

終末期がん患者の quality of life（QOL）維持における
薬剤師による予後予測指標を用いた処方適正化

2022 年 3 月

尾道市立市民病院 薬剤部

岡田昌浩

2

序論	・・・5
第1編 終末期がん患者のQOLの維持における薬剤師による予後予測の意義	・・・13
第1章 終末期がん患者のQOLの維持における予後予測に基づいた薬学的提案	・・・13
第1節 緒言	
第2節 方法	
第3節 症例	
第4節 考察	
第1編 小括	・・・17
第2編 ADLの指標である Barthel Index による終末期がん患者の予後予測への 応用に関する検討	・・・18
第1章 Barthel Index を用いた終末期がん患者の予後予測指標の検討	・・・18
第1節 緒言	
第2節 対象および方法	
第3節 結果	
第4節 考察	
第2章 Barthel Index の項目と終末期がん患者の死亡率との関連性	・・・23
第1節 緒言	
第2節 対象および方法	
第3節 結果	
第4節 考察	
第2編 小括	・・・28
総論	・・・29
論文目録	・・・40
その他の研究業績	・・・41
参考文献	・・・42
謝辞	・・・51

略号表

ADL : Activities of Daily Living (日常生活動作)

Alb : serum albumin

ALP : alkaline phosphatase

ALT : alanine transaminase

AST : aspartate transferase

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線下面積)

BI : Barthel Index

BSC : best supportive care (がんに対する積極的な治療を行わずに症状緩和のみの治療)

BUN : blood urea nitrogen

CI : confidence interval

CPS : physician's clinical prediction of survival (医師の臨床的な予後予測)

CRP : C-reactive protein

CTCAE version 5.0 : Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

D-PaP score : Delirium-Palliative Prognostic Score

DPC : Diagnosis Procedure Combination

DSM-4 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

(米国東海岸臨床試験グループパフォーマンスステータス)

EPCRC : European Palliative Care Research Collaborative

(上質な緩和ケアの提供を目的とし、欧州連合の研究・技術枠組み計画に関連して
設立された国際協力プロジェクト)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

GPS : Glasgow Prognostic Score

HR : Hazard Ratio

IQR : Interquartile Range (四分位範囲)

KPS : Karnofsky Performance Status (カルノフスキーのパフォーマンスステータス)

LDH : lactate dehydrogenase

Lymp : lymphocyte count

modified PiPS-B : modified Prognosis in Palliative Care Study-B

Neut : neutrophils count

NPV : Negative Predictive Value (陰性的中率)

PaP score : Palliative Prognosis Score

PLT : platelet count

PPI : Palliative Prognostic Index

PPS : Palliative Performance Scale

PPV : Positive Predictive Value (陽性的中率)

QOL : quality of life

SAP models : set of six adaptable prognosis prediction

WBC : white blood cell count

WHO : World Health Organization

序論

わが国では年間約 87 万人が新たにがんと診断され、約 37 万人ががんで死亡し総死亡の約 3 割を占めている¹⁾。医療従事者は、予後に応じて治療の開始や中止の判断をおこなうため²⁾、予後の情報が不可欠な情報となっている。特に、治療薬の選択を誤ると **quality of life (QOL)** の著しい低下を引き起こす可能性がある。例として、Morita らは、予後が 3 週間以内のがん患者に対し、1 日 1000mL 以上の輸液は末梢浮腫、腹水、胸水を悪化させ、QOL を低下させる可能性を指摘している³⁾。よって、終末期がん患者の QOL の著しい低下を防ぐ上において治療薬の選択は重要であり⁴⁻¹¹⁾、多職種によるチーム医療の中で薬剤師は適切な治療薬の選択において大きな役割を担う^{10,11)}。

予後を把握し、予後期間も考慮した治療薬の選択の重要性が指摘されている。例として、Morita らは、ミダゾラムの長期使用は薬剤耐性の発症リスクを高める可能性があるため、予後が数週以内のがん患者のみにミダゾラムの使用は限定されるべきであると報告している¹²⁾。つまり、がん患者の QOL の維持には、予後を把握し、予後期間も考慮した治療薬の選択が重要である。そのため、終末期がん患者の QOL の維持を図ることを目的として薬剤師が薬学的提案を行うためには、薬剤師自身による予後の把握が必要であると考えらる。

米国において、高齢者および障害者向け公的医療保険制度（メディケア）が提供する緩和ケアは、難治性で予後が 6 ヶ月以内と予想される患者が対象となる。この制度に基づいて、Christakis らは、終末期の期間について、難治性で予後が 6 ヶ月以内と定義している¹³⁾。しかし、「終末期医療に関するガイドライン～よりよい終末期を迎えるために～」(全日本病院協会)では、①複数の医師が客観的な情報を基に、治療により病気の回復が期待できないと判断すること、患者に意識や判断力ある場合、患者・家族・医師・看護師等の関係者が②終末期であることを受け入れること、そして③訪れる死への対応を考えることの 3 つの条件を満たす場合を終末期と定義しており、がんに関しての期間は 2 ヶ月以内である¹⁴⁾。また、「終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン（2013 年版）」(日本緩和医療学会)では、ほとんどの症例でがん悪液質が生体に悪影響をおよぼす可能性が高い時期が該当するとしており、がん患者の終末期は、1 ヶ月以内と定義している⁹⁾。このように、終末期の期間の定義は様々に解釈されており、一定の見解が得られていない。しかし、いずれの終末期の定義においても、終末期の治療は QOL の低下を防ぐことを目的としており、痛みやその他の苦痛となる症状の緩和を目標にして行われる¹⁵⁾。

Maltoni らは **systematic review** において、終末期がん患者の QOL 低下を防ぐための治療薬の選択に必要な情報として、予後期間の把握を推奨している¹⁶⁾。従来、終末期がん患者の予後予測は、医師の経験に基づく **physician's clinical prediction of survival**

(CPS：医師の臨床的な予後予測)であった。しかし、CPSによる予後予測は、実際の予後期間よりも生存期間をより長く予測する傾向にあり、不確実であることを Christakis らは指摘している¹⁷⁾。さらに、Glare らによる systematic review においても、実際の予後期間の中央値は 29 日であったが、CPS の中央値は 42 日であったことが報告されている¹⁸⁾。実際の予後期間よりも予測期間の方がより長いことは、予後期間に応じて行われる治療の開始や中止の判断が適切に行われておらず¹⁸⁾、終末期がん患者の QOL 低下の可能性が懸念される¹⁷⁾。

現在、予後予測の指標としては、Palliative Prognostic Index (PPI)¹⁹⁾ や Palliative Prognosis Score (PaP score)^{20, 21)}、Delirium-Palliative Prognostic Score (D-PaP score)²²⁾、set of six adaptable prognosis prediction (SAP models)²³⁾、Glasgow Prognostic Score (GPS)²⁴⁾、WPCBAL score²⁵⁾ などがある (表 1)。

予後予測の指標は、血液検査項目を評価に含む侵襲性と含まない非侵襲性に大別される。血液検査項目を評価に含む予後予測の指標は、SAP models、GPS、PaP score、D-PaP score 等であり、PaP score と D-PaP score については、血液検査に加え医師の診断を必要とする。最近、薬剤師である Niki らにより WPCBAL score が開発されたが、これも血液検査の結果を必要とするものである。血液検査や医師の診断が必要な予後予測指標は、薬剤師自身による判断だけで用いることができない。一方、血液検査項目を含まない予後予測指標は、薬剤師だけの判断で薬剤師はいつでも活用することができる。そのため、非侵襲性の予後予測は、病院内での利用に加え、在宅医療においても薬剤師による利用が可能である。

PPI (表 2)¹⁹⁾ は、血液検査を必要としない非侵襲的な予後予測指標の一つである。PPI は、Palliative Performance Scale (PPS) (表 3)²⁶⁾、経口摂取、安静時の呼吸困難、せん妄、および浮腫の項目から構成されており、合計得点数により評価する。PPI の評価項目である PPS は、起居、活動と症状、Activities of Daily Living (ADL：日常生活動作)、経口摂取、および意識レベルにより評価される。また、せん妄については Morita らが報告しているように、一般的には Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-4：精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版) (米国精神医学会)²⁷⁾ により評価される¹⁹⁾。PPI は、3 週間および 6 週間後の予後予測が可能であり¹⁹⁾、日本緩和医療薬学会や日本緩和医療学会が予後予測指標として推奨している^{9, 28)}。

表1 Variables required for the calculation of each prognostic score and predictive survival

General condition	Palliative Performance Scale	PPI	PaP score	D-PaP score	SAP models	GPS	WPCBAL score
Symptom	Physician's clinical prediction of survival	○	○	○			
	Karnofsky Performance Status		○	○			
	Oral intake	○					
	Dyspnea at rest	○	○	○			
	Delirium	○		○			
Blood results	Edema	○					
	Anorexia		○	○			
	White blood cell count		○	○			○
	Lymphocyte percentage		○	○			
	Neutrophils count				○		
Predict survival	Serum albumin				○	○	○
	Lactate dehydrogenase				○		
	C-reactive protein					○	○
	Platelet count						○
	Blood urea nitrogen						○
	Aspartate transferase						○
		3 weeks	30 days	30 days	1 month	3 weeks	2 weeks
		6 weeks			2 months	6 weeks	3 weeks
					3 months		
					4 months		
					5 months		
					6 months		

PPI: Palliative Prognostic Index, PaP score: Palliative Prognosis Score, D-PaP score: Delirium-Palliative Prognostic Score
SAP models: set of six adaptable prognosis prediction, GPS: Glasgow Prognostic Score

表 2 Palliative Prognostic Index (PPI)

Variables	Partial score
Palliative Performance Scale	
10–20	4
30–50	2.5
≥ 60	0
Oral intake	
Mouthful or less	2.5
Reduced but more than mouthful	1
Normal	
Dyspnea at rest	
Present	3.5
Absent	0
Delirium	
Present	4
Absent	0
Edema	
Present	1
Absent	0

文献19より改変・引用

表 3 Palliative Performance Scale (PPS)

%	Ambulation	Activity and evidence of disease	Self-care	Intake	Conscious level
100	Full	Normal activity & work No evidence of disease	Full	Normal	Full
90		Normal activity & work Some evidence of disease			
80		Normal activity with effort Some evidence of disease		Normal or reduced	
70	Reduced	Unable normal job/work Some evidence of disease	Full or confusion		
60		Unable hobby/house work Significant disease			
50	Mainly sit/lie	Unable to do any work Extensive disease	Considerable assistance required	Full or drowsy or confusion	
40	Mainly in bed		Mainly assistance		
30	Totally bed bound		Total care	Reduced	Drowsy or coma
20				Minimal sips	
10				Mouth care only	

文献26より改変・引用

尾道市立市民病院（当院）において著者らは、薬剤師自身が予後予測を行い、予後期間を把握することで、終末期がん患者の QOL の維持につながる薬学的提案が薬剤師により行われた症例を経験した。終末期がん患者に出現する悪心、食欲不振および倦怠感による QOL の低下を防ぐため、予後 3 ヶ月未満を目安にコルチコステロイド（ステロイド）の投与が推奨されている。悪心、食欲不振、および倦怠感の発現を確認した進行がん患者に対して、薬剤師は症状緩和の必要性を判断した。そこで、非侵襲的な予後予測指標である PPI を用いて薬剤師は独自に予後予測を行い、予後期間を 3 ヶ月未満と予測し、医師に対してデキサメタゾンの処方提案を行った。第 1 編ではこの症例を通して、終末期がん患者の QOL の維持における薬剤師による予後予測の意義について検討を行った。

予後予測は、QOL を維持し、予後に応じた治療の開始や中止の判断をおこなうために不可欠な情報であることから²⁾、予後予測指標の多くは医師により開発されてきた。終末期がん患者において、治療薬の選択を誤ると著しい QOL の低下を引き起こす可能性がある。そのために薬剤師も予後予測を行い、治療薬の適切性を評価し、予後に合った薬学的提案を行うことが重要である。薬剤師が予後予測を行うためには、薬剤師が独自に利用することが可能な非侵襲性の予後予測指標の開発が望まれる。そこで本論文では第 2 編において、ADL の評価に活用されている指標を終末期がん患者の予後予測に応用することを提唱し、その有用性について検討した。

終末期がん患者の ADL は、死亡する数ヵ月前より急激に低下することが知られている²⁹⁻³¹⁾ことから、終末期がん患者の予後予測に ADL を応用できる可能性がある。さらに、Godfrey らは、緩和ケアの患者を対象に行った研究において、入院時に ADL の大部分に介助が必要な患者の 90%が 1 週間以内に死亡したことを報告しており、ADL を予後予測の指標として利用できる可能性を示唆している³²⁾。Godfrey らは、ADL の指標として最も一般的に使用されている Barthel Index (BI)³³⁾（表 4）を用いていた³²⁾。

BI³³⁾ は、脳卒中患者の ADL を評価するために開発された非侵襲的スクリーニング法であり、現在さまざまな疾患の ADL を評価する簡単な方法として汎用されている。そこで第 2 編では、ADL の指標として BI について、終末期がん患者を対象とした予後予測指標への応用を検討した。GPS²⁴⁾（表 5）は、血液検査が必要な予後予測指標であるが、PPI よりも高い感度で予後を客観的に予測できる³⁴⁾。そこで、GPS を用いて終末期がん患者の予後予測指標としての BI を評価した。

BI は、食事動作、移乗動作、整容動作、トイレ動作、入浴動作、歩行動作、階段昇降動作、更衣動作、排便コントロール、排尿コントロールの 10 項目から構成されており、各項目を ADL の自立度（自立、一部介助、全介助）に応じて 15 点、10 点、5 点、0 点で採点し、合計得点（0 から 100 点）が高いほど、ADL の自立度が高いと評価する³³⁾。BI は 10

項目の合計得点で ADL の自立度を評価するが、正門らは、脳血管障害患者において、各項目間で ADL の自立度が異なることを報告している³⁵⁾。このことから、終末期がん患者においても BI の各項目間で、ADL の自立度が異なることが予測される。そこで、BI の合計点ではなく、各項目の得点が予後期間を予測する指標になると仮説を立て、予後期間と関連性が高い BI の項目による簡便な予後予測指標としての可能性を検討した。

表 4 Barthel Index (BI)

Items	Score
Feeding	
Independent	10
Requires assistance	5
Unable	0
Moving from wheelchair to bed and return	
Independent	15
Minor help	10
Major help	5
Unable	0
Personal toile	
Independent	5
Needs help	0
Getting on and off toilet	
Independent	10
Needs some help	5
Dependent	0
Bathing self	
Independent	5
Dependent	0
Walking on level surface	
Independent	15
Walks with help of one	10
Wheelchair independent > 50 yards	5
Immobile	0
Ascend and descend stairs	
Independent	10
Needs help	5
Unable	0
Dressing	
Independent	10
Needs some help	5
Dependent	0
Controlling bowels	
Continent	10
Occasional accident	5
Incontinent	0
Controlling bladder	
Continent	10
Occasional accident	5
Incontinent or catheterized	0

文献33より改変・引用

表 5 Glasgow Prognostic Score (GPS)

Items	Score
CRP < 1.0mg/dL and Alb \geq 3.5g/dL	0
CRP \geq 1.0mg/dL or Alb < 3.5g/dL	1
CRP \geq 1.0mg/dL and Alb < 3.5g/dL	2

Alb: serum albumin, CRP: C-reactive protein

文献24より改変・引用

第1編 終末期がん患者の QOL の維持における薬剤師による予後予測の意義

薬剤師の判断のみで測定可能な予後予測指標 PPI により、終末期がん患者の予後期間の予測が薬学的提案に繋がった症例を通して、薬剤師による予後予測の意義について検討した。

第1章 終末期がん患者の QOL の維持における予後予測に基づいた薬学的提案

第1節 緒言

予後予測は、医師および医師以外の医療提供者などの治療方針の決定に影響を与えることが報告されている²⁾。

Morita らは、ミダゾラムの長期使用が薬剤耐性を発症するリスクを高める可能性があるため、ミダゾラムは予後期間が数週間以内の患者のみに適応されるべきであると報告している¹²⁾。同様に、Morita らは、1 日 1000mL 以上の水分補給は終末期がん患者の末梢浮腫、腹水、胸水を悪化させる可能性を指摘している³⁾。

第1章では、終末期がん患者に対し、PPI により予後期間を評価することで、予後期間を考慮した薬学的提案が行われ、QOL の維持に繋がった症例について報告する。

第2節 方法

1. 予後予測

本症例では PPI を予後予測に用いた（表 2）。悪心、食欲不振、倦怠感の評価には、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

(https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf : 2020 年 12 月 16 日) を用いた（表 6）。

2. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 20-10）。

表 6 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

Grade	General guideline
Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5	Death related to Adverse Event.

ADL: Activities of Daily Living

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

第 3 節 症例

1. 症例

65 歳女性。現病歴は腹壁転移を伴う S 状結腸がんおよび腹膜播種であり、食欲不振を主訴に入院した。特筆すべき既往歴はなかった。定期服用薬は、ロキソプロフェンナトリウム水和物およびヒドロモルフォン塩酸塩であった。また、頓用薬は、疼痛時にヒドロモルフォン塩酸塩、悪心・嘔吐の発現時にドンペリドンを服用していた。

入院日 (Day 1)、Grade 3 の悪心、食欲不振、および倦怠感の発現を確認した。

2. 薬学的提案

Day 1、著者は Grade 3 の悪心、食欲不振、および倦怠感を緩和する必要があると判断した。進行がん患者の悪心、食欲不振、倦怠感の緩和にステロイドが有効であると報告されているが³⁶⁻³⁸⁾、Matsuo らは、わが国では、終末期がん患者へのステロイドの開始は、予後期間が 3 ヶ月未満になってから通常行われることを報告している³⁹⁾。そこで、本症例におけ

るステロイドの適応の可否を検討するために、患者の予後期間について PPI を用いて予測した。PPI は、カットオフ値を用いる場合、PPI が 6 を超えた場合の予後期間は感度 80%、特異度 85%で 3 週間未満、4 を超えた場合の予後は感度 80%、特異度 77%で 6 週間未満と報告されている¹⁹⁾。また、生存曲線を用いる場合、予後の平均（95%信頼区間）は PPI が 4 を超える場合の予後期間は平均 23（17-29）日、PPI が 2 を超えかつ 4 以下の場合には 89（76-103）日、PPI が 2 以下の場合には 134（113-155）日と報告されている¹⁹⁾。本症例の PPI の測定値は 3.5 であり（表 7）、PPI のカットオフ値および生存曲線を参考にし、著者は予後期間を 3 ヶ月未満と予測した。

わが国では、終末期がん患者へのステロイドの開始は、予後期間が 3 ヶ月未満になってから通常行われることを報告している Matsuo らの報告³⁹⁾に基づき、著者はステロイドが適応される症例と判定し、患者の症状緩和のためにデキサメタゾンの処方提案を行った。その結果、Day 2 に、デキサメタゾン 2 mg/日による治療が開始された。

表 7 Palliative Prognostic Index of our case

Variables	Partial score	Partial score of our case
Palliative Performance Scale		2.5
10–20	4	
30–50	2.5	
≥60	0	
Oral intake		1
Mouthful or less	2.5	
Reduced but more than mouthful	1	
Normal	0	
Dyspnea at rest		0
Present	3.5	
Absent	0	
Delirium		0
Present	4	
Absent	0	
Edema		0
Present	1	
Absent	0	
Total score		3.5

デキサメタゾン投与開始後（Day3）、悪心は Grade 3 から Grade 0–1 に低下し、食欲不振および倦怠感 Grade 3 から Grade 1 に低下した（表 8）。以上の結果から、デキサメタゾンの投与により、患者の悪心、食欲不振、倦怠感の症状が緩和され、QOL の維持が図られたと判定した。患者は一時的に機械的イレウスであったが、デキサメタゾン 2mg/日の投

与は、悪心、食欲不振、および倦怠感に対して約 2 週間有効であった。しかし、効果が徐々に消失したため、Day 23 にデキサメタゾン 4mg /日に増量したが、効果は認められず、患者は Day 34 に死亡した。

表 8 Subjective symptoms

	Before (Day 1)	After (Day 3)
Nausea	Grade 3	Grade 0–1
Anorexia	Grade 3	Grade 1
Fatigue	Grade 3	Grade 1

The severity of symptoms was evaluated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

第 4 節 考察

薬剤師が自ら PPI を用いて終末期がん患者の予後予測を行い、その結果に基づいた薬学的提案によって、患者の悪心、食欲不振および倦怠感が軽減された症例を示した。本症例では、悪心、食欲不振および倦怠感などの終末期がん患者の症状が緩和されたことから、QOL の維持が図られたと推察した。予後予測指標を用いた予後の把握は、薬剤師においても治療の開始あるいは中止の必要性を判断し、薬学的提案を行うために重要であることを示した最初の症例報告である。

CPS による予後予測は、実際の予後期間よりも生存期間をより長く予測する傾向にあるため^{17,18)}、予後期間に応じて行われる治療の開始や中止の判断が適切ではない可能性が懸念されている¹⁸⁾。著者らは、本症例における医師による CPS による予後予測が、実際の予後期間よりも生存期間をより長く予測し、ステロイドの開始の判断が適切に開始されていないことを懸念した。進行がん患者の悪心、食欲不振、倦怠感に対してステロイドの投与が有効であるが³⁶⁻³⁸⁾、Matsuo らは、わが国では、終末期がん患者へのステロイドの開始は、通常、予後期間が 3 ヶ月未満になってから開始されると報告している³⁹⁾。そこで、本症例におけるステロイド投与の適応の可否について薬剤師が判定するために、薬剤師は自ら患者の予後期間を、PPI を用いて予測した。

本症例では、PPI が 3.5 であったため、Morita らの報告¹⁹⁾のカットオフ値を参考に、PPI が 4 を超えていないため、予後は 6 週間以上と推測した。また、Morita らの報告¹⁹⁾の生存曲線を参考に、PPI が 2 を超えかつ 4 以下のため、予後期間は約 89 日と推測した。以上、PPI のカットオフ値および生存曲線を参考にした結果、本症例の予後期間を 3 ヶ月未満と予

測した。本症例は、予後期間を 3 ヶ月未満と予測したが、実際の予後期間は約 1 ヶ月であった。本症例では、予測した予後期間に比べて実際の予後期間が短かったことによる薬学的提案への影響はなかったが、より精度の高い予後予測指標の活用も考慮していく必要があると考える。

予後期間を 3 ヶ月未満と予測したことから、医師に対してデキサメタゾンの処方提案を行い、デキサメタゾンが開始された。デキサメタゾンが開始により悪心、食欲不振および倦怠感が軽減した。本症例により、薬剤師は予後予測指標を用いて患者の予後を自ら把握することで、終末期がん患者の QOL の維持や改善につながる薬学的提案が可能となることが示された。

第 1 編 小括

薬剤師が独自に利用することが可能な非侵襲的な予後予測指標である PPI により、薬剤師は終末期がん患者の予後期間を把握し、終末期がん患者の QOL の維持や改善につながる薬学的提案が行われたことが示された。

第2編 ADLの指標である Barthel Index による終末期がん患者の予後予測への応用に関する検討

予後予測指標の多くは医師により開発されてきたが、近年では薬剤師の Niki らにより WPCBAL score が開発されており、薬剤師による予後予測の重要性が認識され始めている。第1編で示したように、薬剤師による予後予測は終末期がん患者の QOL の改善や維持を図る上において有用であり、薬剤師による予後予測指標の積極的な活用が期待される。薬剤師にとって利便性が高い予後予測指標は、薬剤師が必要と判断した場合にいつでも利用することが可能な非侵襲的で簡便なものが望ましい。そこで、第2編第1章では、薬剤師が独自に利用することが可能な新たな予後予測指標として ADL の指標である BI の有用性について検討を行った。既存の予後予測指標である GPS と比較することで、BI の予後予測指標としての有用性を明らかにすることを試みた。

また、BI は、10 項目の合計得点で ADL の自立度を評価するが、第2編第2章では、終末期がん患者の予後予測において、BI の合計点ではなく、各項目の得点が予後期間を予測する簡便な指標となる可能性について検討した。

第1章 Barthel Index を用いた終末期がん患者の予後予測指標の検討

第1節 緒言

うつ病患者の生存期間が数週間よりも短いと予測される場合、抗うつ薬は改善をもたらすのに少なくとも2週間かかる上に、不快な抗コリン作用の副作用を引き起こす可能性があるため推奨されない²⁵⁾。同様に、Morita らは、ミダゾラムは、耐性が発現する可能性があるため、予後期間が数週間以内と推定される患者に限定する必要性を提示している¹²⁾。CPS による予後予測は、実際の予後期間よりも生存期間をより長く予測する傾向にあり、不確実であることを Christakis らは指摘している¹⁷⁾。予後予測は、QOL を維持し、予後に応じた治療の開始や中止の判断をおこなうために不可欠な情報であることから²⁾、予後予測指標の多くは医師により開発されてきた。

BI³³⁾ は、脳卒中患者の ADL を評価するために開発され利用されてきた非侵襲的な指標であり、現在ではさまざまな疾患の ADL を評価する簡単な方法として広く使用されている。

Godfrey らは、緩和ケアの患者を対象に行った研究において、入院時の BI は、予後予測指標として利用できる可能性を示唆している³²⁾。しかし、予後予測指標として BI を評価した報告はこれまでにない。そこで、BI を他の予後予測指標と比較することで、予後予測指

標としての BI の有用性について検討した。GPS は血液検査を必要とするが、PPI よりも高い感度で予後を客観的に予測できる³⁴⁾。そこで、終末期がん患者の予後指標として BI を GPS と比較し、ADL の指標として使用されてきた BI が、GPS や PPI の代用として終末期がん患者の予後予測に使用できるかを検討した。

第 2 節 対象および方法

1. 対象患者および調査項目

2018 年 1 月から 2019 年 12 月までの間に、当院に入院し死亡退院した患者のうち、医療資源を最も投入した傷病名にがんを含む患者を対象とし、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いて後方視的に調査した。登録患者は 130 名であり、入院の前後 2 日間の BI および GPS (CRP : C-reactive protein と Alb : serum albumin の組み合わせ) に関するデータのいずれかが欠落している 33 名の患者を除外し、97 名を対象患者とした。対象患者の入院時の年齢、性別、原発がん、BI、CRP、および Alb 値、ならびに入院から死亡までの期間を調査した。

2. 予後予測の評価方法

BI (表 4) は、食事動作、移乗動作、整容動作、トイレ動作、入浴動作、歩行動作、階段昇降動作、更衣動作、排便コントロール、排尿コントロールの 10 項目から構成されており、実際にできるかどうかを測定し、10 項目に設定されている重み付け (0、5、10、または 15 点) を使用して、0 から 100 点の合計点で評価した。本研究では、Sinoff らの報告を参考に BI を「BI 0-35」、「BI 40-75」、および「BI 80-100」の 3 群に分類した⁴⁰⁾。

GPS (表 4) は、Forrest らの方法に従って、CRP ($> 1.0 \text{ mg/dL}$) かつ Alb ($< 3.5 \text{ g/dL}$) は GPS 2、CRP ($> 1.0 \text{ mg/dL}$) または Alb ($< 3.5 \text{ g/dL}$) は GPS 1、CRP ($\leq 1.0 \text{ mg/dL}$) かつ Alb ($\geq 3.5 \text{ g/dL}$) は GPS 0 に分類した²⁴⁾。

3. 統計解析

BI および GPS について、15 日または 30 日の生存/死亡を予測するための感度、特異度、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV)、診断精度、および ROC 曲線下面積 (AUROC) を計算した。BI と GPS のカットオフ値は、BI と GPS の ROC 曲線をプロットすることによって決定した。入院後 15 日または 30 日以内の生存または死亡を従属変数、BI および GPS を独立変数として定義した。Kaplan-Meier 法により生存曲線を作成し、Log-rank 検定により BI の 3 群間 (BI 0-35、BI 40-75、BI 80-100) の生存期間を比較した。追跡期

間は入院後 60 日間に設定した。死亡率を 50%と想定し、95%信頼区間の幅を 20%以内におさめるため、サンプルサイズの計算により研究対象は、少なくとも 97 名が必要であると算出された。 P 値は両側検定で、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

統計ソフトは EZR version 1.40(神田善伸, 自治医科大学附属さいたま医療センター、さいたま)を使用した⁴¹⁾。

4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 20-7）。

第 3 節 結果

登録患者 130 名のうち、BI は 124 名（95.4%）に実施され、GPS は 100 名（76.9%）であり、BI の実施率は、GPS よりも高かった（図 1）。対象患者 97 名の患者背景を表 9 に示す。対象患者の年齢の中央値（四分位範囲）は、80（72–86）歳であり、男性は 63 名（64.9%）であった。また、入院から死亡までの期間の中央値（四分位範囲）は、19（9–38）日であった。

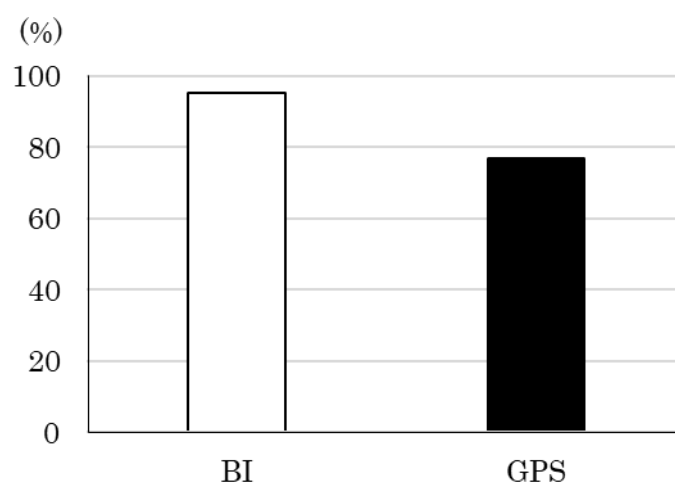


図 1 Screening rates according to the BI and GPS. BI: Barthel Index, GPS: Glasgow Prognostic Score

表 9 Baseline characteristics of the study population

Characteristic	Finding
N	97
Age (years), median (IQR)	80 (72–86)
Gender (male), n (%)	63 (64.9)
Primary cancer, n (%)	
Gastric	15 (15.5)
Lung malignant mesothelioma	12 (12.4)
Blood	12 (12.4)
Pancreatic	11 (11.3)
Colon and rectum	10 (10.3)
Biliary tract	10 (10.3)
Liver	8 (8.2)
Brain	6 (6.2)
Prostate	4 (4.1)
Bladder	2 (2.1)
Others	7 (7.2)
Duration between admission and death (days), median (IQR)	19 (9–38)

IQR: Interquartile Range

BI 0–35 群 (58 名)、BI 40–75 群 (21 名)、および BI 80–100 群 (18 名) の 3 群における Kaplan–Meier 法による生存率を図 2 に示したが、3 群間で生存率が異なっていた (Logrank 検定、 $P=0.02$)。BI および GPS の感度、特異度、PPV、NPV、診断精度、および AUROC を表 10 に示す。ROC 曲線をプロットすることによって決定した BI のカットオフ値は、15 日後は 40–100/0–35、30 日後は 80–100/0–75 であり、GPS 値のカットオフ値は、15 日後と 30 日後共に GPS 0,1/2 であった。15 日後の生存/死亡を予測するために、BI 40–100/0–35 は、GPS 0,1/2 よりも高い特異度 (0.474)、PPV (0.466)、NPV (0.718)、診断精度 (0.567)、および AUROC (0.593) を示した。さらに、30 日後の生存/死亡を予測するために、BI 80–100/0–75 は、GPS 0,1/2 よりも高い感度 (0.906)、PPV (0.734)、NPV (0.667)、診断精度 (0.722)、および AUROC (0.635) を示した。

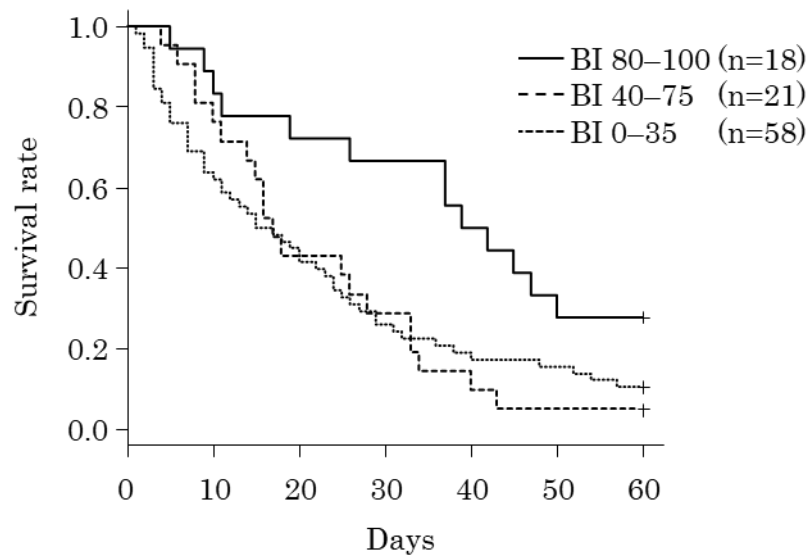


図 2 Survival analysis. The Kaplan–Meier method and the log-rank test were performed by classifying the BI (BI 0–35, BI 40–75, BI 80–100). The BI 0–35 group was 58 patients; the BI 40–75 group was 21 patients; and the BI 80–100 group was 18 patients. BI: Barthel Index.

表 10 Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracy, and area under the receiver operating characteristic curves of the Barthel Index and Glasgow Prognostic Score

Variable	Predictive Period (Days)	Cutoff Value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	AUROC
BI	15	40–100/0–35	0.711	0.474	0.466	0.718	0.567	0.593
BI	15	80–100/0–75	0.895	0.237	0.430	0.778	0.495	0.566
GPS	15	0,1/2	0.816	0.288	0.425	0.708	0.495	0.552
GPS	15	0/1,2	0.947	0.102	0.404	0.750	0.433	0.525
BI	30	40–100/0–35	0.672	0.545	0.741	0.462	0.629	0.609
BI	30	80–100/0–75	0.906	0.364	0.734	0.667	0.722	0.635
GPS	30	0,1/2	0.813	0.364	0.712	0.500	0.660	0.588
GPS	30	0/1,2	0.953	0.152	0.685	0.625	0.680	0.552

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, BI: Barthel Index, GPS: Glasgow Prognostic Score, NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value

第 4 節 考察

非侵襲性の BI の実施率は、採血が必要な GPS の実施率よりも高かった。15 日後の生存/死亡を予測するために、BI 40–100/0–35 は GPS 0,1/2 よりも高い特異度、PPV、NPV、診断精度、および AUROC を示した。30 日後の生存/死亡を予測するために、BI 80–100/0–75 は、GPS 0,1/2 よりも高い感度、PPV、NPV、診断精度、および AUROC を示した。こ

これらの結果から、BI は ADL のスクリーニング法であるが、終末期がん患者における予後予測指標としても有用であることが示された。

医師は、終末期がん患者の予後期間に応じて、治療の開始または中止を判断する必要がある。Steinhauser らは、予後予測は、治療の選択肢を決定するという観点から、医師をはじめとして医療従事者にとって非常に重要であると報告している²⁾。Steinhauser らの報告には、薬剤師については言及していないが、第 1 編で示したように、薬剤師にとっても予後予測は QOL の改善や維持を図る上において有用である。終末期がん患者における予後予測指標としての BI の有用性を明らかにしたことで、薬剤師が必要と判断した場合にいつでも利用することが可能な BI の積極的な活用が期待される。

本研究をさらに発展させていくには、性別や年齢などの患者背景による影響を多施設で検証することが望まれる。

第 2 章 Barthel Index の項目と終末期がん患者の死亡率との関連性

第 1 節 緒言

がん患者の ADL は最後の数カ月間において急激に低下することが知られている²⁹⁻³¹⁾。このため、ADL をがん患者の予後予測に応用することを、Murray ら、Lunney らおよび Gill らは提唱しているが、いずれの報告も ADL の評価は死亡の 1 ヶ月前までしか行われていない²⁹⁻³¹⁾。がん患者の死亡直前における予後予測指標として ADL の応用の可能性を検証することは、薬剤師にとって大きな意義がある。ADL を予後予測指標として応用が可能であるならば、薬剤師は薬学的提案を行う上において、予後予測が必要と判断した場合に、いつでも利用することができる。

第 2 編第 1 章では、代表的な ADL の指標であり、非侵襲的に評価を行う BI について、既存の予後予測指標である GPS と比較し、予後予測指標としての有用性を明らかにした。第 2 編 2 章では、BI が 10 項目から構成されていることから予後と関連性が高い項目に着目することで、簡便な予後予測指標の確立につながる可能性を考え、BI の各項目と死亡率の関連性を電子カルテにより後方視的に検討した。

第 2 節 対象および方法

1. 対象患者

2016 年から 2017 年の 2 年間を調査期間とし、DPC データを用い当院に入院し死亡退院

した患者のうち、医療資源を最も投入した傷病名にがんを含む患者を対象患者とした。入院時に BI 調査を行っていない患者は対象患者から除外し、126 名を対象患者とした。

2. ADL の評価

ADL の評価として BI を用いた。BI は、実際にできるかどうかを測定し、10 項目に設定されている重み付け（0、5、10、または 15 点）を使用して、0 から 100 点の合計点で評価した（表 4）。

3. BI および各項目と死亡率の関連性

追跡期間は入院後 30 日間と設定し、入院後 30 日目における生存患者と死亡患者の入院時における年齢、性別、がん種を調査し、入院時における BI および各項目と死亡率の関連性を検討した。

4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 18-15）。

5. 統計解析

生存患者と死亡患者の患者背景の比較において、連続データは Mann-Whitney の *U* 検定、カテゴリーデータの比率は Fisher の正確検定を用いた。BI および各項目と死亡率との関連性の検討は、生存期間に対する多変量解析（Cox 比例ハザード回帰）を用いた。BI と死亡の有無に対する ROC 曲線を描き、BI のカットオフ値は感度と特異度の和が最大になる閾値に設定した。また、本研究は探索的な研究のため、交絡因子の調整は行わないこととした。全ての解析は危険率 5% を有意水準とした。

統計ソフトは EZR version 1.26（神田善伸、自治医科大学附属さいたま医療センター、さいたま）を使用した⁴¹⁾。

第 3 節 結果

1. 対象患者および対象患者背景

対象患者 126 名の対象患者選定のフローチャートを図 3 に示す。対象患者の年齢の中央値（範囲）は 77.5（35–96）歳、性別（男）は 83 名（65.9%）であった。

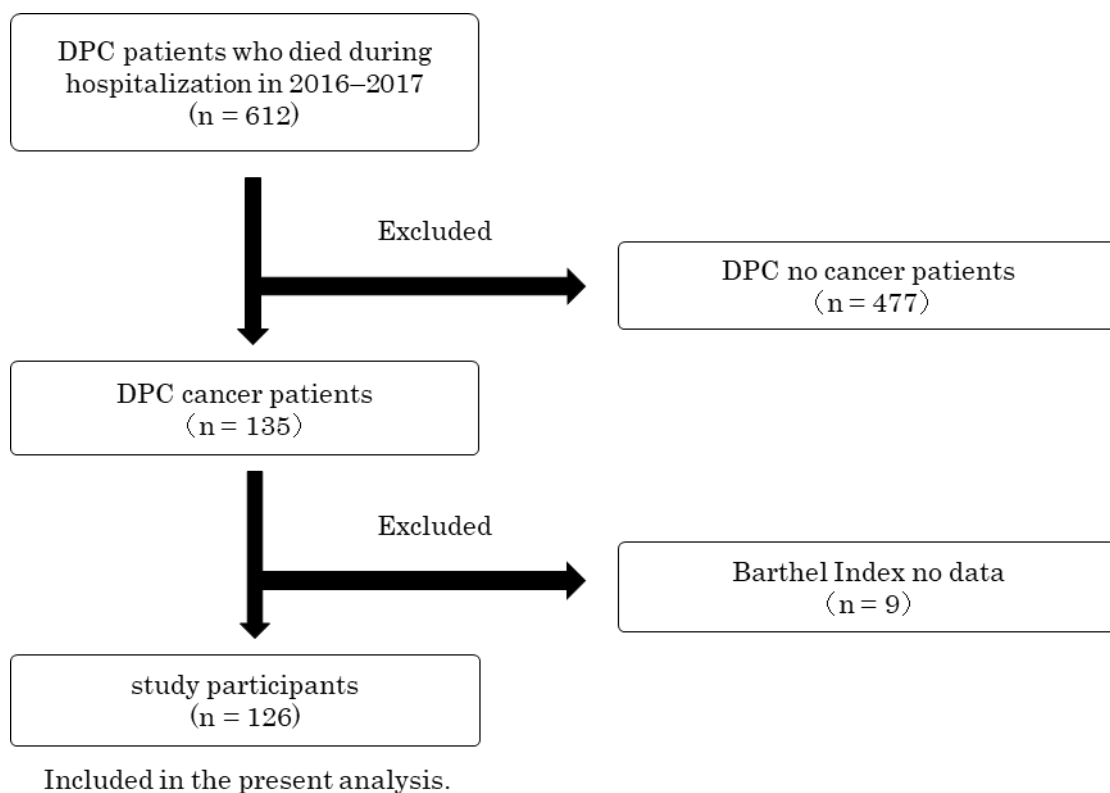


図 3 Flow chart of study participants

2. BI および各項目と死亡率との関連性

入院後 30 日目の死亡患者は 98 名 (77.8%) であった。死亡患者の内、男性は 60 名 (61.2%) であった。生存患者 28 名の内、男性は 23 名 (82.1%) であり、生存患者に占める男性の割合は、死亡患者に占める割合に比べ有意 ($P=0.044$) に高かった。生存患者の入院時の BI は 50(5–100) 点、死亡患者の入院時の BI は 35(0–100) 点であり、生存患者は死亡患者に比べ有意 ($P=0.009$) に BI が高かった。入院時における年齢やがん種などの患者背景に関して、生存患者と死亡患者の間で有意な差はなかった (表 11)。

表 11 Baseline characteristics of the study population

Variable	Death event		<i>P</i>
	No(n=28)	Yes(n=98)	
Age(years)	81(57–92)	76(35–96)	0.13
Gender(men)	82.1%	61.2%	0.044
Cancer			
Colorectal	4	21	0.219
Lung	4	13	
Gastric	5	10	
Pancreatic	4	10	
Liver	1	13	
Biliary Tract	4	7	
Bladder	2	4	
Esophageal	2	2	
Prostate	1	2	
Others	1	16	
BI score(0-100)	50(5–100)	35(0–100)	0.009

Data are expressed as median (range).

BI と生存/死亡についての ROC 曲線による閾値は 40 点であった。BI と死亡率についての Cox 比例ハザード回帰での解析の結果、BI 40 点未満は、BI 40 点以上と比較して有意に死亡率が高かった (Hazard Ratio=2.03; 95% CI 1.36-3.03; $P < 0.001$) (表 12)。BI の各項目と死亡率について Cox 比例ハザード回帰で解析したところ、BI の各項目の内、入浴の部分介助または不可については、自立した状態と比較して死亡率に有意な差はなかった (Hazard Ratio=1.29; 95% CI 0.79-2.10; $P = 0.318$) が、他の 9 項目 (食事動作、移乗動作、整容動作、トイレ動作、歩行動作、階段昇降動作、更衣動作、排便コントロール、排尿コントロール) はそれぞれ死亡率に有意な差があった (表 13)。

表 12 Relationships of the Barthel Index with 30-day mortality

	HR for mortality(95% CI)	<i>P</i>
BI \geq 40 points	1(Reference group)	
BI $<$ 40 points	2.03(1.36,3.03)	<0.001

HR: Hazard Ratio, CI: confidence interval, BI: Barthel Index

表 13 Relationships of the Barthel Index single components with 30-day mortality

	HR for mortality(95% CI)	P
Feeding		
Independent or requires assistance	1(Reference group)	
Unable	2.39(1.55,3.67)	<0.001
Moving from wheelchair to bed		
Independent or help	1(Reference group)	
Unable	1.94(1.30,2.91)	0.001
Personal toilet		
Independent	1(Reference group)	
Needs to help	1.7(1.12,2.58)	0.013
Getting on and off toilet		
Independent or needs some help	1(Reference group)	
Dependent	2.01(1.35,3.00)	<0.001
Bathing		
Independent	1(Reference group)	
Dependent	1.29(0.79,2.10)	0.318
Walking on level surface		
Independent or walks with help of one or wheelchair independent > 50 yards	1(Reference group)	
Immobile	1.51(1.01,2.25)	0.046
Ascend and descend stairs		
Independent or Needs help	1(Reference group)	
Unable	1.66(1.04,2.63)	0.032
Dressing		
Independent or needs some help	1(Reference group)	
Dependent	1.98(1.32,2.95)	<0.001
Controlling bowels		
Continent or occasional accident	1(Reference group)	
Incontinent	1.58(1.06,2.36)	0.026
Controlling bladder		
Continent or occasional accident	1(Reference group)	
Incontinent or catheterized	1.59(1.06,2.38)	0.024

HR: Hazard Ratio, CI: confidence interval

第 4 節 考察

ADL としての評価において、Granger らは BI 40 点は大部分介助に相当すると報告している⁴²⁾。本研究では、BI を予後予測に応用することを目的として、30 日後の終末期がん患者の予後予測における BI のカットオフ値を 40 点と算出した。終末期がん患者の予後を考慮する上で、大部分介助に相当する BI 40 点は重要な指標となる可能性がある。

医療従事者は患者の予後に応じて治療の開始や中止を判断する必要がある。予後予測は医療従事者にとって治療方針の決定のために重要な意味を持つ²⁾。予後予測は薬剤師においても患者の予後に応じて治療薬の開始や中止の必要性を判断し、薬学的提案を行う上において

必要である。採血を不要とし、非侵襲的にしかも簡便にスクリーニングすることが可能な BI は、必要に応じて薬剤師自らが評価することが可能である。薬剤師自らが予後予測を行うことは、在宅医療においても薬剤師による薬学的提案の可能性を広げることにつながる。

第 2 編第 2 章では BI の各項目と入院後 30 日目における終末期がん患者の死亡率との関連性の検討を行った。BI の各項目の内、入浴の部分介助または不可は、自立と比較して死亡率に有意な差は認めなかったが、他の 9 項目ではそれぞれ有意な差を認めた。正門らは脳血管障害患者において、BI の各項目間で ADL の自立度が異なっており、入浴動作が最も自立度が低かったと報告している³⁵⁾。脳血管障害患者を対象とした正門らの報告³⁵⁾ から、終末期がん患者においても BI の各項目間で ADL の自立度が異なっていると仮説を立て、検討した。終末期がん患者に対する BI の各項目は予後への関連性の度合いが異なっていたことから、関連性が高い項目に着目することで、簡便な予後予測指標の確立につながる可能性がある。

本研究をさらに発展させていくには、多施設での前方視的な研究が望まれる。さらに、Hiramoto らは終末期がん患者の予後はがん種によって異なると報告している⁴³⁾。本研究においては、生存患者と死亡患者の間で、がん種には有意な差はなかった。本研究では、各がん種における症例数が少なかったために有意差が認められなかった可能性がある。がん種の違いによる影響については今後、調査が必要である。

第 2 編 小括

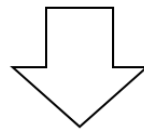
第 2 編第 1 章では、BI と GPS を比較することで、終末期がん患者における BI の予後予測指標としての有用性を明らかにした。また、第 2 編 2 章では、BI の各項目と終末期がん患者の死亡率の関連性の検討を行い、BI の各項目と死亡率の関連性の度合いが異なることを明らかにした。BI の各項目と終末期がん患者の死亡率との関連性の度合いが異なることから、BI の項目をそれぞれ評価することで簡便な予後予測指標の確立につながる可能性が示された。

総論

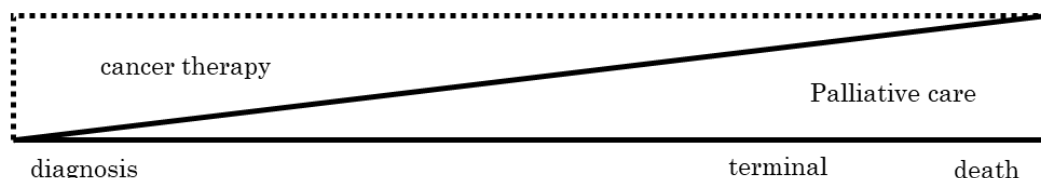
World Health Organization (WHO) は、緩和医療の目標を、QOL の維持と定義している²⁸⁾。日本緩和医療学会も薬剤師は最善の薬物療法の提案（治療薬の開始や中止）を行い、がん患者の QOL の維持を図ることを推奨しており、このためには薬剤師自身による予後予測が重要であると考えられる¹¹⁾。本論文では、薬剤師自ら終末期がん患者の予後期間を把握することで、ステロイドを提案し QOL の維持に貢献した症例（第 1 編）、ならびに ADL の指標である BI は薬剤師による予後予測の有用な指標となる可能性があること（第 2 編）を通して、薬剤師による予後予測と、予後期間を考慮した薬学的提案が、終末期がん患者の QOL の維持を図るために有用であることを示した。

WHO は、1989 年において緩和医療の対象を「治癒を目的とした治療に反応しなくなった終末期患者とその家族」としたが⁴⁴⁾、2002 年に、「生命を脅かす疾患による問題に直面した患者とその家族」に改めた⁴⁵⁾。この見直しにより、がん患者はがんと診断された時から緩和医療の対象となり、QOL の維持も治療の目標になった（図 4）。しかし、がん患者の早期における治療は、生存期間の延長に重点を置いた化学療法や放射線療法などであるが、終末期になると、QOL の維持により重点を置いた症状緩和の治療が行われ、予後期間の違いによって重点を置く治療が異なる。つまり、がん患者の予後期間の違いによって、治療薬の選択が異なることを意味する。

World Health Organization 1989



World Health Organization 2002



文献15より改変・引用

図 4 Transition of palliative care

2012 年、American Society of Clinical Oncology（米国臨床腫瘍学会）は、死の直前まで行う化学療法は、無効である上に毒性が懸念されることから、行うべきでないとガイドラインに示した⁴⁶⁾。本ガイドラインでは終末期がん患者に対して化学療法を控えることを推奨しているが、予後 1 ヶ月以内の終末期がん患者に対して化学療法が実施された割合は、Braga らは 37%⁴⁷⁾、Näppä らは 23%⁴⁸⁾、Kao らは 18%⁴⁹⁾、Andreis らは 16%⁵⁰⁾、Goncxlves らは 13%⁵¹⁾、O'Brien らは 8%⁵²⁾ と報告しており、化学療法を受けている末期がん患者は少なくない。O'Brien らは、予後 1 ヶ月以内に化学療法を受けた終末期がん患者の 7.5%が化学療法に関連した副作用により死亡したと推計している⁵²⁾。また、予後 1 ヶ月以内に化学療法を受けた終末期がん患者は、受けていない終末期がん患者に比べ緩和ケア期間が有意に短く、入院の頻度が高く、自宅での看取りが低いことを Näppä らは報告している⁴⁸⁾。さらに、予後 1 ヶ月を切った以降も化学療法を継続すると、救急救命センターや集中治療室への入院を増加させることが示されている⁵³⁾。この結果から、化学療法による治療終了の時期は、予後 1 ヶ月を目途にすることを Earle らは推奨している⁵³⁾。これらの報告を踏まえると、予後 1 ヶ月の時点において、化学療法の治療終了を検討することが望ましいと考えられる。ただし、これらの報告は殺細胞性抗がん剤による化学療法についての報告である。

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬は、適切な治療終了時期が殺細胞性抗がん剤とは異なる可能性がある。Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者において、化学療法に適応のない予後不良患者の 68%が、ゲフィチニブにより Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS : 米国東海岸臨床試験グループパフォーマンスステータス) 3 もしくは ECOG PS 4 が、ECOG PS 0 もしくは ECOG PS 1 へ改善した報告⁵⁴⁾がある。日本肺癌学会は、肺癌診療ガイドライン 2018 年版⁵⁵⁾において ECOG PS が悪化した予後不良患者に対してゲフィチニブによる治療を推奨している。

ECOG PS (表 14)⁵⁶⁾は、がん患者全身状態の指標であり、1982 年に Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸臨床試験グループ）の Oken らにより発表され、臨床において汎用されている^{57~59)}。ECOG PS 0 は“全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。”、ECOG PS 1 は“肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業”、ECOG PS 2 は“歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。”、ECOG PS 3 は“限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。”、ECOG PS 4 は“全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。”と定義されている。わが国においても ECOG PS の日本語訳が作成され、日本臨床腫瘍研究グループにより公開されている⁶⁰⁾。

表 14 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

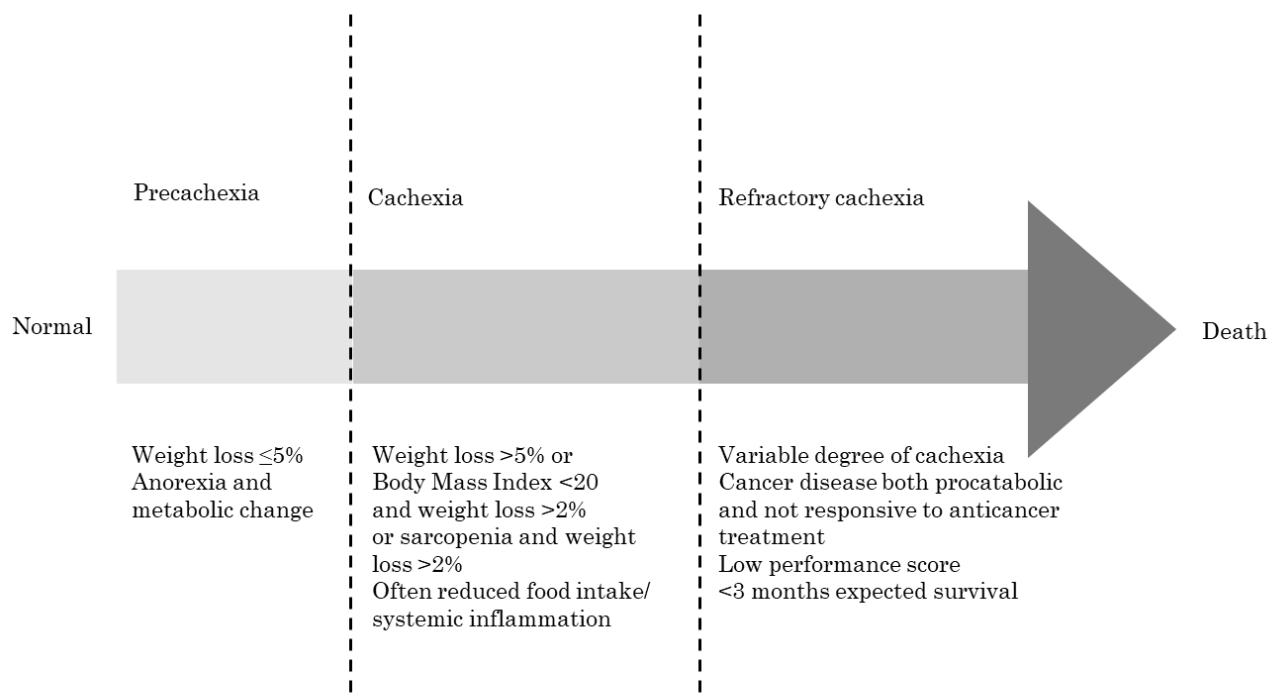
ECOGPS	Explanation of activity
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair

文献57より改変・引用

終末期がん患者に出現する主な症状として、Bruera らは、疼痛、倦怠感、悪心、眠気、食欲不振、息苦しさ、気分の落ち込み、不安を挙げている⁶¹⁾。これらのうち、予後 1 ヶ月頃から出現頻度が増加傾向にある症状としては、倦怠感、食欲不振、便秘、不眠であることを恒藤らが報告している⁶²⁾。Seow らは、息苦しさ、眠気、食欲不振、倦怠感は、予後が短くなるとともに症状が増悪し、予後 1 ヶ月以内は特に症状が重症化したことを報告している⁶³⁾。

進行がん患者の 50～80%に認められるがん悪液質は、全身性炎症を主な背景として、悪心、食欲不振および倦怠感などの症状を引き起こし、患者の QOL を低下させる^{64,65)}。2011 年、European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC：上質な緩和ケアの提供を目的とし、欧州連合の研究・技術枠組み計画に関連して設立された国際協力プロジェクト)は、がん悪液質のことを、通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少を特徴とする多因子性の症候群と定義している⁶⁴⁾。がん悪液質は前悪液質、悪液質、不応性悪液質の 3 つのステージに分類されている (図 5)⁶⁴⁾。前悪液質は体重減少が 5%以内の状態であるが、食欲不振や代謝異常を伴う⁶⁴⁾。悪液質は経口摂取不良や全身性炎症を伴い、過去 6 ヶ月間に、①5%を超える体重減少、②BMI20 未満かつ 2%を超える体重減少、③サルコペニアかつ 2%を超える体重減少のいずれかの状態である。不応性悪液質は悪液質の症状に加え、異化亢進し、抗がん治療に抵抗性を示し、ECOG PS 3 もしくは ECOG PS 4 であり、予測生存期間が 3 ヶ月未満の状態と定義されている⁶⁴⁾。前悪液質および悪液質は、薬物・運動・栄養・心理療法などによる集学的な介入により栄養状態の改善等を目指す、不応性悪液質は症状の緩和が主な治療となる⁶⁴⁾。このような終末期がん患者に出現するがん悪液質に対して QOL の維持を図るため、薬

剤師は予後を考慮した薬物療法の提案を行うことが重要である。



文献64より改変・引用

図 5 Stages of cancer cachexia

終末期がん患者に出現する症状に対して QOL の維持を図るための薬物療法について、日本緩和医療学会より様々なガイドラインが発刊されている⁴⁻⁹⁾。

がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン（2017 年版）（日本緩和医療学会）では、悪心、食欲不振に対して、ステロイドの投与を推奨している⁶⁾。Matsuo らは、わが国では予後 3 ヶ月未満を目安にステロイドを開始することが多いと報告しているが³⁹⁾、ステロイドの長期間の投与や、生命予後が限られた患者における有効性と安全性については十分に評価されていない⁶⁾。

がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き（2018 年版）（日本緩和医療学会）では、持続的な深い鎮静に対し、ミダゾラムが推奨されている⁵⁾。ミダゾラムによる持続的な深い鎮静を選択する状況としては、予後が数時間から数日と予測される場合であるとされている⁵⁾。

終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン（2013 年版）（日本緩和医療学会）は、予後が 1 ヶ月以内と考えられる終末期がん患者の QOL 改善を目的としたものであり、このガイドラインに基づいて輸液療法を行う場合、薬剤師はがん患者の予後が 1 ヶ月以内である

ことを把握する必要がある⁹⁾。具体的には、がん性腹膜炎による消化管狭窄・閉塞のために経口的に水分摂取ができない状態であり、予後が1～2週間と予測される、ECOG PSが1～2の終末期がん患者に対して、QOLの改善を目的として、1日あたり500～1000mLの維持輸液を行うことが推奨されている⁹⁾。また、予後が1～2週間と予測される、ECOG PSが3～4の終末期がん患者に対しては、糖質濃度が10%を超える輸液を行わず、1日あたりの輸液は1000mLを超えないことが推奨されている⁹⁾。悪液質や全身衰弱など消化管閉塞以外の原因により経口的に水分摂取ができない状態にあり、予後が1～2週間と予測される、ECOG PSが3～4の終末期がん患者においても、糖質濃度が10%を超える輸液を行わず、1日あたりの輸液は1000mLを超えないことが推奨されており、さらに、患者・家族の意向が確認できれば輸液を行わない選択を推奨している⁹⁾。以上のように、終末期がん患者へのQOL改善を目的とした輸液療法は予後の期間によって推奨される内容が異なる⁹⁾。

終末期がん患者に出現する症状に対する薬物療法において、薬剤師は予後を考慮し、QOLの維持や改善を目的として、治療薬の選択に加え、開始や中止の必要性を判断し、薬物療法の提案を行うことが重要であると考ええる。

服用している薬剤の継続の可否についても終末期がん患者の予後の期間を考慮して検討することが求められる。オキシコドン導入の終末期がん患者において、化学療法から best supportive care (BSC：がんに対する積極的な治療を行わずに症状緩和のみの治療) への移行に伴い、服用薬の数が増加していたことを岩崎らは報告している⁶⁶⁾。また、オーストラリアにおいても Kierner らは、終末期がん患者が服用していた薬剤数は、死亡9日前で11種類(中央値)、死亡当日で6.5種類(中央値)であり、“ポリファーマシー”であったことを指摘している⁶⁷⁾。“ポリファーマシー”とは、薬剤数が多いことに関連した薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題が起きる状態と定義されている⁶⁸⁾。英国では、定期的に10剤以上を内服している、あるいは4～9剤の服用によって幾つかの有害事象が懸念される場合をポリファーマシーと定義している⁶⁹⁾。わが国では、65歳以上の外来患者において転倒が5種類以上の服用と関連していたことや⁷⁰⁾、65歳以上の入院患者の薬物有害事象が6種類以上の服用と関連していたことを⁷¹⁾、Kojima らが報告している。我が国でも、ポリファーマシーが問題になっており、特に、終末期がん患者は訴えが多くなり、その訴えに応じて処方する傾向にあり、高齢者の安全な薬物療法ガイドラインでは薬剤師の介入が強く推奨されている⁷²⁾。

Kutner らは、予後1年以内が想定される緩和ケアを受けている患者を対象に、スタチン中止による影響を調査したところ、死亡、心血管イベントの増加はなく、むしろQOLが改善し、医療費の節約効果が認められたことを明らかにしている⁷³⁾。その報告に基づいて、日本老年医学会は高齢者脂質異常症診療ガイドライン 2017 に、予後1年以内の患者に対

して、スタチンの服用中止は安全であり、QOL 向上、医療費削減につながることを記載した⁷⁴⁾。Scott らは、65 歳以上の高齢者のポリファーマシーに対する内服薬中止のアプローチを報告しているが⁷⁵⁾、終末期がん患者のポリファーマシーに対する内服薬中止の時期については明らかにしていない。終末期がん患者のポリファーマシーの要因として、疼痛・呼吸困難等、末期がん患者に出現するがん関連の症状への対処療法として一般に薬剤は追加される傾向にあるが、一方、長期間服用している薬剤の服用を継続する可否については検討されていないことを岩崎らは指摘している⁶⁶⁾。そのため、岩崎らが示したように BSC に移行しても服用薬の数が逆に増加したと考えられる。終末期がん患者に対してもポリファーマシーに対する適切な内服薬中止時期が今後、明らかにされる必要がある。

日本緩和医療学会は、薬剤師に対しても予後予測指標の活用を推奨している¹⁰⁾。予後予測指標は、血液検査項目を評価に含む侵襲性と含まない非侵襲性に大別される。血液検査項目を評価に含む予後予測の指標は、SAP models、GPS、WPCBAL score、PaP score、D-PaP score 等であり、PaP score と D-PaP score については、血液検査に加え医師の診断を必要とする。血液検査や医師の診断が必要な予後予測指標は、薬剤師自身による判断だけで用いることができない。

SAP models は、Alb、neutrophils count (Neut) lactate dehydrogenase (LDH)、の 3 項目の血液検査項目のみで構成されている指標である²³⁾。SAP models は、化学療法を受けている進行がん患者を対象として開発され、月単位で 6 ヶ月以下の予後予測が可能である²³⁾。GPS (表 4) は、CRP と Alb の 2 項目の血液検査項目のみで構成されている指標であり、3 週間および 6 週間後の予後予測が可能である²⁴⁾。WPCBAL score は、薬剤師である Niki らにより開発された予後予測指標である²⁵⁾。WPCBAL score は、white blood cell count (WBC)、platelet count (PLT)、CRP、blood urea nitrogen (BUN)、aspartate transferase (AST)、LDH の 6 項目の血液検査項目のみで構成されている指標であり、2 週間および 3 週間後の予後予測が可能である²⁵⁾。PaP score、D-PaP score は、血液検査に加えて医師の診断を必要とする予後予測指標である。PaP score は、医師の診断による予測、Karnofsky Performance Status (KPS : カルノフスキーのパフォーマンスステータス) (表 15)⁷⁶⁾、食欲不振、呼吸困難感、血液検査データ (WBC、Lymphocyte percentage (リンパ球%) から構成されている指標である^{7, 8)}。PaP score は、30 日後の予後予測が可能である⁷⁾。なお、D-PaP score は、PaP score にせん妄の項目を加えた指標である¹¹⁾。

表 15 Karnofsky Performance Status

	Explanation of activity
100	Normal, no complaints, no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease
70	Cares for self. Unable to carry on normal activity or to do active work
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his needs
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled, requires special care and assistance
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death not imminent
20	Hospitalization necessary, very sick, active supportive treatment necessary
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly
0	Dead

文献76より改変・引用

薬剤師が用いる予後予測指標としては、薬剤師が必要と判断した時にいつでも利用できる非侵襲性のものが有用であると考ええる。

PPI は、血液検査項目を評価に含まない非侵襲的な予後予測指標であり、薬剤師自身による判断で予後予測指標を活用することができることから、病院内での利用に加え、在宅医療においても利用が可能である。PPI（表2）は、PPS、経口摂取、安静時の呼吸困難、せん妄、および浮腫の項目から構成されており、合計得点数により評価する。PPI の評価項目である PPS は、起居、活動と症状、ADL、経口摂取、および意識レベルにより評価する。また、せん妄については一般的には DSM-4²⁷⁾ により評価する¹⁹⁾。PPI は、カットオフ値を用いる場合、PPI が 6 を超えた場合、3 週間未満、4 を超えた場合の予後は 6 週間未満を予測できると報告されている¹⁹⁾。さらに、生存曲線を用いる場合は、予後の平均（95%信頼区間）は PPI が 4 を超えると 23（17-29）日、PPI が 2 を超えかつ 4 以下の場合は 89（76-103）日、PPI が 2 以下の場合は 134（113-155）日と報告されている¹⁹⁾。

PPI は、日本緩和医療薬学会や日本緩和医療学会が予後予測指標として推奨しており、緩和医療薬学²⁸⁾ や終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン（2013 年版）（日本緩和医療学会）に掲載されている⁹⁾。そこで、第 1 編では血液検査項目を評価に含まない非侵襲的な予後予測指標である PPI を用いて予後予測を行い、薬学的提案に繋がった症例を通し

て、予後を考慮した適切な治療薬の選択に関する検討を行った。

本症例では、入院日 (Day 1)、Grade 3 の悪心、食欲不振、および倦怠感の発現を確認した。薬剤師は症状緩和の必要性を判断し、進行がん患者の悪心、食欲不振、倦怠感などの症状に効果がある経口ステロイドのデキサメタゾンの投与を検討した³⁶⁻³⁸⁾。ステロイドはわが国では一般的に予後 3 ヶ月未満から開始することから³⁹⁾、PPI を用いて予後予測を行い、本症例の予後期間を予後 3 ヶ月未満と予測した。予後予測が 3 ヶ月未満であったことから、医師に対してデキサメタゾンの処方提案を行い、デキサメタゾン 2 mg/日による治療が Day 2 に開始された。デキサメタゾン投与開始後 Day3 で、悪心は Grade 3 から Grade 0-1 に低下し、食欲不振および倦怠感は Grade 3 から Grade 1 に低下した。その後、一時的に機械的イレウスが観察されたが、デキサメタゾン 2mg/日の投与は、悪心、食欲不振、および倦怠感に対し約 2 週間有効性が持続した。本症例に示したように薬剤師は予後予測指標を用いて患者の予後を自ら把握することで、終末期がん患者の QOL の維持や改善につながる薬学的提案が可能となることが示された。

薬剤師自身による予後予測指標の活用はこれまで医師が行ってきた業務を他の職種に移行すること (タスク・シフティング) の推進にもつながる可能性がある。医師の業務は、医療技術の高度化への対応や、患者へのきめ細やかな対応に対するニーズの高まり等を背景として、増加の一途を辿っている⁷⁷⁾。こうした状況の中で、医師の労働時間の短縮を進めるため、タスク・シフティングが推進されている⁷⁷⁾。タスク・シフティングは医師の業務負担軽減に加え、多職種によるチーム医療の促進や医療の質の向上に寄与する⁷⁸⁻⁸²⁾。Mendis らは、多職種によって行われる予後予測は、医師による治療の決定を容易にし、終末期ケアを適切に計画するのに役立つと報告している⁸³⁾。例えば、予後予測指標である PPI のせん妄は、服用薬が原因であった場合は、“せん妄なし”を選択し、副作用症状としての対処を行う¹⁹⁾。せん妄の副作用が懸念される薬剤としては、ベンゾジアゼピン系薬剤、ステロイド、オピオイド等が報告されている^{84,85)}。薬剤師がせん妄の原因として、これらの薬剤による副作用の有無を判断し、被疑薬の中止や減量、他剤への変更などを医師に提案することは、医師の業務負担軽減につながる。

山田らは、PPI の項目である PPS は緩和医療を専門領域としない場合、煩雑で判定しにくい項目であると考え、大腸がん患者を対象に PPS の代わりに ECOG PS⁵⁷⁾を使用した PPI (PS-PPI) を開発し、その有用性を示した⁸⁶⁾。PPI の項目であるせん妄は DSM-4 により評価されているが、Hamano らは、すべての臨床医が常に正確にせん妄を診断することは困難と考え、“せん妄あり”を“明確で複雑なコミュニケーションを行えない”⁸⁷⁾に置き換えた simplified PPI⁸⁸⁾を開発した。simplified PPI は、せん妄の診断が困難な場合、簡便に終末期がん患者の予後を評価できる。

Baba らは、PPI は日常的な臨床使用に適しているが、正確な予測が必要な場合は予測精度の高い血液検査結果を利用した PaP score、D-PaP score および modified Prognosis in Palliative Care Study-B (modified PiPS-B) が適していると報告している⁸⁹⁾。modified PiPS-B は、原発巣、骨転移の有無、いずれかの遠隔転移の有無、認知機能、脈拍数、食欲不振の有無、倦怠感の有無、ECOG PS、global health (健康状態)、血液検査 (WBC、Neut、lymphocyte count (Lymp)、PLT、BUN、alanine transaminase (ALT)、alkaline phosphatase (ALP)、Alb、CRP) から構成されている予後予測指標であり、日単位 (13 日以下)、週単位 (14 日から 55 日)、月単位 (56 日以上) の予後予測が可能である⁸⁹⁾。血液検査結果を利用できる場合、予測精度の高い PaP score、D-PaP score および modified PiPS-B を用いることで、より正確な予後予測が可能となることから積極的な利用が望ましいと考える。状況に応じた予後予測指標を適切に選択することが望まれる。

それぞれの予後予測指標によって、予測できる期間が異なる。SAP models は月単位で 6 ヶ月以下²³⁾、GPS は 3 週間および 6 週間²⁴⁾、WPCBAL score は 2 週間および 3 週間²⁵⁾、PaP score および D-PaP score は 30 日^{20~22)}、PPI は 3 週間および 6 週間¹⁹⁾、modified PiPS-B は 2 週間および 8 週間⁹⁰⁾ とされている。予測したい期間に応じた予後予測指標の選択が重要である。

がん種の違いによって進行が異なるため、予後予測を行う場合は、がん種を考慮する必要がある。原発部位が肝がん^{91,92)}、肺がん^{93~97)}の場合は予後が悪いとする、原発部位による予後への影響に関する報告がある。

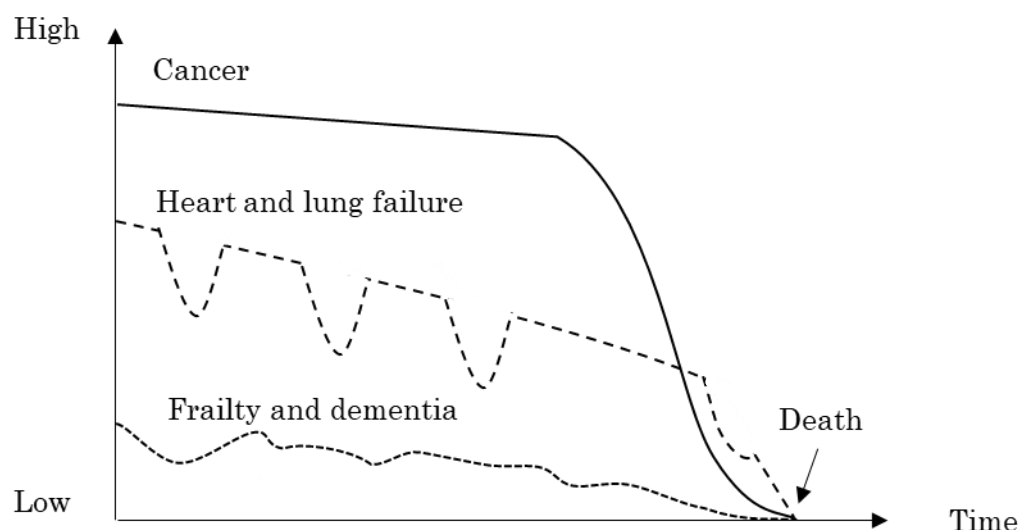
第 2 編においては、薬剤師自身による判断で用いることが可能である、血液検査を必要としない非侵襲的な予後予測指標の有用性を検討した。これまで、予後予測指標の多くは医師により開発されてきたが、近年、薬剤師による予測の重要性が認識され始めており、薬剤師である Niki らにより WPCBAL score が開発された。第 1 編に示したように、薬剤師が予後予測指標を用いて患者の予後を自ら把握することで、終末期がん患者の QOL の維持や改善につながる薬学的提案が可能となることから、薬剤師による予後予測の重要性をさらに高めていく必要がある。

薬剤師である Niki らにより開発された WPCBAL score は血液検査項目を評価に含むため、薬剤師が予後予測に用いることが可能となるのは、血液検査結果を薬剤師が利用できる場合に限定される。そのため、薬剤師自身による判断で用いることが可能な予後予測指標の開発が望まれる。そこで、薬剤師自身による判断で用いることが可能である非侵襲的な予後予測指標を検討した。

終末期における ADL の変化は疾患により異なっている (図 6)²⁹⁾。がん患者の ADL は、死亡する数ヵ月前より急激に低下することが知られており^{29~31)}、ADL の低下を終末期がん

患者の予後予測に応用できる可能性がある。

Activities of Daily Living



文献29より改変・引用

図6 Illness trajectory

第2編では終末期がん患者に対するADLの指標であるBIの予後予測への応用に関する検討を行った。BI（表4）は、食事動作、移乗動作、整容動作、トイレ動作、入浴動作、歩行動作、階段昇降動作、更衣動作、排便コントロール、排尿コントロールの10項目から構成されており、各項目をADLの自立度（自立、一部介助、全介助）に応じて15点、10点、5点、0点で採点し、合計得点（0から100点）が高いほど、ADLの自立度が高いと評価する³³⁾。当院では、看護師によって入院時に、ほぼ全例の入院患者を対象にADLの指標としてBIによる評価が行われていることから、終末期がん患者の予後予測指標としてBIを用いることは、利便性が高いと考えた。

第2編第1章では、GPSを用いて比較し、BIの15日、30日後の予後予測指標としての有用性を明らかにした。BI 40-100/0-35による15日後の予後予測は、GPS 0-1/2よりも高い特異度、PPV、NPV、診断精度、およびAUROCを示した。BI 80-100/0-75による30日後の予後予測は、GPS 0-1/2よりも高い感度、PPV、NPV、診断精度、およびAUROCを示した。これらの結果から、BIはADLの指標であるが、終末期がん患者の15日、30日後の予後予測指標としても有用である可能性が示された。

BIが予後予測指標として確立すれば、薬剤師が予後予測指標を用いて患者の予後を自ら

把握する場合、薬剤師自身による判断で用いることができる。BI は、10 項目の指標から構成されていることから、関連性が高い項目に着目することで、簡便な予後予測指標の確立につながる可能性が考えられた。第 2 編第 2 章では BI の各項目と死亡率の関連性の検討を行い、BI の各項目と死亡率の関連性の度合いが異なることを明らかにした。BI の各項目の内、入浴動作の項目については、入浴の部分介助または不可と自立した状態とで死亡率に有意な差はなかったが、他の 9 項目である、食事動作、移乗動作、整容動作、トイレ動作、歩行動作、階段昇降動作、更衣動作、排便コントロール、排尿コントロールについてはそれぞれ死亡率に有意な差があった。BI の各項目と死亡率の関連性の度合いが異なることは、BI との関連性が高い項目に着目することで、簡便な予後予測指標の確立につながる可能性を示唆している。

高齢者は老年症候群を呈し、ADL の低下を引き起こす⁹⁸⁾。がんによる死亡の 85%は 65 歳以上の高齢者が占めている⁹⁹⁾。本研究においても、65 歳以上の高齢者が多く含まれていたことから、老年症候群を呈することによる ADL の低下が BI の予後予測指標に与える影響を検討する必要がある。

Bennett らは、ホスピスに入院している終末期患者を対象に、BI の合計点に比べ、BI の合計点の低下率は、予後とより関連性が高い可能性を示している¹⁰⁰⁾。さらに、Godfrey らは、緩和ケア患者を対象に、入院時の BI の合計点に加え、入院後の BI の合計点の低下率を考慮することで、予後をより高い精度で予測できる可能性があることを報告している³²⁾。上記の報告から、本研究で着目した入院時の BI の合計点に加え、入院後の BI の合計点の変化率も予後を予測する上で考慮する必要があると考えられる。

ここに報告した 2 編の研究により、終末期がん患者の QOL の維持における薬剤師による予後予測の意義と ADL の指標である BI の予後予測への応用に関する知見を得た。薬剤師は予後予測指標を用いて患者の予後を自ら把握することで、QOL の維持や改善につながる薬物療法の提案を行うことが可能となることが示された。このことは、薬剤師が予後予測指標を用いて患者の予後を自ら把握することで、薬剤師による薬物療法の提案により、緩和医療の目標である QOL の維持に対し、より貢献できる可能性を示している。予後予測指標の多くは医師のために開発されているため、今後、薬学的提案など、Pharmaceutical care に活用できる薬剤師のためのより優れた予後予測指標の開発が望まれる。

論文目録

1. Barthel Index の項目と終末期がん患者の死亡率との関連性, 岡田昌浩, 岡崎和子, 村上史承, 岡本伸也, 杉原弘記, 星野祥儀, 後藤裕香, 番匠谷研吾, 木村圭佑, 小野田正, 竹井英介, 瀬尾誠, 杉原成美, 医療薬学, 45, 605–609, 2019.
2. Examination of a Short-Term, Prognostic Predictive Method for Terminal Cancer Patients Using the Barthel Index, Masahiro Okada, Kazuko Okazaki, Fumiyoshi Murakami, Shinya Okamoto, Hiroki Sugihara, Kengo Banshoya, Tadashi Onoda, Eisuke Takei, Shuso Takeda and Narumi Sugihara, Reports, 3, 2020 (<https://doi.org/10.3390/reports3030026>).
3. Pharmacist's Intervention Considering the Prognosis for a Terminal Cancer Patient: A Case Report, Masahiro Okada, Kazuko Okazaki, Keisuke Kimura, Hiroki Sugihara, Fumiyoshi Murakami, Shinya Okamoto, Yoshinori Hoshino, Yuka Goto, Kengo Banshoya, Tadashi Onoda, Eisuke Takei, Shuso Takeda and Narumi Sugihara, Pharmacy, 3, 2020 (<https://doi.org/10.3390/pharmacy8040212>).

その他の研究業績

1. 一般市民を対象とした健康フェスティバルにおける慢性閉塞性肺疾患に関する肺年齢測定を伴うヘルスアセスメントおよび意識調査, 西尾廣昭, 尾上洋, 土谷大樹, 小嶋英二郎, 田中哲郎, 数野博, 孫尚孝, 谷田恭洋, 森広亜紀, 山田真弘, 岡田昌浩, 徳毛孝至, 横田いつ子, 荒川隆之, 上敷領淳, 杉原成美, 医療薬学, 42, 113–121, 2016.
2. ダカルバシンの投与方法変更が血管痛軽減に寄与したと考えられる 2 症例, 杉原弘記, 岡田昌浩, 竹井英介, 岡本伸也, 村上斗司, 川真田修, 日本緩和医療薬学雑誌, 9, 33–37, 2016.
3. レスキュー薬の管理方法の違いが及ぼすオピオイドの服用状況への影響, 岡田昌浩, 杉原弘記, 岡本伸也, 村上史承, 渡辺陽子, 上塚大一, 竹井英介, 瀬尾誠, 杉原成美, 医療薬学, 42, 569–575, 2016.
4. がん性疼痛コントロールと栄養指標 MNA-SF との関連性についての検討, 岡田昌浩, 杉原弘記, 村上史承, 岡本伸也, 後藤裕香, 星野祥儀, 岡崎和子, 渡辺陽子, 木村圭佑, 小野田正, 竹井英介, 瀬尾誠, 杉原成美, 日本緩和医療薬学雑誌, 11, 51–54, 2018.
5. 在宅医療における介護担当者による服薬支援の現状と薬剤師との連携に関する調査, 杉原成美, 岩井美織, 橘高美和子, 瀬尾誠, 岡田昌浩, 金子三屋子, 横田いつ子, 社会薬学, 37, 147–155, 2018.
6. トラマドール塩酸塩錠服用中の非がん患者へのナルデメジントシル酸塩錠の有効性調査, 杉原弘記, 岡田昌浩, 岡本伸也, 村上史承, 神原弘恵, 岡崎和子, 渡辺陽子, 木村圭佑, 小野田正, 竹井英介, 日本病院薬剤師会雑誌, 55, 286–290, 2019.
7. 終末期がん患者における栄養指標 MNA-SF と死亡率の関連性の検討, 岡崎和子, 杉原弘記, 岡田昌浩, 村上史承, 岡本伸也, 星野祥儀, 後藤裕香, 神原弘恵, 渡辺陽子, 木村圭佑, 小野田正, 竹井英介, 日本病院薬剤師会雑誌, 55, 398–401, 2019.
8. アベマシクリブ投与中に全身性の多型紅斑を発症した 1 例, 杉原弘記, 檜野かおり, 岡田昌浩, 岡本伸也, 村上史承, 岡崎和子, 田代操, 川真田修, 竹井英介, 日本病院薬剤師会雑誌, 56, 177–181, 2020.
9. インフルエンザ HA ワクチン接種後に多形紅斑重症型を発症した 1 例, 杉原弘記, 檜野かおり, 岡田昌浩, 岡本伸也, 村上史承, 岡崎和子, 岡田麻衣子, 田代操, 竹井英介, 青山裕美, 日本病院薬剤師会雑誌 56, 1035–1040, 2020.
10. 有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた医薬品による水中毒に関する解析, 番匠谷研吾, 岡田昌浩, 村上史承, 岡本伸也, 岡崎和子, 木村光, 中村徹也, 田中哲郎, 医療薬学, 47, 91–95, 2021.

参考文献

1. がん研究振興財団，がんの統計編集委員会，がんの統計（2018年版），
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2018_pre_J.pdf：2021年10月11日アクセス。
2. Steinhauser K, Christakis N, Clipp E, McNeilly M, Grambow S, Parker J, et al, Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers, *J Pain Symptom Manage*, **22**, 727–737, 2001.
3. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, et al, Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies, *Ann. Oncol*, **16**, 640–647, 2005.
4. 日本緩和医療学会，がんの薬物療法に関するガイドライン 2020年版，金原出版。
5. 日本緩和医療学会，がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版，金原出版。
6. 日本緩和医療学会，がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017年版，金原出版。
7. 日本緩和医療学会，がん患者の泌尿器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版，金原出版。
8. 日本緩和医療学会，がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2016年版，金原出版。
9. 日本緩和医療学会，終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年版，金原出版。
10. 日本緩和医療学会，緩和ケアチーム活動の手引き 第2版，
https://www.jsmp.ne.jp/active/pdf/active_guidelines.pdf:2021年8月16日アクセス。
11. 日本緩和医療学会，緩和ケアチーム活動の手引き（追補版）緩和ケアチームメンバー職種別手引き，https://www.jsmp.ne.jp/active/pdf/job_type_v1.pdf：2021年10月9日アクセス。
12. Morita T, Tei Y, Inoue S, Correlation of the dose of midazolam for symptom control with administration periods: The possibility of tolerance, *J. Pain Symptom Manag*, **25**, 369–375, 2003.
13. Christakis NA, Escarce JJ, Survival of medicare patients after enrollment in hospice programs, *N Eng J Med*, **335**, 172–178, 1996.
14. 全日本病院協会，終末期医療に関するガイドライン～よりよい終末期を迎えるために～，

https://www.ajha.or.jp/voice/pdf/161122_1.pdf : 2021 年 3 月 2 日アクセス.

15. 厚生労働省, 緩和ケアについて,
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_kanwa.html : 2021 年 7 月 20 日アクセス.
16. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al, Prognostic factors in advanced cancer patients: Evidence-based clinical recommendations - A study by the steering committee of the european association for palliative care, *J Clin Oncol.* **23**, 6240–6248, 2005.
17. Christakis NA, Lamont EB, Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study, *BMJ*, **320**, 469–472, 2000.
18. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al, A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients, *BMJ*, **327**, 195–198, 2003.
19. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, The Palliative Prognostic Index: A scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients, *Support Care Cancer*, **7**, 128–133, 1999.
20. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al, A new palliative prognostic score: A first step for the staging of terminally ill cancer patients, *J Pain Symptom Manage*, **17**, 1–9, 1999.
21. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al, Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients, *J Pain Symptom Manage*, **7**, 240–247, 1999
22. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al, Survival Prediction for Terminally Ill Cancer Patients: Revision of the Palliative Prognostic Score with Incorporation of Delirium, *Oncologist*, **16**, 1793–1799, 2011.
23. Uneno Y, Taneishi K, Kanai M, Okamoto K, Yamamoto Y, Yoshioka A, et al, Development and validation of a set of six adaptable prognosis prediction (SAP) models based on time-series real-world big data analysis for patients with cancer receiving chemotherapy: A multicenter case crossover study, *PLoS One*, **12**, 1–13, 2017.
24. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ, Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer, *Br J Cancer*. **89**, 1028–1030,

2003.

25. Niki K, Okamoto Y, Matano Y, Ishii R, Matsuda Y, Takagi T, et al, Validation of a short-term, objective, prognostic predictive method for terminal cancer patients in a palliative care unit using a combination of six laboratory test items, *J Palliat Med*, **22**, 685–690, 2019.
26. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N, Palliative Performance Scale (PPS): A new tool, *J Palliat Care*, **12**, 5–11, 1996.
27. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn (DSM-IV), American Psychiatric Association.
28. 日本緩和医療学会編集, 緩和医療薬学, 南江堂.
29. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A, Illness trajectories and palliative care, *BMJ*, **330**, 1007–1011, 2005.
30. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM, Patterns of functional decline at the end of life, *JAMA*, **289**, 2387–2392, 2003.
31. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG, Trajectories of disability in the last year of life, *N Engl J Med*, **362**, 1173–1180, 2010.
32. Godfrey J, Poole L, An audit of the use of the Barthel Index in palliative care, *Int J Palliat Nurs*, **13**, 543–548, 2007.
33. Mahoney FL, Barthel DW, Functional evaluation: The Barthel Index, *Maryland State Medical Journal*, **14**, 61–65, 1965.
34. Miura T, Matsumoto Y, Hama T, Amano K, Tei Y, Kikuchi A, et al, Glasgow prognostic score predicts prognosis for cancer patients in palliative settings: a subanalysis of the Japan-prognostic assessment tools validation (J-Pro Val) study, *Support. Care Cancer*, **23**, 3149–3156, 2015.
35. 正門由久, 永田雅章, 野田幸男, 里宇明元, 岡島康友, 才藤栄一, 他, 脳血管障害のリハビリテーションにおける ADL 評価—Barthel index を用いて, 総合リハビリテーション, **17**, 689–694, 1989.
36. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, et al, Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer, *J Clin Oncol*, **31**, 3076–3082, 2013.
37. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R, Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study, *Cancer*

Treatment Reports, **69**, 751–754, 1985.

38. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A, The use of corticosteroids in home palliative care, *Support Care Cancer*, **9**, 386–389, 2001.
39. Matsuo N, Morita T, Iwase S, Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: A nationwide survey, *J Palliat Med*, **15**, 1011–1018, 2012.
40. Sinoff G, Ore L, The Barthel activities of daily living index: Self-reporting versus actual performance in the old-old (> or = 75 years), *J. Am. Geriatr. Soc*, **45**, 832–836, 1997.
41. Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452–458, 2013.
42. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE, Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures, *Arch Phys Med Rehabil*, **60**, 14–17, 1979.
43. Hiramoto S, Maeda I, Baba M, Kikuchi A, Yoshioka A, Matsumoto Y, et al, Effect of primary site on the prognosis in patients with advanced-stage in palliative care settings (J-Proval): a multicenter prospective cohort study in Japan, *J Clin Oncol*, **34**, Suppl 10025, 2016.
44. 恒藤暁, 最新緩和医療学, 最新医学社.
45. WHO ホームページ, <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> : 2021 年 10 月 19 日アクセス.
46. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al, American society of clinical oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology, *J Clin Oncol*, **30**, 1715–1724, 2012.
47. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al, The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis, *Psycho-Oncology*, **16**, 863–868, 2007.
48. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B, Palliative chemotherapy during the last month of life, *Ann Oncol*, **22**, 2375–2380, 2011.
49. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D, Use of chemotherapy at end of life in oncology patients, *Ann Oncol*, **20**, 1555–1559, 2009.
50. Andreis F, Rizzi A, Rota L, Meriggi F, Mazzocchi M, Zaniboni A, Chemotherapy use

- at the End of Life. A Retrospective Single Centre Experience Analysis, *Tumori J*, **97**, 30–34, 2011.
51. Gonçalves JF, Goyanes C, Use of chemotherapy at the end of life in a Portuguese oncology center, *Support Care Cancer*, **16**, 321–327, 2008.
 52. O'Brien MER, Borthwick A, Rigg A, Leary A, Assersohn L, Last K, et al, Mortality within 30 days of chemotherapy: A clinical governance benchmarking issue for oncology patients, *Br J Cancer*, **95**, 1632–1636, 2006.
 53. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC, Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life, *J Clin Oncol*, **22**, 315–321, 2004.
 54. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al, First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy, *J Clin Oncol*, **27**, 1394–1400, 2009.
 55. 日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン 2018 年版, 金原出版.
 56. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al, Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Oncol*, **5**, 649–655, 1982.
 57. Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C, Observer error in grading performance status in cancer patients, *Support Care Cancer*, **7**, 332–335, 1999.
 58. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M, Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution, *Eur J Cancer*, **32**, 1135–1141, 1996.
 59. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, et al, rognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer, *Br J Cancer*, **85**, 1634–1639, 2001.
 60. JCOG ホームページ, <http://www.jcog.jp/> : 2021 年 10 月 9 日アクセス.
 61. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler PAL, Macmillan K, The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients, *J Palliat Care*, **7**, 6–9, 1991.
 62. 恒藤暁, 池永昌之, 細井順, 柏木哲夫, 末期がん患者の現状に関する研究, ターミナルケア, **6**, 482–490, 1996.
 63. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al, Trajectory

- of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life, *J Clin Oncol*, **29**, 1151–1158, 2011.
64. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al, Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol*, **12**, 489–495, 2011.
 65. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-soriano FJ, Cancer cachexia: understanding the molecular basis, *Nat Publ Gr*, **14**, 754–762, 2014.
 66. 岩崎愛里, 宮崎雅之, 十九浦宏明, 足立康則, 杉下美保子, 安藤雄一, 他, がん疼痛に対しオキシコドン導入となった患者におけるポリファーマシーの実態調査, 医療薬学, **45**, 322–330, 2019.
 67. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH, Polypharmacy in the terminal stage of cancer, *Support Care Cancer*, **24**, 2067–2074, 2016.
 68. 厚生労働省, 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編, https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf: 2021年3月19日アクセス.
 69. Matin D, Tony A, Rupert P, Polypharmacy and medicines optimization: Making it safe and sound, https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf: 2021年10月17日アクセス.
 70. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, et al, Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 425–430, 2012.
 71. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al, High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: Analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 761–762, 2012.
 72. 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社.
 73. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Christine S, Bull JH, Fairclough DL, et al, Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, Life-limiting illness, *HHS Public Access*, **175**, 691–700, 2015.
 74. 日本老年医学会, 高齢者脂質異常症診療ガイドライン 2017, https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/guideline2017_03.pdf: 2021年10月17日アクセス.

75. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Couteur D Le, Rigby D, et al, Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing, *JAMA Intern Med*, **175**, 827–834, 2015
76. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP, Evaluation of patients with advanced cancer using the karnofsky performance status, *Cancer*, **45**, 2220–2224, 1980.
77. 厚生労働省, 現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について, <https://www.jshp.or.jp/cont/21/1004-2.pdf> : 2021 年 10 月 9 日アクセス.
78. 坪田有未, 古俵孝明, 五十嵐敏明, 新谷智則, 山下慎司, 岩崎愛美, 他, 病棟薬剤師の持参薬仮オーダー導入による医師の業務負担軽減と医療安全推進に向けた取り組み, 医療薬学, **46**, 153–159, 2020.
79. 小野寛之, 龍田涼佑, 中原良介, 田中遼大, 伊東弘樹, 肝細胞がん患者を対象とした薬剤師による lenvatinib 外来への介入とその有用性の検討, 医療薬学, **46**, 303–313, 2020.
80. 中山佳代子, 米澤淳, 杉本充弘, 櫻井香織, 野口葉子, 山本将太, 他, 病棟薬剤師の持参薬服薬計画提案によるポリファーマシー改善と医療者負担軽減効果, 日本病院薬剤師会雑誌, **53**, 1109–1114, 2017.
81. 於本崇志, 朝賀純一, 岩渕修, 川口さち子, 工藤賢三, 病棟薬剤師による処方支援の有用性に関する検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **52**, 673–676, 2016.
82. 進健司, 牛島悠一, 金澤康範, 神村英利, 精神科外来患者に対する診察前薬剤師面談による減薬処方提案の効果, 日本病院薬剤師会雑誌, **52**, 1487–1492, 2016.
83. Mendis R, Soo WK, Zannino D, Michael N, Spruyt O, Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center, *Palliat Care*, **9**, 7–14, 2017.
84. 日本サイコオンコロジー学会, 日本がんサポーターズ学会, がん患者におけるせん妄ガイドライン 2019 年版, 金原出版.
85. 寺田整司, 高齢者せん妄の薬物治療, 日本老年医学会雑誌, **51**, 428–434, 2014.
86. 山田岳史, 内田英二, 菅隼人, 松本智司, 金沢義一, 小泉岐博, 終末期大腸癌における oncologic emergency に対する予後予測に基づいた初期治療計画, 日本腹部救急医学会雑誌, **30**, 805–808, 1996.
87. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S, Oka K, Communication capacity scale and agitation distress scale to measure the severity of delirium in terminally ill cancer patients: A validation study, *Palliat Med*, **15**, 197–206, 2001.
88. Hamano J, Morita T, Ozawa T, Shishido H, Kawahara M, Aoki S, et al, Validation of the Simplified Palliative Prognostic Index Using a Single Item from the

- Communication Capacity Scale, *J Pain Symptom Manage*, **50**, 542–547.e4, 2015.
89. Baba M, Maeda I, Morita T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al, Survival prediction for advanced cancer patients in the real world: A comparison of the Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index and modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model, *Eur J Cancer*, **51**, 1618–1629, 2015.
90. Baba M, Maeda I, Morita T, Hisanaga T, Ishihara T, Iwashita T, et al, Independent validation of the modified prognosis palliative care study predictor models in three palliative care settings, *J Pain Symptom Manage*, **49**, 853–860, 2015.
91. Chiang JK, Cheng YH, Koo M, Kao YH, Chen CY, A computer-assisted model for predicting probability of dying within 7 days of hospice admission in patients with terminal cancer, *Jpn J Clin Oncol*, **40**, 449–455, 2010.
92. Kao YH, Chen CN, Chiang JK, Chen SS, Huang WW, Predicting factors in the last week of survival in elderly patients with terminal cancer: A prospective study in Southern Taiwan, *J Formos Med Assoc*, **108**, 231–239, 2009.
93. Lau F, Maida V, Downing M, Lesperance M, Karlson N, Kuziemy C, Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for End-of-Life Prognostication in a Palliative Medicine Consultation Service, *J Pain Symptom Manage*, **37**, 965–972, 2009.
94. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME, Clinical survival predictors in patients with advanced cancer, *Arch Intern Med*, **160**, 861–868, 2002.
95. Stone P, Kelly L, Head R, White S, Development and validation of a prognostic scale for use in patients with advanced cancer, *Palliat Med*, **22**, 711–777, 2008.
96. Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MHN, Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: A systematic review, *Support Care Cancer*, **14**, 999–1011, 2006.
97. Viganó A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M, Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: A multicenter study, *Cancer*, **101**, 1090–1098, 2004.
98. 日本老年医学会, 改訂版 健康長寿診療ハンドブック —実地医家のための老年医学のエッセンス—,
<https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/publications/other/pdf/handbook2019.pdf>:2021 年 10 月 20 日アクセス.

99. 日本がんサポーターズケア学会，高齢者がん医療 Q & A 総論，
<http://jascc.jp/wp/wp-content/uploads/2020/03/501ec314f7e8e08138be7ed233062ef0.pdf> : 2021 年 10 月 20 日アクセス.
100. Bennett M, Ryall N, Using the modified Barthel index to estimate survival in cancer patients in hospice: Observational study, *BMJ*, **321**, 1381–1382, 2000.

謝辞

本研究のご指導とご鞭撻を賜りました福山大学 薬学部 衛生薬学研究室 杉原成美教授に深く感謝申し上げます。

本研究への有益なるご助言を賜りました福山大学 薬学部 衛生薬学研究室 竹田 修三教授、甲子園大学 栄養学部 フードデザイン学科 瀬尾誠 准教授、福山大学 薬学部 薬物動態学研究室 番匠谷研吾 助手に深く感謝申し上げます。

本論文の審査にあたり有益なるご指導、ご助言を賜りました福山大学 薬学部 薬剤情報解析学研究室 前田頼伸 教授、生化学研究室 森田哲生 教授、医療薬剤学研究室 佐藤雄己 教授に深く感謝申し上げます。

実臨床において本研究を遂行するにあたりご協力いただいた、尾道市立市民病院 外科 小野田正 診療科長、消化器内科 河合良成 診療科長、岡山協立病院 外科 木村圭佑 医長ならびに尾道市立市民病院 薬剤部 竹井英介 薬局長補佐兼薬局次長、岡崎和子 専門員、杉原弘記 専門員、村上史承 薬剤師、岡本伸也 薬剤師、星野祥儀 薬剤師、後藤裕香 薬剤師、細川智弘 薬剤師ならびに薬剤部の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に温かく見守り根気強く支えてくれた家族に感謝の意を表します。