

The 24th Lung Cancer Workshop

当院での外来化学療法

平島智徳¹・金銅葉子²・徳岡良恵³・森下直子⁴・松浦由佳¹・
田宮基裕¹・鈴木秀和¹・笹田真滋¹・岡本紀雄¹・小林政司⁴

Outpatient Chemotherapy for Non-small-cell Lung Cancer

Tomonori Hirashima¹; Yohko Kondoh²; Yoshie Tokuoka³; Naoko Morishita⁴; Yuka Matsuura¹;
Motohiro Tamiya¹; Hidekazu Suzuki¹; Shinji Sasada¹; Norio Okamoto¹; Masashi Kobayashi⁴

¹Department of Thoracic Malignancy, ²Pharmacy, ³Nursing Department, ⁴Department of Outpatient Treatment, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We evaluated the current status of outpatient chemotherapy at our institute. We examined the regimens of outpatient chemotherapy, cycles of each regimen, and long-term survivors in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** We retrospectively evaluated patients who received at least 1 regimen of outpatient chemotherapy at our institution between September 2004 and May 2009. **Results.** A total of 450 patients received outpatient chemotherapy, without serious adverse reactions. Of these, 306 had NSCLC, 71 had small-cell lung cancer, 63 had other tumors, and 10 had rheumatoid arthritis. Of the NSCLC patients, 187 had stage IIIB NSCLC with no radical thoracic radiotherapy or stage IV NSCLC, and 22 of these 187 patients survived 3 for years or more. Many of the long-term survivors received a considerable number of chemotherapy regimens and cycles. **Conclusion.** Outpatient chemotherapy at our institution extended the duration of chemotherapy, which may improve the survival of NSCLC patients.

(JLCC. 2011;51:113-118)

KEY WORDS — Outpatient chemotherapy, Non-small-cell lung cancer, Long-term survivors

Reprints: Tomonori Hirashima, Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1 Habikino, Habikino City, Osaka 583-8588, Japan (e-mail: hirashimat@opho.jp).

要旨 — **目的.** 当センターにおける外来化学療法の現状を評価し、非小細胞肺癌の外来化学療法の治療レジメンとその投与回数、および長期生存者について検討した。**方法.** 2004年9月から2009年5月の間に当センターで外来化学療法を1レジメン以上行った症例を後ろ向きで検討した。**結果.** 450症例が安全に外来化学療法を受けていた。450例の内訳は、306例が非小細胞肺癌、71例が小細胞肺癌、63例がその他のがん、10例が慢性関節リウマチであった。非小細胞肺癌症例のうち187

例が根治的放射線照射を受けていないIIIB期またはIV期であった。187例中22例が3年以上生存し、長期生存者の多くは多レジメンで多サイクルの治療を受けていた。**結論.** 当センターにおける外来化学療法は化学療法の期間を延長し、それによって予後が改善された可能性がある。

索引用語 — 外来化学療法、非小細胞肺癌、長期生存者

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター¹肺腫瘍内科、²薬局、³看護部、⁴外来化学療法科。
別刷請求先：平島智徳、大阪府立呼吸器・アレルギー医療セン

ター肺腫瘍内科、〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1(e-mail: hirashimat@opho.jp).

はじめに

2000年代に入って各種チロシンキナーゼ阻害薬や抗体医薬などの分子標的治療薬ががん治療に大きな革新をもたらしている。時を同じくして、我が国においても、急速に外来化学療法が普及してがん治療のありかたも大きく変化した。患者側のQOL向上への要求、政策としての外来化学療法加算の導入、入院期間短縮の推進により外来化学療法が我が国でも急速に普及した。それとともに消化器がんや乳がんの化学療法は主に外来で行われるようになり、肺がん領域においても new drug の登場による併用療法・単剤治療の選択肢の増加、支持療法の充実、薬剤師・看護師の専門性の向上とチーム医療の推進が外来化学療法の普及につながったと思われる。当センターの特殊性として近隣に後送病院がほとんど存在しない現状があり、多くの症例は、1st-line, 2nd-line のみならず 3rd-line 以降も当センターで治療を行うことがほとんどであり、必然的に当センターでターミナル期を迎えることになる。エビデンスの確立していない 3rd-line 以降は患者本人、患者家族、主治医の間でよく話し合いながら外来化学療法を進めていくので、時に超長期にわたって化学療法が行われるケースも多くなってきた。これも当センターにおける外来化学療法件数増加の一因となっているものと思われる。

外来化学療法が導入されて以降肺がん特に非小細胞肺がんの治療のありかたが大きく変化した。今回のワークショップで当センターでの外来化学療法の現状について報告するとともに、外来化学療法導入によって長期に抗がん剤治療が可能となり長期生存が得られたと考えられる症例についても検討したので報告する。

目的

当センターにおける外来化学療法の現状を評価し、非

小細胞肺がんの外来化学療法の治療レジメンとその投与回数、および長期生存者について検討した。

対象と方法

2004年9月から2009年5月までの間に1レジメン以上外来化学療法を行った症例を対象として、外来化学療法が確立するまでの経緯、外来化学療法のシステムと安全管理の内容、月毎の外来化学療法件数、がん種、化学療法のレジメン内容をレトロスペクティブに検討した。また非小細胞肺がん症例については特にレジメン内容と治療レジメン数、コース数、3年以上生存例について検討した。

結果

1. 当センターで外来化学療法が確立するまでの経緯 (Figure 1)

2004年9月から当センター肺腫瘍内科が中心となって外来化学療法を開始した。2006年4月から日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医1名が室長となって外来化学療法室が開設された。2007年4月からがん看護専門看護師1名、専任看護師3名による外来化学療法室体制が開始され、がん専門薬剤師2名、がん薬物療法認定薬剤師1名による調剤が開始された。2008年4月から化学療法委員会でプロトコル審査が開始された。肺腫瘍内科が消化器・乳腺外科のがん薬物療法の大部分、婦人科の一部のがん薬物療法を担当することになった。2009年4月から肺腫瘍内科病棟と外来化学療法室が一体化し看護のシームレス化を目指すことになった。

2. 外来化学療法システムと安全対策 (Figure 2)

安全対策として初回治療の1コース目は原則入院で行うことにしている。診療の流れとしては、前日までに治療室の予約、薬剤予約 (on-line) を行い、治療当日に看護師が vital sign のチェックを行い主治医診察、採血・X

September 2004-

Department of Thoracic Malignancy took the lead in introducing outpatient chemotherapy.

April 2006-

The outpatient chemotherapy room was opened, and 1 medical oncologist was put in charge.

April 2007-

One oncology nurse and 3 nurses began worked full time in the outpatient chemotherapy room.

Two pharmacists specializing in chemotherapy prepared anticancer agents.

April 2008-

The cancer chemotherapy committee inspected the protocol.

Department of Thoracic Malignancy performed cancer chemotherapy in most cases of breast cancer and abdominal cancer, and some cases of gynecological malignancy.

April 2009-

The thoracic malignancy ward cooperated with the outpatient chemotherapy room to enable continuation of treatment.

Figure 1. Process leading up to the establishment of outpatient chemotherapy at our institution.

- 1 Initial chemotherapy for each regimen
Initial chemotherapy was given in the hospital as a general rule, to evaluate toxicity of the regimen.
- 2 Patient discharge day after initial chemotherapy
The physician in charge reserves the outpatient chemotherapy room and puts the cancer chemotherapy regimen data on-line.
The pharmacist confirms the content, dose and schedule of the anticancer agents.
- 3 Outpatient treatment day
 - (1) Patient's condition is checked
Nurses check the vital signs of patient and inquire as to the patient's complaints.
The physician in charge checks the laboratory data and X-ray images.
 - (2) Decision on treatment and preparation of anticancer agents
The physician in charge decides on the treatment.
The pharmacist began preparing anticancer agents.
 - (3) Just before administration of the chemotherapy
The attending physician and nurse check the identity of the patient and confirm contents and dose of the anticancer agents.
 - (4) The attending physician in charge initiates anticancer agents administration
- 4 After treatment
The attending nurse monitors the patient's condition and symptoms by telephone.

Figure 2. Outpatient chemotherapy system and security.

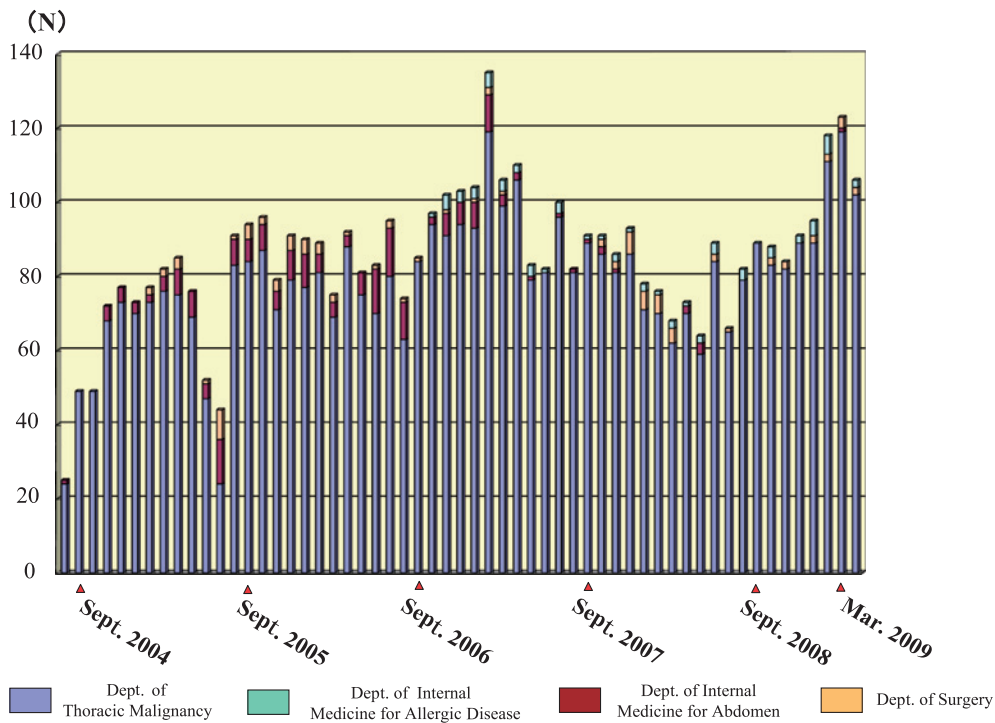


Figure 3. Number of outpatient chemotherapy cases per month.

線検査確認後に薬剤オーダー (on-line) を行う。その指示を受けて薬剤師が調剤を開始し、薬剤搬入後主治医または当番医が、看護師と薬剤の内容と用量のダブルチェックと患者照合を行う。主治医または当番医がルート確保後薬剤投与することになっている。チェックが必要な患者に対しては、看護師が電話訪問で状況把握に努めている。

る。外来化学療法は多職種のメンバーによって支えられており、チーム医療が重要なのはいうまでもない。

3. 外来化学療法件数の推移 (Figure 3)

年度毎のばらつきは大きいですが、外来化学療法施行症例は月 80~100 件で推移し、徐々に増加傾向である。外来化学療法症例のほとんどが肺腫瘍内科の肺がん症例であ

Table 1. Patient Characteristics (Sept. 2004-May 2009)

Variables		No. of patients (N = 306)
Median age (range)		66 (33-86)
Sex	Men	233
	Women	73
PS	0-1	250
	2	41
	3	7
	Unknown	8
Smoking status	Ever	205
	Never	71
	Unknown	30
Histology	Adenocarcinoma	236
	Squamous cell carcinoma	57
	Large cell carcinoma	6
	Others	7
Stage	IA-III A	44
	IIIB (with radical TRT)	18
	IIIB (without radical TRT)	69
	IV	118
	Postoperative recurrence	48
	Unknown	9

TRT: thoracic radiation therapy.

ること、2008年以降は消化器がん、乳がんなどの他臓器の化学療法も肺腫瘍内科が行っていることが他施設と異なる当センターの外来化学療法の特徴である。

4. 疾患別外来化学療法施行症例と治療レジメン

2004年9月から2009年5月まで当センターで外来化学療法を行った症例は450例で、内訳は、肺がん377例(非小細胞肺がん:306, 小細胞肺がん:71), 悪性胸膜中皮腫15例, 消化器がん27例(膵がん:9例, 結腸・直腸がん:13例, 胃がん:3例, その他2例), 乳がん15例, その他の腫瘍6例(重複がん:4例, 皮膚T細胞リンパ腫, 胸腺腫:1例), 慢性関節リウマチ10例であった。症例のほとんどを非小細胞肺がんが占めているが、悪性胸膜中皮腫, 乳がん, 大腸がんが最近増加傾向である。レジメン内容について、非小細胞肺がんは後述するが、小細胞肺がんにおいて白金製剤を含む2剤としてカルボプラチン+エトポシドが頻用され、単剤としてはアムルピシン, トポテカン, イリノテカンが頻用されている。一方、乳がんについてはドキシソルピシン+エンドキサン, FEC100, パクリタキセル+ハーセプチン, 大腸がんについてはFOLFOX, FOLFIRI, ベバシズマブ+FOLFOX, 5FU+ロイコボリンのような標準的なレジメンが多く施行されている。

5. 外来化学療法を行った非小細胞肺がん症例の治療経過について

今回、当センターで外来化学療法を少なくとも1レジ

Table 2. Regimen Contents

Regimens		N
Platinum doublets	Carboplatin + Paclitaxel	49
	Carboplatin + Gemcitabine	44
	Carboplatin + S-1	5
Non-platinum alone	Docetaxel	114
	Gemcitabine	94
	Vinorelbine	69
	Irinotecan	29
	Weekly paclitaxel	15
Others		11

Chemotherapy using oral anticancer agents alone such as EGFR-TKI or S-1 was excluded.

Table 3. Characteristics of Patients Who Survived 3 Years Or More

Variables		N=22
Median age (range)		63 (40-76)
Sex	Men	10
	Women	12
Smoking status	Never	14
	Ever	8
Histology	Adenocarcinoma	21
	Squamous cell carcinoma	1
Stage	III	6
	IV	16
EGFR mutation	Exon 19 deletion	5
	L858R	1
	Unexamined/Unknown	16
EGFR-TKI	Used	14
	Not used	8
Treatment status	On going/Discontinued	8/2
	Dead	12

メン以上行った非小細胞肺がん306例について患者背景, 治療内容と経過を検討した。その症例の初回治療時の患者背景をTable 1に示す。performance status (PS)は良好で0~1がほとんどを占め、腺がん, IIIB期, IV期あるいは術後再発症例が多かった。病期I~II期に関しては術後アジュバント療法を行っている症例である。なおこの対象患者からEGFR-TKIやS-1などの内服薬のみで治療した症例は除外している。レジメンの内訳(EGFR-TKI, S-1などの内服薬は除く)はTable 2に示すとおりで、白金製剤を含む2剤併用ではカルボプラチンとパクリタキセルの併用が最も多く、単剤ではドセタキセル, ゲムシタビン, ビノレルビンの順で多かった。外来化学療法を行った根治的放射線照射不能IIIB期またはIV期非小細胞肺がんの187症例中、3年以上生存した22症例について患者背景をTable 3にまとめた。3年以上長期生存症例の特徴は非喫煙者, 腺がん, 女性など

Table 4. Duration of Longest Treatment Regimen in Patients Who Survived 3 Years Or More

Longest treatment regimen	No. of patients	No. of administered cycles or treatment duration (days) for each patient
Gemcitabine	6	29, 28, 21, 18, 13, 9
Docetaxel	5	20, 20, 19, 12, 6
EGFR-TKI	4	908, 822, 480, 474 (days)
Irinotecan	2	12, 12
S-1	2	32, 23
Vinorelbine	1	36
LY1850 (pemetrexed)	1	20
Other	1	590 (days)
Median number of cycles (range)		5 (2-12)

EGFR-TKI の奏功する可能性の高い症例が多かった。しかし最も長期に治療を継続できたレジメンはかならずしも EGFR-TKI ではなく、ゲムシタビン、ドセタキセルが最長レジメンである症例も多かった。そのような症例では、投与コース数も多く長期に治療継続している場合が多かった。3年以上生存した22症例の総レジメン数の中央値は5レジメンで、最高12レジメンに及んでいた。その22例のうち10例は現在も生存し、8例は2009年7月現在化学療法を継続している (Table 4)。

考 察

外来化学療法は2000年代に入って急速に我が国で普及してきた。渡辺¹によれば、1) 化学療法の重要性、必要性の認識、2) 短時間投与可能な薬剤の増加、3) 有害事象対策の進歩、4) 外来化学療法加算の算定、5) 日常生活を送りながら治療を継続することによるQOLの向上を求める患者の要求、などが外来化学療法の普及が急速に進んだ原因と考え、その中でもQOL向上への患者の要求が最も大きな要因であるとしている。当センターにおいてもQOL向上への患者の要求が外来化学療法の増加の大きな因子となっているようである。また当センターは後送病院が極めて少なく、当センターの肺腫瘍内科が1st regimenからターミナルにいたるまで治療を行っていく場合がほとんどで、多レジメンでかつ投与コース数が多くなる傾向が強かった。外来化学療法の導入以降は、患者によってはPSと副作用の程度が許せば長期に治療を継続することを望む場合も多く、入院せずに治療継続が可能となったためにこの傾向がさらに著しくなっていたものと思われる。

当センターで外来化学療法を行った根治照射不能IIIB期またはIV期非小細胞肺癌症例で3年以上の長期生存を得られた22症例の特徴を解析すると、ドセタキ

セル、ゲムシタビン、EGFR-TKIなどによって長期に外来治療を続けている症例が多かった。このように長期に化学療法を行うことが3年以上の長期生存につながった可能性もあるが、さまざまな因子が関与するので今後の検討を要するところである。

外来化学療法の普及によって患者のQOLが向上しただけでなく、入院に制限されないで長期に多レジメンで、かつ同一レジメンを長期間行えるようになったと考えられる。しかし、現時点において、抗がん剤治療を長期に行うことによる予後延長の明確なエビデンスは存在しないのも事実である。2009年Soonら²が、maintenanceあるいはconsolidationと命名されている化学療法の期間を長く行う治療をextended duration chemotherapyと一括し、従来の4~6コースで治療を終了するstandard durationとmeta-analysisで比較した報告を行っている。その結果は、standard durationに対してextended durationが有意($p < 0.00001$)にprogression free survival (PFS)を延長することが示された。多変量解析の結果、extended durationで、1) 第3世代の化学療法で治療したこと、2) 非白金製剤で治療したこと、3) 初期治療でSD以上の効果を得た症例を対象に初期治療と異なる化学療法で治療したこと、以上1)~3)がPFS延長に寄与したことを報告した。しかしながらoverall survival (OS)に関してはextended durationのstandard durationに対する有意性は小さく、PFSの多変量解析で有意差を認めた前述3項目も有意差を認めなかった。従ってSoonら²の報告ではextended durationはstandard durationに対しPFSは有意差を持って延長するがOSに対するインパクトは弱いという結論になった。ASCO2009でSoonら²の論文を引用して教育講演を行ったSchiller³は、maintenance, consolidationなど命名の違いや分子標的治療薬の時代となり従来の化学療法は魅力的ではなくなったかどうかは、患者にとっては大きな問題ではなく重要なのは生存期間(の延長)であることを強調していた。maintenanceに関してASCO2009において、白金製剤で治療後stable disease以上の効果のあった症例にpemetrexedのmaintenance群あるいはplacebo群を比較するphase IIIを行った結果、maintenance群がPFS, OSを有意に延長したとの報告がCiuleanuら⁴によってなされたが、placebo群で後治療にpemetrexedが19%しか入っていないのでOSに有意差がでたのではないかという批判がある。しかしながらpemetrexedは非小細胞がんのうち非扁平上皮がんの有効性が高い⁵ことが知られており、その機序については未だ明らかではないが、非扁平上皮を対象に後治療も考慮した臨床試験を行うことでpemetrexedによるmaintenance治療の有効性が明確にされるのではないかと考

えられる。

また、2009年我が国から North East Japan (NEJ)⁶ および West Japan Oncology Group (WJOG)⁷ から EGFR 変異を有する非小細胞肺癌症例を対象にした phase III の報告があいついでなされた。それによると EGFR-TKI 治療群が白金製剤を含む化学療法群よりも PFS が有意に良好であったと報告している。さらに通常の化学療法を行えないが、EGFR 変異を有する poor PS の患者を対象とした gefitinib による治療⁸ を行う臨床試験が前述の NEJ によって行われた。その結果 overall response が 65%、disease control rate が 90%、生存期間中央値が 17.8 カ月という極めて良好な結果が得られた。poor PS の患者をよみがえらせる効果ということで“Lazarus response (ラザロ効果)”と評された。⁹ 以上のように gefitinib や pemetrexed のような薬剤の登場により非小細胞肺癌特に肺腺がんが長期予後が期待できるようになってきている。

EGFR-TKI が象徴するように患者のがんの特性に合致した治療を長期に行えば予後を延長する可能性があり、例えばドセタキセルやゲムシタピンが有効であった症例に副作用が許容範囲であれば長期に治療を行うことで予後延長が得られるかもしれない。

新薬の登場だけでなく、外来化学療法という治療システムの革新が、今後の我が国における非小細胞肺癌患者の予後の延長に寄与する可能性が考えられる。

REFERENCES

1. 渡辺 享. 外来化学療法とチーム医療. コンセンサス癌治療. 2004;3:118-121.
2. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:3277-3283.
3. Schiller JH. Extended chemotherapy for NSCLC: are we there yet? ASCO, Annual Meeting. 2009.
4. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.
5. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. 2009;14:253-263.
6. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Isobe H, Oizumi S, et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. ASCO, Annual Meeting. 2009.
7. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
8. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;20:1394-1400.
9. Langer CJ. The “lazarus response” in treatment-naive, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol*. 2009;27:1350-1354.