

# 平成28年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成29年 3 月 31 日

研究・研修課題名	平成28年度日本緩和医療薬学会 教育セミナー(11月開催)
研究・研修組織名(所属)	薬剤部(薬剤部)
研究・研修責任者名(所属)	土江 晴江(薬剤部)
共同研究・研修者名(所属)	土江 晴江(薬剤部)

## 目的及び方法、成果の内容

### ①目的(800字程度)

緩和医療において多職種によるチーム医療が特に重要であり、このチーム医療における薬剤師の役割は、患者の身体症状、精神的症状を薬学的視点からアセスメントし、医薬品の情報収集・提供、服薬指導を含む患者情報の収集、使用される薬剤すべてのリスクマネジメントチェック、特殊製剤の対応を検討、薬物治療モニタリング、薬物適正使用のためのスタッフ教育および患者情報を薬物治療の視点からチーム医療のスタッフへフィードバックするなど、多岐にわたる。平成20年度診療報酬改定で緩和ケア診療加算は緩和ケアチームに専任の薬剤師の配置を要件に引き上げられ、さらに平成24年度診療報酬改定では、外来緩和ケア管理料加算の算定要件に緩和ケアの経験を有する薬剤師の配置が加えられた。また、平成26年には、突出痛に有効で粘膜から吸収されるフェンタニルのレスキュー製剤が、平成27年には、既存の強オピオイド(モルヒネ・フェンタニル・オキシコドン)にはないノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもち、神経障害性疼痛にも効果が期待されているタペンタドールが、平成29年にはN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗作用を併せ持つメサドンが当院でも採用予定であり、近年ますます医療用麻薬の疼痛治療の選択肢が広がっている。今後ますます薬剤師の薬物治療に関する高い専門性と新たな職能が期待され、患者およびその家族や緩和ケアチームにおける多職種との十分な意見交換を可能とするコミュニケーションスキルのアップ、居宅療養患者へのチームアプローチを含めた薬物療法を支援するため地域の薬局との密な連携なども必要とされている。当院においても患者の生命を脅かす早い段階から貢献できる緩和医療の知識・技能・態度を習得した緩和薬物療法認定薬剤師を育成することは極めて重要である。

### ②方法(800字程度)

研修の対象は下記の平成28年度日本緩和医療薬学会 教育セミナーとする。

時期：平成28年11月13日

会場：福岡(九州大学)

演題：

- I. 「疼痛の病態生理」 富安志郎(医療法人光仁会西田病院 麻酔科医長)
- II. 「胃癌化学療法と副作用対策」 組橋由紀(徳島赤十字病院 薬剤部)
- III. 「薬剤師が知っておきたいがん患者の心理」 大谷弘行(九州がんセンター 緩和治療科)
- IV. 「抗がん剤の副作用対策」 有森和彦(宮崎大学医学部附属病院)

当院薬剤部に在籍する日本緩和医療薬学会が認定する緩和薬物療法認定薬剤師1名を派遣し、教育

セミナーを受講する。派遣された薬剤師が部内で研修内容を報告することにより他の薬剤師へ知識を伝達する。

### ③成 果 (データ等の図表を入れて2000字程度)

薬剤部より、日本緩和医療薬学会緩和薬物療法認定薬剤師の資格を有する土江晴江が、平成28年度日本緩和医療薬学会 教育セミナー(11月開催)を受講した。セミナーで得られた緩和薬物療法に関する最新情報の一部を以下に要約した。

#### ●「抗がん剤の副作用対策」有森和彦(宮崎大学医学部附属病院)

抗がん剤による腎障害は、腎糸球体障害と尿細管障害がある。腎糸球体障害がおこる抗がん剤にはニトロソウレア系のニムスチン、ラニムスチンやマイトマイシンC等がある。尿細管障害がおこる抗がん剤にはシスプラチン、イホスファミド、アザシチジン、メトトレキセート、セツキシマブ等がある。腎障害の主な作用機序は近位尿細管のトランスポーターを介した非結合型プラチナによる尿細管壊死である。Mgは糸球体でろ過され1~5%が尿中排泄、腎尿細管にて95~99%再吸収されている。低Mg状態では、トランスポーター(OCT2)のup regulationが起こり、非結合型プラチナが尿細管細胞に移行し、細胞障害を引き起こし、壊死が起こることで、尿管からのMgの排泄が促進され、これによってOCT2がup regulationし腎障害がさらに助長される。したがって、高用量シスプラチンの治療ではMgの補充が腎障害軽減に用いられている。

口内炎の発生機序は、①抗がん剤が直接DNA合成を阻害②細胞の生化学的代謝系を阻害することに伴い発生するフリーラジカルによる口腔粘膜組織の損傷③口腔細菌感染、低栄養、骨髄抑制などの免疫低下による2次的感染により起こる。含嗽による口内炎の予防は口腔内の保湿・保清を目的に起床時、毎食前後、就寝時などに1日7~8回が目安とされている。重篤副作用疾患別対応マニュアルには、○アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+重曹、○リドカイン塩酸塩+アズレンスルホン酸ナトリウム水和物+重曹、○アロプリノール、○スクラルファート、○アルギン酸ナトリウムが示されている。口内炎の治療には、確立した治療はなく、症状に合わせた対症療法が主である。講師の先生の病院では、①口腔錠②ステロイド口腔用軟膏③抗菌薬トローチ④半夏瀉心湯による含嗽⑤アロプリノール含嗽液(院内製剤)⑥カモスタット含嗽液(院内製剤)⑦インドメタシンスプレー(院内製剤)⑧イルソグラジンマレイン酸スプレー(院内製剤)⑨レバミピド含嗽液(院内製剤)⑩ポラプレジックキャンディ(院内製剤)⑪キシロカイン入りハチアズレ含嗽水が使用されている。当院では、最近②(ケナログやアフタゾロン)、④、⑪が使用される頻度が多いのではないと思われる。

口内炎の痛みは感覚神経へのプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の作用で誘発されると考えられており、半夏瀉心湯は炎症部位におけるPGE<sub>2</sub>の誘導を濃度依存的に抑制することが報告されている。さらに抗がん剤による免疫力低下に伴い口腔内細菌叢による2次感染も口内炎への関与が示唆されており、半夏瀉心湯の構成生薬である黄連の主要成分であるベルベリンの抗菌作用が菌増殖を抑制し、黄連・黄芩は粘膜修復促進作用があり有効であることが報告されている。

イリノテカンによる早発性下痢はカルバミル基がアセチルコリンエステラーゼを阻害し、過剰となったアセチルコリンがムスカリン受容体に結合することでコリン様症状が引き起こされることによる。一方、遅発性下痢は、イリノテカンの活性体であるSN-38が肝臓においてグルクロン酸抱合をうけ、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)へ変化して胆汁に排泄され、そのSN-38Gが消化管でβグルクロナターゼによりSN-38へ変化して再吸収される際に腸管粘膜を障害して引き起こされる。したがって、遅発性下痢の原因となる腸管内の活性代謝物を停滞させないことが予防となる。下痢を軽減させる手段として腸内アルカリ化や半夏瀉心湯の投与が行われる。

イリノテカンは化学構造上、ラクトン環の可逆的開閉を生じ、酸性側では閉環体(ラクトン体)、

アルカリ側では開環体（カルボキシル体）として存在する。イリノテカン投与段階では閉環体であるが投与後は経時的に開環体に変換され、抗腫瘍効果が低下することが知られている。小腸上皮細胞を用いたイリノテカンおよびSN-38の細胞内取り込みでは、ともに閉環体に比べ開環体での取り込み量が少なく細胞内への取り込みがpHに依存することが示唆されている。SN-38もイリノテカンと類似の化学構造をもっており、抗腫瘍活性や腸管粘膜障害を示すのは閉環体のSN-38で腸内のアルカリ化が行われると開環体のSN-38へ変換される。

遅発型下痢には、半夏瀉心湯の黄芩に含まれるバイカリンが $\beta$ グルクロニダーゼを阻害して、腸管内での脱抱合を阻害することで下痢発現を軽減することが報告されており、イリノテカン投与の3日前から7.5g/日を分3食前にて3週間投与する。

### ●「薬剤師が知っておきたいがん患者の心得」大谷弘行（九州がんセンター 緩和治療科）

講演の中で、「がん患者がこれから化学療法を受ける際に追加でお金を払うと服薬説明をAからBに変更可能な場合、いくら払ってもよいですか？」 ①A:矛盾を感じるあいまいな情報を提供する服薬説明、B:的確かつ配慮された情報を提供する服薬説明 ②A:一般的な情報を提供する服薬説明、B:的確かつ配慮された情報を提供する服薬説明という設問があった。

①では+2458円、②では+1538円払って的確かつ配慮された情報を提供する服薬説明を受けたいという報告があり、薬剤師の知識やコミュニケーション能力等がとても重要であると痛感させられる内容であった。

本研修会は、日本緩和医療薬学会主催で開催され、本セミナーの受講が日本緩和医療薬学会認定の緩和薬物療法認定薬剤師の認定更新の単位取得の1つとなっており認定を更新することが出来たほか、セミナーを聴講することで緩和薬物療法認定薬剤師に必要な知識を習得することができた。また、研修内容を薬剤部内で報告することにより緩和薬物療法における薬剤師全体の知識向上に寄与できたと考える。