

氏名（本籍）	宇佐美 英 績 （岐阜県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第356号
学位授与年月日	平成26年7月8日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する臨床薬学的研究
論文審査委員	主査 杉山 正 副査 北市 清幸 副査 中村 光浩

論文内容の要旨

造血器腫瘍は、白血病をはじめ悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など血液がんと称され抗悪性腫瘍剤を用いた化学療法が主として行われる。肺がんや大腸がんなどの延命を目的とする固形がんの化学療法に比し、治癒を目的とし強力に施行するため、副作用の出現率も高い。そのため、相対的治療強度あるいは **quality of life (QOL)** の低下に繋がり、副作用管理が極めて重要となる。本研究では、造血器腫瘍患者への化学療法支援に対する薬剤師の臨床薬学的介入による効果の検討を行った。

1. 通常化学療法後のステロイド離脱症状とステロイド漸減療法効果

非ホジキンリンパ腫患者に対する通常化学療法のステロイド投与は、3～5日間と短期間ではあるが高用量である。化学療法後のステロイド離脱症状が116例中60.3%に出現していた。**Grade 3**と重篤に至った例も4.3%存在し、そのほとんどが高齢者であった。ステロイド漸減療法を提案した結果、86.4%に症状の改善効果が得られたが、有意に年齢が高かった。そのため、高齢者へは重篤化を防ぐためステロイド漸減療法を積極的に行う必要があり、化学療法継続への支援となることを明らかにした。

2. 非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹の出現頻度と危険因子

化学療法施行による免疫力低下で帯状疱疹が出現し、相対的治療強度や患者 **QOL** の低下が危惧される。化学療法を行った非ホジキンリンパ腫患者の170例中14.7%に帯状疱疹が出現し、その時期は化学療法から30日以内が多数であったが、末梢血幹細胞移植後患者は治療終了から5～11ヶ月後と遅発的に出現していた。帯状疱疹出現の危険因子として、末梢血幹細胞移植後、再発患者、総治療回数10回以上などが見出された。対象患者へは少量 **aciclovir** 予防投与を推奨することにより化学療法に対する副作用支援となることを明らかにした。

3. 大量化学療法の副作用解析データを利用した患者指導

造血器腫瘍では大量化学療法も行われる。通常量化学療法に比べ重篤な副作用が出現するが、その情報は乏しい。そのため、経験した副作用データを解析し、患者指導への利用を行った。副作用は軽減できないものの、副作用の出現時期および出現期間の説明を患者は必要とし、未知の副作用に対する目安となり、時宜にかなう対策や心構えができる情報の提供が精神的ケアに大きく関わるということが可能となり、化学療法支援となることを明らかにした。

4. Liposomal-Amphotericin B 投与による低カリウム血症と適正なカリウム補正

造血器腫瘍などの免疫不全患者に出現する真菌感染症は予後不良の合併症であり、Liposomal-Amphotericin B が第一選択薬に推奨され汎用されている。しかし、Liposomal-Amphotericin B を投与された 93 例中 53.8% に grade3 以上の低カリウム血症が出現し、51.6% にカリウム補正が行われていた。投与中に適正なカリウム補正を行うためには、血清カリウム値が 2.83 mEq/L を下回る前に補正を開始することが、有意な因子であることが見出された。電解質異常の重篤化を予防することが副作用管理に重要であることを明らかにした。

以上、本研究では造血器腫瘍患者への副作用軽減、相対的治療強度および QOL の向上に関して重要な知見が得られ、薬剤師による薬学的介入の重要性を明らかにした。造血器腫瘍患者が治癒を目指し治療を完遂させるため、安全かつ有効な治療へ貢献ができた。

論文審査の結果の要旨

血液がんに対する化学療法の治療効果を高めるためには、副作用コントロールが重要であり、支持療法への薬剤師の貢献が期待されている。本論文は、各種化学療法の副作用データを解析して支持療法を提案し、臨床にフィードバックした実践的な研究である。非ホジキンリンパ腫患者に対する化学療法後のステロイド離脱症状に関しては、ステロイド漸減療法によって症状が有意に改善し、化学療法継続への支援となることを明らかにした。非ホジキンリンパ腫患者における帯状疱疹発症に関しては、自家末梢血幹細胞移植後などが危険因子であり、危険因子を有する患者にはアシクロビルの予防投与が有用であることを示した。化学療法に伴い出現する真菌感染症では Liposomal-Amphotericin B の投与が有用であるものの低 K 血症発現に注意が必要であり、K 値が 2.83mEq/L を下回る前に K 補正を開始することが必要であることを明らかにした。一方、患者指導では、化学療法前に副作用の種類と出現時期を説明することが患者自らの対策と心構えに繋がりを、精神的ケアに有用であることを示した。

以上、本論文は血液がんの化学療法に伴う副作用を軽減するための支持療法を薬学的に検討し臨床応用した実践的な研究であり、多くの患者に恩恵をもたらすことが期待できる。よって、本論文は博士（薬学）論文として十分価値あるものと認める。