

# 博士學位論文

## 論文要約

がん終末期患者の余命予測マーカ―の探索と薬学部生に  
おける一般名と商品名による医薬品理解度に及ぼす  
実務実習の影響に関する研究

近畿大学大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程

家田正子

# 博士學位論文

がん終末期患者の余命予測マーカーの探索と薬学部生に  
おける一般名と商品名による医薬品理解度に及ぼす  
実務実習の影響に関する研究

令和4年3月

近畿大学大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程

家田正子

# 目次

緒論.....	1
第1章 がん終末期患者の余命予測マーカーの解析.....	2
I 緒言.....	2
II 方法.....	3
1) 患者の特徴と検査値及び余命予測因子.....	3
2) 倫理指針.....	4
3) 統計解析.....	4
III 結果.....	5
1) 患者の特徴.....	5
2) がん患者における検査値および予後マーカーの死亡までの経時的変化.....	5
3) 死亡前1～13日と14～27日における予後マーカーの変化、がん種ごとのサブ解析.....	5
4) 終末期がん患者の余命2週間を予測するための4つの予後マーカーとその組み合わせの有効性.....	6
IV 考察.....	8
第2章 薬学部生における一般名と商品名による医薬品認識に及ぼす実務実習の影響.....	10
I 緒言.....	10
II 方法.....	11
1) 研究デザイン.....	11
2) 学生背景を知るためのアンケート調査.....	12
3) 統計解析.....	12
4) 倫理的配慮.....	13
III 結果.....	14
1) 「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきの知識に対する実務実習の影響.....	14
2) 医薬品名の違いが「薬理作用」の正答率に及ぼす影響.....	14

3) 薬局実習における棚配置が「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきの知識に与える影響.....	15
4) 学生背景がテスト成績に及ぼす影響.....	15
IV 考察.....	16
総括.....	19
引用文献.....	21
謝辞.....	27

## 緒論

病院薬剤師は、調剤や病棟活動以外に、緩和ケアチーム、栄養サポートチーム、感染制御チームなどのチーム医療への参画、治験、薬学部学生の実務実習指導など多様な業務に関わっており、各分野に対応した薬剤師としての高度な知識・能力を発揮することで活動範囲を広げている。その背景には、病院薬剤師が、自らの日常業務の中から生み出されるエビデンスを積み重ねて臨床医療の発展に貢献してきたこれまでの努力がある。例えば、最近よく話題となっているポリファーマシー対策は、日本において薬剤師が主導して行った臨床研究により、医薬品の多剤併用と有害事象との関連が証明された結果<sup>1,2)</sup>、薬剤師の診療報酬として認められた経緯がよく知られている。また、緩和医療においては薬物療法を中心とした患者ケアが行われるため、緩和ケアチームにおける薬剤師の役割は極めて大きい。一方、多岐にわたる薬剤師業務に対応できる有能な薬剤師を育成するために不可欠な薬学部学生の実務実習を充実させるためには、現行制度下での教育効果を解析してエビデンスを蓄積し、問題点を明確にして解決策を見出していく必要がある。

そこで本研究では、病院薬剤師の主要業務に含まれる緩和医療と実務実習教育に焦点を当てた解析を行った。第1章では、近畿大学病院で死亡した患者のカルテを後ろ向きに調査し、末期がん患者の2週間以内の余命予測に有用な血液検査値あるいは予後予測指標を探索した。第2章では、薬学部学生の医薬品の理解度に実務実習がどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、近畿大学病院で実務実習を行った学生を対象として小テストとアンケート調査を実施し、現状を分析し考察した。

# 第1章 がん終末期患者の余命予測マーカーの解析

## I 緒言

余命3カ月以上の終末期がん患者は、悪液質を合併していることが多く、エネルギー消費量が増大しているため、栄養補給を目的とした輸液療法が、QOL (quality of life) の維持のために有効とされている<sup>3,4)</sup>。しかし、余命2週間以下になると、輸液療法のメリットはほとんどなくなり<sup>5,6)</sup>、浮腫などの身体症状を悪化させて<sup>7)</sup>QOL をむしろ低下させてしまうため、この段階での輸液療法は推奨されていない<sup>7)</sup>。また、終末期患者の最も一般的な症状<sup>8,9)</sup>である「のどの渇き」に対しても輸液療法は無効で、適切な口腔ケアを行うことの方が症状改善には有効性が高いとされている<sup>9)</sup>。最近では、輸液による栄養補給を行っても、終末期がん患者の悪液質による QOL 低下は防げないことも報告されており<sup>10)</sup>、終末期がん患者の正確な余命を予測し、余命期間を考慮して無意味な輸液治療を中止することで、本人や家族にとって大切な最期の2週間を、可能な限り安らかな状態になるように配慮することが極めて重要である。しかし、現在の臨床現場では、終末期がん患者に対して、死亡直前まで患者にとって利益のない輸液療法が継続されている場合が多い。

終末期に不必要な輸液療法が継続される原因の一つに、余命を正確に予測するための基準が明確ではないことが挙げられる。すなわち、医師は個人的な経験に基づく主観的な判断基準で余命を予測するため、実際よりも余命が長く見積もられることが多い<sup>11)</sup>。そのため、通常 of 血液検査の値から、余命を客観的に予測することができれば極めて有用である。検査値から算出される客観的な予後判断指標はこれまでにいくつか報告されている。例えば、血清アルブミンと総リンパ球数から算出される Prognostic nutritional index (PNI) は、栄養状態の簡便で実用的な指標として利用されている<sup>12,13)</sup>。最近、C 反応性タンパク質 (CRP) と血清アルブミンの比 (CRP/Alb) が、がん患者および非がん患者の余命2週間を予測するために有用であることが報告され<sup>14)</sup>、進行性非小細胞肺癌患者を対象とした余命予測研究でも同様の結論が得られている<sup>15)</sup>。一方、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフ

ェラーゼ (ALT) 、血小板数、年齢から算出される Fibrosis-4 (FIB-4) 指数<sup>16)</sup>や、血清アルブミンと総ビリルビンから算出されるアルブミン-ビリルビン (ALBI) スコア<sup>17)</sup>は、肝疾患患者の予後を予測する指標として用いられている。

そこで本研究では、終末期がん患者の診療録の情報をレトロスペクティブに調査し、検査値から算出される PNI、CRP/Alb、FIB-4、ALBI の4つの予後マーカーが終末期の余命予測に利用可能であるか否かを明らかにするために統計解析を行った。

## II 方法

### 1) 患者の特徴と検査値及び余命予測因子

近畿大学病院で2019年4月から2020年3月までに死亡した483人の患者を対象としたレトロスペクティブ研究である。患者選択の基準は、18歳以上のがん患者で、死亡の1~13日、14~27日にそれぞれ1回以上、血液検査を受けた人とした。患者は、採血のタイミングに応じて死亡前1~13日、14~27日、28~83日、168~365日の4つのカテゴリーに分類した<sup>10,18)</sup>。また、同一カテゴリーの期間において複数の検査値がある場合は平均した値を用いた。PNI、CRP/Alb、FIB-4、ALBIの4つの予後マーカーの算出のため、アルブミン (g/dL) 、CRP (mg/dL)、AST (IU/L)、ALT (IU/L)、総ビリルビン (mg/dL)、血小板数 ( $10^4/\mu\text{L}$ )、総リンパ球数( $10^2/\mu\text{L}$ )を使用した。CRP/Alb比<sup>19)</sup>以外のPNI<sup>13)</sup>、FIB-4<sup>16,20)</sup> およびALBI<sup>17,21)</sup>はそれぞれ以下の式に従って計算した。

$$\text{PNI} = (10 \times \text{Alb}) + (0.005 \times \text{total lymphocyte count})$$

$$\text{FIB4} = [\text{AST} \times \text{age (years)}] / (\text{platelet count} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

$$\text{ALBI} = [\log_{10}(\text{total bilirubin} \times 17.1) \times 0.66] + [\text{Alb} \times 10 \times (-0.085)]$$

## 2) 倫理指針

本研究はヘルシンキ宣言に準拠しており、近畿大学医学部倫理委員会（承認番号 R02-208）で承認された。本研究は後ろ向き研究のため、個別のインフォームドコンセントを免除し、患者の同意取得にはオプトアウトを用いた。なお、研究者がデータを分析する際は匿名化されたデータを用いて行った。

## 3) 統計解析

正規分布を示さない連続変数の傾向を調べるために、Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。正規性を示さない 2 つの連続変数の比較には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた。CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI の 4 つの予後マーカーについて、余命 1~13 日の患者と 14~27 日の患者を区別するための最適なカットオフ値を ROC (receiver operating characteristic curve) 解析にて感度と特異度の合計が最大となる値を算出し、各予後マーカーがカットオフ値以上または未満の 2 つ患者群に分けた。また、CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI の 4 つの予後マーカーの組み合わせが終末期がん患者の余命予測因子として有用かどうかを評価するために、4 つの予後マーカーがカットオフ値を超えた数に応じて 0~4 群 (Group 1~4) に分類した。単変量解析および多変量解析では、ロジスティック回帰分析を用いてカテゴリ変数の比較を行った。さらに、死亡前 4 週間の 4 つの予後マーカーとその組み合わせが死亡 1 日前まででカットオフ値を超えるまでの時間に関して、Kaplan-Meier 図を作成し、log-rank 検定および単変量 Cox 比例ハザード回帰分析を行った。共線性は Variance Inflation Factor (VIF) を用いて確認した。得られた結果はオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) で記述した。p 値<0.05 を統計的に有意であると定義した。すべての統計解析は、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria version 3.6.3) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター, 日本, 埼玉)<sup>22)</sup>を用いて行った。



## Ⅲ 結果

### 1) 患者の特徴

483 人の患者のうち、患者選択基準を満たした 102 人が本研究に登録された。対象患者は男性 63 名、女性 39 名で年齢の中央値は 70 歳、がん種は 肺がん (n=21)、白血病 (n=11) とリンパ腫 (n=9) を含む造血器腫瘍 (n=20)、肝臓がん (n=12)、胃がん (n=10)、大腸がん (n=8)、膵臓がん (n=5)、胆道がん (n=3)、食道がん (n=5) を含む消化器系がん (n=40)、その他 (n=21) のがん種には、口腔がん (n=4)、腎がん (n=2)、乳がん (n=2)、卵巣がん (n=2)、膀胱がん (n=2)、潜伏性原発がん (n=4) が含まれた。死亡の 1~13 日前と 14~27 日前に採血を受けた 102 名の患者のうち、66 名は 28~83 日前に、44 名は 168~365 日前にも検査を受けていた。

### 2) がん患者における検査値および予後マーカーの死亡までの経時的変化

血清アルブミン (Alb)、総リンパ球数は余命が短くなるにしたがって有意に減少した一方で、CRP、AST、ALT は経時的に増加した。また、総ビリルビンと血小板数に有意な変化は認められなかった。4 つの予後マーカーのうち CRP/Alb、FIB-4、ALBI は死亡に向けて経時的に有意な増加傾向を示したが、PNI は死亡に向けて有意な減少傾向を示した。

### 3) 死亡前 1~13 日と 14~27 日における予後マーカーの変化、がん種ごとのサブ解析

次に死亡前 1~13 日、14~27 日における予後マーカーの変化についてがん種ごとのサブ解析を行った。CRP/Alb はいずれのがん種においても、死亡前 14~27 日から 1~13 日にかけて増加する傾向があり、特に肺がんや造血器腫瘍の患者で有意な増加が認められた。一方、すべてのがん種において PNI は有意に減少した。FIB-4 は消化器が

んや肺がんでのみ有意に増加した。ALBI はいずれのがん種においても、死亡前 14～27 日から 1～13 日にかけて有意に増加した。

#### 4) 終末期がん患者の余命 2 週間を予測するための 4 つの予後マーカーとその組み合わせの有効性

4 つの予後マーカーそれぞれについて死亡前 1～13 日と死亡前 14～27 日の患者を区別するための最適なカットオフ値を ROC 分析により算出したところ、CRP/Alb $\geq$ 4.4、PNI $<$ 26、FIB-4 $\geq$ 9.4、ALBI $\geq$ -1.26 となった。

単変量解析では、CRP/Alb $\geq$ 4.4、PNI $<$ 26、FIB-4 $\geq$ 9.4、ALBI $\geq$ -1.26 の 4 つの余命指標のいずれもが、死亡前 1～13 日の患者と死亡前 14～27 日の患者を分けるために有効であり、カットオフ値を超えた患者が死亡前 1～13 日の患者であるオッズ比は 1.98～2.55 であり、c-index 値は 0.585～0.626 であった。このオッズ比は、患者が 13 日以内に死亡する確率と 14～27 日の期間に死亡する確率を比較したオッズ比を示している。多変量ロジスティック回帰分析により、CRP/Alb と FIB-4 が死亡前 1～13 日を予測する独立した余命指標となりうることを示され、オッズ比はそれぞれ 1.96 と 2.06、c-index は 0.676 であった。

次に、死亡前 1～13 日および死亡前 14～27 日のデータから死亡前 4 週間における予後マーカーが、カットオフ値を超えるまでの時間について Kaplan-Meier 図を作成し解析を行った。CRP/Alb $\geq$ 4.4、PNI $<$ 26、ALBI $\geq$ -1.26 を達成する割合を経時的に解析した Kaplan-Meier 曲線は FIB-4 $\geq$ 9.4 以外は似た傾向を示し、log-rank 検定により 4 つの余命指標の間に有意な差が認められた。また、CRP/Alb $\geq$ 4.4、PNI $<$ 26、FIB-4 $\geq$ 9.4、ALBI $\geq$ -1.26 の 4 つの組み合わせが余命 2 週間の予測に有効であるかを評価するために、死亡前 14～27 日および 1～13 日の患者を 4 つの予後マーカーが、カットオフ値を満たした数 (0、1、2、3、4) に応じて 5 つの Group 0 - 4 に分けた後に、死亡前 14～27 日と死亡前 1～13 日でカットオフ値を満たした割合を単変量解析にて解析した。その結果、死亡前 1～13 日で Group 3 と Group 4 に該当した患者の割合は Group 0 と比較して有意に異なっており、オッズ比はそれぞれ 4.06 と 7.11 であった。Group 0 から

Group 4 の余命予測因子の達成割合を Kaplan-Meier 曲線にて経時的に解析したところ  
有意な差が認められた。

## IV 考察

本研究では、血液検査値から算出された CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI の4つの客観的な予後マーカーが、余命4週間の終末期がん患者において経時的に変化することに着目し、適切なカットオフ値を用いることで、これらの予後マーカーを余命2週間の患者を特定するために利用できることを明らかにした。さらに、これら4つの予後マーカーを組み合わせれば、より正確な余命予測情報が得られることが示唆された。このように、CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI は、余命2週間未満を予測するための客観的指標として活用可能であり、末期がん患者のケアを行う薬剤師が、患者やその家族の QOL を考慮して輸液治療の中止などを含めた処方変更を提案する上で有用であることが示唆された。

余命が4週間程度の終末期がん患者の余命予測に役立つ指標はいくつかあるが<sup>23,24)</sup>、簡便に利用できるものは少なく、医師は主に個人的な経験に基づく主観的な基準に基づいて治療方針を決めている。最近、CRP/Alb が、余命2週間を予測するために有用であることが報告され<sup>14)</sup>、本研究においても至適カットオフ値を算出して  $CRP/Alb \geq 4.4$  を基準とすれば余命2週間を予測することが可能であることを示した ( $p=0.034$ )。興味深いことに、今回の単変量解析では、 $CRP/Alb \geq 4.4$  に加えて、 $PNI < 26$ 、 $FIB-4 \geq 9.4$ 、 $ALBI \geq -1.26$  も余命2週間を予測するための因子として有用であることが明らかとなった。多変量解析により  $FIB-4 \geq 9.4$ 、 $CRP/Alb \geq 4.4$  は、余命2週間を予測する因子としての有用性が統計学的に認められた一方で、 $PNI < 26$  と  $ALBI \geq -1.26$  については単独での有用性を示す解析結果は得られなかった。そこで、これら4つの予後マーカーを組み合わせることにより、余命2週間をより正確に予測できることが判明した。

肝線維化マーカーである FIB-4 と ALBI は、本来、肝硬変患者の肝予備能の指標として考案されたものであるが<sup>26)</sup>、FIB-4 は心不全患者の余命予測にも使用できることが示されている<sup>27)</sup>。また、ALBI は、神経膠腫、胃がん、膵がんの余命予測に有用であることが示されている<sup>28) 29) 30)</sup>。余命4週間程度の終末期がん患者において、FIB-4 と ALBI が徐々に増加していたことから、終末期がん患者の多くが肝機能障害を引き起こしている可能性が示唆された。がん種ごとのサブ解析において、ALBI はすべてのがん種の患者で有意な増加が認められたが、FIB-4 は消化器がんや肺がん患者では

増加したが、造血器腫瘍やその他のがん患者では変化しなかった。これらのことより、CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI のすべてを組み合わせて使用することで、がん種を限定することなく、終末期がん患者の余命を幅広く簡易に予測することができると考えられる。本研究の限界として、単一施設の後向き研究であり症例数が少なかったこと、併存疾患の情報が不足していたことがあげられる。

以上、本研究により、CRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBI の4つの予後マーカーとその組み合わせが、余命2週間の終末期がん患者を特定するツールとなりえることが明らかとなった。これらの予後マーカーを用いることで、薬剤師が自身で終末期がん患者の最期の余命を認識し、輸液治療の中止などを含めた処方変更を提案することが可能となり、患者や家族にとって極めて重要な意味をもつ最期の穏やかな時間を確保することができるのではないかと考える。

## 第2章 薬学部生における一般名と商品名による医薬品認識 に及ぼす実務実習の影響

### I 緒言

薬学部の医療薬学に関する講義において、医薬品名は「一般名」をもとにして薬理作用、副作用に関する学習が行われている。しかし、実務実習時に使用されるのは「商品名」であることが多く、薬剤個々の「一般名」「商品名」「薬理作用」をそれぞれ結び付けて学ぶ機会が少ない。すなわち、大学における「講義での学び」と「病院・薬局実習での学び」の連携が不十分であることも指摘されている<sup>31)</sup>。したがって、実務実習において「商品名」と「薬理作用」を学ぶうちに、もともと知識のあった「一般名」と「薬理作用」との知識のつながりが薄れてしまう可能性についても懸念された。2019年度からの実務実習では、病院と薬局で行われる実習に連続性を持たせるため“薬局から病院”の順番で実習が開始された。それに伴って、薬局実習、病院実習前後における医薬品の知識の定着に関して経時的に変化を調査した報告は行われていない。また、大学での教育内容が学生の志望職種に影響を与えることや<sup>32)</sup>、志望職種が薬剤師国家試験に向けた学習効果に影響を与えること<sup>33)</sup>からも、将来の志望職種と学習意欲には密接な関連があることが予想された。そして、大学での講義も科目によっては実務に役に立たないと考えている学生もおり<sup>31)</sup>、こうした講義に対する興味の高さも実務実習の学習に影響を与えることも考えられる。そこで今回は、「一般名」から「薬理作用」の結びつき、又は「商品名」から「薬理作用」の結びつきの知識、および「一般名」と「商品名」を相互に結び付ける知識について測るテストを評価の指標として、各学生の学習背景情報を考慮し実務実習によって受ける影響を検討した。

## Ⅱ 方法

### 1) 研究デザイン

近畿大学薬学部にて 2019 年 8 月～2020 年 2 月（2019 年度 4 期近畿大学病院：16 名）、2020 年 2 月～2020 年 9 月（2020 年度 2 期近畿大学病院：16 名）、2020 年 7 月～2021 年 12 月（2020 年度 3 期近畿大学病院：16 名）、2020 年 9 月～2021 年 3 月（2020 年度 4 期近畿大学病院：16 名）の期間に実務実習を行った学生 64 名を対象に「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきに対する知識を測るテストおよび、実務実習に対する意欲を調査するためのアンケートを行った。64 名の学生は研究デザイン、実習期間に合わせて 2 つのグループに分けられた。1 つは薬局実習前、薬局実習後、病院実習後に 3 回テストを行った A 群 32 名（2020 年度 2 期近畿大学病院：16 名、2020 年度 4 期近畿大学病院：16 名）。もう 1 つは病院実習後に 1 回だけテストを行った B 群 32 名（2019 年度 4 期近畿大学病院：16 名、2020 年度 3 期近畿大学病院：16 名）である。なお、すべてのグループは実務実習ガイドラインに基づいて薬局実習後に病院実習が行われた。

「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきに対する知識を測るテストは「一般名」から「薬理作用」を問う 10 問、「商品名」から「薬理作用」を問う 10 問、「一般名」から「商品名」を問う 5 問、「商品名」から「一般名」を問う 5 問の計 30 問を基本として 30 種類の医薬品から作成し、「一般名」と「商品名」を入れ替えてテスト①とテスト②の 2 種類のテストを作成し、テスト①とテスト②は「一般名」と「商品名」を入れ替えることにより、すべて異なる問題を作成した。テストは選択式としマークシート形式で実施した。設問に選んだ医薬品は近畿大学病院にて採用されている先発品より選んだ。

## 2) 学生背景を知るためのアンケート調査

実務実習前後における「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきに対する知識を測るテストに影響を与える可能性のある学生背景について実務実習前後でアンケート調査を実施した。調査項目は「将来なりたい職種」、「入試時の理科選択科目」、「大学での履修科目のうち好きな科目、嫌いな科目」、「興味を持った実習内容」、「薬局実習における調剤棚の医薬品の配置」について実施した。そのうち、薬局実習前の初回アンケートでは、「入試時の理科選択科目」、「大学での履修科目のうち好きな科目、嫌いな科目」に関して調査し、薬局実習後の2回目の調査では「将来なりたい職種」、「興味を持った実習内容」と薬局実習先でのバイアスを考慮するための「薬局実習における調剤棚の医薬品の配置」の調査を行った。病院実習後の3回目の最終アンケートでは実習後の「将来なりたい職種」、「興味を持った実習内容」を調査する目的でアンケートを行った。

## 3) 統計解析

連続変数の比較のための単変量解析に t 検定、対応のある t 検定及びピアソンの相関係数の検定を用いた。3 群以上の連続変数の比較にはバートレット検定にて等分散を確認し、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行った。カテゴリー変数の比較の為の単変量解析にフィッシャーの正確確率検定を使用した。「一般名」および「商品名」の文字列の類似性の比較にはレーベンシュタイン距離を既報に従って算出し使用した<sup>34)</sup>。P 値<0.05 を統計的に有意であると定義した。すべての統計解析は、R(The R Foundation for Statistical Computing、ウィーン、オーストリア、ver. 4.0.3)のグラフィカルユーザーインターフェイスである EZR<sup>22)</sup>(自治医科大学、埼玉医療センター、埼玉県、ver. 1.54)で行った。



#### 4) 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、近畿大学薬学部倫理委員会の承認を得た（承認番号 19-150）。薬剤師が口頭で実習生に対して十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得て実施した。調査は無記名で行い個人は特定されないこと、個人情報などのプライバシー保護には十分配慮すること、実務実習の成績には一切関係しないことについて口頭にて説明し、アンケートの回答をもって同意とした。また、同意後の参加取りやめは随時可能とした。

### Ⅲ 結果

#### 1) 「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきの知識に対する実務実習の影響

「商品名」から「薬理作用」を問う 10 問および「一般名」と「商品名」を相互に問う 10 問は薬局実習前、薬局実習後、病院実習後と同様の点数推移が認められ、薬局実習前と比較して薬局実習後、病院実習後は有意に成績が向上した。一方、「一般名」から「薬理作用」を問う 10 問の成績は薬局実習前から病院実習後まで有意な変化は認められなかった。

A 群 B 群共に、初めて実施されたテスト成績を比較したところ、「商品名」から「薬理作用」を問う 10 問および「一般名」と「商品名」を相互に問う 10 問の成績は病院実習後に向上し、「一般名」から「薬理作用」を問う 10 問の成績は薬局実習前と病院実習後で有意な変化は認められなかった。

繰り返しテストを受けた A 群が初めてテストを受けた B 群と比較して「一般名」と「商品名」を相互に問う 10 問の成績が有意に高かった。また、病院実習後に初めて受けるテスト②の成績はテスト①と同様に「一般名」と「商品名」を相互に問う 10 問の成績に有意な差が認められた。

#### 2) 医薬品名の違いが「薬理作用」の正答率に及ぼす影響

A 群、B 群共に病院実習後に受けたテストの結果をもとに「一般名」又は「商品名」から「薬理作用」を問う問題の正答率を医薬品ごとに比較した。一硝酸イソソルビド（商品名：アイトロール）、バルサルタン（商品名：ディオバン）、アリスキレン（商品名：ラジレス）は一般名の正答率が高いにもかかわらず商品名の正答率が低く、「一般名」と「商品名」の正答率に 47% 以上の乖離が認められた。一方、メキシレチン（商品名：メキシチール）、アズセミド（商品名：ダイアート）、シベンゾリン（商品名：シベノール）など「一般名」から「薬理作用」の正答率が 50% 未満の医薬品は「商品名」から「薬理作用」の正答率も低い（44% 以下）傾向が認められた。「一般名」およ

び「商品名」の名称類似性をレーベンシュタイン距離にて確認したが「一般名」と「商品名」正答率の差との相関性は認められなかった ( $p=0.61$ )。

### **3) 薬局実習における棚配置が「一般名」「商品名」「薬理作用」の結びつきの知識に与える影響**

薬局実習における調剤棚の医薬品配置が、薬局実習後に受けたテスト①の成績に与える影響について検討した。薬局実習時における調剤棚の配置が 50 音順である場合と薬効順である場合で成績に有意な差は認められなかった。

### **4) 学生背景がテスト成績に及ぼす影響**

薬局、病院および薬局以外を志望(治験コーディネーター、製薬企業の営業担当者、研究職、公務員、その他)した学生でテスト成績に有意な差は認められなかった。なお、病院実習前後における志望職種の変移は、病院実習前は薬局志望 53% (n=34)、病院志望 13% (n=8)、それ以外 34% (n=22)、病院実習後は薬局志望 45% (n=29)、病院志望 20% (n=13)、それ以外 34% (n=22)であった。また、興味を持った実習項目とテスト成績に関連は認められなかった。大学での好きな履修科目とテスト②の成績を比較した結果、いずれの項目も成績との関連は認められなかった。入試時の選択科目および大学での嫌いな履修科目とテスト②の成績を比較した結果を示す。大学入試時に化学選択した学生は有意に点数が高く、物理選択した学生の点数は低かった。薬理学が嫌いな学生の点数は低く、嫌いな科目が無い学生の点数は高かった。

## IV 考察

本研究により実務実習前に持っていなかった「商品名」での薬理作用の知識が薬局実習後、病院実習後と経時的に増加し、大学での講義にて身に付けた「一般名」での薬理作用の知識に追いつくように向上することが明らかとなり、懸念されていた「一般名」での薬理作用の知識は、予想に反して低下しないことが明らかとなった。

「一般名」での薬理作用の知識は実務実習前のテストにて正答率が6割となっておりこれを実習前の薬理学知識の基準と考えた。薬局、病院において処方解析、疑義照会を行う際には Problem Oriented System (POS) の考えが取り入れられている<sup>35)</sup>。こうした POS を用いた業務は問題解決型学習法 (PBL) にも通じており学習に有効であることが知られている<sup>36,37)</sup>。学生は実践的な実習には興味を示すことが多く、教育効果が高い<sup>38)</sup>。したがって、実務実習において実際の症例ごとに大学で学習した「一般名」での薬理作用の知識を用いて処方箋表記上の「商品名」から「薬理作用」を考え処方解析を行うことが、「商品名」から「薬理作用」のつながりの知識の定着につながったと考えられる。しかし、「一般名」から「薬理作用」の知識に関して、実務実習前後において成績の大きな向上が認められなかったことから、実務実習中であっても「薬理作用」に関する知識のフォローは成績向上に役立つと考えられる。興味深いことに薬剤ごとの正答率を比較したとき、一部の薬剤（メキシレチン、ベラプロストナトリウム、アゾセミド、エドキサバン）を除いて既存の「一般名」から「薬理作用」の知識のつながりの正答率を「商品名」から「薬理作用」の正答率が超えることがなかった。これは、実務実習前における「一般名」での薬理作用の知識の習得が、実務実習中における「商品名」での薬理作用の知識の向上に寄与していることが示唆された。さらに、実務実習における調剤のような反復と自主的な思考を伴う活動は記憶の定着に関与するため<sup>39)</sup>、「一般名」と関連する「商品名」での薬理作用の知識の習得が、知識の低下を防いだと考えられる。一方、「一般名」での薬理作用の知識を有していたにもかかわらず、「商品名」での薬理作用の知識が定着しなかった薬剤（一硝酸イソソルビド、バルサルタン、アリスキレン）が認められた理由として、「一般名」と「商品名」における医薬品名の類似性も考えられたが、有意な文字列類似性は認められなかった。

実務実習に伴う経時的変化の調査を目的としたテスト①の結果は同一学生が複数回テストを受けているため、テストを複数回受けることによる成績の向上も考えられたが、A群32名に薬局実習前に実施したテスト①とB群32名に病院実習後に実施したテスト①の成績を比較した結果も同様の傾向を示していることから、「一般名」での薬理作用の知識の維持と「商品名」での薬理作用の知識の向上は実務実習による影響を示していると考えられる。したがって繰り返しテストを受けることによる影響は「一般名」と「商品名」を相互につなげる知識の向上には役立つにもかかわらず、「薬理作用」の知識の向上には繋がっておらず、「薬理作用」の知識の向上にはテストの施行のみならず、他のアプローチが必要であることが示唆された。

調剤棚における医薬品の配置は施設によって50音順もしくは薬効順に決められており、一定のルールに従って配置されることが安全な調剤のために重要とされている<sup>40</sup>。実務実習先の薬局の棚位置が薬効順であれば「薬理作用」の知識のつながりに有意に働く可能性も予想されたが影響は認められなかった。そのため、調剤棚の医薬品配置が学習効果に与える影響は限定的であると考えられ、各施設の調剤手順に合わせた医薬品配置を行えば問題ないことが示唆された。志望職種の違いは国家試験に向けた学習効果に影響を与えること<sup>33</sup>から、実務実習においても志望職種の違いが学習効果に影響を与えることが予測されたが、本研究では志望職種の違いによる学習効果に影響は認められなかった。大学講義における好きな科目、嫌いな科目に関しては学習効果に特徴的な影響は認められなかったが、入試時の選択科目において成績の差が認められた理由は不明であるが、入試時の選択科目が大学での基礎教育に影響した結果、実務実習中における学習意欲にも影響する可能性が懸念されたため、早期体験実習などモチベーションを上げるための対策学習支援<sup>41</sup>の重要性が示唆された。この研究の限界としては、実習前後に3回テストを実施したA群の学生と1回のみテストを実施したB群の学生が異なる時系列でテストが実施されたことである。また、実習前における学生の基礎学力もA群とB群の間で調整が行えなかった。これまで、実務実習前後における医薬品の知識の定着に関して経時的に変化を調査した報告はみあたらず、本研究は「一般名」と「商品名」に関する知識に注目し実務実習における学習効果を検討した最初の報告となる。

まとめると、薬局実習と病院実習により学生は実務実習前に習得していた「一般名」と「薬理作用」の知識に到達するように「商品名」を中心とした薬理作用の知識を実務実習の経過に従って段階的に習得していくことが判明したが、その学習効果はこれまでに習得した「一般名」での薬理作用の知識や大学入試時の科目にも影響を受ける。そのため、一般名での医薬品理解度の低い学生に対する補講を実施することや、実務実習期間中に医薬品の商品名、一般名、薬理作用を結びつけるような確認試験を実施することなどにより、調剤や疑義照会などの薬剤師業務についての学修を促進し、実習後の学力向上に繋げていくことができるのではないかと考えられた。

## 総括

本研究では、病院薬剤師の主要業務に含まれる緩和医療および薬学部学生の実務実習教育に焦点を当て、末期がん患者の2週間以内の余命予測に有用な血液検査値と予後予測指標を探索し、薬学部学生の医薬品の理解度の実務実習がどのような影響を与えるかを解析した。

第1章では、終末期医療における余命予測因子に関する解析を行った。末期がん患者の終末期において最期の2週間は本人や家族にとって極めて重要な時間であり、大量の輸液治療を控え、安らかな時間を確保することが推奨されている。そこで、末期がん患者の通常の血液検査値から余命2週間を予測する方策を探索した。その結果、血液検査値から算出されたCRP/Alb、PNI、FIB-4、ALBIの4つの予後マーカーが余命2週間の予測に有用であり、それらを組み合わせることでより信頼度が高くなることを統計学的に示唆する解析結果が得られた。これらの知見は、末期がん患者のケアを行う薬剤師が、患者やその家族のQOLを考慮して輸液治療の中止などを含めた処方変更を提案する上で極めて有用であり、患者の側に立った緩和医療の実現に寄与するものと考えられる。

第2章では、薬学部学生の実務実習の前後に実施した小テストおよびアンケート調査の結果を解析した。薬学部生において、医薬品の商品名での薬理作用の理解度は、実務実習の経過に従って段階的に向上した。一方、予想に反して、一般名での薬理作用の理解度も低下せず維持されていた。また、実務実習の実施に伴う商品名での医薬品理解度の向上は、実習前の一般名での医薬品理解度や大学入試時の科目と関連することが判明した。そのため、実務実習前に一般名での医薬品理解度の低い学生に対する補講を実施することや、実務実習期間中に医薬品の商品名、一般名、薬理作用を結びつけるような確認試験を実施することなどにより、調剤や疑義照会などの薬剤師業務についての学修を促進し、実習後の学力向上に繋げていくことができるのではないかと考えられた。

以上、本研究により、緩和医療に携わる薬剤師が末期がん患者の終末期医療において、患者のQOL向上に寄与する処方変更の提案などを行う場合に有用な余命予測ツールを見出し、さらに、薬学部学生の医薬品理解度に及ぼす実務実習の影響と各種因子との関係を明らかにすることができた。このように病院薬剤師が、業務内容の諸問

題を科学的に検証・抽出し、エビデンスに基づいて解決策を見出していく過程は極めて重要であり、今後の薬剤師業務の発展にも寄与するものと考えられる。



## 引用文献

- 1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*, 2012; 12: 761-762. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00868.x.
- 2) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*, 2012; 12: 425-430. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00783.x.
- 3) Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, Chiavenna G, De Cicco M, Donati D, Gilli G, Percolla S, Pironi L: Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 2002; 21: 281-288. doi: 10.1054/clnu.2002.0560.
- 4) Bosaeus I: Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer*, 2008; 16: 447-451. doi: 10.1007/s00520-007-0388-7.
- 5) Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, Krauter S, Strickland C, Unger K, Palmer JL, Allo J, Frisbee-Hume S, Tarleton K: Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 111-118. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6518.
- 6) Dy SM: Enteral and parenteral nutrition in terminally ill cancer patients: a review of the literature. *Am J Hosp Palliat Care*, 2006; 23: 369-377. doi: 10.1177/1049909106292167.
- 7) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, Shimada A, Akechi T, Miyashita M, Adachi I, Japan Palliative Oncology Study G: Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol*, 2005; 16: 640-647. doi: 10.1093/annonc/mdi121.
- 8) Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F: Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs*, 2000; 6: 370-374. doi: 10.12968/ijpn.2000.6.8.9060.

- 9) Van der Riet P, Brooks D, Ashby M: Nutrition and hydration at the end of life: pilot study of a palliative care experience. *J Law Med*, 2006; 14: 182-198.
- 10) Bouleuc C, Anota A, Cornet C, Grodard G, Thiery-Vuillemin A, Dubroeuq O, Cretineau N, Frasier V, Gamblin V, Chvetzoff G, Favier L, Tournigand C, Grach MC, Raynard B, Salas S, Capodano G, Pazart L, Aubry R: Impact on Health-Related Quality of Life of Parenteral Nutrition for Patients with Advanced Cancer Cachexia: Results from a Randomized Controlled Trial. *Oncologist*, 2020; 25: e843-e851. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0856.
- 11) Christakis NA, Lamont EB: Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*, 2000; 320: 469-472. doi: 10.1136/bmj.320.7233.469.
- 12) Suh SY, Ahn HY: A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*, 2007; 15: 613. doi: 10.1007/s00520-006-0208-5.
- 13) Onodera T, Goseki N, Kosaki G: [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1984; 85: 1001-1005.
- 14) Miyamoto T, Fujitani M, Fukuyama H, Hatanaka S, Koizumi Y, Kawabata A: The C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients. *J Palliat Med*, 2019; 22: 532-537. doi: 10.1089/jpm.2018.0404.
- 15) Koh YW, Lee HW: Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96: e6848. doi: 10.1097/MD.0000000000006848.
- 16) Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, Koziel MJ, Graham C, Tumilty S, Skolnik P, Stuver S, Horsburgh CR, Jr., Cotton D: Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 1346-1353. doi: 10.1038/ajg.2009.746.

- 17) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H: Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016; 31: 1031-1036. doi: 10.1111/jgh.13250.
- 18) Japanese Society for Palliative Medicine e: *Clinical Guidelines for Infusion Therapy in Advanced Cancer Patients*: Kanehara & Co., Ltd.; 2013.
- 19) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M: The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2015; 22: 803-810. doi: 10.1245/s10434-014-4048-0.
- 20) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver D: Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol*, 2012; 12: 2. doi: 10.1186/1471-230X-12-2.
- 21) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Inarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H: Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 550-558. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151.
- 22) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 2013; 48: 452-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- 23) Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, Barclay S, Stone PC: Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care*, 2015; 5: 390-398. doi: 10.1136/bmjspcare-2012-d4020rep.

- 24) Chen YT, Ho CT, Hsu HS, Huang PT, Lin CY, Liu CS, Li TC, Lin CC, Lin WY: Objective palliative prognostic score among patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2015; 49: 690-696. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.08.017.
- 25) Lee SF, Luk H, Wong A, Ng CK, Wong FCS, Luque-Fernandez MA: Prediction model for short-term mortality after palliative radiotherapy for patients having advanced cancer: a cohort study from routine electronic medical data. *Sci Rep*, 2020; 10: 5779. doi: 10.1038/s41598-020-62826-x.
- 26) Guha IN, Harris R, Berhane S, Dillon A, Coffey L, James MW, Cucchetti A, Harman DJ, Aithal GP, Elshaarawy O, Waked I, Stewart S, Johnson PJ: Validation of a Model for Identification of Patients With Compensated Cirrhosis at High Risk of Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019; 17: 2330-2338 e2331. doi: 10.1016/j.cgh.2019.01.042.
- 27) Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh SI, Takeishi Y: Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart*, 2017; 4: e000598. doi: 10.1136/openhrt-2017-000598.
- 28) Zhang J, Xu Q, Zhang H, Zhang Y, Yang Y, Luo H, Lin X, He X, Mou Y, Zhou Z, He Z: High preoperative albumin-bilirubin score predicts poor survival in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Transl Oncol*, 2021; 14: 101038. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101038.
- 29) Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Uda H, Inaoka K, Tanaka Y, Hayashi M, Iwata N, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Murotani K, Fujiwara M, Kodera Y: Preoperative Albumin-Bilirubin Grade Predicts Recurrences After Radical Gastrectomy in Patients with pT2-4 Gastric Cancer. *World J Surg*, 2018; 42: 773-781. doi: 10.1007/s00268-017-4234-x.
- 30) Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, Uchinaka EI, Morimoto M, Amisaki M, Watanabe J, Tokuyasu N, Honjo S, Ashida K, Fujiwara Y: Preoperative Albumin-Bilirubin Grade as a Useful Prognostic Indicator in Patients With Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*, 2019; 39: 1441-1446. doi: 10.21873/anticancerres.13260.

- 31) 大久保正人, 高橋由佳, 山下純, 高橋秀依, 宮田興子, 鈴木貴明, 石井伊都子: 実務実習における薬学部授業内容の活用状況に関する薬学部生を対象としたアンケート調査と解析. 薬学雑誌, 2017; 137: 745-755.
- 32) Baia P, Strang A: An elective course to promote academic pharmacy as a career. *Am J Pharm Educ*, 2012; 76: 30. doi: 10.5688/ajpe76230.
- 33) 渡邊雅行, 大野修司, 山内理恵, 久保元, 浅井和範: 薬学生の就職希望職種における薬剤師免許の必要性和薬剤師国家試験に向けた学習効果との関連性. 薬学教育, 2019; 2: 175-180.
- 34) Bryan R, Aronson JK, ten Hacken P, Williams A, Jordan S: Patient Safety in Medication Nomenclature: Orthographic and Semantic Properties of International Nonproprietary Names. *PLoS One*, 2015; 10: e0145431. doi: 10.1371/journal.pone.0145431.
- 35) 井上忠夫: 臨床薬剤師のための POS POS の応用 POS と薬学診断. 薬局, 1999; 50: 2027-2036.
- 36) Singh A: Student performance and their perception of a patient-oriented problem-solving approach with audiovisual aids in teaching pathology: a comparison with traditional lectures. *Adv Med Educ Pract*, 2011; 2: 9-15. doi: 10.2147/AMEP.S15251.
- 37) 山内淳史, 江川孝, 谷口律子, 富永宏治, 五味田裕, 片岡泰文: 大学院学生を対象とした Problem-Based Learning(PBL)による Problem-Oriented System(POS)能力開発実習. 医療薬学, 2004; 30: 761-769.
- 38) 河内明夫, 柴田由香里, 本屋敏郎: 実務実習事前学習としての「調剤報酬実習」の導入とその評価. 医療薬学, 2008; 34: 474-480. doi: 10.5649/jjphcs.34.474.
- 39) 井上能博, 池野聡一, 宇都宮郁: 本学学修支援部門で展開している補講とその効果測定. 昭和薬科大学紀要, 2016: 33-38.
- 40) 舘知也, 寺町ひとみ, 田村顕人, 駒田奈月, 志賀仁美, 今井敬司, 土屋照雄: 調剤ミス防止対策における調剤室環境整備とヒューマンエラーの関連性の分析. 医療薬学, 2012; 38: 513-521.

- 41) 串畑太郎, 住山昌英, 永田実沙, 上田昌宏, 栗尾和佐子, 安原智久, 曾根知道:  
早期臨床体験の学習成果に影響を与える因子の検証—病院早期臨床体験での  
効果的な見聞・体験—. 薬学教育, 2021; 5. doi: 10.24489/jjphe.2020-049.

## 謝辞

終わりに臨み、本研究の実施において終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました近畿大学薬学部 川畑篤史教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究を進めるにあたり有益な御助言を賜りました近畿大学薬学部（病態薬理学研究室）研究員 宮本朋佳博士、近畿大学薬学部 細見光一教授および近畿大学病院 竹上 学 薬局長に深く感謝致します。

さらに、本研究に御協力頂きました近畿大学薬学部病態薬理学研究室の諸氏に厚く御礼申し上げます。