

# 学位論文内容要旨

氏名： 土井 真喜

題目：在宅緩和ケアとオピオイド注射薬に関する夜間・休日の医療連携モデルの検討

要旨：

## 【背景・目的】

2019 年 12 月、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」が改正され、地域で安心して医療を受けられる体制づくりの強化等が期待されている。近年のがん療法の発展に伴い、治療期間の延長と外来治療の移行により、外来治療患者数が入院治療患者数を上回り、益々、在宅療養や緩和ケアの必要性が高まっている。さらに、緩和ケアの対象は、非がん患者にも拡大しており、在宅療養患者の緩和ケアに対する薬局薬剤師の介入意義は大きい。緩和ケアにおいてオピオイドの使用頻度は高く、病態変化に伴い、早急なオピオイド投与経路の変更を余儀なくされる事例がある。しかし、夜間・休日にオピオイド注射薬の対応が可能な薬局はわずかで、薬局の情報開示の乏しさゆえ、医師が連携薬局を探すことが困難な状況にある。このような中、在宅療養中の患者に適切な緩和薬物療法を提供する地域の医療連携体制の整備は喫緊の課題である。一方、緩和ケアは疼痛緩和のみが対象ではない。全人的な苦痛に対するケアが重要であり、薬物療法のみに対応には限界がある。緩和ケア病棟などでは、リナロール含有精油を用いた症状緩和ケアが行われており、在宅療養患者にも使用する可能性がある。しかし、精油の反復塗布による皮膚感作が問題視されており、皮膚への適用には注意が必要である。そこで本研究では、夜間・休日のオピオイド注射薬投与に着目した医療連携モデルの構築と、リナロール含有精油の皮膚感作性について検討した。

## 1) オピオイド注射薬の投与が必要な在宅療養患者に対する緩和ケアの現状

### 【目的・方法】

「薬局において、休日対応・緊急対応可能な医療連携体制が整備されていないことが、在宅緩和ケアの推進を阻んでいるのではないか」という研究仮説をもとに、オピオイド注射薬の処方・調剤の現状や、活動範囲、夜間・休日対応の課題を把握するため、2015 年 7 月～2016 年 6 月（1 年間）の期間で、札幌市近郊の在宅療養支援診療所（以下診療所）の医師と在宅患者調剤加算の算定実績のある保険薬局の薬剤師を対象とした無記名記述式調査を実施した。本研究および後述の 2) と 3) は、(株)北海道医薬総合研究所北海道医薬総合研究所臨床研究倫理委員会の承認を得た。

# 【結果・考察】

診療所の回答率は 8.2 % (13/158 施設)、13 施設の 1 年間の全訪問回数は 45,700 回、そのうち緊急往診は 942 回 (全訪問回数の 2.1 %) で、回答のあった診療所の 69.2 % でオピオイド注射薬が処方されていた。一方、保険薬局の回答率は 23.0 % (46/200 施設) で、オピオイド注射薬調剤の実績があった薬局は 15.2 % (7/46 施設) であった。診療所、薬局共に回答施設のみで調査対象地域の訪問医療を網羅していた (表 1)。また、医師・薬剤師共に夜間・休日・緊急対応に苦慮しており、対象地域での医療連携体制の整備の必要性が示唆された。

表 1 診療所と保険薬局のオピオイド注射薬に関する現状と訪問地域

(調査対象期間：2015 年7月～2016年6月の1年間)				
		在宅療養支援診療所 (n=158)		保険薬局 (n=200)
回答数		13	(8.2)	46 (23.0)
オピオイド注射薬の処方・調剤	あり	9	(69.2)	7 (15.2)
	なし	3	(23.1)	38 (82.6)
	不明	1	(7.7)	1 (2.2)
オピオイド注射薬の在庫	あり	3	(23.1)	7 (15.2)
	なし	5	(38.5)	27 (58.7)
	不明	5	(38.5)	12 (26.1)
全訪問回数		45,700	(100.0)	
緊急の往診回数		942	(2.1)	
オピオイド注射薬投与が必要な 在宅患者の対応で困ること (複数回答可)	休日対応	5	(38.5)	10 (21.7)
	緊急対応	5	(38.5)	9 (19.6)
	人手不足	2	(15.4)	8 (17.4)
	無菌調製	3	(23.1)	7 (15.2)
	なし・無回答	2	(15.4)	30 (65.2)
訪問可能地域	石狩市	3		4
	札幌市10区	3施設以上*		3施設以上*

\* 札幌市の各区で訪問可能な診療所・薬局の最小施設数を示す

## 2) 無菌調剤が必要な夜間・休日対応に関する薬局薬剤師の課題の探索

### 【目的・方法】

前述の調査から、薬剤師が夜間・休日対応に消極的な理由には、オピオイド注射薬等の在庫管理や人員不足など、様々な事象が影響していると推察された。そのため、保険薬局でのオピオイド注射薬の夜間・休日対応に関する課題の真相を明らかにし、その課題解決の糸口となる対応策を検討することを目的に、2016年8月～9月の期間で、札幌市内の無菌調剤設備を有する薬局に勤務する薬剤師を対象に、オピオイド注射薬の夜間・休日対応に関する課題などについて半構造的面接を行った。本研究は、実践に活用可能な理論生成を目的としているため、インタビューデータを元にモデルを構築することに適した Modified Grounded Theory Approach (M-GTA) を用いて分析した。

### 【結果・考察】

研究参加者5名の語りから、27の構成概念が抽出され、夜間・休日のオピオイド注射薬供給に関する複数の課題が相互に作用していることが明らかになった。薬剤師は、「夜間・休日対応における不安」、「マンパワーの限界認識」、「情報不足による弊害の認識」を中心とした複数の課題を抱えていた。それらの課題が影響し合い、また新たな課題へと変化し、解決に至らない関係性が明らかになった。夜間・休日対応時の人員不足や薬学的介入に必要な患者情報の収集には、他の薬局の薬剤師や、多職種との連携が必要であることが示された。これらの課題解決を意識した対策が必要と考える。

## 3) オピオイド注射薬の持続投与が必要な在宅療養患者に対する夜間・休日の医療連携モデルの検討

### 【目的・方法】

オピオイド注射薬に関する夜間・休日の医療連携モデルを構築するため、診療所医師3名と無菌調剤設備を有する薬局に勤務する薬剤師6名で連携チームを結成した。

- (1) 具体的な運用ルールを検討するため、明確なテーマに焦点を絞った議論（フォーカス・グループ・ディスカッション：以下FGD）を連携チームで行った。このFGDの語りを逐語録にし、様々な事象の関係性を見出す質的分析法である Steps for Coding and Theorization（以下SCAT）で分析し、これをもとに運用ルールを策定した。
- (2) (1)で策定した運用ルールに基づいて、2016年10月3日～2017年6月30日（約9か月間）の期間で、夜間・休日のオピオイド注射薬に関する医療連携モデルを運用した。この効果を検証するために、連携チーム（医師・薬剤師）に夜間・休日対応の困難さ（困難感尺度）および連携の強さ（連携尺度）について、運用の前後で比較した。
- (3) 運用時に連携チームに起こった現象（情動や行動の変化）を捉えるため、運用後に(1)と同様のFGD（SCATにて分析）を実施した。(3)の結果から、(2)の結果の要因となる事象を検証した。

## 【結果・考察】

- (1) FGD より策定した医療連携の運用ルールは、夜間・休日に処方可能なオピオイド注射薬とその投与に使用するデバイスを限定し、在庫目安を明確にすることで、薬局の不動在庫の問題に配慮した。また、活動人員を最小限に抑えるために、複数の薬剤師でオンコールの輪番体制を組み、対応薬局を明確にした。
- (2) 医療連携モデルの運用期間中の実績は、連携チームの医師が所属する 3 診療所で訪問診療したがん患者 194 名のうち、夜間・休日にオピオイド注射薬の緊急処方が必要だった事例は 11 件、そのうち連携チームでサポートした事例は 3 件であった。運用前後の尺度比較では、「報酬」以外の項目で困難感が緩和した（図 1）。連携に関する項目については、全てが改善傾向であった（図 2）。
- (3) 運用後の FGD より、医療連携モデルの連携度に有意な変化を与えた要因は、連携チーム間での「双方向性の連携ミーティング」であった。これにより、相互理解が深まることで、「連携相手への配慮的気遣い」が生まれ、医師に「平日対応の行動変容」が起こり、「土日を見越した平日対応」が起こった。これにより、緊急症例の出現を一部回避した可能性がある。対応症例が休日のみだったことから、休日に限定したオンコール体制にし、連携チームの負担をさらに軽減できる可能性が示唆された。

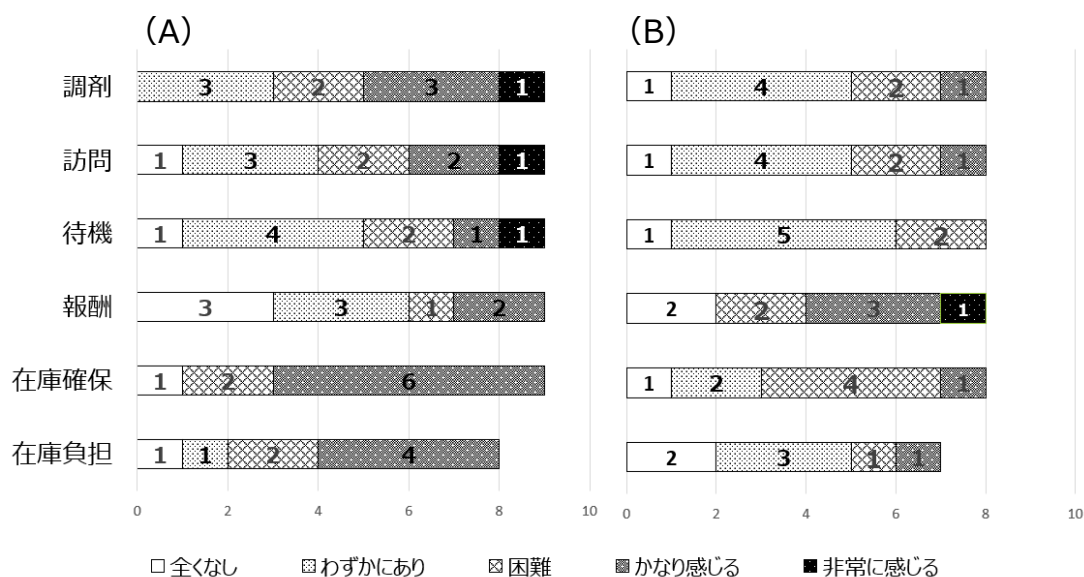


図 1 オピオイド注射薬に関する夜間・休日対応の困難感に対する医療連携モデルの効果

(A) 運用前の困難感 n=9、(B) 運用後の困難感 n=8

困難感は、全くなし～困難を非常に感じるの 5 段階尺度とし、色が薄いほど、困難感が緩和されることを示す。運用前に連携チームから薬剤師 1 名が脱退したため、運用後の n 数が減少している。

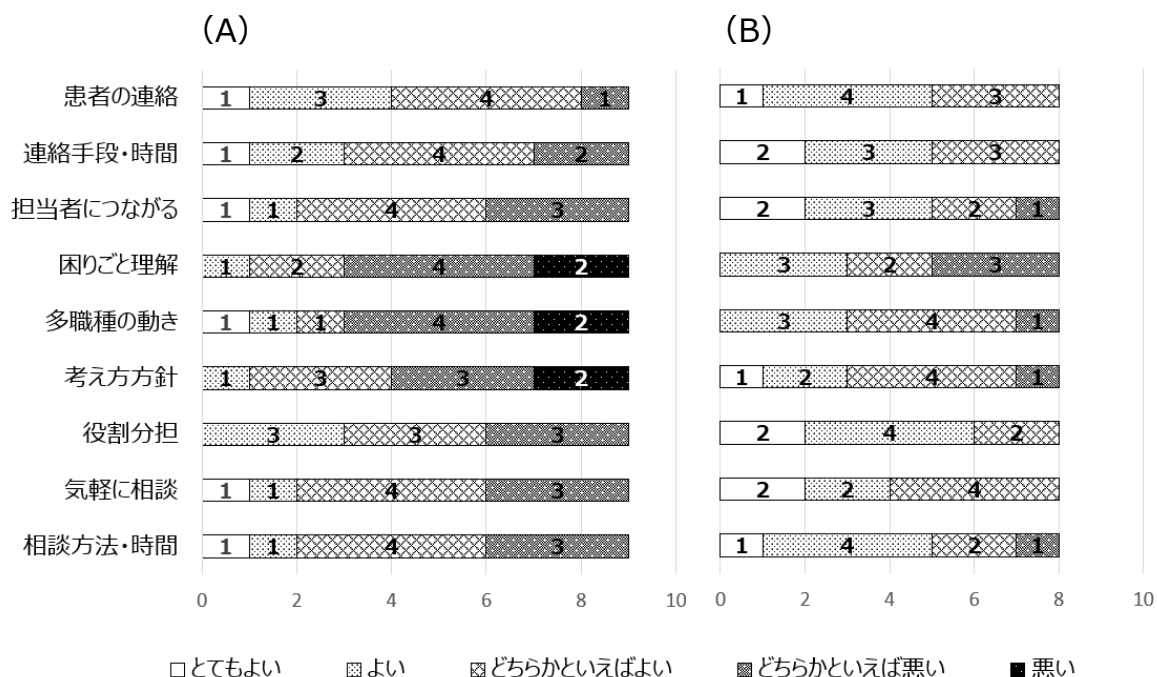


図2 オピオイド注射薬に関する夜間・休日対応の連携度に対する医療連携モデルの効果

(A) 運用前の連携度 n=9、(B) 運用後の連携度 n=8

連携度は、とてもよい～悪い の5段階尺度とし、色が薄いほど、連携が強固になることを示す。

運用前に連携チームから薬剤師1名が脱退したため、運用後のn数が減少している。

#### 4) 緩和ケアに用いる精油の反復塗布で問題となる皮膚感作性の検討

##### 【目的・方法】

緩和ケアの代替療法として、疼痛部位周辺の皮膚に精油を塗布することを想定し、鎮痛・鎮静作用をもつリナロール含有精油を繰り返し塗布する際に問題となる皮膚感作性について検討した。皮膚感作試験は、樹状細胞の活性化に関わるCD86とCD54を指標とするhuman Cell Line Activation Test (h-CLAT)を用いた。ヒト単球由来細胞株(THP-1)に3種の被験物質(ベルガモット精油、ホーリーフ精油、タイム・リナロール精油)を添加し、24時間培養後、フローサイトメトリーを用いてCD86およびCD54の相対蛍光強度(RFI)を測定した。CD86のRFI $\geq$ 150%または、CD54のRFI $\geq$ 200%で陽性と判断した。

##### 【結果・考察】

タイム・リナロール精油以外はCV75が検出されなかったため、ベルガモット精油とホーリーフ精油は、本試験で実施可能な最高濃度を基準に被験物質の濃度設定を行った。3種すべての精油で、CD54のRFIが200%以上となり、皮膚感作性は陽性と判断された。リナロール含有精油を皮膚に反復塗布する際には、皮膚感作性を考慮した指導が必要である。

表 2 h-CLAT 陽性反応と細胞生存率 75%の濃度

精油	CV75 <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	結果 <sup>b</sup>	CD86 <sup>c</sup>	CD54 <sup>d</sup>	RFI CD86 <sup>e</sup>	RFI CD54 <sup>f</sup>
ベルガモット (ベルガペンフリー)	—	陽性	0/3	2/3	119	276
ホーリーフ	—	陽性	0/2	2/2	111	432
タイム・リナロール	96.3	陽性	0/2	2/2	137	1574

a : 試験濃度の設定に用いる精油の細胞生存率が 75%になる濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) 、  
測定不能な CV75 値は (—) で示す

b : h-CLAT 陽性判定 : CD86 RFI  $\geq$  150% and/or CD54 RFI  $\geq$  200%

c : CD86 の相対蛍光強度試験回数 (分母) および陽性反応の数 (分子)

d : CD54 の相対蛍光強度試験回数 (分母) および陽性反応の数 (分子)

e : 各試験の最大 RFI CD86 の平均値

f : 各試験の最大 RFI CD54 の平均値

#### 【総括】

本研究では、在宅緩和ケアの推進に向けて、オピオイド注射薬の夜間・休日対応について検討した。札幌市の在宅緩和ケアは、一部の施設で支えられており、医師・薬剤師共に夜間・休日・緊急対応に苦慮していた。また、薬局薬剤師が抱える夜間・休日対応に関する複数の課題は、薬剤師個人での解決が困難な状況であるが、医療連携体制の構築により、解決できる可能性が示された。さらに、連携チームの双方向性の連携ミーティングが医師に行動変容を起こし、平日対応が強化されたことで、緊急症例の出現を一部回避した可能性が示された。また、がん患者の症状緩和を目的に、精油を繰り返し皮膚に塗布することを想定し、リナロール含有精油の皮膚感作性について検討した。精油を用いるケアを実施する際には、皮膚感作性を念頭に置いた継続的な観察が必要であることが示唆された。

本研究は、在宅医療の進展を阻む大きな要因である夜間・休日の課題に対応し、さらに、各職種の負担を軽減できる医療連携モデルを構築した。この基本的枠組みは、疾患や使用する薬物、職種に関わらず応用可能であり、医療・介護連携モデルとしても実行可能性の高いものと考えられる。