

ORIGINAL ARTICLE

肺癌での化学療法継続に関する終末期医療の特徴
—他の固形癌との比較—

中野喜久雄¹・吉田 敬¹・北原良洋¹・
難波将史¹・砂田祥司²

Differences in End-of-life Care Continuing Chemotherapy to Near Death
Between Lung Cancer Patients and Other Solid Tumor Patients

Kikuo Nakano¹; Takashi Yoshida¹; Yoshihiro Kitahara¹;
Masashi Namba¹; Shoji Sunada²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Palliative Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** The aim of this study was to describe the differences in end-of-life care, focusing on continuing chemotherapy to near death, between lung cancer patients and patients with other solid tumors. **Methods.** A retrospective analysis was conducted using data of patients who received at least first-line chemotherapy and died at the same institute where they were treated. A total of 375 patients who died of lung (131), stomach (69), colorectal (36), breast (30), gynecological (17), and lymphohematological (92) cancers in 2007-2009 was assessed. End-of-life care focusing on chemotherapy use, reason for final admission to hospital, and location of death was examined. **Results.** The percentage of patients receiving chemotherapy within the last month of life was the highest for lymphohematological cancer (67%), followed by lung, breast, stomach, colorectal, and gynecological cancers, in that order. The median number of days between the last dose of chemotherapy and death was shorter for lung cancer (42.0 days) than for colorectal cancer (131.0 days) or gynecological cancer (100.0 days, P<0.006). Respiratory failure as the reason for final admission to hospital was most common for lung cancer, and appetite loss was most common for stomach and colorectal cancers. The prevalence of patients who died in a palliative care unit (PCU) was highest in gynecological cancer (71%), followed by colorectal, stomach, breast, lung, and lymphohematological cancers, in that order. Moreover, among the 100 eligible patients with non-small-cell lung cancer, the patients were categorized into two groups: those who died in general wards, and those who died in the PCU. The median number of days between the last dose of chemotherapy and death was shorter in the general wards than in the PCU (36.0 versus 177.0 days, P<0.001). **Conclusions.** Lung cancer patients receive the poorest quality of end-of-life-care as compared to other solid tumor patients, and it is necessary to optimize the timing of final chemotherapy administration.

(JLCC. 2012;52:995-1000)

KEY WORDS — End-of-life care, Palliative chemotherapy, Solid tumors, Non-small-cell lung cancer

Reprints: Kikuo Nakano, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, 3-1 Aoyama-cho, Kure, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: knakano@kure-nh.go.jp).

Received June 4, 2012; accepted September 19, 2012.

要旨 — **目的.** 化学療法の継続を含む終末期医療について癌腫別に比較し、肺癌の特徴を明らかにした。**対象と方法.** 対象は一次治療以上の化学療法を行い、2007年から2009年の間に当院で死亡した肺癌131例、胃癌

69例、大腸癌36例、乳癌30例、婦人科癌17例、造血器腫瘍92例。方法は化学療法の継続期間、死亡前の最終入院の理由、看取り場所について後ろ向きに検討した。**結果.** 死亡1か月以内の化学療法例は造血器腫瘍で67%

国立病院機構呉医療センター¹呼吸器科、²緩和ケア科。
別刷請求先：中野喜久雄、国立病院機構呉医療センター呼吸器科、〒737-0023 広島県呉市青山町3-1 (e-mail: knakano@kure-nh.

go.jp).
受付日：2012年6月4日、採択日：2012年9月19日。

と最も多く、次いで肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、婦人科癌の順であった。化学療法終了から死亡までの中央値は肺癌で42.0日と、大腸癌の131.0日や婦人科癌の100.0日に比べ短かった ($P < 0.006$)。最終入院の理由は、肺癌で呼吸不全が、胃癌と大腸癌で食欲低下が最も多かった。看取り場所としての緩和病棟は婦人科癌で71%と最も多く、次いで大腸癌、胃癌、乳癌、肺癌、造血器腫瘍の順であった。非小細胞肺癌での看取り場所別の一般病棟

と緩和病棟との比較で、化学療法終了から死亡までの期間は一般病棟が36.0日と、緩和病棟の177.0日に比べ短かった ($P < 0.001$)。結論、固形癌の中で肺癌は終末期医療の質が最も低く、化学療法の適切な中止時期が要求される。

索引用語——終末期医療、緩和的化学療法、固形癌、非小細胞肺癌

はじめに

進行癌に対する化学療法には、生活の質 (quality of life: QOL) と生存期間とが要求される。毒性の少ない分子標的薬を含め、効果的な化学療法が開発されているが、多くの場合、病勢制御が可能な期間は数か月単位である。¹ また非小細胞肺癌では殺細胞性抗癌剤での二次治療の奏効率は10%以下であり、² 三次と四次ではそれぞれ2.3%、0%と低い。³ さらに殺細胞性抗癌剤を死亡2週間以内まで継続した場合は、それ以前で中止した場合に比べ緩和ホスピスの利用が低下し、生存期間も延長しない。⁴ 非小細胞肺癌に対する化学療法の National Comprehensive Cancer Network ガイドライン⁵では、三次治療で病勢制御ができなくなれば緩和治療単独への移行を勧め、連続して三つの化学療法レジメンで効果がなければ緩和ホスピスへの移行を提唱している。⁶

癌の終末期症状は癌腫に関係なく同様な症状が出現すると考えられていたが、⁷ 死亡1週間以前の症状は原発巣に特有である。⁸ 前立腺癌では疼痛が多く、食道癌、胃癌、大腸癌では嘔気、食欲不振が主体である。さらに肺癌では呼吸困難の頻度は他の固形癌に比べ最も高い。⁹ そのため終末期医療は臓器特異性を考えた対応が要求される。

そのうち緩和ホスピスは、米国で死亡3日以内の初回利用例が増加し、緩和ホスピスの初回受診から死亡までの中央値が4~5週間と短い。¹⁰ また終末期までの化学療法継続、救急受診と入院、intensive care unit の利用率などの終末期医療の質を測る指標は、年々悪化している。^{10,11} その対策として、早期からの緩和治療の介入¹² や患者との現実な対話が提唱されている。¹

これまで我が国では癌終末期医療の質についての検討はあるが、化学療法例に限定した癌腫別の報告は見当たらない。以前、我々は非小細胞肺癌での終末期医療の質について報告¹³したが、今回は化学療法の継続を含む終末期医療について癌腫別に比較し、肺癌の特異性を明らかにした。

対象と方法

対象は当院で2007年1月から2009年12月の間に死亡した悪性腫瘍706例のうち、分子標的薬を含め一次治療以上の化学療法を行った375例で、内訳は肺癌131例、胃癌69例、大腸癌36例、乳癌30例、婦人科癌(卵巣癌、子宮癌)17例、造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫)92例である。なお手術単独、放射線単独、化学放射線療法単独、緩和治療単独の331例(肺癌117例、胃癌74例、大腸癌65例、乳癌19例、婦人科癌21例、造血器腫瘍35例)は除いた。方法は死亡2週間以内および1か月以内の化学療法継続例、死亡1か月以内の入院例、死亡前の最終入院の理由と入院期間、看取り場所などを癌腫別に比較した。さらに肺癌のうち非小細胞肺癌100例を、看取り場所を一般病棟と緩和病棟の二つに分け、化学療法の投与回数、継続期間、生存期間などを比較した。

本研究期間での一次治療の化学療法は、病理組織あるいは細胞診で確定診断され、performance status が0~2の患者に対して、口頭と文書で説明し同意が得られた例に施行された。なお当院の緩和病棟は19床を有し、独立した診療科体制である。

癌腫あるいは看取り場所別の比較はカイ2乗検定ないしMann-Whitney U検定を用い、生存期間は化学療法開始日を起点としてKaplan-Meier法で算出した。

結果

患者背景はTable 1に示す如く、年齢中央値が乳癌58歳、婦人科癌54歳と肺癌に比べ若かった。死亡1か月以内の化学療法継続例は造血器腫瘍が67%と最も多く、次いで肺癌39%、乳癌37%、胃癌26%、大腸癌17%、婦人科癌6%の順であった。化学療法終了から死亡までの中央値は造血器腫瘍で15.0日と短く、肺癌の42.0日は大腸癌の131.0日と婦人科癌の100.0日に比べ有意に短かった ($P < 0.006$)。

最終入院の理由 (Figure 1) は、肺癌で局所進行による呼吸不全が36%と最も多く、次いで肺炎12%、間質性肺

Table 1. Patient Characteristics and Indicators of Aggressiveness of Care Near the End-of-life by Primary Cancer Site

	Lung (N = 131)	Stomach (N = 69)	Colorectal (N = 36)	Breast (N = 30)	Gynecological (N = 17)	Lympho- hematological (N = 92)	P
Age (range)	69 (44-85)	71 (44-93)	66 (49-83)	58 (33-81)*	54 (34-77)	73 (21-94)	<0.001
Female (%)	27 (21)	19 (28)	20 (56)	30 (100)	17 (100)	46 (50)	
Chemotherapy use							
Proportion within 14 days of death (%)	19 (15)	7 (10)	4 (11)*	6 (20)	1 (6)*	45 (49)	<0.016
Proportion within 30 days of death (%)	32 (24)	11 (16)	2 (6)	5 (17)	0	17 (18)	
Days between last dose and death for final chemotherapy regimen							
Median (range)	42.0 (0-817)	48.0 (0-843)	131.0 (13-715)*	35.5 (2-195)	100.0 (10-335)*	15.0 (0-595)	<0.006
Proportion with the last hospitalization of life	50 (38)	35 (51)	19 (53)	17 (57)	7 (41)	39 (42)	
Length of stay in the last hospitalization of life							
Median (range)	46.0 (1-344)	28.0 (1-149)*	25.0 (1-134)*	28.5 (1-153)	34.0 (2-144)	39.0 (2-315)	<0.05

*versus lung cancer.

炎8%の順であった。一方、胃癌と大腸癌では、いずれも食欲低下が最も多く、乳癌では肺転移による呼吸不全が29%、婦人科癌では疼痛が43%と多かった。また造血器腫瘍では感染症と化学療法目的がいずれも26%と多かった。

看取り場所としての緩和病棟の割合が多い癌腫順にFigure 2に示した。婦人科癌が71%と最も多く、次いで大腸癌53%、胃癌36%、乳癌27%、肺癌10%、造血器腫瘍5%の順であった。

非小細胞肺癌例を看取り場所別の一般病棟（以下、一般群）と緩和病棟（緩和群）との二群に分け、その背景因子をTable 2へ示す。女性は緩和群で40%と一般群の20%に比べ多い傾向だったが、腺癌は80%と79%で同等の割合だった。化学療法のレジメン数および総サイクル数は一般群と緩和群が、それぞれ3.0と2.5、6.0と6.5で両群に差はなく、また分子標的薬の使用割合も一般群54%と緩和群40%で差はなかった。化学療法終了から死亡までの期間は一般群が36.0日と緩和群の177.0日に比べ有意に短かった（ $P < 0.001$ ）。また生存期間中央値は一般群で13.4か月と緩和群の27.3か月に比べ短い傾向であった（ $P = 0.076$ ）。

考 察

今回、死亡4週以内の化学療法継続例は、造血器腫瘍で67%と最も多く、次いで肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、婦人科癌の順であった。また化学療法中止から死亡までの期間は肺癌の42.0日が、大腸癌の131.0日や婦人科癌

の100.0日に比べ有意に短かった。これは癌腫による化学療法の感受性や使用できる有効な化学療法の種類などの違いと考える。そのため切除不能や再発に対する一次治療後の十分な化学療法が確立されていない卵巣癌、子宮体癌、胃癌などでは、一次治療が無効になると緩和治療単独へ移行する例が多くなる。その反面、化学療法の中止や緩和ホスピスへの移行を含めた終末期医療について、患者への説明期間が十分に確保できる可能性もある。これを裏付ける結果として今回、緩和病棟での看取りは婦人科癌や胃癌で多い一方、造血器腫瘍、肺癌、乳癌では少なかった。さらに最近の報告でも非小細胞肺癌の終末期までの化学療法継続と緩和ホスピスの利用率の低下が関連し、終末期医療の質の低下が示唆されている。⁴

肺癌の終末期では救急対応の必要性が高い。死亡2週間以内の急性期型病院への救急受診率は、肺癌で最も高く、次いで消化器癌、大腸癌、乳癌の順である。¹⁴ さらに固形癌の中で呼吸困難の出現頻度は肺癌が46%と最も高い。¹⁰ 今回、肺癌での死亡前の最終入院の理由は肺癌自体の進行による呼吸不全が最も多く、次いで肺炎、間質性肺炎といずれも呼吸困難を伴う症状と考えられ、56%を占めた。また胃癌や大腸癌では食欲低下、婦人科癌では疼痛が最も多く、症状の臓器特異性が示唆された。特に肺癌では他の固形癌に比べ症状の進行が速く重篤化が予想される結果であり、終末期医療は早期からの計画が必要と考える。

最近の癌終末期医療に関して注目すべき研究は、非小細胞肺癌での緩和治療の早期介入による終末期医療の質

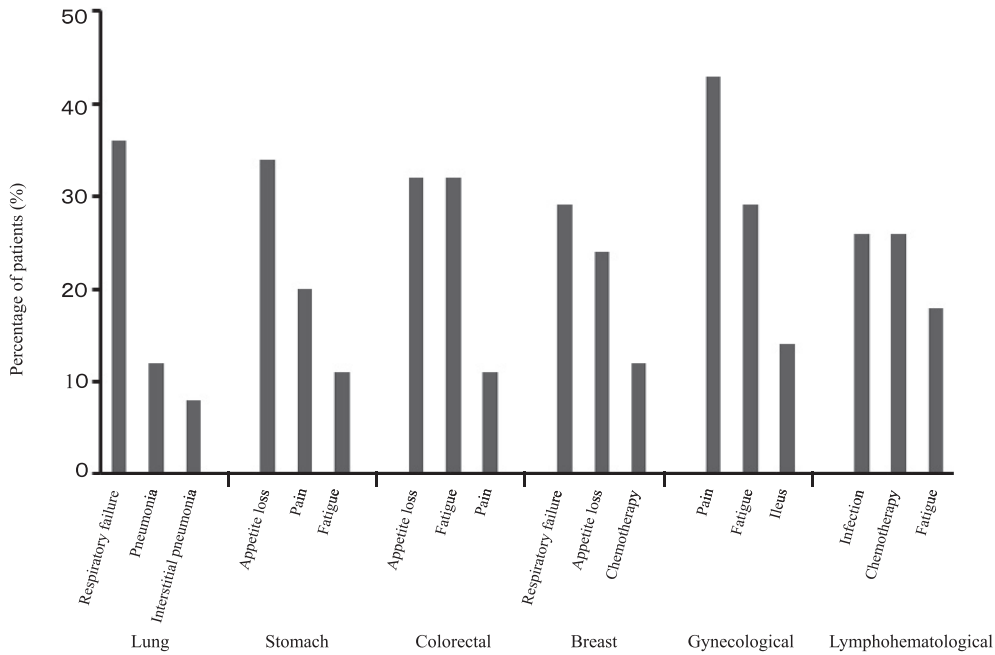


Figure 1. Reasons for the last hospitalization of life.

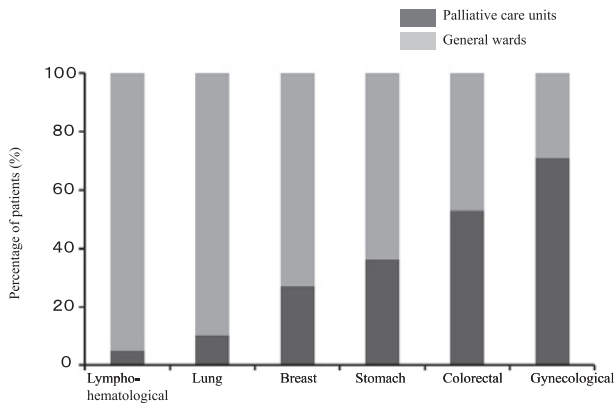


Figure 2. Proportion of locations of death among cancer patients.

も含めた QOL の改善である。¹² それによると標準的な緩和治療に比べ化学療法のレジメン数や各レジメン間隔での差はなかったが、早期介入で殺細胞性抗癌剤の中止から死亡までの期間が有意に長くなった。この介入によって患者の予後理解や治療目標が正確となり、それが終末期の過剰な化学療法を抑制したと考えられている。¹⁵ 今回、非小細胞肺癌の看取り場所別における化学療法の差はなく、殺細胞性抗癌剤の終了から死亡までの期間が緩和病棟で 145.5 日と一般病棟の 55.0 日に比べ有意に長かった。またこれまでの報告と同様^{4,12} に、死亡直前までの化学療法の継続が生存期間を延長しないことも

示唆された。この化学療法中止から死亡までの期間の差は、肺癌の進行速度や化学療法の有害事象が主な原因と考えるが、この病態予測は化学療法中にある程度可能である。さらにこの期間が長かった場合、今回の固形癌での比較と同様に化学療法の中止について患者へ十分な説明ができ、納得して緩和病棟へ移行できたと推測される。したがって化学療法中止時期について、できるだけ早期からの個別的な説明が重要と考える。

そのために American Society of Clinical Oncology は患者との現実的な対話の必要性を指摘している。¹ 化学療法の目標、化学療法の効果と毒性、他の治療への変更、寿命などについて診断時から継続して具体的な話し合いが勧められている。しかし米国の前向き研究では、終末期医療について対話をした腫瘍専門医は 27% しかなく、その時期も死亡前 33 日が中央値である。¹⁶ その理由は、化学療法に携わる腫瘍専門医が寿命や化学療法中止について、患者や家族との話し合いを嫌うことや、化学療法をできるだけ継続することが精神的に楽だと思っ先延ばしすることなどである。¹⁷

この問題を克服するために我が国では主に精神腫瘍医や緩和ケア医の立場で考えられたコミュニケーションスキルが導入されている。¹⁸ ただ根治できない固形癌患者のうち 58% が完治すると信じ、書面で説明した後もこの約半数しか正確に理解できていない。¹⁹ そのため患者の理解を深めるさらなる対話法も必要であり、たとえば終末期の化学療法の効果について、楽観的かつ悲観的の数値

Table 2. Comparison of Patient Characteristics and Indicators of Aggressiveness of Care Near the End-of-life According to Locations of Death Among Non-small-cell Lung Cancer

	General wards (N = 90)	Palliative care units (N = 10)	P
Age (range)	69 (44-85)	68 (49-82)	
Female (%)	18 (20)	4 (40)	0.220
Histology Adenocarcinoma/Squamous cell carcinoma/Large cell carcinoma	71/16/3	8/0/2	
Chemotherapy use			
Median no. of regimen (range)	3.0 (1-9)	2.5 (1-8)	0.792
Median no. of cycles (range)	6.0 (1-23)	6.5 (1-31)	0.669
Proportion within 14 days of death (%)	15 (17)	0	
Proportion within 30 days of death (%)	27 (30)	0	
Proportion within 60 days of death (%)	24 (27)	1 (10)	
Proportion of oral EGFR inhibitors (%)	49 (54)	4 (40)	0.509
Days between last dose and death for final chemotherapy regimen			
Intravenous or oral EGFR inhibitors			
Median (range)	36.0 (0-817)	177.0 (41-552)	<0.001
Intravenous			
Median (range)	55.0 (0-817)	145.5 (41-552)	0.025
Proportion with hospitalization in the last month of life	35 (39)	2 (20)	0.315
Length of stay in the last hospitalization of life			
Median (range)	47.5 (2-344)	77.5 (8-220)	0.149
Median overall survival			
Median/95% confidence interval (months)	13.4/10.2-16.6	27.3/0.0-67.4	0.076

EGFR; epidermal growth factor receptor.

の両方の提示や具体的な図を用いた説明などである。^{20,21} 我が国でも肺癌化学療法に携わる主治医の立場で考えた対話法の確立が必要である。

結 論

固形癌のうち肺癌は終末期の化学療法継続が多い一方で、緩和病棟への移行が少なく、終末期医療の質が最も低いと考えられる。さらに肺癌終末期の症状は急速かつ重篤であり、早期から終末期医療について患者との現実的な対話が要求される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:755-760.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
3. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
4. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat Care*. 2011;10:14.
5. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:740-801.
6. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med*. 2011;364:2060-2065.
7. Dorrepaal KL, Aaronson NK, van Dam FS. Pain experience and pain management among hospitalized cancer patients. A clinical study. *Cancer*. 1989;63:593-598.
8. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12:3-10.
9. Griffin JP, Koch KA, Nelson JE, Cooley ME, American College of Chest Physicians. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(Suppl):404S-422S.
10. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol*. 2004;22:315-321.
11. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol*. 2008;26:3860-3866.

12. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-742.
13. Nakano K, Yoshida T, Furutama J, Sunada S. Quality of end-of-life care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer in general wards and palliative care units in Japan. *Support Care Cancer*. 2012;20:883-888.
14. Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? *CMAJ*. 2010;182:563-568.
15. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:394-400.
16. Mack JW, Cronin A, Taback N, Huskamp HA, Keating NL, Malin JL, et al. End-of-life care discussions among patients with advanced cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:204-210.
17. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?". *JAMA*. 2008;299:2667-2678.
18. Fujimori M, Akechi T, Akizuki N, Okamura M, Oba A, Sakano Y, et al. Good communication with patients receiving bad news about cancer in Japan. *Psychooncology*. 2005;14:1043-1051.
19. Dow LA, Smith TJ, Virago EA, Matsuyama RK, Khatcheressian J, Lyckholm LJ. Pilot trial of decision aids for patients with advanced breast, lung, colorectal, or prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s(suppl; abstr 9108).
20. Swetz KM, Smith TJ. Palliative chemotherapy: when is it worth it and when is it not? *Cancer J*. 2010;16:467-472.
21. Smith TJ, Hillner BE. Explaining marginal benefits to patients, when "marginal" means additional but not necessarily small. *Clin Cancer Res*. 2010;16:5981-5986.