外来がん化学療法施行患者に対する薬剤師介入による 副作用および疼痛改善効果についての定量的評価

若杉吉宣¹, 森井博朗¹, 須藤正朝¹, 阪中美紀¹, 野田哲史¹, 薮田直希¹
三上貴子², 園田文乃³, 河合由紀³, 目片英治³, 寺田智祐^{*1}
滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部¹, 看護部², 腫瘍センター³

Quantitative Assessment of Side Effect Management and Pain Control of Pharmacist Intervention for Patients Receiving Outpatient Chemotherapy

Yoshinori Wakasugi¹, Hiroaki Morii¹, Masatomo Sudo¹, Miki Sakanaka¹, Satoshi Noda¹, Naoki Yabuta¹,
Takako Mikami², Ayano Sonoda³, Yuki Kawai³, Eiji Mekata³ and Tomohiro Terada^{*1}

Department of Pharmacy¹, Department of Nursing²,
Cancer Center³, Shiga University of Medical Science Hospital

〔 Received September 1, 2014 〕
〔 Accepted January 7, 2015 〕

We carried out quantitative assessment of side effect management and pain control of pharmacist intervention for patients receiving outpatient chemotherapy. Between October 2011 and October 2012, total 3,444 chemotherapies were conducted at Shiga University of Medical Science Hospital. Of 331 chemotherapies, we intervened with side effect management, and calculated the improvement rate to compare the most severe grading of side effects or face scale (FS) between before and after pharmacist intervention. Of 331 interventions, 317 (95.8%) prescription suggestions were adopted by physicians, of which 266 were assessable for grading or FS. Of 266 assessable interventions, 135 suggestions (50.8%) caused significant improvement of the most severe grading score or FS, as compared to before pharmacist intervention. Improvement rate including patients' subjective symptoms was 69.5%. The results of our study indicate that side effect management and pain control by pharmacist intervention could be useful for grading improvement of receiving outpatient chemotherapy.

Key words — outpatient chemotherapy, side effect management, pain control, quantitative assessment

緒 言

がん治療は近年、新規薬剤、新規レジメンの登場により多岐にわたり、主治医1人でがん患者をフォローすることが困難になっている。また、分子標的療法や支持療法などの進歩により、化学療法は入院から外来へシフトしてきているのが現状である。2010年4月30日付で、厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が発出され、そのなかで薬剤師は副作用の軽減や早

期発見などにより安全な医療を提供することが期待されている。

そのような背景のなか、幾つかの施設で外来患者に対して薬剤師の先進的な取り組みが行われてきている。業務としては内服薬の服薬指導¹⁾、コンプライアンスの確認や処方支援、副作用モニタリング²⁾、支持療法薬の処方提案^{2,3)}について報告されている。がん化学療法施行患者では、抗がん剤による副作用発現により治療継続が困難な症例も多く、副作用を如何に抑えながら治療を続けていけるかが課題となる。また、がん対策基本法に

* 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

において治療開始と同時の緩和ケア施行が推奨されており、がん性疼痛などの疼痛管理マネジメントも必須である。

当院では腫瘍センター内に化学療法室が設置されており、患者が外来がん化学療法を安全に行える体制をとっている。化学療法室には薬剤師は午前6名、午後4名が常駐しており、外来がん化学療法を施行される全患者に対して、服薬指導や副作用モニタリングに基づいた処方の提案を行っている。

過去に我々は、外来がん化学療法施行患者における薬剤師の服薬指導の有用性について検討した⁴⁾が、Grade 評価を用いた定量的な評価は検討できていなかった。その他の報告においても限定的な報告が多く、薬剤師が抗がん剤の副作用の全般的なマネジメントを行い、かつ定量的にその有用性を検討したものは少ない。そこで今回、薬剤師が行った処方提案について、Grade 評価、face scale (FS) 評価を用いて定量的にその有用性を評価した。

方 法

1. 対象患者

2011年10月～2012年10月に、当院化学療法室にて施行された全てのがん化学療法(3,444件)を対象とした。

2. 業務手順と薬剤師の介入時点

患者の流れと化学療法室における業務内容を図1に示す。

薬剤師は患者の治療薬投与中に点滴時間を利用して介入を行った。その際、内服薬剤のコンプライアンスの確認、服薬指導、副作用モニタリングを行い、必要に応じて医師に対して処方提案を行った。治療薬の投与終了後、患者は医師による診察を受け、そこで医師は薬剤師による提案の採否を行い、処方を決定した。

3. 調査項目

我々は2011年4月～2011年8月に当院化学療法室にてがん化学療法を受け、薬剤師が指導業務を行った患者を対象に有害事象発現頻度の調査を行った。⁴⁾今回はその上位10項目(同率を含め14項目)を調査対象項目とした。具体的には口腔粘膜炎、悪心、皮膚症状(ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、そう痒症)、神経系障害、倦怠感、下痢、便秘、疼痛、味覚異常、手足症候群、爪囲炎、嘔吐である。

4. 評価方法

副作用はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE ver.4.0)を使用しGrade 評価した。また、がん性疼痛はFSを用いて評価した。Grade 評価およびFS 評価は共に薬剤師が

図1 患者の流れと化学療法室における業務内容

行った。薬剤師による処方提案の際、各薬剤のアルゴリズムや各学会のガイドラインを参照した。薬剤師が提案を行った時点を境に、直前の化学療法のクールを「介入前」、直後の化学療法のクールを「介入後」と定義し、それぞれでみられた最低 Grade、もしくは FS を比較し、その改善率を調査した。また、薬剤師の介入前に比べ、薬剤師の介入後に Grade もしくは FS が低下したものを「改善」、変化がないものを「不変」、上昇したものを「悪化」と定義した。

統計解析は、対応のある Wilcoxon 検定を用いた。 P 値は $P < 0.05$ を統計学的有意とした。また、Grade や FS が薬剤師の処方提案前後で不変の場合、自覚症状の改善の有無についても調査した。

5. 倫理的配慮

本調査は、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て、倫理的側面に配慮して行った（承認番号：25-138）。

結 果

1. 薬剤師による有害事象改善のための処方提案とその評価

調査期間中の外来がん化学療法の施行件数は 3,444 件であり、そのうち薬剤師による処方提案件数は 331 件（9.6%）であった。提案した処方のうち、317 件（95.8%）が採用された。評価は採用された処方件数のうち、薬剤師介入後の評価が可能であった 266 件を対象とした。その内訳は口腔粘膜炎 37 件、悪心 36 件、皮膚症状 30 件（ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、そう痒症）、神経系障害 29 件、倦怠感 28 件、下痢 27 件、便秘 21 件、疼痛 15 件、味覚異常 14 件、手足症候群 12 件、爪囲炎 11 件、嘔吐 6 件である。

退院などの理由により追跡不可能な事例は除外した。

2. 薬剤師介入前と薬剤師介入後の化学療法による副作用の Grade の変動および FS の変動

薬剤師介入前と薬剤師介入後の化学療法による副作用の Grade の変動および FS の変動について

図2 薬剤師介入前と薬剤師介入後の化学療法による副作用の Grade の変動

図3 薬剤師介入前と薬剤師介入後の FS の変動

FS: face scale

それぞれ図2、図3に示す。副作用の Grade の内訳は、薬剤師介入前は、Grade 1 が 105 件（41.8%）、Grade 2 が 115 件（45.8%）、Grade 3 が 31 件（12.4%）であった。薬剤師介入後は Grade 0 が 79 件（31.5%）、Grade 1 が 95 件（37.8%）、Grade 2 が 63 件（25.1%）、Grade 3 が 14 件（5.6%）であった。また、FS の内訳は、薬剤師介入前は、FS 2 が 3 件（20.0%）、FS 3 が 6 件（40.0%）、FS 4 が 5 件（33.3%）、FS 6 が 1 件（6.7%）であった。薬剤師介入後は FS 0 が 2 件（13.3%）、FS 1 が 5 件（33.3%）、FS 2 が 3 件（20.0%）、FS 3 が 4 件（26.7%）、FS 4 が 1 件（6.7%）であった。薬剤師介入前と薬剤師介入後の Grade および FS の改善度の解析を行った結果、薬剤師介入後では、薬剤師介入前に比べて Grade、FS いずれのスコアも有意な改善が認められた。

3. 全体の Grade、FS 改善率および自覚症状を含めた評価

薬剤師介入後の全体の Grade、FS 改善率について図4に示す。処方提案が採用された事例の

図4 全体の Grade, FS 改善率および自覚症状を含めた評価
FS: face scale

うち、半数以上に Grade もしくは FS の改善が認められた。266 件のうち、Grade 評価もしくは FS 評価で「不変」であった事例は 125 件であり、自覚症状の改善は 50 件（18.7%）に認められた。Grade 評価、FS 評価で「改善」であった事例（50.8%）を合わせると、処方提案が採用された事例の 69.5%で改善が得られた。

4. 調査対象項目別の Grade, FS 改善率

調査対象項目別の Grade, FS 改善率を表 1 に示す。疼痛、口腔粘膜炎、皮膚症状については改善率が上位であった。しかし、倦怠感、神経系障害、味覚異常の 3 項目は改善率が下位であり、特に神経系障害と味覚異常は改善率が 2 割以下であった。

表 1 調査項目別の Grade, FS 改善率

項目(件数)	件数(%)		
	改善	不変	悪化
疼痛(15)	12(80.0)	3(20.0)	0(0.0)
口腔粘膜炎(37)	25(67.6)	12(32.4)	0(0.0)
皮膚症状(30)*	19(63.3)	10(33.3)	1(3.3)
手足症候群(12)	7(58.3)	5(41.7)	0(0.0)
爪囲炎(11)	6(54.5)	5(45.5)	0(0.0)
便秘(21)・下痢(27)	25(52.1)	22(45.8)	1(2.1)
悪心(36)・嘔吐(6)	21(50.0)	20(47.6)	1(2.4)
倦怠感(28)	13(46.4)	14(50.0)	1(3.6)
神経系障害(29)	5(17.2)	24(82.8)	0(0.0)
味覚異常(14)	2(14.3)	10(71.4)	2(14.3)

※ご瘡様皮疹・皮膚乾燥・そう痒症。FS: face scale.

考 察

外来化学療法室を利用する診療科は多岐にわたるため、安全に施行するためには幅広いマネジメントが必要になる。多職種によるチーム医療が必要とされているなかで、薬剤師の外来がん化学療法への介入効果を調査することは有意義であると考えられる。

今回は処方提案の根拠として各薬剤のアルゴリズムや各学会のガイドラインを参照し、薬剤師がスムーズな介入を行ううえでの一助となった。しかし提案すべき薬剤が症例に対して禁忌である場合など、アルゴリズムやガイドラインが適応とならない状況も存在した。そのような状況では、化学療法室担当の薬剤師同士で協議および意見統一を行い、適切と考える処方を立案した後、提案を行った。従って、提案した処方の効果が薬剤師各々の技能に依存しているのではないと考えられる。

吉見らは薬剤師が医師の診察前に介入することの有用性を報告しており、そのなかで処方提案採用率は 94%であると報告している。⁵⁾ 本調査期間では薬剤師による処方提案は 95.8%が採用された。当院でも医師の診察前に薬剤師が介入を行っている。薬剤師が提案した薬剤が実際に患者に投与されるためには、まず薬剤師による処方提案が医師に採用される必要がある。医師の診察後に処方提案を行いそれが採用となる場合、一度決定された処方を変更する必要がある。医師、薬剤師共にストレスになると考えられる。医師の診察前に薬剤師が介入を行ったことでそのようなストレス

がなくなり、高い提案採用率を得ることが可能となったと考えられる。改善率には処方提案の質が影響するが、その初期段階として処方の提案採用率を上昇させるために医師の診察前に薬剤師が介入を行うことが必須と考えられる。

今回定量的に検討を行い、薬剤師の介入前に比べ、薬剤師の介入後において Grade, FS いずれのスコアも有意に改善が得られた。従って外来がん化学療法に薬剤師が介入することは、抗がん剤治療の限定的な副作用だけではなくがん性疼痛などの早期の緩和ケアの施行を含めたがん診療全般に有用であると考えられる。

Grade 評価および FS 評価を用いた改善率は 50.8%であったが、Grade 評価は不変でも自覚症状の改善が得られた改善率は 69.5%であり、約 70%の案件について薬剤師が介入することで症状の改善が得られた。CTCAE ver.4.0 の Grade 評価については、支持療法を行い改善が認められた例でも、Grade は不変と評価される例が存在する。今回 Grade 評価および FS 評価を用いた改善率 (50.8%) に比べ、自覚症状の改善が得られた改善率 (69.5%) が高かったのは、このような事例があることも要因であると思われる。従って、副作用および疼痛の評価方法について再検討する必要があると考えられる。

有害事象改善率に関しては、疼痛、口腔粘膜炎、皮膚症状が上位であった。上記の項目は、各薬剤の適正使用ガイドなどのアルゴリズムが構築され始めており、薬剤師が介入しやすいと考えられる。

しかし、味覚異常や神経系障害は Grade の改善を認めた症例の割合は少なかった。抗がん剤による味覚異常に関しては、ポラプレジンクなどの有用性の報告^{6,7)}が散見されるが、発症メカニズムに関する知見も乏しく効果的な対症療法は確立されていない。石川らは外来がん化学療法に伴う味覚異常を認めた患者のうち、66.7%に食思低下が認められ、味覚異常の発現は患者の quality of life (QOL) を著しく低下させる可能性があることを報告している。⁸⁾しかし CTCAE ver.4.0 では、味覚異常は Grade 2 までの評価となっており、各レジメンの減量基準では Grade 3 まで減量や中止を行わない場合が多い。これらのことは味覚異常を悪

化させ、遷延させる要因となると思われる。また、抗がん剤による神経系障害に対し、当院では牛車腎気丸やプレガバリンなどが使用されることが多い。最近ではデュロキセチンの有用性の報告もあるが、⁹⁾対処に難渋する例が多く、味覚異常と同じく効果的な支持療法は確立されていない。これらの副作用については支持療法について再検討や、治療効果を考慮しながら原因薬剤の減量および中止など支持療法以外の対処法を検討する必要がある。

今回の薬剤師の介入時点は必ずしも化学療法施行の第 1 クールではなく、事前に医師などの介入が行われていたケースも存在する。しかし、今回の対象症例については薬剤師が副作用モニタリングを行い、無効と判断した症例に対して処方提案を行った。従って、今回の結果には医師などの事前の介入が影響していることはないと考えられる。また、今回の調査方法では、薬剤師が「薬剤師介入前」のクールで処方の提案を行い採用され、「薬剤師介入後」のクールでも処方提案を行い採用された場合、その処方の効果は共に「薬剤師介入後」に影響している可能性がある。

今後は支持療法に使用した薬剤の種類や用法用量、薬剤師の介入時期などに関してさらなる調査が必要である。また、今回の調査は単施設での調査であり、各副作用症状の評価症例数は限りがあつた。今後は当院を含む多施設での調査も必要と考える。

今回得られた結果を引き続きデータ集積し分析を行うことで、院内の副作用対策やクリニカルパスを作成し、がん患者指導管理料の算定に活用していきたいと考える。また、それに基づいて提案していく体制を確立していくことが今後の課題と考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 中島輝一, 真野泰成, 大内かおり, 佐藤大輔, 岩田

- 杏子, 樋口安耶, 江原邦明, 加藤芳徳, 廣澤伊織, 田島正教, 土屋文人, 山田治美, 小瀧 一, 旭満里子, 外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価, 医療薬学, 2012, **38**, 599-608.
- 2) Iihara H, Ishihara M, Matsuura K, Kurahashi S, Takahashi T, Kawaguchi Y, Yoshida K, Itoh Y, Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic, *J Eval Clin Pract*, 2011, **18**, 753-760.
- 3) 前勇太郎, 横川貴志, 川上和宜, 八木奈央, 末永光邦, 篠崎英司, 松阪 諭, 水沼信之, 濱 敏弘, XELOX療法における薬剤師外来の有用性, 医療薬学, 2011, **37**, 611-615.
- 4) 須藤正朝, 森井博朗, 阪中美紀, 野田哲史, 若杉吉宣, 福竹法子, 河合由紀, 目片英治, 寺田智祐, 外来がん化学療法における服薬指導業務の導入とその効果, 医療薬学, 2013, **39**, 77-84 .
- 5) 吉見千明, 山田摩耶, 藤井宏典, 西垣美奈子, 飯原大稔, 北市清幸, 高橋 繭, 倉橋小代子, 高橋孝夫, 吉田和弘, 伊藤善規, 外来がん化学療法室でのチーム医療における薬剤師の役割 診察前患者面談の有用性評価, 癌と化学療法, 2013, **40**, 349-354.
- 6) 池田 稔, 黒野祐一, 井之口昭, 武田憲昭, 愛場庸雅, 野村泰之, 阪上雅史, プラセボ対照無作為化試験による亜鉛欠乏性または特発性味覚障害219例に対するボラプレジンク投与の臨床的検討, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 2013, **116**, 17-26.
- 7) 中多陽子, 平島智徳, 金銅葉子, 徳岡良恵, 今里仁美, 岩田 香, 大森由佳理, 大和章宏, 清水三郎, 長尾貞子, 松井 薫, 阿部典子, 胸部悪性腫瘍治療中の味覚障害における亜鉛の関与とボラプレジンク口腔内崩壊錠の効果 レトロスペクティブスタディ, 癌と化学療法, 2008, **35**, 955-959.
- 8) 石川 徹, 森田純子, 河内啓子, 田頭尚士, アンケート調査による外来がん化学療法に伴う味覚異常の発生に関する検討, 癌と化学療法, 2013, **40**, 1049-1054.
- 9) Ellen SM, Herbert P, Constance C, Stewart F, Electra PD, Tim A, Linda BR, Camilo FE, Chetaye K, Nguyet LL, Paul GB, Charles SI, Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy, *JAMA*, 2013, **309**, 1359-1367.