

The 24th Lung Cancer Workshop

肺癌の外来化学療法の方向性

中西洋一¹・渡邊裕之²

Future Direction of Chemotherapy for Lung Cancer at Outpatient Clinics

Yoichi Nakanishi¹; Hiroyuki Watanabe²

¹Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan; ²Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital, Japan.

ABSTRACT — In Japan, chemotherapy for patients with lung cancer in outpatient clinics has become widespread. Numbers of patients treated with chemotherapy have increased according to an increase in the incidence of lung cancer, an improvement of prognosis due to the development of new remedies, and increased health insurance medical fees. Under these conditions, the establishment of a standardized system, cooperation among all co-medical staffs, the development of safe and effective treatment regimens, and the implementation of clinical trials to establish new evidence are urgent issues. The final goal is to provide safe, trustworthy, comfortable and effective chemotherapy in outpatient clinics.

(JLCC. 2011;51:122-126)

KEY WORDS — Lung cancer, Outpatient clinics, Health insurance, Evidence

要旨 — 肺癌の外来化学療法は、我が国においても日常診療として定着してきた。肺癌そのものの増加、治療法と薬剤の改良に基づく予後の改善、保険点数の増加に伴い、治療機会が増加した。このような現状において、体制の整備、コメディカルとの連携、安全かつ有効な治療

法の開発、エビデンス構築のための臨床試験の推進が重要な課題である。安全・安心・快適・有効な外来化学療法の実施体制の提供が最終目標である。

索引用語 — 肺癌, 外来, 医療保険, エビデンス

はじめに

国民の3大死因は、がん、心臓病、脳血管障害といわれている。しかし、この3つの疾患が死因としてほぼ拮抗していたのは、1980年代のことであり、その後がんによる死亡が他を圧倒して増加しているのは周知の事実である。治療成績の向上にもかかわらずがん死亡が増加しているのは、単純にがん罹患する患者が増えていることを意味している。また、進行期がんの治療成績の向上に伴い2次治療、3次治療の有用性も明らかになりつつあり、これに伴って治療機会と治療期間の増加が目立つ。そのため、我が国の大学病院・基幹病院は急増するがん

患者の対応に忙殺されている。

当然のことであるが、がんの診療は入院だけでは追いつかない状態となり、多くの病院で外来化学療法室が開設されるようになった。このことは、担がん状態であってもできるだけ日常通りの家庭生活や社会生活を送りたいという患者側の要望にも、また、できるだけ医療費を抑制したいという行政側の要望にも合致したものであり、厳しい医療財政の中で外来化学療法については保険点数の増額が叶えられている。そのような医療、社会、行政を含めた総合的観点から肺癌外来化学療法の方向性について考察する。

¹九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野；²九州大学病院薬剤部。

Table 1. Reports on Incidence of Extravasation of Anti-neoplastic Agents

Frequency		Journal	Year	Chemotherapeutic agents
%	Incidence/Number of chemotherapy			
0.14	10/7059	Hosp Pharm	2008	unrestricted
0.45	9/2000	Am J Surg	1979	DXR
0.10	1/1000	Cancer	1982	DXR, VCR
7.04	5/71	Cancer Treat Rep	1987	PTX
3.61	3/83	Cancer Res	1987	PTX
0.74	24/3258	Med J Aust	1988	DXR, VCR, VBL
0.71	2/2281	Ann Intern Med	1989	PTX
3.82	5/131	Semin Oncol	1993	PTX
4.35	3/69	J Natl Cancer Inst	1994	PTX
1.99	19/955	Cancer	1995	PTX
0.80	144/18000	J Clin Oncol	1995	unrestricted
0.61	216/35475	J Clin Nurs	2005	unrestricted

外来化学療法が目指すべきもの

医療側が外来化学療法に関する社会や行政からの要望に応えるためには、有効、快適、安全な治療環境を提供することである。その前提として、外来化学療法の利益と不利益を抽出してみると以下のような点に集約されるのではないだろうか。

外来化学療法室の利益：

- 1) 日常生活が送れる
- 2) 仕事を継続できる
- 3) 趣味・娯楽が継続できる
- 4) 入院に伴う不自由がない
- 5) 医療費が削減できる

外来化学療法の不利益：

- 1) 自力で生活しなくてはならない
- 2) 家族の援助が必要
- 3) 自宅急変時の不安
- 4) 通院の負担
- 5) 待ち時間が長い
- 6) 外来化学療法室専用の弱い治療メニューへの不安

外来化学療法に対する不安や不満に対して現場から提供すべきものは、安全、安心、快適と有効な治療レジメンである。これらの要件を満たすために医療者側はしっかりと診療体制を構築する必要がある。各施設によって設備、人材の投資には一定の限界があるとは思われるので、より重要なもの、実現可能なものから整備するのが現実的であろう。以下に、その内容を個別に記載する。

外来化学療法と安全

安全管理は外来化学療法実施にとっての必須要件である。とりわけ、アナフィラキシーショック、薬液の血管

外漏出、誤投薬、投与ルートの誤りなどが問題となる。そのため、他診療科との連携体制構築と外来化学療法室での業務手順の作成が必要となる。

1. アナフィラキシーショック

抗がん薬によって頻度の差こそあれ、すべての抗がん薬で生じる可能性がある。また、初回、2回目、多数回のどの段階でも生じる可能性があることを認識すべきである。現場での対応には限界があるため、あらかじめ救急部や内科系、外科系の診療科の支援体制を構築しておき、時間と人間にかかわらず対応できるように手順書を整備しお互いに保有しておく必要がある。

2. 血管外漏出と皮膚障害

血管外漏出は、外来化学療法室でもっとも高頻度に経験する合併症である。特に、予後良好で化学療法が長期にわたる症例、乳癌手術などに伴うリンパ節郭清により術側の静脈環流障害がある症例、血管が細く脆弱な症例で問題となる。頻度は0.10%から7.04%と報告により大きな相違がある。¹⁾ただし、1000例以上の化学療法実施例からの報告では、1%未満(おおむね0.5%前後)というのが現状のようである(Table 1)。アントラサイクリン系薬剤で特に激しい壊死などが生じる傾向にある。投与方法、投与時間についての手順書を整備しておくと同時に、皮膚科との連携体制を構築しておく必要がある。当院で作成している血管外漏出対応セットの中には、必要な薬剤、医療器材とともに、組織障害分類法や対処法を記した情報提供カードを準備し、誰が血管外漏出に直面しても遅れなく同等の対応ができるよう工夫している(Figure 1)。また、医療従事者全員が携帯するよう定められた「医療安全管理ポケットマニュアル」にも対応法を掲載しており、外来以外においても同様の処置がなされるよう周知している。



Figure 1. Kit for extravasation (Outpatient Clinics for Anti-cancer Chemotherapy, Kyushu University Hospital).

3. 誤投薬の防止

誤投薬の防止策としては以下の点につき、一連の手順として設定しておくことが必要である。

- 1) 調剤する薬剤師による調剤時ダブルチェック
- 2) 投与する医師・看護師による投与前ダブルチェック
- 3) 調剤された薬品に対するマーキング
- 4) 投与を受ける患者の確認作業
- 5) 投与すべき部位（左右確認など）
- 6) 投与ルートの確認（静脈か、ポートか、髄腔内かなど）
- 7) 特殊な投与ルートの場合のアラーム

たとえば、乳癌患者では非手術側を投与ルートとして選択すべきでその点を投与時に確認する必要がある。癌性髄膜炎患者では抗がん薬の髄注を行うことがあるが、ビンクリスチンを誤って髄腔内に投与した場合、ほとんどの症例が死の転帰を辿る。当院では、このリスクを避けるために髄注用の薬液はすべて赤色シリンジを使用しこれを黄色のトレイに保管している。

4. レジメン管理

外来化学療法を実施する上で、有効性と安全性を担保する非常に重要な要素がレジメン管理である。これを全病的な登録制とし、審査委員会においてその有効性と

安全性を審査し、登録レジメン以外は原則使用禁止とする。これによって、科学性、安全性、有効性を担保した薬剤投与が可能となる。すでにかん拠点病院を中心にかん薬物療法を実施する多くの病院では導入されているはずである。これまでの調査でも、抗がん薬投与とレジメン登録制の有無は有意な関連があることが明らかにされている。

標準的治療として認定されている治療法の場合は大きな問題はないが、稀少疾患や標準的治療法が確立されていない腫瘍領域、臨床試験のレジメン、医療保険を逸脱したレジメンの取扱いが問題となる。標準的治療法が存在しない領域においては、これまでの論文や主要学会での報告、他腫瘍領域で示されている薬剤の有効性と副作用に関する情報を参考にせざるを得ない。臨床試験については倫理審査の結果をもって採否を決定することになると思われる。海外でのエビデンスが確立しているにもかかわらず我が国の医療保険制度から逸脱したものについては、医療経営の側面とアジア人における認容性が欧米人のそれと同等か否かについての検討をする必要があるだろう。

加えて、外来化学療法の安全性向上と効率化を目指すにはレジメンの統一化も重要である。

外来化学療法と安心

患者にとってもっとも安心できることは、がん化学療法に関する正確な情報提供を受けることである。当院で実施した外来化学療法を受ける患者に対してのアンケート調査においても、95%以上の患者が、薬剤の名称、薬剤の効果、副作用、副作用の対処法、経済的負担に関する情報を知りたいと回答した。実際、たとえ不快な副作用であっても出現時期、対処法、経過と予後などが把握できていれば、過度の不安を感じることなく乗り切ることができるものである。また、治療費に関することも医療者側がつい疎かになりがちではあるが、患者・家族にとっては重要な問題である。これらの要望に適正に対処するためには、患者情報の収集、薬品に関する情報の提供と教育が必要である。情報提供や対処法の提供にしても、対面助言、ウェブサイト、配付資料、電話相談窓口など患者の状況や理解度に応じて多面的に準備しておくことが望ましい。当院では、外来化学療法を受ける患者に対して薬剤師、看護師によるオリエンテーションを実施している。その内容は以下のようなものである。

1) 理解度事前確認のために

- ①化学療法の目的
- ②抗がん薬についての基本情報
- ③治療スケジュール
- ④副作用発現の機序と時期

2) 理解度再確認のために

- ①日常生活の注意と工夫
- ②病院への連絡方法
- ③患者日誌の持参について
- ④治療費について

がん対策基本法は、患者のみならず家族に対してもがんに対する適切な情報提供をするように定められている。がん相談支援室や地域医療連携センターとの連携は非常に重要である。

外来化学療法と快適

多くの患者は待ち時間に対する不満をかかえている。急増する患者、限界のあるマンパワー、限られたスペースの中でこれをいかにクリアするかは容易ではない。

投与時間の短縮については、各治療レジメンを薬剤師がチェックし、原則として標準的投与時間の最短時間を選択する方向でレジメン見直しを行っている。もちろん、パクリタキセルなどは溶液中にアルコールが含まれている関係で、アルコール耐性が低い患者では個別の配慮が必要であることはいうまでもない。

ハード面では、施設の状況にもよるが、自動販売機、トイレ、テレビ、ビデオの設置、ベッドか椅子かの好み、

対面式で話しながら治療が受けられる環境を好むか独立した静かな環境を望むかなど、可能な限り患者個人の希望を叶える環境設定が望ましい。ウィグの展示や、雑誌・書籍の整備、BGMなど顧慮すべき点は多い。ともあれ、限られた環境の中でどれだけ患者の要望に応えようとするかという努力が信頼と快適に繋がると思われる。

外来化学療法に適した肺癌治療レジメン

1. 日本発のエビデンス

進行期肺癌の治療における中心的存在は化学療法薬である。我が国における実地医療としての化学療法の在り方について大きな影響を与えたものは各領域の診療ガイドラインである。2005年版の肺癌診療ガイドライン²によると、ガイドラインに求められる要件は、「すべての重要な選択肢や結果が記載されており、それらは明確で実際的な方法により選択されたエビデンスに基づき、かつ客観的評価を受けていることが重要」とされている。本ガイドラインはまさしくその原則に則って作成されている。

ところで、ガイドライン作成の根拠となるエビデンスであるが、本ガイドラインでは全体で1214論文(分類の都合上、一部重複あり)が引用されている。そのうち我が国から発表されたものは250で、全体の20.6%である。化学療法関連の論文は474論文中、65論文のみが日本発のもので、13.7%を占めるに過ぎない。その他のアジア諸国では、台湾2編、韓国1編の合計3編があるのみである。すなわち、日本の肺癌診療ガイドラインというものの、日本を含むアジア人を対象とした臨床試験からの成績は全体のわずか14.3%しかないという現実がある。それは日本のがん患者にとって最適なものということができるであろうか？

2. 日本人の骨髄・欧米人の骨髄

個々の患者に対する労働集約性が高く、かつやり直しのきにくいがん医療では、他の医療以上に個人の経験に比してエビデンスの重みが大いことは事実である。しかし、遺伝子レベルで各個人の薬剤感受性や副作用の相違が明らかになり、かつその相違が人種間で認められるということが明らかになってきた現在、投与量や投与方法を加減してきたことをいわずに責めることは必ずしも射的批判ではないのかもしれない。骨髄毒性がその好例である。たとえば、同じ薬剤を同じ量投与した臨床試験でも、骨髄毒性とそれから派生する好中球減少性発熱の発生頻度は欧米と日本でかなり異なっている。非小細胞肺癌の比較試験において、同じ用量の薬剤(パクリタキセル 200 mg/m²+カルボプラチン AUC 6)を投与した試験では、米国の成績³では、投与コース数の中央値が5コースで、グレード4以上の好中球減少が17%、

グレード3以上の好中球減少性発熱が2%に見られた。一方、日本の成績⁴では、投与コース数の中央値は3コースであるにもかかわらず、グレード4以上の好中球減少は69%、好中球減少性発熱は18%に見られた。もし、日本人における臨床試験の用量がもう少し少なければ、投与コース数も全体としての薬剤投与量も増え、その結果として予後延長が得られた可能性は否定できない。それぞれ独立した試験間での比較であるし、患者登録基準などが完全に一致している訳ではないから単純な比較ができないのは当然のことではあるが、注目する価値は十分あると思われる。我が国で、進展型小細胞肺癌の治療法としてシスプラチンとイリノテカンの併用療法が、標準的治療であるシスプラチンとエトポシドの併用療法と比較された。⁵ この試験では、シスプラチンとイリノテカンの併用の方が優れているという結果が出されたが、これを追試するためにまったく同じデザインの試験が米国で実施された。⁶ 同じ用量の薬剤が投与されたにもかかわらず、米国の臨床試験の成績(SWOG0124)では、グレード3以上の好中球減少が66%、貧血が13%に対して、日本の成績(JCOG9511)では、グレード3以上の好中球減少は92%、貧血は32%に見られた。

以上の結果を総合すると、骨髄機能に関する限り日本人(あるいはアジア人)の抗がん薬に対する認容性は欧米人に比べてかなり低いと思われる。このことを認識した上で日本人に対する最適医療を提供するには、日本人を対象とした臨床試験を実施することが重要である。

3. 日本人に適した治療法開発の実際

我々は、以前から日本人の至適用量は欧米人のものとは異なると考えていた。そこで、外来化学療法を増加を見越して、日本人に適した外来化学療法のプロトコルの開発を目指してきた。まず、外来診療の利便性を前提に隔週毎の試験デザインを考案し、用量設定試験(臨床第I相試験)を実施した。⁷ 対象はPS0~2で、前治療のない非小細胞肺癌患者である。カルボプラチンの用量をAUC=3に設定し、同時に投与するパクリタキセルの用量設定を行った。パクリタキセルを100 mg/m²から20 mg/m²毎に増量した。パクリタキセルの最大耐用量は160 mg/m²で、用量規定毒性は好中球減少症で、推奨用量は140 mg/m²と決定した。薬効動態は個人差も少なく、従来の報告に近似したものであった。続いて、第II相試験として多施設共同研究を行った。⁸ 74例の未治療非小細胞肺癌患者(男女比1.6:1, PS0~1の患者が93%, IV期の患者が85%)が登録された。グレード4以上の血液毒性に関しては、好中球減少を14例(19%)の患者に認めただけであった。奏効率は35.1%(95%CI:24.4~47.1%),中央生存期間は357日、無増悪生存期間は218日であった。次のステップとして、ランダム化

第II相試験を日韓の国際共同研究(Lung Oncology Group in Kyushu, Japan:LOGIK, および Korean Association for the Study of Lung Cancer:KASLC)として行った。過度の毒性を回避することで治療がより安全に遂行でき、薬剤投与量を増やすことができるとすれば、日本人あるいはアジア人に対する最適医療が提供できることが期待される。

最適医療の開発は、決して「さじ加減」のような非科学的なものではなく、母集団に人種差を加味した上での科学的臨床試験によるべきと考える。母集団が異なれば、同じ試験であっても異なった結果が出るのは当然のことである。白人、黒人とアジア人の相違点が、皮膚の色や体型以外の点でも明らかに becoming 今こそ、日本人あるいはアジア人にとっての最適医療を目指す時期と思われる。

REFERENCES

1. Watanabe H, Ikesue H, Yoshida M, Yamamoto N, Sakamoto S, Koga T, et al. Protection against the extravasation of anticancer drugs by standardization of the management system. *Hosp Pharm*. 2008;43:571-576.
2. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005年版. 東京:金原出版:2005.
3. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
4. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.
5. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
6. Lara P Jr, Redman M, Lenz H, Gordon M, Shibata T, Fukuda H, et al. Cisplatin (Cis)/etoposide (VP16) compared to cis/irinotecan (CPT11) in extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC): Pharmacogenomic (PG) and comparative toxicity analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124. *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl):7524.
7. Ichiki M, Gohara R, Fujiki R, Hoashi S, Rikimaru T, Aizawa H. Phase I and pharmacokinetic study of carboplatin and paclitaxel with a biweekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52:67-72.
8. Ichiki M, Kawasaki M, Takayama K, Ninomiya K, Kuba M, Iwami F, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel with a biweekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Kyushu thoracic oncology group trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58:368-373.