

# 平成27年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成28年4月6日

研究・研修課題名	平成27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。平成25年には、突出痛に有効で粘膜から吸収されるフェンタニルのレスキュー製剤や既存のオピオイド(モルヒネ・フェンタニル・オキシコドン)では効かなくなった痛みにも有効なメサドンが新規に発売され、疼痛治療の選択肢が広がっている。当院ではフェンタニルのレスキュー製剤が採用されているが使用方法が煩雑であり、最新の薬物治療に関する高い知識を得た薬剤師が関与することで、安全で適正な使用を推進していくことに貢献できると考える。また、患者およびその家族や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新たな職能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27年度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27年6月4日

会場：東京(星薬科大学)

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 27 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. 「鎮痛補助薬の作用機序を再考する」

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン(国内)では、以下の薬剤が推奨されている。

第一選択薬：三環系抗うつ薬(アミトリプチン・ノルトリプチン・イミプラミン)、

Ca<sup>2+</sup>チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド(プレガバリン・ガバペンチン)

帯状疱疹後神経障害性疼痛にはノイロトロピン

有痛性糖尿病性神経障害性疼痛にはSNRI(デュロキセチン)、抗不整脈薬(メキシレチン)、アルドース還元酵素阻害薬(エパルレストアット)、三叉神経痛(カルバマゼピン)

第二選択薬：ノイロトロピン、SNRI(デュロキセチン)、抗不整脈薬(メキシレチン)

三叉神経痛にはラモトリギン、バクロフェン

第三選択薬：オピオイド系鎮痛薬、非麻薬性オピオイド鎮痛薬

・ガイドラインで第一選択薬である三環系抗うつ薬には、第三級アミン三環系抗うつ薬(再取り込み阻害作用 $NA \approx 5-HT$ )、第二級アミン三環系抗うつ薬(再取り込み阻害作用 $NA > 5-HT$ 100倍以上 $NA$ に対する選択性が高い)があり、第三級アミン三環系抗うつ薬が使用されることが多い。

三環系抗うつ薬の鎮痛作用には、 $NA$ および $5-HT$ 再取り込み阻害作用以外にも $Na$ チャネル阻害作用、NMDA受容体拮抗作用が鎮痛作用に関与していると考えられている。

最近では、通常第二選択薬であるSNRIの鎮痛作用は三環系抗うつ薬で問題となる副作用が少なく、鎮痛作用はSSRIより効果的で三環系抗うつ薬に匹敵し、神経障害性のがん性疼痛・非がん性慢性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛に有効性が高いため使用頻度が高くなっている。

「Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-induced Painful Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial」  
JAMA 309-1359-1367 (2013) では、タキサン系(パクリタキセル、アブラキサン、ドセタキセル)および白金系抗がん剤(シスプラチン、オキサリプラチン)による抗がん剤誘発末梢神経障害に対して、無作為化二重盲検プラセボ対象クロスオーバー試験を実施し、次の3点が報告されている。

- ① プラセボと比較してデュロキセチンにより疼痛スコアおよび痛みによる生活機能の障害が改善
- ② 糖尿病性末梢神経障害、線維筋痛症、変形性関節炎の改善効果と同程度
- ③ 末梢神経障害に関するQOL低下も改善

神経障害性疼痛時には下行性 $5-HT$ 神経系が疼痛促進系に傾くこと、脊髄での $NA$ 神経終末および $NA$ 含有量が増加することから、抗うつ薬の神経障害性疼痛に対する鎮痛作用がある。

・第一選択薬であるCa<sup>2+</sup>チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド(プレガバリン・ガバペンチン)は、Ca<sup>2+</sup>チャネルを遮断するのではなく、細胞膜表面への移行を阻害することでCa<sup>2+</sup>流入を抑制するため反復投与により徐々に効果が現れ、中止後もしばらく持続する。

・第二選択薬であるクラスIb抗不整脈薬(メキシレチンやリドカイン等)は神経障害性疼痛に有効な場合があり用いられる場合があるが、抗うつ薬や抗てんかん薬と比較するとエビデンスレベルが低く、他の鎮痛補助薬が有効でない場合に保険適応外で処方される。電位依存性 $Na^+$ チャネルの開口頻度が高い疼痛ほど効率的に阻害でき鎮痛を得ることができる。

・NMDA受容体拮抗薬は、神経障害性疼痛などの中枢感作を伴う痛みの慢性化を阻止しオピオイドの鎮痛作用を増強、耐性や依存形成を抑制するためオピオイドとの併用に適している。

## II. 「血液がん患者における痛みの緩和治療」

血液がん患者における痛みは、主に表のように分類できる。

		体性痛		内臓痛	神経障害性疼痛	患者背景
		表在痛	深部痛			
原疾患関連	原疾患由来	皮膚浸潤 口腔内浸潤	骨髄病変 骨髄腫	肝脾腫 内臓浸潤 リンパ節増大	中枢神経浸潤 脊髄・神経根圧迫 末梢神経障害	移植・非移植患者共通
	合併症由来	皮膚炎 口内炎 帯状疱疹	深部膿瘍・胸膜炎 (免疫不全) 深部静脈血栓症 (過凝固)	好中球減少性 腸炎 内臓VZV感染 (免疫不全)	帯状疱疹 (免疫不全)	
医原性	処置検査由来	カテーテル挿入	骨髄穿刺採取 腰椎穿刺後頭痛			移植患者
	薬剤放射線由来	口内炎 (化学療法・放射線)	骨髄拡張(G-CSF) 骨粗鬆症(ステロイド) 深部静脈血栓症	膀胱炎 便秘 (抗がん剤) 胃腸炎 (放射線)	ニューロパチー (化学療法)	
		重症の口内炎 (移植前処置)		重症の胃腸炎 (移植前処置)	ニューロパチー (免疫抑制剤)	
移植合併症		帯状疱疹 口内炎・皮膚炎 (GVHD)	骨髄拡張(生着) 胸膜炎(GVHD) 消化管穿孔	消化管GVHD CMV腸炎 出血性膀胱炎	帯状疱疹 (予防投与中止後)	

表に示すように複雑であり疼痛緩和治療薬の選択が難しい。

このなかで今回の講演で発表されたものについて一部を紹介する。

- ・血液がん患者の帯状疱疹の痛みは、急性期では体性痛、慢性期では神経障害性疼痛（10～20%で慢性化）が出現し、急性期にアセトアミノフェン、NSAIDsあるいは抗ウイルス薬を、慢性期に抗腫瘍薬や三環系抗うつ薬を投与する。重症例では急性期から慢性期までトラマドール、モルヒネあるいはオキシコドン等を併用する。

- ・多発性骨髄腫による骨痛の治療にはコルセット、放射線治療の他に、アセトアミノフェン、ステロイド(抗腫瘍効果期待)、ビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体およびオピオイドを検討する。乳がん、前立腺がんの骨転移ではゾレドロン酸とデノスマブで、デノスマブに有意に効果があるが、固形がんでは有意差なしとの報告があり注意が必要である。

- ・消化管粘膜病変に伴う痛みは、口内炎・歯肉浸潤等の体性痛や腸管GVHDやCMV腸炎等の内臓痛があり、体性痛にはアセトアミノフェン、含嗽剤、NSAIDsあるいはオピオイドが、内臓痛にはアセトアミノフェン、抗コリン薬、オクトオレチドあるいはオピオイドが使用される。

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(5年毎)の単位取得の1つとなっているが、今年度1名が緩和薬物療法認定薬剤師の認定更新することができた。また、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、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たものとする。

\*一般社団法人 日本緩和医療薬学会

緩和薬物療法認定薬剤師(更新) 認定証 受領済 【2016年4月1日】