

## 血液腫瘍患者に対するがん化学療法における 薬学的ケアの臨床的有用性

北澤文章<sup>\*1</sup>, 安部敏生<sup>1</sup>, 上田久美<sup>1</sup>, 村頭 智<sup>2</sup>,  
高良恒史<sup>3</sup>, 横山照由<sup>3</sup>, 杉井彦文<sup>1</sup>  
社会保険京都病院薬剤部<sup>1</sup>, 同血液内科<sup>2</sup>  
京都薬科大学病院薬学教室<sup>3</sup>

### Clinical Usefulness of Pharmaceutical Care in Cancer Chemotherapy for Patients with Malignant Hematological Diseases

Fumiaki Kitazawa<sup>\*1</sup>, Toshio Abe<sup>1</sup>, Kumi Ueda<sup>1</sup>, Satoshi Murakami<sup>2</sup>,  
Kohji Takara<sup>3</sup>, Teruyoshi Yokoyama<sup>3</sup> and Hikofumi Sugii<sup>1</sup>  
*Department of Pharmacy<sup>1</sup>, Internal Medicine and Hematology<sup>2</sup>,  
Social Insurance Kyoto Hospital, Department of Hospital Pharmacy,  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto Pharmaceutical University<sup>3</sup>*

{ Received March 12, 2007 }  
{ Accepted August 12, 2007 }

In cancer chemotherapy, avoidance of adverse effects, improvement of quality of life (QOL) and palliative care are clinically important types of supportive therapy. The aim of this study was to clarify the clinical usefulness of pharmaceutical care in cancer chemotherapy and to do this a survey of thirty-five patients with malignant hematological diseases was conducted from March 2005 to August 2005 at the Social Insurance Kyoto Hospital.

The survey revealed that there had been 35 cases in which pharmaceutical intervention had been proposed in 15 patients. Interventions related to chemotherapy protocols accounted for 8.6% of the total (3/35 cases) while the remaining 91.4% related to supportive therapy of which prescription changes accounted for 40.0% (14 patients). Among the 35 cases of proposed prescription changes, 27 (77.1%) were accepted.

They comprised 14 cases of measures to avoid adverse effects, 3 cases of supportive therapy to improve QOL, 3 cases of palliative care and 7 cases relating to optimum dosages. Supportive therapy to directly mitigate the adverse events of cancer chemotherapy thus accounted for 20 cases of intervention (74.1%). In 24 of the 27 cases of prescription changes (88.9%), adverse effects were avoided or there was an improvement in symptoms. Our findings show that pharmaceutical care functions well in supportive therapy, and is clinically useful in cancer chemotherapy.

**Key words** — cancer chemotherapy, pharmaceutical care, pharmaceutical intervention, clinical usefulness, supportive therapy

### 緒 言

血液腫瘍に対する治療成績は、新規抗がん剤の開発および抗がん剤の大量投与法などにみられる新規プロトコルの導入により顕著に向上している。

血液腫瘍に対する化学療法の場合、一般的に、使用される薬剤数は多く、その効果および副作用も強く発現

し、また治療期間も長期に及ぶ場合がほとんどである。このような治療を継続する上で、支持療法の進歩および普及は重要であり<sup>1)</sup>、薬剤に起因する副作用の回避、QOL向上および緩和ケアに対する取り組みが、臨床とくに有用であると考えられる。

近年、薬剤師によるプロトコル管理の必要性が、がん化学療法において推奨され、安全面の強化が積極的に図られている。また、多種、多様化するがん化学療法に対

\* 京都市北区小山下総町 27 ; 27, Shimofusa-cho, Koyama, Kita-ku, Kyoto-shi, 603-8151 Japan

して、厳格な管理体制を構築し、患者個々の状況に応じた支援療法を充実させることも必要である。しかしながら、がん化学療法自体の管理体制については報告されているものの<sup>2,3)</sup>、薬剤管理指導業務による薬学的ケアの成果を評価した報告はほとんどない<sup>4)</sup>。

そこで今回、社会保険京都病院(以下、当院と略す)で化学療法を施行した血液腫瘍患者に処方支援が実施された事例を解析し、がん化学療法において、薬学的ケアがどのような臨床的有用性をもたらすかについて評価した。

## 方 法

調査対象は、平成17年3月から8月までの6カ月間に当院にて化学療法が施行され、薬剤管理指導業務を実施した血液腫瘍患者35例とした。このうち、悪性リンパ腫は19例、急性白血病12例およびその他4例であった(表1)。

対象患者に対して、処方内容の鑑査、副作用モニタリング、服薬指導などの薬学的ケアを実施した。また、調査期間中に積極的な処方支援を実施した事例について、その内容を解析した。

さらに、薬学的介入により処方変更に至った事例の場合、追跡調査によって処方変更後の転帰を、「副作用回避・症状改善」、「症状不変」および「副作用発現・症状悪化」の3項目に分類した。転帰の分類は、血液検査、胃カメラなどの検査によって、処方介入後の副作用およ

び症状が介入前と比較して改善したか否かを確認することで行った。検査で確認できない事象(悪心、食欲低下、疼痛など)については、患者との問診あるいは看護記録から判断した。また、副作用を未然に回避した事例に関しては、介入後に予測された副作用が発生したか否かを調査した。さらに、処方介入により新たな副作用が生じた場合は、「副作用発現・症状悪化」に分類した。

処方介入後の転帰を分類した3項目の割合から、薬学的ケアの臨床的有用性を評価した。

## 結 果

表2-5は、対象患者に対して実施した薬学的ケアを副作用対策、QOL向上、緩和ケアおよび適正使用への支援に分類し、その内容と評価の一部を示している。

このような薬学的ケアに基づいて、対象患者に対する処方介入とその受け入れ件数を調査した。薬剤師による処方への介入は、35例中15例で認められ、全介入件数は35件であった。また、プロトコルに対して処方介入した割合は8.6%(35件中3件)であったものの、支持療法に対して介入した割合は91.4%(32件)を占めた(図1)。このうち、医師が介入を受け入れ、処方変更に至った症例は14例であり、総症例数の40.0%であった(表6)。さらに、全介入件数(35件)のうち、受け入れられたのは27件(77.1%)であった(表6)。そこで、処方変更に至った27件(14症例)の薬学的ケアについて、副作用対策、

表1. 対象患者の疾患と化学療法の種類

疾 患 名	症 例 数	プ ロ ト コ ル	内 訳
悪性リンパ腫	19	R <sup>a)</sup>	4
		R-CHOP	4
		R-DeVIC	3
		CHOP	2
		M-CHOP	2
		DeVIC	1
		A(B)VD	1
		HDAC etc, CHOP	1
		HDAC-MIT, EPOCH	1
		急性リンパ性白血病	6
JALSG ALL202 <sup>c)</sup>	1		
急性骨髄性白血病	5	CAG	3
		JALSG AML201 <sup>d)</sup>	2
多発性骨髄腫	2	VAD	2
成人T細胞性白血病	2	LSG15 <sup>e)</sup>	2
ヘアリーセル白血病	1	2-CdA	1
合 計	35		

<sup>a)</sup>Rituximab, <sup>b)</sup>Japan Adult Leukemia Study Group Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia 202 Protocol, <sup>c)</sup>Japan Adult Leukemia Study Group Acute Lymphoblastic Leukemia 202 Protocol, <sup>d)</sup>Japan Adult Leukemia Study Group Acute Myelogenous Leukemia 201 Protocol, <sup>e)</sup>Lymphoma Study Group 15 Protocol.

表 2. 副作用対策への支援例

疾患 化学療法	事例	処方介入 (薬学的考察)	処方変更	評価
急性リンパ性白血病 JALSG Ph+ALL202	3rd consolidation 治療のため入院となる。前回のシタラビンおよびメトトレキサートの大量投与において遅発性の悪心が発現してドンペリドン投与が効果を示した。今回も同薬剤の大量療法予定。	前回治療の経過から遅発性悪心の予防に対してドンペリドンが有効と考えた。米国臨床腫瘍学会のガイドラインにおいて、今回大量に使用された薬剤は高リスク薬剤であり、ガイドラインを参考にステロイドの併用は行なわれていたことから、ドンペリドンの定期投与を治療初日から医師に提案した。	ドンペリドン 30 mg/日、1日3回食前投与となる。	遅発性の悪心は軽微であり、食事量の減少もほとんど認められなかった。
悪性リンパ腫 CHOP	化学療法 1 クール目投与後、BUN/Cr 値は施行前後と比較して 19/1.2→35/1.6 まで、UA 値は 7.7→10.4 まで上昇した。	抗がん剤投与時、十分な輸液の負荷投与は行なわれていなかった。腎機能は改善したが変動を認め不安定な状態であった。腫瘍崩壊症候群と考え、2クール目においては輸液 1000~1500 ml の負荷投与を医師に提案した。	2クール目施行時、輸液 1000 ml 追加投与となる。	BUN/Cr 値は施行前後と比較して 14/1.2→22/1.0 と上昇は認められず、UA 値も変動を示さず、腎障害は回避された。
多発性骨髄腫 VAD	化学療法開始とともにステロイド剤の副作用予防としてファモチジン 20 mg/日の内服が開始された。入院時、Ccr が 8 ml/min と著明な腎機能の低下が認められた。	ファモチジンは腎排泄型薬剤であること、VAD 療法はステロイド剤の高用量投与が継続して行なわれていくことから安全性および副作用予防を考慮して PPI への変更を医師に提案した。	ラベプラゾールナトリウム内服 10 mg/日に変更となる。	ファモチジンの過量投与は回避された。胃カメラの結果、ステロイドによる消化性潰瘍等は認められなかった。
悪性リンパ腫 HDAC-MIT	シタラビン大量療法開始予定。	大量療法のため、副作用である眼症状を予防するためステロイド点眼剤の使用が必要と考え、その旨医師に提案した。	リン酸デキサメタゾンナトリウムの点眼剤が開始となる。	結膜炎など眼症状の発現は認めなかった。副作用は予防された。

BUN, 血中尿素窒素; Cr, 血清クレアチニン; UA, 尿酸; Ccr, クレアチニンクリアランス; PPI, プロトンポンプ阻害剤

表 3. QOL 向上への支援例

疾患 化学療法	事例	処方介入 (薬学的考察)	処方変更	評価
急性リンパ性白血病 JALSG Ph+ALL202	3rd consolidation 治療目的で入院となる。前回の治療で悪心・嘔吐は重篤でなかったため、今回も同様に標準的対策として抗がん剤治療中は、グラニセトロン注と高用量ステロイドが投与された。悪心と食欲低下が発現し始め、抗がん剤の投与終了により、遅発性を考慮して維持輸液 500 ml とメトクロプラミド注が1日2回で開始となる。その後、訪床時に患者は「点滴は時間も長いし、1日2回もあるからいやや」と訴えた。	問診から悪心および食欲低下は改善していた。QOL の低下につながることを考慮して、点滴の中止も可能と考え、医師にその旨説明を行なった。	維持輸液 500 ml およびメトクロプラミド注の投与は中止となる。	点滴中止後、悪心および食欲低下に関して症状の悪化は認めなかった。患者は長時間の点滴による束縛から開放され、精神的苦痛は解消された。
急性リンパ性白血病 JALSG Ph+ALL202	化学療法開始、訪床時、患者は「皮膚が荒れて気持ち悪い」と訴えた。	皮膚のかさつき等発現し、抗がん剤および高用量ステロイド剤に起因するものと考え、ビタミン A 軟膏の使用を医師に提案した。	ビタミン A 軟膏の処方開始となる。	使用感良く、不快感は改善した。症状の悪化は認められなかった。

QOL 向上、緩和ケアおよび適正使用への支援の 4 項目に分類した結果、それぞれの占める割合は 51.9% (14 件)、11.1% (3 件)、11.1% (3 件) および 25.9% (7 件) であった (図 2)。

さらに、これら薬学的ケアによる処方変更に至った 27 件の転帰を調査した結果、副作用の回避あるいは症状の改善した割合は 27 件中 24 件 (88.9%) であった (表 7)。なお、症状の不変は 1 件 (3.7%) ならびに副作用の発現あるいは症状の悪化は 2 件 (7.4%) であった。

## 考 察

すでに、著者らは、当院において薬剤管理指導業務を施行した全患者のうち、約 10% の患者において薬学的ケアによる処方変更が認められたことを報告している<sup>9)</sup>。今回、血液腫瘍患者に対する化学療法において、薬剤師の介入により処方変更に至った症例の割合は 40.0% であり、化学療法に対する薬学的ケアの必要性が示された。また、若杉らは、大学病院での薬剤管理指導にお

表 4. 緩和ケアへの支援例

疾患	事例	処方介入 (薬学的考察)	処方変更	評価
悪性リンパ腫 化学療法 R-DeVIC	腰背部の疼痛が激しく、ロキソプロフェンナトリウム 180 mg/日とジクロフェナクナトリウム (25) 坐薬 3 個/日が投与された。しかし、疼痛は改善せず、出血性胃潰瘍が発症した。その後も薬剤は継続投与された。	疼痛コントロールは不良であったこと、化学療法において高用量のステロイド剤を使用しなければいけないこと、出血性胃潰瘍が生じたことから NSAIDs の使用を回避して鎮痛剤の変更が必要と考えた。高齢者であったことから、作用時間の短いペンタゾシンを代替として医師に提案した。ペンタゾシンはがん性疼痛に推奨されていないが、患者は腰痛症の既往があり、がん性疼痛の可能性は少なかった。	ペンタゾシンの内服 50 mg/日に変更となる。	疼痛は改善した。検査によって、疼痛はがんに起因するものではなかった。胃カメラの結果、潰瘍は縮小し改善が認められた。
多発性骨髄腫 VAD	腰背部の疼痛が激しく、ジクロフェナクナトリウム (25) 坐薬が開始となる。疼痛の緩和は示されなかった。入院時、腎機能障害が認められ、Ccr が 8 ml/min であった。	NSAIDs により疼痛の改善が得られなかったこと、さらに重篤な腎障害には禁忌であることから薬剤変更が必要と考えた。がん性の持続的な疼痛であったため、WHO の 3 段階除痛ラダーにおける第 2 段階以上の薬剤が必要と判断し、作用時間の長いブプレノルフィン坐薬から開始することを医師に提案した。	ブプレノルフィン坐薬に変更となる。	疼痛は改善した。化学療法による奏効も伴い、ブプレノルフィン坐薬の投与は終了できた。腎障害は改善を示した。

Ccr, クレアチニンクリアランス ; NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬 ; WHO, 世界保健機関

表 5. 適正使用への支援例

疾患	事例	処方介入 (薬学的考察)	処方変更	評価
悪性リンパ腫 化学療法 M-CHOP	化学療法開始時から高用量のステロイド剤を使用するため、ファモチジンの内服 20 mg/日が開始された。	以前よりオメプラゾール 10 mg/日を定期服用されていた。入院後も服用を継続しており、ファモチジンの中止を医師に提案した。	ファモチジンの処方は中止となる。	重複投与は回避された。
多発性骨髄腫 VAD	化学療法開始後、骨髄抑制による易感染状態のためレボフロキサシン 300 mg/日が開始された。その後、歯科受診しフロキサシン 300 mg/日が開始された。	同系抗菌剤が重複していることから、処方の中止を医師に提案した。	レボフロキサシンが中止となる。	重複投与は回避された。

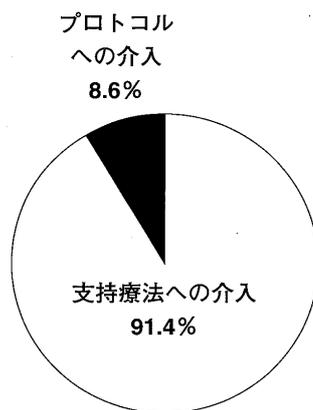


図 1. 全介入に対する支持療法またはプロトコルへの介入割合

いて、薬剤師が積極的提言による処方介入を行い、その受け入れ率は 82.5% であったと報告している<sup>9)</sup>。当院の場合、臨床腫瘍学会専門医の認定を有している医師はいないものの、臨床経験豊富な医師が多いため、研修医の多い大学病院の場合と異なり、介入件数および受け入れ

表 6. 介入により処方変更に至った症例数と受け入れ件数

総症例数または全介入件数	受け入れ	処方変更に至った症例の割合または受け入れ率 (%)
35 例	14 例	40.0
35 件	27 件	77.1

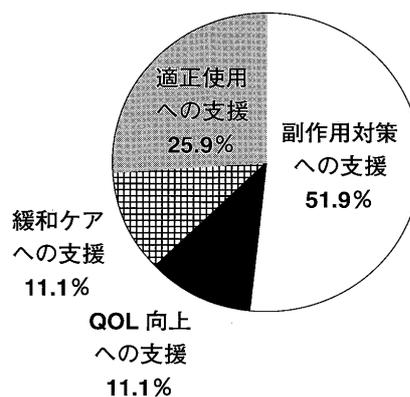


図 2. 薬学的ケアによる処方支援の内容とその割合

表 7. 薬学的ケアの臨床的有用性

処方介入後の転帰	件数	割合 (%)
副作用回避・症状改善	24	88.9
症状不変	1	3.7
副作用発現・症状悪化	2	7.4

率が減少すると考えられた。しかしながら、本調査における処方介入後の受け入れ率は77.1%であり、若杉らの報告とほぼ同等であった。したがって、化学療法における薬学的ケアは、施設間の医療体制の相違に関わらず、必要かつ有用であると考えられる。これは、中規模病院の血液内科において、年間305件のプレアボイドが発生したという安田らの報告<sup>7)</sup>によっても支持されるものであった。

本調査において、薬剤師の支持療法への介入割合は、全介入の91.4%であった。これは、化学療法の実施が、さまざまな臨床的問題を引き起こすため、血液内科の専門医であっても薬学的ケアのサポートが必要であることを示唆している。したがって、支持療法に対する薬学的ケアの貢献は大きく、その果たす役割は重要であると考えられた。なお、本調査において、プロトコルに関して介入した割合は8.6%と低かった。これはプロトコルの登録制、専門医による処方などの理由から、プロトコルの適正化が維持できていたものと考えられる。

今回薬学的提言を実施した内容の大部分は、医師の処方に反映された。また、薬学的ケアによる処方支援の51.9%が副作用に関する対策であり、化学療法での副作用回避が重要であることを示している。さらに、副作用対策への支援に加えて、QOL向上および緩和ケアへの支援もあわせると、薬学的ケアによる処方支援は全体の74.1%に達した。これは、薬学的ケアによる処方支援が、がん治療に起因したイベントに対して、効果的に実施されていることを示している。

そこで、薬学的ケアの臨床的有用性について、これまでほとんど評価されていないことから、処方介入後の転帰について調査した。その結果、薬学的ケアによる副作

用の回避あるいは症状の改善を示した割合は88.9%であり、薬学的ケアの有用性が示された。また、副作用が頻発する化学療法の場合、薬学的ケアはさらに効果的であると考えられた。なお今回、薬学的ケアを実施しなかった場合との比較は検討していないが、介入を実施しなければ発生したと推測されるリスクは回避できたと考えている。

以上、薬学的ケアは、がん化学療法における安全性の向上ならびに処方の適正化に大きく貢献するとともに、支持療法としての役割も十分に果たすことが明らかにされた。

## 引用文献

- 1) 加藤裕久, 支持療法での薬剤使用, 月刊薬事, **46**, 2339-2350 (2004).
- 2) 熊岡穰, 伏見康子, 有澤幸大, 西口工司, 松林照久, 西庄京子, 柴田敏之, 西村善博, 横山光宏, 奥村勝彦, 癌化学療法に対する注射処方監査システムの構築と運用, 医療薬学, **29**, 66-72 (2003).
- 3) 武隈洋, 岩井美和子, 藤原俊恵, 川岸亨, 熊井正貴, 松浦麻耶, 馬淵朋美, 須田範行, 宮本剛典, 荻野修, 菅原満, 宮崎勝巳, がん化学療法の調剤業務支援のためのプロトコルデータベースの構築と運用, 医療薬学, **31**, 575-584 (2005).
- 4) 神林祐子, 向山直樹, 小西洋子, 西田克次, 薬剤管理指導業務の有用性-薬学的介入とその評価から-, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 295-301 (2005).
- 5) 鎌田智泉, 津田倫子, 安達和子, 高田恵, 北澤文章, 瀧紹代, 芝山宏, 安部敏生, 上田久美, 杉井彦文, 薬剤管理指導を通じての処方への関わり, 薬事新報, 第2279号, 894-897 (2003年8月21日).
- 6) 若杉博子, 中桐真樹子, 石井淳子, 金子育代, 高橋一栄, 矢野育子, 乾賢一, 薬剤管理指導での医薬品情報提供に基づく薬物治療への介入とその評価, 医療薬学, **29**, 415-420 (2003).
- 7) 安田昌宏, 小林健司, 坂井田正光, 加藤博明, 血液内科におけるプレアボイド-薬剤管理指導業務を通じて-, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 583-586 (2002).