

特別寄稿

昭和大学 12 年間の教育と研究の思い出

昭和大学薬学部臨床薬学講座がんゲノム医療薬学部門

加藤 裕久

はじめに

今回、令和2年3月に定年退職した私に学会から原稿執筆の貴重な機会をいただきました。皆さんにお気遣いをいただき、大変感謝しております。昭和大学での教育と研究12年を振り返りながら、筆を進めさせていただきます。

私は、昭和52年に昭和大学薬学部生物薬学科を卒業しました。所属教室は薬理学教室（故山田重男教授）でした。1年次の富士吉田での寮生活は思い出深い経験であり、1部屋に薬学部4名と医学部4名の共同生活は、大変実り多い1年間でした。昭和大学のチーム医療を正に体感しました。薬学部を卒業後、病院薬剤師として東京通信病院、国立埼玉病院（現国立病院機構埼玉病院）、国立病院医療センター（現国立国際医療研究センター病院）、国立療養所西群馬病院（現国立病院機構渋川医療センター）そして国立がんセンター中央病院（現国立がん研究センター中央病院）で勤務しました。関東地区の国立病院を中心に転勤しながら、施設規模や専門性の異なる施設で31年間の病院薬剤師生活を送りました。その間、特に国立病院医療センターで小児がん患者さんの治療に医療チームとして関わり、その後の医療人としての方向性を見出すことができ

ました。エビデンスを創出する研究の重要性を知り、小児白血病の治療に関する研究を続け、「小児急性白血病患者における6-メルカプトプリン臨床薬学的研究」で薬学博士の学位（明治薬科大学）を取得しました。チーム医療の中で薬剤師として論文を書くことの重要性を痛感しました。国立がんセンター中央病院時代には、日本医療薬学会認定のわが国で唯一の標榜可能な、つまり広告可能な認定資格である「がん専門薬剤師」と「がん指導薬剤師」の制度を立ち上げることができました。

平成20年4月に昭和大学薬学部に移り、新設された薬学的臨床研究・教育センター医薬品情報学教室を小林 文助教と共に担当することになりました。その時の所信表明的な思いを表したスライドの1枚を紹介します（図1）。病院薬剤師としての私の経験と昭和大学の特徴である学生の臨床能力とコミュニケーション能力を融合させ、一人一人の学生の特性に合わせた医療現場で貢献できる薬剤師の養成を目指しました。

その後、平成22年に小林 文先生は任期満了となり薬学教育学講座に移られ、米国から帰国された



写真 1 筆者（令和2年）



図 1 筆者の学生への指導目標（平成20年）

半田智子助教が着任しました。さらに、平成 28 年に山本仁美助教を迎え、教員 3 名で担当することになりました。現在、半田智子助教は講師になられ薬学部臨床薬学講座がんゲノム医療薬学部門、山本仁美助教と小林 文助教は薬学教育学講座教育実践学部門に所属しています。

昭和大学での教育

私は、医薬品情報学（「医薬品情報と患者情報」）、「薬と疾病（悪性腫瘍）」、「処方箋と調剤」の講義科目そして「調剤・患者対応入門」、「実務実習事前学習」、「実務実習（病院・薬局）」等の実習責任者として務めさせてもらいました。特に「実務実習（病院・薬局）」では、全教員の協力を得ながら昭和大学独自の一步進んだ次世代型の実務実習を展開できたことは、今後の全国での実務実習に一石を投じられたと思います。荏原薬剤師会や品川薬剤師会、大田区薬剤師会等との薬剤師会との協力なくしては実施できないものでした。改めて感謝申し上げます。また、全教員ならびに実務実習委員会の各委員の皆様には、この場をお借りして深謝いたします。特に薬局実習ワーキンググループの皆さま、中村明弘先生、山本仁美先生、飯田篤史さん、柴田佳太先生、松林智子先生、熊木良太先生、岸本桂子先生には、労力を惜しまず関係団体・実習薬局・学生等との調整ならびにトラブル対応、学生指導等に尽力を注いでいただきました。誠にありがとうございました。

大学院薬学研究科では、私の当初の目標の 1 つである「④専門性発揮の準備」(図 1) として、「がん薬物療法学」と「がん疼痛緩和学」の講義を担当しました。そして、大学からの大学院生への経済的なバックアップを得ながら、多くの大学院生を修了させることができました。

医薬品情報学部門は平成 25 年 4 月に「医薬情報解析学部門」に改名しました。医薬品だけでなく、治療を含めた情報について評価・解析することをわかりやすく明確にするためでした。薬学部と臨床現場の橋渡しになるよう努力してまいりました。学部生はもちろん、大学院生の教育・研究の指導にも努めました。12 年間に大学院前期課程（修士）1 名、大学院甲号（課程博士）9 名、乙号（論文博士）7 名の研究を指導しました。われわれの研究室出身の同窓生 3 名（渡部智貴博士、黒岩亮平博士、松沼 悟博

士）が大学院を修了し、大学院甲号（課程博士）の学位（薬学）を取得されたことは格別の喜びでした。

教育に関する大きな関りは 3 つあります。1 つ目は、文部科学省の専門的看護師・薬剤師等医療人材養成事業の「地域医療に貢献する臨床指導薬剤師の育成プログラム」に採択され、企画ならびに運営（平成 24 年度～平成 26 年度）に携わることができたことです。本プログラムでは、薬局ならびに病院の薬剤師を対象として、地域医療に貢献できる高い臨床能力と指導力を併せ持つ指導薬剤師の育成を目的としました。10 年後の地域医療に貢献する“将来の薬剤師”を育成するプログラムです。その概要を図 2 に示します (https://www.showa-u.ac.jp/research/mext_gp/2012.html)。

本プログラムは、昭和大学の薬・医・歯・保健医療学部と 8 附属病院および地域の薬局、診療所、訪問看護ステーション等の支援の下、昭和大学の近隣地域で実務実習の指導を担う薬局および病院の指導薬剤師を対象としました。在宅医療やセルフメディケーションなどを通じて地域医療に貢献するために、「チーム医療実践能力」「薬学的管理力」「臨床判断・トリアージ力」「ファシリテート実践能力」に注目しました。これらの能力を修得する機会がな



図 2 「地域医療に貢献する臨床指導薬剤師の育成プログラム」の概要（平成 24 年度～平成 26 年度）

し、段階的かつ体系的な学部連携・大学地域連携教育カリキュラムを構築しました。

かった指導薬剤師の方々を対象に、昭和大学4学部と附属病院および地域の医療機関の人的・物的資源を活用し、学部教育で培ってきたチーム医療を体系的・段階的に学ぶ学習システムを有効活用しました。さらに、電子ポートフォリオを用いた教育システムを基礎にして“病棟や在宅医療現場におけるチーム医療参加型研修”や“臨床判断能力や指導力向上研修”を通じて臨床能力と指導力を育成しました。研修は随時、登録できるようにして、スタンプリー方式でポイントを取得してもらいました。規定以上のポイントを取得し、最終プログラムの「学部横断型研修プログラム（参照 <https://www.u-presscenter.jp/item/525.pdf>）」を研修して、修了者には修了証を発行しました。

2つ目は、平成26年度に文部科学省が公募した、「課題解決型高度医療人養成プログラム」に採択された「大学と地域で育てるホームファーマシスト～患者と家族の思いを支え、在宅チーム医療を実践できる薬剤師養成プログラム～」の運営に学部の枠を超えて取り組むことができました。平成26年度から平成30年度まで、本プログラムの新規講義・実習の開講等の運営を円滑に図るため、在宅チーム医療教育推進室室長として実務に当たりました。本プログラムの概要を図3に示します (<http://homepharmacist.jp>)。

本プログラムは、在宅チーム医療で活躍するホームファーマシストに求められる3つの力（下記①～③）の修得を目的に、医療系総合大学の特色を活か



図 3 「大学と地域で育てるホームファーマシスト～患者と家族の思いを支え、在宅チーム医療を実践できる薬剤師養成プログラム～」(平成 26 年度～平成 30 年度)

- ① 思いを受容し支える力（患者と家族のナラティブを受け入れ支えるコミュニケーション、医療ヒューマニズム）
- ② チームでの問題発見・解決能力（多職種が連携・協働し、最善の治療・ケアを立案・実践する能力）
- ③ 在宅医療実践力（QOL・ADLを評価・支援する、多職種が共有すべき専門的な技能）

さらに、医・歯・薬・保健医療の各学部と地域の医療機関・組織などと連携して、低学年から学部連携型の多様な体験実習、PBL チュートリアル、シミュレーション演習・実習で、在宅チーム医療に必要な基本的能力を醸成し、高学年での参加型の在宅チーム医療実習でホームファーマシストの育成に努めました。そのために、在宅チーム医療教育に活用できる多機能シミュレーター、学習用 DVD や IT システムを開発しました。

3つ目は、実務実習です。私が実務実習の運用責任者として実施した昭和大学薬学部の実務実習の概要を図4に示します。大きな特徴は、病院実習も薬局実習も新たにクリニカルクラークシップ制度を導入したことです。昭和大学薬学部での病院クリニカルクラークシップは、標準的な複数の患者の疾患と治療について、医療チームの一員として学生が主体的に学習し、指導者からの助言を受けながら担当患者の治療案（薬物治療）を作成し、提案します。多職種医療スタッフカンファレンスなどでも発表し、学生はその提案を医療スタッフの指導のもとと実践し

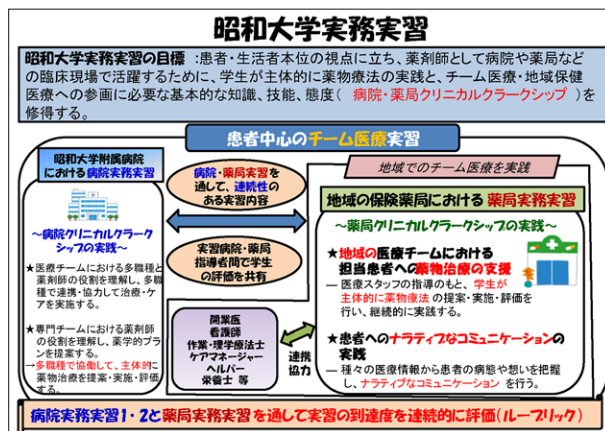


図 4 昭和大学薬学部の実務実習の概要

ます。そして、薬局実習でも同様に薬局クリニカルクラークシップを可能な範囲で実践します。臨床知識だけでなく、基本的技術、現場での思考法（臨床推論）、患者らへのナラティブな態度を含めた学生としての薬剤師能力を総合的に修得します。ナラティブな態度は、患者の望む生活と QOL の維持ならびに向上を目的とする「患者の物語に基づいた医療（NBM：Narrative based medicine）」を実践するための患者や家族の思い（ナラティブ）を支える医療スタッフの態度を指します。クリニカルクラークシップ制度は、昭和大学ならではの臨床実習と言えます。

昭和大学での研究

医療現場にフィードバックすべき臨床研究のコンセプトに基づき、多くの医療関係者らと共同研究を行い、現在も引き続き研究しているテーマも多くあります。本稿ではその一部をご紹介させていただきます。

1 つ目は「がん治療レジメンの科学的妥当性の評価」に関する研究です。本研究は平成 21 年度～平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業 国民に役立つ情報提供のためのがん情報データベースや医療機関データベースの質の向上に関する研究の分担研究として行いました。抗がん剤等によるがん薬物療法を安全に、かつ効果的に施行するためには、抗がん剤、輸液、支持療法の薬剤などすべての薬剤の投与を時系列的に網羅した治療計画書であるレジメンの管理が大変重要です（Jpn J Drug Inform. 2010；11, 217-222）。平成 20 年 4 月の診療報酬改定より新設された「外来化学療法加算 I」では、従来の施設基準に加え、レジメンの妥当性を評価、承認し、登録する委員会を設置した医療施設のみが算定できるようになりました。レジメンは、適切かつ安全ながん薬物療法を実施するうえで不可欠です。しかし、不適切な支持療法薬、同一名称のレジメンが施設間や診療科間で存在する事例があり、医療安全上の問題が懸念されました。そこで、がん診療連携拠点病院（国立がん研究センター、都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院）におけるレジメンの管理状況について調査しました。がん診療連携拠点病院 378 施設を対象に、平成 22 年 8 月にレジメンの登

録状況等について、調査を実施しました。その結果、1 施設の平均登録レジメン数は、226 レジメン（12-982）でした。注射用抗がん剤のレジメンの「未登録」はなく、「すべて登録」と「一部登録」が 71%と 29%でした。一方、経口用抗がん剤のレジメンの登録状況は、「一部登録」47%、「未登録」43%、「すべて登録」10%でした。注射用および経口用抗がん剤のレジメンは、「未登録」が 3%であり、「すべて登録」と「一部登録」が 53%と 44%でした。また、驚いたことに「同一名称のレジメンが登録されている」と回答した施設が 24%（58 施設）を占めました（図 5）。同一名称のレジメンが登録されている理由として、「レジメンシステム導入時に各診療科からの申請書をそのまま登録してしまい、全体の統一・調整が不十分だったため」、「数年前に登録されたレジメンが現在も整理されていないため」などがありました。このように、同一名称で内容の異なるレジメンが登録されている施設があり、抗がん剤の種類や投与順、投与量、インターバルが異なるなどの医療安全上、危険性の高い状況が確認されました。そこで、そのような施設に不要レジメンの整理あるいはレジメン名称の変更などの改善が必要である注意喚起を行いました。

2 つ目は「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用に関する研究」です。本研究は平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 注射用抗がん剤の適正使用と残液の取扱いに関するガイドライン作成のための研究を代表者研究として行いました。注射用抗がん剤等の高額な医

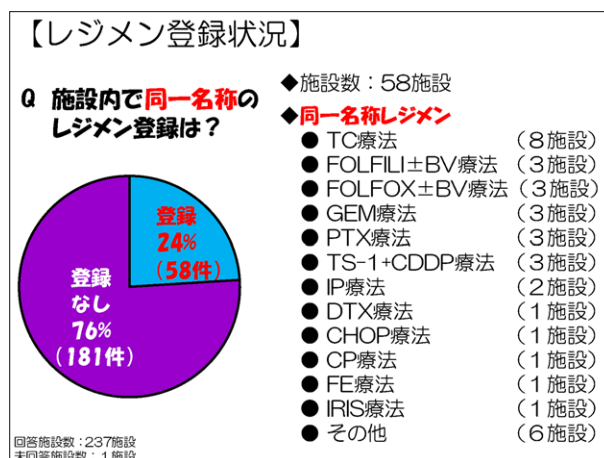


図 5 レジメンの登録状況

薬品の残液が廃棄されることによる医療費の損失は膨大です（720 億円試算）。その方策として、一定の条件のもと 1 つのバイアル製剤を複数の患者で使用するマルチユース（複数回使用）が、諸外国で実施されています。わが国では、従来、1 回使用して廃棄する単回使用（シングルユース）が、ほとんどの注射剤で行われています。1 つのバイアル製剤を複数回使用することによる感染の危険性、取り間違い等による重大な医療事故の発生、調製作業の増加による患者待ち時間への影響と薬剤師業務の負担の増加などが懸念されました。本研究では、わが国で注射用抗がん剤等の残液を安全に複数回使用するための指針をポジションペーパーとして取りまとめました。その内容は、安全な複数回使用に関する研究として残液の複数回使用時の安全性に関する検討、安全に複数回使用する医療現場での無菌調製環境に関する検討、調製者の安全性を考慮した無菌調製手順の検討、複数回使用に伴う調製業務への影響について検討しました。そして、注射用抗がん剤等の医療費の適正使用に関する検討として、医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査およびそれに基づく残液に関する試算、製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査も行いました。それらの検討から、1 つのバイアル製剤を安全に複数回使用するための調製環境は、安全キャビネット（ISO Class 5）（BSC）の使用、無菌室（ISO Class 5）に設置された BSC の使用が望ましく、一般注射製剤室等（ISO Class 8）の場合は、そこに設置された BSC を使用する必要があります。調製手順は、日本病院薬剤師会監修「抗がん薬調製マニュアル」（じほう）に準拠した無菌調製の実施、調製者への抗がん剤の曝露の危険性を回避するための曝露防止用閉鎖式薬物移送システム（CSTD）の使用の推奨、同一バイアル製剤の穿刺回数は 2 回まで、ISO Class 8 相当の一般注射製剤室等に設置した冷蔵庫あるいは室温保管庫への保管、保管庫あるいは BSC 内での保管は最初に穿刺した当日のみ、施設毎の調製手順書の作成が重要です。施設で調製方法、保管方法・期間等を変更する場合は、無菌性と安全性について、各施設で十分に検証後、実施しなければなりません。これらの調製手順は、「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」（図 6）として厚生労働省省保険局

医療課より各都道府県に通達されました（https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tokaihokuriku/iryo_hoken/yakka/000064896.pdf）。そして、注射用抗がん剤の使用状況調査を基にした試算結果より、残液を同日内に複数回使用することにより、廃棄量を 1/3 ～ 2/3 に削減できることが示されました。新たな小規格製剤やマルチドース製剤の開発の問題点も浮き彫りになりました。今後の課題として、複数回使用する抗がん剤の選定とその基準、日本人の実投与量に見合った適切な製剤規格の開発、体表面積等で算出される投与量と実投与量の検討などが挙げられました。本研究結果は、わが国の注射用抗がん剤の適正使用に大きく貢献しました。

3 つ目は、「抗がん剤投与により誘発される注射部位反応の原因究明と回避法の開発」に関する研究です。オキサリプラチン（L-OHP）などの白金系抗がん剤は、がんの化学療法に多く用いられています。しかし、L-OHP などをヒト上腕の末梢静脈から点滴注射すると血管痛などの注射部位反応が多く発現し、がん患者の化学療法を遂行することが非常に困難な状況になっており、実地医療の中で大きな問題となっていました。そこで、ヒト培養血管内皮細胞株を用いて原因物質を探索・同定し、注射部位反応の原因について検討しました。松沼 悟博士（東京医科大学八王子医療センター薬剤部）、半田智子講師らによる精力的な取り組みと亀井大輔准教授（昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門）、大林真幸准教授（昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門）による部門間を超えた協力の成果でした。皆様に感謝申し上げます。われわれの平成 27 年度の先行研究では、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者に使用される XELOX 療法（L-OHP+カペシタビン）[+ベバシズマブ]における L-OHP の静脈注射による注射部位反応を入院および外来診療録、看護記録を調査するとともに輸液加温器の使用の効果について検討しました。輸液加温使用群の血管痛の発現の有／無は 17 回（53.1%）/ 15 回（46.9%）で、輸液加温未使用群の血管痛の発現の有無は 16 回（35.6%）/ 29 回（64.4%）でした。血管痛は L-OHP 点滴開始から 60 ～ 90 分後に好発していました。また、血管痛を発現しなかったクールでは非ステロイド性鎮痛消炎剤（NSAIDs）や麻薬性鎮痛剤の併用が多く認められました（Jpn J

注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点

1. 注射用抗がん剤等の複数回使用の定義：
通常の単回使用注射薬を同時に又は一定期間後に患者に使用することをいう。同一の患者又は複数の患者に使用する場合がある。
2. 単回使用注射薬の選択：
 - (1) 複数回使用する単回使用注射薬は、初回針刺し後、安定なバイアル製剤（液体製剤、溶解後安定な用時溶解製剤及び凍結乾燥製剤を含む）とし、5. に掲げる保管期間内の安定性が見込まれる製剤に限る。
 - (2) 複数回使用する対象の単回使用注射薬の種類及び範囲は、各施設において事前に決定しておく。
3. 安全に複数回使用するための調製環境：
無菌室（ISO Class 5）に設置された安全キャビネット [アイソレーター、調製ロボット等を含む。 (ISO Class 5)]（以下、「BSC」という。）の使用が望ましいが、一般注射製剤室等（ISO Class 8）に設置された BSC を使用することでもよい。
4. 安全に複数回使用するための調製方法：
 - (1) 日本病院薬剤師会監修「抗がん薬調製マニュアル」に準拠して、無菌調製を行う。
 - (2) 曝露防止用閉鎖式薬物移送システム（CSTD）の使用が望ましい。調製者への抗がん剤の曝露の危険性を回避するのみならず、CSTD の使用により、調製者の手技の経験や技術差によるリスクを軽減できる可能性がある。
 - (3) 同一バイアル製剤の複数回使用回数は、2 回までとする（注）。CSTD を使用しない通常のシリンジと針で複数回調製を行う場合は、抗がん薬調製マニュアルに準じた“弱陰圧操作”、“適正な針刺し方法（位置、向きを含む）”に加え、調製毎のシリンジと針の交換が必要である。

（注）3 回以上の複数回使用は、漏出量が増大する可能性があり、推奨されない。ただし、針刺し可能回数が明示されている CSTD を用いる場合は、各メーカーが提示している針刺し可能回数内で行うことができる。

 - (4) 最初の針刺し後、バイアルを保管する場合、ゴム栓又は CSTD 接続部を消毒用アルコール綿で丁寧に消毒し、滅菌シール等により保護した上で、ジップ付きのプラスチック袋等に入れ密封する。ただし、密封については、BSC 内に保管し、当日中に使用する場合はこの限りではない。
 - (5) (4) の容器を ISO Class 8 相当の一般注射製剤室等に保管する場合、設置した冷蔵庫又は室温保管庫に保管する。BSC 内で当日を超える保管は、特に取り扱い等に十分注意を要するため、推奨されない。
5. 保管期間：
 - (1) BSC 内で調製したバイアルは、ISO Class 8 相当及びそれ以上の清浄度管理がされた保管環境

（BSC 内、無菌室内保管庫、一般注射製剤室内保管庫）で保管した場合、6. に掲げるリスクに伴う安全性確保上の観点から、通常、最初に針刺しした当日内に使用することが推奨される。

- (2) 一方、4 (4) の条件を徹底し、6 に掲げるリスクの低減を含めた十分な調製手順の管理・確認と周知がなされた場合は、次の保管期間とすることができる。
 - ① ISO Class 8 相当の一般注射製剤室内で保管した場合、最初に針刺しした日を含む 2 日間まで使用できる。
 - ② ISO Class 5 相当の無菌室内の保管庫等で保管した場合、最初に針刺し後 7 日間まで使用できる。
- (3) CSTD の使用の有無によって保管条件や保管期間を変更しない。（CSTD の使用により汚染が軽減される根拠は乏しい。）
- (4) BSC 内、無菌室・一般注射製剤室内保管庫等で保管する場合、殺菌灯の影響を受けないように配慮する。

調製環境	保管場所	保管期間
BSC (ISO Class 5 相当)	ISO Class 8 相当及びそれ以上の清浄度管理がされた保管環境	通常、 当日内
調製条件の遵守とリスク低減策が確認・実施できる場合		
BSC (ISO Class 5 相当)	一般注射製剤室内保管庫 (ISO Class 8 相当)	2 日間
BSC (ISO Class 5 相当)	無菌室内保管庫 (ISO Class 5 相当)	7 日間

6. 施設毎の調製手順書：
バイアルを複数回使用することにより、次のようなリスク要因が想定される。それらのリスクを低減するため、別添 1 を参考に各施設の状況に応じて調製手順書を作成する。調製手順書に沿って、確認票を用いた調製後監査、安全な針刺し後のバイアルの保管方法、調製記録の保管等を実施する。
 - (1) 患者毎の調製・監査の手順違いにより、従来の調製手順では発生しなかった医薬品の取り違え事故、調製用量の過誤等が増加する。
 - (2) 複数回使用を予定しているバイアルを BSC 内に雑然と配置させておくことによる取違えが発生する。
 - (3) CSTD を利用している場合には、バイアルの視認性低下が生じ、取り違えが増加する。
 - (4) 採取量の過誤による過量・過少投与が増加する。
 - (5) 複数回使用として設定した使用期限を超過して使用する。
7. その他：
 - (1) 各施設で保管方法・期間等を変更する場合は、無菌性と安全性について、各施設で検証後、実施する。

図 6 注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点

Cancer Chemother. 2016 ; 43, 985-988). 先行研究の結果を踏まえ、L-OHP などの抗がん剤による血管痛などの注射部位反応の原因を解明するため、L-OHP 投与時の血管痛におけるアラキドン酸カスケードおよびプロスタグランジン (PG) E_2 と 15d-PGJ₂ の関与について検討しました。正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いて、L-OHP で刺激した際の培地上清中の PGE₂ および 15d-PGJ₂ の濃度を ELISA によって測定した結果、L-OHP 1 mM, 2 時間の刺激により、PGE₂ の産生は有意に亢進し、濃度依存性がみられました。一方、15d-PGJ₂ の産生は亢進しませんでした。なお、PGE₂ 産生の亢進は、NSAIDs であるフルルビプロフェン (Fur) を加えることにより抑制されました。一方、同じ白金系抗がん剤であるシスプラチン (CDDP) による刺激では、PGE₂ 産生は亢進しませんでした (図 7)。他の PG 類である 6-keto PGF_{1 α} , PGF_{2 α} , PGD₂ においては L-OHP あるいは CDDP どちらの刺激によっても産生は亢進しませんでした。次に、PGE₂ 産生に関わる合成酵素の発現をウエスタンブロットにより検討したところ、恒常的な PG 代謝に関わる酵素群の発現が確認されました。なお、L-OHP 刺激による、これら合成酵素群の発現変動はほとんどありませんでした。今回の検討により、L-OHP の末梢静脈内投与により、L-OHP が局所の血管内皮細胞を刺激し、特異的に PGE₂ 産生が亢進され、この PGE₂ 産生の亢進が血管痛に寄与していることが示唆されました (Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2019 ; 84, 345-350)。今後、L-OHP の末梢静脈内投与による血管痛を回避できることを期待しています。

4 つ目は、「経口抗悪性腫瘍薬 S-1 [テガフル (FT), ギメラシル (CDHP), オテラシルカリウム (Oxo) 配合剤] 投与患者における眼障害に関する

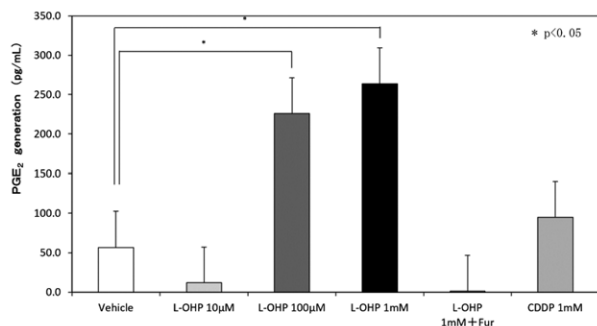


図 7 オキサリプラチン、シスプラチン刺激後の PGE₂ 濃度

研究」です。守屋賀奈絵博士 (昭和大学病院附属東病院薬局), 清水久範博士 (がん研有明病院薬剤部), 亀井大輔准教授, 大林真幸准教授らとの研究成果です。近年, 医療経済的観点や患者意識の変化などから, 抗悪性腫瘍薬治療は入院から外来へと移行しており, それに伴い, 経口抗悪性腫瘍薬の処方頻度も増加しています。S-1 は 5-フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグである FT を主薬としたフッ化ピリミジン系の経口抗悪性腫瘍薬です。現在, 幅広いがん腫に対して適応が認められており, 併用療法のエビデンスの確立も進められていることから, 日本におけるがん薬物療法におけるキードラッグの一つとなっています。S-1 による眼障害は, 直接的に生命にかかわる副作用ではありませんが, 視界不良や視力の低下による生活の質 (QOL) の低下, さらに, その外観から心情的な面で周囲の誤解を受ける可能性もあり, 患者にとっては重大な問題となっています。そこで, 昭和大学病院において S-1 を含むレジメンが処方された患者を対象として, 眼障害発現群と非発現群の患者背景および S-1 投与状況の比較, 関連因子の抽出を行いました。眼障害発現率は 10.7% でした。発現期間中央値は 3.0 か月 (1.5-4.5 か月) と早期から発現が認められました。S-1 による眼障害発現の関連因子として, 単変量解析では性別, S-1 総投与量中央値および S-1 総投与期間中央値の 3 項目が抽出されました。さらに, 多重ロジスティック回帰分析より, 男性で長期間服用する場合に眼障害の発現率が高くなることが示されました。S-1 による眼障害は, 5-FU では報告の少ない角膜傷害をより高頻度で発現していることから, その含有成分である FT, CDHP および Oxo が角膜細胞への傷害性を有する可能性を考え, 各成分の角膜上皮細胞への細胞傷害性を検討しました。不死化ヒト角膜上皮細胞への曝露において 5-FU による生細胞数の低下が認められました (図 8)。S-1 配合成分である CDHP, Oxo による角膜細胞への影響は認められず, S-1 の主薬である FT については, FT から 5-FU への代謝活性化を阻害したところ, FT 曝露群で認められていた生細胞数の低下および LDH 活性測定による細胞傷害率の上昇が改善しました。これより FT の細胞毒性は, その代謝により生成した 5-FU により発現していることが示唆されました。高リスクとなる患者に対しては, 予防措置

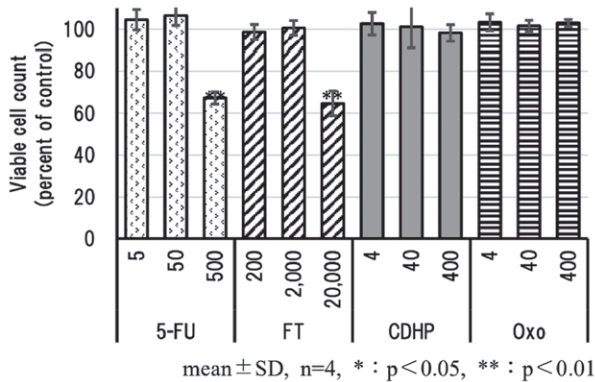


図 8 各薬剤の曝露による生細胞数の変化

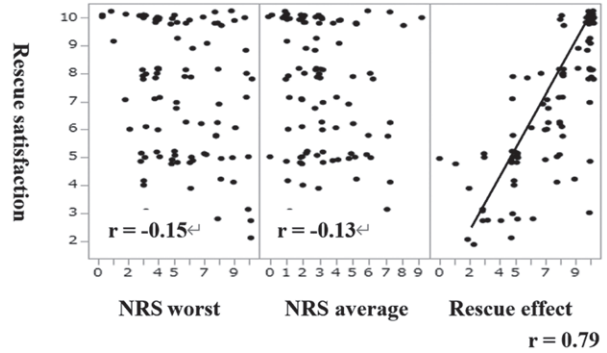


図 9 最大 NRS, 平均 NRS, レスキュー製剤の効果とレスキュー製剤の満足度の相関性

や定期的な眼科受診についてより考慮する必要性が判明しました。

5つ目は疼痛緩和医療領域の研究テーマで、「がん疼痛患者における満足度を取り入れた評価方法の構築」です。和田紀子講師（昭和大学病院薬剤部）、樋口比登実客員教授（昭和大学病院緩和医療科）らとの研究成果です。がん疼痛患者の疼痛アセスメントは、原因の評価や痛みの評価など包括的なアセスメントが求められています。さらに、患者自身の主観の評価が反映されていることが重要です。そこで、日常的なオピオイド鎮痛薬の疼痛アセスメントに、痛みの強さ以外に患者の満足度を加えることによる、より適切な疼痛アセスメントの可能性について検討しました。痛みの強さとレスキュー製剤の満足度、レスキュー製剤の効果と満足度の相関を評価しました。また、痛みの強さによる満足度およびレスキュー製剤の剤形の違いによるレスキュー製剤の満足度についても評価しました。平成 31 年 3 月から 11 月、調査患者は 54 名、調査回数は 85 回でした。レスキュー製剤に対する満足度は、最大 NRS ($r = -0.14$) および平均 NRS ($r = -0.09$) との相関性は示されませんでした。しかし、レスキュー製剤の効果と相関していることが示唆されました ($r = 0.78$) (図 9)。痛みの強さに応じた満足度およびレスキュー製剤の剤形の違いによる満足度にはいずれも差はありませんでした。レスキュー製剤の満足度は、患者に大きな負担を強いることなく日常的に評価可能です。日々の疼痛アセスメントに痛みの強さとレスキュー製剤の満足度を取り入れることで、簡単にオピオイド鎮痛薬の効果を反映できます。オピ

オイド鎮痛薬の迅速な用量調節や過量投与による副作用の回避が可能となる有用な評価方法であることを見出しました。

6つ目も疼痛緩和医療領域の研究テーマで、「外来がん患者におけるオピオイドの服薬アドヒアランスに関する研究」です。沖崎 歩博士（国立がん研究センター中央病院支持療法開発部門）らとの研究成果です。がん疼痛は、がん患者が有する最も多い症状の 1 つであり、その治療にはオピオイドが多く使用されます。しかし、オピオイドの不適切な使用が疼痛治療を困難にさせていることがあります。外来受診がん患者のオピオイドの服薬アドヒアランスを明らかにし、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす因子を検討しました。平成 27 年 2 月～9 月に国立がん研究センター東病院の外来を受診し、オピオイドによる疼痛治療を受けている患者を対象に、診療録および質問票による調査を実施しました。解析対象となったがん疼痛患者 348 名中、服薬アドヒアランスが良好と評価されたのは 134 名 (38.5%)、普通は 152 名 (43.7%)、不良は 62 名 (17.8%) でした。多変量解析の結果、オピオイドの服薬アドヒアランスには、運転の有無、服薬記録の有無、オピオイドに対する抵抗感、一般的な薬に対する考えが有意に関連していました (表 1)。対象者のオピオイドの服薬アドヒアランスは海外の先行研究に比較し良好でしたが、さまざまな因子が服薬アドヒアランスに関連することが示されました。適切な疼痛治療を実施するため、本研究の結果を服薬指導に生かすことが重要であると考えます。

7つ目は、「乳がん化学療法患者に対する乳がん患

表1 服薬アドヒアランスに関連する因子

	Total n = 348	Low 62 (17.8%)	Medium 152 (43.7%)	High 134 (38.5%)	p
1) 就労, n (%) あり	87 (25.1)	22 (36.1)	41 (27.2)	24 (17.9)	0.397
1) 運転, n (%) あり	188 (54.3)	44 (71.0)	77 (51.3)	67 (50.0)	0.024
1) 経済的な心配, n (%) あり	195 (56.7)	43 (69.4)	85 (57.0)	67 (50.4)	0.110
3) 服薬記録, n (%) あり	125 (36.0)	19 (31.1)	47 (30.9)	59 (44.0)	0.037
5) 生理学的影響, score Median (Q)	1.82 (0.82-2.64)	2.36 (1.45-2.91)	1.64 (0.82-2.55)	1.64 (0.55-2.36)	0.024
5) 有害な影響, score Median (Q)	1.50 (0.50-2.33)	2.00 (0.83-2.50)	1.33 (0.50-2.00)	1.33 (0.29-2.17)	0.116
7) 全体平均, score Median (Q)	2.00 (1.25-3.00)	2.50 (1.25-3.25)	2.50 (1.50-3.00)	1.75 (0.75-2.75)	0.001

 $R^2 = 0.161$.

者サポートシステム (BPSS) アプリの有用性の検討」に関する研究です。半田智子講師、奥山裕美兼任講師（昭和大学先端がん治療研究所）、中村清吾主任教授（昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門）らとの研究成果です。昭和大学病院プレストセンターと薬学部医薬情報解析学部門では、患者の自他覚症状を経時的かつ定量的に記録できる副作用マネジメントアプリ「乳がん患者サポートシステム」(Breast Cancer Patient Support System: BPSS)を共同開発しました。本アプリは患者自身が副作用を評価できるようにCTCAE ver4.0の評価基準をわかりやすい表現にし、重症度に応じて受診勧奨や副作用に対処するための支持療法を含むセルフケアなどの対処方法をアプリで支援するものです。BPSSのトライアルを乳がん患者8名で実施したところ、患者のQOLを効果的に維持でき、患者は自らの副作用を客観的に確認することにより自己管理が可能となり、副作用管理に効果的でした (Jpn J Cancer Chemother. 2016; 43, 85-90)。さらに、BPSSアプリのインターフェースを改善し、本アプリのがん化学療法を支援するツールとしての有用性について、乳がん外来化学療法患者を対象にランダム化比較試験を実施しました。平成30年4月～平成31年1月に昭和大学病院プレストセンターに通院中のアンスラサイクリン系あるいはタキサン系抗がん薬を含むがん化学療法を初めて実施する乳がん患者を対象として、

BPSSアプリ使用群と非使用群に無作為に割り付けました。割付調整因子は年齢 (50歳以下/51歳以上)、化学療法の時期 (術前/術後)、インターネットによる健康情報活用の経験 (eHEALS < 24/eHEALS ≥ 24) とし、層別ブロックランダム化法を用いました。eHEALSはNormanらが開発したインターネット上の健康情報に対する適切な検索能力を評価する指標です。主要評価項目は化学療法開始直前から4クール終了後のHADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) スコアの変化としました。副次評価項目は化学療法開始直前から4クール終了後のEQ-5D-5L 効用値、HLS-14 スコアの変化としました。BPSSアプリ使用アドヒアランスを測定し、BPSSアプリ使用者の診療録とBPSSアプリの記録の副作用発現状況を比較しました。平成30年4月～平成31年1月に99症例が登録され、BPSSアプリ使用群に51人、BPSSアプリ非使用群に48人が割り付けられ、有効性の解析には92人が用いられました。その結果、乳がん化学療法患者に対するBPSSアプリの有用性が示唆されました。主要評価項目のHADSスコアの不安を軽減する傾向が強く示されました。BPSSアプリの医療者とのコミュニケーションツールとして、伝達のヘルスリテラシー、批判ヘルスリテラシー、総合ヘルスリテラシーに有用性は示されませんでした。一方、医療者が重篤な副作用であるGrade 3を過小評価していたことが認められ、患者による副作用管

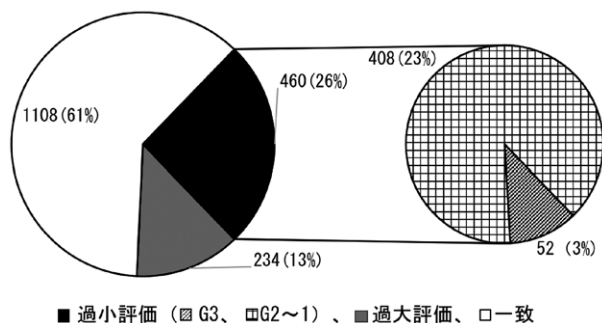


図 10 副作用の重症度に対する患者の症状に対する医療者評価

理の重要性が明らかとなりました (図 10)。医療者が面談時に的確に Grade 3 の症状発現をとらえ、医療者のサポートにつなげるためにも、患者の記録の患者・医療者間での情報共有がより重要と考えます。

以上、私の昭和大学での研究の一端を紹介いたしました。そして、共同研究を行った研究者の方々の学位取得と学位論文のタイトルを次に列挙します。従来、学位論文は冊子で複数の研究論文を取りまとめた形式でしたが、著作権等への配慮から冊子は平成 29 年 3 月末に廃止となり、英語論文のみが主論文となりました。タイトル名が和名タイトルの方は学位論文が冊子であり、それ以外は主論文が学位論文となっています。学位を取得された皆さんの益々の活躍を期待します。

大学院前期課程 (修士) (括弧) : 旧姓
黒岩 (杉山) 未緒 修士

「終末期がん患者における輸液治療の質的評価」

大学院甲号 (課程博士) (五十音順)
川添 (守屋) 賀奈絵 博士

「経口抗悪性腫瘍薬 S-1 投与患者における眼障害に関する研究」

黒岩亮平 博士

「主論文 : The effect of pentazocine on nausea and vomiting following catheter ablation (カテーテルアブレーションにおけるペンタゾシンによる悪心・嘔吐への影響)」

佐々木哲也 博士

「がん患者における抗がん薬と合併症治療薬との薬物相互作用に関する研究」

徳丸隼平 博士

「主論文 : The quality of life impact of highly effective antiemetic therapy among breast cancer patients receiving anthracycline plus cyclophosphamide regimen (アンスラサイクリン系 + シクロホスファミド併用化学療法を施行される乳癌患者における推奨制吐療法による QOL への影響)」

橋本浩伸 博士

「主論文 : Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study on the efficacy and safety of vitamin K1 ointment for cetuximab or panitumumab-induced acneiform eruptions: VIKTORIA study (セツキシマブおよびパニツムマブ関連皮膚障害に対するビタミン K1 軟膏の有効性の検討)」

増田純一 博士

「主論文 : Simultaneous determination of raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, and bictegravir in human plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いたヒト血漿中のラルテグラビル, ドルテグラビル, エルビテグラビルおよびビクテグラビルの同時定量)」

松沼 悟 博士

「主論文 : Involvement of prostaglandin E₂ in oxaliplatin induced injection site reactions (オキサリプラチンの末梢静脈投与時の血管痛におけるプロスタグランジン E₂ の関与)」

松元 (沖崎) 歩 博士

「外来がん患者におけるオピオイドの服薬アドヒアランスに関する研究」

渡部智貴 博士

「主論文 : Comparative efficacy and safety of linezolid and quinupristin-dalfopristin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* infections: A meta-analysis (バンコマイシン耐性腸球菌感染症に対するリネゾリドとキヌプリスチン-ダルホプリスチンの効果と安全性 : メタ解析)」

大学院乙号 (論文博士) (五十音順)

奥山裕美 博士

「主論文 : QOL evaluation of nab-paclitaxel and docetaxel for early breast cancer (早期乳がんに対するナブパクリタキセルとドセタキセルの

有害事象の比較と QOL 評価に関する検討)」

鈴木賢一 博士

「シスプラチンを含む高度催吐性化学療法における最適な制吐療法の開発」

鈴木正倫 博士

「循環器領域における薬剤師主導による医薬品情報活用の活用に関する研究」

高橋（矢内）貴子 博士

「主論文：Efficacy and safety of olanzapine for prophylaxis of emesis in patients receiving highly emetogenic chemotherapy（高度催吐性化学療法施行時の悪心・嘔吐予防に対するオランザピンの有効性と安全性に関する検討）」

半田智子 博士

「主論文：Effectiveness of a smartphone application as a support tool for patients undergoing breast cancer chemotherapy: A randomized controlled trial [乳がん化学療法患者に対する乳がん患者サポートシステム (BPSS) アプリの有用性の検討]」

和田紀子 博士

「主論文：Integrating cancer patient's satisfaction with rescue medication in pain assessments (がん疼痛患者における満足度を取り入れた評価方法の構築)」

おわりに

昭和大学では、職員ならびに学生らから、私自身多くのことを学びました。学生時代の寮での共同生活と配属教室である薬理学教室での研究活動を通じ

て、多くの先輩・友人と知り合うことができました。写真2は昭和52年の薬理学教室、写真3は令和元年8月の薬学部10回生同窓会（みんなの同窓会）の記念写真です。小さすぎて申し訳ありません。170名中62名が全国から集まりました。同期の大幡久之客員教授（昭和大学富士吉田教育学部）には、在学中から卒業後も再び大学に戻ってからも大変お世話になりました。そして、30年ぶりに大学に戻ることにになった際、親身になって面倒をみていただいた亀井大輔准教授に深謝いたします。医薬情報解析学部門の運営に献身的に貢献くださった小林 文助教、半田智子講師、山本仁美助教に厚く御礼申し上げます。当初、学生気質やPNP法もわからない中、教員ならびに事務職の皆さまには根気よくご指導いただき、ありがとうございました。



写真 2 昭和 52 年当時の昭和大学薬学部薬理学教室メンバー（★が筆者）



写真 3 令和元年 8 月薬学部 10 回生同窓会（みんなの同窓会）での記念写真（★が筆者）

私は、令和 2 年 3 月末に昭和大学を定年退職し、1 年間、複数の民間企業に籍を置き、薬剤師の社会的ポジションの危うさを再認識しつつ、今まで以上に視野を広げることに専念しました。さらに活動を広げるチャレンジとして“スポーツファーマシスト”の認定取得を目指しています。この拙文が皆さまの目に触れる頃には、認定されている予定です。

そして、令和 3 年 4 月からは、湘南医療大学薬学部に勤務し医薬品情報学を担当します。医薬品情報学の教育と研究の新たな場で、医療人としての薬剤師の輩出に努めます。昭和大学での経験と財産を糧に、しなやかに勤めることを心掛けます。今後ともよろしくお願いいたします。

令和 3 年 1 月