【要旨】
移植後長期生存症例において複数の薬物治療が施される場合は多くあり、薬剤師により評価を行う必要があると考えられるが、どのように管理や介入を行っていけばよいか等、参考となる情報はない。そこで、同種造血幹細胞移植後患者における外来処方動向を後方視的に調査し、また患者へのアンケート調査を実施した。結果、移植後急性期から長期になるにつれ、合併症に対する予防や治療が開始されることがあり処方内容に変化を認めるが、服用薬剤数や服用回数の変化は少なく、長期にわたり患者のコンプライアンスを確保する必要があると考えられた。

【キーワード】
造血幹細胞移植、長期フォローアップ、合併症管理、薬剤師外来、お薬手帳

【背景】
同種造血幹細胞移植（以下、移植）の治療適応拡大、治療成績向上により長期生存者数は増加傾向である。しかし、長期生存症例において慢性 GVHD のほか、新たな合併症の問題が注目されており、このような新たな問題を把握、対応するために本邦では移植後長期フォローアップに関するガイドラインを作成しているところである。また、本邦では平成 24 年度診療報酬改定により「造血幹細胞移植後患者指導料」が算定可能となり、移植後長期フォローアップ外来の開設が推奨されている。
当院では移植後相談外来としての前段階を経て、平成 24 年より医師・看護師を中心に移植後長期フォローアップ外来を開設し、合併症管理やセルフケア、生活指導を行っている。当初の薬剤師の役割は、医師又は看護師が必要と判断した際に対応するオンコール体制であった。しかし、移植後は療養上様々な問題点が生じ、また晩期合併症に対する薬物治療を要することがあり、長期生存症例であっても多くの薬剤を併用せざるを得ないことが少なくない。よって薬学的観点から問題を把握し、薬剤師自らが評価を行う必要があり、移植後長期生存症例においても薬剤師のニーズは高いと考えられる。そこで平成 27 年より薬剤師も移植後長期フォローアップ外来への介入を開始した。しかし、どのように管理や介入を行っていけばよいか等、参考となる情報はなく現在は探索的に業務を展開せざるを得ない状況である。
さらに、近年の医薬分業推進により、院外処方せんが発行され保険薬局による調剤薬交付が原則となっている。しかし、移植後の薬剤が複雑であること等を理由に、患者個々に応じた適切な情報提供が行われていない可能性があると考えられる。従って、移植後フォローアップ外来における薬剤師の存在意義は、これら問題点に解決の道筋をつけることであるが、薬剤の必要性だけでなく、患者個々の生活リズムに適応した薬剤管理が行えるよう助言することも重要な役割である。

【目的】

同種造血幹細胞移植後患者において、合併症管理のために長期的に薬物治療が必要であると考えられるが、どのような薬剤が処方され、どの程度コンプライアンスが保たれているのか等に関する調査報告はない。従って、合併症の有無、外来診察時に発行される処方せんの内容解析、および患者へのアンケート調査を行い、移植後患者特有の問題点、介入点を抽出し、より潤滑に、かつ有効な薬剤管理を行うための基礎資料の作成に取組むことを目的とする。

【方法】

① 同種造血幹細胞移植後患者の外来処方の動向調査

2008 年 1 月から 2009 年 12 月までの期間に国立がん研究センター中央病院において同種造血幹細胞移植を施行され、外来通院で経過観察中の患者を対象とした。対象患者について、患者背景(年齢、性別、疾患、移植源、前処置等)、移植日から半年、1 年、3 年、5 年時点における処方薬剤(薬剤数、種類、服用回数等)について、診療録をもとに後方視的に調査を行った。

② 同種造血幹細胞移植後患者を対象としたアンケート調査

国立がん研究センター中央病院で同種造血幹細胞移植を施行後、外来通院中で院外処方せんを発行されている患者を対象とした。診療録とは連結不可能な無記名アンケート調査とし、目標症例数は 200 例、配布期間は 2016 年 10 月 31 日から 3 ヶ月間とした。資料(説明文書、アンケート調査票、返信用封筒)は担当医師へ配布を依頼し、回答を記入後返送してもらう郵送調査とした。無記名アンケート調査であるため、アンケート調査票へ回答、返送により同意を得たものとした。アンケート内容は患者背景(性別、年齢、移植日)、診察状況(当院、他院等)、使用薬剤(薬剤数、種類)、保険薬局、お薬手帳の利用状況について質問を作成した。

【結果】

① 同種造血幹細胞移植後患者の外来処方の動向調査

対象患者 118 例（男性 73 / 女性 45)、年齢中央値 46 歳(範囲：17-68)であった。処方薬剤数中央値は半年後 6 剤（範囲：0-14)、1 年後 5.5 剤（範囲：0-12)、3 年後 4 剤（範囲：0-16)、5 年後 4 剤（範囲：0-20）であった。また 1 日服用回数中央値は半年後 4 回（範囲：0-11)、1 年後 3 回（範囲：0-9)、3 年後 3 回（範囲：0-16)、5 年後 4 回（範囲：0-12）であった。薬剤毎では、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの処方割合は半年後 57.6%から 5 年後 13.0%まで年々減少傾向であり、脂質代謝改善薬やビスホスホネート薬の処方割合は半年後 5.1%から 5 年後ではそれぞ

れ 26.0%、14.8%と年々増加傾向であった。

表 1. 処方薬剤数と 1 日服用回数の年次推移

	半年後	1 年後	2 年後	3 年後	5 年後
症例数（人）	99	86	72	71	54
処方薬剤数	6［0-14］	5.5[0-12]	3［0-14］	4［0-16］	4［0-20］
1 日服用回数	4［0-11］	3［0-9］	3［0-16］	4［0-16］	1［0-12］

中央値［範囲］

表 2. 主な薬剤の処方割合

	半年後	1 年後	2 年後	3 年後	5 年後
タクロリムス	57.6%	36.0%	19.7%	12.5%	13.0%
シクロスポリン	10.1%	7.0%	4.2%	2.8%	1.9%
ビスホスホネート	5.1%	4.7%	14.1%	15.3%	26.0%
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	5.1%	8.1%	7.0%	5.6%	14.8%

割合%

② 同種造血幹細胞移植後患者を対象としたアンケート調査

アンケート調査票は合計 213 名へ配布し、回収率は 72%であった。回答が得られた患者は 153 名（男性 83 / 女性 69 / 無回答 1）であった。回答時点での年齢は 20 歳代 5%、30 歳代 6%、40 歳代 17%、50 歳代 34%、60 歳代 33%、70 歳代 4%であった。移植を受けた年は 2000～2005 年 7%、2006～2010 年 29%、2011～2015 年 42%、2016 年以降 22%であった。

当院からの処方薬剤数平均値は 7 剤（範囲：0-18）、他院からの処方薬剤数平均値は 1 剤（範囲 0-13）であった。内訳を表 1, 表 2 に示す。

図 1. 国立がん研究センター中央病院における処方薬

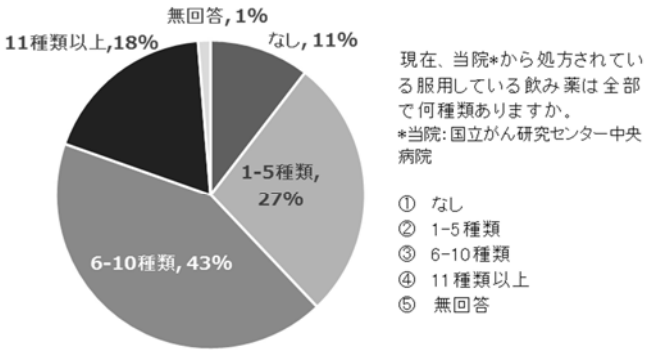


図 2. 併診医療機関における処方薬剤数

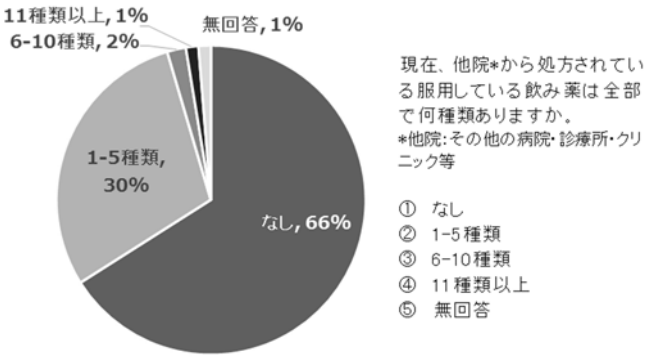
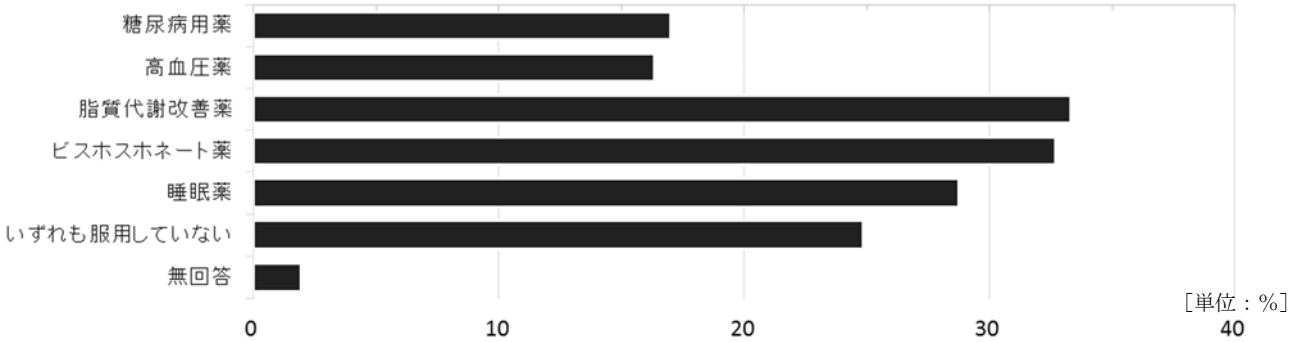


図 3. 合併症管理等の目的で処方されている薬剤の服用割合（複数回答可）



1 日服用回数は 4 回以上 34%、3 回 28%、2 回 21%、1 回 13%、無回答 4%であった。また、免疫抑制剤の服用割合は服用あり 38%、なし 61%であった。さらに合併症管理等の目的で処方されている薬剤の服用割合は、糖尿病用薬 17%、高血圧薬 16%、脂質代謝改善薬 33%、ビスホスホネート薬 33%（複数回答可）であった（図 3）。また、直近 1 年以内での他院受診の上位 3 診療科は歯科 37%、眼科 35%、皮膚科 13%（複数回答可）であり、他院からの処方があると回答した患者は 56%であった。

処方せんを持っていく調剤薬局については、病院近くの保険薬局 76%、その他 24%であり（図 4）、保険薬局を 1 箇所に決めていると回答した患者は 65%、病院ごとに決めていると回答した患者は 28%、それ以外と回答した患者は 7%であった（図 5）。

図 4. 処方箋を提出する薬局の選定（方法）について

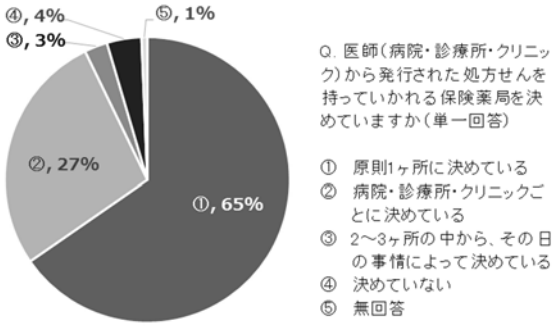
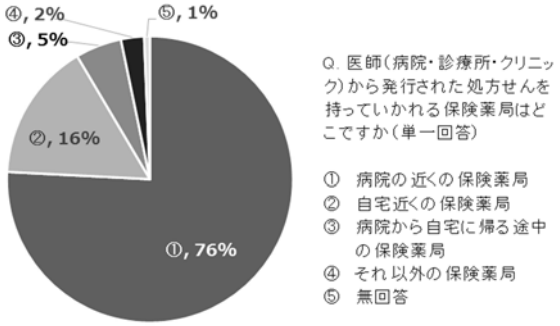


図 5. 処方箋を提出する薬局の選定理由について



また、保険薬局の薬剤師に副作用や服用方法等について相談した経験があると回答した患者は 45%であった。お薬手帳の利用方法は、1 冊にまとめて管理している 90%、病院ごとに管理している 5%、作成していない・無回答 5%であった。

さらに、病院薬剤師による面談・相談サービスがあれば利用を希望すると回答した患者は 43%、希望しない 12%、どちらでも良い 45%であった。

【考察】

① 同種造血幹細胞移植後患者の外来処方の動向調査

処方薬剤数は経年的に減少傾向を示したが、1 日服用回数はほぼ横ばいであり、コンプライアンスの確保が長期に渡り患者の負担になっている可能性がある。また経過の中で処方内容には変化があり、脂質代謝改善薬やビスホスホネート薬といった長期生存患者特有の病態に対する治療が開始されていることが示唆された。このことから、移植後急性期とは異なる新たな視点から薬学的管理が求められる可能性が示唆された。しかし、他院から処方されている薬剤等に関しては、診療録からの後方視的調査では限界があったと考えられる。

② 同種造血幹細胞移植後患者を対象としたアンケート調査

患者アンケート調査では、処方薬剤数は移植後 1 年以内の患者と比較し、5 年以上経過している患者で少ない傾向があった。また移植後経過が長期になるにつれて当院からの処方は減少傾向となり、他院からの処方が増加する傾向があった。処方内容では、免疫抑制剤の他、脂質代謝改善薬やビスホスホネート薬、糖尿病用薬など合併症管理のための薬剤を使用している患者も多く存在した。移植後経過年数にかかわらず、他院他科受診される場合は多く、院外処方せんを持っていく保険薬局を基本的には一箇所に決めている患者が過半数を占めたが、他院受診をする場合はそれぞれの病院近くの保険薬局へ処方せんを持っていく場合も想定される。よって患者が自己管理でき、病院薬剤師、保険薬局薬剤師間でも情報を共有できるお薬手帳を利用した管理を行い、長期的に薬剤管理を行っていく必要があると考えられた。これらは患者の主観的評価であるため、正確性には欠ける点はあるが、無記名アンケート調査にすることで率直な意見が回答として得られたと考える。

【今後の展望】

移植後急性期から長期になるにつれ、合併症に対する予防や治療が開始されることがあり、処方内容に変化を認めるが、服用薬剤数や服用回数の変化は少なく、患者のコンプライアンスに関する負担は大きいと考えられる。よって患者が自己管理でき、かつ病院薬剤師、保険薬局薬剤師間でも情報共有が可能なお薬手帳を利用した一元管理を行い、長期的に患者のコンプライアンス確保を行っていく必要があると考えられた。しかし、多くの保険薬局においてこのような一元管理をすることへの実現可能性に関する情報はなく、保険薬局に対してもアンケート調査を行うことで、有効かつ潤滑な薬剤管理が可能になると考える。

【本研究に関する成果報告（学会発表、論文報告等）】

(1) 小井土啓一，西渕由貴子，渡部大介，牧野好倫，岩瀬治雄，松浦朋子，守屋佳美，池田昌子，山本有夏，塚越真由美，森文子，稲本賢弘，黒澤彩子，福田隆浩，林憲一．造血幹細胞移植後のフォローアップにおける新たな薬剤師外来の展開～国立がん研究センター中央病院の試み～第 37 回日本造血細胞移植学会総会（2015.3 神戸）

(2) 鈴木拓真，小井土啓一，西渕由貴子，渡部大介，橋本浩伸，大塚知信，寺門浩之．同種造血幹細胞移植患者の移植後 5 年間における処方動向調査．日本病院薬剤師会関東ブロック第 46 回学術大会（2016.8 幕張）

(3) 西渕由貴子，小井土啓一，渡部大介，中島寿久，稲本賢弘，黒澤彩子，橋本浩伸，大塚知信，福田隆浩，寺門浩之．同種造血幹細胞移植後長期生存者の晩期合併症に対する薬学的介入実践のための事前調査．日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2017（2017.3 新潟）