

# 平成26年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成27年 4月10日

研究・研修課題名	平成26年度日本緩和医療薬学会教育セミナー（6月および10月開催）
研究・研修組織名（所属）	薬剤部（薬剤部）
研究・研修責任者名（所属）	直良 浩司（薬剤部）
共同研究・研修者名（所属）	土井 教雄、土江 晴江（薬剤部）

## 目的及び方法，成果の内容

### ① 目的

緩和医療において多職種によるチーム医療が特に重要であり、このチーム医療における薬剤師の役割は、患者の身体症状、精神的症状を薬学的視点からアセスメントし、医薬品の情報収集・提供、服薬指導を含む患者情報の収集、使用される薬剤すべてのリスクマネジメントチェック、特殊製剤の対応を検討、薬物治療モニタリング、薬物適正使用のためのスタッフ教育および患者情報を薬物治療の視点からチーム医療のスタッフへフィードバックするなど、多岐にわたる。平成20年度診療報酬改定で緩和ケア診療加算は緩和ケアチームに専任の薬剤師の配置を要件に引き上げられ、さらに平成24年度診療報酬改定では、外来緩和ケア管理料加算の算定要件に緩和ケアの経験を有する薬剤師の配置が加えられた。今後ますます薬剤師の薬物治療に関する高い専門性と新たな職能が期待され、患者およびその家族の緩和ケアチームにおける多職種との十分な意見交換を可能とするコミュニケーションスキルのアップ、居宅療養患者へのチームアプローチを含めた薬物療法を支援するため地域の薬局との密な連携なども必要とされている。当院においても患者の生命を脅かす早い段階から貢献できる緩和医療の知識・技能・態度を習得した緩和薬物療法認定薬剤師を育成することは極めて重要である。

### ② 方法

平成26年祖日本緩和医療薬学会 教育セミナーが下記の日程で開催された。

<6月開催>

時期：平成26年6月8日

会場：東京（星薬科大学）

演題：

- I. 「がん疼痛治療の新たな展開」 静岡県立静岡がんセンター 大阪巖
- II. 「乳がんの病態と薬物治療」 東京医科歯科大学病院 東加奈子
- III. 「腹水、腹部膨満感」 小牧市民病院 渡邊紘章
- IV. 「一歩踏み込んだ心のケア：温かいコミュニケーションと抑うつ対策」 岡山大学大学院 内富庸介

<10月開催>

時期：平成26年10月3日

会場：愛媛（ひめぎんホール）

演題：

- ①. 「リンパ浮腫について」 大阪市立大学大学院 作田裕美
- ②. 「大腸癌化学療法と支持療法の自在」 岩手医科大学附属病院 佐藤淳也
- ③. 「終末期に関わる意思決定支援コアドバンス・ケア・プランニング」 旭川医科大学病院 阿部泰之
- ④. 「セピオイド鎮痛薬の依存を回避するために」 星薬香大学 鈴木勉

当院薬剤部に在籍する日本緩和医療薬学会が認定する緩和薬物療法認定薬剤師各1名を派遣し、教育セミナーを受講した。派遣された薬剤師が部内で研修内容を報告することにより他の薬剤師へ知識を伝達した。

### ③ 成 果

平成26年度日本緩和医療薬学会 教育セミナーの内容について一部を紹介する。

#### I. 「がん疼痛治療の新たな展開」

タペンタドール塩酸塩（タペンタ錠）は、2014年3月に日本における製造販売承認を取得し、8月に発売となり、当院でも2015年1月に採用となった新規オピオイド鎮痛薬であり、WHO除痛ラダーstepⅢ「中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛」に適応がある。

特徴として2つの異なる薬理学的作用を有しており、1つは他のオピオイド同様に $\mu$ オピオイド受容体に作用、もう1つはノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する。そのため鎮痛補助的な効果も期待されている。トラマドールは、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つが、セロトニン再取り込み阻害作用も有しており(SNRI)、抗うつ薬や抗てんかん薬とトラマドールを併用する際にはセロトニン症候群に注意が必要となる。一方、タペンタ錠にはセロトニン再取り込み作用が殆どないため、その点ではトラマドールより使用しやすい。

鎮痛効果はオキシコドンとほぼ同等でオキシコドンと比較し、便秘、悪心・嘔吐の発生頻度が有意に少ない。今までは便秘の副作用が強い場合などは、フェンタニン製剤(貼付剤)に変更しなければならないこともあったが、このような患者にはタペンタ錠がfirst choiceになる可能性がある。

グルクロン酸抱合により代謝を受け、主代謝産物のタペンタドール-0-グルクロン酸抱合体は鎮痛作用を示さない。オキシコドンとの換算比は1:5でオキシコドン除放剤1日投与量の5倍量が目安となる。

強オピオイドにアセトアミノフェン追加投与する際の効果について、欧州緩和ケア学会ガイドラインでは、「オピオイドとアセトアミノフェンの併用による鎮痛効果の増強は明らかではない、比較的少量のオピオイドを投与している場合には上乗せ効果が期待できるが、高用量の場合には期待し難い」となっている。また、「強いオピオイドにアセトアミノフェンを追加投与することによる鎮痛効果」に関する論文は5編のうち1編がpositiveで4編がnegativeとのことであった。アセトアミノフェンの静注製剤と錠剤をそれぞれ投与する無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験の結果、静注製剤単回投与と錠剤投与の血漿中濃度を比較したところ、静注製剤では錠剤投与に比べ最高血中濃度(Cmax)が増加することが分かっており、今後強セピオイドにアセトアミノフェン(静注)を追加投与することによる鎮痛効果の判定が可能になるとと思われる。

#### ④. 「オピオイド鎮痛薬の依存を回避するために」 星薬科大学 鈴木 勉

オピオイド鎮痛薬の中でも、モルヒネ、フェンタニル、トラマドールおよびブプレノルフィン、がん性疼痛だけでなく慢性疼痛にも使用され、疼痛治療に広く使用されているが、依存を形成するこ

とから誤解や偏見が見られる。そこで、オピオイド鎮痛薬の依存を正しく理解し、使用し、依存を回避するために必要な知識について報告する。

身体依存は、オピオイド鎮痛薬の投与用量、投与期間と投与頻度で決定される。この中で、投与頻度が最も重要な因子であり、生体が薬物に暴露される状態が最も身体依存を形成しやすい。したがって、がん疼痛治療に使用する徐放製剤やパッチ製剤は身体依存を形成しやすいと言える。薬物の存在下で形成されるため、がん性疼痛の患者に対する反復投与を中止したい時には、数日ごとに半量に減らすことで退薬症状(第1度：眠気・あくび・全身違和感・発汗・流涙・鼻閉・倦怠感・ふるえ・不眠・食欲不振・不安等)は発現せず、年単位でのモルヒネの長期投与を安全に中止することができる。

精神依存は、オピオイド鎮痛薬の血中濃度を急激に上昇させるほど、強く形成される。したがって徐放製剤やパッチ製剤では、形成されがたく、注射剤、パッカル剤や舌下剤では形成されやすい。炎症性や神経障害性疼痛下では、精神依存は形成されがたく、そのメカニズムも明らかにされている。

モルヒネは腹側被蓋野領域に高密度に分布する $\mu$ オピオイド受容体を介し、抑制性の介在ニューロンであるGABA神経系を抑制することにより中脳辺縁ドパミン神経系の活性化を引き起こし、側坐核領域における細胞外ドパミン遊離量を増加させることが知られている。しかし、これまでに神経障害性疼痛モデルハウスではモルヒネを投与して側坐核領域における細胞外ドパミン遊離量の増加は認められないことが明らかにされている。

これには、神経損傷により持続的な痛覚刺激が内因性のオピオイドペプチドの過激な遊離を引き起こし、 $\mu$ 受容体の機能が低下した可能性が考えられている。神経障害性疼痛下におけるDAMGO( $\mu$ オピオイド作動薬)による精神依存形成ノ抑制は、 $\beta$ -エンドルフィンの抗体を処置することにより、細胞膜上で発現していた $\mu$ 受容体の細胞陥内入を引き起こす。モルヒネは腹側被蓋野領域に高密度に分布する $\mu$ オピオイド受容体を介し、抑制性の介在ニューロンであるGABA神経系を抑制することにより中脳辺縁ドパミン神経系の活性化を引き起こし、側坐核領域における細胞外ドパミン遊離量を増加させる機序が背景にある。多様な脳領域から腹側被蓋野領域に向け $\beta$ -エンドルフィンが遊離されるに伴い、腹側被蓋野領域での $\mu$ オピオイド受容体の機能低下が引き起こされる結果、中脳辺縁ドパミン神経系の活性化が抑制される作用によりモルヒネ神経依存形成が抑制されることが明らかとなった。

また、3%エタノール慢性処置によるDAMGO刺激性の $\mu$ 受容体を測定したところ、腹側被蓋野領域で $\mu$ オピオイド受容体の活性化が有意に増強されていることが示唆された。

ブプレノルフィン、モルヒネ依存サルにおいてモルヒネの退薬症候を抑制せず、中等度から重度の退薬症状を誘発すること、反復投与は、軽度の退薬症状を誘発することから軽度の身体依存も形成されることが明らかにされた。

オピオイド鎮痛薬の依存は、疼痛を正しく評価し、見合った用量のオピオイド鎮痛薬を徐放製剤として投与すること、心因性疼痛やアルコール依存症の患者には投与禁忌とすることで回避できると考える。

本研修会は、日本緩和医療薬学会主催で開催され、本セミナーの受講が日本緩和医療薬学会認定の緩和薬物療法認定薬剤師の認定更新の単位取得の1つとなっているほか、セミナーを聴講することで緩和薬物療法認定薬剤師に必要な知識を習得することができた。また、研修内容を薬剤部内で報告することにより緩和薬物療法における薬剤師全体の知識向上に寄与できるものとする。