

奈良県立医科大学附属病院における肺癌に対する 外来化学療法の実況 - 在院日数短縮含めて -

奈良県立医科大学内科学第2内科学教室

小林 厚, 武田 真幸, 小林 真也, 木村 弘

奈良県立医科大学総合医療学教室

神野 正敏, 中村 忍

奈良県立医科大学看護部

辻本 昭子, 堀 令子

奈良県立医科大学薬剤部

小林 槇治, 樋野 光夫, 辻 力夫, 谷 奥正俊

THE PRESENT SITUATION OF OUTPATIENT CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED LUNG CANCER IN NARA MEDICAL UNIVERSITY - INCLUDING REDUCTION OF HOSPITAL STAYS -

ATSUSHI KOBAYASHI, MASAYUKI TAKEDA, SHINYA KOBAYASHI and HIROSHI KIMURA
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

MASATOSHI KANNO and SHINOBU NAKAMURA
Department of General Medicine, Nara Medical University

AKIKO TSUJIMOTO and REIKO HORI
Nursing Department, Nara Medical University

SHINJI KOBAYASHI, MITSUO HINO, RIKIO TSUJI and MASATOSHI TANIOKU
Pharmacy, Nara Medical University

Received October 16, 2006

Abstract : The ideal chemotherapeutic effects for lung cancer are tumor contraction and prolonged survival. In the case of advanced lung cancer patients lifetime left is limited, it is desirable for such patients to spend their remaining days as long as possible at home. In recent years, it is getting easy to perform chemotherapy for outpatients due to the establishment of supportive therapy and medical service fee.

Our department started medical treatment for outpatients using an ambulatory chemotherapy room in July 2005, and 20 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were treated in this room by June 2006. There was only one patient who required emergency admission due to a complication, and no case with blood transfusion occurred. On the other hand, the average length of hospital stays at our department started to

decrease after July 2005, and shortened from 43.7 days in 2004 to 35.1 days in 2005. It is elucidated that the induction of chemotherapy for outpatients with NSCLC can result in the improvement of quality of life (QOL), shortening of hospital stays, and reduction of medical expenses.

Key words : lung cancer, outpatient chemotherapy, hospital stay, non-small cell lung cancer (NSCLC), quality of life (QOL)

緒 言

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) は肺癌全体の 80 ~ 85% を占め、診断時には切除不能な進行期であることが多い。切除不能な進行 NSCLC に対する化学療法の 1 年生存率は欧米の成績でも約 35%、生存期間中央値は 7 ~ 8 ヶ月であり¹⁾、長期生存は望み難いのが現状である。このように限られた予後の中での長期間の入院生活は quality of life (QOL) の低下を招く。近年がんの告知、インフォームドコンセントの定着により、患者のがん治療に対する理解度や協体制度は次第に上がってきている。従来、肺癌化学療法は入院が基本であったが、支持療法の確立や患者数の増加、医療経済上入院期間の短縮化の傾向も加わり、これらが外来化学療法導入のきっかけとなりわが国においても外来化学療法を施行する施設が増加している^{2, 3)}。

本稿では平成 17 年 7 月からスタートした奈良県立医科大学附属病院外来化学療法室における肺癌化学療法の現況をまとめるとともに、呼吸器・血液内科の平均在院日数の変化についても報告する。

対 象 と 方 法

当院においても平成 17 年 4 月以降 10 ベッドを有する外来化学療法室がオープンし、当科も同年 7 月以降参入した。一般的な外来化学療法の手順として、担当医が当日血液検査の確認および診察を行い、あらかじめ登録されている化学療法レジメンをコンピュータオーダーリングシステムで指示し、外来化学療法室専属の薬剤師が調剤し、当番医による血管確保が行われている。肺癌に対する外来化学療法を行う条件として、1) 病名が告知されており病識がある、2) 化学療法の内容と副作用が理解できている、3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0-2、4) 家族の協力が得られている、5) 定期通院が可能である、を満たすものとし、以下のごとくレジメンを登録している。1) Carboplatin (CBDCA) + weekly Paclitaxel (PAC)、2) PAC 単剤、

3) Docetaxel (DOC) 単剤、4) Gemcitabine (GEM) 単剤、5) Vinorelbine (VNR) 単剤、6) Irinotecan (CPT-11) 単剤の 6 レジメンである。薬剤の選択にあたってはこれまでのエビデンスを個々の患者に応用し、利益(生存期間延長、症状緩和効果)と不利益(薬物有害反応、点滴時間、コストなど)のバランスを考えた上で適切なレジメンを選択する。初回化学療法、再発時とも初めてのレジメンは入院も考慮し、その後副作用の程度、患者の状態や希望に応じ 2 コース目以降からは外来治療に移ることを基本姿勢としている。1 コース目を入院で施行中に Grade 3 ~ 4 の副作用が出現した際は、投与薬剤量を約 80% に減量して外来化学療法に移行する。頻出な副作用である嘔気、感染症、口内炎、排便コントロールなどの項目については必要な投薬を処方しておき患者自身で応対できるようにあらかじめ説明、指導しておく。

平成 17 年 7 月 1 日から 18 年 6 月 30 日までの 1 年間に当科に入院した肺悪性腫瘍患者は 202 例で、そのうち 20 例に外来化学療法を施行した。患者の内訳を Table 1 に示す。これら 20 例について化学療法の件数、治療効果、中止理由及び副作用をまとめた。副作用は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 日本語版 JCOG/JSCO 版に基づいて評価した⁴⁾。また外来化学療法開始に伴う当科全体の新入院患者数と平均在院日数の変化についても調査した。

Table 1. Patient background

性別	: 男性 14例 女性 6例
年齢	: 平均 66.4歳(45~80歳)
PS	: 0/1/2 5/12/3例
組織型	: 腺癌 13例 扁平上皮癌 6例 大細胞癌 1例
臨床病期:	stage III A/III B/IV 3/6/11例

結 果

平成17年7月1日から平成18年6月30日までの1年間に入院した肺悪性腫瘍患者202例のうち、延べ168例で肺癌に対する何らかの化学療法が施行されており、外来化学療法室を使用する割合は11.9%であった。各月の当科外来化学療法室使用件数をFig 1に示す。平成17年7月以降徐々に増加し最近では月20件前後である。肺癌外来化学療法患者の平均年齢は66.4歳、性別は男性14

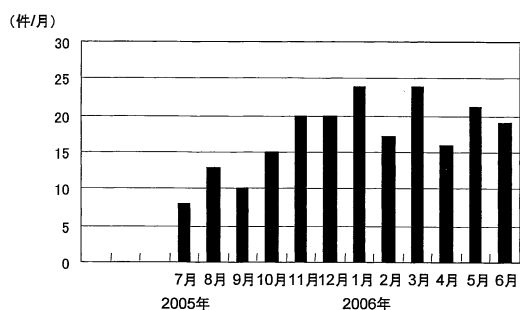


Fig. 1. Moon transitional number of our patients whoused outpatient chemotherapy room

Table 2. Outpatient chemotherapy regimens for advanced lung cancer

	合計	1st	2nd	3rd
CBDCA+PAC	3例	2	0	1
GEM単剤	10例	4	3	3
PAC単剤	4例	1	2	1
VNR単剤	3例	1	1	1

Table 3. Therapeutic effects and a withdrawal reasons of outpatient chemotherapy for advanced lung cancer

治療効果		中止理由	
PR	3例	PD	6例
SD	7例	終了	6例
PD	10例	骨髄抑制	2例
		肺臓炎	2例
		疲労感	1例
		気管支炎	1例

例、女性6例、全身状態はPS 0が5例、PS 1が12例、PS 2が3例、組織型は腺癌13例、扁平上皮癌6例、大細胞癌1例、臨床病期はⅢA期3例、ⅢB期6例、Ⅳ期11例であった(Table 1)。使用レジメンはプラチナ製剤と新規抗癌剤の組合せとしてCBDCA + weekly PACが3例で、新規抗癌剤単剤ではGEM単剤が10例と最も多く、PAC単剤4例、VNR単剤3例であった(Table 2)。治療効果は20例中部分奏効 (partial response : PR) 3例 (15%)、安定 (stable disease : SD) 7例 (35%)、進行 (progressive disease : PD) 10例 (50%)で、奏効率は15%であった(Table 3)。化学療法の中止理由はPD 6例、予定のレジメン終了6例、骨髄抑制のため継続困難2例、肺臓炎併発2例、疲労感1例、気管支炎併発が1例であった(Table 3)。化学療法に伴う毒性のうちGrade3以上は白血球減少3例 (15%)、食欲不振2例 (10%)、悪心1例 (5%)、疲労感2例 (10%)、末梢神経障害1例 (5%)で、気管支炎併発により緊急入院を要した1例を除いては入院を要せず、治療中輸血を要した症例はなかった(Table 4, 5)。G-CSF製剤の投与を要したのは

Table 4. Hematotoxicity of outpatient chemotherapy for advanced lung cancer

毒性	G1	G2	G3	G4
白血球減少	3	5	3	0
Hb減少	11	3	0	0
血小板減少	5	0	0	0
Alb低下	5	0	0	0
肝障害	10	2	0	0

Table 5. Non-hematotoxicity of outpatient chemotherapy for advanced lung cancer

毒性	G1	G2	G3	G4
食欲不振	8	2	2	0
便秘	6	2	0	0
悪心	2	3	1	0
疲労感	13	1	2	0
脱毛	10	2	0	0
末梢神経障害	0	0	1	0
肺臓炎	0	2	0	0

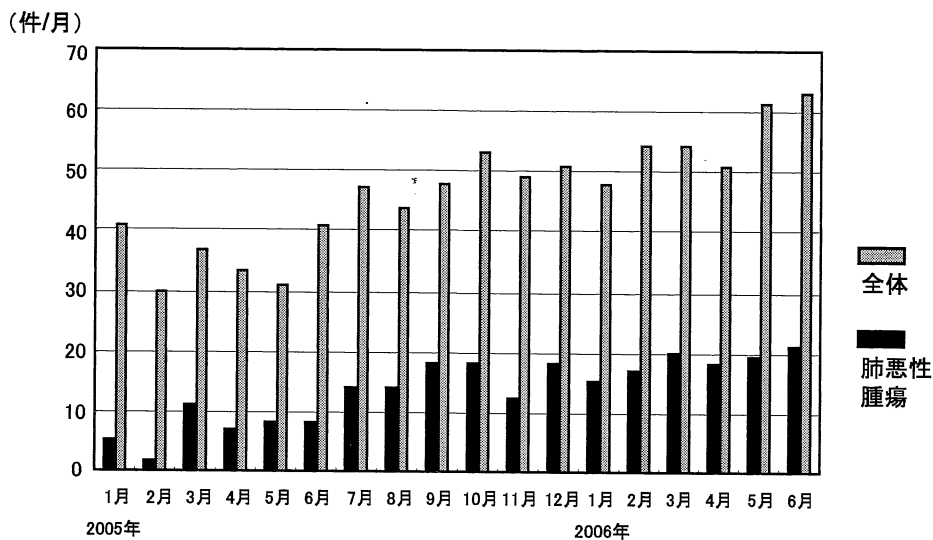


Fig. 2. Moon transitional number of new hospitalization at our department

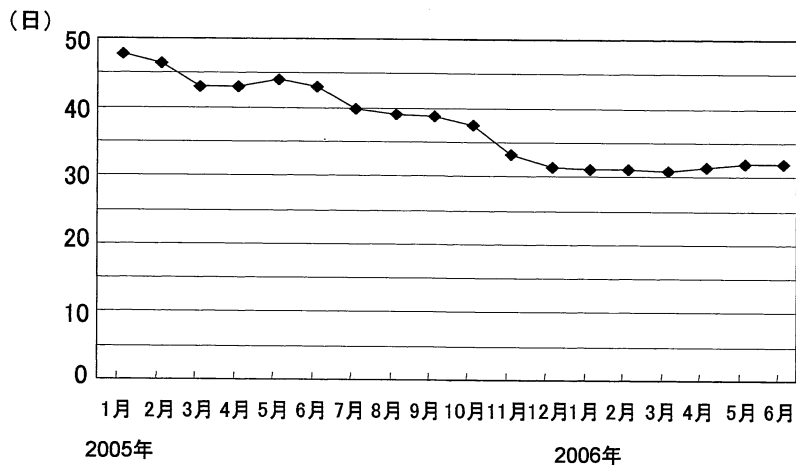


Fig. 3. Average length of hospital stays at our department

3例 (15%)であった。外来化学療法への移行もあってか、平成17年7月以降、在院日数の短縮と入院件数の増加が進み、平均在院日数は呼吸器血液内科全体で平成16年度43.7日から平成17年度35.1日へと短縮化が進み、平成18年6月では30日前後まで低下した(Fig. 2, 3)。

考 察

癌の外来化学療法を考える上で重要な臨床試験は1988年Morらによって報告された外来化学療法と入院化学療法のランダム化比較試験である³⁾。この試験結果

は、外来と入院で有害事象や奏効率、生存期間等のアウトカムに差がなく、患者は外来治療をより希望するというものであった。外来化学療法の目標は、QOLを維持した生存の延長と考えられる。欧米では肺癌の化学療法は外来で施行することは通常化しており、近年わが国でも外来での治療を希望する患者の増加や在院日数減少の必要性等から、外来で化学療法を受ける患者数が増加してきている^{2, 3)}。新規抗癌剤の登場と特に5-HT3受容体拮抗薬による副作用対策また骨髄抑制に対するG-CSF製剤は外来化学療法を後押しした。診療報酬においても外

来患者におけるがん化学療法の重要性が評価され、平成18年改訂以降1日あたり15歳以上では400点、15歳未満では700点の外来化学療法加算の算定が可能になっている。算定にあたっては、①専用の病床を有する治療室を保有していること、②化学療法の経験を有する専任の常勤看護師が当該治療室に勤務していること、③当該化学療法につき専任の常勤薬剤師が勤務していること、④急変時等の緊急時に対応できる体制が整備されていること、の要件を満たす必要があり当院も承認を受けている。

薬剤の側面から考えると、新規抗癌剤を中心に外来化学療法に適した薬剤、治療時間が短い薬剤の登場により癌化学療法の流れが変化してきている。現在のところ、肺癌初回化学療法の標準的治療としてはプラチナ製剤のcisplatin (CDDP)と新規抗癌剤の併用療法となっている⁹⁾。治療や生存期間の延長を第一目標とする治療法ではCDDPを含む化学療法が優先されるが、CDDPは大量輸液が必要で長時間を要するため外来化学療法には適さない。一方、CBDCAは大量輸液の必要もなく副作用も少ないため外来化学療法に適しており、大規模試験においてもCBDCA+PACが決してCDDPベースに劣るものではない¹¹⁾。各レジメンの特性として、術後補助化学療法目的で2例に初回化学療法としてCBDCA+weekly PACを施行した。限られた病期ではあるが術後に同化学療法を行うことによって予後が改善するというエビデンスに基づくものである⁷⁾。またCBDCA+PAC施行後にPAC単剤の維持療法を行うことで、生存は有意な悪化なく副作用が軽減したとの報告や⁹⁾、CDDP+GEM後のGEMの維持療法により生存期間が有意に延長する⁹⁾という新規抗癌剤単剤による維持療法の有効性も証明されていることから、初回治療の中での維持療法として使用した症例もある。患者自身の免疫力やQOLを保ちながら、腫瘍を現時点より進展させない状態、つまり腫瘍の休眠状態(dormant state)を保持するという考えに基づくものである。VNR単剤、GEM単剤は、高齢で比較的PSの悪い症例においてQOLを改善する目的での使用は有効とされている^{10, 11)}。これら薬剤の選択に関しては、現実的には個々の症例に応じて年齢、全身状態、基礎疾患や合併症の有無、治療経過、前治療に用いられた薬剤や毒性のプロフィールなどを考慮して決めている。今回、気管支炎併発により1例で緊急入院を要した3回目のレジメンでCBDCA+weekly PACを施行した症例であるが、6ヶ月以上抗癌治療がなされた後の投与で骨髄機能が低下しており、抗腫瘍効果と宿主の抵抗力のバランスが問題であったと考える。

外来化学療法を実施する場合、医療機関側に必要とさ

れるものは、まず充実した医療チームとスペースである。医師、看護師、薬剤師の養成・教育が不可欠である一方、職員の仕事が専門化しているなかで非定型的な事態にも柔軟に対処することも大切である。また治療中自宅で容態が急変した場合に、入院できるシステムや他の医療機関との連携を備えておく必要がある。当科では基本的に2コース目以降は外来化学療法に移行するようにしているものの、患者の不安感が強い場合には入院で継続する症例もある。不安の理由として、有害事象や副作用に対する不安、病勢進行に対する不安、年齢から来る身体的・精神的不安、緊急時対応への不安、地理的不安などを耳にすることが多く、個々に一つ一つ解決していくプロセスが必要である。他の問題点として患者層の高齢化がある。肺癌の疫学に関して70歳以上の高齢者の相対的増加により高齢者肺癌は確実に増加している¹²⁾。実際我々の経験した20例においても10例(50%)が70歳以上であった。年齢が必ずしも化学療法の適応を妨げる条件ではないが、本人がよく理解できない場合や説明を記憶していないこともあり、家族にもわかりやすく説明し理解してもらうことが重要である。また高齢者はみかけよりも骨髄、肝、腎などの臓器機能の低下があり、その程度に個人差が大きく毒性の予測が困難であることにも留意すべきである。

外来化学療法の効果として、患者の立場からは自宅で過ごすことによるQOLの向上、入院費用等の自己負担額の減少に加え、職場への復帰が可能になることなどが挙げられる。社会の立場からは、在院日数の減少による医療費の削減、患者の職場復帰等による労働生産性の向上などが挙げられる。病床の有効利用という側面からは、一定の病床数でできるだけ多くの患者さんの入院治療を引き受ける上で在院日数の短縮は重要である。在院日数は各医療機関の医療システム、病院体制・理念、医療経済また県民性など多くの因子が背景として係わる。入院長期化の要因としては、医療的要因としてMRSA感染、人工呼吸器などの慢性的疾患によるもの、化学療法・放射線治療など治療の長期化、癌終末期、重篤疾患など疾患の特性によるものなどが、また社会的要因として本人の強い不安、家族の支援体制がない、転院先の確保が困難であったり待機期間が長期に及ぶものなどが挙げられる¹³⁾。在院日数短縮の対応策として、転院先の検討・連携や化学療法においても一定コース終了すれば一時退院など治療計画の見直し、患者・家族への説明・協力、ケースワーカーの整備、クリニカルパスの導入さらにスタッフ全体の改革意識などが挙げられる。実際われわれの病棟でも、外来化学療法導入のみが要因ではないが、入

院でしかできない医療をできるだけ多くの患者に、できるだけ入院待ち期間を短く提供しようという観点から、平均在院日数を1年間で43.7から35.1日へ短縮化してきた。改革するには医療従事者間においては往々に抵抗感を覚えるものであるが、現在の保険医療行政は在院日数短縮化の方向に動いておりできるだけ外来化学療法をすすめるべきと考える。

おわりに

予後不良な進行肺癌患者は、診断また治療開始時からすでに緩和医療の対象として捉えることも現実的な問題であり、終末期に至るまで外来化学療法をも含めた包括的ケアが必要である。日常臨床の中でも、包括的ケアの意識を持って治療成績やQOLの向上を目指した治療法の改善に取り組む姿勢はもちろんのこと、終末期まで一貫した信頼関係を築きながら肺癌診療に向かっていく姿勢を持ちたいものである。

今後、より有用で安全な肺癌に対する外来化学療法を行うためにも、設備及びスタッフの充実とさらなるレジメンの検討が望まれる。またクリニカルパスを用いた肺癌入院化学療法により治療の標準化、在院日数の短縮、チーム医療の確立が期待でき当科においても作成中である。加えて緊急時の対処を中心に、近隣医療機関との連携をより一層深めていくことも重要と考える。

文 献

- Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., Langer, C., Sandler, A., Krock, J., Zhu, J. and Johnson, D.H. : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 346 : 92-98, 2002.
- 岡崎美樹, 片山伸之, 西尾千尋, 藤田史郎, 金城永治, 西村尚志, 池田顕彦, 長谷川幹, 梅田文一 : 進行肺癌に対する外来化学療法. *癌と化学療法* 28 : 1391 - 1395, 2001.
- 小牟田清, 延山誠一, 岩堀幸太, 向内千佳, 甲賀啓介, 近藤純平, 浅井光子, 南 誠剛 : 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.* 42 : 223-231, 2004.
- 日本語訳 JCOG/JSCO 版 : Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE). *Int J Clin Oncol* vol.9 Sup III , 2004.
- Mor, V., Stalker, M. Z., Gralla, R., Scher, H. I., Cimma, C., Park, D., Flaherty, A. M., Kiss, M., Nelson, P., Laliberte, L., Schwartz, R., Marks, P. A. and Oettgen, H. F. : Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients : A random assignment trial. *J. Clin. Epidemiol.* 41 : 771-785, 1988.
- Evidence-based Medicine(EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編 : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年度版. 金原出版, 東京, pp26-28, 2005.
- Strauss, G. M., Herndon, J., Maddaus, M. A., Johnstone, D. W., Johnson, E. A., Watson, D. M., Sugarbaker, D. J., Schilsky, R. L. and Green, M. R. : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage I B non-small cell lung cancer (NSCLC) : report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *proc ASCO #7019*, 2004.
- Belani, C. P., Barstis, J., Perry, M. C., La Rocca, R. V., Nattam, S. R., Rinaldi, D., Clark, R. and Mills, G. M. : Multicenter, randomized trial for stage III B or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and Carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J. Clin. Oncol.* 21 : 2933-2939, 2003.
- Brodowicz, T., Krzakowski, M., Zwitter, M., Tzekova, V., Rodryg, R., Ghilezan, N., Ciuleanu, T., Cucevic, B., Gyurkovits, K., Ulsperger, E., Jassem, J., Grgic, M., Saip, P., Szilasi, M., Wiltschke, C., Wagnerova, M., Oskina, N., Soldatenkova, V., Zielinski, C. and Wenczl, M. : Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : A phase III trial. *Lung Cancer* 52 : 155-163, 2006.
- The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group : Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced NSCLC. *J. Natl. Cancer Inst.* 91 : 66-72, 1999.
- Gredelli, C., Perrone, F., Gallo, C., Cigolari, S., Rossi, A., Piantedosi, F., Barbera, S., Ferrau, F., Piazza, E., Rosetti, F., Clerici, M., Bertetto, O., Robbiati, S. F., Frontini, L., Sacco, C.,

- Castiglione, F., Favaretto, A., Novello, S., Migliorino, M. R., Gasparini, G., Galetta, D., Iaffaioli, R. V. and Gebbia, V. : Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **95** : 362-372, 2003.
- 12) Marugame, T. and Mizuho, S. : Mortality trend of lung cancer in japan 1960-2000. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **33** : 148 - 149, 2003.
- 13) 柳田千尋, 柿沼佳美, 佐藤孝子, 仁神享子, 池嶋峰子, 柳 富子, 大村昌夫, 浜田 勉, 齊藤寿一 : 当院における在院日数短縮化にむけてのワーキンググループ (WG) の取り組み. *社会保険医学雑誌* **43** : 9-13, 2004.