

平成29年度 活動報告書

文部科学省 研究拠点形成費等補助金（先進的医療イノベーション人材養成事業）
多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン

— 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン —

慶應義塾大学大学院
薬学研究科



目次

はじめに	1
薬学研究科がんプロ実施体制	2

薬学研究科主催研修会

2017年10月1日開催 2017年度 慶應義塾大学薬学部 公開講座 第1回がんプロフェッショナル研修会	3
2018年1月13日開催 2017年度 慶應義塾大学薬学部 市民公開講座 第2回がんプロフェッショナル研修会	49

はじめに



慶應義塾大学大学院 薬学研究科 研究科委員長

教授 金澤 秀子

平成29年度より第3期として「多様な新ニーズに対応する『がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）』養成プラン」が開始されました。これまでの実績を生かしながら、さらに精度の高い成果を挙げるためにグループの再編を行い、慶應義塾大学大学院 薬学・医学・健康マネジメントの3研究科は、東京医科歯科大学（代表校）、秋田大学、国際医療福祉大学、聖マリアンナ医科大学、東京医科大学、東京薬科大学、弘前大学とともに8大学で連携し新たな一歩を歩むことになりました。当グループは、医学系6研究科、薬学系3研究科、看護医療系3研究科からなり、互いに連携を取りながら、「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」をテーマとして、進歩が著しいがん医療に取り組んでまいります。

第3期がんプロでは、「ゲノム医療の実用化に向けた取組の加速化」、「小児がんおよび希少がん対策」、「AYA（Adolescent and Young Adult）世代や高齢者等のライフステージに応じたがん対策」、「緩和ケアに関する教育の推進」等をニーズとして、プレジジョンメディシンにも対応できる医療人の養成を目指します。我々の薬学研究科で学んだ方々が、これらの多様なニーズに対応できる薬剤師や薬学研究者として活躍してくださることを期待しております。



慶應義塾大学大学院 薬学研究科 コーディネーター

教授 服部 豊

平成29年度より、体制を新たに「多様な新ニーズに対応する『がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）』養成プラン」がスタートいたしました。薬学領域ではどのようにゲノム医療に取り組んでゆくかは重要課題であり、ときにはクリニカルシーケンスデータをもとに、悪性腫瘍を臓器別ではなく遺伝子変異の視点から適切な薬物治療を見出し、かつ副作用の軽減策を講じることができる人材が必要となるでしょう。さらに小児やAYA世代と呼ばれる若年の悪性腫瘍患者さんに対しては、生存期間の延長を目指すことはもっとも重要なことですが、同時に妊孕性の温存や催奇形性への注意をしっかりと念頭において薬物治療を推進する必要があります。

薬学研究科では、医学研究科にもご尽力いただきながら第3期がんプロのニーズに合った大学院科目を開講して参ります。今後はさらに、他大学薬学研究科とも「横」のつながりを取ると同時に、ゲノム医療に特化した他大学大学院科目の履修も可能なように体制の整備を進めて参ります。また、インテンシブコースでは、公開講座をプラットフォームにした薬学研究科独自の科目を、第3期がんプロのニーズを取り込みながらさらに発展させて参ります。具体的には、夏場の講演会、秋のスモールグループによる参加型症例検討会、冬季の公開市民講座を平成29年度より既に開始しております。我々の活動に、一人でも多くの皆様のご参加を心よりお待ちしております。

薬学研究科がんプロ実施体制

事業総括

学部長/研究科委員長

教授 **金澤 秀子**

薬学部がんプロ運営委員会委員
コーディネーター

病態生理学講座

教授 **服部 豊**

薬学部がんプロ運営委員会委員

化学療法学講座

教授 **杉本 芳一**

薬学部がんプロ運営委員会委員

医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門

教授 **中村 智徳**

薬学部がんプロ運営委員会委員

医療薬学・社会連携センター

社会薬学部門

教授 **山浦 克典**

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬剤学講座

教授 **登美 斉俊**

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬効解析学講座

教授 **松元 一明**

薬学部がんプロ運営委員会委員

薬物治療学講座

准教授 **齋藤 義正**

薬学部がんプロ運営委員会委員

病院薬学講座

准教授 **青森 達**

未来がん医療プロフェッショナル養成
プラン専門部会 薬剤師部会担当

医療薬学・社会連携センター

医療薬学部門

助教授 **横山 雄太**

2017年10月1日(日)

9:30～16:30

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2017年度

慶應義塾大学薬学部 公開講座

第1回 がんプロフェッショナル研修会

◆ Opening Remarks

公益財団法人がん研究会有明病院

医療安全管理部／薬剤部 主任 川上 和宜

◆ 講演

薬剤師目線からの乳がん薬物療法

公益財団法人日産厚生会玉川病院 薬剤科 主任 小倉 敬史

◆ 講演

地域中核病院における薬薬連携の実際

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 薬剤部 主任 国吉 央城

◆ 症例検討

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～経口抗がん薬への取り組みと副作用マネジメント～

日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 主任 葉山 達也

受講資格：薬剤師

受講者：23名



2017年度

慶應義塾大学薬学部公開講座

「がんプロフェッショナル研修会」

2017年 10月1日(日)

9:30-16:30 (受付9:00~)

- ・定員:30名／受講料:3,000円
- ・申込締切:9月15日(金)
- ・会場:慶應義塾大学 芝共立キャンパス3号館11階 1101会議室



プログラム／午前

- 9:35~ 9:50 **Opening Remarks**
講師: 川上 和宜(公益財団法人がん研究会有明病院医療安全管理部/薬剤部 主任)
- 9:50~10:35 **【講演】「薬剤師目線からの乳がん薬物療法」**
小倉 敬史(公益財団法人日産厚生会玉川病院薬剤科 主任)
- 10:35~11:05 **【講演】「地域中核病院における薬業連携の実践」**
国吉 央城(医療法人社団愛友会上尾中央総合病院薬剤部 主任)
- 11:15~11:45 **【症例検討】「乳がん患者に対する薬学的ケアの実践～経口抗がん薬への取り組みと副作用マネージメント～」**
葉山 達也(日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 主任)

プログラム／午後

- 12:40~14:45 **スモールグループディスカッション**
14:55~15:40 **発表**
15:40~16:30 **解説・ロールプレイ**

<ファシリテーター>

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 大橋 養賢(東京医療センター薬剤部) | 葉山 達也(日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 主任) |
| 川上 和宜(がん研究会有明病院医療安全管理部/薬剤部 主任) | 原田 知彦(神奈川県立がんセンター薬剤部) |
| 中野 泰寛(がん研究会有明病院薬剤部 主任) | 深谷 寛(東京女子医科大学病院薬剤部 薬剤副部長) |

<取得可能単位>

- ・慶應義塾大学薬学部生涯研修認定単位 3単位
 - ・日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師講習(研修)認定単位 3単位
 - ・日本医療薬学会認定 がん専門薬剤師講習会・教育セミナー認定単位 2単位
- * 終了後、症例サマリーを作成、期日までに提出して頂きます。 プログラム全てを受講し、課題を提出した受講者にのみ単位認定いたします。

<申込方法>

- ・下記生涯学習Webサイトからお申込下さい。受講料の振込みをもって受講申込となります。
- ・HP https://cpec.pha.keio.ac.jp/o_class/list.html
- * 個人情報の取扱: 申込時に提供された個人情報は受講者管理及び御案内の発送以外の目的には使用いたしません。

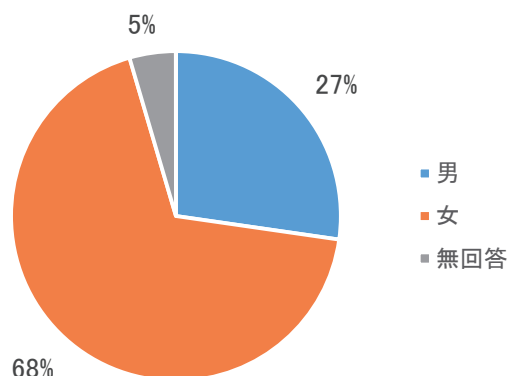
■主催: 慶應義塾大学薬学部
■共催: 文部科学省 多様な新ニーズに対応する
「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン

■問い合わせ先: 慶應義塾大学大学院薬学研究科
がんプロフェッショナル事務局
〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30
E-mail: kyg-sympo@adst.keio.ac.jp

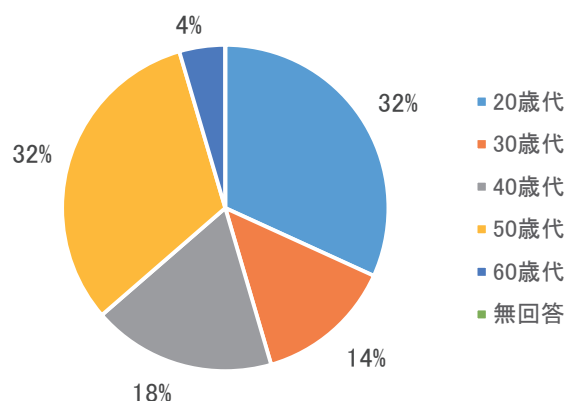
第 1 回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：23名 回収枚数：22枚)

(1) 性別
男：6名
女：15名
無回答：1名

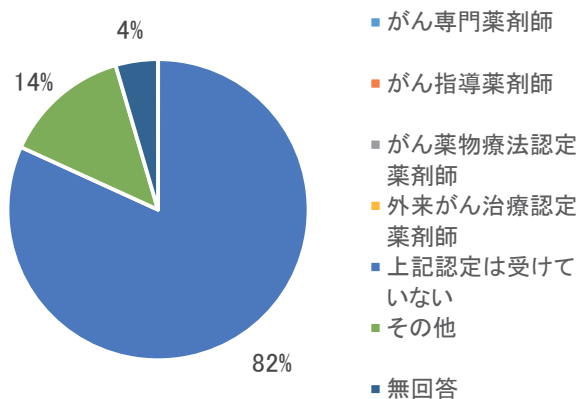


(2) 年齢
20歳代：7名
30歳代：3名
40歳代：4名
50歳代：7名
60歳以上：1名
無回答：0名



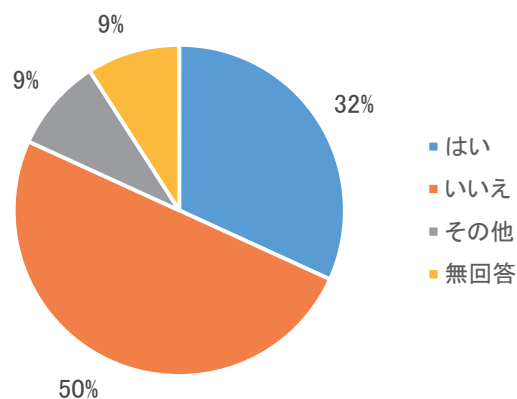
(3) 職業（資格）

がん専門薬剤師：0名
がん指導薬剤師：0名
がん薬物療法認定薬剤師：0名
外来がん治療認定薬剤師：0名
上記認定は受けていない：18名
その他：3名
無回答：1名



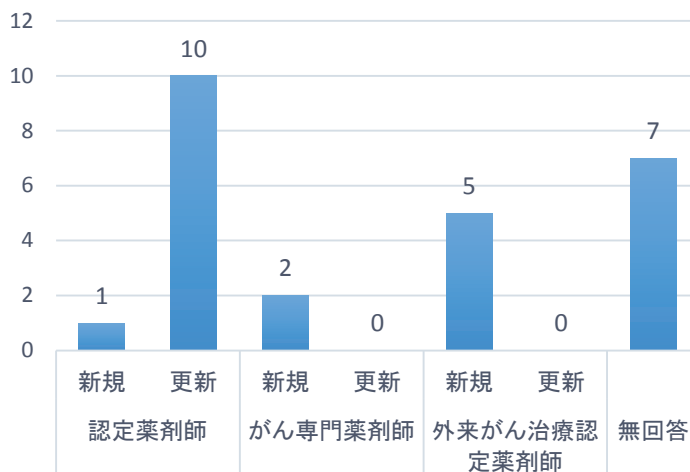
(4) 今後、がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、がん指導薬剤師、外来がん治療認定薬剤師の資格を取得する予定はありますか。

はい：7名
（内4名：外来がん治療認定薬剤師を取得予定）
いいえ：11名
その他：2名（検討中、未定）
無回答：2名



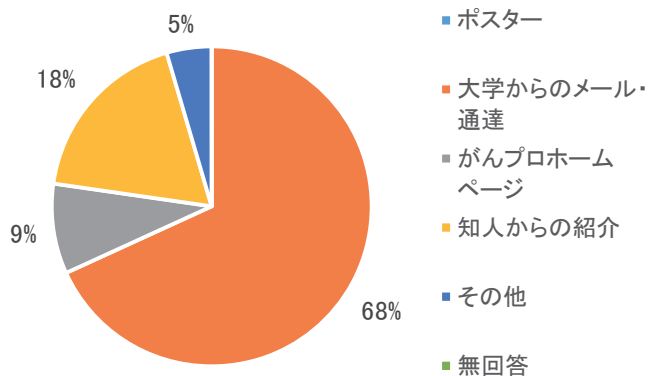
(5) 今回取得する認定単位をどのように使用しますか。(複数回答)

- ・認定薬剤師
(新規：1名 更新：10名)
- ・がん専門薬剤師
(新規：2名 更新：0名)
- ・外来がん治療認定薬剤師
(新規：5名 更新：0名)
- ・無回答：7名



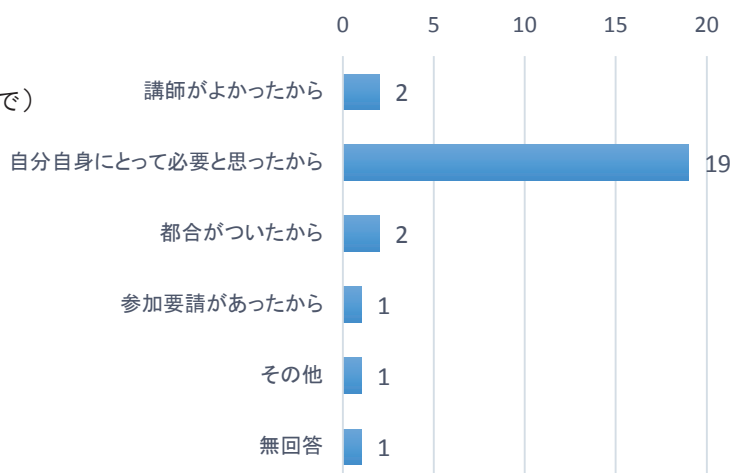
(6) 本研修会は、どのような方法で知りましたか。

- ポスター：0名
- 大学からのメール・通達：15名
- がんプロホームページ：2名
- 知人からの紹介：4名
- その他：1名
- (昨年参加して良かったので)
- 無回答：0名



(7) 本研修会に参加して頂いた理由は何でしょうか。(複数回答)

- 講師が良かったから：2名
- 自分自身にとって必要と思ったから：19名
- 都合がついたから：2名
- 参加要請があったから：1名
- その他：1名
- (前回も参加してとても有意義だったので)
- 無回答：1名

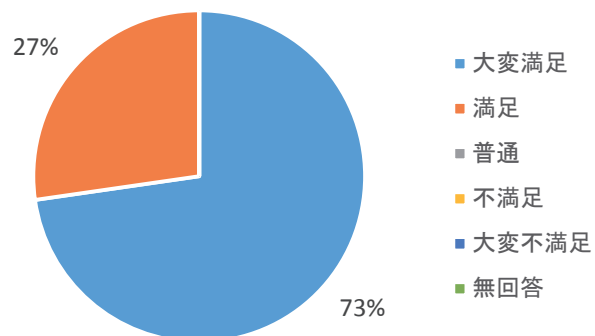


(8) 本研修会の各講演ならびに総合討論について感想をお聞かせ下さい。

講演

「薬剤師目線からの乳がん薬物療法」

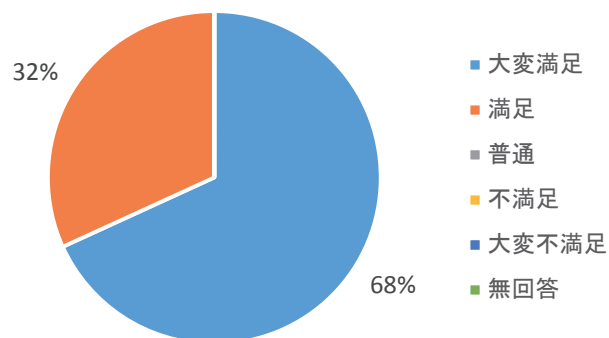
大変満足：16名
満足：6名
普通：0名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



講演

「地域中核病院における薬薬連携の実践」

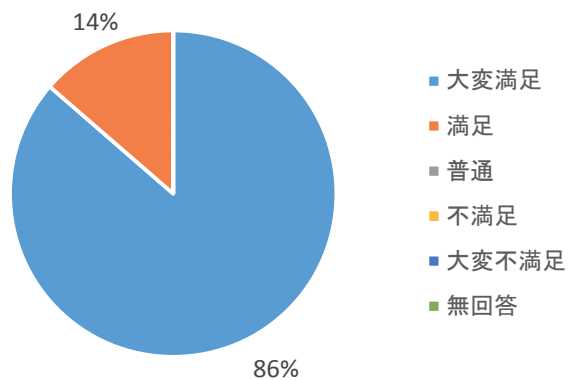
大変満足：15名
満足：7名
普通：0名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



症例検討

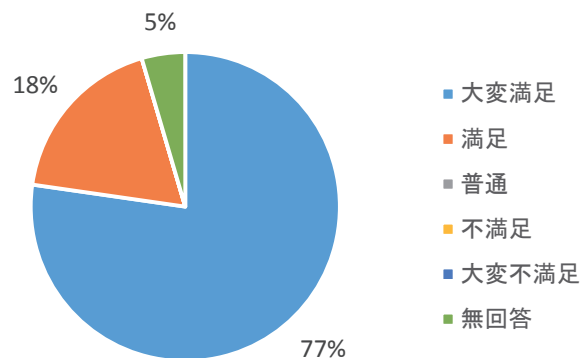
「乳がん患者に対する薬学的ケアの実践 ～経口抗がん薬への取り組みと副作用マネジメント～」

大変満足：19名
満足：3名
普通：0名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：0名



総合討論

大変満足：17名
満足：4名
普通：0名
不満足：0名
大変不満：0名
無回答：1名

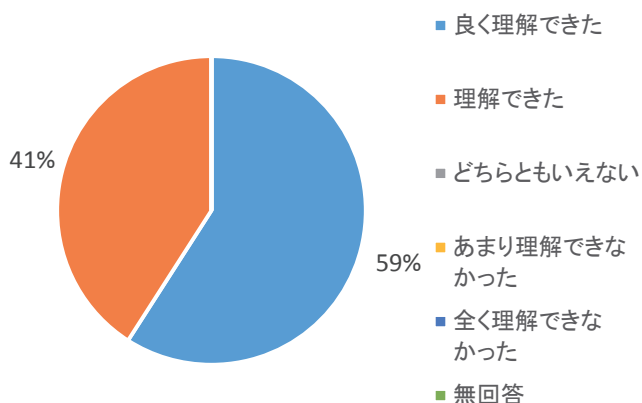


講演、総合討論にご意見があればお聞かせください。

- ・ 明日から、何かひとつでも実践できるように頑張りたいと思います。
- ・ 症例についてのディスカッション（薬局の先生との）は初めてで、普段の業務では経験出来ないことができてよかった。
- ・ 自分ひとりでの学習では気づかない事に、多々気づくことができました。
ありがとうございました。
- ・ 現場の薬剤師さんとのディスカッションは有意義であった。学ぶことが本当に多かった。
- ・ いろいろ細かくおしえていただいて、勉強になりました。
- ・ 大変活発に討論できました。ファシリテーターの先生方には、大変お世話になりました。
ありがとうございました。

（９）研修会の内容について理解できましたか。

良く理解できた：13名
理解できた：9名
どちらともいえない：0名
あまり理解できなかった：0名
全く理解できなかった：0名
無回答：0名

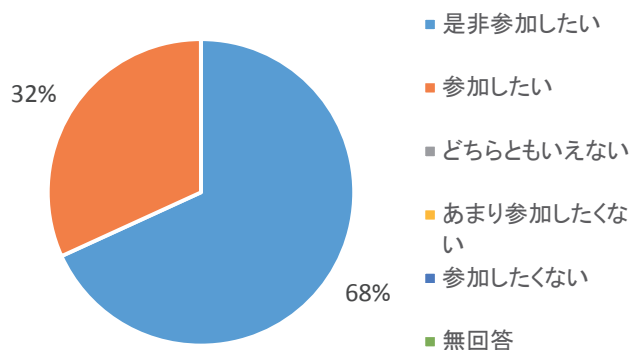


（１０）研修会に関する感想、ご意見などを自由にお書きください。

- ・ 事前に入念に準備しないとダメでした。今回は準備不足でした。
- ・ また参加したいと思います。職場のスタッフにも今日学んだ事を伝えていきたいです。
自分自身で考え、判断できるようにもなりたいと思います。
- ・ “行動にうつす”を、やらねばと思います。
- ・ S G Dは良いカリキュラムだと感じました。
- ・ 初めて参加しました。良い機会をいただきました。
- ・ 討論は知識の共有が出来てよかった。他の疾患でもやりたい。
- ・ 貴重な経験になりました。
- ・ たいへん勉強になりました。

（１１）今後のシンポジウム／セミナー／研修会にも参加したいと思いますか。

是非参加したい：15名
参加したい：7名
どちらともいえない：0名
あまり参加したくない：0名
参加したくない：0名
無回答：0名



(12) 今後、多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランの企画等への希望や期待することなど、自由にご意見をお書きください。

- ・新たな薬やレジメンが常に増えてゆき、ついてゆくのがとても大変です。何かコツがあるなら知りたい。
- ・グループワークは、大変だけどより深く学べました。ファシリテーターの先生の助けがあったおかげで、スムーズに進めました。ありがとうございました。
- ・教材など、教えて下さい。
- ・院外処方箋から推察し得る情報の読み取り方、病院での治療の実際を知りたいと思う。
- ・ディスカッションすることで、様々な意見が聞けてとても参考になりました。
- ・なかなかプロになるのは大変ですが、なれるように導いてくださる研修はありがたいです。

Opening Remarks

公益財団法人がん研究会有明病院

医療安全管理部／薬剤部

主任

川上 和宜

川上 和宜 （かわかみ かずよし）

公益財団法人がん研究会有明病院 医療安全管理部/薬剤部 主任

【学歴】

1998 年 昭和薬科大学 薬学部 生物薬学科 卒業

2000 年 昭和薬科大学大学院 修士課程 薬学研究科 医療薬学専攻 修了

2013 年 博士（薬学）

【職歴】

2000 年 財団法人癌研究会付属病院 薬剤部 入職

2007 年 財団法人癌研有明病院 薬剤部 病棟活動担当チーフ

2011 年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 薬剤部主任（研修担当）

2015 年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 薬剤部調剤室長代理

2016 年 公益財団法人がん研究会がん研有明病院 医療安全管理部/薬剤部

現在に至る

【認定】

日本医療薬学会認定がん指導薬剤師、がん専門薬剤師、認定薬剤師、指導薬剤師

【所属学会】

日本医療薬学会

日本臨床腫瘍学会

日本緩和医療薬学会

日本薬学会

【主要著書】

今日の治療薬 2018（南江堂）

がん化学療法レジメン管理マニュアル（医学書院）



Opening Remarks

公益財団法人がん研有明病院
薬剤部/医療安全管理部
川上和宜

本日の内容

- 1、**薬剤師目線**からの乳がん薬物療法
日産厚生会病院薬剤部 小倉先生
- 2、地域中核病院における**薬薬連携**の実際
上尾中央総合病院薬剤部 国吉先生
- 3、乳がん患者における**薬学的ケア**の実践
日大板橋病院薬剤部 葉山先生

皆様を強力にサポートする ファシリテーターも全員薬剤師です。

- 1班：大橋 養賢（東京医療センター薬剤部）
横山 雄太（慶応大学薬学部）
- 2班：川上和宜（がん研有明病院薬剤部）
小倉 敬史（日産厚生会玉川病院薬剤科）
- 3班：中野 泰寛（がん研有明病院薬剤部）
国吉央城（上尾中央総合病院薬剤部）
- 4班：葉山 達也（日本大学医学部附属板橋病院薬剤部）
深谷 寛（東京女子医科大学病院薬剤部）
- 5班：原田 知彦（神奈川がんセンター薬剤部）

慶應義塾大学薬学部 中村 智徳



1、**薬剤師目線**からの乳がん薬物療法 日産厚生会病院薬剤部 小倉先生



まずは乳がん治療を勉強しなければ!!

- ・乳がん薬物療法は、乳癌治療診療ガイドライン(日本乳癌学会)に記載されている
- ・今回はそのポイントについて解説
- ・薬剤師がやるべきこと・出来ること・工夫していることについて解説

2、地域中核病院における**薬薬連携**の実際 上尾中央総合病院薬剤部 国吉先生



乳がん治療はわかっても、医師とのコミュニケーションは？

- ・薬薬連携の成功体験を共有
- ・環境が同じではないので、すべてをマネすることはできないと思いますが、いいところをマネする気持ちで

3、乳がん患者における**薬学的ケア**の実践 日大板橋病院薬剤部 葉山先生



具体的にはどうするの？

- ・調剤とは、処方監査＋服薬指導すること
- ・服薬指導がゴールではなく、副作用評価＋支持療法薬提案（治療マネージメント）も薬剤師の仕事
- ・それを可能にするのがコミュニケーション力



薬剤師の可能性は広がっていると思います。

今回の研修会の目的は、帰り道に明日から何かやってみようと思ってもらえることです。

研修主催側一同

薬剤師目線からの乳がん薬物療法

公益財団法人日産厚生会玉川病院

薬剤科

主任

小倉 敬史

小倉 敬史 （おぐら たかし）

公益財団法人日産厚生会玉川病院 薬剤科 主任

【職歴】（研修歴含む）

2006 年 3 月 北里大学 薬学部 卒業

2006 年 4 月 公益財団法人日産厚生会玉川病院 薬剤科 入職

2009 年 4 月 北里大学臨床薬学研究センター 保険薬局学 講座研究員

2012 年 1 月 がん研究会有明病院にてがん薬物療法認定薬剤師研修（3 か月間）

2012 年 8 月 がん薬物療法認定薬剤師資格取得

2013 年 4 月 日産厚生会玉川病院 薬剤科 主任

2013 年 11 月 小林がん学術振興会 第 5 回がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外研修
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center での実地研修および国際シンポジウムへの
参加（7 日間）

現在に至る

【認定資格】

研修認定薬剤師（日本薬剤師研修センター認定）

認定実務実習指導薬剤師（日本薬剤師研修センター認定）

がん薬物療法認定薬剤師（日本病院薬剤師会認定）

スポーツファーマシスト（日本アンチドーピング機構認定）

【所属学会】

日本病院薬剤師会

東京都病院薬剤師会

日本医療薬学会

日本薬学会

日本中毒学会

日本臨床腫瘍薬学会

〈所属学会委員会〉

日本臨床腫瘍薬学会 広報委員

薬剤師目線からの乳がん薬物療法

(公財)日産厚生会玉川病院 薬剤科
がん薬物療法認定薬剤師
小倉 敬史

公益財団法人日産厚生会玉川病院

診療科 内科 呼吸器科 循環器科 消化器科 神経内科 リウマチ科
小児科 外科(ヘルニアセンター) 呼吸器外科(気胸センター)
肛門科 整形外科(股関節センター) 脳神経外科 形成外科
皮膚科 泌尿器科 産婦人科 眼科 耳鼻咽喉科 リハビリ
テーション科(リハビリテーションセンター) 歯科 麻酔科 放射
線科 人工透析科(透析センター) 健診科 東洋医学科

*がん化学療法 実施科

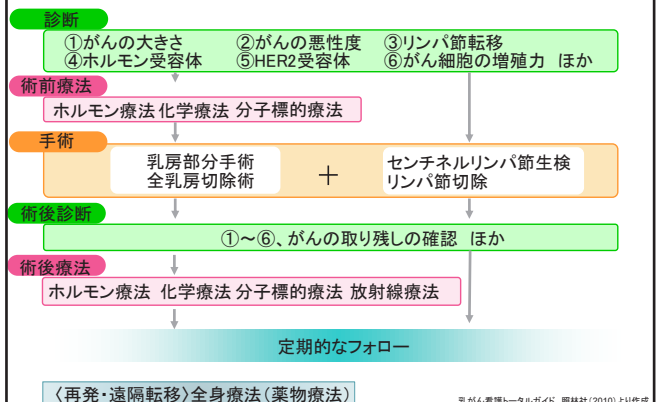
病床数 389床
処方せん枚数 外来500枚/日
入院120枚/日
抗がん剤混注件数 約700件/年
薬剤師数 30人



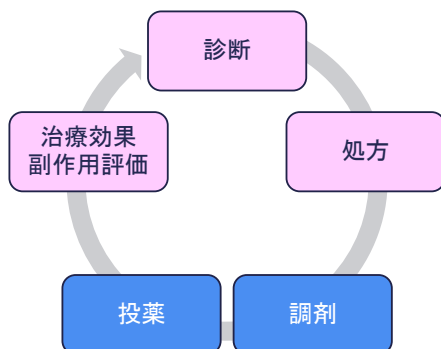
公益財団法人 日産厚生会 玉川病院

乳がん治療の現状

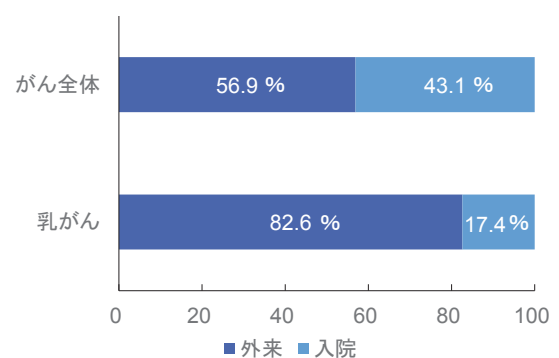
乳がん治療の流れ



乳がん薬物療法の流れ

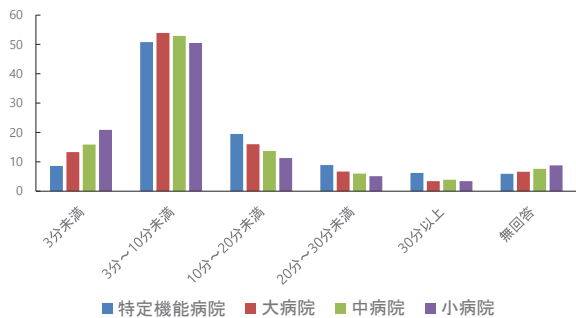


がん治療の外来・入院診療割合



厚生労働省 平成 26 年 患者調査の概況

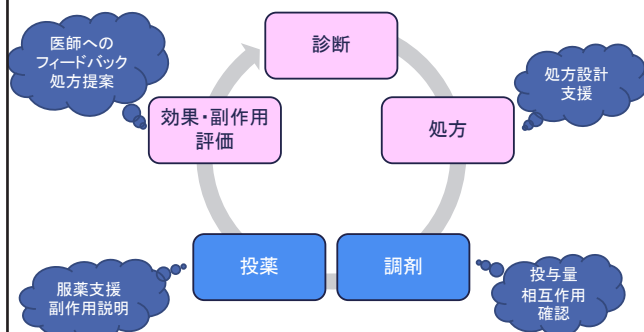
医師の外来診察時間



短い診察時間で医師が行えることは限られている

厚生労働省 平成26年受療行動調査

薬剤師に求められていること



治療に積極的に介入しアドヒアランス向上に寄与

乳がん薬物治療で薬剤師に求められていること

副作用評価と対策の提案

薬物間相互作用の回避 投与量提案

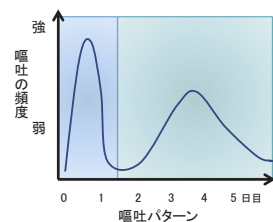
がんの症状に対する治療提案

継続した服薬支援

副作用評価と対策の提案

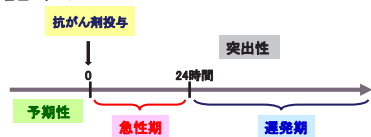
抗がん剤による悪心・嘔吐

症状の特徴



悪心・嘔吐のタイプと特徴

タイプ	特徴
急性期	投与開始後24時間以内に出現
遅発期	投与24時間以後に出現 数日続くこともある。抗がん剤の代謝産物、精神的因子の関与
予期性	投与前に出現 化学療法に対するネガティブな体験が誘因
突出性	予防的治療にかかわらず出現

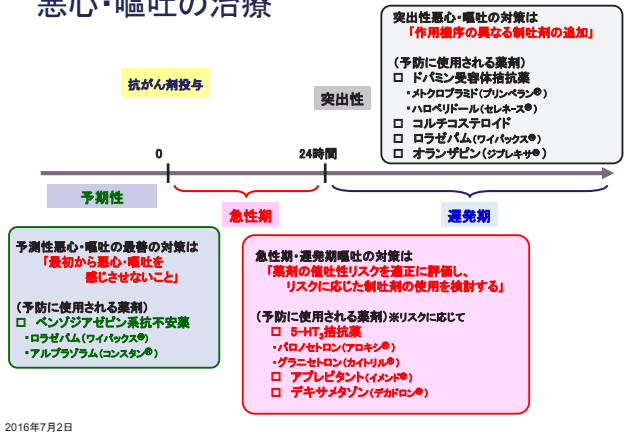


抗がん剤の悪心嘔吐のリスク

国内ガイドラインの表記	内容	主な薬剤
高度催吐性リスク	急性・遅発性の両者とも ≥ 90%	シスプラチン、AC/EC、ダカルバジン シクロホスファミド(>1500mg)など
中等催吐性リスク	急性が90-99%で 遅発性も問題とならう	カルボプラチン、オキサリプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサート、シクロホスファミド(≤1500) エビルシジン、ドキシソルビシンなど
軽度催吐性リスク	急性が10-90%で 遅発性は問題とならない	ドセタキセル、パクリタキセル、5-FU、エリブリン、ベメトレキセド、ゲムシタビン、トポテカンなど
最小度催吐性リスク	急性が< 10%で 遅発性は問題とならない	パバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ビノレルビンなど

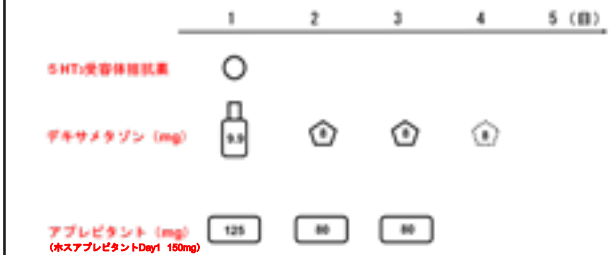
日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドライン2015年度版より引用改変

悪心・嘔吐の治療



2016年7月2日

高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



2016年7月2日

日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドライン2015年度版

カペシタビンの手足症候群

発症早期

- ・しびれ、チクチクまたはビリビリするような感覚の異常(視覚的な変化を伴わないことがある)



症状進行時

- ・びまん性の発赤(紅斑)の出現。皮膚表面に光沢が生じ、指紋が消失する傾向がみられる。次第に疼痛を訴えるようになる。



保湿クリーム、ステロイド外用剤で対応(予防方法は確立なし)

高齢者、貧血、腎機能障害のある患者の方がGrade 2以上の症状が多く発現する(Ann Oncol 2003;14:1735-1743.)

厚生労働省副作用疾患別対応マニュアル

抗がん剤による口内炎

フリーラジカルによる口内炎(1次性)

- ・口腔粘膜や唾液中にフリーラジカルが生じ、アポトーシスを誘導することでおこる



免疫低下による口内炎(2次性)

- ・骨髄抑制により易感染状態が生じ、口腔内常在菌や真菌などによる感染がおこる



- 対策は主に対症療法
- ① 口腔内清潔保持
 - ② 口腔内保湿
 - ③ 疼痛コントロール

口内炎に用いる治療薬

- アズレンスルホン酸(ハチアズレ、アズノールうがい液)
- ステロイド軟膏(ケナログ、デキササルチン等)
- ポラプレジックアルギン酸ナトリウム 混合液(プロマック・アルロイドの 混合液)
- キシロカインうがい液(ハチアズレ+キシロカインの混合液)

ホルモン療法中のホットフラッシュ

血中のエストロゲン低下

- ・視床下部の体温調節中枢に関与するセロトニンやノルエピネフリンなどの神経伝達物質のレベルの変動

症状

- ・ほてり、のぼせ、顔面や体の熱感、大量の汗

治療開始後次第に軽減する

症状が軽度であれば経過観察することも可能

パロキシセチンはタモキシフェンの効果減弱があるため避ける

アロマターゼ阻害薬の関節痛

腱鞘の肥厚、関節包の液貯留

リスク因子: 化学療法実施者、肥満

臨床試験でのアロマターゼ阻害薬の関節痛の頻度

成分名	アナストロゾール	レトロゾール	エキセメスタン
臨床試験	ATAC	BIG1-98	TEAM
頻度	35.2%	20.3%	36.0%

対症療法(非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)等)で対応

対症療法で対処困難な場合には、治療を中止するのではなく、他の内分泌療法薬への切り替えを検討する

薬物間相互作用の回避 投与量提案

ティーエスワン(TS-1)の相互作用

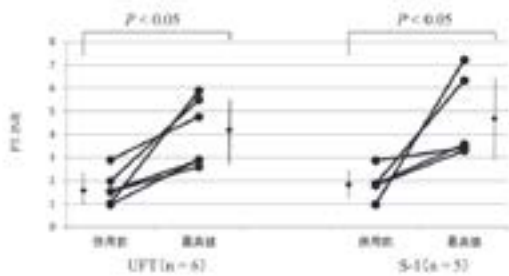
使用注意

併用する場合においては患者状態の慎重観察、適切な臨床検査を実施して下さい。

薬剤名等	臨床観察・留意方法	備考・見解等
フェニトイン	フェニトインや薬・毒・癌、肝臓、薬剤併用等が重なることがあるので、患者の状態を十分に観察すること、異常が認められた場合には薬剤の使用を中止するなどの適切な処置を行うこと。	テガブールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、薬量調整の必要に注意すること。	薬量減量が必要である。
他の抗血栓薬併用、抗凝薬併用等	出血障害、血栓形成等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること、異常が認められた場合には減量、中止等の適切な処置を行うこと。	副作用が増強される。

TS-1 適正使用ガイドより

ワルファリンカリウムと代謝拮抗薬の相互作用

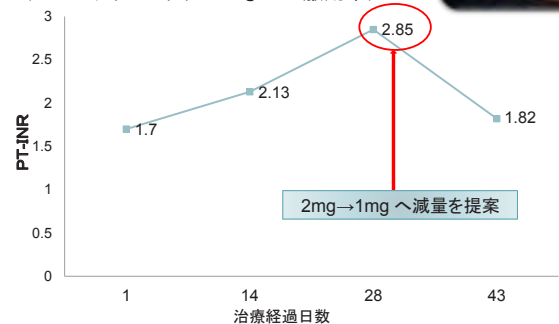


Takase N, Fuziwara S, et al. Iryo Yakugaku 39:91-97:2013

症例

63歳女性 PS: 0

進行乳がん TS-1療法を外来にて開始
(ワルファリンカリウム2mg/日で服用中)



タモキシフェンのCYP2D6相互作用

CYP2D6阻害により活性代謝物の生成が減少し薬効が減弱

Strong inhibitor

(AUC5倍以上/クリアランス80%以上低下)

- ・シナカルセト、パロキセチン、キニジン

Moderate inhibitor

(AUC2倍以上/クリアランス50～80%以上低下)

- ・デュロキセチン、セルトラリン、テルビナフィン

Weak inhibitor

(AUC1.25～2倍以上/クリアランス20～50%以上低下)

- ・アミオダロン、シメチジン

ティーエスワン(TS-1)適正使用の基準

ULN: (施設) 基準値上限

検査項目	適正使用基準	慎重投与
Performance status (PS)	PS 0 ~ 2	PS 3
骨髄機能		
ヘモグロビン (g/dL)	9.0 以上	8.0 ~ 9.0 未満
白血球数 (/mm ³)	3500 ~ 12000	2000 ~ 3500 未満, 12000 以上
好中球数 (/mm ³)	2000 以上	1000 ~ 2000 未満
血小板数 (/mm ³)	10万 以上	7.5万 ~ 10万 未満
肝機能		
総ビリルビン (mg/dL)	ULN x 1.5 倍以内	ULNの1.5倍を超えて3 mg/dL 未満
AST (GOT) (IU/L)	ULN x 2.5 倍以内	ULNの2.5倍を超えて150 IU/L 未満
ALT (GPT) (IU/L)	ULN x 2.5 倍以内	ULNの2.5倍を超えて150 IU/L 未満
腎機能		
クレアチニンクリアランス (mL/min)	80 以上	80 > ≥ 60 60 > ≥ 30
投与開始量	初回基準量	初回基準量 (必要に応じて1段階減量*) 原則として1段階以上の減量* (30~40未満は2段階減量*が望ましい)

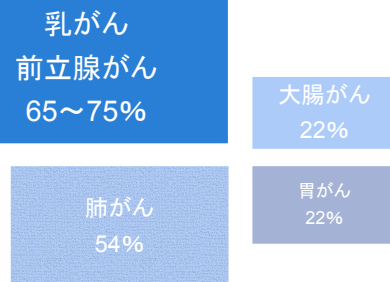
$$\text{クレアチニンクリアランス算出式} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad \left[\begin{array}{l} \text{女性の場合は} \\ \text{0.85を乗じる} \end{array} \right]$$

(Cockcroft-Gault式)

TS-1 適正使用ガイドより

がんの症状に対する治療提案

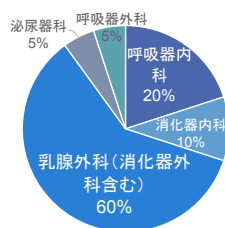
進行がんにおける骨転移の割合



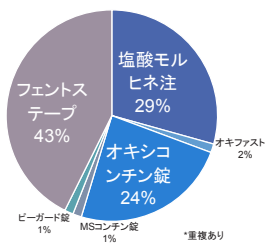
病理と臨床 17(1): 28-34 1999

当院での医療用麻薬使用状況 (2017年1月～6月)

診療科別オピオイド使用人数(42名)



オピオイド種類別使用人数(75名*)



疼痛の評価方法

痛みの尋ね方(問診)

- ①痛みの部位を尋ねる
- ②痛みの強さを尋ねる
- ③痛みの性質を尋ねる
- ④痛みの発現時間を尋ねる

デルマトーム



疼痛出現時間

- 動作時
- 動作後
- 咳嗽時
- 夜間帯
- 時間帯に関係なく etc

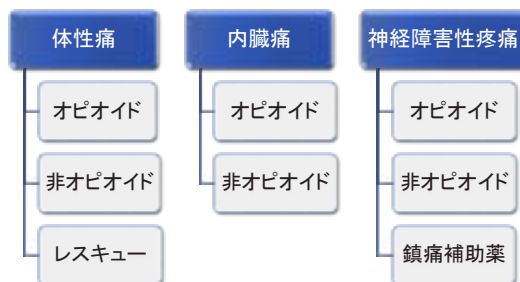
Verbal Rating Scale (VAS)



痛みの分類

- 侵害受容性疼痛
 - ・体性痛 例)鋭い・ズキズキ・ズキンズキン・ヒリヒリ・うずくような etc
 - ・内臓痛 例)鈍い・重い・ズーン・ギュウツ・圧迫されたような etc
- 神経障害性疼痛 例)ビリビリ・キリキリ・ジンジン・針で刺すような・チクチク・焼けるような etc

疼痛に応じた薬剤の組み合わせ



がんの疼痛の薬物療法に対するガイドライン

服薬支援

ホルモン剤の服薬継続の重要性



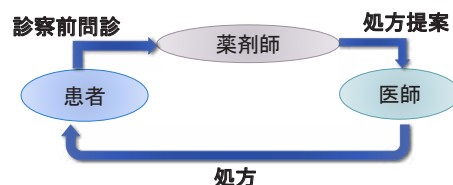
中止群では無再発生存率が低下する

Surg Today (2014) 44:1841-1846

薬剤師外来の取り組み

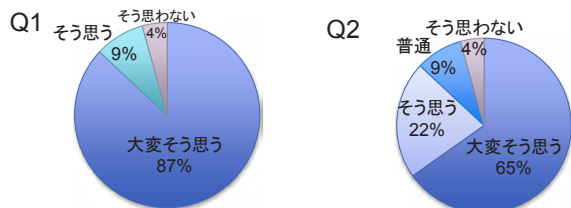
外来経口抗がん剤服用患者を対象にした診察前問診

医師の診察前に薬剤師が患者面談を行い副作用、アドヒアランスを評価、医師に処方提案



薬剤師外来に関する患者アンケート(n=23)

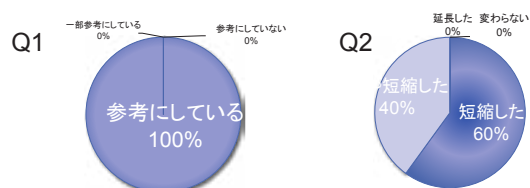
- Q1 自分の考えや意見が薬剤師を通じて処方に反映されていますか？
Q2 薬剤師の診察前問診が副作用が少ない状態で治療を続けるために有効だと思いますか？



-指導件数: (約25件/月)
-処方提案件数: 132件/年
-処方提案採択件数(採択率) 119件 (90.2%)

薬剤師外来に関する医師へのアンケート(n=5)

- Q1 診察時に薬剤師の診察前問診内容を参考にしていますか？
Q2 薬剤師の診察前面談の介入により外来の診察時間は短縮しましたか？



外来での積極的な薬剤師介入は
患者治療支援や医師の負担軽減につながる

ピアサポート、アピアランスケアの支援



悪心・嘔吐のセルフケア支援

患者さんができる副作用対策

悪心・嘔吐の予防

- 抗がん剤治療を受ける日は、**食事の量を少なめに**治療の**数時間前には食べない**ように
- 体をしめつける衣服はさける

食事の工夫

- ゆっくり時間をかけ、少量ずつよく噛んで料理は冷やしたり、さます
- 栄養補助食品などでカロリーや栄養補給を

吐気があるとき

- 冷たい水でうがい、水やキャンディーなどを口に含む
- 室内を換気してリフレッシュ
- 腹式呼吸
- 音楽を聴いたり、テレビをみてリラックス
- 花や香水など、においの強いものはさける
- 揚げ物、煮物や煮魚、焼魚などはさける

吐いたあと

- 衣服をゆるめて、右下横向きに寝て、体を内側に曲げる

口内炎のセルフケア支援

患者さんができる副作用対策

口内炎の予防と治療

- 治療前に歯科で虫歯、歯周病のチェックとブラッシングやうがい指導を受ける
- 医師から処方されたうがい薬や、市販の刺激の少ないタイプのうがい薬を使う
- 炎症を抑えたり、鎮痛効果のある塗り薬、貼り薬を使う

日常生活での予防

- 食後、寝る前には、必ずうがい、歯磨きなどで口の中を清潔にする
- こまめにうがいをする（少なくとも1日3回以上、できれば2時間おき）
- 口の中を乾燥させない（マスクをつけて寝る）
- 歯ブラシは小さめのやわらかいものを使う
- 刺激の強い練り歯磨き、口臭予防剤、タバコはさける

口内炎ができたときの食事の工夫

- 料理は熱いもの、冷たいものは刺激になるので気をつけて食べる
- お粥、やわらかく煮込んだうどんや卵豆腐などが食べやすい
- 飲み物は水、お茶、牛乳、スポーツドリンクなどがしみにくい
- 料理はとろみをつけたり、裏ごしすると飲み込みやすい
- 塩分や酸味、香辛料の強いもの、柑橘系の果物、ジュースなどはさける



下痢のセルフケア支援

患者さんができる副作用対策

日常生活の注意

- 下痢が起きたとき
- ぬるま湯などで十分な水分補給を心がける
- スポーツドリンクなどは電解質の補給にもなる
- トイレのあとの肛門周囲の洗浄（感染予防）

くさけるもの>

- 冷たすぎる飲み物
- 香辛料を多く使った料理や刺激物
- 牛乳や乳製品
- 脂っこいもの、お酒

食事の工夫

- 食事は何回にも分けて、少しずつする
- 消化のよいものをとる（お粥や煮込んだうどんなど）
- カリウムの多い食品（バナナ、果物ジュースなど）をとる



皮疹・色素沈着のセルフケア支援

患者さんができる副作用対策

皮疹の日常生活の注意

- 薬の影響で皮疹（発疹）が現れることがある
- ウールや化学繊維は、肌に直接着ないようにする
- 刺激の少ない木綿の肌着を着る

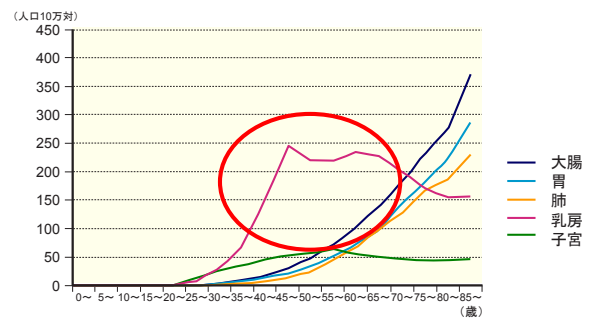


色素沈着の日常生活の注意

- 皮膚や爪・指先などが褐色や黒色になる
- 直射日光で色素沈着が増強されるので、強い日差しが差し込む窓際などはさける
- 外出時は、帽子や衣類で直射日光をさける
- 露出部分には日焼け止めクリームを使用する



乳がんの発症年齢



国立がんセンターがん対策情報センター がん情報サービスより引用

アドヒアランス向上のためにできること

処方内容が同じでも...

副作用が同じでも...

ちゃんと飲めましてと言っている...

地域中核病院における薬薬連携の実際

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院

薬剤部

主任

国吉 央城

国吉 央城（くによし おうき）

医療法人社団愛友会上尾中央総合病院 薬剤部 主任

【学歴・職歴】

2007 年 明治薬科大学 薬学部 薬剤学科 卒業

2007 年 上尾中央総合病院 薬剤部 入職

現在に至る

【資格】

日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療認定薬剤師

埼玉県病院薬剤師会 生涯研修認定薬剤師

【所属学会】

日本病院薬剤師会

日本医療薬学会

日本臨床腫瘍学会

日本癌治療学会

日本臨床腫瘍薬学会

地域中核病院における薬薬連携の実際

慶應義塾大学薬学部 公開講座

2017年10月1日
上尾中央医科グループ
医療法人社団 愛友会
上尾中央総合病院 薬剤部
国吉 央城

本日の目標

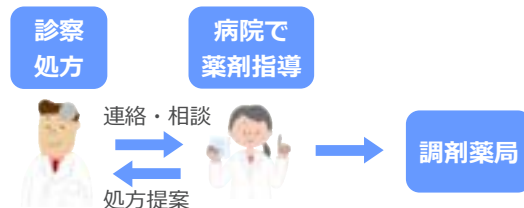
より良い薬薬連携の形を模索して実行する
がん領域の認定取得を目指す

上尾中央総合病院

- 病床数** ■ 724 床
・ 外来化学療法室 24 床、緩和ケア病棟 21 床
- 施設認定** ■ 埼玉県がん診療指定病院
■ がん薬物療法認定薬剤師研修施設 など
- 薬剤師数** ■ 69 名
・ がん薬物療法認定 3 名、外来がん治療認定 6 名
- 化学療法施行件数** ■ 注射薬 420 件/月 程度
・ 外来 300 件/月、入院 120 件/月 程度
- 算 定** ■ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算 390 件/月 程度
■ がん患者指導管理料 3 13 件/月 程度

外来内服抗がん薬指導 2010年4月～

- 抗悪性腫瘍剤処方管理加算が新設
- 当院における介入対象
ホルモン薬を含む全抗悪性腫瘍剤の初回処方時



薬薬連携の始まり 2012年

- 今年から4店舗と薬薬連携勉強会をやるから！
ハイリスク薬から始めます。
最初の3回は抗がん薬でよろしくね！

12年目 主任

- わかりました！



6年目

勉強会のテーマ 2012年度

使用頻度が高く
用法・用量が複雑な薬剤から開始

実施月	テーマ
4月	自施設業務紹介 Capecitabine
6月	UFT
8月	S-1
10月	麻薬初回指導
12月	オピオイドスイッチング
2月	インスリン

勉強会のスタイル

- 60歳 女性 初めて薬局に訪れた患者
- 処 方
 - 1) カペシタビン錠 300mg 1日2回朝食後 1回5錠 7日分
 - 2) ヘパリン類似物質油性クリーム0.3% 1日5回 手と足 75g

確認・指導内容を保険薬局から発表
それに対して病院から解説

A薬局の発表例

- 処方箋備考欄に病院薬剤部での指導コメントがある場合は、指導を受けてきたものと判断
- その上で再度
 - ・ 切り替え薬がないかの確認
 - ・ 開始日時の確認
 - ・ 休薬期間の確認
 通常21日服用7日間休薬

私の心の中

えっ！これだけ…

病院からの解説

1. フルオロウラシルへ代謝される
2. 3種類の投与スケジュールと適応症
 - ・ A法 1657mg/m²/日 3週間服用1週間休薬 乳
 - ・ B法 2500mg/m²/日 2週間服用1週間休薬 乳、結腸
 - ・ C法 2000mg/m²/日 2週間服用1週間休薬 乳、大腸、胃
3. Ccr30mL/min未満で投与禁忌
4. HFSに対するセルフケア方法
5. 相互作用など

保険薬局でのS-1チェックリスト作成

保険薬局での調剤時・指導時に使用

【ディーエスワン(S-1)チェックリスト】

検査項目	検査・検査結果
用法・用量	S-1A 1.25mg/錠 40錠/10日 S-1B 1.25mg/錠 1.25mg/錠 20錠/10日 S-1C 1.25mg/錠 60錠/10日
特 意	本剤の投与に際し、薬剤師の指導を受ける必要がある患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者 薬剤師の指導を受ける患者

チェックリスト使用後の薬局の声

- 確認事項がわかりやすくなり、確認漏れが少なくなったように感じます
- 経験年数を問わず、十分な服薬指導が出来るようになったと思います
- 現在患者さんがいないので使用結果不明です

私の憂鬱

- もっと具体的な数字で評価できないのかな
- でも、そんなに強く言えないし
- 認定取得準備、学会準備しなきゃ・・・

部長からの指令 2014年年末



あおば薬局の2名を
外来化学療法室の
カンファレンスに参加させて！

外来がん治療認定薬剤師
を取らせるぞ！

わかりました！



外来化学療法室 カンファレンス



私の心の中



- カンファレンスに出るだけで
認定が取れるわけないでしょ！
- なんで保険薬局を優先するんだ！
- 病院の後輩に取らせてあげたい！

病院と薬局の両方で
認定が取れるように支援しよう！

外来がん治療認定薬剤師の申請要件

単位、症例報告、筆記試験、面接
に対応できる内容を行う

	主な要件
実務経験	3年
単 位	60単位
症例報告	10症例
筆記試験	○
面接試験	○

第4回「外来がん治療認定薬剤師」認定試験募集要項：2016年6月10日

認定取得を目指した新薬薬連携勉強会

- 開催頻度** ■ 2 回/月
・ 講義と症例報告を交互に実施
- 開催時間** ■ 18:10~19:10
- 開催場所** ■ 上尾中央総合病院 薬剤部
- 参加者** ■ あおば薬局 2名
■ 当院 11名

勉強会の4本柱

課 題

- 情報の調べ方を学ぶ
・ 講義に関連した内容

講 義

- 業務・筆記試験に必要な知識を習得

症例報告

- 症例記載のポイントを学ぶ
- 薬剤師のすべきことを学ぶ

勉強会の 情報共有

- 認定取得のための単位収集
- 外部勉強会でより知識を深める

講義内容 2015年度

実施月	テーマ	実施月	テーマ
1月	認定取得の方法 認定取得計画	7月	抗がん薬の服用時間
2月	PS, CTCAE, RECIST, TNM分類	8月	GFJ, WFとの相互作用
3月	臨床試験の略語	9月	抗がん薬の適応
5月	HFS	10月	分子標的薬
6月	皮 疹	11月	殺細胞+ホルモン薬

講義前の 課 題

- ①調べずに解答、②その後に調べて解答
- ③参加者に答えを聞きながら講義

① 食後服用により主成分の血中濃度が上昇するため、
食事と間隔をあけて服用する必要がある薬剤を下記の枠から全て選択してください。

・調べる前：

1. エルロシニブ、2. テガフル・ギメラシ・オテラシルカリウム、
3. ニロチニブ、4. イマチニブ、5. ダサチニブ、6. ラパチニブ、
7. バゾパニブ、8. エンザルタミド、9. グフィチニブ、10. アビラテロン

・調べた後：

1. エルロシニブ、2. テガフル・ギメラシ・オテラシルカリウム、
3. ニロチニブ、4. イマチニブ、5. ダサチニブ、6. ラパチニブ、
7. バゾパニブ、8. エンザルタミド、9. グフィチニブ、10. アビラテロン

合同勉強会



保険薬局薬剤師

症例報告 外来がん治療認定薬剤師

厳選した症例を記載

薬剤師としての**薬学的介入とその成果**（副作用管理、処方提案やチーム医療への関わりなど）を**具体的**（その患者に対し、薬剤師が何を根拠として医師に提案・相談し、または患者に対して何をし、その結果どうなったか）かつ**簡潔に**まとめて記載してください。カルテや紹介状の写しのようなもの及び具体的に何をしたかわからない「医師に提案した」、「説明書などを用いて、レジメンや副作用について説明をした」といった内容だけでは不十分です。記載内容に明らかな間違いがあるもの（誤字・脱字・変換ミスを含む）、提案内容が間違っているもの、根拠のないものは事例とは認めません。

平成29年度 様式1-6認定書類一式

上尾中央版 症例チェックリスト

①該当する項目にチェック

☒ 可	☐ 不可	1.年齢（記載がある）
☒ 可	☐ 不可	・1-1:年齢に「歳」が記載されている
☒ 可	☐ 不可	2.性別（記載がある）
☒ 可	☐ 不可	3.がん種（記載がある）

②コメントを記載

475文字、600字以内は540～600文字程度で記載することが望ましい。
レジメン名の「GEN」が全角、下から4行目の990mg/dayの「mg」が全角

③症例として可・不可の判定

	必須事項	その他	合計	合格の判定
	最大 30 点	最大 10 点	最大 40 点	○ 可 ● 不可
採点点数	29	14	合計点数	43 点
%	87.50	35.00	合計%	82.82 %

症例平均点の推移 2015年度

保険薬局 1名、病院 1名が症例通過

	初回	修正1	修正2	修正3
保険薬局A	57.5	83.6	-	-
保険薬局B	66.7	86.8	-	-
病院C	71.6	89.2	92.2	-
病院D	66.9	91.1	95.5	99.4

%

模擬テスト

9月と12月に同一のテストを実施

アナストロゾールについて正しいものを2つ選べ

1. アロマトーゼ阻害薬である
2. 「閉経前乳癌」に適応がある
3. 通常、成人には2mgを1日1回、経口投与する
4. 主にCYP3A4で代謝される
5. 間質性肺炎があらわれることがある

模擬テストの推移 2015年度

病院 1名が筆記テスト通過し認定取得

	9月	12月
保険薬局B	11/62	39/62
病院D	22/62	58/62

でも…確かな手応え

誘った勉強会に来てくれる
症例も筆記試験も点数が上がっている
また一緒に頑張りたい！

講義内容 2016年度

実施月	テーマ	実施月	テーマ
1月	2016年度の計画	9月	模擬テスト
2月	算 定	10月	分子標的薬
6月	骨転移治療	11月	殺細胞+ホルモン薬
7月	麻薬・鎮痛補助薬	12月	模擬テスト
8月	術後補助療法		

症例平均点の推移 2016年度

全員 症例通過

	初回	修正1	修正2	修正4	修正5
保険薬局A	81.7	82.6	91.0	-	-
保険薬局B	87.9	96.0	-	-	-
病院C	86.7	94.9	99.4	99.8	-
病院E	86.0	98.3	99.4	100	-
病院F	69.8	71.0	84.4	93.8	98.9

%

模擬テストの推移 2016年度

保険薬局1名、病院3名が
筆記テスト通過

	9月	12月
保険薬局A	13/70	59/74
保険薬局B	29/70	61/74
病院C	39/70	65/74
病院D	-	-
病院E	-	-

そして、ついに…

外来がん治療認定 合格

保険薬局 1名

病院 3名

保険薬局からの症例報告

- 55歳 男性
- 診療科 消化器内科
- 処方内容 2週間前と同じ処方
 - オキシコドン錠 1日2回 1回 5mg 14日分
 - 酸化マグネシウム錠 1日3回 1回330mg 14日分
 - プロクロルペラジン錠 1日3回 1回 5mg 14日分



ほとんど痛みなくて調子良いです。
レスキューも使っていません。

吐き気や便秘もなかったです。

保険薬局薬剤師は考える

- オピオイドを服用し始めて2週間
もう悪心には耐性ができているな
- プロクロルペラジンの長期使用で
錐体外路障害の可能性もあるな

プロクロルペラジンの中止を
医師へ提案！

その後



痛みはないし、吐き気もないです！

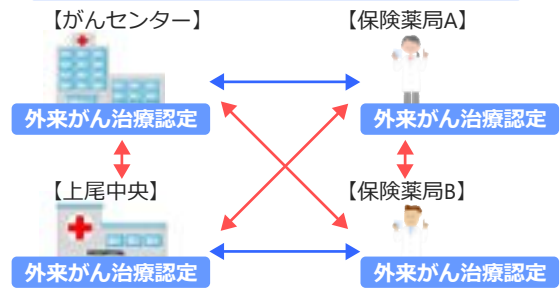
今後の展望

今回、成功した理由は何だろう…

保険薬局と病院が**同じビジョン**を持ち
成果を目に見える形にすることが大切

上尾・伊奈病病薬薬連携のビジョン

独り立ちした薬剤師たちが
薬局・病院間、薬局間、病院間 全方向で連携



一緒に素敵なビジョンを描きましょう

〔 症例検討 〕

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践

～経口抗がん薬への取り組みと副作用マネジメント～

日本大学医学部附属板橋病院

薬剤部

主任

葉山 達也

葉山 達也（はやま たつや）

日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 主任

【学歴】

2003 年 3 月 日本大学大学院 薬学研究科 博士前期課程

2011 年 3 月 日本大学大学院 薬学研究科 博士後期課程 博士（薬学）取得

2011 年 4 月 日本大学薬学部 客員研究員

【職歴】

2003 年 4 月 日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 入職

2015 年 4 月 日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 主任

現在に至る

【認定】

日本医療薬学会 がん専門薬剤師、がん指導薬剤師、認定薬剤師

日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師

【所属学会】

日本臨床腫瘍学会

日本臨床腫瘍薬学会（渉外委員会委員・試験小委員会委員・学術大会 2015/2018 実行委員）

日本がんサポーターブケア学会

日本癌学会

日本癌治療学会

日本医療薬学会

日本薬学会（代議員・関東支部幹事）



2017 年度 慶應義塾大学薬学部公開講座
第 1 回慶應義塾大学 薬学がんプロフェッショナル研修会

乳がん患者に対する薬学的ケアの実践 ～経口抗がん薬への取り組みと副作用マネージメント～

症例提示

日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部

日本医療薬学会 がん専門薬剤師 / 認定薬剤師
日本病院薬剤師会 がん薬物療法認定薬剤師

葉山 達也

2017.10.1

はじめに



抗がん薬治療における薬剤師のマネジメントは
治療効果や**患者さんの QOL**に大きく関わってきます。

- アドヒアランスの状況確認
- 副作用のアセスメントと評価
- 副作用に対する支持療法の提案
- 介入に対するアウトカムの評価
- 薬以外の関わりかた

患者さんの QOL が伴った治療を達成することが目標

薬剤師の介入でアドヒアランスが向上

表 5-1 薬剤師による患者教育による治療効果の向上

No.	薬剤師介入	介入前 (%)	介入後 (%)	P-value
1	薬の飲み方について理解している。	5 (14.5)	5 (15)	0.8787
2	薬の飲み方(タイミング)を知っている。	5 (13.5)	5 (15)	0.2142
3	薬の副作用を理解している。	4 (13.5)	5 (14.5)	0.9049
4	薬の飲み方について理解している。	5 (14.5)	5 (15)	0.2142
5	薬の飲み方について理解している。	5 (11.5)	5 (15)	0.2142
6	薬の飲み方、又は、飲み方について理解している。	5 (12.5)	5 (15)	0.6990
7	薬の飲み方について理解している。	5 (12.5)	5 (15)	0.6990
8	薬の副作用について理解している。	5 (13.5)	5 (15)	<0.0001*
9	薬の副作用について理解している。	5 (13.5)	5 (15)	—
10	治療に対して適切な理解をもっている。	5 (12.5)	5 (15)	0.0562
11	薬の飲み方について理解している。	4 (11.5)	5 (15)	0.3359
12	薬の飲み方について理解している。	3 (12.5)	4 (13.5)	0.2142
13	薬の副作用について理解している。	5 (14.5)	5 (15)	0.8787
14	薬の副作用について理解している。	5 (13.5)	5 (15)	0.9049
15	薬の副作用について理解している。	5 (13.5)	5 (15)	—
16	薬の副作用について理解している。	5 (13.5)	5 (15)	—

吉村知哲 JSCO 第51巻第2号
J. Oncol. Pharm. Pract. in press

副作用を軽減・治療効果に寄与

表 5-1 薬剤師による患者教育による治療効果の向上

	コントロール群 n=40	薬剤師介入群 n=40	P-value
入院	37 (92.5%)	33 (82.5%)	<0.0001*
中止(減量)	24 (60%)	4 (10%)	0.0024*
中止(副作用)	30 (75%)	3 (7.5%)	0.0018*
中止(その他)	5 (12.5%)	0 (0%)	0.3418
経過観察(副作用)	31 (77.5%)	33 (82.5%)	<0.0001*

吉村知哲 (大垣市民病院) JSCO 第51巻第2号



薬剤師の介入により副作用を軽減することで治療効果にも寄与する

はじめに

到達目標

- ✓ 乳がん患者に対する経口抗がん薬の服薬指導・疑義照会ができる。
- ✓ 副作用に対して客観的なアセスメントと対処法を提案できる。
- ✓ 治療に対する様々な問題や背景に対して患者と関係性を構築できる。

【症例】

患者背景

- 年齢: 37 歳
- 性別: 女性
- 身長 150 cm 体重 70 kg 体表面積 (藤本式): 1.6 m²
- ECOG PS: 0 (全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。)

現病歴

H29. 10月1日 右胸にしこりを自覚し近医受診後、専門病院へ紹介受診にて精査の結果以下の診断。

- ・診断名: 右乳癌 (乳頭腺がん)
- ・病期: cT₂N₂M₁ (肝転移) cStage IV
- ・病理: ER (-), PgR (-), HER2 (1+), Ki67 (50%) triple negative type

手術適応はなく化学療法での治療が開始され、すでに 2 つのレジメン (アンストラサイクリン系/タキサン系薬剤) で進行が認められている。この度、3 次治療でカペシタビンが導入され保険薬局へ来室された。

【症例】

既往歴

- 職業**
- ピアノ教室の先生
(対象: 成人)

既往歴

- 3人 (夫・子供1人(5歳))

問診票

- [illegible]

【症例】



患者：
「点滴の治療は大変でした。今回も飲み薬
だからって薬ではないですよ。」
「できれば家族で遊びに行ったり、
ご飯をたべに行きたいです。」



【症例】

問題 ①

a. 服薬指導のポイント

- ・ 指導において認識しておくこと
- ・ 患者に確認すること
- ・ 患者に説明すること

b. 疑義照会および薬学的介入が必要であれば提示してください



Discussion Point

処方監査 (用法・用量・スケジュール) + α



- etc...

【症例】



「日常生活はなんとかできますが…」



【症例】

問題 ②

現在の状況 (副作用) を評価し薬剤師として介入できることを考えてください。
副作用は、有害事象共通用語規準 v4.0 (CTCAE v4.0) 等の指標を用いて評価して下さい。



【症例】

3コース目開始に際し、以下の処方箋をもって薬局に来た。

患者：
「飲み薬になったのは嬉しいけど、仕事に支障がでているので副作用がひどくならないか…先の事を考えたりするとこのまま治療していて大丈夫なのかなってすごく不安になります。」

「とにかく錠剤が大きくて多いし…気持ち悪くなります」



【症例】

問題 ③

がん患者に対するコミュニケーションとして、各職場で実践しているまたは工夫している点等をあげてください。



最後に

限られた情報の中で薬剤師が能動的かつ客観的に治療や症状を評価することが重要です。
また、全ての選択・決定において患者さんを置き去りにしないことも必要です。



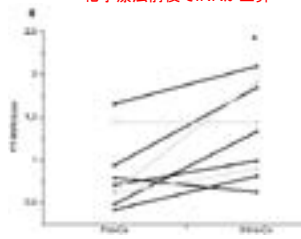
様々な目線における「患者さんの診かた」を共有して明日からの日常診療に繋がればと思います。
たくさんのお意見が出ることを楽しみにしています！！

指導時に「認識」しておくこと

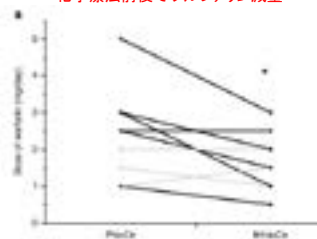
CYP 2C9 で代謝をうける薬剤

カペシタビンが肝チトクローム P450 (CYP2C9) の酵素蛋白合成系に影響し、**酵素活性が低下する可能性**があるので、CYP2C9 で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

化学療法前後でINRが上昇



化学療法前後でワルファリン減量



Hata T et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Aug;78(2):389-98

指導時に「認識」しておくこと

併用禁忌の確認

併用禁忌 (併用禁忌とは、薬剤の相互作用により、薬剤の効果が減弱したり、副作用が増強したり、あるいは新たな副作用が生じたりする可能性があるため、併用を避ける必要がある薬剤の組み合わせを指す。)

一次化学療法

CQ19-a

抗がん剤のイリシチンと併用 (CQ19-aはイリシチンと併用)

併用禁忌

アンスラサイクリン系、タキサン系、ドセタキセルとの併用は禁忌である。

二次以降の化学療法

CQ19-b

抗がん剤のイリシチンと併用 (CQ19-bはイリシチンと併用)

併用禁忌

一次化学療法で併用禁忌であった薬剤との併用は禁忌である。また、併用禁忌であった薬剤との併用は、併用禁忌である。



患者に「確認」すること



患者に「確認」すること

● お薬を飲んで副作用が現れたら、医師が聞くことになることがあります。

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿

- 過去の副作用はもう治っているでしょ？！
- 過去の副作用は現在の治療に関係ない？！



患者に「確認」すること

前治療の副作用の発現状況

アンスラサイクリン系: EC 療法・AC 療法

悪心/嘔吐・脱毛

ただし……

化学療法＝吐き気

薬剤性と決めつけるのは薬剤師の悪い癖

- 高カルシウム血症
- 脳転移
- 精神的なもの
- 食べ過ぎ……



患者に「確認」すること

前治療の副作用の発現状況

タキサン系: TC 療法・Doc 療法・PTX 療法・nab-PTX 療法

末梢神経障害・爪囲炎・浮腫

感覚ニューロパシー

- 痛み、温度に対する感覚が鈍くなる
- 痛みや痺れに対し感覚が鈍くなる

運動ニューロパシー

- 力が入らない
- 物を落とす
- 嚥声



これら副作用が今の治療にどう
関わってくるのか……



患者に「確認」すること

軽度(催吐性)リスク

- アレクチニブ
- エトボシド
- エペロリムス
- サリドマイド
- スニチニブ
- UFT
- S-1
- ラパチニブ

制吐薬適正使用ガイドライン第2版

今回の治療では悪心は気にしなくていいかな？

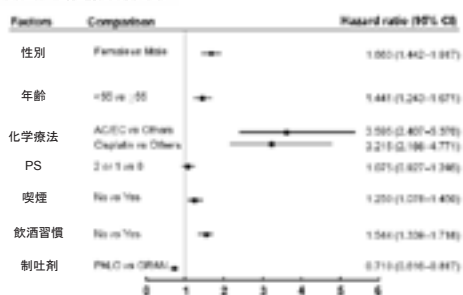
・お薬を飲んで発疹や下痢が出たり、気分が悪くなったことがありますか？
ない → お薬名(1つ目の化学療法) 症状(化学療法後3日間強い吐き気)

予測性悪心の可能性もある



患者に「確認」すること

悪心/嘔吐のリスク因子



女性・若年・飲酒習慣がない・非喫煙者が因子となる。(乗り物酔い・悪阻)

Cancer Sci. 2013 Jun;104(6):711-7

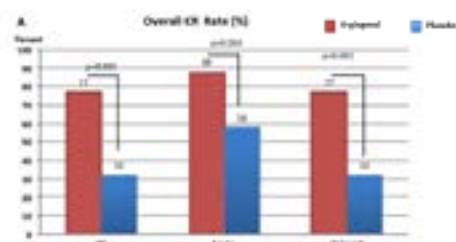
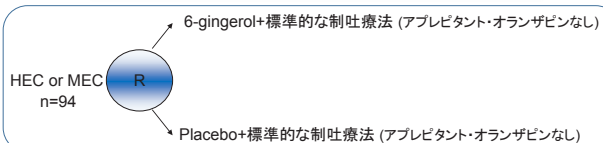
患者に「確認」すること

目の前の薬剤(治療)

+

過去の治療経緯を鑑みて「介入の予測性」をもつ

生姜？！



Konmun J et al. Med Oncol. 2017 Apr;34(4):69.

患者に「説明」すること



患者に「説明」すること

治療スケジュール

用法	適応癌種	1日投与量	投与期間
A法	乳癌	1,650mg/m ²	3投1休
B法	乳癌・大腸癌(補助)	2,500mg/m ²	2投1休
C法	大腸癌(併用)・胃癌(併用)	2,000mg/m ²	2投1休
D法	大腸癌(放射線併用)	1,650mg/m ²	5日投薬-2日休薬



体表面積1.6m²; 4,200mg/日の100% Doseである。

患者に「説明」すること

頻度が高い副作用

承認時迄の調査 298 例において、副作用は277例(93.0%)に認められた。

副作用	例数	%
手足症候群	176	59.1
悪心	99	33.2%
食欲不振	91	30.5%
下痢	76	25.5%

軽度(催吐性)リスク

- アレクチニブ
- エトボシド
- エベロリムス
- カベシタピン
- サリドマイド
- スニチニブ
- UFT
- S-1
- ラパチニブ

制社薬適正使用ガイドライン第2版

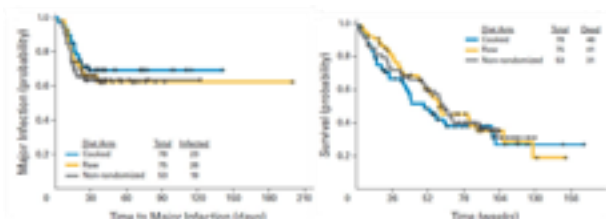
患者に「説明」すること

生ものは感染率をあげるのか？

急性骨髄性白血病
骨髄異形成症候群
・n=153



感染症発症 / 生存率
同等



Alison G et al. J Clin Oncol 2008; 26:5684-5688

患者に「説明」すること

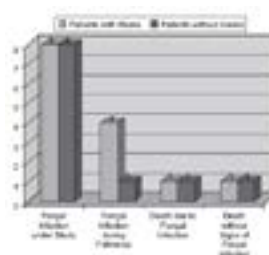
マスクは感染率を低下させるか？

白血病
n=80



FN 期間 / 感染率 (死亡率)
同等

Maschmeyer G et al. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1560-4



常時マスク着用した人達の本音

- まあ大丈夫 (65%)
- 不快! (26%)
- 耐えられない (9%)

患者に「説明」すること

ASCO ガイドライン

複数の食事やマスク着用の臨床試験が存在するが、どれも有効な報告はない

Flowers CR et al. J Clin Oncol. 2013 Feb 20;31(6):794-810

- 感染の予防策として、最も大切なことは、「手洗い」
- マスク着用や、生ものを食べないようにすることの**医学的根拠が乏しい**
- 新鮮で、衛生環境が整った場所で調理されたものであれば OK
- 一律に「ダメ」「避けましょう」と言わない。

【症例】

問題 ①

初回面談として以下のポイントに関して薬剤師として介入できることを可能な限り考えてください。

b. 疑義照会および薬学的介入が必要であれば提示してください。



疑義照会のポイント①

平成29年10月1日 検査結果
 白血球数:5980/μL、好中球数:2250/μL、ヘモグロビン:14.0g/dL、血小板数:267/μL、AST:88U/L、ALT:82U/L、
 総ビリルビン:0.7mg/dL、尿酸値:4.1mg/dL、血糖値:63mg/dL、血中クレアチニン:1.2mg/dL、eGFR:42ml/min、CRP:0.1mg/dL



肝機能障害患者

慎重投与:肝機能が憎悪するおそれがある。

腎機能障害患者

慎重投与:腎機能が憎悪するおそれがある。

日本の添付文書の記載

アルキル化剤

- イホמיד
- エンドキサン
- ダカルバジン
- テモダール
- プスルフェクス
- プロカルバジン
- アルケラン
- サイメリン

代謝拮抗薬

- ゼローダ
- ロイスタチン
- ジェムザール
- キロサイド
- UFT
- TS-1
- フルツロン
- アラジン
- ハイドレア
- SFU
- フルダラ
- アリムタ
- メトトレキサート
- ロイケリン

抗腫瘍性抗生物質

- アクランソン
- カルセド
- イダマイシン
- ファルモルピシン
- ダウノマイシン
- アドリアシン
- ドキシル
- テラルピシン
- プレオ
- マイトマイシン
- ノバントロン

微小管阻害薬

- ドセタキセル
- バクリタキセル
- ナベルピン
- オンコピン
- フィルデシン
- エクザール

白金製剤

- エルブラット
- カルボプラチン
- ランダ
- アイエーコール
- アクブラ

トポイソメラーゼ阻害剤

- カンブト
- ラステット
- ハイカムテン

その他

- トリセノックス
- ペサノイド

分子標的薬

- ゼヴァリン
- グリベック
- タルセバ
- イレッサ
- マイロタッグ
- サレド
- スーテント
- アービタックス
- ネクスサール
- スプリセル
- ハーセブリン
- タシグナ
- アバスチン
- ベルケイド
- タイケルブ
- リツキサン

疑義照会のポイント①

腎・肝機能低下患者

- ▶ FDAより排泄特性を踏まえ必要に応じて腎・肝機能低下患者でのPK試験を実施することが推奨され、その結果に基づいた用量調節指針の添付文書記載様式が提示されている。
- ▶ ガイドラインは存在しない。

疑義照会のポイント

Adjustment of Starting Dose in Special Populations

Hepatic Impairment

In patients with mild to moderate hepatic dysfunction due to liver metastases, no starting dose adjustment is necessary; however, patients should be carefully monitored. Patients with severe hepatic dysfunction have not been studied.

Renal Impairment

No adjustment to the starting dose of XELODA is recommended in patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 to 50 mL/min) [Cockcroft and Gault, as shown below] or patients with moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 to 50 mL/min) a dose reduction to 75% of the XELODA starting dose (see Table 1) is recommended in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 to 50 mL/min) in combination with docetaxel (from 1250 mg/m² to 950 mg/m² twice daily) is recommended (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations). Subsequent dose adjustment is recommended as outlined in Table 1B and Table 1C if a patient develops a grade 3 to 4 adverse event (see WARNINGS). The starting dose adjustment recommendations for patients with moderate renal impairment apply both to XELODA monotherapy and XELODA in combination use with docetaxel.

Cockcroft and Gault Equation

Creatinine clearance for males ≥ 18 - age (years) $\times 1.21 \times \text{wt (kg)}$

72 (mL/min/1.73 m²)

Creatinine clearance for females ≥ 18 = male value $\times 0.85$

→ 用量調節なし

→ 調節なし

→ 75% Dose

参考図書

肝機能障害

- ・Field KM et al. Lancet Oncol 9: 1092-1101,2008
- ・Field KM et al. Lancet Oncol 9: 1181-1190,2008

肝・腎機能障害

- ・Superfin D et al. The Oncologist 12: 1070-1083,2007

腎機能障害

- ・Lichman SM et al. EJC 43: 14-34,2007
- ・Sahni V et al. Nat Nephrol 5: 450-462,2009

透析患者

- ・Jonus N et al. Ann Oncol 21: 1395-1403,2010

総説

- ・谷川原祐介 他 抗がん薬用量調節ハンドブック 南山堂 2010

米国添付文書

疑義照会のポイント

プロトンポンプ阻害薬の併用は効果を下げる？

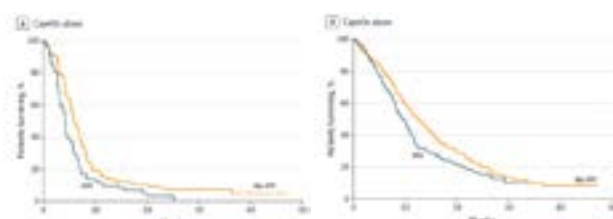
食道がん
 ・n=545

R

→ プロトンポンプ阻害薬併用

→ プロトンポンプ阻害薬非併用

プロトンポンプ阻害薬を併用すると「再発までの期間」や「生存期間」を短縮してしまう可能性



Chu MP et al. JAMA Oncol. 2017 Jun 1;3(6):767-773

【症例】

問題 ②

患者:
「両手指先が**どりどり**感じてピアノが弾くのが難しいです。」
「日常生活はなんとかできますが・・・」

現在の状況（副作用）を評価し薬剤師として介入できることを考えてください。
副作用は、有害事象共通用語規準 v4.0 (CTCAE v4.0) 等の指標を用いて評価して下さい。

手足症候群 症状アセスメント

フッ化ピリミジン系

初期変化は、びまん性の発赤（紅斑）であり少し進行すると皮膚表面の光沢が生じ、指紋が消失する傾向や色素沈着がみられるようになり、次第に疼痛を訴えるようになる。

キナーゼ阻害薬

限局性で角化傾向が強いという特徴がある

手足症候群 症状アセスメント

代表的な薬剤

点滴	経口薬
5FU	カベシタピン
ドキシソビシンリポソーム	TS-1
ドセタキセル	UFT
-	ソラフェニブ
-	スニチニブ

発症メカニズム

皮膚基底細胞の増殖能阻害やエクリン汗腺からの薬剤の分泌、各薬剤の分解産物の関与などが示唆されている。
(エクリン汗腺は手のひら、足の裏、額に多く分布している)

タキサン系の末梢神経障害

罹患期間 (all grade): 全体で中央値 727 日 (約 2 年)
1 年間の罹患率が 64%
3 年間の罹患率が 41%

手足症候群 症状アセスメント

CTCAE v4.0	症状
Grade1	日常生活に支障をきたさない症状
Grade2	痛みを伴う
Grade3	強い痛みを伴い日常生活がおくれない

等、発現している副作用のグレードを

支持療法の提案

支持療法	効果およびエビデンス
ピリドキサル ¹⁾	過去のいくつかの報告では有効性を示すものもあったが、二重盲検試験で対象群と差がなかった。エビデンスは確立されていない。
セレコキシブ ²⁾	併用群でgrade1/2のHFS発現が軽減できた報告。前向きランダム化比較試験。(n=139)
副腎皮質ステロイド(内服) ³⁾	ドキシソビシンリポソーム注射剤に対するDex (8mg) 全身投与の有効性が報告された前向き試験。(n=23)
ヘパリン類似物質含有軟膏 ⁴⁾	エキスパートオピニオンによる推奨(角質融解作用をもたない保湿薬が推奨)
尿素軟膏 ⁵⁾	ランダム化二重盲検比較試験にて対象群と差がなかった。
副腎皮質ステロイド(外用) ⁶⁾	マルチキナーゼ阻害薬には推奨されるがエキスパートオピニオンの推奨に留まる。

— 45 —

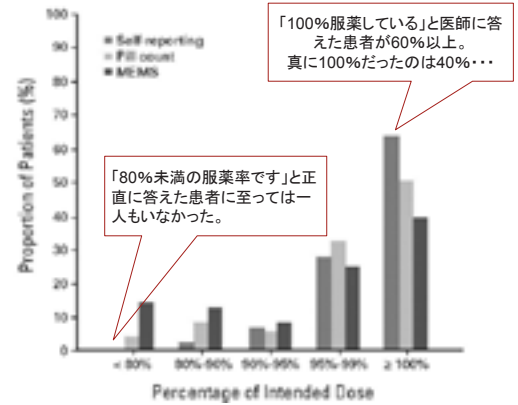
【症例】

問題 ③

がん患者に対するコミュニケーションとして、各職場で実践しているまたは工夫している点等をあげてください。



アドヒアランスの確認



Marin D et al. J Clin Oncol. 2010 May 10;28(14):2381-8

「不安」は生命予後に影響あるのか

GHP 12 items

集中力が保てるか	通常の行動を楽しむ
十分な睡眠がとれない	問題に直面している
有益な時間があるか	落ち込んでいる
判断ができるか	自信を失う
ストレスを感じているか	自己価値を感じない
困難を乗り越えられなかった	合理的な満足感はある

「該当しない」「いつもと一緒に」：0点
「いつも以上」「かなりいつも以上」：1点

Montazeri A et al. Health Qual Life Outcomes. 2003 Nov 13;1:66

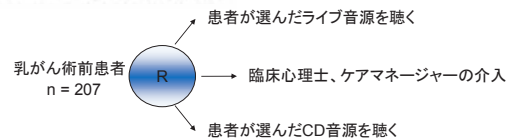
Table 1. Hazard ratios (95% confidence intervals) for associations between psychological distress and mortality from cancer, follow-up of 16 cancer studies from health survey for England and Scotland health survey for Wales (n=1)

Psychological distress	Number	Age of sample	HR	95% CI	P-value	Number of deaths	HR	95% CI	P-value
All patients	1000	1000	1.00	1.00	1.00	1000	1.00	1.00	1.00
Depressed	100	100	1.50	1.20-1.80	0.001	100	1.50	1.20-1.80	0.001
Anxious	100	100	1.20	1.00-1.40	0.05	100	1.20	1.00-1.40	0.05
Both	100	100	1.80	1.50-2.10	0.001	100	1.80	1.50-2.10	0.001

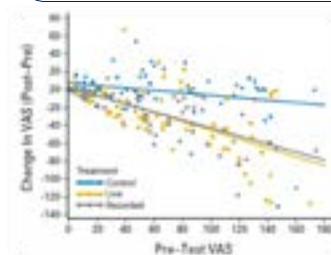
Batty GD et al. BMJ. 2017 Jan 25;356:j108

「不安」の解消方法？！

患者の不安をどう取り除く？



Palmer JB et al. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3162-8



- ・不安感・退院準備期間の短縮
- ・術中鎮静必要量・満足度は同等

元気の押し売り？

「過度な前向きな気持ち」は生命予後に影響しない

Psychological distress	Dispositional optimism	Overall survival	Dispositional pessimism	Overall survival
	Cancer death rate (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	Cancer death rate (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)
Optimistic	170 (2.4%)	0.80	170 (2.4%)	0.80
Pessimistic	170 (2.4%)	1.12 (0.88-1.42)	170 (2.4%)	1.12 (0.88-1.42)

Watson M et al. Eur J Cancer. 2005 Aug;41(12):1710-4

患者個々に合わせながら一緒に考えていくことが重要
過度な励ましや根拠のないコメントは患者との人間性を構築できない

最後に

薬剤師による「症状アセスメント」「能動的な介入」「評価」
+
一律な指導ではなく患者個々の背景に合わせた会話

Should「～すべき」 ➡ Can「～できる」





2018年1月13日(土)

13:30～15:00

慶應義塾大学 芝共立キャンパス

2017年度

慶應義塾大学薬学部 市民公開講座

第2回 がんプロフェッショナル研修会

◆ 講演

コーヒーを飲んで延ばす健康寿命

慶應義塾大学薬学部衛生化学講座 教授 田村 悦臣

受講者：210名

2017年度

慶應義塾大学薬学部 がんプロフェッショナル研修会
「市民公開講座」

コーヒーを飲んで延ばす健康寿命

2018年 1月13日(土)

13:30-15:00 (受付13:00~)

無料

最近

「コーヒーが生活習慣病の予防に効く」
という話題をよく耳にしますが
どのようになぜ効くのかについて
最新の研究成果を混じえてお話します

- ・定員:200名(先着順)／受講料:無料
- ・対象:どなたでも
- ・申込締切:2018年1月8日(月)
- ・会場:慶應義塾大学 芝共立キャンパス

■主催:慶應義塾大学薬学部
■共催:文部科学省 多様な新ニーズに対応する
「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン
ー未来がん医療プロフェッショナル養成プランー



【講師】

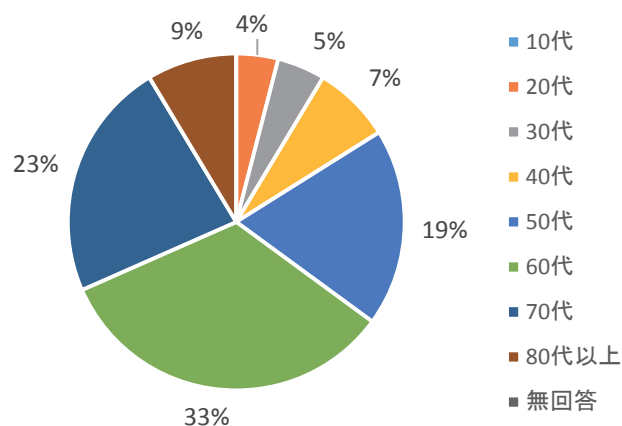
慶應義塾大学薬学部衛生化学講座
田村 悦臣 教授

第2回 がんプロフェッショナル研修会 アンケート集計結果

(受講者数：210名 回収枚数：174枚)

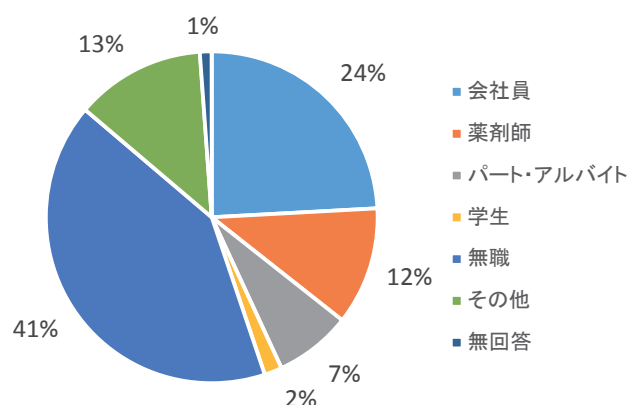
(1) 年齢

10歳代：0名
20歳代：7名
30歳代：8名
40歳代：13名
50歳代：33名
60歳代：58名
70歳代：40名
80歳代以上：15名
無回答：0名



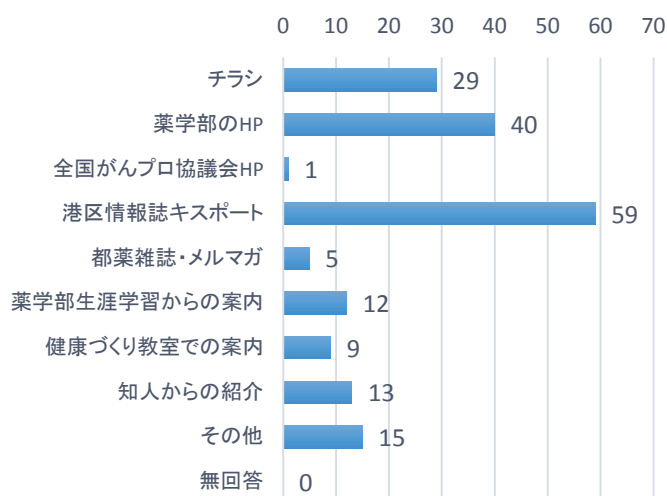
(2) ご職業

会社員：42名
薬剤師：20名
パート・アルバイト：13名
学生：3名
無職：72名
その他：22名
教員・管理栄養士・自由業・主婦・評論家
大学事務職員・社会福祉法人事務職・自営
社会福祉士・文筆業 など
無回答：2名



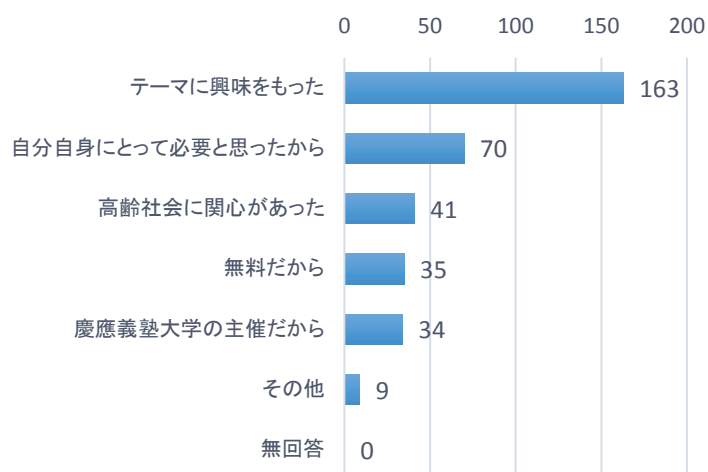
(3) 本講座はどこでお知りになりましたか。
(複数回答可)

チラシ：29名
公共施設・大学病院・薬剤師会・慶應義塾
大学各キャンパス・薬局・新聞 など
薬学部のHP：40名
全国がんプロ協議会HP：1名
港区情報誌キスポート：59名
都薬雑誌・メルマガ：5名
薬学部生涯学習からの案内：12名
健康づくり教室での案内：9名
知人からの紹介：13名
その他：15名
Foodish・慶應メルマガ・サイエンスポータル・
弘前大学医学部附属病院の案内・家族の紹介
慶大の公式HP・Facebookに知人が投稿したのを見て
上司からのすすめ など
無回答：0名



(4) 本講座を受講された理由をお聞かせください。
(複数回答可)

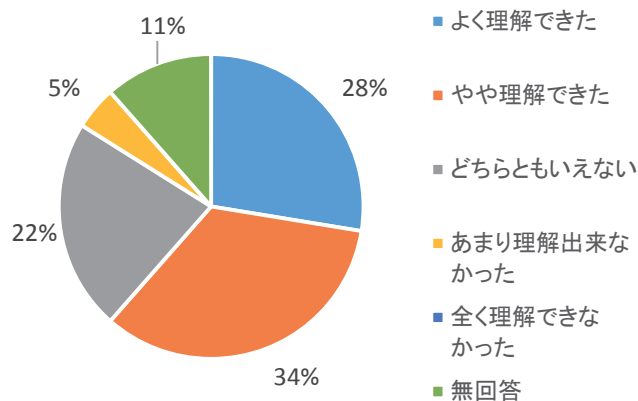
テーマに興味をもった：163名
自分自身にとって必要と思ったから：70名
高齢社会に関心があった：41名
無料だから：35名
慶應義塾大学の主催だから：34名
その他：9名
以前から興味のある分野だった
子供がコーヒー会社に勤務している
コーヒーが好きでよく飲むから
仕事でも必要な情報のため
テレビでの話が本当かどうか
コーヒーメーカーの研究者と知り合い
父がコーヒー業界で働いていたから など
無回答：0名



(5) 本講座の内容について

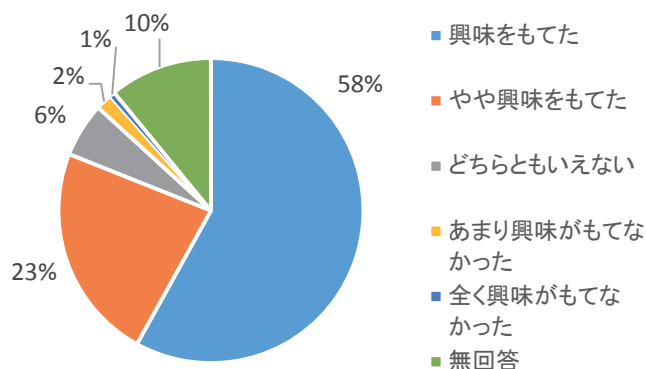
内容は理解できましたか。

よく理解できた：48名
やや理解できた：59名
どちらともいえない：39名
あまり理解できなかった：8名
全く理解できなかった：0名
無回答：26名



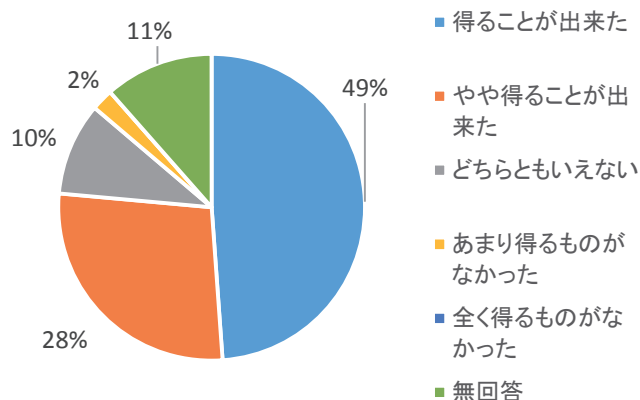
テーマに対して興味をもてましたか。

興味をもてた：101名
やや興味をもてた：40名
どちらともいえない：10名
あまり興味をもてなかった：3名
全く興味をもてなかった：1名
無回答：19名



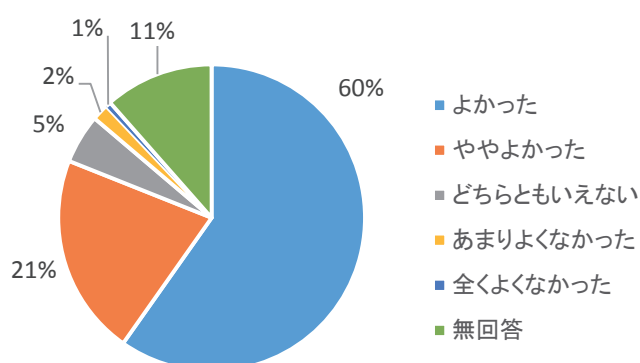
役立つ知識を得ることが出来ましたか。

得ることができた：85名
 やや得ることができた：48名
 どちらともいえない：17名
 あまり得るものがなかった：4名
 全く得るものがなかった：0名
 無回答：20名



参加してよかったと思いますか。

よかった：104名
 ややよかった：37名
 どちらともいえない：9名
 あまりよくなかった：3名
 全くよくなかった：1名
 無回答：20名



(6) 本講座のご感想をお聞かせ下さい。

- ・とても興味をもって最後までしっかり聞きました。白内障（現在眼科にかかっています）が少々あるのでCoffeeを取り入れたいと思い、これから先、健康に注意して長生きしたいです。
- ・少し難しいお話もありましたが、コーヒーが様々な病気に対して良い効果があることがわかって勉強になりました。砂糖、ミルクをいつも入れないと飲めないの少し考えてみようと思います。ありがとうございました。
- ・身近な飲料コーヒー（焙煎）での病気予防効果が大である事を知る事ができ、今まであまり飲んでいなかったの、今後は病気予防のため飲むようにしようと思いました。興味を持って講座を受ける事が出来ました。
- ・コーヒーと健康について詳しく学べてとても有意義でした。栄養指導にも役立てたいと思います。
- ・専門的で難しかったが、結果は良くわかった。
- ・薬に頼らない薬離ってすばらしいと思いました。
- ・資料等すばらしい準備。コーヒーを飲んでいこうと思いました。有難うございました。
- ・薬剤なしで予防できれば将来的に社会に貢献できると思いました。
- ・詳細なご説明ありがとうございます。学術的で、とても知的刺激を得られた。
- ・専門用語もあり、難しい内容でもありました。しかし、身近なことから生活習慣をつけることで健康寿命がのびることを理解しました。本日は、大変貴重な講座をありがとうございました。
- ・コーヒー、以前は発癌性があるという話もありましたが、疫学的に抗癌効果の方を証明されれば、安心して飲むことができます。ただし私はブラックコーヒーは嫌い。ミルクを必ず入れます。ミルクもフレッシュではなく牛乳。コーヒーに入れる程度の牛乳量ならまったく問題ないのでは？結論で、ミルク砂糖は入れないでとされると、少し悩んでしまいました。
- ・コーヒーを飲むことで肥満、認知症、大腸がん、白内障など、様々な病気を予防できることが分かって、とっても良かったと思います。特にピロカテコールが重要なんですね。

(6) 本講座のご感想をお聞かせ下さい。(つづき)

- ・ コーヒーの疫学研究が、細胞レベルの影響について行われていることに驚きました。コーヒー豆の成分と焙煎の影響について研究されていますが、漢方薬で薬草を煎じる効果を思い起こされました。コーヒーについて高度な研究がなされていることを知らされて(素晴らしい)、コーヒーをよく飲むので身近な飲み物についての研究なので、素晴らしいと思いました。生活習慣病が、運動や飲食物などで改善、予防されることは理想なことと思います。
- ・ 肥満やがんがコーヒーがある程度の効果がある事は多少知っていたが、認知症や白内障にも効果が有るとは知りませんでした。

(7) 今後受講されたい講座のテーマ・講師など、ご希望をお書き下さい。

- ・ 薬とコーヒーの飲み合わせによる影響について。その他、食品と薬の飲み合わせ。
- ・ 足腰を強くするための方法 1. 食べ物 2. トレーニングの方法 3. 年齢差について
- ・ 高血圧と投薬の効果。是非。
- ・ ATPの産生について。グルコースからどのようにミトコンドリアに取り込まれてATPができ、ATPはエネルギーとしてどのように役立つのか、というような事について興味があります。
- ・ 認知症予防について。体操と健康の効果。
- ・ 健康長寿に関するもの。
- ・ 他の飲食物でも同じ疾患に良い・悪い作用があると思うので、食べ物の組み合わせも教えてほしい。
- ・ 現代農業関係(野菜工場、講義、見学付、自然農法)
- ・ 健康で生涯現役のための食生活
- ・ 降圧剤をすでに服薬中のための日常生活の過ごし方
- ・ 健康に過ごすためのテーマ(長寿等)
- ・ 食物と健康
- ・ 薬と健康
- ・ 健康に関する事項
- ・ 食べた物との病気の関係
- ・ 食べてはいけない食品
- ・ 積極的に食べた方がよい食品
- ・ コーヒーのように、日常生活に沿ったテーマを今後もお願い致します。
- ・ 投薬によらない骨密度を上げる方法
- ・ 前立腺がん及び肥大の治し方
- ・ 精神科領域の薬剤、最新治療について(総合失調症・うつ病・双極性障害以外の疾病についても)
- ・ 発達性障害、人格障害、睡眠障害等の薬物治療・抗精神病薬の適応など
- ・ 認知症関連のテーマでやってほしいです。
- ・ 医療・医薬品・サプリメント、その他何でも結構です。ありがとうございました。
- ・ 高齢で心臓・血圧等の循環器系の薬を多く服用しています。その他症状に応じ多種の薬を服用する事があります。薬のバッティングが心配です。
- ・ お茶・ほうじ茶・ウーロン茶などの茶葉系のテーマ(コーヒーも好きですが、お茶も大好きなので)
- ・ 薬離学という言葉にひかれた。ヨーグルト・緑茶・紅茶等、日常的に無理なく(わざわざ買ったりせず)摂れるものの病気の予防にとっても興味がある。
- ・ サプリメントは化学物質と聞きますが、食事からとれない栄養を取る為にはどういった取り方をすれば良いか、他の工夫があるか、知りたいと思います。
- ・ 今回のように誰でも普段口にしているもので役立つことを”参加型”(飲んだり、触ったり)で講義していただけたら嬉しいです。
- ・ 漢方薬・薬膳を用いての家族で手軽にできる食事等の提案
- ・ エビデンスをもって説明することが、今後の行動に変化をもたらすことを知り、とても有意義な時間でした。ありがとうございました。
- ・ コーヒーと生活習慣病がテーマでしたが、コーヒーと心臓病・脳血管疾患の予防効果のお話を聴かせて頂きたいです。
- ・ 高血圧予防と疾病について
- ・ 茶類などの健康への影響。コーヒーについての更なる知識を田村悦臣先生に。

(7) 今後受講されたい講座のテーマ・講師など、ご希望をお書き下さい。(つづき)

- ・ピロリ菌対策
- ・テーマとして「初乳MAF」の効果(徳島大学、宇都教授)／プラセンタを利用した健康サポート(健康寿命を延ばす)／アスタキサンチン、レスベラトロール等の効果について
- ・最新研究から見る医療の新たなアプローチ、将来像。
- ・プラセンタの効果と副作用／コンドロイチンの効果と副作用／グルコサミンの効果と副作用
- ・薬の副作用に関する話(ex.高血圧の薬、前立腺肥大の薬)
- ・本当に必要な薬と余分な薬／TV等で宣伝される数多くの栄養食品、サプリメントは本当に有効なのか？
- ・生活習慣病すべて
- ・健康食品のウソ、ホント／ニセ医学
- ・「老年医学」が必要です。
- ・高齢化の促進する今、認知、老化などの予防、及びつきあい方など。
- ・健康食品について

(8) その他、ご意見がございましたらご自由にお書き下さい。

- ・更に有意なエビデンス(コーヒーが、がんにも有効であること)がでるよう、研究頑張ってください。ありがとうございました。
- ・無料開催にしてくださり、ありがとうございました。
- ・土曜日の午後の時間帯といい、場所もアクセスしやすくまた受講を希望したく思います。
- ・資料がわかりやすく、後からでも見返せることは、とてもすばらしい。
- ・コーヒーが好きな私としては、とても身近な内容でとても参考になりました。ありがとうございました。
- ・市民公開講座はこのくらいの専門レベルがあるととても良いし、理解が深まり納得できる。とてもよかったです。
- ・今日は貴重な経験でした。学生になった気分でした。

コーヒーを飲んで延ばす健康寿命

慶應義塾大学薬学部

衛生化学講座

教授

田村 悦臣

田村 悦臣（たむら ひろおみ）

慶應義塾大学 薬学部 衛生化学講座 教授

【学歴・職歴】

1978 年 東京大学 薬学部 卒業

1983 年 東京大学大学院 薬学系研究科 博士課程修了 薬学博士

1983 年 日本ロシュ研究所 主任研究員

1985 年 スイス連邦工科大学 (ETH) 客員研究員

1986 年 明治薬科大学 助手

1991 年 名古屋市立大学 薬学部 助手

1992 年 同 講師

1995 年 共立薬科大学 助教授

2001 年 同 教授

2008 年 合併により 慶應義塾大学 教授

現在に至る

【学会】

日本生化学会 評議員

日本認知症予防学会 理事

【受賞】

日本薬学会東海支部学術奨励賞

慶應義塾 義塾賞



スライドの追加、削除、順番、内容の変更等があります。ご容赦ください。

コーヒーを飲んで延ばす健康寿命

～コーヒーの「薬・離」学～

慶應義塾大学薬学部衛生化学講座
田村 悦臣

生活習慣病

≡メタボリック・シンドローム（メタボ）

食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒、等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群の総称

日本人の3大死因

①がん、②脳血管疾患、③心臓病

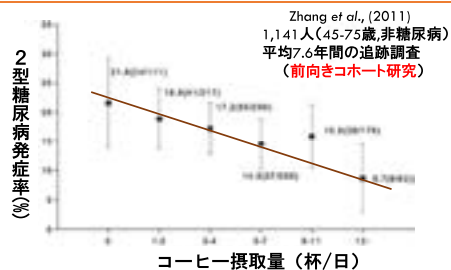
日本の医療に占める生活習慣病



コーヒーの生活習慣病予防効果を示す疫学研究

- 2型糖尿病 van Dam and Wu, JAMA (2005) etc.
- 動脈硬化・心筋梗塞 Wu et al., Int. J. Cardiol., (2009) etc.
- 認知症 Arab et al., Adv. Nutr. (2013) etc.
- 肝障害 Masterson & Hayes (2010)(review)
- がん
 - 大腸・直腸がん 報告多数(特に閉経後の女性で顕著)
 - 子宮内膜がん Shimazu et al., Int. J. Cancer (2008)
 - 肝がん Saab et al., Liver Int. (2013)
 - すい臓がん; Zhong et al., Eur. J. Clin. Nutr. (2013)

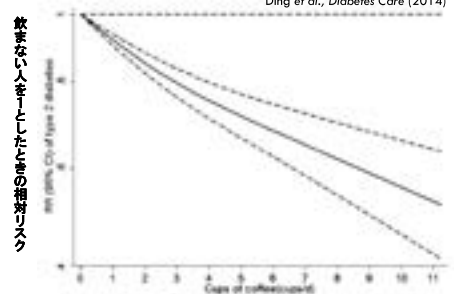
コーヒー摂取と2型糖尿病発症率の相関



コーヒーを1日1杯飲むと、リスクは7%減少する!
12杯以上飲んだ人はリスクが1/3に減少する!

28のコホート研究のまとめ(メタ解析)

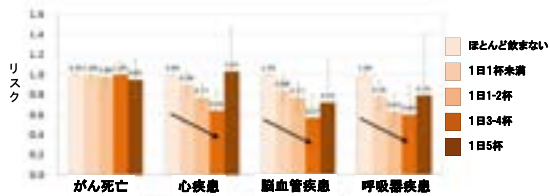
2002-2013年 1,109,272人 発症 45,335人
Ding et al., Diabetes Care (2014)



デカフェコーヒーの方が効果大きい

コーヒー摂取と死亡リスク

1990年から2011年まで、国内広域の10保健所管内在住の40～60代の男女約9万人を対象とした追跡した調査



コーヒーを1日3～4杯飲む人は、ほとんど飲まない人に比べ、心臓病などでの死亡リスクが24%低かった。脳卒中での死亡は43%、心臓病は36%の低下が見られた。

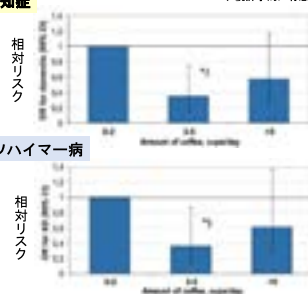
コーヒー喫飲による肝臓がん予防効果



コーヒー摂取は認知症を予防する！？

認知症

*) 統計学的に有意



アルツハイマー病

1日3-5杯のコーヒーは予防効果あり

疑問

◎コーヒー摂取は、**何故**、多くの生活習慣病に対し、予防効果があるのか？

◎その**有効成分**は、なにか？

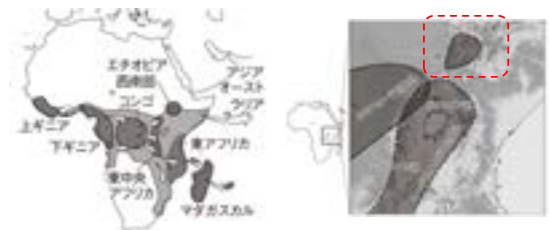
本日の内容

- ① コーヒーとは
- ② 肥満
- ③ 認知症
- ④ がん
- ⑤ 白内障



コーヒーの由来

- ・コーヒーの木:アカネ科コーヒーノキ属
- ・アフリカ下ギニア(カメルーン)原産
- ・エチオピアにアラビカ種の原産地(自生)

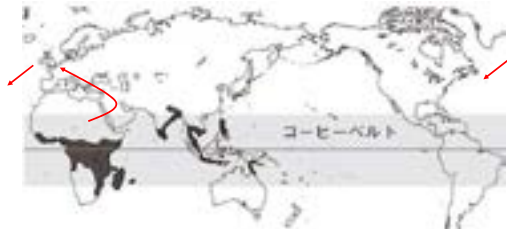


且野伸博著「コーヒーの科学」より改変



コーヒーの伝播

アフリカ ⇒ イスラム世界(宗教者→大衆) ⇒ 13世紀オスマントルコ
⇒ 16世紀ヨーロッパ ⇒ アメリカ・全世界



星野幸博著「コーヒーの科学」より改変



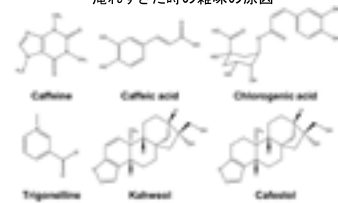
コーヒー豆の成分

カフェイン: コーヒー豆 1%-2%含有

1杯のコーヒーに 70-130mg

4杯のコーヒーで血中濃度は46μM(=5mg/kg)

クロロゲン酸: コーヒー豆 5%-10%含有 強い抗酸化活性あり
淹れすぎた時の雑味の原因



コーヒーには多くの抗酸化成分が含まれている



抗酸化活性: 活性酸素種を消去する活性

活性酸素: 炎症などの生体反応、紫外線、放射線など、様々な原因で生じる

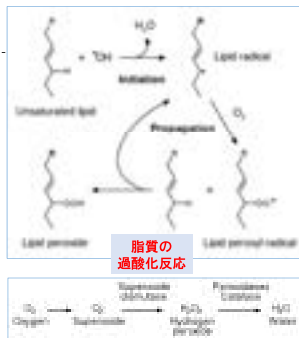
活性酸素種

ヒドロキシルラジカル $\text{HO}^\cdot$
スーパーオキシドアニオンラジカル $\text{O}_2^{\cdot-}$
ヒドロペルオキシラジカル $\text{HO}_2^\cdot$
過酸化水素 H_2O_2
一重項酸素 $^1\text{O}_2$

抗酸化物質

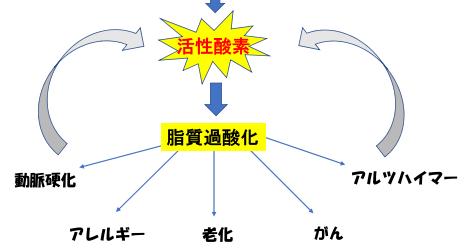
アスコルビン酸 (ビタミンC)
グルタチオン
システイン
α-トコフェロール (ビタミンE)
β-カロテン (ビタミンA)
レスベラトロール (ワイン)
クロロゲン酸 (コーヒー)
クルクミン (カレー粉)

その他、消去活性を持つ酵素類



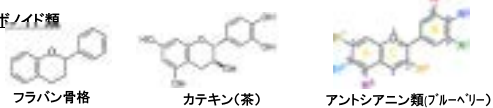
活性酸素は様々な疾患のリスク要因

代謝、化学物質、炎症、ストレス、紫外線、など

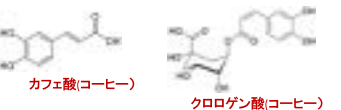


抗酸化ポリフェノール類

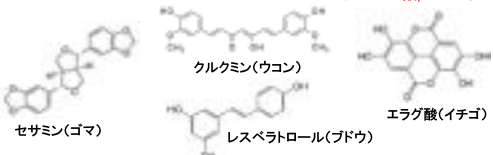
フラボノイド類



フェノール酸

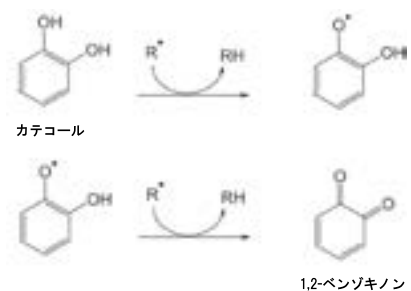


その他



ポリフェノール(カテコール)によるラジカル消去活性

$\text{R}^\cdot = \text{OH}^\cdot$ だと抗酸化





コーヒー豆の焙煎



コーヒーの実

焙煎(roast)
200—220℃で加熱

green beans



roast 5 min



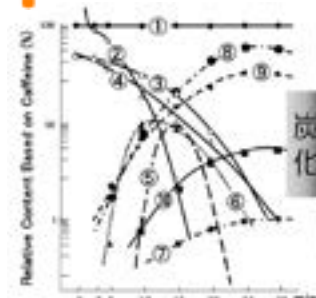
roast 10 min



roast 15 min



焙煎過程における成分変化

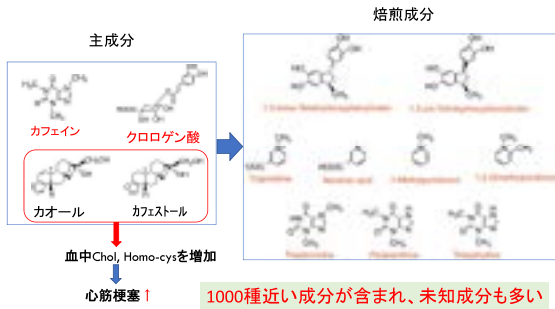


K. Oka, Yakugaku Zasshi (2007)より

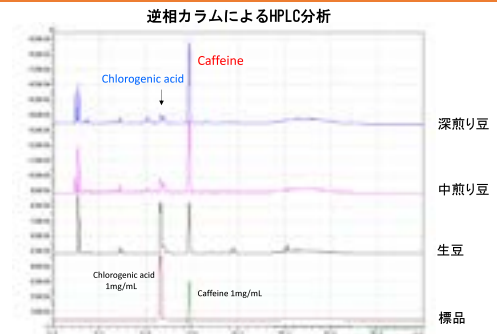
- 変化なし
- ① カフェイン
- 分解
- ② スクロース
- ③ トリゴネリン
- ④ クロロゲン酸
- 一過性に増える
- ⑤ 5-OH-メチルフルフラール
- ⑥ クロロゲンラクトン
- 時間とともに増加
- ⑦ ニコチン酸
- ⑧ クロロゲン類
- ⑨ 不揮発性メイラード反応物
- ⑩ 揮発性メイラード反応物



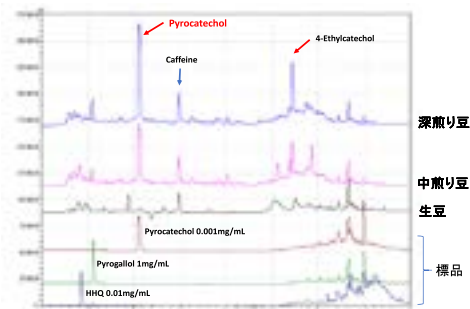
焙煎によるコーヒー成分の生成



生豆・焙煎コーヒーの成分分析（紫外吸収）



生豆・焙煎コーヒーの成分分析（蛍光）



焙煎によるコーヒー成分の変化

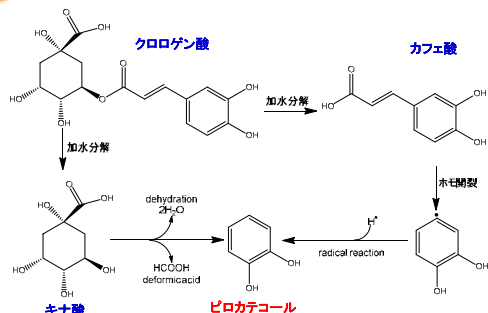
100% coffee	生豆	中煎り	深煎り
caffeine	4.4	4.8	5.6
caffeic acid	nd	nd	nd
trigonelline	4.2	1.38	1.1
chlorogenic acid	4.8	0.62	0.23
kahweol	nd	nd	nd
cafestol	nd	nd	nd
pyrogallol	nd	nd	nd
pyrocatechol	nd	0.019	0.034

(mM) nd: not detected

- ・ カフェインの量は大きくは変化しない
- ・ クロロゲン酸は大きく減少
- ・ ピロカテコールが増加



コーヒー豆の焙煎によるカテコール類の生成機構



Moon et al. J Agric Food Chem., 2010

コーヒーの予防効果

- ①肥満
- ②神経疾患
- ③がん (大腸がん)
- ④白内障

肥満と生活習慣病



肥満

- 肥満は生活習慣病のリスクファクターである。
 - 肥満自体が生活習慣病の一つと定義されることもある。
- メタボリックシンドローム: 肥満に関連して起きる症候群



⇒コーヒー飲用と肥満との関連性を検討

コーヒー調製法

焙煎コーヒー豆 (アラビカ種、コロンビア産) の粉末8gを、95℃の熱湯140mLでペーパードリップしたコーヒー豆抽出液を100% (v/v) とした。

【実験方法】

C57BL/6JmsSlc
(4週齢、オス)



コントロール食

(D12450J)

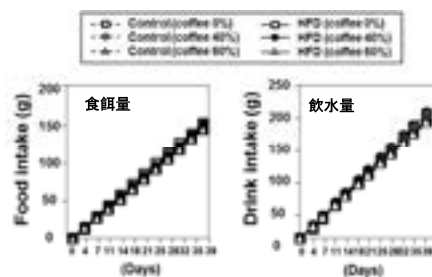
高脂肪食

(D1249)

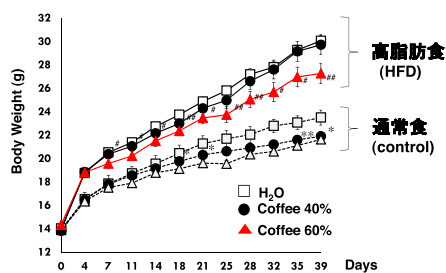
40日自由飲水 (n=8)

- ①水H₂O
- ②コーヒー40% (v/v)
- ③コーヒー60% (v/v)

摂取量・コーヒー摂取量



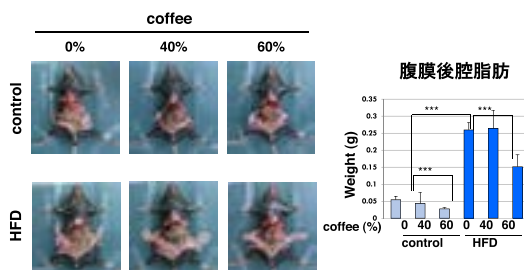
高脂肪食摂取マウスの体重変化に及ぼす影響



コーヒー飲用 (60%) により、高脂肪食摂取によるマウスの体重増加が有意に抑制された。

31

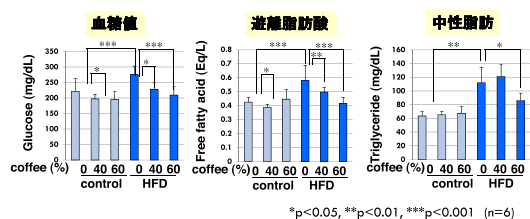
高脂肪食摂取マウスの脂肪組織重量に及ぼす影響



コーヒー飲用 (60%) により、高脂肪食摂取による脂肪組織重量の増加が有意に抑制された。

32

高脂肪食摂取マウスの生化学的検査値に及ぼす影響

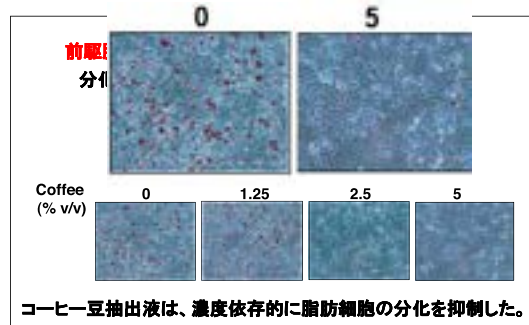


コーヒー (60%) 飲用により、血糖値、遊離脂肪酸、中性脂肪の上昇が有意に抑制された。

33

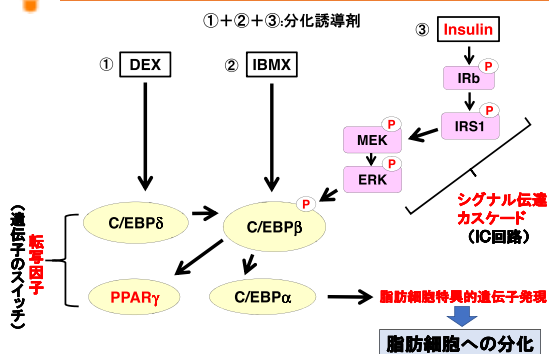
脂肪細胞分化に及ぼすコーヒー豆抽出液の影響

肥満は脂肪細胞の増殖と肥大化

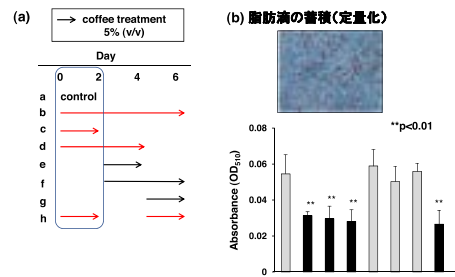


コーヒー豆抽出液は、濃度依存的に脂肪細胞の分化を抑制した。

脂肪細胞分化誘導機構



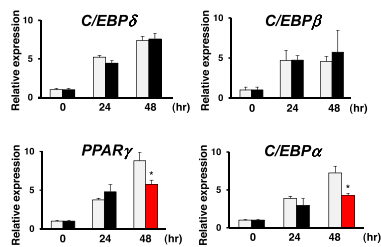
脂肪細胞分化に及ぼすコーヒー豆抽出液の影響



分化誘導 2 日間において、コーヒー豆抽出液は、脂肪細胞の分化を抑制した。

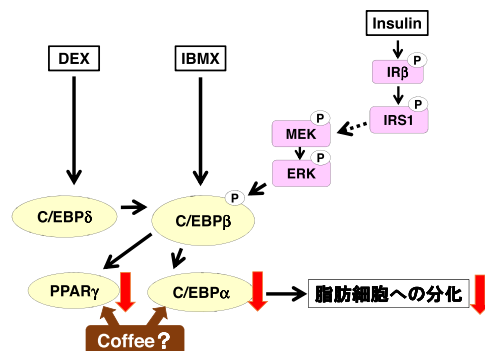
コーヒーによる転写因子遺伝子の発現抑制

コーヒー添加後の各遺伝子の発現量を測定(PCR法)

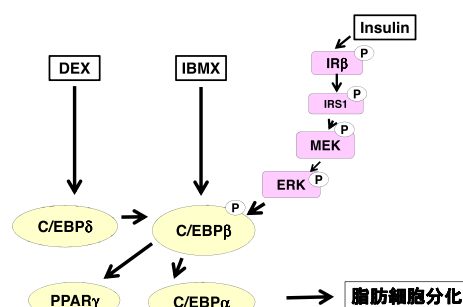


コーヒー豆抽出液は、**PPAR γ** 、**C/EBP α** の遺伝子発現誘導を抑制した。

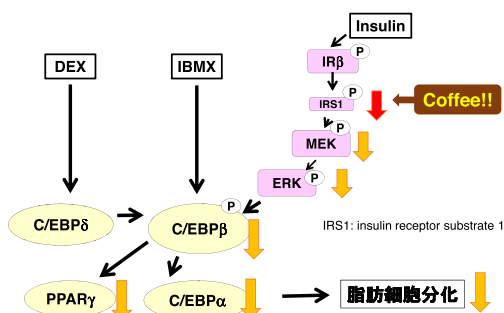
コーヒーによる脂肪細胞分化抑制メカニズム



コーヒーによる脂肪細胞分化抑制メカニズム

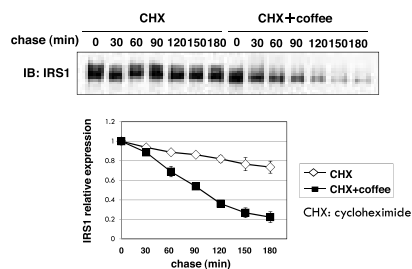


コーヒーによる脂肪細胞分化抑制メカニズム



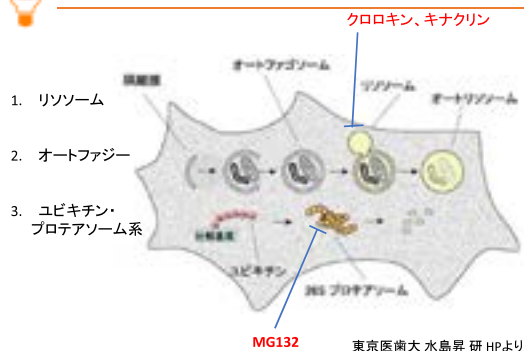
IRS1タンパク質の安定性に及ぼす影響

Cycloheximide(CHX)でタンパク質合成を阻害し、コーヒーを添加

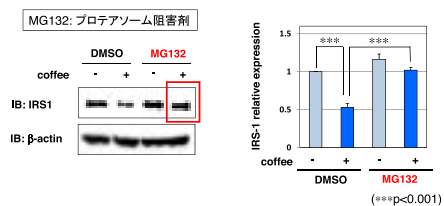


コーヒー豆抽出液は、IRS1タンパク質の半減期を短縮した。
⇒ **分解促進?**

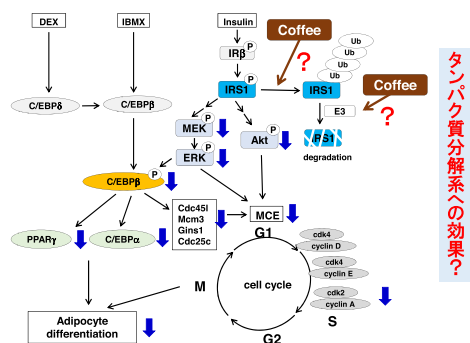
細胞内タンパク質の分解機構



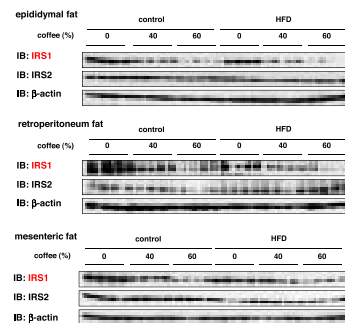
プロテアソームによるIRS1の分解に及ぼす影響



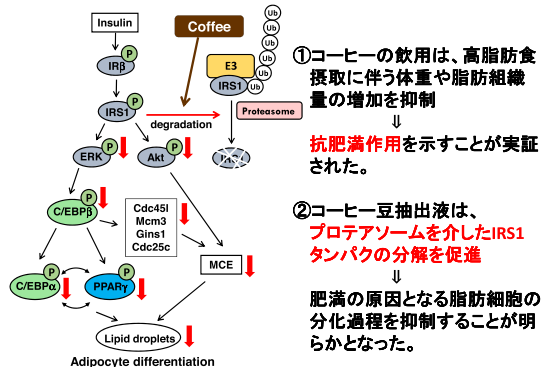
コーヒーによる脂肪細胞分化の抑制機構



動物ではどうか？



小括1. コーヒー豆抽出液による脂肪細胞の分化抑制機構



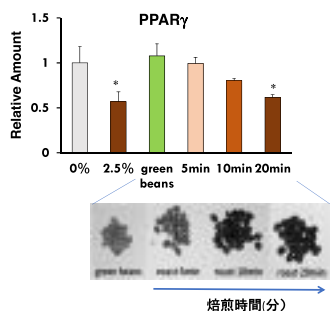
コーヒーによる肥満予防のメカニズム解明の今後の課題

- ## ■IRS1の分解機構の解明



- ・有効成分の単離と同定

コーヒーによるPPAR γ の抑制は焙煎に依存する



抗肥満効果には焙煎が必要？

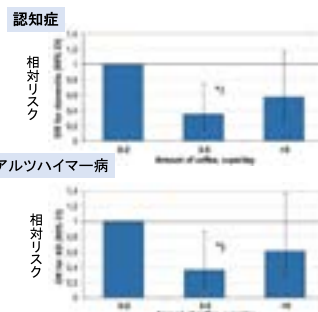


コーヒーの生活習慣病予防効果を示す疫学研究

- 2型糖尿病 van Dam et al., JAMA (2005)
- 大腸・直腸がん 報告多数(特に閉経後の女性で顕著)
- 子宮内膜がん Shimazu et al., Int. J. Cancer (2008)
- 肝障害、肝がん Ruhl et al., Gastroenterol. (2005)
- 認知症 報告多数
- その他の予防効果のある疾患
- パーキンソン病 Herman et al., Ann. Neurol. (2002)
- リュウマチ Karlson et al., Arthritis & Rheumatism (2003)
- すい臓がん(女性) Michaud et al., Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. (2001)

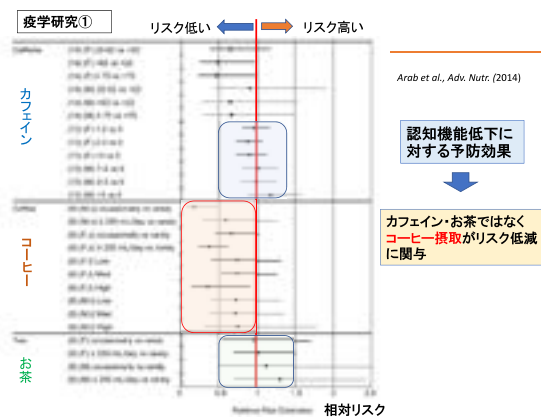


疫学研究:コーヒー摂取は認知症を予防する!?

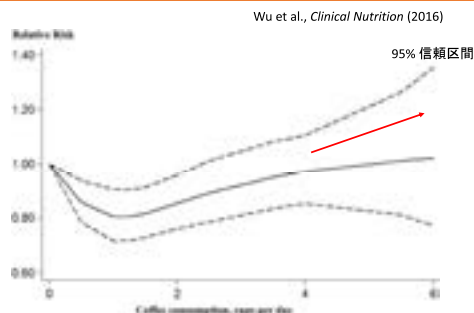


1日3-5杯のコーヒーは予防効果あり

疫学研究①

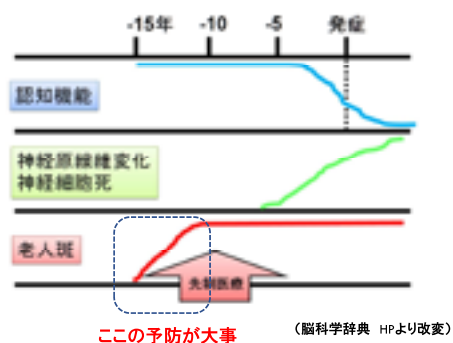


疫学研究② コーヒー摂取量と相対リスクの相関曲線

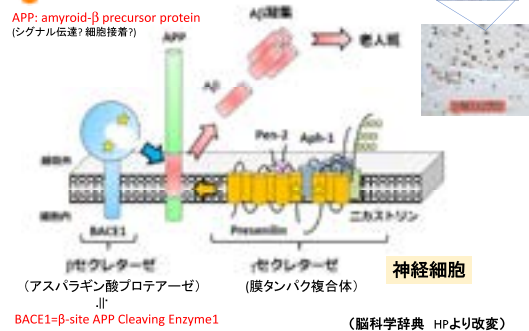




アルツハイマー病の進行と分子病態



アミロイドβタンパク質(Aβ)の産生



Aβ産生抑制をターゲットとした創薬

- γ-セクレターゼ阻害剤 → 副作用で中止:重要な機能持つ



- β-セクレターゼ阻害剤 → KOマウスは正常:有望!



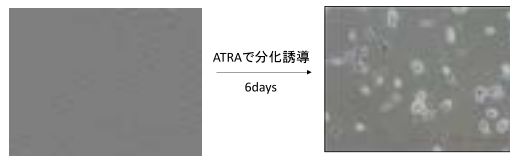
予防的に薬を飲むのは難しい⇒コーヒーの力を借りよう!

Aβ産生に対するコーヒーの影響の解明

SH-SY5Y細胞:ヒト神経芽細胞腫

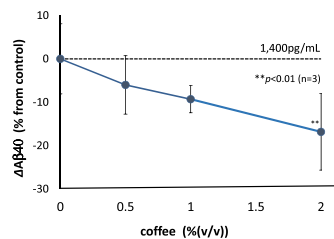
ATRA(レチノイン酸=ビタミンA)で神経細胞に分化誘導できる

- 細胞増殖の停止
- 樹状突起の伸長
- ノルアドレナリンの生成



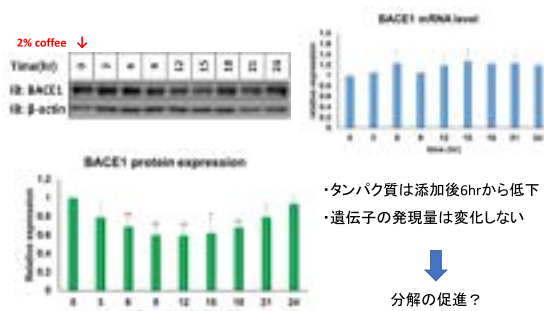
コーヒーによるAβ40産生の抑制効果

2%コーヒー添加24時間後の培地中のAβ40をELISAで測定
(1,400pg/mL at 0%)



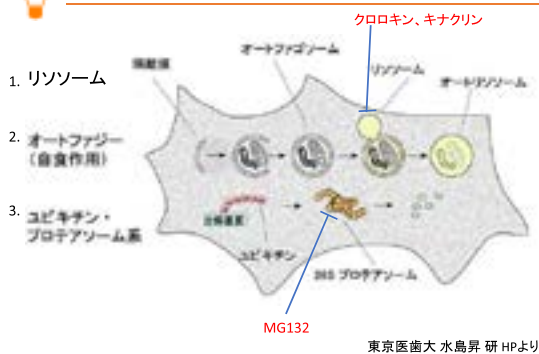
コーヒーはSH-SY5Y細胞におけるAβの産生を抑制した

コーヒーのBACE1発現に対する効果



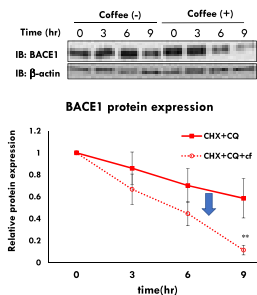


タンパク質の分解機構



BACE1分解に対するコーヒーの効果

- CHXでタンパク質合成を阻害
 - クロロキン添加でリソソームによるBACE1の分解を抑制
- プロテアソームによる分解



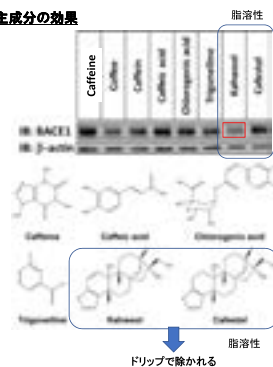
コーヒーのどの成分が有効なのか？

カフェインか？

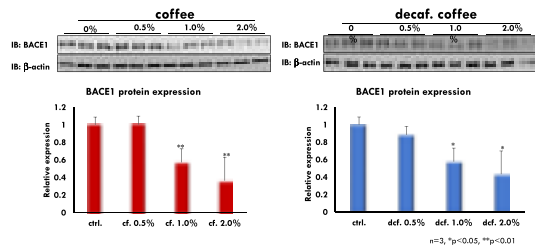
それとも、他の成分か？

BACE1発現に対するコーヒー成分の効果

コーヒー主成分の効果

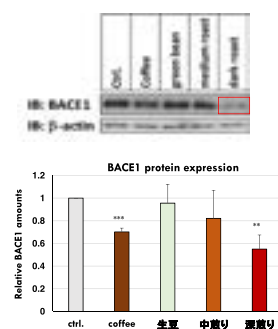


デカフェコーヒーによるBACE1発現抑制効果

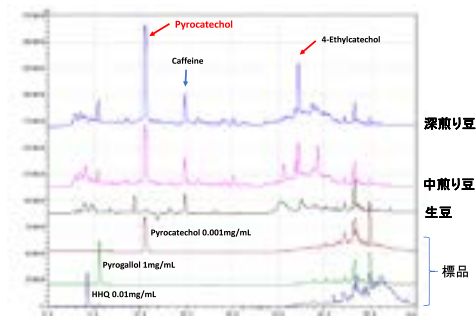


デカフェコーヒーでもBACE1発現を抑制する効果があった
⇒カフェインではない？

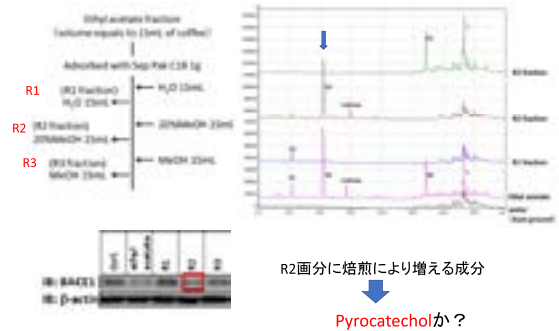
BACE1発現抑制効に対する焙煎の効果



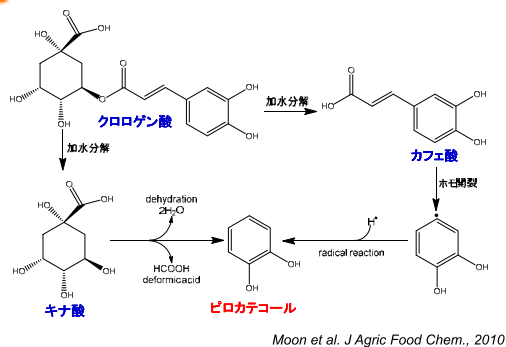
生豆・焙煎コーヒーの成分分析（蛍光）



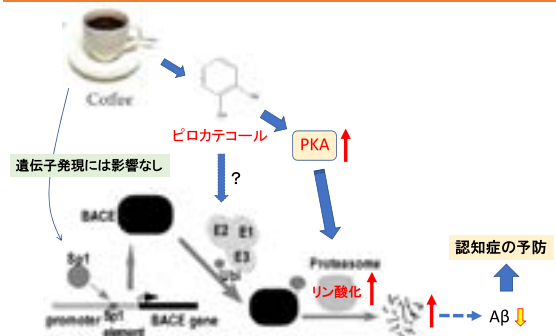
酢酸エチル画分のODSカラムによる分画成分のBACE1発現への効果



コーヒー豆の焙煎によるカテコール類の生成機構



コーヒーによるAβ産生抑制効果のメカニズム（推察）



小括2

- ・コーヒーはAβ産生を抑制した。
- ・コーヒーの焙煎で生成する成分がBACE1の発現を抑制した。
- ・焙煎で生成するpyrocatecholがPKA活性を促進し、BACE1の proteasomeによる分解を促進する。
- ・コーヒー投与で海馬のBACE1量の低下が確認できた。

今後の課題

- ・BACE1特異的？⇒ユビキチン化の特異性？
- ・ピロカテコールでAβ産生が抑制されるか？
- ・以上の結果と認知症予防効果は関連するか？
- ⇒ピロカテコールの効果について動物レベルでの検証が必要

コーヒーの生活習慣病予防効果を示す疫学研究

がんの予防効果

- 大腸・直腸がん 報告多数（特に閉経後の女性で顕著）
- 子宮内膜がん Shimazu et al., Int. J. Cancer (2008)
- 肝がん Saab et al., Liver Int. (2013)
- すい臓がん; Zhong et al., Eur. J. Clin. Nutr. (2013)

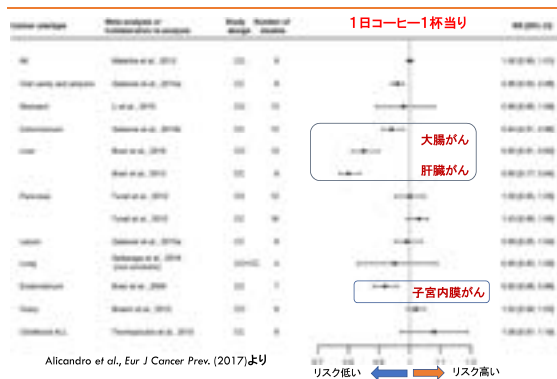
△前立腺がん

△乳がん

△：両論あり



コーヒーのがん予防疫学研究のメタ解析



大腸がん

・大腸がんは日本において2番目に罹患患者数が多い、がん関連死は3番目に多い。
(出典: 国立がん研究センター)

・がん原遺伝子K-ras(KRAS)の変異が大腸がんの30-50%に認められる。
(Andreyev, et al. J Natl Cancer Inst, 1998)

・変異型では抗EGFR抗体の効果が低い。

大腸におけるK-ras発現の抑制は、大腸がんの予防に有効である。



EGFRシグナル伝達経路

EGF: epidermal growth factor (上皮性細胞増殖因子)

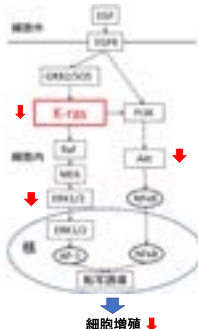
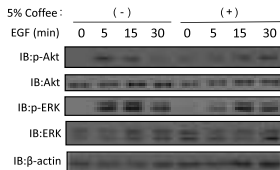


RAS遺伝子の活性化型アミノ酸変異

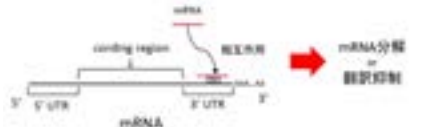
表 8.4 ヒトがんで活性化されているRas蛋白質の変異アミノ酸例

変異型	変異アミノ酸	変異位置
正常のH-Ras-1	Gly	12
正常のH-Ras-2	Gly	13
正常のH-Ras-3	Gly	14
正常のH-Ras-4	Gly	15
正常のH-Ras-5	Gly	16
正常のH-Ras-6	Gly	17
正常のH-Ras-7	Gly	18
正常のH-Ras-8	Gly	19
正常のH-Ras-9	Gly	20
正常のH-Ras-10	Gly	21
正常のH-Ras-11	Gly	22
正常のH-Ras-12	Gly	23
正常のH-Ras-13	Gly	24
正常のH-Ras-14	Gly	25
正常のH-Ras-15	Gly	26
正常のH-Ras-16	Gly	27
正常のH-Ras-17	Gly	28
正常のH-Ras-18	Gly	29
正常のH-Ras-19	Gly	30
正常のH-Ras-20	Gly	31
正常のH-Ras-21	Gly	32
正常のH-Ras-22	Gly	33
正常のH-Ras-23	Gly	34
正常のH-Ras-24	Gly	35
正常のH-Ras-25	Gly	36
正常のH-Ras-26	Gly	37
正常のH-Ras-27	Gly	38
正常のH-Ras-28	Gly	39
正常のH-Ras-29	Gly	40
正常のH-Ras-30	Gly	41
正常のH-Ras-31	Gly	42
正常のH-Ras-32	Gly	43
正常のH-Ras-33	Gly	44
正常のH-Ras-34	Gly	45
正常のH-Ras-35	Gly	46
正常のH-Ras-36	Gly	47
正常のH-Ras-37	Gly	48
正常のH-Ras-38	Gly	49
正常のH-Ras-39	Gly	50
正常のH-Ras-40	Gly	51
正常のH-Ras-41	Gly	52
正常のH-Ras-42	Gly	53
正常のH-Ras-43	Gly	54
正常のH-Ras-44	Gly	55
正常のH-Ras-45	Gly	56
正常のH-Ras-46	Gly	57
正常のH-Ras-47	Gly	58
正常のH-Ras-48	Gly	59
正常のH-Ras-49	Gly	60
正常のH-Ras-50	Gly	61
正常のH-Ras-51	Gly	62
正常のH-Ras-52	Gly	63
正常のH-Ras-53	Gly	64
正常のH-Ras-54	Gly	65
正常のH-Ras-55	Gly	66
正常のH-Ras-56	Gly	67
正常のH-Ras-57	Gly	68
正常のH-Ras-58	Gly	69
正常のH-Ras-59	Gly	70
正常のH-Ras-60	Gly	71
正常のH-Ras-61	Gly	72
正常のH-Ras-62	Gly	73
正常のH-Ras-63	Gly	74
正常のH-Ras-64	Gly	75
正常のH-Ras-65	Gly	76
正常のH-Ras-66	Gly	77
正常のH-Ras-67	Gly	78
正常のH-Ras-68	Gly	79
正常のH-Ras-69	Gly	80
正常のH-Ras-70	Gly	81
正常のH-Ras-71	Gly	82
正常のH-Ras-72	Gly	83
正常のH-Ras-73	Gly	84
正常のH-Ras-74	Gly	85
正常のH-Ras-75	Gly	86
正常のH-Ras-76	Gly	87
正常のH-Ras-77	Gly	88
正常のH-Ras-78	Gly	89
正常のH-Ras-79	Gly	90
正常のH-Ras-80	Gly	91
正常のH-Ras-81	Gly	92
正常のH-Ras-82	Gly	93
正常のH-Ras-83	Gly	94
正常のH-Ras-84	Gly	95
正常のH-Ras-85	Gly	96
正常のH-Ras-86	Gly	97
正常のH-Ras-87	Gly	98
正常のH-Ras-88	Gly	99
正常のH-Ras-89	Gly	100
正常のH-Ras-90	Gly	101
正常のH-Ras-91	Gly	102
正常のH-Ras-92	Gly	103
正常のH-Ras-93	Gly	104
正常のH-Ras-94	Gly	105
正常のH-Ras-95	Gly	106
正常のH-Ras-96	Gly	107
正常のH-Ras-97	Gly	108
正常のH-Ras-98	Gly	109
正常のH-Ras-99	Gly	110
正常のH-Ras-100	Gly	111
正常のH-Ras-101	Gly	112
正常のH-Ras-102	Gly	113
正常のH-Ras-103	Gly	114
正常のH-Ras-104	Gly	115
正常のH-Ras-105	Gly	116
正常のH-Ras-106	Gly	117
正常のH-Ras-107	Gly	118
正常のH-Ras-108	Gly	119
正常のH-Ras-109	Gly	120
正常のH-Ras-110	Gly	121
正常のH-Ras-111	Gly	122
正常のH-Ras-112	Gly	123
正常のH-Ras-113	Gly	124
正常のH-Ras-114	Gly	125
正常のH-Ras-115	Gly	126
正常のH-Ras-116	Gly	127
正常のH-Ras-117	Gly	128
正常のH-Ras-118	Gly	129
正常のH-Ras-119	Gly	130
正常のH-Ras-120	Gly	131
正常のH-Ras-121	Gly	132
正常のH-Ras-122	Gly	133
正常のH-Ras-123	Gly	134
正常のH-Ras-124	Gly	135
正常のH-Ras-125	Gly	136
正常のH-Ras-126	Gly	137
正常のH-Ras-127	Gly	138
正常のH-Ras-128	Gly	139
正常のH-Ras-129	Gly	140
正常のH-Ras-130	Gly	141
正常のH-Ras-131	Gly	142
正常のH-Ras-132	Gly	143
正常のH-Ras-133	Gly	144
正常のH-Ras-134	Gly	145
正常のH-Ras-135	Gly	146
正常のH-Ras-136	Gly	147
正常のH-Ras-137	Gly	148
正常のH-Ras-138	Gly	149
正常のH-Ras-139	Gly	150
正常のH-Ras-140	Gly	151
正常のH-Ras-141	Gly	152
正常のH-Ras-142	Gly	153
正常のH-Ras-143	Gly	154
正常のH-Ras-144	Gly	155
正常のH-Ras-145	Gly	156
正常のH-Ras-146	Gly	157
正常のH-Ras-147	Gly	158
正常のH-Ras-148	Gly	159
正常のH-Ras-149	Gly	160
正常のH-Ras-150	Gly	161
正常のH-Ras-151	Gly	162
正常のH-Ras-152	Gly	163
正常のH-Ras-153	Gly	164
正常のH-Ras-154	Gly	165
正常のH-Ras-155	Gly	166
正常のH-Ras-156	Gly	167
正常のH-Ras-157	Gly	168
正常のH-Ras-158	Gly	169
正常のH-Ras-159	Gly	170
正常のH-Ras-160	Gly	171
正常のH-Ras-161	Gly	172
正常のH-Ras-162	Gly	173
正常のH-Ras-163	Gly	174
正常のH-Ras-164	Gly	175
正常のH-Ras-165	Gly	176
正常のH-Ras-166	Gly	177
正常のH-Ras-167	Gly	178
正常のH-Ras-168	Gly	179
正常のH-Ras-169	Gly	180
正常のH-Ras-170	Gly	181
正常のH-Ras-171	Gly	182
正常のH-Ras-172	Gly	183
正常のH-Ras-173	Gly	184
正常のH-Ras-174	Gly	185
正常のH-Ras-175	Gly	186
正常のH-Ras-176	Gly	187
正常のH-Ras-177	Gly	188
正常のH-Ras-178	Gly	189
正常のH-Ras-179	Gly	190
正常のH-Ras-180	Gly	191
正常のH-Ras-181	Gly	192
正常のH-Ras-182	Gly	193
正常のH-Ras-183	Gly	194
正常のH-Ras-184	Gly	195
正常のH-Ras-185	Gly	196
正常のH-Ras-186	Gly	197
正常のH-Ras-187	Gly	198
正常のH-Ras-188	Gly	199
正常のH-Ras-189	Gly	200
正常のH-Ras-190	Gly	201
正常のH-Ras-191	Gly	202
正常のH-Ras-192	Gly	203
正常のH-Ras-193	Gly	204
正常のH-Ras-194	Gly	205
正常のH-Ras-195	Gly	206
正常のH-Ras-196	Gly	207
正常のH-Ras-197	Gly	208
正常のH-Ras-198	Gly	209
正常のH-Ras-199	Gly	210
正常のH-Ras-200	Gly	211
正常のH-Ras-201	Gly	212
正常のH-Ras-202	Gly	213
正常のH-Ras-203	Gly	214
正常のH-Ras-204	Gly	215
正常のH-Ras-205	Gly	216
正常のH-Ras-206	Gly	217
正常のH-Ras-207	Gly	218
正常のH-Ras-208	Gly	219
正常のH-Ras-209	Gly	220
正常のH-Ras-210	Gly	221
正常のH-Ras-211	Gly	222
正常のH-Ras-212	Gly	223
正常のH-Ras-213	Gly	224
正常のH-Ras-214	Gly	225
正常のH-Ras-215	Gly	226
正常のH-Ras-216	Gly	227
正常のH-Ras-217	Gly	228
正常のH-Ras-218	Gly	229
正常のH-Ras-219	Gly	230
正常のH-Ras-220	Gly	231
正常のH-Ras-221	Gly	232
正常のH-Ras-222	Gly	233
正常のH-Ras-223	Gly	234
正常のH-Ras-224	Gly	235
正常のH-Ras-225	Gly	236
正常のH-Ras-226	Gly	237
正常のH-Ras-227	Gly	238
正常のH-Ras-228	Gly	239
正常のH-Ras-229	Gly	240
正常のH-Ras-230	Gly	241
正常のH-Ras-231	Gly	242
正常のH-Ras-232	Gly	243
正常のH-Ras-233	Gly	244
正常のH-Ras-234	Gly	245
正常のH-Ras-235	Gly	246
正常のH-Ras-236	Gly	247
正常のH-Ras-237	Gly	248
正常のH-Ras-238	Gly	249
正常のH-Ras-239	Gly	250
正常のH-Ras-240	Gly	251
正常のH-Ras-241	Gly	252
正常のH-Ras-242	Gly	253
正常のH-Ras-243	Gly	254
正常のH-Ras-244	Gly	255
正常のH-Ras-245	Gly	256
正常のH-Ras-246	Gly	257
正常のH-Ras-247	Gly	258
正常のH-Ras-248	Gly	259
正常のH-Ras-249	Gly	260
正常のH-Ras-250	Gly	261
正常のH-Ras-251	Gly	262
正常のH-Ras-252	Gly	263
正常のH-Ras-253	Gly	264
正常のH-Ras-254	Gly	265
正常のH-Ras-255	Gly	266
正常のH-Ras-256	Gly	267
正常のH-Ras-257	Gly	268
正常のH-Ras-258	Gly	269
正常のH-Ras-259	Gly	270
正常のH-Ras-260	Gly	271
正常のH-Ras-261	Gly	272
正常のH-Ras-262	Gly	273
正常のH-Ras-263	Gly	274
正常のH-Ras-264	Gly	275
正常のH-Ras-265	Gly	276
正常のH-Ras-266	Gly	277
正常のH-Ras-267	Gly	278
正常のH-Ras-268	Gly	279
正常のH-Ras-269	Gly	280
正常のH-Ras-270	Gly	281
正常のH-Ras-271	Gly	282
正常のH-Ras-272	Gly	283
正常のH-Ras-273	Gly	284
正常のH-Ras-274	Gly	285
正常のH-Ras-275	Gly	286
正常のH-Ras-276	Gly	287
正常のH-Ras-277	Gly	288
正常のH-Ras-278	Gly	289
正常のH-Ras-279	Gly	290
正常のH-Ras-280	Gly	291
正常のH-Ras-281	Gly	292
正常のH-Ras-282	Gly	293
正常のH-Ras-283	Gly	294
正常のH-Ras-284	Gly	295
正常のH-Ras-285	Gly	296
正常のH-Ras-286	Gly	297
正常のH-Ras-287	Gly	298
正常のH-Ras-288	Gly	299
正常のH-Ras-289	Gly	300
正常のH-Ras-290	Gly	301
正常のH-Ras-291	Gly	302
正常のH-Ras-292	Gly	303
正常のH-Ras-293	Gly	304
正常のH-Ras-294	Gly	305
正常のH-Ras-295	Gly	306
正常のH-Ras-296	Gly	307
正常のH-Ras-297	Gly	308
正常のH-Ras-298	Gly	309
正常のH-Ras-299	Gly	310
正常のH-Ras-300	Gly	311
正常のH-Ras-301	Gly	312
正常のH-Ras-302	Gly	313
正常のH-Ras-303	Gly	314
正常のH-Ras-304	Gly	315
正常のH-Ras-305	Gly	316
正常のH-Ras-306	Gly	317
正常のH-Ras-307	Gly	318
正常のH-Ras-308	Gly	319
正常のH-Ras-309	Gly	320
正常のH-Ras-310	Gly	321
正常のH-Ras-311	Gly	322
正常のH-Ras-312	Gly	323
正常のH-Ras-313	Gly	324
正常のH-Ras-314	Gly	325
正常のH-Ras-315	Gly	326
正常のH-Ras-316	Gly	327
正常のH-Ras-317	Gly	328
正常のH-Ras-318	Gly	329
正常のH-Ras-319	Gly	330
正常のH-Ras-320	Gly	331
正常のH-Ras-321	Gly	332
正常のH-Ras-322	Gly	333

K-rasの下流へのコヒーの影響



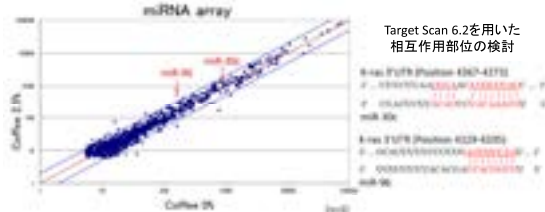
- miRNAは核内でprocessingされ作られる短いRNA
- miRNAは標的mRNAを分解または翻訳を抑制する。



- 一部のmiRNAはがん原遺伝子またはがん抑制遺伝子を標的としており、その発現変動と発がんとの関係が示唆されている。

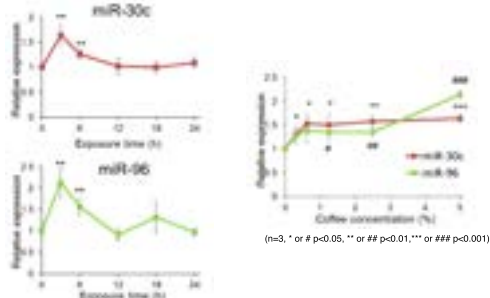
miRNA発現に対するコーヒーの影響

Caco-2細胞に対してコーヒー抽出液を24時間添加し、
miRNA発現への影響を網羅的に解析した。



- miR-30cはK-rasを標的とする。(Tanic, et al. PLoS One, 2012)
- miR-96はK-rasを標的とする。(Yu, et al. Cancer Res, 2010)

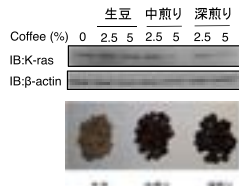
miRNAの発現に対する影響



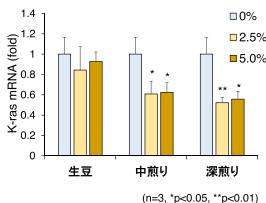
コーヒー豆抽出液はmiR-30c, 96の発現を誘導した。

コーヒー豆の焙煎の影響

A. タンパク質発現



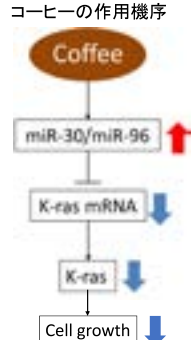
B. 遺伝子発現



K-ras発現抑制活性はコーヒー豆の焙煎により生じた。

小括3

- 焙煎により生じるコーヒー成分が K-ras発現を抑制した。
- 作用機序として miR-30c および miR-96 の発現誘導が示唆された。

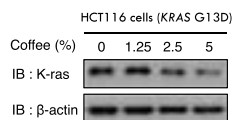


コーヒーの影響	影響が現れた時間
miRNA誘導	~3 h
mRNA抑制	6~24 h
タンパク抑制	~24h

Nakayama et al., *Oncology Letters* (2017)

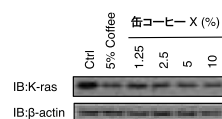
HCT116細胞のK-ras発現に対する影響

HCT116: 変異K-rasを持つ大腸がん細胞



コーヒー豆抽出液はHCT116細胞のK-ras発現も抑制した。

缶コーヒーXの影響

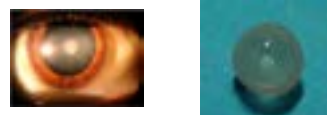


缶コーヒーでもK-ras発現抑制は認められた

今後の課題と展望

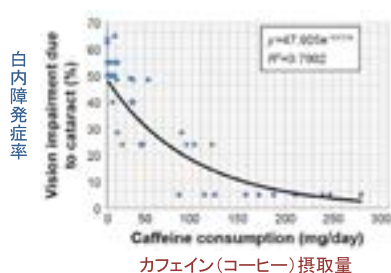
- どのような成分がK-ras発現を阻害するのか？
- miRNA発現促進のメカニズム: 転写レベル？
- K-rasが変異した大腸がん細胞(HCT116)でも
コーヒーは細胞増殖およびK-rasの発現を抑制した。
⇒コーヒーの大腸がん予防効果と関連する？
⇒発がんモデル動物を用いた検証が必要

白内障(cataract)とは？



- 眼のレンズである水晶体が濁る疾患
- 世界的にみると失明原因の第一位
- 水晶体のタンパク質(主にクリスタリン)が変性する
- 変性の原因は、紫外線や炎症などにより惹起される**活性酸素**が原因？
- コーヒー成分は強い抗酸化活性を示す→**予防効果？**

コーヒー摂取は白内障を予防する!!

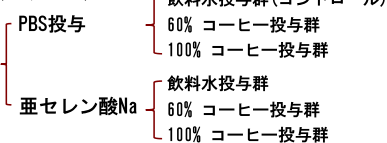


コーヒーの白内障予防効果の検討

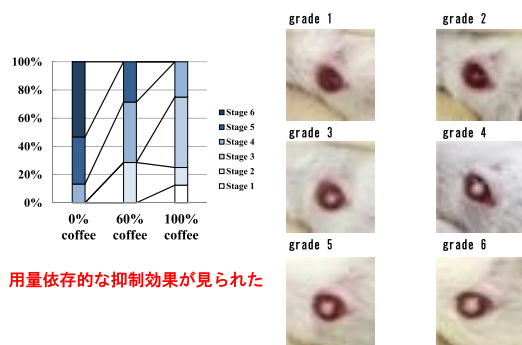
・実験計画(亜セレン酸白内障モデル)



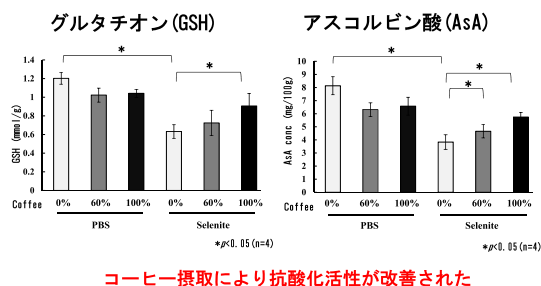
・実験群 (SDラット)



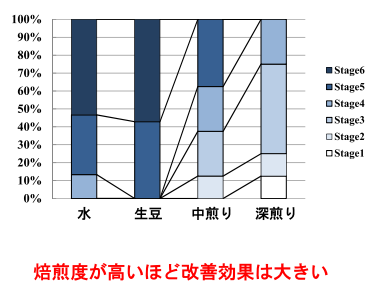
コーヒーによる白内障発症抑制効果



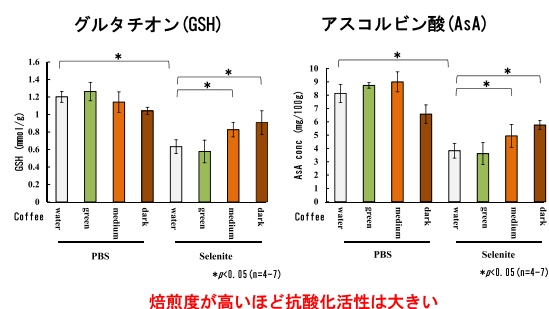
水晶体抗酸化物質濃度



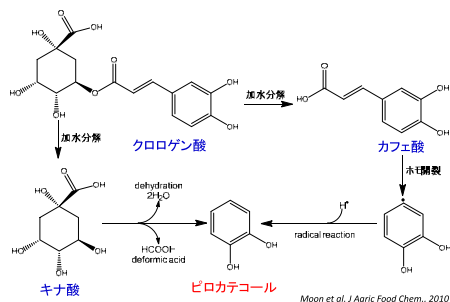
焙煎による変化



水晶体抗酸化物質濃度



コーヒー豆の焙煎によるcatechol類の生成機構



コーヒー成分による効果

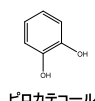
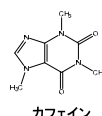
・実験群 (SDラット)

PBS投与

- 飲料水投与群(コントロール)
- 深煎り焙煎コーヒー投与群
- デカフェコーヒー投与群
- カフェイン投与群*
- ピロカテコール投与群*

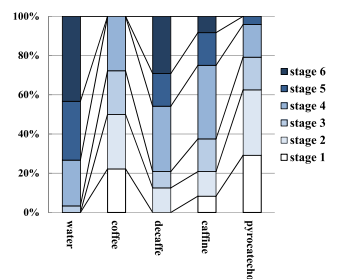
亜セレン酸Na

- 飲料水投与群(コントロール)
- 深煎り焙煎コーヒー投与群
- デカフェコーヒー投与群
- カフェイン投与群*
- ピロカテコール投与群*



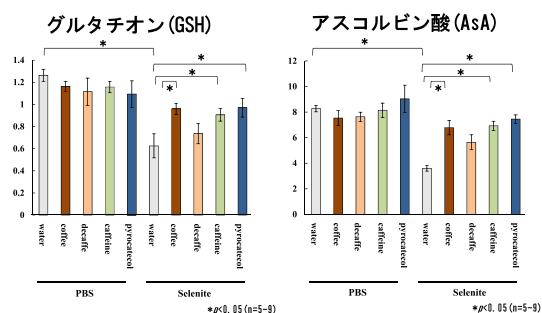
* 100%コーヒー相当量を投与
 カフェイン 5.6mM
 ピロカテコール 34μM

コーヒー成分による白内障発症抑制効果



ピロカテコールがより強い抑制効果を示した

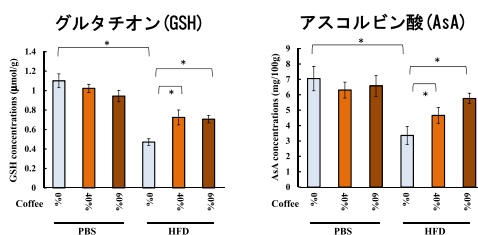
水晶体抗酸化物質濃度



高脂肪食摂取マウスの水晶体抗酸化活性への効果

～肥満、糖尿病は白内障のリスク要因～

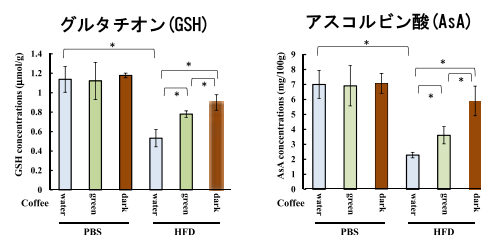
4週齢C57BLマウスに7週間高脂肪食(HFD)を摂取
飲料として、水(0%)、40%コーヒー、60%コーヒー



コーヒーは高脂肪食による抗酸化活性低下を抑制した

高脂肪食摂取マウスの水晶体抗酸化活性への効果

4週齢C57BLマウスに7週間高脂肪食(HFD)を摂取
飲料として、水(0%)、60%生豆コーヒー、60%深煎りコーヒー



コーヒーの抗酸化活性維持効果は焙煎により生成する

小括 4

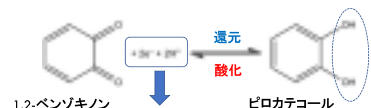
- ・ コーヒー投与により、濃度依存的、焙煎依存的な白内障進行抑制効果が認められた。
- ・ コーヒーの抗白内障効果は、カフェインに加えてピロカテコールの効果によって引き起こされることが推察された。

Ishimori et al., Current Eye Res. (2017)



ピロカテコールの反応性

酸化を受けやすく、強い還元力がある



抗酸化活性？

酸化ストレスへの生体防御機構の活性化？

コーヒーの予防効果 ← 転写因子Nrf2の活性化

コーヒー摂取の生活習慣病予防効果の分子基盤

- ①肥満
 - ・IRS1の分解促進 *PLoS One*, 2017
- ②認知症
 - ・VEGF活性化 *Nutr. Neurosci.*, 2016
 - ・A β 産生抑制(プロテアソームの活性化)
- ③がん
 - ・エストロゲン活性の抑制 *Biol. Pharm. Bull.*, 2012
 - ・K-rasの抑制(miRNA制御) *Oncology Lett.*, 2017
- ④白内障
 - ・抗酸化活性の維持 *Current Eye Res.*, 2017
- ⑤炎症
 - ・Nrf2の活性化
 - ・NFkBの抑制
 - ・敗血症予防効果が期待できる

成分は、焙煎で生成する化合物 (catechols?)

コーヒー研究の今後

どのような成分・メカニズムで効果が発揮されるのか？



サプリメントや薬として開発できるか？



健康長寿を期待できる！？

なるべく薬に頼らない長寿⇒“薬離”

謝辞

北海道大学大学院薬学研究科 鈴木 利治 教授
城西大学薬学部 古旗 賢二 教授
薬物治療学講座 木村 真規 講師
衛生化学講座 多胡 めぐみ 准教授
中澤 洋介 助教
大学院生、学部生の皆さん



*Take home message

- ・ コーヒーは1日に2、3杯飲みましょう。
- ・ 焙煎コーヒーをドリップ式で淹れましょう。
- ・ デカフェコーヒーでもOKです。
- ・ 砂糖、ミルクはいれないで！
- ・ 妊婦さんは飲まないで！

コーヒーを飲んで、
健康長寿で“薬離”しよう！
“コーヒーの薬離学”

文部科学省 研究拠点形成費等補助金（先進的医療イノベーション人材養成事業）
多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン
— 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン —
平成29年度 活動報告書

発行 慶應義塾大学大学院 薬学研究科
がんプロフェッショナル事務局
〒105-8512 東京都港区芝公園1-5-30
TEL：03-5400-2498 FAX：03-5400-2633

発行日 平成30年（2018年）3月

連携校

東京医科歯科大学

慶應義塾大学

国際医療福祉大学

聖マリアンナ医科大学

東京医科大学

東京薬科大学

秋田大学

弘前大学