

がん緩和ケアにおける 高齢者の薬剤使用 課題と提案

埼玉県立がんセンター 緩和ケア科

余宮 きのみ

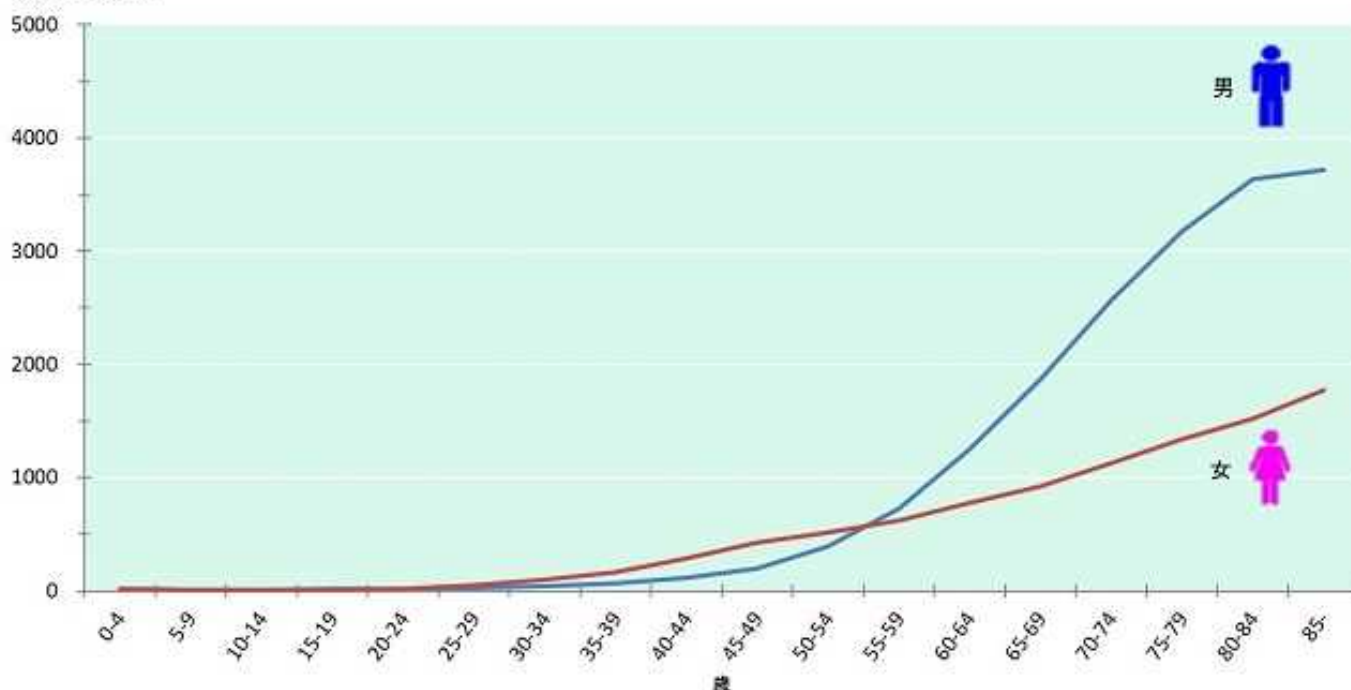
E mail: yomi@cancer-c.pref.saitama.jp

1

がん罹患率... 男女とも50歳代くらいから増加し、高齢になるほど高い。

年齢階級別罹患率
[全部位 2013年]

人口10万人対



資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

2

背景知識

がん疼痛の頻度（有病率）

根治治療中・・・33%

抗がん剤治療中・・・59%

進行・転移・終末期がん・・・64%

53%

(CI 43-63%)

・ 痛みのある患者の **1 / 3** **1 / 2** で
中等度～高度の痛みがみられる

Van den Beuken-van Everdingen; 2017: システマティックレビュー 3

背景知識

高齢者の除痛率は低い

表3 除痛の有無に関連する要因の検討（ロジスティック回帰分析）

アウトカム:「痛みでできないこと・困っていることがある」

外来 (n=612)					入院 (n=209)						
変数		OR	[95%CI]		P	変数		OR	[95%CI]		P
性別	男性である	1.1	0.8	1.7	0.52	性別	男性である	0.9	0.5	1.7	0.77
年齢	50歳代	1.9	0.9	4.1	0.09	年齢	50歳代	2.1	0.7	5.9	0.18
	60歳代	2.4	1.2	4.9	0.01		60歳代	2.7	1.0	6.8	0.04
	70歳代	3.6	1.8	7.2	<0.001		70歳以上	2.4	1.0	6.3	0.06
	80歳以上	5.3	2.3	12.2	<0.001						
活動性	徒歩	0.9	0.6	1.5	0.71	活動性	ps1	2.5	1.2	5.0	0.02
	婦人科	1.7	0.7	4.3	0.26		ps2	2.6	1.1	6.3	0.03
	血液内科	2.8	1.12	6.8	0.03		ps3	2.8	0.9	8.0	0.07
							ps4	16.8	1.8	158.4	0.01

がん患者の緩和ケア

- ポリファーマシーの視点で

痛み

NSAIDs
オピオイド鎮痛薬

悪心

制吐薬

せん妄

抗精神病薬

錐体外路症状の過小評価

5

背景知識

がん疼痛治療の基本

WHO三段階除痛ラダー

第一段階

非オピオイド鎮痛薬
(NSAIDs、アセトアミノフェン)
± 鎮痛補助薬

第二段階

弱オピオイド
±
非オピオイド
± 鎮痛補助薬

第三段階

強オピオイド
±
非オピオイド
± 鎮痛補助薬

6

課題

NSAIDs

1 . 第一段階の鎮痛薬であるため、漫然とした長期投与となりやすい

2 . 腎毒性

(事例 :

NSAIDs開始 腎機能低下 せん妄 緊急入院)

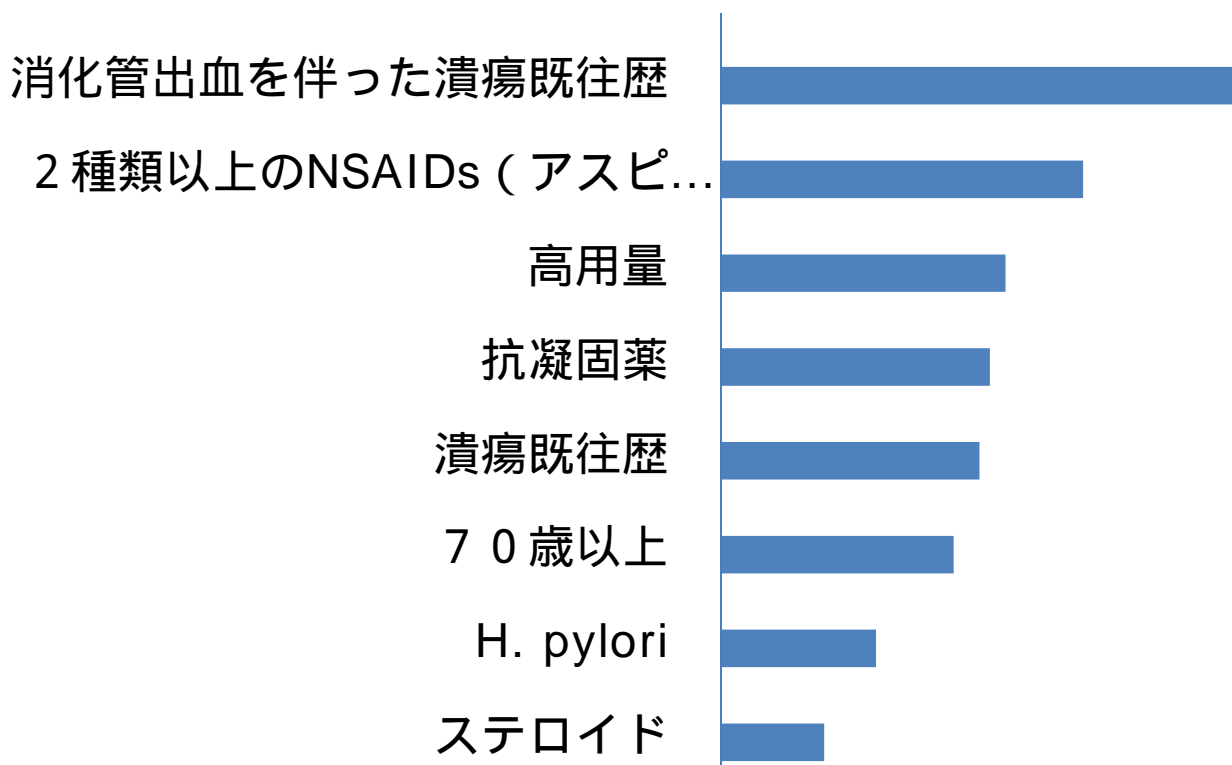
3 . 消化管粘膜障害

(事例 :

NSAIDs継続 消化管出血 傾眠、血圧低下
緊急入院)⁷

NSAIDs 潰瘍のリスク因子

以下の因子が増えるほど、消化管出血のリスクが高くなる



NSAIDs ~ 日本緩和医療学会GLでの位置づけ

1. がんの痛みでNSAIDs投与中は、抗潰瘍薬を使用

強い推奨

2. NSAIDs投与中は、NSAIDs潰瘍を早期に発見

- ・ 上腹部の身体所見
- ・ Hb値の定期的チェック

3. 鎮痛が安定してれば、NSAIDsが必要か？定期的に検討

提案 1

がん疼痛に対しても、“NSAIDsの漫然とした投与を避ける”ことを周知する

9

オピオイド（がん疼痛治療の中心的薬剤）

副作用	高齢者での課題
便秘	もともと高齢化による便秘がある
眠気 過鎮静 認知機能障害 せん妄	もともと高齢化による脳機能の脆弱性 脳血管障害の既往・認知症の合併で、頻度が増加 肝機能・腎機能低下による作用増強
排尿障害	もともと高齢男性では、前立腺肥大による排尿障害がある
呼吸抑制	通常は生じない副作用だが、服薬管理能力の低下から過量投与になると生じる可能性がある

オピオイド誘発性神経毒性（眠気・過鎮静・認知機能障害・幻覚・ミオクローヌス・痛覚過敏）という概念が提唱されている

課題 オピオイド

レスキュー薬の保険査定

例) オキシコドン徐放錠 5mg 1日2回 14日分
頓服: オキシコドン速放剤 2.5mg/回 40回分

10回分を超えるレスキュー薬は保険で査定される!



頓服: オキシコドン速放剤 2.5mg/回 10回分
不足 (がん疼痛を我慢) するため



頓服: オキシコドン速放剤 2.5mg 1日3回 14日分
誤って定期的に服用し、過量投与になるリスク
(傾眠やせん妄で救急搬送)

11

レスキュー薬の保険査定

- 特に高齢者では、肝腎機能障害があるため、速放製剤 (4 6時間作用) を適宜使用し、必要量を滴定 (タイトレーション) する方法が適切である
- がん疼痛を有するがん患者の2/3で**突出痛み**みられ*、3回/日 (中央値) **であるため、**レスキュー薬が10回分で不足するのは明白**

* Deandrea S, JSPM2014 ** Davies A, JPSM2013

提案2

安全上、国単位での対策の検討の必要がある

がん疼痛に対してオピオイドのレスキュー薬は「頓服」と異なる扱いにする

12

がん患者の緩和ケア

- ポリファーマシーの視点で

痛み

NSAIDs

オピオイド鎮痛薬

悪心

制吐薬

錐体外路症状の過小評価

せん妄

抗精神病薬

13

課題

オピオイドの副作用対策：制吐剤による錐体外路症状

- オピオイド開始時、悪心嘔吐が見られることがある
- しかし、予防的な制吐薬投与を推奨しているGLはない（海外、日本緩和医療学会とも）
- 一方日本では、慣習的にオピオイド導入時、プロクロルペラジン（ノバミン®）、ハロペリドールが予防的に使用され、長期に使用されることが多い
- 抗ドパミン薬によるアカシジアは、投与初期（当日～）から出現することがある
- アカシジアは、見落とされやすく、かつ患者のQOLを著しく低下させる。医療者の認識は低い。

14

薬剤性錐体外路症状の頻度（プロクロルペラジン） 約7人に1人が1週間以内にアカシジア

Patient	オキシコドン徐放錠10mg/日から導入したがん患者(100人)
Exposure	ペロスピロン4または8mg（1日1回）
Comparison	プロクロルペラジン10または15mg
Outcome	悪心：両群間で有意差なし 錐体外路症状：プロクロルペラジンで多い（14%）

余宮きのみ,他：がん患者と化学療法 40,1037-1041,2013 15

化学療法とともに
プロクロルペラジンを投与された患者13名

8名（61.5%）がアカシジアと診断

75%の患者は医療者に報告していなかった

➡ アカシジアがしばしば見落とされている可能性

Fleishman SB, et al: Am J Psychiatry 151(5):763-765,1994

薬剤性錐体外路症状の「見落とし」についての報告

Hirose S : The causes of underdiagnosing akathisia. Schizophr Bull29:547-558,2003

Weiden PJ : Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders : a cautionary study. Am J Psychiatry 144:1148-1153,1987

薬剤性錐体外路症状

● アカシジア：じっと座ってられない状態

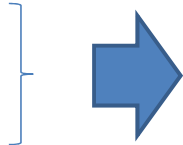
- ・ 立ったり座ったりの運動亢進症状
- ・ 主に下肢がむずむずするといった異常知覚
- ・ 焦燥、**不眠**などの精神症状
- ・ **精神不安**と間違われやすい



- ・ 不眠
- ・ **せん妄と誤診され、抗精神病薬を投与さらに症状悪化**

● パーキンソニズム

- ・ 筋硬直
- ・ 仮面用顔貌



- ・ 嚥下障害
 - ・ 歩行障害
- 誤嚥性肺炎
廃用症候群

17

スルピリドによる錐体外路症状

保険適応：胃・十二指腸潰瘍 うつ病・うつ状態 統合失調症

錐体外路症状

Reporting Odds Ratios (95%CI)

ハロペリドール	14.21	(11.54-13.25)
スルピリド	13.46	(11.41-15.88)
非定型抗精神病薬	12.37	(11.54-13.25)

提案3

制吐薬として用いられている
プロクロルペラジン、スルピリドなど
抗ドパミン薬による錐体外路症状への注意喚起

19

がん患者の緩和ケア - ポリファーマシーの視点で

痛み

NSAIDs
オピオイド鎮痛薬

悪心

制吐薬

せん妄

抗精神病薬

錐体外路症状の過小評価

20

がん患者のせん妄

- 頻度が高い

- 終末期がん患者の30～40%に合併する
- 死亡直前においては、患者の90%がせん妄の状態にある：誰もが経験する精神症状

Minagawa H. Cancer 1996
Lawlor PG. Arch Intern Med 2000

- 一般的に、**抗精神病薬**が使用されている

課題

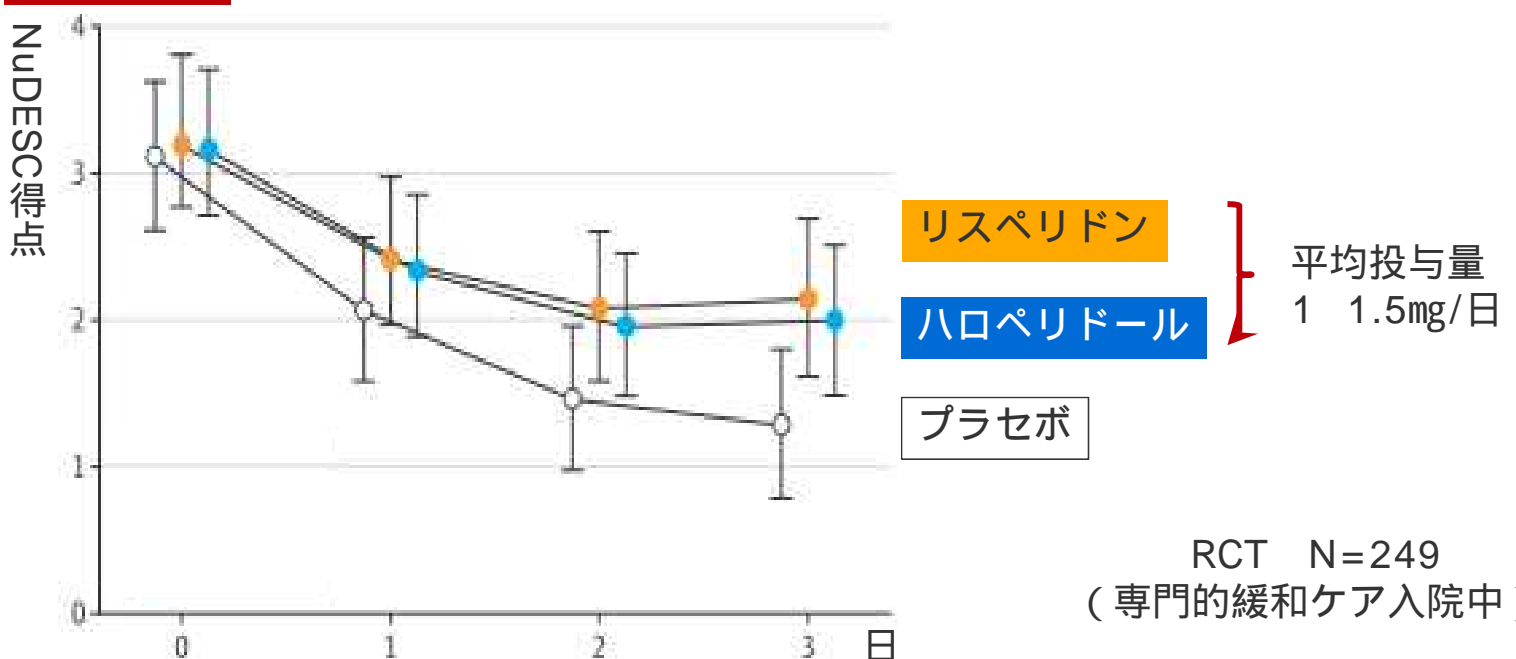
抗精神病薬のみではせん妄のマネジメントは難しいばかりでなく、抗精神病薬によりアカシジアが生じてしまうと、アカシジアとせん妄の鑑別は不可能であるため治療困難となる。むしろ、BZ系薬をうまく使用することの方がせん妄のマネジメントは容易である。

21

がん患者のせん妄...抗精神病薬は無効?

- プラセボと比較して、**抗精神病薬**では、改善が乏しい
- レスキューのドルミカム使用率も抗精神病薬で高い

せん妄重度



RCT N=249
(専門的緩和ケア入院中)

Agar MR:JAMA2016²²

がん患者のせん妄...抗精神病薬は**生命予後**も短くする？

- プラセボ（中央値26日）に比べ、**抗精神病薬**（中央値16、17日）では、生命予後が短かく、**錐体外路症状**も多い



Agar MR:JAMA2016 23

がん患者のせん妄

提案 4

- ・ 安易に抗精神病薬を使用しない
- ・ ベンゾジアゼピン系薬を安易に禁止しない

提案 1

がん疼痛に対しても、
“NSAIDsの漫然とした投与を避ける”ことを周知する

提案 2

がん疼痛に対してオピオイド鎮痛薬のレスキュー薬は
「頓服」とは異なる扱いにする

提案3、 4

悪心、せん妄などの治療薬による「薬剤性錐体外路症状」
への注意喚起