion to team's primary physician, nurse, and pharmacist		
Information on pharmacotherapy to primary pharmacist	107 (35)	72 (24)
Information on pharmacotherapy to primary nurse	90 (30)	59 (19)
Information on pharmacotherapy to physician	83 (27)	44 (14)

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Some percentages do not add up to 100% because of missing data.

over the course of a year. As a whole, 79% and 94% of the pharmacists surveyed reported attending ward rounds and conferences, respectively. About half of the pharmacists provided information/suggestions to patients on how to take the prescribed drugs and to the team about pharmacology, pharmaceutical production, managing adverse drug effects, drug

interactions, strategies for titration and rotation of drugs, and choice of opioids for a patient with liver/renal failure. Furthermore, pharmacists provided information/suggestions about the efficacy, adverse effects, and interactions of drugs used to alleviate symptoms. More than half (59%) of palliative care team pharmacists also informed the primary pharmacists about patient pharmacotherapy requests (Table 2).

Table 3  
Educational Activity of Pharmacists About Palliative Care

Activity	n (%)
Educational conference about palliative care	
for other disciplines in own designated cancer hospital	239 (79)
for pharmacists in own designated cancer hospital	185 (61)
for medical and pharmacy students	154 (51)
for other disciplines in another hospital	124 (41)
for other hospital pharmacists	111 (37)
for community pharmacists	109 (36)

Some percentages do not add up to 100% because of missing data.

#### *Education and Research Activity of Pharmacists About Palliative Care*

Approximately 80% of the pharmacists organized a conference on palliative care education with other disciplines in their designated cancer hospital (Table 3). Furthermore, approximately 60% of the palliative care team pharmacists reported presenting research results on palliative care to a scientific society (Table 4).