

The 24th Lung Cancer Workshop

非小細胞肺癌に対するクリニカルパスと外来化学療法

小牟田清¹・仲谷健史¹・岡藤浩平¹・白山尚之¹・
南 誠剛¹・緒方嘉隆¹・小林知加子¹・山本 傑¹

Outpatient Chemotherapy and Clinical Pathway for Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Kiyoshi Komuta¹; Takeshi Nakatani¹; Kohei Okafuji¹; Takayuki Shiroyama¹;
Seigo Minami¹; Yoshitaka Ogata¹; Chikako Kobayashi¹; Suguru Yamamoto¹

¹Department of Respiratory Medicine, Osaka Police Hospital, Japan.

ABSTRACT — We retrospectively investigated backgrounds, response rate and median overall survival 387 cases of non-small-cell lung cancer in which outpatient chemotherapy was performed between 1999 and 2008. The patients were 253 men and 134 women with a median age of 62 years (range, 32-83 years). Assessment of therapeutic effect revealed complete response and partial response in 145 of the 387 cases, and the efficacy rate was 37.5%. The disease control rate was 88.1%. The median overall survival time was 17.8 months, and the estimated median one-year survival rate was 62.2%. A clinical pathway using carboplatin + weekly paclitaxel, gemcitabine + vinorelbine, and docetaxel was devised for non-small-cell lung cancer. Introduction of a clinical pathway successfully reduced inpatient days, standardized treatment, and introduced outpatient chemotherapy.

(JLCC. 2011;51:119-121)

KEY WORDS — Clinical pathway, Outpatient chemotherapy, Non-small-cell carcinoma

Reprints: Kiyoshi Komuta, Department of Respiratory Medicine, Osaka Police Hospital, 10-31 Kitayama-cho, Tennouji-ku, Osaka 543-0035, Japan (e-mail: komuta1954@song.ocn.ne.jp).

要旨 — 1999年から2008年までに外来化学療法を施行した非小細胞肺癌387症例の患者背景、奏効率、平均生存期間中央値、1年生存率を検討した。年齢は平均62歳(32~83)、性別は男性253症例、女性134症例。治療効果はComplete response + Partial response : 145例で奏効率は37.5%、病勢制御率は88.1%であった。外来化学療法を施行した全肺癌の1年生存率は62.2%、平均生

存期間中央値は17.8ヶ月。クリニカルパスを用いた症例のレジメンはCarboplatin + Weekly Paclitaxel, Gemcitabine + Vinorelbine, Docetaxelが主であった。クリニカルパスを用いた肺癌化学療法施行は、入院期間の短縮、治療の標準化、外来化学療法導入に有用であった。

索引用語 — クリニカルパス, 外来化学療法, 非小細胞肺癌

はじめに

クリニカルパスは医療内容の標準化や患者と医療者の情報の共有化、チーム医療などを行うことで医療資源を効率的に使い、医療の質を保証・向上させるツールである。しかし、肺癌化学療法クリニカルパスを作成するには、使用する抗がん剤によって投与方法・副作用が異なること、全身状態・骨髄機能によって投与する抗がん剤の投与量を変更することが必要になることなどにより、クリニカルパスを用いて標準的治療を施行することは難しい。我々は、外来化学療法を視野に入れた肺癌クリニカルパスを作成し、バリエーションを評価することにより改訂を加えながら実地臨床に用いている。^{1,4} Diagnosis Procedure Combination (DPC) 導入急性期病院における

ること、全身状態・骨髄機能によって投与する抗がん剤の投与量を変更することが必要になることなどにより、クリニカルパスを用いて標準的治療を施行することは難しい。我々は、外来化学療法を視野に入れた肺癌クリニカルパスを作成し、バリエーションを評価することにより改訂を加えながら実地臨床に用いている。^{1,4} Diagnosis Procedure Combination (DPC) 導入急性期病院における

¹大阪警察病院呼吸器科。

別刷請求先：小牟田清，大阪警察病院呼吸器科，〒543-0035 大

阪市天王寺区北山町 10-31 (e-mail: komuta1954@song.ocn.ne.jp)。

Table 1. Chemotherapy Agents of Inpatient Clinical Pathway for Non-small Cell Lung Cancer

Carboplatin + Weekly Paclitaxel
Carboplatin + Paclitaxel
Carboplatin + Pemetrexed
Cisplatin + S-1
Cisplatin + Irinotecan
Gemcitabine + Vinorelbine
Docetaxel
Pemetrexed

Table 2. Chemotherapy Agents Used in Outpatient Chemotherapy

Regimen	No. of patients
Carboplatin + Paclitaxel	322
Gemcitabine + Vinorelbine	157
Gefitinib	112
Docetaxel	62
Gemcitabine	37
Cisplatin + Irinotecan	35
S-1	34
Carboplatin + Etoposide	32
Others	22

肺癌治療は、クリニカルパスを用いることと外来化学療法へ移行することにより、効率的な病床運営が求められている。最近では臨床試験もクリニカルパスを用いて行われている。しかし、日本は島国であり、交通事情・産業形態・天候が異なることを考えると、必ずしも同一のクリニカルパスが日本中で使用できるものではない。

肺癌クリニカルパスの実際 (Table 1)

DPC 導入急性期病院において、クリニカルパスは全診療科であらゆる疾患に適応され頻用されており、当院全体でのクリニカルパス適応率は65%を超えているが、呼吸器内科の適応率は41.8%と低い。その理由として、呼吸器疾患の中心となる肺癌に関するクリニカルパス作成が困難であることがある。肺癌に用いる抗がん剤の投与スケジュールが3日連続投与、毎週投与、3週間毎投与などレジメンによって投与方法が異なり、使用する薬剤によって副作用を管理する項目が異なり、消化器症状・骨髄抑制性・神経毒性が出現しやすいレジメンがあり、それぞれに応じたクリニカルパスの作成が必要となる。副作用が出現する頻度が高いレジメンが多く、バリエーションの発生に対して分析が必要となる。実際、すべてのレジメンをクリニカルパスで運用することは困難である。DPC 導入病院における肺癌化学療法として最も使用頻度が高いレジメンは Carboplatin + Paclitaxel と報告されている。このレジメンが実地臨床で最も使用頻度が高い理由は、副作用が少ないこと、点滴時間が短いことに加え、肺癌治療の標準レジメンと言われていることがあげられる。このレジメンを用いた化学療法を行う場合、3週毎投与する方法もあるが、副作用、特に神経毒性・骨髄抑制を軽減し安全に化学療法に移行できるためには Paclitaxel を毎週投与するレジメンが一般実地臨床では頻用されている。⁴⁵ 我々は、Carboplatin + Weekly Paclitaxel クリニカルパスを用いて肺癌化学療法を行いバリエーション分析し、改訂を重ね実地臨床に使用している。² 具体的に

は、Carboplatin : Area Under the Curve (AUC)₀₋₅ または 6 (Day 1), Paclitaxel 60 または 70 mg/m² (Day 1, 8, 15) を入院期間 16 日で施行し、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Events (NCI-CTCAE) VER. 3.0 により Grade 3 以上の副作用出現時には投与量を 80% に減量し、外来化学療法に移行する。高齢者またはファーストラインで白金製剤使用が困難な場合は、Gemcitabine + Vinorelbine クリニカルパスを用いている。この場合、Gemcitabine 800 mg/m² (Day 1, 8), Vinorelbine 25 mg/m² (Day 1, 8) を 3 週毎に繰り返し投与するレジメンで副作用を確認して 16 日で退院する。当院の外来化学療法におけるレジメンとして最も多く適応されたレジメンは Carboplatin + Weekly Paclitaxel, ついで Gemcitabine + Vinorelbine, Gefitinib, Docetaxel の順であった (Table 2)。最近では Carboplatin + Pemetrexed のクリニカルパスも作成し使用している。このレジメンは副作用が少なく、点滴時間が最も短く外来化学療法に適していることより今後注目される。セカンドラインに関しては Docetaxel, Pemetrexed のクリニカルパスを作成している。分子標的治療薬 (Gefitinib, Erlotinib), S-1 に関しては経口薬であり外来化学療法室では扱っていないが、外来診療で使用頻度が多くなっている。最近では、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子異常の有無を確認することが日常的に行われており、適応があればファーストラインで Gefitinib を使用する症例もある。

外来化学療法 (Table 3)

外来化学療法を施行するに当たり、投与時間を加味する必要がある。約 2 時間程度が副作用を管理する上で安全である。Cisplatin を用いた長時間に及ぶ化学療法・小細胞肺癌化学療法・放射線療法と化学療法の併用療法は、入院の上施行することが望ましい。その意味でも、外来化学療法を視野に入れた肺癌化学療法クリニカルパ

Table 3. Patient Characteristics of Outpatient Chemotherapy

No. of patients	387
Mean age (years)	62
Gender male/female	253/134
Performance status 0/1/2	38/314/35
Histology Adenocarcinoma/Squamous cell carcinoma/Others	226/80/81
Clinical stage	
III A	27
III B	103
IV	237

Table 4. Objective Response

Response	No. of patients	%
Complete response	1	0.1
Partial response	144	37.3
Stable disease	196	50.7
Progressive disease	46	11.9
Response rate	145	37.5
Disease control rate	341	88.1

スを作成することは重要である。当科における肺癌外来化学療法の現状は、1999年から2008年5月までの期間中に外来化学療法を施行し解析可能な症例は387症例（男性253例、女性134例）、年齢中央値62歳、全症例における奏効率（Table 4）は37.5%、病勢制御率は88.1%、Median Survival Time（MST）は17.8ヶ月、1年生存率は62.2%であった（Figure 1）。レジメン別奏効率ではCarboplatin + Weekly Paclitaxelが41.6%、Gemcitabine + Vinorelbineが23%であった。全症例を70歳以上と70歳未満に分けて全生存期間を検討した結果、有意差は認められなかった。高齢者でも安全に施行できることが確認できた。男性・女性で分けると女性のほうが有意に生存期間の延長が認められた（女性MST：24.5ヶ月、男性MST：14.9ヶ月、log-rank検定：0.0017）。女性の長期生存には分子標的治療薬の関与が示唆される。

クリニカルパスを用いて入院化学療法を施行しバリエーションを評価することにより、医療の標準化が可能となっている。DPC導入病院における肺癌化学療法の在院日数の全国平均は19日であるが、当院は約16日であり、クリニカルパスを用いることにより在院日数の短縮ができています。また、看護師、薬剤師とのチーム医療が確立さ

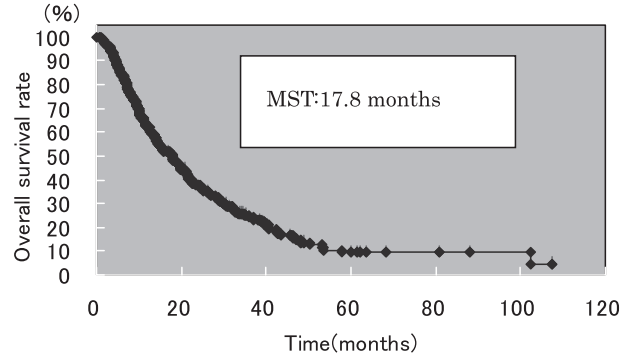


Figure 1. Kaplan-Meier curve shows that the estimated one-year survival was 62.2% and the median overall survival time was 17.8 months.

れ実践できている。

結 語

肺癌化学療法クリニカルパスは、投与方法・投与量・入院期間・副作用に関してバリエーションが多く発生するためレジメンを選択する必要がある。外来化学療法を視野に入れたレジメンであるべきである。クリニカルパスを用いて肺癌化学療法を施行後にバリエーション分析を行い、より完成したクリニカルパスへの変更・進歩が求められる。電子カルテを用いた肺癌化学療法クリニカルパスは、紙カルテと異なり全体を一度に見ることはできない不便さはあるが、データ保存・整理に関する簡便さは優れている。クリニカルパスを用いて入院化学療法施行後、外来化学療法へ移行することにより、患者中心の多職種によるチーム医療を展開することが可能となっている。

REFERENCES

1. 小牟田清, 延山誠一, 岩堀幸太, 向内千佳, 甲賀啓介, 近藤純平, 他. 非小細胞肺癌における外来化学療法とクリニカルパス. 日呼吸会誌. 2004;42:223-231.
2. 小牟田清, 城戸哲夫, 川瀬一郎. 肺癌術後化学療法とクリニカルパス. 外科治療. 2005;92(Suppl):875-883.
3. 小牟田清. 癌化学療法クリニカルパス. 外科治療. 2008;99:67-73.
4. Komuta K, Osaki T, Mori M, Yokota S, Tanio Y, Matsui K, et al. A phase II study directed by a clinical pathway for carboplatin and weekly paclitaxel in previously untreated patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Chemotherapy*. 2010;56:39-45.
5. Hirabayashi M, Endoh K, Teramachi M, Okuda M, Yamaguchi K, Fukuda K, et al. Phase II study of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study. *Lung Cancer*. 2004;44:355-362.