

第329回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

日 時 平成28年6月18日（土） 午前10時～午後0時
場 所 昭和大学4号館401講義室
担 当 昭和大学薬学研究科運営委員会

1. 菌血症患者における多職種チームによる治療支援の臨床的アウトカムと予後関連因子の検討（学位乙）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻（感染制御薬学）

前田 真之¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座（臨床感染症学部門）

小司 久志²⁾, 詫間 隆博²⁾

二木 芳人²⁾, 石野 敬子¹⁾

菌血症は重篤な合併症や予後と関連しており、適切な治療マネジメントは患者予後改善のために速やかに実施される必要がある。しかし菌血症は、病態あるいは合併症が多彩であり、感染症を専門とする多職種チームによる治療支援を必要とする。昭和大学病院では本邦初の抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team; AST）が菌血症患者を対象にラウンドを開始した。本研究では、ASTによるラウンドの臨床的アウトカムと菌血症患者における予後に関連する因子の検討を行った。活動開始前後1年間（介入群=324症例、対照群=308症例）において基礎疾患、重症度、治療内容を比較した。その結果、介入群において菌血症の持続、感受性のない薬剤による治療の割合が有意に減少した。これらは多変量解析において院内死亡の有意なリスク因子であった。同様に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による菌血症が死亡のリスク因子であったことから、MRSA菌血症患者の予後に関連する因子を検討した。その結果、バンコマイシンの最小発育阻止濃度、黄色ブドウ球菌毒素遺伝子を複数有する株が死亡リスク因子であった。以上より、ASTによる介入が菌血症患者のアウトカムを改善する可能性が示されるとともに、MRSA

による菌血症は、抗菌薬治療のみならず、毒素あるいは毒素によって引き起こされる病態マネジメントの重要性が示された。

2. 乳がん薬物療法における副作用マネジメントとQOLに関する研究（学位乙）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻（医薬情報解析学）

奥山 裕美¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門

²⁾ 昭和大学医学部外科学講座（乳腺外科学部門）

加藤 裕久¹⁾, 中村 清吾²⁾

近年、乳がん患者数は増加の一途をたどり、2000年以降女性が罹患するがんのトップを占める。乳がん治療は、手術療法、放射線療法、薬物療法などの治療を組み合わせた集学的治療が行われ、多職種によるチームアプローチで患者の治療に携わっている。薬物療法は抗がん薬の進歩により、乳がん患者の予後改善に寄与しており、外来で化学療法を受けることは、患者の生活の質の向上（Quality of Life: QOL）に有効であることが報告されている。しかし、化学療法による治療は、抗腫瘍効果の恩恵が得られる一方、副作用が高頻度に見られ、特に自覚症状を伴う副作用はQOLを著しく低下させ、治療継続性にも影響を与える。今日のがん化学療法では、治療効果のみならず、患者のQOLを含めた評価が求められている。今回、乳がん薬物療法のkey drugであるタキサン系新規薬剤の有効性を探索する無作為第II相試験を計画し、付随研究として、特徴的な有害事象の発現頻度とHealth-Related Quality of Life (HRQOL) について検討を行った。有害事象発現頻度と程度は標準治療と同程度であったが、

HRQUL は低下傾向となり、適切な QOL 評価方法の確立が必要であることが示唆された。この結果を踏まえ、自宅で発現する副作用に対する患者支援ツール「患者サポートシステム」を開発し検証を行ったところ、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) による化学療法の評価との関係において、医療従事者の評価と患者の主観的評価が一致しないことが確認され、日常生活を支援するツールの可能性と必要性が示された。

3. シスプラチンを含む高度催吐性化学療法における適切な制吐療法の開発 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻 (医薬情報解析学)

鈴木 賢一^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部薬剤情報学講座医薬情報解析学部門

²⁾ がん研究会有明病院薬剤部
加藤 裕久¹⁾

われわれは最も催吐作用が強いとされるシスプラチンを用いたがん化学療法において、従来から国内で汎用されているグラニセトロン (以下 GRA) に対するパロノセトロン (以下 PALO) の優越性試験 (TRIPLE study) を実施した。その結果、PALO を用いることで、臨床上管理が難渋する遅発期の悪心嘔吐の改善 (約 8%) が認められた。同時に PALO を併用しても約半数の患者では、なお悪心嘔吐管理が不十分であることも判明した。また TRIPLE study を実施した際、同じ制吐療法が実施されているにも関わらずまったく症状が発現しない例もあれば、嘔吐を繰り返すなど極端な症状を経験している。これは制吐薬においても個々の背景によって薬効に差が生じていることを示している。

2013 年に辻らは、GRA とデキサメタゾンの 2 剤併用制吐療法が実施された乳がん術後 AC 療法施行患者 64 例において、ABCB1 遺伝子多型が制吐効果に影響を及ぼすことを報告している。われわれは現在の 3 剤併用標準制吐療法が全例に実施された TRIPLE study の被験者を対象に、同様に遺伝子型による制吐効果を検証した。その結果 GRA 投与群では ABCB1 3435C > T の TT 型非保有者では、悪

心嘔吐リスクが 6.7 倍に高まるという興味深い関連性を見出すことができた。これはいくつかの先行研究にて示唆されていた悪心嘔吐リスクである、女性、若年という因子よりも強い関連性を示しており、今後は遺伝子型により効率的かつ経済的な制吐療法の実施につながる可能性があると考えられる。

4. 天然物から生成する活性酸素の分析とその抗菌および抗酸化作用 (学位乙)

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻 (臨床分析化学)

田島 規子¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部物性解析薬学講座臨床分析化学部門

荒川 秀俊¹⁾

天然物の有する抗菌、抗酸化作用等のさまざまな性質は、医薬品、サプリメント、食品添加物等に広く利用されている。しかしその作用機序が明らかでないものも多い。本研究では活性酸素に着目し、胃腸に作用する生薬、柿 (葉、蒂、実)、精油の活性酸素生成能を測定し、それぞれの抗菌、抗酸化作用との関係を明らかにした。活性酸素は過シユウ酸エステル化学発光法および電子スピン共鳴法 (ESR) により分析した。生薬と柿から過酸化水素が生成し、その濃度は高いものでは茶カテキンと同等程度であった。これらは生薬や柿に含まれるタンニンから生成したと考えられた。また、五倍子と柿葉および蒂について抗菌活性を測定したところ *E. coli* 等の胃腸に影響する細菌に対して抗菌作用を示し、カタラーゼによって作用が消失または減弱したことから、五倍子および柿の抗菌作用は過酸化水素によると考えられた。精油では、Eucalyptus, Tea tree, Rosemary 等から過酸化水素が生成した。また、過酸化水素生成とヒドロキシラジカルに対する抗酸化活性には関連が認められた。一方、精油とそれに含まれる化合物の過酸化水素生成および抗酸化活性は必ずしも一致せず、混合物であることが精油の性質を決定づけていると考えられた。