

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

乳がん外来化学療法における薬学的介入に関する

QOLを基盤とした医療経済学的研究

田中 和秀

目 次

序論	1
第1章 乳がん外来化学療法による副作用が QOL に及ぼす影響	
第1節 緒言	4
第2節 方法	6
第3節 結果	9
第4節 考察	16
第2章 乳がん外来化学療法による副作用が日常生活および労働生産性に 及ぼす影響	
第1節 緒言	19
第2節 方法	21
第3節 結果	27
第4節 考察	32
第3章 乳がん外来化学療法における薬剤師面談が副作用関連 QOL に 及ぼす影響	
第1節 緒言	35
第2節 方法	37
第3節 結果	40
第4節 考察	46

第4章 乳がん外来化学療法患者における薬剤師面談の費用効用分析

第1節 緒言	49
第2節 方法	51
第3節 結果	55
第4節 考察	60
総括	64
謝辞	67
引用文献	68
略語	79

序 論

悪性新生物は日本人の死因別順位第1位であり、2017年度の厚生労働省人口動態調査では37万人（27.9%）が悪性新生物、すなわち「がん」で亡くなっている¹⁾。第2位の心疾患を1981年に超えて以降、がんによる死因が最も多い状況が続いている²⁾。部位別がん死亡数は、肺、胃の順であり、男性では肺、胃、大腸、肝臓、膵臓、女性では大腸、肺、膵臓、胃、乳房の順である²⁾。部位別がん罹患数は、胃、大腸、肺、乳房の順であり、男性では胃、前立腺、肺、大腸、女性では乳房が最も多く大腸、肺の順である³⁾。乳房のがん、いわゆる乳がんは罹患数が多いにもかかわらず、死亡数が大腸がん、肺がんより少ない。このことは、乳がん検診の普及による早期発見⁴⁾や乳がん治療の高い効果⁵⁾に起因していると考えられており、他のがん種と比べ適切ながん治療により良好な経過が期待できるがん種であるといえる。

乳がんの治療には、手術療法、放射線療法およびがん化学療法があり、病期、進行度、患者の背景および患者の状態により適切な治療が選択されている。なかでもがん化学療法は、手術の前後や放射線療法と並行して用いられ、多くの乳がん患者に行われている治療法⁶⁾である。最近では、有用性が高く短時間投与が可能な薬剤の開発⁷⁾、副作用を低減できる支持療法の開発⁸⁾などにより、がん化学療法の治療は入院から外来へと移行している。

がん化学療法は高い治療効果が期待できる一方、副作用の発現頻度が高く、がん化学療法に伴う副作用については多くの報告^{9,10)}がある。副作用の発現時期は治療に用いる薬剤により多様であるが、副作用の種類によっては、がん化学療法の初期段階から発現するものもある。入院でのがん化学療法とは異なり、外来でのがん化学療法では、治療に伴う副作用は日常生活や労働に直接影響を及ぼすた

め、患者の生活の質（QOL; quality of life）に変化を与えると考えられる。乳がん化学療法においては、短時間投与が可能な薬剤が用いられている⁷⁾ことや、効果的な支持療法を用いる⁸⁾ことで、多くは外来で行われている。乳がんを含め、がん化学療法が入院から外来へと移行している現在において、外来がん化学療法を実施する患者の自宅や職場での QOL を把握することは重要である。

病気を患うと労働生産性に影響を及ぼすことが指摘されており、アレルギー、関節痛、心臓病などの慢性疾患は労働生産性への影響が大きいと報告¹²⁾がある。同様に、がんを患うことが労働に影響し、高い頻度で発現するがん化学療法の副作用は少なからず日常生活や QOL に影響を及ぼし、さらには労働生産性を低下させることが考えられる。特に乳がんは 40 歳から 60 歳での罹患率が高く¹¹⁾、罹患年齢が生産年齢人口と重なることから、労働をしながらがん化学療法を行う乳がん患者においては、労働生産性への影響が大きいと考えられる。しかしながら、がん化学療法による副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響に関する報告はない。

外来でのがん化学療法が広く行われるようになり、医師をはじめとした医療スタッフや治療を受ける患者からのニーズに応えるため、薬剤師も外来がん化学療法に関わるようになった。薬剤師は、患者との面談において、副作用把握や薬剤指導などを通じた薬学的介入により、副作用の軽減や支持療法の適正使用に貢献している^{13,14)}が、これらの薬学的介入が副作用の軽減だけではなく QOL への影響や、薬学的介入の費用対効果は十分に検討されていない。

そこで、外来がん化学療法を行う乳がん患者を対象として、副作用が QOL と労働生産性に及ぼす影響を把握し、薬学的介入効果を明らかとすることを目的に、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)^{15,16)}および the Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs (QOL-ACD)¹⁷⁾ の 2 種類の QOL 調査を基盤

とした臨床研究を行った。

第 1 章では、乳がん外来化学療法が QOL に及ぼす影響を調査し、乳がん外来がん化学療法施行により、EQ-5D の効用値および QOL-ACD 総合得点が低下し、特に食欲不振の副作用が QOL 低下に影響を与えることを明らかとした。第 2 章では、乳がん外来化学療法による副作用を調査し、日常生活に平均 3.63 時間/日の負の影響を及ぼし、広義の労働生産性へは平均 2,359 円/日の負の影響があった。これらの負の影響のうち、薬剤師からの患者指導により、倦怠感が 1,545 円/日、吐き気・嘔吐が 534 円/日の労働生産性への負の影響を低減できることを明らかとした。第 3 章では、乳がん外来化学療法施行時に、薬剤師面談が QOL に及ぼす影響を調査し、薬剤師面談で処方薬の使用法、副作用の対処方法などの指導を受けた患者は、「心理社会性」、「精神・心理状態」の QOL-ACD 値が高く、QOL を改善させることを明らかとした。第 4 章では、乳がん外来化学療法を施行した患者に対し費用効用分析を行い、質調整生存年 (quality-adjusted life years : QALY) の変化は薬剤師面談を受けたほうが高く、1 QALY 獲得の最大費用は 1,360,558 円であり薬剤師面談は、医療経済的に優れた介入であることを明らかとした。

以上の結果について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第1章 乳がん外来化学療法による副作用が QOL に及ぼす影響

第1節 緒言

がん化学療法は従来入院で施行されてきたが、近年では、有用性が高く短時間投与が可能な薬剤の開発⁷⁾、副作用を低減できる支持療法の開発⁸⁾などにより、外来通院で抗がん剤治療を行う外来がん化学療法が広く行われている。外来がん化学療法は、治療を行う通院日以外は、自宅や職場で普段通りの生活を送ることができるため、入院で行うがん化学療法より QOL が高いと報告¹⁸⁾がある。一方、がん化学療法は副作用の発現頻度が高く、副作用は治療の早期から発現することもある。そのため、外来がん化学療法に伴う副作用は自宅や職場での生活に直接影響を及ぼし、患者の QOL を低下させることが考えられる。入院から外来へとがん化学療法の治療環境が変化してきている現在において、外来がん化学療法を行う患者の自宅や職場での QOL を把握することは極めて重要である。

様々な疾患において患者の QOL が評価されているが、乳がん患者の QOL についても多くの報告¹⁹⁻³²⁾がある。具体的には、乳がんの診断による影響¹⁹⁾、罹患による精神的な影響²⁰⁻²³⁾、年齢による影響²⁴⁾、外科的処置の影響^{25,26)}、術式による影響²⁷⁾、予後への影響²⁸⁾、更年期症状の影響²⁹⁾等の報告がある。また、乳がん患者に対する薬物療法が QOL に与える影響に関しては、乳がん治療に用いられたホルモン療法による QOL 変化^{30,31)}、入院がん化学療法から退院後にかけての QOL 変化³²⁾等が報告されている。しかしながら、がん化学療法の影響が大きく反映すると思われる初回のがん化学療法を対象にした、乳がん外来がん化学療法の副作用が患者の自宅や職場での QOL に与える影響に関する報告はない。

そこで、本研究では、乳がんの外来がん化学療法による副作用が QOL に与え

る影響を明らかにするために、がん化学療法施行後に発現した副作用の種類とQOL変化の関連性について評価を行った。

第2節 方法

1. 調査対象および実施時期

2012年12月から2013年11月までの期間に、岐阜市民病院において初回の外来がん化学療法を施行した乳がん患者49人のうち、研究に同意を得られた47人を対象とした。ホルモン療法のうちがんの診断がなされていない患者は除外した。外来がん化学療法1コース施行前と施行後に計2回、自己記入式のアンケート調査を実施した。

2. 調査項目

調査項目は、患者属性、QOLおよび副作用とした。患者属性は、アンケート調査票により、婚姻状態、同居人、現在の職業、診断前の職業、教育を調査した。また、電子カルテにより、年齢、性別、乳がんの進行度について stage 分類、PS (performance status)、HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2)、ER (estrogen receptor)、PgR (progesterone receptor)、化学療法の目的および治療レジメンを調査した。

QOL は、日本語版 EQ-5D^{15, 16)}およびがん薬物療法における QOL 調査票 QOL-ACD の改訂第2版¹⁷⁾により、調査を行った。EQ-5D は、健康水準の変化を基数的に評価するための選好に基づく包括的な尺度として、一般集団を対象とした健康状態の調査や臨床研究において広く用いられている^{33, 34)}。5項目の質問に対し、それぞれについて3段階、「問題がない(レベル1)」「問題がある(レベル2)」「非常に問題がある(レベル3)」で記述する。それぞれの質問の回答は日本語版効用値換算表に基づいて、死亡を0、完全な健康を1とした0から1の範囲の効用値に換算する。QOL-ACD は、日本においてがん患者における信頼性と

妥当性が確認されているがん特異的な尺度である。QOL-ACD を用いた QOL の評価は乳がん患者においても行われている^{27,35,36}。QOL-ACD は、「活動性 (6 項目)」「身体状況 (6 項目)」「精神・心理状態 (5 項目)」「社会性 (5 項目)」の 4 つの下位尺度得点と、総合 QOL の測定を目的とした「face 尺度 (1 項目)」の合計 23 項目から構成されている。各項目とも QOL が最も悪い場合を 1 点、最も良い場合を 5 点とし、総合得点は、最低 23 点、最高 115 点である。

副作用は、外来がん化学療法 1 コース施行後までに発生した副作用を電子カルテにより調査した。副作用の重症度は、有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTC-AE v4.0)³⁷の grade 分類に基づき評価した。Grade1 未満を副作用なし、grade 1 以上を副作用ありとした。

3. 解析および統計処理

EQ-5D の効用値、EQ-5D のレベル 2 及びレベル 3 の割合、QOL-ACD 総合得点、QOL-ACD 下位尺度得点について、1 コース施行前後で比較した。EQ-5D の効用値、QOL-ACD 総合得点、QOL-ACD 下位尺度得点の比較には対応のある *t* 検定を用いた。

また、1 割以上の患者に発現した副作用について、副作用の種別ごとに副作用の有無で層別化し、各群における 1 コース施行前後の QOL 変化について比較した。EQ-5D の効用値、QOL-ACD 総合得点、QOL-ACD 下位尺度得点の 1 コース施行前後の QOL 変化の比較は、対応のない *t* 検定を用いた。EQ-5D の「問題がない (レベル 1)」から「問題がある (レベル 2)」あるいは「非常に問題がある (レベル 3)」に悪化した人の割合の比較には、Fisher の直接確率検定を用いた。

統計学的検討には統計解析ソフトウェア IBM SPSS18.0J を用いた。なお、*P* < 0.05 を有意差ありと判定した。

4. 倫理的配慮

岐阜市民病院の倫理委員会の承認（承認番号 128）および岐阜薬科大学の倫理委員会の承認（承認日 2012 年 11 月 13 日）を得た後、実施した。なお、対象患者に対し文章による十分な説明を行い、書面による同意を得て、調査を実施した。

第3節 結果

1. 患者属性

患者属性の内訳を Table 1 に示す。全ての人々が女性で、年齢は平均 59.6 歳であった。Stage 分類は病期 2 が 44.7% で最も多く、PS が 0 は 91.5% であった。HER2、ER、PgR 陽性の人々は、それぞれ 80.9%、66.0%、17.0% であった。化学療法の目的は術後化学療法が 53.2%、使用レジメンは EC (epirubicin/cyclophosphamide) が 36.2% で最も多かった。また、結婚している人は 83.0% であり、同居人がいる人は 97.9% であった。現在仕事をしている人は 40.4% であり、乳がんを診断される前に仕事をしていた人は 59.6% であった。

Table 1 Patient attributes

	Mean \pm Standard deviation
Age (year)	59.6 \pm 12.2
	<i>n</i>
Gender	
Female / Male	47 / 0
Stage	
1 / 2 / 3 / 4	15 / 21 / 5 / 6
PS	
0 / 1 / 2	43 / 1 / 3
HER2	
+ / -	38 / 9
ER	
+ / \pm / -	31 / 8 / 8
PgR	
+ / \pm / -	8 / 15 / 24
Purpose of chemotherapy	
Adjuvant / Neoadjuvant / Symptom relief	25 / 17 / 5
Regimen	
EC (every 3w)	17
TRZ + nabPTX (every 3w)	5
TC (every 3w)	5
3w-nabPTX (every 3w)	4
LPR (every 4w)	3
FUL (every 4w)	3
CMF (every 3w)	3
3w-TRZ + CMF (every 3w)	3
TRZ (every 3w)	2
3w-TRZ + DOC (every 3w)	2
Marital status	
Married / Unmarried	39 / 8
Cohabitants	
Yes / No	46 / 1
Current occupation	
Unemployed, housewife, student	28
Temporary employment, part-time employment	10
Company employee, self-employed	6
Public official	0
Other	3
Occupation before diagnosis	
Unemployed, housewife, student	19
Temporary employment, part-time employment	17
Company employee, self-employed	8
Public official	0
Other	3
Education	
Junior school graduate	12
High school graduate	18
Vocational school, junior college, technical school graduate	14
University graduate, postgraduate	3

PS: performance status, HER2: human epidermal growth factor receptor type 2, ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor, EC: epirubicin/cyclophosphamide, TC: docetaxel/cyclophosphamide, TRZ: trastuzumab, DOC: docetaxel, LPR: leuprorelin, FUL: fulvestrant, CMF: cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil, nabPTX: nab-paclitaxel, 3w: 3 weeks, 4w: 4 weeks.

2. QOL 評価

EQ-5D により評価した QOL の変化の結果を Table 2 に示す。効用値は、1 コース施行前後で有意に低下した（施行前, 0.84 ± 0.17 ; 施行後, 0.73 ± 0.18 ; $P < 0.001$ ）。EQ-5D の 5 項目で問題ありと回答した患者は、「移動の程度」 ($P = 0.024$) および「ふだんの活動」 ($P = 0.003$) において有意に増加した。

Table 2 Comparison of the EQ-5D utility value and 5 dimensions before and after chemotherapy

	Before CT	After CT	<i>P</i>
Utility value	0.84 ± 0.17	0.73 ± 0.18	$<0.001^*$
Dimensions	Some or major problems(%)		
Mobility	10.6	29.8	0.024^*
Personal care	6.4	12.8	0.486
Usual activities	10.6	38.3	0.003^*
Pain/discomfort	42.6	51.1	0.535
Anxiety/depression	40.4	53.2	0.301

Utility value: paired *t*-test, Dimensions: Fisher's exact test, CT: chemotherapy, * $P < 0.05$

QOL-ACD により評価した QOL の変化の結果を Table 3 に示す。QOL-ACD 総合得点は、1 コース施行前後で有意に低下した（施行前, 88.6 ± 11.1 ; 施行後, 84.6 ± 14.0 ; $P = 0.018$ ）。QOL-ACD 下位尺度得点については、活動性（施行前, 4.57 ± 0.79 ; 施行後, 4.15 ± 1.00 ; $P = 0.003$ ）、身体状況（施行前, 4.34 ± 0.52 ; 施行後, 3.95 ± 0.71 ; $P < 0.001$ ）、精神・心理状態（施行前, 3.99 ± 0.66 ; 施行後, 3.76 ± 0.80 ; $P = 0.032$ ）の平均得点が 1 コース施行前後で有意に低下した。一方、社会性の平均得点は有意に上昇した（施行前, 2.36 ± 0.74 ; 施行後, 2.72 ± 0.76 ; $P = 0.001$ ）。

Table 3 Comparison of the QOL-ACD total score and subscale before and after chemotherapy

	Before CT	After CT	<i>P</i>
Total score	88.6 ± 11.1	84.6 ± 14.0	0.018*
Average score of subscales			
Activity	4.57 ± 0.79	4.15 ± 1.00	0.003*
Physical condition	4.34 ± 0.52	3.95 ± 0.71	<0.001*
Psychological condition	3.99 ± 0.66	3.76 ± 0.80	0.032*
Social relationships	2.36 ± 0.74	2.72 ± 0.76	<0.001*

paired *t*-test, CT: chemotherapy, mean ± standard deviation, **P* < 0.05

3. QOL と副作用発現との関係

各副作用の有無の群において、EQ-5Dにより評価したQOLの結果をTable 4に示す。食欲不振 (*P* = 0.009) の副作用において、1コース施行前後の効用値の低下が有意に大きかった。また、EQ-5Dの5項目において、ふだんの活動では脱毛 (*P* = 0.008)、便秘 (*P* = 0.019)、倦怠感 (*P* = 0.028)、食欲不振 (*P* = 0.030) の副作用で、痛み/不快感では脱毛 (*P* = 0.036) の副作用で、問題のある人数の割合で悪化した人の割合が有意に高かった。

Table 4 Comparison of the EQ-5D utility value and 5 dimensions according to the presence or absence of individual adverse events

Adverse events	Grade	n	Utility value		Mobility		Personal care		Usual activities		Pain/discomfort		Anxiety/depression	
			Difference	P	Deteriorated (%)	P	Deteriorated (%)	P	Deteriorated (%)	P	Deteriorated (%)	P	Deteriorated (%)	P
Alopecia	0	16	-0.07±0.14	0.224	18.8	1.000	6.3	1.000	6.3	0.008*	6.3	0.036*	31.3	0.739
	1-3	31	-0.13±0.18		19.4		6.5		45.2		38.7		25.8	
Nail ridging	0	42	-0.11±0.17	0.541	19.0	1.000	4.8	0.292	31.0	0.648	26.2	0.607	28.6	1.000
	1-3	5	-0.16±0.15		20.0		20.0		40.0		40.0		20.0	
Dry skin	0	40	-0.11±0.18	0.802	17.5	0.605	5.00	0.391	32.5	1.000	25.0	0.377	27.5	1.000
	1-3	7	-0.13±0.13		28.6		14.3		28.6		42.9		28.6	
Nausea	0	35	-0.10±0.18	0.646	22.9	0.412	8.6	0.560	25.7	0.158	28.6	1.000	22.9	0.269
	1-3	12	-0.13±0.14		8.3		0.0		50.0		25.0		41.7	
Constipation	0	31	-0.09±0.16	0.239	16.1	0.466	3.2	0.264	19.4	0.019*	19.4	0.096	35.5	0.168
	1-3	16	-0.15±0.18		25.0		12.5		56.3		43.8		12.5	
Mucositis oral	0	35	-0.09±0.18	0.237	14.3	0.205	8.6	0.560	31.4	1.000	20.0	0.065	25.7	0.713
	1-3	12	-0.16±0.14		33.3		0.0		33.3		50.0		33.3	
Oral pain	0	42	-0.11±0.18	0.927	19.0	1.000	4.8	0.292	28.6	0.309	26.2	0.607	26.2	0.607
	1-3	5	-0.12±0.12		20.0		20.0		60.0		40.0		40.0	
Peripheral sensory neuropathy	0	38	-0.12±0.18	0.628	18.4	1.000	7.9	1.000	31.6	1.000	26.3	0.692	28.9	1.000
	1-3	9	-0.08±0.15		22.2		0.0		33.3		33.3		22.2	
Dysgeusia	0	39	-0.12±0.18	0.705	20.5	1.000	7.7	1.000	28.2	0.246	30.8	0.413	28.2	1.000
	1-3	8	-0.09±0.10		12.5		0.0		50.0		12.5		25.0	
Malaise	0	21	-0.10±0.14	0.643	14.3	0.711	4.8	1.000	14.3	0.028*	28.6	0.744	23.8	0.746
	1-3	26	-0.12±0.19		23.1		7.7		46.2		23.1		30.8	
Fever	0	40	-0.11±0.18	0.884	22.5	0.318	7.5	1.000	27.5	0.188	27.5	1.000	27.5	1.000
	1-3	7	-0.12±0.12		0.0		0.0		57.1		28.6		28.6	
White blood cell decreased	0	37	-0.14±0.17	0.059	18.9	1.000	8.1	1.000	35.1	0.465	29.7	0.703	27.0	1.000
	1-3	10	-0.02±0.16		20.0		0.0		20.0		20.0		20.0	
Anemia	0	29	-0.12±0.15	0.694	17.2	0.716	6.9	1.000	24.1	0.202	27.6	1.000	34.5	0.315
	1-3	18	-0.10±0.21		22.2		5.6		44.4		27.8		16.7	
Anorexia	0	27	-0.06±0.16	0.009*	11.1	0.142	3.7	0.567	18.5	0.030*	25.9	1.000	22.2	0.511
	1-3	20	-0.19±0.16		30.0		10.0		50.0		30.0		35.0	

unpaired *t*-test, Mean±standard deviation, * *P* < 0.05

各副作用の有無の群において、QOL-ACDにより評価したQOLの結果をTable 5に示す。食欲不振の副作用のみにおいて、1コース施行前後におけるQOL-ACD総合得点の低下が有意に大きかった (*P* < 0.001)。下位尺度得点において、活動性では発熱 (*P* = 0.017) および食欲不振 (*P* = 0.018) の副作用で、身体状況では悪心 (*P* = 0.017)、口腔内痛 (*P* = 0.014)、味覚異常 (*P* = 0.026) および食欲不振 (*P* < 0.001) の副作用で、精神・心理状況では食欲不振 (*P* = 0.007) の副作用で、社

会性では貧血 ($P = 0.020$) の副作用で、1 コース施行前後の平均得点の低下が有意に大きかった。ただし、社会性における貧血については、1 コース施行前後の平均得点の上昇が有意に小さかった。

Table 5 Comparison of the QOL-ACD total score and mean score for each subscale according to individual adverse events

Adverse events	Grade	n	Total score		Subscale							
			Difference	P	Activity		Physical condition		Psychological condition		Social relationships	
					Difference	P	Difference	P	Difference	P	Difference	P
Alopecia	0	16	-2.94±11.01	0.649	-0.35±0.79	0.719	-0.25±0.61	0.284	-0.20±0.74	0.860	0.33±0.55	0.796
	1-3	31	-4.52±11.28		-0.46±0.98		-0.45±0.60		-0.24±0.69		0.37±0.64	
Nail ridging	0	42	-3.74±11.40	0.671	-0.41±0.94	0.843	-0.35±0.60	0.219	-0.21±0.71	0.655	0.33±0.59	0.436
	1-3	5	-6.00±8.80		-0.50±0.75		-0.70±0.59		-0.36±0.71		0.56±0.79	
Dry skin	0	40	-3.80±11.85	0.795	-0.45±0.95	0.621	-0.33±0.62	0.147	-0.23±0.73	0.990	0.35±0.59	0.741
	1-3	7	-5.00±5.35		-0.26±0.70		-0.69±0.42		-0.23±0.51		0.43±0.74	
Nausea	0	35	-2.51±11.82	0.123	-0.37±0.98	0.485	-0.26±0.60	0.017*	-0.13±0.69	0.095	0.33±0.66	0.621
	1-3	12	-8.25±7.48		-0.58±0.71		-0.74±0.49		-0.52±0.66		0.46±0.43	
Constipation	0	31	-3.48±10.02	0.675	-0.27±0.84	0.111	-0.37±0.58	0.787	-0.30±0.69	0.338	0.32±0.53	0.522
	1-3	16	-4.94±13.23		-0.72±1.01		-0.42±0.71		-0.09±0.72		0.44±0.75	
Mucositis oral	0	35	-4.09±12.30	0.885	-0.44±1.00	0.793	-0.38±0.67	0.959	-0.26±0.73	0.602	0.37±0.63	0.875
	1-3	12	-3.67±6.84		-0.36±0.62		-0.39±0.36		-0.13±0.62		0.33±0.55	
Oral pain	0	42	-3.41±11.52	0.309	-0.37±0.91	0.255	-0.31±0.59	0.014*	-0.21±0.72	0.655	0.31±0.60	0.160
	1-3	5	-8.80±4.82		-0.87±0.88		-1.00±0.26		-0.36±0.50		0.72±0.64	
Peripheral sensory neuropathy	0	38	-4.68±11.05	0.376	-0.42±0.95	0.989	-0.47±0.61	0.055	-0.28±0.69	0.287	0.37±0.57	0.711
	1-3	9	-1.00±11.42		-0.43±0.80		-0.04±0.44		0.00±0.72		0.29±0.78	
Dysgeusia	0	39	-2.85±11.49	0.123	-0.39±0.98	0.639	-0.30±0.59	0.026*	-0.19±0.71	0.382	0.39±0.62	0.427
	1-3	8	-9.50±7.03		-0.56±0.55		-0.81±0.53		-0.43±0.68		0.20±0.56	
Malaise	0	21	-2.62±9.99	0.456	-0.34±0.82	0.592	-0.29±0.57	0.369	-0.28±0.72	0.661	0.48±0.38	0.205
	1-3	26	-5.08±11.99		-0.49±0.99		-0.46±0.64		-0.19±0.70		0.26±0.74	
Fever	0	40	-2.78±10.98	0.075	-0.34±0.96	0.017*	-0.32±0.60	0.092	-0.19±0.68	0.348	0.39±0.59	0.385
	1-3	7	-10.86±9.75		-0.88±0.38		-0.74±0.56		-0.46±0.83		0.17±0.73	
White blood cell decreased	0	37	-5.00±11.22	0.229	-0.53±0.90	0.115	-0.43±0.62	0.286	-0.31±0.73	0.121	0.43±0.61	0.104
	1-3	10	-0.20±10.26		-0.02±0.89		-0.20±0.55		.08±0.47		0.08±0.54	
Anemia	0	29	-3.07±10.69	0.481	-0.44±0.76	0.890	-0.34±0.65	0.589	-0.22±0.72	0.953	0.52±0.54	0.020*
	1-3	18	-5.44±11.87		-0.40±1.15		-0.44±0.54		-0.23±0.69		0.10±0.63	
Anorexia	0	27	1.07±10.25	<0.001*	-0.15±0.95	0.018*	-0.13±0.55	<0.001*	0.01±0.64	0.007*	0.45±0.53	0.219
	1-3	20	-10.80±8.29		-0.78±0.75		-0.73±0.51		-0.54±0.66		0.23±0.69	

unpaired *t*-test, Mean±standard deviation; **P*<0.05

第4節 考 察

本研究では、EQ-5D と QOL-ACD の調査票により乳がん患者の外来がん化学療法 1 コース施行前後の QOL を測定し、さらに 1 コース施行後までに発生した副作用について調査した。これにより、乳がんの外来がん化学療法による副作用が QOL に与える影響および副作用の種別ごとに各副作用が QOL に与える影響について評価を行った。

EQ-5D の効用値および QOL-ACD 総合得点は 1 コース施行前後で有意に低下した。術後乳がん患者に対して入院中ながん化学療法を行った場合、がん化学療法施行前後で QOL-ACD で評価した QOL について総合得点だけでなく下位尺度得点の得点にも差が見られなかったと報告されている³⁰⁾。今回、効用値および QOL-ACD 総合得点は 1 コース施行前後で有意に低下したことから、外来がん化学療法の副作用により患者の自宅や職場での全般的な QOL は低下することが示唆される。また、EQ-5D における移動の程度とふだんの活動で問題ありと答えた患者の割合は 1 コース前後で有意に増加し、QOL-ACD における活動性、身体状況および精神・心理状態の平均得点が有意に低下した。このことから、抗がん剤の副作用により移動や活動に支障が出ただけでなく、身体や精神・心理の状態も悪化したことが示唆される。一方、QOL-ACD における社会性の平均得点は有意に上昇した。社会性とは家族や友人との関係や経済的環境などの不安についての項目であることから、ほぼ全ての患者が家族と同居中であり、家族のサポートによって社会面での QOL が向上したと考えられる。

食欲不振の副作用がある患者はない患者に比べて、EQ-5D による効用値と QOL-ACD 総合得点の低下が有意に大きかった。また、QOL-ACD 下位尺度得点である活動性、身体状況、および精神・心理状況においても、平均得点の低下が

有意に大きかった。このことから、食欲不振の副作用は QOL に対し大きな影響を及ぼすこと示唆される。食欲不振は生存期間の全ての重要な予後因子であり³⁸⁾、外来がん化学療法を受ける患者の気がかりとして食欲不振がある³⁹⁾。食事を障害されることは、患者が自身の病態を実感し不安を感じたり、生きる気力を低下させる⁴⁰⁾ので、食欲不振が患者に与える身体的・精神的苦痛がとりわけ強い。そのため、乳がん患者に対する初回の外来がん化学療法では、食欲不振の副作用をコントロールすることが特に重要であると考えられる。

EQ-5D のふだんの活動の質問項目において、外来がん化学療法 1 コース施行前後で QOL が悪化した患者の割合は、脱毛、便秘、倦怠感および食欲不振の副作用がある患者の方がいない患者に比べて有意に大きかった。このことから、多くの副作用が患者の普段の活動に大きな影響を与えることが示唆される。また、QOL-ACD 下位尺度得点である活動性では発熱および食欲不振の副作用で、身体状況では悪心、口腔内痛、味覚異常および食欲不振の副作用で、副作用がある患者の方がいない患者に比べて平均得点の低下が有意に大きかった。このことから、複数の副作用が、活動性および身体状況に影響を及ぼすことが示唆される。

今回、外来がん化学療法により患者の自宅や職場での全般的な QOL は低下した。外来において、がん化学療法を受ける患者の QOL は入院で受ける患者の QOL よりも良好であったという報告³²⁾がある一方、入院でがん化学療法を受ける患者の QOL は変化しなかったという報告³⁰⁾がある。外来がん化学療法による治療は、患者の自宅で家族による介助や介護を受けることができるため、身体的および精神的サポートを得られやすいことも考えられるが、自宅や職場において普段の活動を行わなければならないという状況も少なからず存在する。そのため、副作用が多く発現すると考えられる乳がんの外来がん化学療法は全体的に QOL を低下させるという結果が得られた。

本研究では、乳がん患者を対象にした初回の外来がん化学療法が QOL に与える影響を明らかにするため、がん化学療法施行後に発現した副作用の種類と QOL 変化の関連性について評価を行った。本研究により、乳がんの外来がん化学療法において、抗がん剤の副作用により全般的に QOL が低下し、特に食欲不振が QOL を大きく低下させることが明らかになった。本研究により得られた情報は、抗がん剤の副作用が自宅や職場での QOL に与える影響を把握する上で非常に有益かつ重要なデータとなりうる。

第2章 乳がん外来化学療法による副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響

第1節 緒言

乳がんは、地域がん登録全国推計によると女性の部位別がん罹患率において、日本第1位であり、その罹患率は年々増加している。また、乳がんの治療に用いられるがん化学療法は、多くの乳がん患者に実施されている治療法⁶⁾であり、最近では、がん化学療法の治療は入院から外来へと移行している。また、乳がん好発年齢は40歳から60歳であることから⁹⁾、外来がん化学療法は、居宅での生活や仕事を続けられるという長所がある一方、居宅での生活において起こりうる副作用の対処を十分に行えず、副作用が悪化する場合があるという短所もある。副作用の悪化は、抗がん剤用量の減量や抗がん剤治療自体の延期を余儀なくされることになり、臨床試験で得られた治療効果が期待できなくなることもある。そのため、副作用への適切な対処をする必要性があることから外来がん化学療法の副作用が日常生活に及ぼす影響を把握することは重要である。

病気を患うと労働生産性に影響を及ぼすことが指摘されており、アレルギー、関節痛、心臓病などの慢性疾患は労働生産性への影響が大きいと報告¹²⁾され、スギ花粉症では通常期の4分の3程度に労働生産性が低下するとの報告⁴¹⁾もある。同様に、がんを患うことが労働に影響を及ぼすこと、また、がん化学療法による副作用が少なからず日常生活に影響を及ぼし、さらには労働生産性を低下させることが考えられる。しかしながら本邦では、がん化学療法による副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響に関する報告はない。

そこで、本研究では、乳がん患者において外来がん化学療法の施行による副作

用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、初回の外来がん化学療法を施行する乳がん患者を対象にアンケート調査を行った。

第2節 方法

1. 調査対象および実施時期

2012年12月から2013年11月の期間に、岐阜市民病院外来化学療法センターにおいて、初めてがん化学療法が開始され、研究に同意を得られた乳がん患者48人を対象とした。自己記入によるアンケート方式により、がん化学療法1コース施行後に行った。

2. 調査項目

調査項目は、患者属性および副作用とした。患者属性は、アンケート調査票により、婚姻状態、同居人の有無と人数、現在の職業、診断前の職業、年収の調査を行った。また、電子カルテにより、年齢、性別、乳がんの進行度について stage 分類、PS、HER2、ER、PgR および治療レジメンを調査した。

副作用は、1コース施行後に、副作用と生活の質に関するアンケート用紙 (Figure 1) を使用し、副作用の内容と副作用が日常生活および労働に影響を及ぼした時間を調査した。

アンケート用紙 Q1 の質問では①倦怠感・疲れ、②吐き気・嘔吐、③下痢、④便秘、⑤めまい・ふらつき、⑥手足のしびれ・違和感、⑦その他の7項目について、各副作用の有無を調査した。また、副作用が有ると回答した場合は、Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) 調査票⁴²⁾に用いられている質問方法に準じて、日常生活に影響を及ぼした時間と労働に影響を及ぼした時間を調査し、併せて「医師の指示通りにきちんと薬を服用すればこの副作用を予防できたと思う。」と、「生活上の注意により副作用を予防できたと思う。」の質問から、薬剤師の関与により低減が期待できる広義の労働生産性への影響を調査した。

アンケート用紙 Q2 の質問では、複数の副作用が同時に起こっている場合も考慮して、Q1 の副作用全てを総合した内容で、日常生活に影響を及ぼした時間を①として全員に調査し、労働に影響を及ぼした時間を②として労働者のみに調査した。なお、現在の職業の質問項目において、パート、アルバイト、会社員、自営業、公務員、その他と回答した患者を労働者とし、労働者以外は家事従事者とした。

薬の副作用と生活の質に関するアンケート②

Q1. ここ数日間に、今回の治療であなた自身が感じた薬の副作用(①~⑦)の有無についてお答え下さい。それぞれ、「有」と答えた方のみ、枠線の中の質問にもお答え下さい。それぞれ一つの四角に(このように☑)印をつけ、下線部を記載して下さい。

① 倦怠感・疲れ

無

有

「有」と答えた方のみお答え下さい。

- ・ この副作用が原因でふだんの活動ができなかった1日あたりの時間数は
平均 _____ 時間である。
- ・ この副作用が原因で仕事ができなかった1日あたりの時間数は
平均 _____ 時間である。
- ・ 医師の指示通りにきちんと薬を服用すればこの副作用を予防できたと思う。
 はい いいえ 分からない 薬は処方されていない
- ・ 生活上の注意によりこの副作用を予防できたと思う。
 はい いいえ 分からない 生活上の指導を受けていない

Q2. ここ数日間に、今回の治療であなた自身が感じた薬の副作用すべてについて(Q1の副作用すべてを総合して)お答え下さい。①②については下線部を記載して下さい。

① 今回の治療による副作用が原因でふだんの活動ができなかった1日あたりの時間数は

平均 _____ 時間である。

② 今回の治療による副作用が原因で仕事ができなかった1日あたりの時間数は

平均 _____ 時間である。

Figure 1 Questionnaire for side effects and quality of life (excluding Q1 ②-⑦)

3. 労働生産性に影響した額の算出方法

労働生産性に影響した額の推定には医療・薬剤経済学で一般に使用されている手法である費用－便益分析⁴³⁾を用いた。費用－便益分析はアウトカムを全て金銭単位に置き換える手法であり、全ての健康結果を金銭価値として評価する分析方法である。

本来、労働生産性は労働者における生産性を意味し、主婦等の家事従事者においては労働生産性がないとされる⁴⁴⁾。本研究では、労働者における労働生産性と、家事従事者を含めた広義の労働生産性を評価した。

厚生労働省が公表している平成24年賃金構造基本統計調査より、産業計・企業規模計・標準労働者の年齢各歳別所定内給与額を月の所定内平均労働時間で除して労働者の時給を求めた。また、主婦等の家事従事者は家事労働が労働生産性に含まれないことが多く、労働者で用いた平成24年賃金構造基本統計調査には記載がない。しかし、交通死亡事故の損害賠償額算定においては、主婦等の家事従事者が死亡した場合、平均的就労可能年限に達するまでの遺失利益を算定し得ることは、ほぼ確定した考え方である⁴⁵⁾。そのため、家事労働が社会的に金銭的評価され、算出される交通死亡事故の損害賠償額算定手法を利用することにより、交通死亡事故における賠償額算出基準⁴⁵⁾に準じて全業種、全年齢の平均給与額を年収とし、労働者と同様に月の所定内平均労働時間で除して時給を算出した。

労働者については日常生活に影響を及ぼした時間および労働に影響を及ぼした時間の両方を調査しているが、労働に影響を及ぼした時間のみに時給を乗じて、労働生産性への影響とした。

$$\text{労働生産性への影響 (円)} = \text{労働に影響を及ぼした時間 (時間)} \times \text{時給 (円/時間)} \text{ [労働者]}$$

家事従事者については日常生活に影響を及ぼした時間のみを調査しているが、労働者での労働生産性への影響は労働への影響時間のみから算出しており、家事従事者の日常生活に影響を及ぼした時間から広義の労働生産性への影響を算出すると過大に評価することになる。そのため、家事従事者において日常生活への時間から広義の労働生産性を算出する際には補正を行った。労働者は、1日24時間より日本人の平均睡眠時間7時間⁴⁶⁾を引いて1日の労働時間と日常生活は17時間となり、17時間のうち平成24年賃金構造基本統計調査による1日の労働時間は7.8時間であるため、日常生活は9.2時間となる。労働者においては、睡眠時間以外の内訳は45.8%が労働時間、そして54.2%が日常生活となる。そのため家事従事者は日常生活に影響を及ぼした時間のうち45.8%の時間を費用の算出対象時間として、日常生活に影響を及ぼした時間に0.458を乗じてから時給を乗じて算出し、広義の労働生産性への影響とした。

$$\text{広義の労働生産性への影響（円）} = \text{日常生活に影響を及ぼした時間（時間）} \\ \times 0.458 \times \text{時給（円/時間）} \text{〔家事従事者〕}$$

4. 薬剤師の関与により低減が期待できる広義の労働生産性への影響

アンケート用紙 Q1 の質問①から⑦の各副作用の項目において、副作用が有ると回答し「医師の指示通りにきちんと薬を服用すればこの副作用を予防できたと思う。」と、「生活上の注意により副作用を予防できたと思う。」の質問にはいと回答した患者の広義の労働生産性を、労働生産性に影響した額の算出方法により算出し、薬剤師の関与により低減が期待できる広義の労働生産性への影響とした。

5. 倫理的配慮

岐阜市民病院の倫理委員会の承認（承認番号 128）および岐阜薬科大学の倫理委員会の承認（承認日 2012 年 11 月 13 日）を得た後、実施した。なお、対象患者に対し文章による十分な説明を行い、書面による同意を得て、調査を実施した。

第3節 結果

1. 患者属性

対象となった患者の背景を Table 6 に示す。患者は、全て女性であり、平均年齢は 59.6 歳であった。臨床背景は、PS は 0 が 91.7%、進行度は stage 2 が 41.7%、HER2 タンパク発現状況は +3 が 33.3%、ER 発現状況は陽性が 66.7%、PgR 発現状況は陽性が 50.0% とそれぞれ最も多かった。投与レジメンは EC (epirubicin/cyclophosphamide) が 35.4% と最も多かった。婚姻状態は、既婚が 81.3%、同居人は有りが 97.9%、自分を除く同居人人数は平均 2.4 人であった。教育は、高校卒業が 39.6%、現在の職業は、無職・専業主婦が 60.4%、診断前の職業は無職・専業主婦が 39.6% であり、それぞれ最も多かった。

Table 6 Patient attributes

	Mean ± Standard deviation
Age (year)	59.6 ± 12.2
	<i>n</i>
Stage	
1 / 2 / 3 / 4	17 / 20 / 5 / 6
PS	
0 / 1 / 2 / unknown	44 / 1 / 1 / 2
HER2	
0 / +1 / +2 / +3 / unknown	9 / 15 / 7 / 16 / 1
ER	
+ / ± / -	32 / 9 / 7
PgR	
+ / ± / -	24 / 14 / 10
Regimen	
EC (every 3w)	17
TC (every 3w)	5
3w-nabPTX (every 3w)	4
LPR (every 4w)	4
CMF (every 3w)	3
FUL (every 4w)	3
TRZ+nabPTX (every 3w)	3
3w-TRZ+CMF (every 3w)	3
TRZ (every 3w)	2
3w-TRZ+DOC (every 3w)	2
TRZ+nabPTX (every 3w)	2
Marital status	
Married / Unmarried	39 / 9
Cohabitants	
Yes / No	47 / 1
Current occupation	
Unemployed, housewife, student	29
Temporary employment, part-time employment	10
Company employee, self-employed	6
Public official	0
Other	3
Occupation before diagnosis	
Unemployed, housewife, student	19
Temporary employment, part-time employment	17
Company employee, self-employed	9
Public official	0
Other	3
Education	
Junior school graduate	13
High school graduate	19
Vocational school, junior college, technical school graduate	13
University graduate, postgraduate	3

PS: performance status, HER2: human epidermal growth factor receptor type 2, ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor, EC: epirubicin/cyclophosphamide, TC: docetaxel/cyclophosphamide, TRZ: trastuzumab, DOC: docetaxel, LPR: leuprorelin, FUL: fulvestrant, CMF: cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil, nabPTX: nab-paclitaxel, 3w: 3 weeks, 4w: 4 weeks.

2. 日常生活や労働に影響を及ぼした時間と労働生産性に影響した額

がん化学療法の副作用が労働者において、労働への影響時間の平均は 1.78 ± 2.91 時間であった。全ての患者において、日常生活に影響を及ぼした時間の平均は 3.63 ± 4.50 時間であった (Table 7)。

Table 7 Side effects affecting time

	Worker impact time (hours)	Impact time on everyday life (hours)
	Worker (n = 19)	All patients (n = 48)
Malaise	1.76±2.89	2.63±3.77
Peripheral sensory	0.87±2.47	0.87±3.14
Vertigo, flutter	0.20±0.44	0.52±1.76
Nausea, vomiting	1.08±1.96	0.44±1.38
Diarrhea	0±0	0.20±1.44
Constipation	0±0	0.08±0.57
Other	0.55±0.88	0.60±1.65
All side effects	1.78±2.91	3.63±4.50

Mean ± Standard deviation

労働生産性に影響した額の算出結果を Table 8 に示す。平成 24 年賃金構造基本統計調査から求められた労働者の平均時給は、1,215 円であった。交通死亡事故における賠償額算出基準から求められた家事従事者の時給は 1,724 円であった。

労働者における副作用全体による労働への影響、すなわち労働生産性の損失は 1 日あたり平均 $2,203 \pm 3,930$ 円であった。各項目別副作用の平均は 1 日あたり、高い順にそれぞれ、倦怠感・疲れは $1,416 \pm 2,918$ 円、手足のしびれ・違和感は $457 \pm 1,992$ 円、その他は $377 \pm 1,089$ 円、吐き気・嘔吐は $342 \pm 1,050$ 円、めまい・ふらつきは 118 ± 513 円、下痢と便秘は 0 円であった。

また、全ての患者において調査した副作用全体による広義の労働生産性への影響は 1 日あたり平均 $2,359 \pm 3,229$ 円であった。各項目別副作用の平均は 1 日あたり、それぞれ高い順に、倦怠感・疲れは $1,792 \pm 2,754$ 円、手足のしびれ・違和感

は $561 \pm 1,911$ 円、めまい・ふらつきは $427 \pm 1,412$ 円、その他は 281 ± 912 円、吐き気・嘔吐は 226 ± 813 円、下痢は $165 \pm 1,145$ 円、便秘は 66 ± 478 円であった。

Table 8 Side effects affecting work productivity

	Impact on work productivity (yen)		Impact on work productivity in a broad sense (yen)	
	<i>n</i>	Worker	<i>n</i>	All patients
Malaise	13	1,416±2,918	32	1,792±2,754
Peripheral sensory	8	457±1,992	15	561±1,911
Nausea,vomiting	6	342±1,050	10	226±813
Vertigo, flutter	5	118±513	12	427±1,412
Diarrhea	3	0±0	8	165±1,145
Constipation	3	0±0	22	66±478
Other	9	377±1,089	16	281±912
All side effects	19	2,203±3,930	48	2,359±3,229

Mean ± Standard deviation

3. 薬剤師の関与により低減が期待できる広義の労働生産性への影響

薬剤師の関与により低減が期待できる広義の労働生産性への影響の結果を Table 9 に示す。副作用が有りとは回答した患者のうち、「医師の指示通りにきちんと薬を服用すればこの副作用を予防できたと思う。」の質問に、はいと回答した割合は、その他を除くと、吐き気・嘔吐が 60.0% と最も多く、倦怠感・疲れが 28.1%、便秘が 27.3% の順となった。同じく、はいと回答した患者の広義の労働生産性への影響の平均は、1 日あたり、倦怠感・疲れが $1,545 \pm 2,389$ 円と最も高く、吐き気・嘔吐 534 ± 593 円の順となった。副作用が有りとは回答した患者のうち、「生活上の注意により副作用を予防できたと思う。」の質問に、はいと回答した割合は、吐き気・嘔吐が 30.0% と最も高く、便秘が 27.3%、倦怠感・疲れが 24.2% の順となった。同じく、はいと回答した患者の広義の労働生産性への影響の平均は、1 日あたり、倦怠感・疲れが $1,883 \pm 2,319$ 円と最も高く、吐き気・嘔吐 $1,827 \pm 1,166$ 円の順となった。

Table 9 Work productivity in a broad sense that can be reduced by the involvement of pharmacists

	I think that I could prevent this side effect by taking medicine properly according to the doctor's instruction		I think I was able to prevent this side effect by the attention to life	
	Number of respondents "Yes" Number of patients (%)	Impact on work productivity in a broad sense (yen)	Number of respondents "Yes" Number of patients (%)	Impact on work productivity in a broad sense (yen)
Malaise	9 (28.1)	1,545±2,389	8 (24.2)	1,883±2,319
Nausea,vomiting	6 (60.0)	534±593	3 (30.0)	1,827±1,166
Diarhea	0 (0)	-	0 (0)	-
Constipation	6 (27.3)	0±0	6 (27.3)	0±0
Vertigo, flutter	1 (8.3)	0±0	1 (8.3)	0±0
Peripheral sensory	1 (6.7)	0±0	1 (6.7)	0±0
Other	3 (18.8)	1,492±2,584	2 (12.5)	2,238±3,164

Mean±Standard deviation

第4節 考 察

欧米諸国において、新たな治療技術、治療薬の臨床導入は当局により従来の標準的な治療と比較し、有効性のみを評価するのではなく、限られた医療資源を有効に使用するため、費用対効果が十分検討される⁴⁷⁾。この費用対効果を検討する際は、多くの国では国民の生産性の損失も含めて検討されており、国によってはその損失を含めた結果を当局が要求している場合⁴⁸⁾もある。しかし、日本においては、国民の生産性の損失を考慮にいれた報告はない。生産性は一般に、生産活動における生産寄与度と定義される⁴⁴⁾。経済学では専業主婦等の家事従事者は生産性がない⁴⁹⁾とされているため、今回の研究では労働生産性への影響した額を算出するにあたり、専業主婦等が交通死亡事故にあった際の賠償額算出基準を用いることにより、生産性損失の算出を行った。アンケート調査で得られた平均年収の中央値と、平成24年賃金構造基本統計調査の年収を比較したところ標準偏差内に結果が収まっていたため、アンケート用紙で調査した年収と平成24年賃金構造基本統計調査の年収は大きく変わらなかった。

本研究では、初めて外来がん化学療法が行われる乳がん患者に対して、アンケート調査をもとにがん化学療法1コース施行による副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響を評価した。

今回の結果から、がん化学療法による副作用が広義の労働生産性へ及ぼす影響が大きい副作用は、倦怠感・疲れ、しびれ、および吐き気・嘔吐であった。これら副作用の中で吐き気・嘔吐は、がん化学療法による吐き気・嘔吐に対する支持療法の対策⁵⁰⁾が開発されているため、全ての患者にガイドラインに準拠した制吐剤の適正処方が行われた。それにもかかわらず、吐き気・嘔吐の副作用が広義の労働生産性に大きく影響した要因として、主に処方された薬剤の服用ができてい

ないことが考えられる。これは、副作用調査のアンケートにおいて、各項目の副作用が有ると回答した場合は、「医師の指示通りにきちんと薬を服用すればこの副作用を予防できたと思う。」の質問にも回答するが、吐き気・嘔吐が有ると回答した患者のうち60%がはいと回答している。すなわち、吐き気・嘔吐の副作用が有る患者のうち60%が薬の服用ができていなかった可能性がある。これらの薬を服用できていない患者に薬剤師が服薬指導などに関与することにより、副作用の低減が期待できる広義の労働生産性は、倦怠感・疲れは1,545円/日、吐き気・嘔吐は534円/日であった。指示通りにきちんと薬が服用できたと仮定すると、制吐剤においては50.8%の有効率、末梢神経障害に対しては約30%の有効率であるとの報告⁵⁰⁻⁵²⁾があり、これら無作為化比較試験の結果から有効率が最低でも30%以上であることを考慮すると、それぞれ倦怠感・疲れで464円/日、吐き気・嘔吐で160円/日の広義の労働生産性の損失が低減すると試算できる。また、「生活上の注意により副作用を予防できたと思う。」の質問に対し、はいと回答した患者へ生活上の注意等を指導することで副作用が起こらなかったと仮定すると広義の労働生産性への影響の平均である、倦怠感・疲れが1,883円/日、吐き気・嘔吐が1,827円/日低減すると試算できる。これらは、薬を服用することで副作用を予防できる部分、がん化学療法特有の副作用症状に対して生活上の注意や対応策を行うことで副作用を予防できる部分があると考えられるが、がん化学療法を受けた患者がその重要性や必要性を十分理解できずに副作用に影響を及ぼした可能性がある。つまり、外来にて薬剤師が副作用とその対応策や、処方された薬剤を指示通り使用することの重要性や必要性をしっかりと患者に指導し実践してもらうことで、これら副作用による日常生活に影響を及ぼした時間や、労働生産性への影響を低減あるいは回避できる可能性が示唆される。

今回の研究では、初回の化学療法施行患者を対象として副作用を調査したため、

主に急性期の副作用症状についての結果だけを用いた分析となったが、化学療法による治療は1コースで終了することは少なく、化学療法は繰り返し行うことで過去の治療成績と同様の治療効果が期待される。そのため治療が継続してコース数が増えると、慢性期の副作用が出現することや急性期の副作用消失が遅延することも考えられる。また、今回は薬剤師の面談による介入がなされていないため、薬剤師による副作用モニタリングに基づく支持療法の提案や、副作用症状に対する生活上の注意に関する指導などの副作用を低減させる要因がなかったため、患者は副作用の対応が十分にできず副作用が発現あるいは悪化した可能性もある。

本研究では、乳がん患者を対象にした初回の外来がん化学療法による副作用が、日常生活および労働生産性に及ぼす影響を明らかにするため、アンケート調査を行った。本研究により、乳がんの外来がん化学療法では、日常生活に影響を及ぼし労働生産性を低下させることが明らかになった。さらに、薬剤師が外来がん化学療法を受ける乳がん患者に対して服薬指導を行い、服薬アドヒアランスを向上させ、また、副作用に関する生活上の注意点を説明し副作用を予防することにより、結果として副作用による労働生産性への影響を減少させる可能性があることも明らかとなった。

第3章 乳がん外来化学療法における薬剤師面談が副作用関連 QOL に及ぼす影響

第1節 緒言

がん化学療法は、抗がん剤による副作用の影響を伴うことが多く⁵³⁾、副作用が現れる時期は、抗がん剤の種類によりがん化学療法の初期段階で副作用が発生する場合もある。がん化学療法を受けている外来患者が経験する副作用は、入院中のがん化学療法とは異なり、居宅での生活や仕事に直接影響を与え、患者の QOL に変化をもたらす⁵⁴⁾ことから、外来がん化学療法を受けている患者の QOL を把握することは重要である。そのため、乳がん患者を対象として、診断から手術、治療などの多くの場面において、QOL の測定が行われている⁵⁵⁻⁶⁰⁾。外来でがん化学療法を受けている患者は、入院でがん化学療法を受けている患者と比べて QOL が高いとの報告がある¹⁸⁾。しかし、外来がん化学療法では、通院日を除いた多くの時間、医療機関と距離を置くため、患者は自身に起こる副作用に対して自分自身で判断し対処する必要がある。また、副作用に対して正しく対処を行わないと、副作用が悪化する危険性がある。そのため、外来がん化学療法を開始する前は、医療スタッフから患者に対し、がん化学療法の詳細について十分な説明を提供する必要があり、患者はこれらの説明を受けることにより、がん化学療法の副作用や副作用への対処に関する重要な情報を得ることができる。また、外来がん化学療法の開始後は、医療スタッフが、患者の副作用を把握し副作用への対処が適切であるのか確認する必要がある。このような患者への面談・指導は、副作用の影響を最小限に抑えるとの報告がある⁶¹⁾。さらに、外来がん化学療法の開始後に居宅で発生した副作用を正確に評価することは、その後の治療において抗がん剤の

用量調整や、適切な支持療法を提供するうえで非常に重要となる⁶²⁾。主治医だけでは、患者への十分な説明や指導、そして患者の副作用管理を行うことは困難である。そのため、これらの説明や指導、そして副作用管理は診療サポート行為として、薬剤師をはじめとした医療スタッフが補助的に行っている。このような診療サポート行為の提供は、十分な説明と指導により患者の副作用を最小限に抑えることができ、主治医の説明、指導および副作用管理に費やす時間を短縮することができる。診療サポート行為の提供は患者と主治医双方に利点となる。

さまざまな疾患領域において、外来患者に対する薬剤師による介入の評価が多数行われており、がん領域では経口抗がん剤の適正使用⁶³⁾、制吐剤の費用改善^{64,65)}、レジメン管理による費用回避⁶⁶⁾、患者の心理的負担軽減⁶⁷⁾、処方適正化による副作用の減少⁶⁸⁾、および支持療法の管理⁶⁹⁾などの報告がある。

外来がん化学療法における薬剤師による介入の効果⁶³⁻⁶⁹⁾、および様々な状況における乳がん患者の QOL 評価⁵⁵⁻⁶⁰⁾については、それぞれ多数の報告がある。しかしながら、薬剤師による介入と患者 QOL の関連性を調べた報告はない。

そこで、本研究では、薬剤師面談が乳がん外来化学療法を受けている患者の副作用関連 QOL に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、がん化学療法の影響が大きく反映する初回の外来がん化学療法を施行する乳がん患者を対象に QOL アンケート調査を行った。

第2節 方法

1. 調査対象および実施時期

2013年12月から2015年11月までの期間に、岐阜市民病院において初回の外来がん化学療法を施行した乳がん患者39人を対象とした。ホルモン療法を受けた患者、経口抗がん剤治療または放射線療法のみを受けた患者は除外した。全ての患者は、乳がん患者の化学療法治療ガイドラインに準拠した適切な支持療法が施行された。

外来がん化学療法の1コース目、2コース目および3コース目の開始直前（各コースの第1日目）に、自己記入式のアンケート調査を実施した。

2. 調査項目

調査項目は、患者属性、QOL、および副作用とした。患者属性は年齢、性別、乳がん進行のstage分類、PS、HER2、ER、PgR、化学療法の目的（補助療法、術前補助療法）、治療レジメン、婚姻状態、および同居人を調査した。QOLはQOL-ACD改訂第2版¹⁷⁾を用いて評価した。

副作用は、外来がん化学療法センターの専門看護師が、外来がん化学療法1コース前、2コース前、3コース前の状況を、有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCOG版（CTC-AE v4.0）³⁷⁾のgrade分類に基づき評価した。Grade 1未満を副作用なし、grade 1以上を副作用ありとした。

3. 割り付け

本研究の進行中に、病院は外来がん化学療法患者に対して薬剤師面談を提供する方針となった。そのため薬剤師面談開始前に参加した患者19人は、遡及的に非

介入群に割り当て、この新しい方針により薬剤師個別面談を受けた患者 20 人は遡及的に介入群に割り当てた。

4. 薬剤師面談

薬剤師面談は、介入群のみに行われ、非介入群には行われていない。薬剤師は、患者が外来がん化学療法を施行する日の医師診察前に、各患者に個別の薬剤師面談を提供した。薬剤師は患者の状態と理解度に応じて面談を行ったが、以下の説明および指導は全ての患者に共通して行った。1 コース前の面談では予想される副作用への対応方法、および支持療法に使用される処方薬の使用方法、2 コース前および3 コース前の面談では、副作用の発生状況を把握した後、副作用への対応方法を指導し、対処薬の使用が適切な場合は主治医に処方提案を行った。医師診察前に個別面談を行った薬剤師は、がん患者薬物療法の患者対応に関する十分な実績がある薬剤師が対応した。

5. 解析および統計処理

1 コース前、2 コース前および3 コース前の QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点を、非介入群と介入群の間で比較した。

QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変化（1 コース前→2 コース前、1 コース→3 コース前）を、非介入群と介入群の間で比較した。

両群における個々の副作用の発生に従って層別化し、各副作用発現患者における QOL-ACD 総合得点と下位尺度得点の変化（1 コース前→2 コース前、1 コース→3 コース前）を、非介入群と介入群の間で比較した。

患者属性は Fisher's exact test を用いた。QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点は Mann-Whitney's U-test を用いた。QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変

化（1コース前→2コース前、1コース→3コース前）は Wilcoxon signed-rank test を用いた。

統計学的検討には統計解析ソフトウェア IBM SPSS 22 を用いた。なお、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

岐阜市民病院の倫理委員会の承認（承認番号 186）を得た後、実施した。なお、対象患者に対し文章による十分な説明を行い、書面による同意を得て、調査を実施した。

第3節 結果

1. 患者属性

患者属性を Table 10 に示す。介入群には両側乳がんの患者が 1 人含まれ、stage 分類、HER2 発現状況、ER、および PgR は、両側それぞれの状態を表記した。全ての患者は女性であり、平均年齢は非介入群 53.3 歳、介入群 56.3 歳であった。各項目で最も多いものは、PS は両群で全ての患者が 0、乳がん進行の stage 分類は両群で stage2 (非介入群, 42.1% ; 介入群, 55.0%)、HER2 発現状況は両群で+1 (非介入群, 47.4% ; 介入群, 61.9%)、ER は両群で陽性 (非介入群, 78.9% ; 介入群, 71.4%)、PgR は両群で陽性 (非介入群, 52.6% ; 介入群, 52.4%) であった。化学療法の目的は、非介入群で術前補助療法が 57.9%、介入群で術後補助療法が 60.0% で多かった。治療レジメンは Anthracyclines が最も多かった (非介入群, 57.9% ; 介入群, 70.0%)。婚姻状況は、両群で結婚している (非介入群, 68.4% ; 介入群, 80.0%)、同居人は両群で同居人あり (非介入群, 100% ; 介入群, 95.0%) が最も多かった。患者属性では全ての項目において、非介入群と介入群の間に有意な差はなかった。

Table 10 Patient attributes

Item		Non Intervention	Intervention	<i>P</i>
Age (year)	Mean ± Standard deviation	53.3±11.1	56.3±9.0	0.313
Gender	Female / Male	19 / 0	20 / 0	1.000
Stage	1 / 2 / 3 / 4	3 / 8 / 5 / 3	8 / 11 / 2 / 0	0.238
PS	0 / 1 / 2	19 / 0 / 0	20 / 0 / 0	1.000
HER2	0 / +1 / +2 / +3	1 / 9 / 6 / 3	1 / 13 / 2 / 5	0.213
ER	+ / ± / -	15 / 2 / 2	15 / 4 / 2	0.223
PgR	+ / ± / -	10 / 4 / 5	11 / 5 / 5	0.223
Purpose of chemotherapy	Neoadjuvant / Adjuvant	11 / 8	8 / 12	0.343
Regimen	Anthracyclines (EC / FEC)	11 (11 / 0)	14 (11 / 3)	0.110
	Taxanes (TC / nabPTX / PTX+BV)	5 (3 / 1 / 1)	6 (6 / 0 / 0)	
	Others (CMF)	3 (3)	0 (0)	
Marital status	Married / Unmarried	13 / 6	16 / 4	0.480
Cohabitants	Yes / No	19 / 0	19 / 1	1.000

Fisher's exact test , PS: performance status, HER2: human epidermal growth factor receptor type 2, ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor, EC: epirubicin/cyclophosphamide, FEC: fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, TC: docetaxel/cyclophosphamide, nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel, PTX: paclitaxel, BV: Bevacizumab CMF: cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil

2. 副作用の発生

いずれのコースにおいても grade 4 の副作用は認めなかった。1 コース前は、grade 2 および grade 3 の副作用は認められなかった。2 コース前に半数以上の患者に発生した副作用として、非介入群では悪心 (52.7%)、両群では倦怠感 (非介入群, 63.2%、50.0%)、食欲不振 (非介入群, 52.6% ; 介入群, 55.0%)、および脱毛症 (非介入群, 89.5% ; 介入群, 95.0%) を認めた。3 コース前に半数以上の患者に発生した副作用として、介入群では便秘 (90.0%)、両群では倦怠感 (非介入群, 63.2% ; 介入群, 55.0%)、食欲不振 (非介入群, 63.2% ; 介入群, 50.0%)、脱毛症 (非介入群, 100% ; 介入群, 95.0%)、および爪隆起 (非介入群, 57.9% ; 介入群, 65.0%) であった。全てのコースで非介入群、介入群において有意な差はなかった。

3. QOL 評価

QOL-ACD の結果および変化を Table 11 に示す。1 コース前、2 コース前および 3 コース前の QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、いずれも有意な差は認められなかった。

QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変化 (1 コース前→2 コース前) を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、下位尺度得点の変化において、両群とも活動性が有意に減少し (非介入群, 3.53 ± 5.33 , $P = 0.011$; 介入群, 3.05 ± 3.41 , $P = 0.003$)、介入群では身体状況が有意に減少し (1.75 ± 2.85 , $P = 0.017$)、社会的関係は両群で有意に増加した (非介入群, -2.15 ± 2.97 , $P = 0.009$; 介入群, -3.50 ± 4.50 , $P = 0.003$)。

QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変化 (1 コース前→3 コース前) を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、下位尺度得点の変化において、両群とも活動性が有意に減少し (非介入群, 2.42 ± 4.36 , $P = 0.021$; 介入群, 3.25 ± 3.61 ,

$P = 0.002$)、介入群では身体状況が有意に減少し (1.70 ± 3.15 ; $P = 0.027$)、社会的関係は両群で有意に増加した (非介入群, -1.84 ± 3.11 , $P = 0.023$; 介入群, -2.55 ± 4.42 ; $P = 0.025$)。

Table 11 Comparison of the QOL-ACD total score and mean score for each subscale before each course in both groups

	Group	n	Before 1st course		Before 2nd course		Before 3rd course		The difference between 1st course			
			(A)	P	(B)	P	(C)	P	(B) - (A)	P	(C) - (A)	P
Total score												
	Non Intervention	19	88.16 ± 13.40	0.396	84.58 ± 16.43	0.380	85.26 ± 15.17	0.569	-3.58 ± 10.73	0.163	-2.90 ± 7.49	0.087
	Intervention	20	91.55 ± 9.69		89.60 ± 11.45		88.45 ± 10.85		-1.95 ± 8.22	0.302	-3.10 ± 7.53	0.100
Mean score of subscales												
Activity												
	Non Intervention	19	4.61 ± 0.66	0.607	4.03 ± 0.96	0.351	4.21 ± 0.77	0.879	-3.53 ± 5.33	0.011 *	-2.42 ± 4.36	0.021 *
	Intervention	20	4.80 ± 0.57		4.29 ± 0.76		4.26 ± 0.69		-3.05 ± 3.41	0.003 *	-3.25 ± 3.61	0.002 *
Physical condition												
	Non Intervention	19	4.33 ± 0.69	0.857	4.03 ± 0.79	0.879	4.07 ± 0.74	0.792	-1.84 ± 4.40	0.066	-1.58 ± 3.15	0.086
	Intervention	20	4.43 ± 0.50		4.14 ± 0.50		4.15 ± 0.49		-1.75 ± 2.85	0.017 *	-1.70 ± 3.15	0.027 *
Psychological condition												
	Non Intervention	19	3.94 ± 0.67	0.647	3.81 ± 0.83	0.607	3.75 ± 0.87	0.647	-0.63 ± 2.48	0.466	-0.95 ± 2.76	0.267
	Intervention	20	4.05 ± 0.64		3.92 ± 0.77		3.89 ± 0.63		-0.65 ± 3.57	0.568	-0.80 ± 3.29	0.362
Social relationships												
	Non Intervention	19	2.32 ± 0.91	0.496	2.75 ± 0.73	0.057	2.68 ± 0.71	0.184	2.16 ± 2.97	0.009 *	1.84 ± 3.11	0.023 *
	Intervention	20	2.45 ± 0.83		3.15 ± 0.62		2.96 ± 0.69		3.50 ± 4.50	0.003 *	2.55 ± 4.42	0.025 *

Mann-Whitney's U-test : Comparison of both groups in each course, Wilcoxon signed-rank test : Comparison of scores within group, * $P < 0.05$, mean±standard deviation

4. QOL と副作用発現との関係

両群における個々の副作用の発生に従って層別化し、各副作用発現患者における QOL-ACD 総合得点と下位尺度得点の変化 (1 コース前→2 コース前) を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、倦怠感の副作用を生じた患者では下位尺度得点の社会性において、介入群の増加が有意に大きかった (非介入群, 0.50 ± 0.66 ; 介入群, 1.24 ± 0.85 , $P = 0.043$)。 (Table 12)

Table 12 Difference of the QOL-ACD total score and mean score for each subscale before 1st and 2nd course in patients with adverse events of both groups

Adverse event	Group	n	Total score		Subscale							
			Mean	P	Activity	Physical condition	Psychological condition	Social relationships				
Constipation	Non Intervention	8	-10.13 ± 13.10	0.481	-1.15 ± 1.01	0.277	-0.73 ± 0.58	0.321	-0.50 ± 0.55	0.606	0.73 ± 0.63	0.200
	Intervention	9	-5.00 ± 7.09		-0.56 ± 0.54		-0.39 ± 0.37		-0.29 ± 0.90		0.36 ± 0.42	
Nausea	Non Intervention	10	-5.50 ± 10.78	0.875	-0.72 ± 0.82	1.000	-0.45 ± 0.73	0.313	-0.28 ± 0.51	1.000	0.50 ± 0.65	0.263
	Intervention	6	-3.50 ± 11.57		-0.78 ± 0.75		-0.33 ± 0.26		-0.30 ± 1.02		1.00 ± 0.89	
Oral pain	Non Intervention	9	-3.44 ± 7.96	0.408	-0.57 ± 0.69	0.351	-0.31 ± 0.68	0.758	-0.22 ± 0.39	0.918	0.49 ± 0.67	1.000
	Intervention	7	-6.14 ± 7.82		-0.83 ± 0.54		-0.26 ± 0.53		-0.26 ± 0.70		0.40 ± 0.74	
Vomiting	Non Intervention	5	-7.40 ± 7.67	0.571	-0.60 ± 0.91	1.000	-0.80 ± 0.22	0.190	-0.36 ± 0.41	0.571	0.36 ± 0.61	0.095
	Intervention	2	1.50 ± 13.44		-0.67 ± 0.94		-0.42 ± 0.35		-0.10 ± 0.14		2.00 ± 0.85	
Fever	Non Intervention	4	3.00 ± 2.94	0.114	-0.08 ± 0.10	0.257	-0.25 ± 0.17	0.352	0.20 ± 0.23	0.476	0.80 ± 0.67	0.476
	Intervention	6	-2.67 ± 5.43		-0.50 ± 0.45		-0.56 ± 0.43		-0.03 ± 0.69		0.63 ± 0.46	
Malaise	Non Intervention	12	-7.83 ± 10.90	0.069	-0.86 ± 0.95	0.254	-0.67 ± 0.54	0.159	-0.30 ± 0.54	0.203	0.50 ± 0.66	0.043 *
	Intervention	10	2.10 ± 7.97		-0.43 ± 0.64		-0.33 ± 0.41		0.10 ± 0.63		1.24 ± 0.85	
Anorexia	Non Intervention	10	-8.30 ± 12.00	0.152	-0.95 ± 1.01	0.152	-0.63 ± 0.83	0.099	-0.40 ± 0.52	0.099	0.58 ± 0.69	0.468
	Intervention	11	0.18 ± 7.31		-0.45 ± 0.63		-0.30 ± 0.45		0.11 ± 0.64		0.85 ± 0.82	
Peripheral sensory neuropathy	Non Intervention	3	-5.33 ± 17.01	0.571	-0.72 ± 1.39	0.571	-0.22 ± 1.07	1.000	-0.47 ± 0.58	0.571	0.40 ± 0.20	0.250
	Intervention	5	-2.80 ± 6.98		-0.53 ± 0.40		-0.40 ± 0.52		-0.20 ± 0.60		0.68 ± 1.01	
Alopecia	Non Intervention	17	-4.71 ± 10.42	0.876	-0.74 ± 0.81	0.616	-0.34 ± 0.68	0.925	-0.15 ± 0.52	0.851	0.47 ± 0.62	0.573
	Intervention	19	-2.47 ± 8.09		-0.54 ± 0.57		-0.32 ± 0.47		-0.12 ± 0.73		0.65 ± 0.90	
Nail ridging	Non Intervention	3	-6.67 ± 10.02	0.629	-0.67 ± 1.01	0.857	-0.61 ± 0.35	1.000	-0.33 ± 0.42	0.229	0.53 ± 0.61	0.400
	Intervention	4	-0.75 ± 5.74		-0.63 ± 0.44		-0.29 ± 0.90		0.05 ± 0.34		0.85 ± 0.25	
Skin disorder	Non Intervention	9	-6.78 ± 10.27	0.606	-0.81 ± 0.83	0.606	-0.46 ± 0.41	0.815	-0.31 ± 0.53	0.743	0.47 ± 0.63	0.321
	Intervention	8	-2.38 ± 10.32		-0.58 ± 0.73		-0.29 ± 0.60		-0.25 ± 0.67		0.83 ± 1.05	

Mann-Whitney's U-test, mean±standard deviation, * $P < 0.05$

両群における個々の副作用の発生に従って層別化し、各副作用発現患者における QOL-ACD 総合得点と下位尺度得点の変化（1 コース前→3 コース前）を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、下位尺度の社会的関係において、悪心の副作用を生じた患者では、介入群の増加が有意に大きかった（非介入群, -0.46 ± 0.67 ; 介入群, 0.60 ± 0.20 , $P = 0.017$ ）。（Table 13）

Table 13 Difference of the QOL-ACD total score and mean score for each subscale before 1st and 3rd course in patients with adverse events of both groups

Adverse event	Group	n	Total score		Subscale							
				P	Activity	P	Physical condition	P	Psychological condition	P	Social relationships	P
Constipation	Non Intervention	9	-2.11 ± 5.58	0.604	-0.30 ± 0.52	0.447	-0.28 ± 0.57	0.905	-0.26 ± 0.54	0.604	0.51 ± 0.76	0.661
	Intervention	10	-3.60 ± 7.43		-0.47 ± 0.55		-0.18 ± 0.40		-0.26 ± 0.74		0.30 ± 0.65	
Nausea	Non Intervention	7	-5.43 ± 10.97	0.117	-0.55 ± 0.74	1.000	-0.52 ± 0.68	0.183	-0.46 ± 0.67	0.017 *	0.60 ± 0.52	0.383
	Intervention	3	5.33 ± 3.51		-0.56 ± 0.69		0.11 ± 0.25		0.60 ± 0.20		0.93 ± 0.31	
Oral pain	Non Intervention	6	-5.50 ± 7.04	0.776	-0.58 ± 0.57	0.689	-0.39 ± 0.75	0.529	-0.50 ± 0.70	0.689	0.47 ± 0.74	0.529
	Intervention	9	-6.00 ± 9.17		-0.80 ± 0.72		-0.44 ± 0.35		-0.36 ± 0.83		0.62 ± 0.54	
Vomiting	Non Intervention	3	-8.00 ± 9.64	0.500	-0.11 ± 0.25	0.500	-0.94 ± 0.67	0.500	-0.73 ± 0.81	0.500	0.33 ± 0.58	1.000
	Intervention	1	5.00 ± 0		-0.33 ± 0		0.33 ± 0		0.40 ± 0		0.60 ± 0	
Fever	Non Intervention	1	1.00 ± 0	1.000	-0.50 ± 0	1.000	-0.17 ± 0	0.500	-0.20 ± 0	1.000	1.20 ± 0	0.500
	Intervention	3	-3.67 ± 13.58		-0.67 ± 1.15		-0.56 ± 0.42		-0.47 ± 0.92		1.07 ± 0.12	
Malaise	Non Intervention	12	-4.42 ± 7.81	0.413	-0.64 ± 0.67	0.928	-0.25 ± 0.56	0.487	-0.28 ± 0.55	0.069	0.42 ± 0.73	0.786
	Intervention	11	-1.45 ± 7.48		-0.65 ± 0.65		-0.17 ± 0.67		0.11 ± 0.58		0.55 ± 0.97	
Anorexia	Non Intervention	12	-4.67 ± 8.37	0.582	-0.67 ± 0.64	0.674	-0.38 ± 0.62	0.539	-0.30 ± 0.62	0.180	0.57 ± 0.64	0.923
	Intervention	10	-2.10 ± 7.43		-0.58 ± 0.67		-0.25 ± 0.69		-0.02 ± 0.70		0.52 ± 1.02	
Peripheral senso	Non Intervention	4	-2.00 ± 3.46	1.000	-0.75 ± 0.52	0.343	0.00 ± 0.30	0.343	-0.15 ± 0.62	0.686	0.60 ± 0.95	0.686
	Intervention	4	-5.00 ± 10.39		-0.29 ± 0.72		-0.25 ± 0.40		-0.45 ± 0.85		0.10 ± 0.62	
Alopecia	Non Intervention	19	-2.89 ± 7.49	0.603	-0.40 ± 0.73	0.452	-0.26 ± 0.53	0.665	-0.19 ± 0.55	0.525	0.37 ± 0.62	0.563
	Intervention	19	-3.37 ± 7.63		-0.57 ± 0.60		-0.31 ± 0.53		-0.14 ± 0.67		0.51 ± 0.91	
Nail ridging	Non Intervention	11	-2.45 ± 7.57	0.494	-0.55 ± 0.69	0.392	-0.12 ± 0.36	0.303	-0.11 ± 0.40	0.733	0.38 ± 0.62	0.303
	Intervention	13	-4.00 ± 8.02		-0.72 ± 0.63		-0.37 ± 0.59		-0.25 ± 0.70		0.77 ± 0.83	
Skin disorder	Non Intervention	8	-3.50 ± 8.00	0.442	-0.65 ± 0.76	0.382	-0.29 ± 0.50	1.000	-0.25 ± 0.49	0.234	0.70 ± 0.58	0.645
	Intervention	8	-4.75 ± 7.13		-0.83 ± 0.62		-0.38 ± 0.74		0.03 ± 0.59		0.45 ± 1.09	

Mann-Whitney's U-test, mean±standard deviation, * P < 0.05

第4節 考 察

本研究では、外来がん化学療法を受けている乳がん患者の副作用関連 QOL に対する薬剤師面談の影響を明らかとするために、QOL-ACD アンケート調査および治療によって引き起こされる副作用の調査を行った。これにより、外来がん化学療法による副作用が QOL 全体に及ぼす影響だけでなく、副作用の種別ごとに各副作用が QOL に及ぼす影響について評価を行った。本研究に参加した患者の背景は、日本乳がん学会の疫学報告と同様であったため、より広い患者集団を適切に反映していた。また、非介入群と介入群は研究期間の前後での割り付けであったが、両群間に統計的な差を認めなかったため、両群は患者背景に差がない集団であった。

活動性の QOL-ACD 下位尺度得点では、両群において、外来がん化学療法開始後に QOL の有意な減少を認めたが、QOL-ACD 総合得点の有意な減少は認めなかった。QOL-ACD 下位尺度得点の有意な減少は、外来がん化学療法の副作用が活動性、身体状況、精神・心理状態および社会性で構成される QOL 全体に影響を及ぼすのではなく、患者の活動性に対する影響が特に大きく、抗がん剤によって引き起こされる副作用は、家庭や職場における個々の QOL 低下に影響を及ぼす。一方、社会性に関する QOL-ACD 下位尺度得点は増加した。社会性の下位尺度得点は、不安や家族、そして友人との関係性に関する項目を含んでいる。ほとんどの患者は家族と一緒に暮らしていたため、日常生活において家族の支援を受けることで QOL の社会的側面が改善したと考えられる。

副作用が生じた患者の QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変化（1 コース前→2 コース前）を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、倦怠感の副作用を生じた患者では下位尺度得点の社会性において、介入群の増加が有意に大き

かった。倦怠感は、がん化学療法を受けた患者では一般的であり、それは患者と介護者の両方にとってかなりの有害な身体的および心理社会的影響を引き起こす⁷⁰⁾。また、がん化学療法による倦怠感、患者の QOL と強い因果関係を持っている⁷¹⁾ため、本研究の結果と一致する。倦怠感における社会性の下位尺度得点は、2 コース前の介入群よりも非介入群のほうが低かった。がんの化学療法によって引き起こされる倦怠感、倦怠感の評価、心理的支援の提供、そしてセルフケアについて患者指導を行うことができるため、医療者の積極的な介入により倦怠感を減らすことができる。これらの介入は、患者が倦怠感のある生活に適応することが可能になり、患者の心理的および感情的幸福と病気や治療への対処能力を向上させる⁷²⁾ため、主治医や看護師が行った患者指導に加え、薬剤師も個別面談を通じて患者指導に参加したことにより、非介入群と比較して介入群での下位尺度得点が高かったと考えられる。

同様に、QOL-ACD 総合得点および下位尺度得点の変化（1 コース前→3 コース前）を、非介入群と介入群の間で比較した結果は、悪心を生じた患者では下位尺度得点の精神・心理状態において、介入群の増加が有意に大きかった。2 コース前では、両群において下位尺度得点の減少を認めており、これは悪心が他の副作用より QOL の低下が大きいとの報告⁷³⁾と同様であった。介入群では、がん化学療法開始後の個別面談にて、薬剤師が患者から副作用の発現状況を聞き出した後に、事象分析に基づく支持療法を主治医に提案した。副作用の発現は患者によって大きく異なるため、1 コース目は一般的な支持療法を施行するが、2 コース目は、1 コース目で発現した副作用に基づき個別に調整された支持療法を行った。これにより、2 コース目で発現した副作用に対して個別に調整された支持療法が有効であれば、副作用が軽減または消失する。悪心は、支持療法のためのガイドラインが整備され、根拠に基づく提案が容易であり、また、薬剤師は薬の専門家であ

るため、各薬剤の特徴と動態を詳細に理解している。そのため、薬剤師が薬剤師面談に関わり、正確に患者の副作用を把握することで、各患者に適切な薬剤が処方され悪心の副作用が改善し、介入群の QOL 改善をもたらしたと考えられる。

本研究により、乳がん外来化学療法患者に対し薬剤師面談を行うことで、倦怠感と悪心が生じた患者の QOL を改善させることを明らかとした。がん化学療法により QOL は全体的に低下するが、QOL を部分的に改善させる手段として、本研究結果は外来がん化学療法を行う患者にとって非常に有用であると考えられる。

第4章 乳がん外来化学療法患者における薬剤師面談の 費用効用分析

第1節 緒言

乳がんのがん化学療法に関連した重篤な副作用は、大規模臨床試験で報告されたものよりも頻度が高く、承認時よりも多くの患者の苦痛をもたらすという報告がある⁷⁴⁾。患者は、複雑な化学療法レジメン、潜在的な副作用、そしてこれらの副作用にどう対処するかを理解しなければいけないという課題に直面する。乳がんの化学療法の多くは外来で行われる⁷⁵⁾。外来がん化学療法では患者の仕事や生活習慣を妨げることが少ないという利点があるが、入院がん化学療法と異なり、外来がん化学療法を施行する日以外は医療者との接点が少なく、がん化学療法に関する相談や質問が困難となる欠点がある。したがって、患者は副作用への対処や支持療法を自分自身で適切に管理、使用する必要がある。患者が支持療法薬の適切な使用により副作用をより少なくできると理解することは、患者と医療者が一致した関係を築くための基本となる。このような背景を考慮すると、医療者が患者に対する化学療法開始前の説明を充実させ、化学療法開始後の患者状態を把握することは極めて重要である⁶¹⁾。

近年、薬剤師は、がん化学療法による副作用の説明と監視、副作用対処薬の考案と提案、および支持療法薬の説明を行い、外来がん診療を支援している。外来がん化学療法を含む外来診療において、薬剤師が関わることによる適正な薬物治療への貢献や副作用の減少を認めた報告はいくつかあるが⁶⁷⁻⁶⁹⁾、医療経済面から外来がん化学療法に関わる薬剤師と患者利益を評価した報告はない。

従来日本の病院薬剤師は、薬局で薬を調剤することが主たる役割であった。し

かし、近年、病院薬剤師は服薬指導を含む患者面談などの新しい業務を展開し、外来や病棟などで薬学的介入による薬物療法を支援している。これらの外来や病棟における薬剤師の新しい業務は、費用対効果は十分に検討されていない⁷⁶⁾。イギリスを含むいくつかの国では、新しい治療薬やサービスは追加費用に見合った利益をもたらすかが評価機関により検討され、費用対効果に優れた治療薬やサービスのみが臨床現場に導入される。そのため、我が国のように公的医療サービスのための経済的資源が限られている財政状況においては、費用対効果を評価することは重要である。

そこで、乳がん外来化学療法患者に対する薬剤師面談の医療経済的効果を明らかとすることを目的として、EQ-5Dによる効用値を用いた費用効用分析を行った。

第2節 方法

1. 調査対象および実施時期

2013年12月から2015年11月までの期間に、岐阜市民病院において初回の外来がん化学療法を施行した乳がん患者38人を対象とした。ホルモン療法を受けた患者、経口抗がん剤治療または放射線療法のみを受けた患者は除外した。全ての患者は、乳がん患者の化学療法治療ガイドラインに準拠した適切な治療および支持療法が施行された。

外来がん化学療法の1コース目、2コース目および3コース目の開始直前（各コースの第1日目）に、自己記入式のアンケート調査を実施した。

2. 調査項目

調査項目は、患者属性およびQOLとした。患者属性は、性別、年齢、PS、乳がん進行のstage分類、HER2、ER、PgR、治療レジメンを調査した。QOLは、EQ-5Dを用いて評価した。EQ-5Dで測定した健康状態を効用値に変換し、次に効用値を時間と組み合わせてQALYを計算した。

3. 割り付け

第3章、第2節3の割り付けと同様に行った

4. 薬剤師面談

薬剤師は、外来がん化学療法を施行する日の医師診察前に、個別の薬剤師面談を提供した。薬剤師は、患者の状態や理解度に応じて面談を行い、1コース前の薬剤師面談では、がん化学療法剤の副作用、その副作用への対処方法、および支

持療法薬の使用方法について説明した。2 コース前および3 コース前の薬剤師面談では、患者の副作用把握、副作用に応じた対処薬の考案、および適切な支持療法を医師に提案した。薬剤師面談は、がん患者薬物療法の患者対応に関する十分な実績がある薬剤師が対応した。

5. 感度分析

臨床において、乳がんのがん化学療法は乳がん診療ガイドラインに従い6 ヶ月以上継続することが多いが、本研究では、がん化学療法3 コース前までの調査であり、治療初期段階における薬剤師面談の影響調査であった。そのため、3 コース前までに調査した QOL 値を用いて、3 コース目以降も QOL 値を結ぶ直線の傾きがそのまま継続すると仮定し、6 ヶ月後または1 年後までの直線下面積を計算した。この直線下面積は一般に QALY と見なすことができるが、がん化学療法の初期段階で測定された各 QOL 値は、測定間隔が短い程、直線下面積、すなわち QALY に影響を与える。したがって、3 つのモデルを設定し、異なる2 つの QOL 値（傾き）から推定直線を作成し、直線下面積を計算した。（モデル1、1 コース、傾き AB；モデル2、2 コース、傾き AC；モデル3、1 コースと2 コースの間、傾き AD）A=1 コース前、B=2 コース前、C=3 コース前、D=2 コースと3 コース前（Figure 2）。

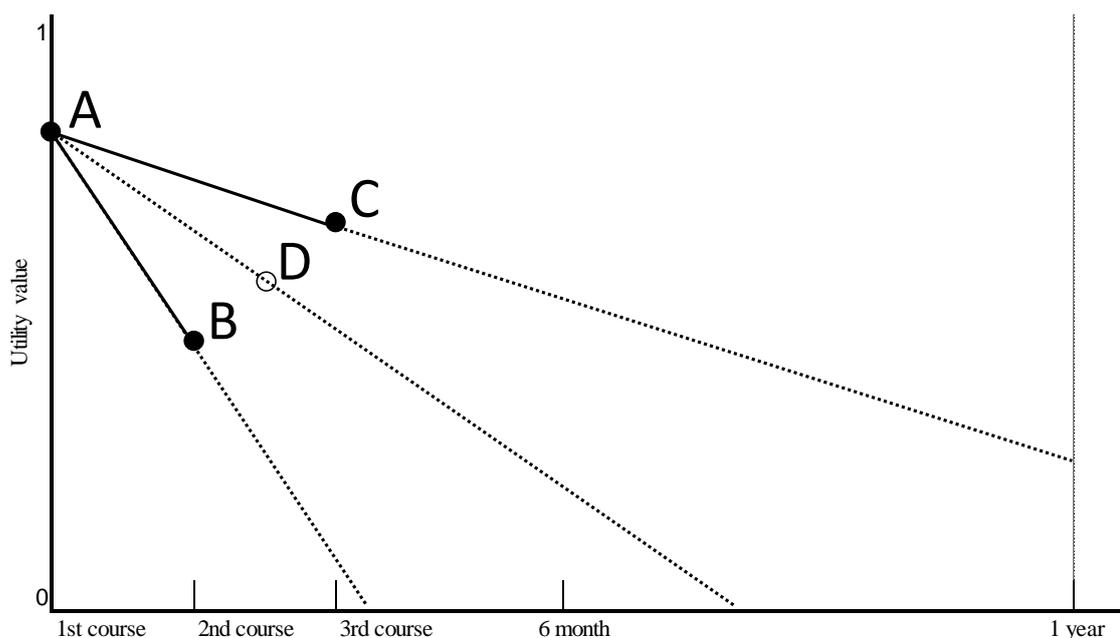


Figure 2 Each straight line model based on two points

6. 解析および統計処理

各モデルの直線の傾きがそのまま6ヵ月または1年続くと仮定して分析を行い、6ヵ月または1年が経過する前に直線が効用値0に達した場合は、効用値0に達するまでの直線下面積をQALYとした。同様に、直線が効用値1に達した場合は、効用値1に達した時点から6ヵ月または1年後まで効用値1が継続するとして、直線下面積をQALYとした。直線下面積のQALYは、非介入群および介入群間の差をt検定を用いて分析した。統計学的検討には統計解析ソフトウェアIBM SPSS 22を用いた。なお、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

7. 費用計算

薬剤師面談を受けた介入群では、薬剤師が面談に費やした時間を薬剤師の時間給に基づき計算し、追加費用とした。薬剤師の時間給は、厚生労働省による賃金

構造に関する基本統計を用いて算出した。薬剤師面談の頻度は、がん化学療法 1 コースに 1 回の行うものとして費用を計算した。薬剤師面談の時間は、準備、患者との面談、主治医との話し合いおよび記録の作成を含めて 1 面談あたり 1 時間かかるかと仮定して計算した。

8. 増分費用効果比

薬剤師面談の評価には、面談による追加費用と追加で得られる QALY を基に計算した。QALY は、生存期間の延長に QOL の効用値で重み付けしたものであり、生存期間（量的利益）と QOL（質的利益）の両方を同時に評価した指標である。これらの値は、増分費用効果比（ICER, incremental cost-effectiveness ratio）の考えに基づいて、追加費用を QALY の変化で割ることにより、1 QALY 獲得するのに必要な費用を計算した。ICER は、費用と効果を統合した指標であり、増分費用を増分効果で除することで求められる。ICER は、値が小さいほど費用対効果にすぐれている。

$$\text{ICER} = (\text{増分費用}) / (\text{増分効果})$$

$$\begin{aligned} \text{1 QALY 獲得費用} &= (\text{介入群の費用} - \text{非介入群の費用}) / (\text{介入群の QALY} \\ &\quad - \text{非介入群の QALY}) \end{aligned}$$

9. 倫理的配慮

岐阜市民病院の倫理委員会の承認（承認番号 186）を得た後、実施した。なお、対象患者に対し文章による十分な説明を行い、書面による同意を得て、調査を実施した。

第3節 結果

1. 患者属性

患者属性を Table 14 に示す。全ての患者は女性であり、平均年齢は非介入群 53.4 歳、介入群 56.7 歳であった。各項目で最も多いものは、PS は両群で全ての患者が 0、乳がん進行の stage 分類は stage2 (非介入群, 42.1% ; 介入群, 57.9%)、HER2 発現状況は両群で +2 (非介入群, 47.4% ; 介入群, 57.9%)、ER は両群で陽性 (非介入群, 78.9% ; 介入群, 73.7%)、PgR は両群で陽性 (非介入群, 52.6% ; 介入群, 52.6%) であった。治療に用いた薬剤は epirubicin と cyclophosphamide が最も多かった (非介入群, 57.9% ; 介入群, 68.4%)。患者属性では全ての項目において、非介入群と介入群の間に有意な差はなかった。

Table 14 Patient attributes

Item	Non Intervention	Intervention	<i>P</i>
Age (year)			
Mean ± Standard deviation	53.4±11.1	56.7±9.0	0.313
Gender			
Female / Male	19 / 0	19 / 0	1.000
Stage			
I / II / III / IV	3 / 8 / 5 / 3	6 / 11 / 2 / 0	0.124
PS			
0 / 1 / 2	19 / 0 / 0	19 / 0 / 0	1.000
HER2			
0 / +1 / +2 / +3	1 / 9 / 6 / 3	1 / 11 / 2 / 5	0.269
ER			
+ / ± / -	15 / 2 / 2	14 / 4 / 1	0.596
PgR			
+ / ± / -	10 / 4 / 5	10 / 5 / 4	0.774
Regimen			
Anthracyclines (EC / FEC)	11 (11 / 0)	13 (11 / 2)	0.196
Taxanes (TC / nabPTX / PTX+BV)	5 (3 / 1 / 1)	6 (6 / 0 / 0)	
Others (CMF)	3 (3)	0 (0)	

Fisher's exact test , PS: performance status, HER2: human epidermal growth factor receptor type 2, ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor, EC: epirubicin/cyclophosphamide, FEC: fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, TC: docetaxel/cyclophosphamide, nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel, PTX: paclitaxel, BV: bevacizumab CMF: cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil

2. 効用値

EQ-5D 調査用紙を用いて QOL を測定し、効用値に変換した。効用値の結果は、がん化学療法 1 コース前は非介入群 0.831 ± 0.127 、介入群 0.882 ± 0.136 、2 コース前は非介入群 0.757 ± 0.201 、介入群 0.883 ± 0.128 、そして 3 コース前は非介入群 0.791 ± 0.164 、介入群 0.921 ± 0.122 であった。非介入群、介入群間において、がん化学療法 1 コース前 ($P = 0.237$) の効用値に有意差はなかったが、2 コース前 ($P = 0.027$) および 3 コース前 ($P = 0.009$) の効用値は非介入群に比べ介入群では有意に高かった (Table 15)。

Table 15 Utility value of both groups

Group	n	Before 1st course		Before 2nd course		Before 3rd course	
			P		P		P
Non Intervention	19	0.831 ± 0.127	0.237	0.757 ± 0.201	0.027*	0.791 ± 0.164	0.009*
Intervention	19	0.882 ± 0.136		0.883 ± 0.128		0.921 ± 0.122	

Unpaired t-test, * $P < 0.05$, mean±standard deviation

3. QALY の変化

6 カ月間での QALY の変化は、2 コース前では非介入群 -0.028 ± 0.097 、介入群 -0.007 ± 0.099 、3 コース前では非介入群 -0.060 ± 0.109 、介入群 0.004 ± 0.107 、2 コース前と 3 コース前の中間値では非介入群 -0.047 ± 0.099 、介入群 -0.012 ± 0.119 であった。1 年間での QALY の変化は、2 コース前では非介入群 -0.021 ± 0.186 、介入群 0.007 ± 0.199 、3 コース前では非介入群 -0.100 ± 0.193 、介入群 0.022 ± 0.207 、2 コース前と 3 コース前の中間値では非介入群 -0.090 ± 0.233 、介入群 0.005 ± 0.219 であった。(Table 16)

4. 追加費用

がん化学療法に必要となる薬剤費を含めた治療費は、患者背景と治療レジメンで統計的な差を認めなかったため、両群は患者背景に差がない集団であった。厚生労働省の賃金構成に関する基礎統計調査によると、薬剤師の時給は 2,227 円であった。本研究での治療レジメンの多くは、3 週間毎の投与間隔であったため、薬剤師面談も各コースのがん化学療法投与日と同じ 3 週間ごとに面談を行った。薬剤師がこの頻度で薬剤師面談を続けたと仮定して、1 人の患者につき 6 ヶ月間では 8 回、1 年間では 17 回の薬剤師面談を行うとした。そのため、薬剤師の面談による追加費用は、1 人の患者につき 6 ヶ月間では 17,816 円、1 年間では 37,859 円の追加費用とした。

5. 増分費用効果比

増分費用効果比 (ICER) は、非介入群および介入群の直線下面積 (QALY) の差を追加費用で割ることにより算出した。6 ヶ月間での ICER は、モデル 1 (1 コース) では 860,711 円/QALY、モデル 2 (2 コース) では 279,351 円/QALY、モデル 3 (1 コースと 2 コースの間) では 511,141 円/QALY であった。同様に 1 年間での ICER は、モデル 1 (1 コース) では 1,360,558 円/QALY、モデル 2 (2 コース) では 312,728 円/QALY、モデル 3 (1 コースと 2 コースの間) では 401,400 円/QALY であった (Table 16)。

Table 16 QALY gain of each model

Model Utility value gradient	Period	Group	N	QALY change (average \pm SD)	Increase cost (yen)	ICER (yen/QALY)
1st course	6 month	Non Intervention	19	-0.028 \pm 0.097	0	860,711
		Intervention	19	-0.007 \pm 0.099	17,816	
2nd course	6 month	Non Intervention	19	-0.060 \pm 0.109	0	279,351
		Intervention	19	0.004 \pm 0.107	17,816	
Middle of 1st and 2nd course	6 month	Non Intervention	19	-0.047 \pm 0.099	0	511,141
		Intervention	19	-0.012 \pm 0.119	17,816	
1st course	1 year	Non Intervention	19	-0.021 \pm 0.186	0	1,360,558
		Intervention	19	0.007 \pm 0.199	37,859	
2nd course	1 year	Non Intervention	19	-0.100 \pm 0.193	0	312,728
		Intervention	19	0.022 \pm 0.207	37,859	
Middle of 1st and 2nd course	1 year	Non Intervention	19	-0.090 \pm 0.233	0	401,400
		Intervention	19	0.005 \pm 0.219	37,859	

第4節 考 察

本研究では、EQ-5D の効用値を用いて、乳がん外来化学療法を受ける患者に対する薬剤師面談の費用対効果を評価した。

今回検討した、6 ヶ月間と 1 年間のそれぞれ 3 つのモデルにおいて、モデル 1 (1 コース) での ICER が最も高く、モデル 2 (2 コース) での ICER が最も低かった。乳がん化学療法の場合、初回の化学療法による副作用は QOL の大きな低下を引き起こすが、2 回目の化学療法では、患者の副作用に応じた治療薬の減量および副作用対策を施すことにより QOL が向上する⁷⁷⁾。したがって、2 コース前に測定されたモデル 1 (1 コース) の ICER が最も大きくなり、3 コース前に測定されたモデル 2 (2 コース) の ICER が最も小さくなった。2 コース前と 3 コース前の中間値のモデル 3 (1 コースと 2 コースの間) での ICER は、モデル 1 とモデル 2 の間の値であり、6 ヶ月間と 1 年間それぞれのモデルの序列は同じであった。

我が国のように、特に公的医療サービスのための経済的資源が限られている財政状況において、新たな医療介入を導入するために、介入における費用対効果を経済的に評価することは、重要である。本研究では、薬剤師面談の費用と効果を評価するための最も信頼できる方法である費用効用分析を用いた。また、患者報告アウトカムから得た効用値を用いることで、より正確な分析が可能となった。

介入群では、がん化学療法開始後に QOL の低下は見られず、非介入群よりも高い QOL であった。1 QALY 獲得あたりの ICER は明確な基準ではないものの、英国では 2 万から 3 万ポンド程度、米国では 5 万～10 万ドル程度、日本では 500 から 600 万円程度までであれば許容可能、つまり費用対効果に優れている⁷⁸⁻⁸⁰⁾。本研究の結果は、薬剤師面談が経済的な支出を大幅には増加することなく、1

QALY あたり最大でも約 130 万円の許容可能な ICER であった。この結果は、我が国のような公的医療サービスのための経済的資源の限られた財政状況であっても、乳がん患者における外来がん化学療法に薬剤師面談を導入することは、非介入群よりも大きな追加費用を必要とすることなく、QOL を改善するため経済的に実行可能であることを示唆する。

薬剤師の介入を通常治療と比較する費用効用分析は、がん化学療法の分野では報告されていない。しかし、慢性閉塞性肺疾患（COPD）やうつ病などの他の疾患では、費用効用分析を用いた薬剤師の介入を通常治療と比較した報告がある^{81, 82)}。COPD 患者に対する教育プログラムによる薬剤師の介入⁸¹⁾では、ベースラインでの EQ-5D 効用値は非介入群が高かったが、6 ヶ月後および 1 年後では介入群が高く、また、1 QALY あたりの ICER は 3,278 ポンド（≈449,086 円、変換レート 137 円/ポンド、2019 年 6 月 13 日現在）であった。薬剤師の関与により薬剤の適正使用が推進したことで、治療中の疾患進行が抑制され、その結果効用値が増加したことは、本研究の結果と一致する。COPD 患者に対する教育プログラムの報告において COPD 患者の効用値が、本研究でのがん患者の効用値よりも低かったことは、がん患者には利用可能である緩和ケア等の特別なケアシステムに COPD 患者がアクセスできないことによる、疾患特異的な差異である⁸³⁾。

Rubio-Valera らは、うつ病患者に対する薬剤師の介入について報告⁸²⁾している。薬剤師は外来患者に副作用と服薬遵守の重要性に関する知識を向上させるよう指導し、薬剤師の介入による ICER は非介入群と比較して 1 QALY あたり 9,872 ユーロ（≈1,204,384 円、変換レート 137 円/ユーロ、2019 年 6 月 13 日現在）であった。

本研究と同じく、他の疾患においても薬剤師が関わる介入については、1 QALY あたり 500 万円未満であるという多くの報告があり^{81, 82)}、薬剤師の介入は追加費用に見合った効用が期待できる。薬剤師面談によって患者の副作用への対処薬が

使われる場合、追加の薬剤費用が必要となるが、薬は副作用が軽減または消失するまでの短期間だけ使用される。また、副作用の種類によっては、日常生活の工夫や注意により対処できる副作用があるため、その場合は薬剤師による指導だけで済むことから、追加の薬剤費用は不要である。さらに、薬剤師が関わることで、患者が所有している処方薬が確認できるため、重複処方の防止や薬剤費の削減につながる。これらのことより、薬剤師面談は常に薬剤師の人的費用を必要とするが、その他の費用はほとんど必要としていない。

外来がん化学療法患者に対して低い追加費用で QOL を維持するための効果的な方法は、患者が自身の副作用を管理するための十分な知識と能力を取得できるように、薬剤師面談を提供することである。病院の薬剤師は、化学療法や副作用治療、そして他の疾患の薬物治療に必要なスキルを持つため、これらの説明・指導の提供において潜在的に重要な役割を果たすことができる。

本研究は単一の施設で行われ、サンプル数は少なかった。新しいがん化学療法治療が毎年開発され、臨床現場においての標準的な治療法が置き換えられる可能性があるため、大きなサンプル数を入手するためだけに研究期間を長くすることはできない。本研究は、がん化学療法の初期に QOL を測定したが、多くの場合、がん化学療法による治療は 6 か月以上継続する。正確な QALY を得るために、がん化学療法の完了時点においても QOL 調査を実施することで得ることができるが、がんの進行および患者状態は変動するため、がん化学療法完了まで追跡することは非常に困難である。

本研究では、乳がん外来化学療法を施行した患者に対し費用効用分析を行い、QALY の変化は薬剤師面談を受けたほうが高く、1 QALY 獲得の最大費用は 1,360,558 円であり薬剤師面談は、医療経済的に優れた介入であることを明らかにした。化学療法の初期に実施された QOL 調査が最適であるかどうかについて慎

重な議論が必要であるが、本研究は薬剤師カウンセリングの経済的有用性が確認されたという点で非常に有益である。

総 括

薬剤師は、近年広く外来で行われるようになった外来がん化学療法に、薬学的介入を通じて最適な薬物治療を提供し、患者の QOL 向上に努めている。がん化学療法は高い治療効果の反面、高い頻度で副作用を伴う。副作用は日常生活や労働生産性に直接影響を及ぼし、QOL を低下させるため、医療経済的にも大きな問題となっている。そのため、外来がん化学療法を施行する患者の自宅や職場での QOL を把握することは重要である。本研究では、副作用が QOL に及ぼす影響を把握し、薬学的介入効果を明らかとすることを目的に、EQ-5D および QOL-ACD の 2 種類の QOL 調査を基盤とした臨床研究を行い、有用な知見を得た。

第 1 章では、乳がん外来化学療法による副作用が QOL に及ぼす影響を調査した。乳がん外来化学療法を初めて施行した 47 人において、EQ-5D の効用値は、施行前 0.84 ± 0.17 、施行後 0.73 ± 0.18 であり、がん化学療法施行後に有意に低下した ($P < 0.001$)。QOL-ACD 総合得点は、施行前 88.6 ± 11.1 、施行後 84.6 ± 14.0 であり、がん化学療法施行後に有意に低下した ($P = 0.018$)。QOL-ACD 下位尺度得点の活動性では、施行前 4.57 ± 0.79 、施行後 4.15 ± 1.00 ($P = 0.003$)、身体状況では、施行前 4.34 ± 0.52 、施行後 3.95 ± 0.71 ($P < 0.001$)、精神・心理状態では、施行前 3.99 ± 0.66 、施行後 3.76 ± 0.80 ($P = 0.032$) でありいずれも施行後に有意に低下した。一方、社会性の下位尺度得点は、施行前 2.36 ± 0.74 、施行後 2.72 ± 0.76 であり、有意に上昇した ($P = 0.001$)。特に食欲不振の副作用がある患者では、EQ-5D の効用値、QOL-ACD 総合得点、下位尺度得点の「活動性」、「身体状況」、および「精神・心理状況」が大きく低下することが見いだされた。乳がん外来化学療法施行により、全般的に QOL が低下し、特に食欲不振が QOL 低下に影響を与えることを明らかとした。

第2章では、乳がん外来化学療法による副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響について調査した。初回の乳がん外来化学療法の副作用は、労働者19人では、1日あたり平均 1.78 ± 2.91 時間の労働への負の影響があり、全ての患者48人では、1日あたり平均 3.63 ± 4.50 時間の日常生活への負の影響があった。労働者において、副作用が労働に及ぼす影響、すなわち労働生産性の損失は、1日あたり平均 $2,203 \pm 3,930$ 円であった。この労働生産性の損失のうち、コンプライアンスを遵守することにより防げる労働生産性への影響は、倦怠感が1日あたり $1,545 \pm 2,389$ 円、吐き気・嘔吐が1日あたり 534 ± 593 円であることが見いだされた。薬剤師が、乳がん外来化学療法患者への患者指導により、労働生産性の損失を低減できることを明らかとした。

第3章では、乳がん外来化学療法での薬剤師面談が副作用関連 QOL に及ぼす影響を評価するため、薬剤師面談を受けていない非介入群19人と、薬剤師面談を受けた介入群20人での QOL-ACD 得点変化を比較した。QOL-ACD 下位尺度得点において、倦怠感の副作用を生じた患者の「心理社会性」では、非介入群 0.50 ± 0.66 、介入群 1.24 ± 0.85 であり介入群のほうが有意に高かった ($P = 0.043$)。悪心の副作用を生じた患者の「精神・心理状態」では、非介入群 -0.46 ± 0.67 、介入群 0.60 ± 0.20 であり介入群の増加が有意に大きい ($P = 0.017$) ことが見いだされた。乳がん外来化学療法において、薬剤師の指導および対処薬の個別調整などを行う薬剤師面談は QOL を改善させることを明らかとした。

第4章では、乳がん外来化学療法患者における薬剤師面談の医療経済的効果を評価するため、生命予後への影響と QOL への影響の双方を評価することができる QALY を用いて費用効用分析を行った。QALY は6ヶ月および1年間の期間を想定し、それぞれ「1コース」、「2コース」および「1コースと2コースの間」の合計6モデルで検討した。薬剤師面談は、1年間で37,859円の追加費用が必要

であった。1年間と「2コース」の組み合わせモデルでの ICER が最大となり、QALY の変化は、薬剤師面談を受けていない非介入群 19 人では -0.021 ± 0.186 、薬剤師面談を受けた介入群 20 人では 0.007 ± 0.199 であった。1 QALY 獲得の費用は 1,360,558 円であることが見いだされた。日本では 500 から 600 万円程度までであれば許容可能、つまり費用対効果に優れているため、乳がん外来化学療法における薬剤師面談は、医療経済的に優れた介入であることを明らかとした。

以上、本研究では QOL を基盤とした医療経済学的手法を用いて、乳がん外来化学療法の副作用が QOL および労働生産性に及ぼす影響を明らかにした。乳がん外来化学療法への薬剤師面談は、患者の QOL を改善すること、さらには医療経済的に優れていることを明らかにした。本研究で得られた知見は、乳がん外来化学療法を施行する患者の QOL 改善に寄与するだけでなく、ひっ迫する国の医療費削減にも大きく貢献することができる。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

また、本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室助教 野口義紘先生に深く感謝します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生、岐阜薬科大学実践薬学大講座グローバルレギュラトリーサイエンス研究室教授 塚本桂先生ならびに 岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口和弘先生に深く感謝します。

本研究を遂行するにあたり、医学的な観点から終始に渡りご指導ご鞭撻を賜りました岐阜市民病院乳腺外科 中田琢巳先生に心から感謝の意を表します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました岐阜市民病院薬剤部長 後藤千寿先生、多岐に渡るご協力を賜りました岐阜市民病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) 2018年9月7日, 厚生労働省, 平成29年人口動態統計の概況, (2017).
(https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/10_h6.pdf,
2019/6/30)
- 2) 2018年3月28日, 厚生労働省政策統括官, 平成30年我が国の人口動態,
(2018). (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>, 2019/6/30)
- 3) 2019年1月, 厚生労働省, 全国がん罹患数2016年速報, (2019).
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf>, 2019/6/30)
- 4) Toriola AT, Colditz GA. Trends in breast cancer incidence and mortality in the
United States: implications for prevention. *Breast Cancer Res Treat*, **138**, 665-673
(2013).
- 5) Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, Henley SJ,
Anderson RN, Firth AU, Ma J, Kohler BA, Jemal A. Annual Report to the Nation
on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, **124**, 2785-2800
(2018).
- 6) Gianni B, Ercole B, Pinuccia V, Anna R, Luisa B, Cristina B, Mario DL, Gabriele T,
Emilio B, Renato M, Umberto V. Combination chemotherapy as an adjuvant treat-
ment in operable breast cancer. *N Engl J Med*, **294**, 405-410 (1976).
- 7) Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M,
O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel com-
pared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J
Clin Oncol*, **23**, 7794-7803 (2005).
- 8) Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C,

- Ogura T, Mitsuhashi S. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy, a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*, **10**, 115-124 (2009).
- 9) Russo S, Cinausero M, Gerratana L, Bozza C, Iacono D, Driol P, Deroma L, Sottile R, Fasola G, Puglisi F. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study. *Expert Opin Drug Saf*, **13**, 139-150 (2014).
 - 10) Fernández-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, Marquilles R, Francisco JS, Quesada A, Suárez C, Zorrilla I, Gómez J, Zabaleta P, Nocea G, Llombart-Cussac A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer*, **20**, 3141-3148 (2012).
 - 11) Kota K, Dongmei Q. Comparison of time trends in female breast cancer Incidence (1973–1997) in East Asia, Europe and USA, from cancer incidence in five continents, Vols IV–VIII. *Jpn J Clin Oncol*, **37**, 638-639 (2007).
 - 12) Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, Ozminkowski RJ, Nicholson S, Billotti GM, Turpin RS, Olson M, Berger ML. The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med*, **47**, 547-557 (2005).
 - 13) Makihara K, Ohta M, Ueno H, Hama I. Effectiveness of Interventions by Pharmacists in Ensuring Safety and Efficacy of Outpatient Chemotherapy Prescriptions. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **36**, 880-886 (2010).
 - 14) 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*, **18**, 753-760 (2012).
- 15) EuroQol Group. EuroQol a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, **16**, 199-208 (1990).
 - 16) 西村周三, 土屋有紀, 久繁哲徳, 池上直己, 池田俊也. 日本語版 EuroQol の開発. *医療と社会*, **8**, 109-123 (1998).
 - 17) 江口研二, 栗原稔, 下妻晃二郎. がん薬物療法における QOL 調査票. *日癌治誌*, **28**, 1140-1144 (1993).
 - 18) Uramoto H, Kagami S, Iwashige A, Tsukada J. Evaluation of the Quality of Life Between Inpatients and Outpatients Receiving Cancer Chemotherapy in Japan. *Anticancer Res*, **27**, 1127-1132 (2007).
 - 19) Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics*, **46**, 19-24 (2005).
 - 20) Hjerl K, Andersen EW, Keiding N, Mouridsen HT, Mortensen PB, Jørgensen T. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics*, **44**, 24-30 (2003).
 - 21) Ayres A, Hoon PW, Franzoni JB, Matheny KB, Cotanch PH, Takayanagi S. Influence of mood and adjustment to cancer on compliance with chemotherapy among breast cancer patients. *J Psychosom Res*, **38**, 393-402 (1994).
 - 22) Ando N, Iwamitsu Y, Kuranami M, Okazaki S, Wada M, Yamamoto K, Todoroki K, Watanabe M, Miyaoka H. Psychological characteristics and subjective symptoms as determinants of psychological distress in patients prior to breast cancer diagnosis. *Support Care Cancer*, **17**, 1361-1370 (2009).
 - 23) Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the im-

- impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer*, **107**, 2496-2503 (2006).
- 24) Park BW, Lee S, Lee AR, Lee KH, Hwang SY. Quality of Life Differences between Younger and Older Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer*, **14**, 112-118 (2011)
 - 25) Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer*, **83**, 2130-2138 (1998).
 - 26) Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, Haertl K, Strobl B, Hepp F, Hanke A, Bergauer F, Sommer H. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol*, **8**, 542-548 (2001).
 - 27) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, Miyake K, Kurebayashi J, Ota K, Kiyono T. The Impacts of Breast Conserving Treatment and Mastectomy on the Quality of Life in Early-stage Breast Cancer Patients. *Breast Cancer*, **2**, 35-43 (1995).
 - 28) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, Tanaka K. The prognostic value of quality-of-life scores: preliminary results of an analysis of patients with breast cancer. *Surg Today*, **30**, 255-261 (2000).
 - 29) Kuroda Y, Iwase S, Iwamitsu Y, Yamamoto D, Umeda M, Kawaguchi T, Sakata N, Kurata H, Sakura O, Nagumo Y, Nakagawa K. The impact of menopausal symptoms on quality of life among breast cancer survivors. *Jpn J Gen Hosp Psychiatry*, **22**, 27-34 (2010).
 - 30) Taira N, Iwata H, Hasegawa Y, Sakai T, Higaki K, Kihara K, Yamaguchi T, Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **145**, 155-164

(2014).

- 31) Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, Coombes RC, Hall E. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*, **24**, 910-917 (2006).
- 32) Toume M, Hashimoto T, Sakamoto M, Hattori M. Changes in QOL and anxiety/depression of breast cancer patients undergoing postoperative chemotherapy and effects of pamphlet-based information dissemination. *Nurs J Kagawa Univ*, **11**, 37-46 (2007).
- 33) Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, Origasa H, Otani T, Otani Y. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value Health*, **9**, 47-53 (2006).
- 34) Khanna R, Jariwala K, Bentley JP. Health utility assessment using EQ-5D among caregivers of children with autism. *Value Health*, **16**, 778-788 (2013).
- 35) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K. Analysis of the factors influencing the quality of life of patients with advanced or recurrent breast cancer. *Surg Today*, **25**, 874-882 (1995).
- 36) Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, Kurebayashi J, Miyake K, Yoshikawa K, Ota K. Analysis of Factors Associated with Quality of Life in Breast Cancer Patients after Surgery. *Breast Cancer*, **1**, 123-129 (1994).
- 37) Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010. pp. 1-65.
- 38) Kim DH, Kim JA, Choi YS, Kim SH, Lee JY, Kim YE. Heart rate variability and length of survival in hospice cancer patients. *J Korean Med Sci*, **25**, 1140-1145

- (2010).
- 39) Hashizume K, Kusuba Y, Miyahara C, Nakane K, Tsuchiya A, Iida T, Ashizawa K. Concerns of cancer patients receiving outpatient chemotherapy and positive aspects of treatment. *Palliat Care Res*, **8**, 232-239 (2013).
 - 40) 木村安貴, 砂川洋子. 外来化学療法を受けるがん患者の副作用症状と QOL に関する検討-おもに食事に影響する症状に焦点をあてて, *緩和医療学*, **8**, 63-72 (2006).
 - 41) 角谷千恵子, 荻野敏, 池田浩己, 榎本雅夫, スギ花粉症におけるアウトカム研究(第 4 報)就労者におけるスギ花粉症の労働生産性に対する影響, *アレルギー*, **54**, 627-635 (2005).
 - 42) Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument, *Pharmacoeconomics*, **4**, 353-365 (1993).
 - 43) Ray R. Cost-benefit analysis, *BMJ*, **307**, 924-926 (1993).
 - 44) Scott S, Thomas CT. “Planning and measurement of in your organisation of the future”, Inst of Industrial Engineers and Management Press, U.S.A, pp 170-184 (1989).
 - 45) 日弁連交通事故相談センター専門委員会編集, “交通事故損害額算定基準 2012”, 23 訂版, 日弁連交通事故相談センター本部, 大東印刷工業, 東京, pp106-138 (2012).
 - 46) 小林利行, 諸藤絵美, 渡辺洋子, “日本人の生活時間 2010”, NHK 放送文化研究所編, 放送研究と調査, NHK 出版, 東京, pp 2-21 (2011).
 - 47) Tumeh JW, Shenoy PJ, Moore SG, Kauh J, Flowers C. A Markov model assessing the effectiveness and cost-effectiveness of FOLFOX compared with FOLFIRI for

- the initial treatment of metastatic colorectal cancer, *Am J Clin Oncol*, **32**, 49-55 (2009).
- 48) Nordström G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F, Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder, *Value Health*, **15**, 231-239 (2012).
- 49) Nancy F. The unproductive housewife, her evolution in nineteenth-century economic thought, *Signs*, **16**, 463-484 (1991).
- 50) Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Cancer*, **97**, 2290-2300 (2003).
- 51) Warr DG, David G. Warr, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-Induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy, *Am J Clin Oncol*, **23**, 2822-2830 (2005).
- 52) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T. The kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen, *Int J Clin Oncol*, **16**, 322-327 (2011).
- 53) de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists, *Br J Cancer*, **76**, 1055-1061 (1997).
- 54) Tanaka K, Tachi T, Asano S, Osawa T, Kawashima A, Hori A, Yasuda M, Mizui T,

- Nakada T, Tsuchiya T, Teramachi H, Goto C. Impact of outpatient chemotherapy-related adverse effect on daily life and work productivity in breast cancer patients, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **41**, 515-526 (2015).
- 55) Trentham-Dietz A, Sprague BL, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ, Fryback DG, Hampton JM. Health-related quality of life before and after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*, **109**, 379-387 (2008).
- 56) Epplein M, Zheng Y, Zheng W, Chen Z, Gu K, Penson D, Lu W, Shu XO, Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. *J Clin Oncol*, **29**, 406-412 (2011).
- 57) Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, **16**, 1380-1387 (1998).
- 58) Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, McTavish F, Cella DF, Pingree S, Mendenhall JH, Mahvi DM. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma. *Cancer*, **92**, 1288-1298 (2001).
- 59) Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and QOL in ovarian and breast cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **18**, 24-28 (2006).
- 60) Tachi T, Teramachi H, Tanaka K, Asano S, Osawa T, Kawashima A, Hori A, Yasuda M, Mizui T, Nakada T, Noguchi Y, Tsuchiya T, Goto C. The impact of side effects from outpatient chemotherapy on presenteeism in breast cancer patients: a prospective analysis. *SpringerPlus*, **5**, 327 (2016).
- 61) Dodd MJ. Efficacy of proactive information on self-care in chemotherapy patients. *Patient Educ Couns*, **11**, 215-225 (1998).
- 62) Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst*, **93**, 810-823 (2001).

- 63) Iwai C, Kobayashi M, Terada T, Yano I, Matumoto S, Yanagihara K, Fukushima M, Inui K. Continuous pharmaceutical consultation regarding chemotherapy combined with TS-1 in outpatient oncology unit. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **35**, 866-874 (2009).
- 64) Dranitsaris G, Warr D, Puodziunas A. A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron. *Support Care Cancer*, **3**, 183-189 (1995).
- 65) 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*, **18**, 753-760 (2012).
- 66) Randolph L, Walker C, Nguyen A, Zachariah S. Impact of pharmacist interventions on cost avoidance in an ambulatory cancer center. *J Oncol Pharm Pract*, **24**, 3-8 (2016).
- 67) Kitazawa F, Abe T, Ueda K, Murakami S, Takara K, Yokoyama T, Sugii H. Effects of pharmaceutical care on mental condition of patients receiving cancer chemotherapy. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **36**, 37-43 (2010).
- 68) Makihara K, Ohta M, Ueno H, Hama I. Effectiveness of interventions by pharmacists in ensuring safety and efficacy of outpatient chemotherapy prescriptions. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **36**, 880-886 (2010).
- 69) Shah S, Dowell J, Greene S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. *Ann Pharmacother*, **40**, 1527-1533 (2006).
- 70) Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist*, **5**,

353-360 (2000).

- 71) Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer*, **6**, 101-108 (1998).
- 72) Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*, **31**, 148-161 (2006).
- 73) Tachi T, Teramachi H, Tanaka K, Asano S, Osawa T, Kawashima A, Yasuda M, Mizui T, Nakada T, Noguchi Y, Tsuchiya T, Goto C. The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients. *PLoS One*, **10**, 4 (2015).
- 74) Hassett MJ, O' Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, **98**, 1108-1117 (2006).
- 75) 多根井智紀, 増田慎三, 石飛真人, 戸高絹代, 田中登美, 上野裕之, “外来通院による化学療法”, 日本臨牀, 日本臨牀社, 東京, pp 535-541 (2007).
- 76) Colombo LRP, Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*, **42**, 414-224 (2017).
- 77) Tanaka K, Hori A, Tachi T, Osawa T, Nagaya K, Makino T, Inoue S, Yasuda M, Mizui T, Nakada T, Goto C, Teramachi H. Impact of pharmacist counseling on reducing instances of adverse events that can affect the quality of life of chemotherapy outpatients with breast cancer. *J Pharm Health Care Sci*, **4**, 9 (2018).
- 78) National Institute for Health and Care Excellence, “Guide to the methods of technology appraisal. 2013 ” . (https :

//www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf 2013.4.4.)

- 79) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*, **19**, 422-437 (2010).
- 80) Shiroiwa T, Igarashi A, Fukuda T, Ikeda S. WTP for a QALY and health states: More money for severer health states? *Cost Eff Resour Alloc*, **11**, 22 (2013).
- 81) Khmour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, Elnay JC, Crealey GE. Cost-utility analysis of a pharmacy-led self-management programme for patients with COPD. *Int J Clin Pharm*, **33**, 665-673 (2011).
- 82) Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, Bellón JA, Serrano-Blanco A. Cost-effectiveness of a community pharmacist intervention in patients with depression: a randomized controlled trial (PRODEFAR Study). *PLoS ONE*, **8**, e70588 (2013).
- 83) Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax*, **55**, 1000-1006 (2000).

略 語

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CTC-AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EC	epirubicin/cyclophosphamide
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ER	estrogen receptor
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
PgR	progesterone receptor
PS	performance status
QALY	quality-adjusted life years
QOL	quality of life
QOL-ACD	the Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment