



# 緩和医療領域におけるプレアボイド報告 「薬物治療効果の向上」(様式3)を考える

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会  
副委員長 金子 健 (慶應義塾大学病院)

プレアボイド報告は平成11年にスタートし、平成26年度末で約22万件の報告が集積されています。また、平成28年度のプレアボイド報告は2月末現在で約4万3千件であり、平成27年度よりも約1万件増加し、5万件に迫る勢いとなっています。病院・診療所に勤務する薬剤師が、臨床において薬学的患者ケアを実践したことにより得られた成果を報告する制度として定着し、今なお報告数は増加しています。

プレアボイドの報告様式は、副作用の重篤化回避(様式1)と、副作用未然回避(様式2)に大別してきましたが、昨今報告のなかに処方設計支援や、用量最適化による治療効果増大、治療継続性向上などの成果報告がみられるようになってきました。これは薬剤師の病棟常駐あるいは薬剤師外来の開設などの成果がプレアボイド報告として集まりつつあるものと受け止めています<sup>1)</sup>。このような状況から平成28年4月からプレアボイド報告の新様式として「薬物治療効果の向上」(様式3)を設置しました。それにより治療効果増大に寄与した処方設計事例の集積・評価・解析を行い、優秀事例を会員へのフィードバックや職能成果資料の一助となればと考えています。今回は「薬物治療効果の向上」(様式3)報告のなかからがん患者の治療継続の妨げやquality of life (以下、QOL)の低下に繋がる諸症状に対する薬剤師の取り組みについて紹介します。

## ◆事例1

薬剤師のアプローチ:

マグネシウム製剤を服用中の腎機能障害患者の排便コントロールを改善した症例

患者情報: 30歳代, 女性, 肝機能障害(-), 腎機能障害(+), アレルギー歴(-), 副作用歴(-)

原疾患: 子宮頸部がん

### 【臨床経過】

子宮頸部がんに対して放射線化学療法施行後、外来受診時の血液検査で腎機能低下を認め、精査目的で入院となった。

### 【介入の契機】

疼痛に対してオキシコドン徐放錠を120 mg/日服用中、突出痛に対してオキシコドン散10 mg/回を服用していた。また、便秘対策として、酸化マグネシウム錠(330 mg)を6錠/日、センノシド錠を2錠/日服用していたが、排便コントロールが不良であった。

入院時の検査所見(一部)

検査所見: 血中尿素窒素(blood urea nitrogen: BUN) 32 mg/dL, 血清クレアチニン(serum creatinine: 以下, Scr) 5.36 mg/dL, Mg 2.5 mg/dL

腎機能障害が発現しており、マグネシウム製剤の連日内服により高マグネシウム血症が増悪する可能性があるため、酸化マグネシウムの減量・中止を検討する必要が

あった。また、疼痛に対して医療用麻薬の使用は必須であり、引き続き排便コントロールを行う必要があった。

### 【介入・提案内容】

末梢性μオピオイド受容体拮抗薬(peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist: PAMORA)であるナルデメジンを提案した。さらに、血清Mg値の定期的検査および高マグネシウム血症による初期症状のモニタリングを行いながら排便状況を確認し、酸化マグネシウムの減量・中止の検討を行った。

### 【介入の根拠】

両側水腎症による腎機能障害と診断され、ステント留置や腎瘻増設などの治療を行えば腎機能障害は改善され酸化マグネシウム製剤をそのまま継続服用することは可能と考えられたが、いったん改善されても再度腎機能障害が発現する可能性も考えられるため、マグネシウム製剤以外で排便コントロールを行うほうがより安全と考えた。

### 【転帰・結果】

初回のナルデメジン服用5時間後に硬便ではあったが排便がみられた。翌日からは軟便～泥状便が1～2回/日あり、便秘が改善傾向になった。Scr値は、2点台まで改善され、Mg値も正常域となった。酸化マグネシウム製剤も排便状況をみながら調節を行うことが可能となった。

### 【薬剤師関与による具体的効果(アウトカム)】

ナルデメジンの提案により排便コントロールが良好となった。また、マグネシウム製剤による高マグネシウム血症を回避することができた。

#### 【コメント】

がん患者のオピオイド誘発性便秘（opioid-induced constipation：以下、OIC）の発症率は、一般病棟で70～100%、ホスピス病棟で40～64%との報告がある<sup>2)</sup>。また、国内の調査でも経口強オピオイド鎮痛薬が投与されている入院患者における便秘の発症率は39.6%との報告もある<sup>3)</sup>。さらに、OICは、患者のQOLや疼痛治療の満足度に影響する可能性が示された観察研究も報告されている<sup>4)</sup>。これらの研究結果からわかるようにOICの治療は極めて重要と考えられる。この症例では、OICの治療に酸化マグネシウム製剤を服用していたが、病状の悪化による腎機能障害が発現したため継続が難しい状況となった。このような状況のなか、ナルデメジンを提案し排便コントロールを改善させた。ナルデメジンは、消化管のオピオイド受容体に結合し、オピオイド鎮痛薬に拮抗することによりOICを改善する。また、モルヒナン骨格を有する化合物であり、血液脳関門の透過性を低下させること等を目的として側鎖が付加されているため、中枢におけるオピオイド鎮痛薬の作用は阻害しにくいようにデザインされた薬剤である<sup>5)</sup>。このように患者の病態の変化に対応した薬剤の提案が薬剤師には求められている。

#### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

誘因のない突出痛に対してフェンタニル口腔粘膜吸収剤を導入した症例

患者情報：30歳代、男性、肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、アレルギー歴（－）、副作用歴（－）

原疾患：舌がん

#### 【臨床経過】

左側舌がん部分切除術施行後の再発に対して再手術後の放射線化学療法後、オキシコドンで疼痛コントロールを行っていたが、疼痛増悪にて予約外受診し疼痛コントロール目的にて入院となった。

#### 【介入の契機】

オキシコドン徐放錠80 mg/日（1回40 mg、1日2回）、突出痛に対してオキシコドン散15 mg/回を1日数回服用している。オキシコドン徐放錠を服用5時間後ぐらいから疼痛が増強する状況であった。また、突然痛くなる時があり、痛くなり始めるとあっという間に強い疼

痛となり、患者は何もできなくなっていた。どのタイミングで疼痛が出現するかは不明で、就寝中にも痛くなることがあった。以前は咀嚼時の痛みだけであったが、現在は、疼痛の原因がわからない状況であった。

#### 【介入・提案内容】

オキシコドン徐放錠80 mg/日（1回40 mg、1日2回）から120 mg/日（1日3回）、また、オキシコドン散15 mg/回からフェンタニル口腔粘膜吸収剤の提案を行った。

#### 【介入の根拠】

オキシコドン徐放錠を1日2回の服用では、次回投与前に疼痛が悪化しており、定時鎮痛薬の切れ目の痛み（end-of-dose failure）の可能性もある。そのため、オキシコドン徐放錠の定期投与量の増量・投与間隔の短縮（この場合は、1日2回から3回へ）が必要である。また、誘因のない発作痛が起きており、短時間作用型オピオイド（short acting opioid）であるオキシコドン散では、効果発現が遅く対応できないと考えられた。そのため、より効果の発現が早い、即効性オピオイド（rapid onset opioid）であるフェンタニル口腔粘膜吸収剤を提案した。

#### 【転帰・結果】

オキシコドン徐放錠の増量および1日の回数の変更により以前よりは疼痛が軽減していたが、夜間から早朝に疼痛が増悪したため、夜間のオキシコドン徐放錠を40 mgから60 mgへ増量した。また、発作痛に対してフェンタニル口腔粘膜吸収剤を使用することで以前に比べると疼痛は軽減していたが、疼痛がまだ残存していたため1回量の増量を行った。その後は、夜間の疼痛増悪もなく睡眠が得られ、フェンタニル口腔粘膜吸収剤の使用も1日0～1回程度となった。

#### 【薬剤師関与による具体的効果（アウトカム）】

疼痛増悪のタイミングから定期投与の投与量および服用回数の変更、およびより効果発現の早い製剤へ変更することで、疼痛コントロールが良好となった。

#### 【コメント】

突出痛の特徴に合わせた治療を行うことが重要である（表）<sup>6)</sup>。また、突出痛は、通常の持続痛治療では対処できない痛みであり、痛覚の亢進を引き起こし、QOLを低下させる<sup>7)</sup>。そのため、持続痛だけでなく突出痛のコントロールも重要となる。

今回の症例では、疼痛増悪のアセスメントを的確に行い、それに合わせて投与量、投与回数や薬剤を変更させることで疼痛コントロールが良好となった。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

眠気のためにフェンタニルの増量困難に対してアセトアミノフェンを併用することにより嚥下時痛が改善された症例

患者情報：50歳代，女性，肝機能障害（-），腎機能障害（+），アレルギー歴（-），副作用歴（-）

原疾患：食道がん

【臨床経過】

食道がんに対して放射線化学療法を施行中。

【介入の契機】

嚥下時痛に対して，鎮痛薬（ペンタゾシン，アセトアミノフェン）を使用も疼痛コントロール不良のため，フェンタニルの持続静注を開始し疼痛が軽減したが，眠気のためフェンタニルの増量が困難な状況であった。また，食事の前にボラス（フェンタニルの追加）投与を行っているが，著効せず経口摂取が十分にできなかった。

【介入・提案内容】

嚥下時痛に対して，アセトアミノフェン静注（1回800 mg，1日3回毎食前）の提案を行った。

【介入の根拠】

腎機能障害があり非ステロイド性消炎鎮痛剤（non-steroidal anti-inflammatory drugs：以下，NSAIDs）の使用が難しい状況である。肝機能障害もなく，体重も50 kg以上あり，アセトアミノフェンの高用量投与が可能と考えた。

【転帰・結果】

嚥下時痛のnumerical rating scale（NRS）は，8/10から3～4/10へ軽減した。患者本人も嚥下時痛の改善を自覚しており，食事摂取量も増加した。

【コメント】

オピオイド鎮痛薬による眠気と考えられる場合は，初回投与や増量後では数日間で耐性ができることが多いため，患者にとって苦痛でなければ経過を観察する。また，鎮痛効果が十分であれば減量を検討する。鎮痛効果が不十分の場合には，非オピオイド鎮痛薬（NSAIDs，アセトアミノフェン）や非薬物療法（神経ブロック，放射線治療など）を検討する。

朝波らの下顎埋伏智歯抜歯後の痛みに対しアセトアミノフェン800 mgとロキソプロフェンナトリウム120 mg

表 突出痛のサブタイプ

	体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
1 予測できる突出痛*	歩行，立位，坐位保持などに伴う痛み（体動時痛）	排尿，排便，嚥下などに伴う痛み	姿勢の変化による神経圧迫，アロディニアなどの刺激に伴う痛み
2 予測できない突出痛			
1) 痛みの誘因があるもの*	ミオクローヌス，咳など不随意的動きに伴う痛み	消化管や膀胱の攣縮などに伴う痛み（疝痛*1など）	咳，くしゃみなどに伴う痛み（脳脊髄圧の上昇や，不随意的動きによる神経の圧迫が誘因となって生じる）
2) 痛みの誘因がないもの	特定できる誘因がなく生じる突出痛		
3 定時鎮痛薬の切れ目の痛み	定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって，定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み		

\*：痛みの誘因のある，「予測できる突出痛」と，「予測できない突出痛」のうち「痛みの誘因があるもの」をあわせて，「随伴痛」と呼ぶことがある。

\*1：疝痛（colicky pain）  
消化管の攣縮に伴う痛み。ぜん動痛と呼ばれることがある。

とを比較した研究では，アセトアミノフェン800 mgはロキソプロフェン120 mgの鎮痛効果には及ばないものの，有意な鎮痛効果が得られると報告している<sup>8)</sup>。この症例では，眠気の副作用のためフェンタニルが増量できない。また，腎機能障害がありNSAIDsが使用できない状況下であったため，高用量アセトアミノフェンの食前投与を提案した。これにより嚥下時痛が軽減し経口摂取も改善した症例である。薬剤の提案だけでなく投与量も具体的に提案し薬剤の効果を最大限発揮させることも薬剤師の使命の1つと考える。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

疼痛増悪のパターンに合わせた薬剤提案を行った症例  
患者情報：50歳代，男性，肝機能障害（-），腎機能障害（-），アレルギー歴（-），副作用歴（-）

原疾患：肺腺がん

【臨床経過】

健康診断にて肺がんを疑われ，精査の結果，肺腺がんと診断され，術前化学療法，手術施行後，化学療法導入目的にて入院となった。

【介入の契機】

疼痛に対して，フェンタニル貼付剤2 mg/日，胃瘻からアセトアミノフェン1.5 g/日を投与していた。早朝の痛みに対して，夜間から早朝にかけてオキシコドン散2.5～5 mg/回を2回使用していた。

【介入・提案内容】

オキシコドン徐放カプセル10 mgの就寝前投与を提案し，また嚥下の負担軽減を目的に脱カプセルし胃瘻からの経管投与とした。また，担当看護師には，水ではシリ

ンジに残薬が付着することも考えられるので、とろみを付けた水などで顆粒を投与する方法を説明した。

#### 【介入の根拠】

フェンタニル貼付剤の増量も考えられるが、日中の疼痛の増悪はみられず、逆に若干眠気がある。

#### 【転帰・結果】

夜間のオキシコドン散の使用はなくなったが、早朝に疼痛の増悪がみられオキシコドン散2.5～5mgを1回使用していた。そこで、就寝前のオキシコドン徐放カプセルを15mgへ増量することを提案した。増量後は早朝のオキシコドン散の使用は不要となり、また明らかな有害事象はなかった。

#### 【コメント】

胃瘻からの注入の工夫としては、阿部らが、注入用使用するシリンジの内筒にゼリー飲料を先に入れ、次に脱カプセルした顆粒を入れ、さらにゼリー飲料を入れて顆粒をゼリーで挟み込んで注入する方法「jelly sandwich法」を報告している<sup>9)</sup>。それを応用して行うことにより、シリンジに顆粒が残存せずに投与ができた。投与方法も考慮した処方提案により疼痛コントロールが良好となった症例である。

#### おわりに

今回は緩和医療領域から特に疼痛治療関連の事例を中心に新様式(3)「薬物治療効果の向上」を紹介しました。

薬剤師が様々な領域にかかわることにより、薬物治療効果の向上に貢献する事例が一層増えることを期待しています。さらにその事例を報告することにより、優秀事例のフィードバックや職能成果資料へ繋がっていきます。今後も積極的なプレアボイド報告をお願い致します。

#### 引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会ホームページより：プレアボイド報告への新様式、「薬物治療効果の向上」（様式3）について。  
<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0407-2.html>
- 2) E Kalso *et al.* : *Pain*, **112**, 372-380 (2004).
- 3) M Ishihara *et al.* : *Clin J Pain*, **28**, 373-381 (2012).
- 4) F Hjalte *et al.* : *J Pain Symptom Manage*, **40**, 696-703 (2010).
- 5) 塩野義製薬株式会社：スインプロイク<sup>®</sup>インタビューフォーム
- 6) 特定非営利活動法人日本緩和医療学会、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」, 2014年版, 金原出版, 東京, 2014, p.23.
- 7) H Breivik *et al.* : *Ann Oncol*, **20**, 1420-1433 (2009).
- 8) 朝波惣一郎ほか：下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛に対する鎮痛薬の臨床効果について～アセトアミノフェン800mgとロキソプロフェンナトリウム120mgとの比較～, 日本歯科評論, **72** (7), 149-152 (2012).
- 9) 阿部泰之ほか：胃瘻からのパシーフ<sup>TM</sup>カプセル注入の工夫～jelly sandwich法～, 調剤と情報, **14**, 745-747 (2008).

## お知らせ

### 日病薬「薬剤師賠償責任保険」の加入者情報確認についてのお願い

日病薬「薬剤師賠償責任保険」は、インターネットによる申込みが必須となっておりますが、本保険に関する重要なお知らせはE-mailでご案内致します。

現在加入されている方は、随時本会ホームページトップ画面右側の「賠償責任保険制度」バナーよりアクセスのうえ、現在の加入者登録情報をご確認いただき、薬局管理者名（会員番号を含む）やメールアドレスが変更になっている場合は、加入者情報の修正を行ってください。

ホームページアドレス <http://www.jshp.or.jp/banner/hoken.html>

日本病院薬剤師会 経理課

E-mail : [keiri@jshp.or.jp](mailto:keiri@jshp.or.jp)