

1. 進行期膵がんでの早期緩和ケア介入の無作為化比較試験

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻
緩和ケア看護学分野 佐藤 一樹

Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, Zagonel V, Bertè R, Ferrari D, Brogna CM, Bortolussi R, Trentin L, Valgiusti M, Pini S, Farolfi A, Casadei Gardini A, Nanni O, Amadori D; Early Palliative Care Italian Study Group (EPCISG). Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multi-centre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016 Sep;65:61-8. Pubmed; PMID 27472648.

【目的】

進行がんでの早期緩和ケア介入の有効性が臨床試験により示されている。本研究では、進行期膵がんの診断後に必ず専門的な緩和ケア介入を受ける群と必要に応じて専門的な緩和ケア介入を受ける群で患者アウトカムや終末期医療を比較する。

【方法】

多施設共同無作為化比較試験を行った。イタリアの21施設の外来で、進行期膵がんと診断されて8週間以内のPS0～2の患者207名を対象とし、介入群100名と通常ケア群107名に無作為に割り付けた。介入群の患者は、緩和ケア外来を2～4週ごとに受診し、問題チェックリストによる系統的な評価と薬物療法・非薬物療法の調整を受ける。意思決定の相談内容は腫瘍医と共有される。通常ケア群の患者は、必要に応じて上記の専門的な緩和ケア介入を受けることができる。主要評価項目は、肝胆膵がん患者用のQOL評価尺度であるFACT-Hepの12週後の変化とし、FACT-Hepの身体面・心理面・肝胆膵専用項目の3ドメインの総合評価TOIスコアを用いた。副次的評価項目として、不安・抑うつ(HADS)、生存期間、家族評価による終末期医療の満足度(FAMCARE)、死亡前の積極治療の実施を測定した。

【結果】

QOL評価であるTOIスコアの12週後の変化は、介入群で-0.63、通常ケア群で-4.47であり、介入効果が示された($p=0.041$)。不安($p=0.062$)や抑うつ($p=0.281$)の有病率や生存率、死亡前の化学療法実施やホスピス利用率・期間に有意差はなかった。

【結論】

進行期膵がん、診断後に専門的な緩和ケア介入を必ず受けた患者は必要に応じて受けた患者より有意にQOLが良好な推移であった。

【コメント】

2010年に発表されたTemelらの早期緩和ケア介入試験(N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42)と同様の介入試験である。Temel試験が生存期間延長を示したことで世界中から注目を集め、「早期緩和ケア」は2012年にASCOの推奨に加えられた。Temel試験は進行期の非小細胞肺癌と消化器癌(追試験で対象に追加)を対象に行われ、本試験で進行期膵癌での有効性のエビデンスが新たに追加された。「早期緩和ケア」の介入研究は、他に看護師主導の電話によるでも有効性が示されている(JAMA. 2009 Aug 19;302(7):741-9; J Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1438-45)。

腫瘍医などの抗癌治療を提供する医療チームによる基本的緩和ケアに加えて、専門的な緩和ケアを早期から提供する介入のエビデンスはより強化された。一方で、異なる患者集団での効果検証、早期緩和ケアの重要な構成要素の同定、家族対象の介入の追加が研究面での課題であり(Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e534-8)、腫瘍科での基本的緩和ケアの教育と緩和ケア専門家の人材育成、限られたリソースでの効果的・効率的な専門的緩和ケア提供が臨床面での課題である。

2. 長期間オピオイド処方を受ける患者に対するナロキソン同時処方の有用性

岩手医科大学薬学部 臨床薬理学講座
岩手医科大学附属病院 薬剤部 佐藤 淳也

Coffin PO, Behar E, Rowe C, Santos GM, Coffa D, Bald M, Vittinghoff E. Nonrandomized Intervention Study of Naloxone Coprescription for Primary Care Patients Receiving Long-Term Opioid Therapy for Pain. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):245-52.

【目的】

米国では、慢性疼痛にオピオイドが処方され、その意図的ではない過量投与による死亡が問題となっている。本研究では、慢性疼痛患者にオピオイドと同時に、その拮抗剤であるナロキソンを処方し、オピオイドの副作用による緊急受診への影響を調べた。

【方法】

ナロキソンは、鼻腔吸入キットを使用し、これを処方するか否かは、医療従事者の判断とした（ランダム化はされていない）。吸入方法や使用判断は、まず医療従事者によく周知され、患者や家族に指導された。観察期間は、ナロキソンが処方しなかった期間を含めて2年間であった。

【結果】

対象患者は、慢性疼痛を有する1,985名であり、オピオイドとしては、オキシコドンの使用が46%と多く、その1日使用量は、31%が経口モルヒネ換算120mg/日以上であった。対象患者の759名(38%)にナロキソンが処方され、これら患者においては、オピオイドの副作用による緊急受診の頻度は、処方を受けていない患者に比べ63%低頻度であった（頻度比=0.37 [CI, 0.22 to 0.64]; P<0.001）。なお、調査期間中にナロキソン処方を受けた患者におけるオピオイド使用量に変化はなかった。

【結論】

ナロキソンは、痛みのためにオピオイドを処方されるプライマリーケア患者に、予め処方しておくことは、オピオイド関連の有害事象を減らすことに有用である可能性がある。

【コメント】

欧米では、アルコール以外の薬物過剰摂取による死亡で最も多い薬剤がオピオイドによるものである。特に、経口モルヒネ換算200mg/日以上では、低用量（20mg/日未満）と比較して、オピオイド関連死亡の危険性がほぼ3倍増加する報告もある（Arch Intern Med. 2011;171:686-91.）。これらの多くが、複数の医療機関からの重複処方など不適切な使用が指摘されている。本邦でも、モルヒネ塩酸塩錠、フェンタニル貼付剤などのオピオイドが慢性疼痛に使用されており、使用動向が増えるのであれば、ナロキソン鼻腔吸入キットのような救済製剤の登場が期待される。また、欧米の教訓を踏まえた慢性疼痛に対するオピオイドの適正使用が重要である。

3. オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントとゾルピデムの乱用の危険性の比較

山形大学医学部附属病院 薬剤部
志田 敏宏

Schoedel KA, Sun H, Sellers EM, Faulknor J, Levy-Cooperman N, Li X, Kennedy WP, Cha JH, Lewis

NM, Liu W, Bondiskey P, McCrea JB, Panebianco DL, Troyer MD, Wagner JA. Assessment of the Abuse Potential of the Orexin Receptor Antagonist, Suvorexant, Compared With Zolpidem in a Randomized Crossover Study. J Clin Psychopharmacol. 2016 Aug;36(4):314-23.

【目的】

不眠症は10人に1人発症する最も一般的な睡眠障害である。近年、睡眠薬の使用が増加しており、乱用が懸念されている。スボレキサントは、オレキシン受容体アンタゴニストであり、不眠症治療に使用される。ベンゾジアゼピンと比較して耐性や依存が少ない事を示唆する報告があるが、乱用が生じる可能性は否定できない。本研究はスボレキサントおよびゾルピデムの乱用の危険性を評価した。

【方法】

無作為化二重盲検クロスオーバー試験であり、治療用途ではなく快楽的な医療用薬物乱用歴のある18～55歳の健常人36例を対象とした。スボレキサントの用量（40、80、150mg）、ゾルピデム（15、30mg）、およびプラセボを、10日間のウォッシュアウトで単回投与した。薬剤嗜好視覚的アナログスケール（VAS）、または、その他の指標について、投与後24時間にわたり評価した。

【結果】

両薬剤とも薬剤嗜好VASはプラセボと比較して高く、スボレキサントのプラセボとの差は、22.84（40mg）、21.99（80mg）、20.44（150mg）であり、ゾルピデムでの24.86（15mg）、28.08（30mg）と同程度であった。また、VASの時間経過も両薬剤で類似していた。薬剤類似度評価は両薬剤で同等であった。乱用に関わる有害事象発現率はスボレキサントで有意に低かった（30.6% vs. 58.3%）。

【考察】

本研究は、スボレキサント単回投与後の乱用の可能性を初めて評価したものである。スボレキサントはゾルピデムに比べ依存誘発作用が低いですが、乱用が生じる危険性は同等である可能性が示唆された。しかし、本研究において、乱用に関わる様々な因子については評価しておらず、調査対象とした評価集団は一般的な集団と比較して乱用傾向があることが示唆される。

実際の乱用発現率は市販後の臨床経験での評価が必要である。

【コメント】

睡眠薬の処方頻度が高まる中、一部の患者では長

期服用時の依存や乱用が大きな社会問題となっている。スボレキサントは新しい機序の睡眠薬として承認された。依存性が少ないと言われているが、うつ
の悪化や、自殺念慮などの新たな副作用の報告もあり、乱用の危険性も含め、安全性については今後評価していく必要がある。

4. 死亡前1年間にがん患者が受ける医療の体験 :SERR-CAHPS データの分析

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻
緩和ケア看護学分野 清水 陽一

Halpern MT, Urato MP, Kent EE. The health care experience of patients with cancer during the last year of life: Analysis of the SEER-CAHPS data set. *Cancer*. 2016 Sep 21. doi: 10.1002/cncr.30319.

【目的】

死亡前1年の間に受けた医療に対するがん患者の評価に影響する因子を明らかにすること。

【方法】

米国国立がん研究所(NCI:National Cancer Institute)のSEER (the surveillance, Epidemiology, and End Results) プログラムの臨床情報と、メディケアのCAHPS (the Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems) 調査において患者自身が死亡前の1年間に回答した受けた医療(ケア全体、医療計画、主治医、専門医、カスタマーサービス、医師のコミュニケーション、ケアの迅速性、必要なケアを受けれたかどうか、必要な処方を受けれたかどうか)に対する評価のデータを連結して解析した。2000年~2011年のメディケア受給者160,959名のうち、1) 初めてがんと診断された、2) 調査時に66歳以上、3) がんと診断された後にCAHPSに回答した、4) CAHPSに回答後1年以内に死亡、の条件に適切した4,689名が対象となった。

【結果】

主治医と専門医に対する評価が他の項目と比較して『素晴らしかった』と回答した割合が高かったが、一方で医師のコミュニケーションの評価は『素晴らしかった』と回答した割合が最も低かった。

全般的な身体状態や精神状態が良好な方において、評価が全体的に良い傾向にあった。女性と比較して男性が医療計画と専門医の評価において、高卒

と比較して大卒の方が医療計画の評価において、より『素晴らしかった』と回答しない傾向にあった。アジア人は必要なケアおよび処方を受けれたかどうかにおいてより『素晴らしかった』と回答しない傾向にあった。メディケアにおけるプランにおいて出来高払い型給付プランがマネジドケア給付プランと比較してケアの迅速性、必要なケアを受けれたかどうか、必要な処方を受けれたかどうかにおいて、より『素晴らしかった』と回答する傾向にあった。

【結論】

死亡前1年間にがん患者の受けた医療に対する評価は、社会人口統計学的因子、保険のタイプ、臨床的特徴に関連していた。これらの知見は体験する医療の評価をよくするためのプログラム開発に役立つ。

【コメント】

全般的な身体状態が良い、精神状態が良いと認識しているほど、受けた医療に対する評価も全体的に高い傾向にあり、本研究は横断調査のため因果推論はできないが、身体症状や精神症状の緩和に努め、QOL (Quality of Life) の維持、向上が重要であることが示唆される結果である。また、患者背景の違いによって受けた医療の体験の評価に違いがあることから、個々のニーズや希望を確認し個別性に合わせた医療の提供の必要性が示唆される。