

【要旨】令和 2 年度の診療報酬改定により外来がん化学療法の治療の質向上を目的とした「連携充実加算」および「特定薬剤管理指導加算 2」が新設されたため、外来化学療法室での病院薬剤師の情報提供文書を用いた介入や保険薬局薬剤師からのフィードバック文書に基づいた介入が治療強度に与えた影響について検討を行った。徳島市民病院で 2018 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に大腸癌の術後補助として XELOX 療法を施行した患者 28 名を対象とし、当院で連携充実加算を開始した 2020 年 6 月以前の患者 20 名を薬剤師の非介入群、連携充実加算の算定対象患者 8 名を介入群と定義した。非介入群における施行コース数および相対用量強度の中央値は 4 コースおよび 56.0%であったのに対し、介入群はそれぞれ 6 コースおよび 72.5%と非介入群に比べて有意に多かった。今回の結果より、連携充実加算に基づいた薬剤師介入は術後補助 XELOX 療法における治療強度の維持に貢献できたことが示唆された。

【キーワード】連携充実加算、相対用量強度、外来がん化学療法、XELOX 療法、大腸癌

【背景】令和 2 年度の診療報酬改定により外来がん化学療法に関して、病院と保険薬局が患者のレジメン情報や有害事象の発現状況、支持療法の実施状況について文書を通じて共有し、治療の質向上を目的とした「連携充実加算」および「特定薬剤管理指導加算 2」が新設された。徳島市民病院(以下、当院)では、連携充実加算の算定前は外来化学療法室に薬剤師は配置されていなかったこともあり、保険薬局との直接的なやりとりは行っていなかった。しかし、算定開始を契機に当院でも外来化学療法室への直通電話の設置やがん化学療法に関する専用のフィードバック文書を用意し、積極的な薬薬連携を開始した。しかし、この連携充実加算を通じた病院および保険薬局の薬剤師の介入が治療強度へ与える影響についての報告は少ない。

【目的】投与期間が原則 6 ヶ月と決まっている大腸癌の術後補助化学療法の XELOX 療法を対象に、外来化学療法室での病院薬剤師の情報提供文書を用いた介入や保険薬局薬剤師からのフィードバック文書に基づいた介入が治療強度に与えた影響を明らかにする。

【方法】

1. 連携充実加算の運用

当院で化学療法を導入する際は原則、入院で開始しており、外来化学療法室における薬剤師の介入は入院で初回化学療法を終えた 2 コース目以降の患者が対象となる。連携充実加算の算定対象患者は外来化学療法室で治療を受ける患者のうち、内服抗がん剤を併用する患者または医療スタッフから指導依頼のあった患者としている。そのため、XELOX 療法を受ける患者は全て算定対象患者であり、外来化学療法室の薬剤師が服薬指導を行い、有害事象の発現状況や治療計画などを記載した情報提供文書を交付した(図 1)。また、薬剤師の介入は担当した薬剤師が手足症候群や末梢神経障害など XELOX 療法における代表的な副作用とそれらの対策について十分理解できた上で、カペシタビンの服薬アドヒアランスが良好であり、化学療法室における対面での服薬指導は不要であると判断するまで継続した。

XELOX 徳島市民病院 化学療法調剤室 2020年7月1日 作成

XELOX療法は大腸癌の術後補助に用いられる化学療法です。
ご自身が受ける治療法やそれに伴う副作用について正しく理解しましょう。
保険薬局の薬剤師や他の医療機関にも現在の治療状況を確認してもらってください。

◆薬の使用予定表：2コース目
以下のスケジュールに従って治療を行います。何回繰り返すかは患者さんの状態によって異なります。

投与日	7/1 (水)		7/21 (火)
薬剤名			休業完了
オキサリプラチン 200mg (点滴2時間)			
カペシタビン 3600mg 1日2回 朝・夕食後		7/14 7/15 朝 14日間内服予定	

●しびれが強く出現する場合は内服薬を追加することがあります。冷たいものとの接触は避けてください。
●必要に応じて吐き気を抑える注射薬や内服薬を使用します。
●手足症候群の予防のために普段から保護を心がけましょう。

初日～数日：嘔吐(Grade) ※Grade記載は現在の発現状況
数日～数週間：好中球減少(Grade) 貧血(Grade)
※Grade記載は現在の発現状況
血小板減少(Grade) 7/17 7/18 朝
手足症候群(Grade) 口内炎(Grade)
便秘(Grade) しびれ(Grade)
！前から右手のしびれあり(左利き患者の既往あり)

ご不明な点や不安に思うことなどがございましたら、いつでもご相談下さい。

徳島市民病院 化学療法調剤室：070-5269-6968
代表TEL：088-622-5121

図1 情報提供文書例

2. 調査対象および調査期間

2018年1月から2021年12月の期間に、徳島市民病院において大腸癌の術後補助化学療法として XELOX 療法を施行した患者を対象とした。なお、対象期間内に術後補助化学療法が遂行していない患者は対象外とした。

3. 調査方法

電子カルテを用いて、性別、年齢、身長、体重、がん種、病期、オキサリプラチンとカペシタビンの投与量、治療開始日と終了日、治療の中止理由、相対用量強度(Relative Dose Intensity: 以下、RDI)、治療開始時の血清クレアチニン(Serum Creatinine: 以下、Scr)と総ビリルビン(Total Bilirubin: 以下、T-Bil)、クレアチニンクリアランス(Creatinine Clearance: 以下、CCr)を後方視的に調査した(7,8)。連携充実加算の算定を開始した2020年7月より前の外来で薬剤師が介入していない群を非介入群、薬剤師が介入して連携充実加算を取得した群を介入群と定義した。治療強度は、術後補助化学療法の XELOX 療法における RDI および治療継続コース数と定義した。

4. 統計処理

患者背景における比較はマン・ホイットニーの U 検定、フィッシャーの正確確率検定、 χ^2 検定を用いて行い、連携充実加算の算定前後における RDI および治療継続期間の比較はマン・ホイットニーの U 検定を用いて行った。統計解析ソフトは Microsoft Excel エクセル統計 ver.3.22 を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

5. 倫理規定

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の倫理委員会において承認を得て実施した(承認番号:R2-18)。

【結果】

1. 患者背景

2018年1月から2021年12月の間に XELOX 療法を開始した35例のうち、治療継続中の患者や進行再発の大腸癌患者を除外し、大腸癌の術後補助化学療法として XELOX 療法を治療完了した28名を対象とした。なお、XELOX 療法開始時点において対象患者28名全員が6ヵ月間の術後補助療法を計画していた。連携充実加算の算定開始後に XELOX 療法を開始した患者は全て算定対象であり、8例全てが薬剤師介入群であった。また、連携充実加算の算定開始前の非介入群は20例であった。XELOX 療法導入時の患者背景を表1に示す。性別や年齢、体表面積、Ccr、T-Bilなどの全ての調査項目において両群間に有意な差は認められず、初回治療導入時の RDI も同程度であった。

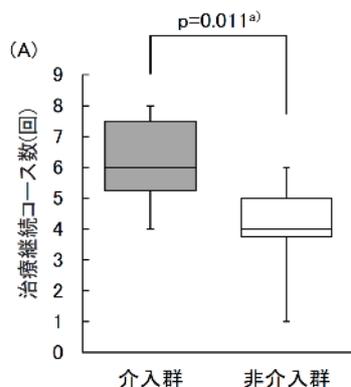
	薬剤師非介入群 (n=20)	薬剤師介入群 (n=8)	
男性/女性	15 / 5	6 / 2	1.000*
年齢(歳)	64 (44-75)	63.5 (41-70)	0.628**
がん種(%)			
結腸癌	9(45)	6(75)	0.310***
直腸癌	9(45)	2(25)	
盲腸癌	2(10)	0(0)	
Stage(%)			
II	3(15)	1(12.5)	1.000*
III	17(85)	7(87.5)	
体表面積(m ²)	1.78 (1.20-2.15)	1.73 (1.37-1.99)	0.541**
Scr(mg/dL)	0.76 (0.54-1.17)	0.78 (0.58-1.18)	0.460**
Ccr(L/min)	85.2 (47.2-148.1)	80.6 (51.6-122.7)	0.476**
T-Bil(mg/dL)	0.55 (0.3-1.3)	0.5 (0.3-1.2)	0.777**
導入時 Relative Dose Intensity	89.7 (75.4-101.9)	93.9 (83.8-99.0)	0.333**

*: フィッシャーの正確確率検定, **: マン・ホイットニーのU検定, ***: χ^2 検定
数値は中央値(範囲)、またはn(%)

表 1 患者背景

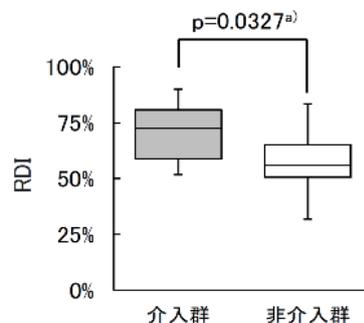
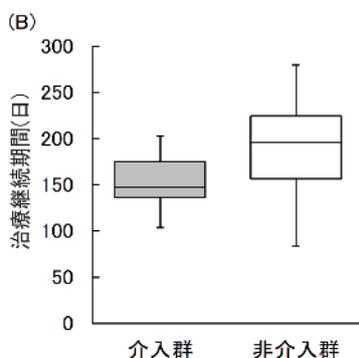
2. 治療継続コース数および治療継続期間の比較

XELOX 治療が継続できたコース数および治療継続期間の中央値と四分位範囲(Inter Quartile Range: 以下、IQR)を図 2 に示す。薬剤師が初期から介入した介入群は 6 コース(4.75-8)の治療継続が得られたのに対し、非介入群は 4 コース(3.75-5)と有意に短かった(p=0.011)(図 2A)。また、治療継続期間の中央値(IQR)は介入群の 147 日(136-175)に比べて、非介入群が 196 日(156.75-224.75)と長い傾向にあった(図 2B)。



a): マン・ホイットニーのU検定

図 2 XELOX 療法の継続コース数および治療継続期間の比較



a): マン・ホイットニーのU検定

図 3 XELOX 療法における RDI の比較

3. RDI の比較

全治療期間において薬剤の減量だけでなく、延期や中止による影響も考慮した治療相対強度を表す RDI について 2 群間を比較した(図 3)。RDI の中央値(IQR)は非介入群の 56.0%(50.6-65.2)と比較して、介入群が 72.5%(58.8-80.8)と有意に高い結果となった(p=0.0327)。

4. XELOX 療法における減量の実施状況と減量理由の比較

介入群(n=8)におけるカペシタビンを減量した患者数(%)は 3 名(37.5%)で、オキサリプラチンを減量した患者も 3 名(37.5%)であった。しかし、非介入群(n=20)におけるカペシタビンを減量した患者数(%)は 4 名(20%)、オキサリプラチンを減量した患者は 6 名(30%)であり、介入群に比べ用量調節を行った症例の割合が少なかった。また、どちらかの薬剤が中止となった割合は介入群で

2名(25%)に対して、非介入群では16名(80%)であり、減量せずに中止となった症例も12例(60%)と多かった。各群における減量理由と減量を要したコース数および中止理由と中止を要したコース数を表2に示す。

5. フィードバック文書を基にした介入継続事例

当院へ提出のあった保険薬局からのフィードバック文書のうち、次コースの開始時に服薬指導をする上でとても有用であった症例について詳細を表3に示す。この他にもカペシタビンを飲み忘れなく服薬できており、服薬アドヒアランスが良好である旨の報告が1例あった。

表2(A) 各群におけるコースごとの減量理由(重複あり)

介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	1	1				
食欲不振		1	1	1				
倦怠感		1	1	1				
血液毒性				1	1			

非介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	1	1				
食欲不振		1		1	2			
倦怠感		1		1	2			
血液毒性			2		1			
肝障害				1				

表2(B) 各群におけるコースごとの中止理由(重複あり)

介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
手足症候群					1			
不顕性肺炎					1			
倦怠感							1	
肝障害							1	

非介入群	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
末梢神経障害		1	2	1	4			1
患者希望		1	1					
倦怠感		1						
手術				1	2			
肝障害				1	1			
血液毒性						1		
手足症候群						1		
再発							1	1

表2
各群におけるコースごとの減量・中止理由(重複あり)

介入理由	フィードバック文書の内容	転帰	治療変更の有無	介入前後のGrade変化
末梢神経障害	しびれの回復が徐々に遷延されているようです。本人は薬局に来られず、家族の方が薬をもらいに来ているのですが、家族が心配されています。次回、何か対策をされますか。	しびれのGrade評価を行い、Grade3と悪化していることが判明したため、適正使用ガイドを参考に主治医にオキサリプラチンの減量を提案し、減量指示となった。	あり	Grade3 →Grade2
食欲不振	カペシタビン内服中にも軽度の食欲不振を認めます。何か手持ちの吐き気止めを処方することは可能ですか。	患者希望と食欲不振の発現状況を確認した上で、メクロプラミド錠の頓服を主治医に提案し、メクロプラミド錠が追加となった。	あり	Grade1 →Grade0
手足症候群	手のひら、足底に強い痛みがありますが、保湿剤が十分に使用できていないようです。聞き取り時に保湿剤のべたつきを嫌がられているように感じたので、保湿剤のローションと軟膏を併用してみてもどうでしょうか。	患者希望を確認した上で、ローションタイプの保湿剤の追加を主治医に提案し、追加となった。	あり	Grade2 →Grade1
便秘	酸化マグネシウムの頓服だけでは排便コントロールが不十分なようです。刺激性下剤の追加は必要ないでしょうか。	酸化マグネシウム内服で軟便傾向となることを確認した上で、患者希望もあったため、主治医にピコスルファートNaの追加を提案し、追加となった。	あり	Grade1 →Grade1

表3 フィードバック文書を基にした介入継続事例

【考察】本研究では、大腸がん術後補助化学療法であるXELOX療法の治療強度に対して、連携充実加算を通じた外来化学療法室および保険薬局の薬剤師介入が与える影響について調査した。治療強度の指標としてRDIおよび治療継続コース数を用いて、薬剤師の介入群と非介入群に分け、2群を比較した。その結果、RDIは介入群の方が非介入群に比べて有意に高く、治療を継続できたコース数も有意に多いことが判明し、連携充実加算に基づいた外来化学療法室での薬剤師介入は治療強度の維持につながると考えられた。非介入群の治療継続期間は介入群に比べて8コースを一切の延期なく治療継続した場合の168日を大きく超えていたことから、非介入群の中には過去の報告や表2のように有害事象を早期に対応できずに適切な減量・休薬が行われないうまま治療再開の延期や治療中止に至るほど重篤化してしまった症例があった。反対に、介入群では薬剤師によりカペシタビンによる手足症候群についてメーカーパンフレットを用いた事前のスキンケア指導やオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する寒冷刺激の回避や増悪時の報告について徹底していたため、表2および表3に示すように減量が必要な患者に適切な時期を逃さずに適正使用ガイドに準じた減量を実施され、介入群の方が非介入群に比べて減量した患者の割合が高い結果につながったと考えられる。また、表3に示したように保険薬局から有益なフィードバック文書を受け取ることで、適切な支持療法薬の提案を通じて有害事象の重篤化を回避し、介入群は非介入群に比べて有意にXELOX療法の継続やRDIの維持に貢献できたことが示唆された。

治療開始初期にしっかりと情報提供文書を用いて好発する有害事象や必要に応じて減量・延期などが可能であることを患者、薬局薬剤師と共有したことで、本研究においても介入群では非介入群に比べて、有害事象が重篤化する前に適切なタイミングで薬剤を減量することができた可能性がある。さらに、過去の報告にあるように情報提供文書を用いたことで、患者が病院と保険薬局において一貫した同様の指導が受けられたことや表3に示すような保険薬局からの連絡を受けられる体制を作ったことも大きな要因であったと考えられる。

しかし、今回の研究では外来症例が中心であることもあり、非介入群のカペシタビンは処方歴と電子カルテ内の医療スタッフの記載から用量と服薬アドヒアランスを抽出しており、必ずその用量を内服したかどうかが正確ではない。さらに、非介入群と介入群では治療した年代が異なることから選択できた支持療法が異なっていた可能性があることや症例数が少ないことから、更なる検討は必

要だと考える。

連携充実加算に基づいた情報提供文書やフィードバック文書などの適切な情報共有ツールを用いた薬薬連携は今後も増加すると考えられる外来がん化学療法において、病院スタッフだけでは把握しきれない細やかな患者情報や正確な有害事象の発現状況などの情報共有を介して大腸癌の術後補助化学療法の一つである XELOX 療法の治療強度を維持するのに有用であることが示唆された。

【今後の展望】今回は術後補助の XELOX 療法に対する薬薬連携の強化が与える影響について検討を行ったが、今後は他のレジメンや特定の有害事象についても薬薬連携の強化が与える影響について検討していきたいと考える。

【本研究に関する成果報告(学会発表、論文報告等)】

学会発表

○小中 健, 斉藤 辰彦, 伊藤 祥子, 森本 美由樹, 黒田 武志, 都築 大輔, 伏谷 秀治; 連携充実加算に基づいた外来での薬剤師介入が術後補助 XELOX 療法に与える影響. 第 61 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2022.

○小中 健, 斉藤 辰彦, 伊藤 祥子, 森本 美由樹, 黒田 武志, 都築 大輔, 伏谷 秀治; 外来連携充実加算を通じた薬薬連携が外来化学療法に与える影響. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2022.

論文掲載

○小中 健, 斉藤 辰彦, 伊藤 祥子, 森本 美由樹, 黒田 武志, 都築 大輔, 伏谷 秀治; 外来化学療法室における連携充実加算に基づいた薬剤師介入が治療強度に与える影響. 日本臨床腫瘍薬学会雑誌掲載予定(受付:2022年9月8日、受理:2022年12月3日)