

図1 肺がん地域連携クリティカルパスの流れ

これは、せっかく入院中に形成された患者中心の情報共有が退院とともに切れてしまうことであった。紹介医への退院報告だけでは科の方針のような総論的な部分が伝わりにくく、外来で何度か同じ情報を患者と紹介医に報告する必要性が生じた。この解決のために、平成13年にホームページを用いた病診連携の試みを始めたが、コンテンツ整備がままならずあえなく挫折。そこで、とにかく、外来での検査ごとに紹介医宛てに検査結果や意義、今後の予定などを返書としてしたためていたが、さすがに患者数が増加するとそれもままならなくなった。そこで院内クリティカルパスの院外への延長を計画していた矢先、熊本における連携クリティカルパスの活動報告に接したのだが、このことが当院の地域連携クリティカルパスの素地となった。

地域連携クリティカルパス導入のもう1つの理由は、院内クリティカルパスと同様に大変実際的なものであった。それは外来の多忙化である。在院日数の短縮などから手術説明や化学療法も外来化が図られ、いよいよ濃度が増す外来においては再来患者数を減らすことは至上命題であり、そのためには医療施設間の業務分担以外に方法はない。そのための標準化ツールとして地域連携クリティカルパスが必然的な成り行きとして導入されるに至った。

## (2) 導入の実際

肺がんの予後は患者が外来に紹介された時点でほぼ決定されていると考えられる。したがって、外来で初診患者に接した時から地域連携は開始されるべきであると考え、当院では治療期間を図1のように入院前、入院、術後連携の3つのユニットに分けて、それぞれのユニットで患者中心の情報共有が行えるようにしている。

### 1) 入院前ユニット

まず入院前ユニットでは、初診時におおよその診断や治療方針を記した病状説明

書を渡すが、これに今後、紹介医と連携をとりながら治療を進めたいことを記しており、説明することになっている。またこの際に、肺がんが発見された意義について説明し、肺がんは手術よりも、早期発見が重要な予後因子であることを理解いただく。このことは、将来、患者が大病院指向でなく、本来の連携医療を理解してもらうことに大変役立つ。

次に連携について話をするのは、外来での手術説明の際である。入院期間の短縮化により入院は術前日であることがほとんどであるので、手術説明はすべて外来にて行い、入院後は手術内容の確認を行うことにしている。手術説明は初診時にも簡単に行うが、別に機会を設けて検査結果の説明とともに行うようにしており、午後の外来に30分程を確保している。そして、手術説明書の最後には術後連携について記載してある。

同時に入院後の入院診療計画書（入院クリティカルパス）も手渡すが、計画書の説明書である外来説明書にも術後の連携について記してある。ここでは、紹介医が健診などで患者の家庭医でない場合や、施設入所中の場合も考慮して、連携は押しつけではなくスタイル作りに参加してもらえるように説明している。

以上が、入院前ユニットでの術後連携説明であるが、ここでは、①肺がんが発見されたことの意義、②治療方針等の大切な情報を、急性期病院-患者-連携医のトライアングルで共有しつつ診療を進めて行きたいことを理解してもらうこととしている。

## 2) 入院ユニット

入院後は、まず入院診療計画書（クリティカルパス）が看護師より手渡されて説明がある。夕刻に医師より入院時説明書とともに、計画書の再度の説明と手術説明（内容確認）が行われるが、これらは既に保存された文書に、その後の検査結果などで変更された点などが追記される形で行われる。そして、この時点で連携を確認する。

術後は、術後説明書をお渡しして説明するが、これには病名、施行した手術内容、術後病理結果、病理病期等とともに、術後の一般的な治療方針（化学療法の必要性等）が記載されている。患者の状態と希望を聞いたうえで、退院後の治療・検査計画についてお話しするが、これは地域連携クリティカルパスとその説明書である連携説明書に沿って行う。

まず、連携先の確認を行う。多くの場合は紹介医であるが、紹介医とかかりつけ医が別の場合や、かかりつけ医がない場合も増加している。外来にかかりつけ医を考えてもらっているので、基本的に患者の要望に沿って計画を立てる。

病理病期IBでは内服と点滴による術後化学療法<sup>1,2)</sup>があるが、内服を希望される場合には連携医に定期検査とともにお問い合わせする。病理病期IB以上で点滴による化学療法を行う場合は、初回は入院、2回目から4回目は外来を基本としており、このことを連携医に連絡する。化学療法に関しては、別に薬剤別クリティカルパ

ス、院内レジメン登録による投与方法や副作用の説明用紙があるので、これをもとに説明する。患者の中には抗がん剤についてわざわざインターネットで調べられる場合もあるので、当科では抗がん剤の Drug information をオーダリング端末よりダウンロードできるようにしてあり、DIを全員に渡している。

連携での当院外来への来院は基本的に10回。地域連携クリティカルパスに示すように、CTやMRIといった大きな検査のみに来院してもらうが、連携医にCTやMRIが装備されている場合には、撮影を連携医にお願いすることもある。CTやMRI検査が予後を改善するとの積極的証拠には乏しいが<sup>3-5)</sup>、定位脳照射の導入により脳転移は早期に発見されるとコントロール率は大変良好となった<sup>6)</sup>。このため、当科では脳MRIを術後6~12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月に撮影することとしている。MRIを定期検査化する以前の約8年間には3例の脳転移のみで亡くした症例が認められたが、定期化してから逆に脳転移のみ認めるが、病巣がコントロールできている症例を3例経験している。またMRIの定期検査導入後、脳転移で亡くした症例は経験していない。

血液検査は基本的に連携医にお願いしているが、場合によっては点滴による化学療法中の血液検査を依頼する場合もある。血液マーカーについても連携医用連携説明書に記載してあり、定期的に検査してもらう。

最後に連携の意義について再度話をする。1つは、肺がん手術における発見の意義の再確認である。このことを話すと、高血圧や肺気腫などでかかりつけ医を持つことが多い肺がん患者は、かかりつけ医を連携医に選択する人が多い。

もう1つは、肺がん術後の予後については、専門医による経過観察が必ずしも改善をもたらす証拠はないことである<sup>5)</sup>。ただ、わが国においては欧米のようにコストパフォーマンスだけで検査を決めるわけにもいかないので、かかりつけ医の検査を中心として、当院でも一定の検査(10回/5年)を行うことを確認する。

3つめには、手術を行った施設の責任についてである。患者は「最後まで自分の病気の責任を持って欲しい」という率直な願いを持っている。この願いに対しては、連携での役割分担を明確にしておく必要がある。まず、連携医もそうだが、患者が最も不安に思うのは緊急時の対処だといわれる。当院では緊急時は基本的にはかかりつけ医を通じて、何時でも救命救急センターで対処している。受診方法、電話番号や、どういった症状に気をつけるべきか等についても退院時説明書に記載してある。また、再発が確認された場合には、状態に応じた治療方法を決定して、新たな連携を構築していく。無事再発なく経過する場合は、次第に連携医に観察の中心を移し、予測外のことが生じていないことの確認を行うことが急性期病院の責務であると考えている。手術を行うことのメリットは治癒しうることであるが、デメリットは呼吸機能が喫煙などでもともと良好とはいえない患者の肺を切除したことに伴う病態生理学的な変化である。こうした肺機能の悪化を防ぐためには、禁煙をはじめしばしば合併する肺気腫の管理や、急性炎症・慢性炎症増悪の早期治療、在宅酸素管理を十分に行うことが大切であり、第二がんの早期発見も重要である。こ

うした事項も患者の背景に合わせて連携に盛り込み、かかりつけ医との間で情報共有していくこととしている。

以上を、文書を中心に説明する。患者の多くはそれまでの文書を、ポートフォリオの如くファイルしており、病態の説明や理解に大変役立っている。

### 3) 術後連携ユニット

外来連携は基本的に連携医からの予約制にしている。退院後1カ月の外来予約は入院中に、そして3ヵ月目は当院外来でとるが、それ以後は連携医からFAXによる時間予約をとってもらうこととしている。病院の取り決めで、予約患者は時間帯内で最初に診察することになっており、CT等の検査を即日施行できるようになっているため、患者メリットが高い。

FAX予約ではあらかじめ紹介状が送られてくるので、来院までに大体の状況把握と、来院時の検査が予測される。連携初期には、こちらからの情報発信のみが多かったが、最近では観察中の患者の変化や血液検査の詳細等も知らせてもらえ、連携が進んだことを実感している。勿論、診察ごとに結果は検査結果とともに返書で報告し、次回の観察予定時期を記して紹介を依頼する。

この頃になると、患者の多くはかかりつけ医中心の経過観察にあまり疑問を持たないようになる。そこでこの時期に大切なのは、病期・病態に応じた情報の収集を逃さないように共有することである。例えば、胸膜浸潤があった患者では胸水貯留の危険性が高いので、これに見合う症状と所見を多くとる。患者は通常、問診された事項には大変敏感なので、同様の症状があれば直ちに連携医に訴えてくれるようになる。再発の中でも、特に脳転移と脊椎転移は治療が遅れるとQOLが低下するので気をつけている。また、注意して欲しい症状については退院時説明書や地域連携クリティカルパスに記載してある。また、肺機能のよくない症例では、気管支炎が呼吸困難の原因となりうるので、早期の対処を連携医にお願いし、緊急時の対策を患者にも示している。

無事5年を迎えた患者は、基本的にかかりつけ医での観察となる。検診を必ず受けること、特に中枢型肺がんでの喀痰細胞診や末梢型肺がんでのレントゲン検診やCT検診について説明するが、地域連携クリティカルパスにも記してある。

### 4) 連携の準備

当科では地域連携クリティカルパスの準備にあたって、特別な会合は持たなかった。それは、以前から呼吸器部門の連携事業講演会が存在していたこと、医師会の勉強会などで連携医を知っていたこと、普段の連携にあたって返書で情報共有を図ってきたこと、等による。

しかし、地域連携クリティカルパスをより大きなものに育てるには、検討会は必須であると考えている。現在、当院で開発した肺がん術後地域連携クリティカルパスは、隣接する徳島大学病院でも術後の観察期間や検査内容などをほぼ同じものに



して使用している。観察方法を同様にすることは、連携医の先生方の煩わしさを低減できる。しかし、フィードバックがもたれないと連携の構築が一方向となるため、今後は先行する脳卒中などでのネットワークを参考に、多くの連携医の意見をより取り入れられるよう、地域単位での連携検討会を組織する必要があると考えている。

### (3) 効果と問題点

肺がん術後地域連携クリティカルパスを導入して2年4ヵ月になるが、幸い大きな問題となる例はなく、肺がん術後地域連携クリティカルパスの認容性は高いと考えられる<sup>7)</sup>。現在までに分析されている効果と問題点は次のようである。

#### 1) 適用

地域連携クリティカルパスを導入して1年時点での適用率は53%であった。非適用となった理由は、①他科で慢性疾患治療中(40%)、②術後化学療法(16%)、③早期・進行がんで不適当と判断(16%)と続いていた。このデータからも慢性疾患(特に糖尿病・心疾患)の地域連携化が大切であることがわかるが、当院でも地域連携クリティカルパスの導入を進めているところである。一方、術後化学療法や進行度不適当の症例に関しては、それぞれに対応するクリティカルパスを作成すればよい。化学療法症例では一時連携を延期すること、早期がん・進行がんではそれぞれのクリティカルパスを作成することで問題は解決した。この結果、地域連携クリティカルパス導入2年の時点での適用率は65%となった。

一方、地域連携クリティカルパス導入後、既に手術を終えた外来患者に遡り適用を試みたが、1年の時点での適用率は18%と伸びなかった。これは、初診時から一貫して連携について患者に説明しておくことの重要性を示している。

また、地域連携クリティカルパス導入1年時点で、患者がどうしても連携を希望しない例は8%に認められたが、最近では理由のない場合にはほとんどの患者が連携を選択している。

#### 2) 連携医

連携先はほぼ70%が紹介医であり、紹介医と連携医が変更となる理由は、紹介が健診である場合が多く、次いで単科クリニックであった。連携先は病院(57%)、次いで診療所(41%)であるが、少数ながら介護施設(2%)も含まれている。

#### 3) バリエーション

特に患者の不利益となるバリエーションは認められなかった。導入後2年時点でのバリエーションは適用例の32%に発生した。このうち再発による脱落が50%と半数を占め、次いで高齢などの理由で連携先に観察をお願いしたもの(32%)、他疾患にて

他院治療中（6%）、早期例で連携先のみを受診（6%）、患者が連携医を訪れなかったもの（6%）と、軽微なものがほとんどであった。

#### 4) 外来の変化

地域連携クリティカルパス導入の目的は外来業務の再分配を行い、急性期病院においては再来患者を減じて紹介中心の外来を構築することにある。そこで、外来患者数を導入前・導入後2年の同月で比較してみると、予約患者は17%増加していた。この内、地域連携紹介患者数は5%から17%に増加しており、連携効果が伺われた。一日当たりの患者背景は、紹介に係わる患者の初診・検査再診が31%、外来化学療法が25%と増加がみられ、続いて術後の再来（地域連携クリティカルパスによる紹介に移行する者）16%が微増、院内紹介6%に大きな変化はない。単純な再来は48%から12%に著減していた。このデータから、再来が減少した分を初診診察や術前説明、再発の病状説明・治療などが置き換えているのがみてとれる。これに対応するように、外来では重要な説明の場面が増加しており、感覚的にもハードとなってきている。医師不足で院内での役割分担に限界があるわが国においては、文書管理の効率化とコメディカルとの連携が重要になると考えている。

一方、単純な再来の減少、連携紹介での高額器機検査の増加と外来化学療法の増加により、患者当たりの収益は確実に増加している。

#### 5) 患者のメリット

これが最も重要な項目であるが、まだ十分に立証されているとはいえない。FAX予約によるメリットは先述したとおりで、待ち時間の短縮などから、佐藤<sup>6)</sup>の指摘するように経済効率もよいと考えられる。少なくとも、患者への悪影響は否定的である<sup>7)</sup>。

今後重要と思われるのは、術後地域連携クリティカルパスが切磋琢磨する中で、より良い術後観察方法が普及すること、より良い説明書やリーフレットが作成されて普及することであろう。地域連携クリティカルパスによって、疾病管理が向上し、不幸にして再発してもQOLを落とさずに治療でき、がんが治っても呼吸困難が進行するような患者を減少させることができたら素晴らしい。

### (4) 今後の方向性

肺がん治療において、手術の占める位置は約3割といわれる。残りの7割と再発を含めると8割の患者は、残念ながら治療し得ない。こうした患者に対する治療の標準化と個別化、地域連携クリティカルパスの作成が目下の課題である。死を受容する場所は、患者の思いや家族構成などから自ずと異なってくる。この内、形而下学的な部分を主体にクリティカルパスとして作成を進めているが、未だ完成には至っていない。ホスピスや在宅ケアなどの整備が遅れているわが国の大きな課題で

もあると思う。

## おわりに

肺がん術後地域連携クリティカルパスを導入して2年4ヵ月の経験について、その導入経緯、実際を中心に述べた。認容性や経済効果についての初期研究では概ね良好な結果を得ており、がん領域においても地域連携クリティカルパスは確実に進んで行くと想定される。今後、地域連携クリティカルパス導入により疾病管理が向

### 肺がん術後の経過観察について

徳島 花子 さん

胸部外科部門：住友 正幸

#### 【病気について】

1. 術後病理病期（進行度）は別にお話しします。
2. 術後はかかりつけ医の先生と一緒に診させていただきますので、大体の予定を書いています。

#### 【観察時期】

1. ほは標準的な観察時期を示してありますが、体調などによって多少変更します。
2. 術後1ヶ月頃までの予約は県立中央病院で再診予約を取らせて頂きます。
3. それ以降の外来はかかりつけ医の先生から、患者さんの都合にあわせてFAX予約を取ってもらってください。受診日にCT検査などを済ませて説明し、かかりつけ医の先生にもお返事しますので、受診回数が減らすことができます。
4. 5年を目標に頑張りましょう。
5. 治療内容によっては来院期間の変更をする事もあります。

#### 【緊急時など】

1. 緊急時には、かかりつけ医の先生の判断で、外科外来や救命救急センターに連絡をしてくれますので心配ありません。

#### 【血液検査】

1. 血液検査はかかりつけ医の先生をお願いします。

#### 【喀痰検査】

1. 扁平上皮がん（特に肺門部）の患者さんは年1回の喀痰細胞診を提出します。
2. 喫煙係数の高い方や気管支形成術を施行した患者さんは気管支鏡を予定する事もあります。

#### 【画像検査予定】

1. 胸部レントゲン 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目
2. 胸腹部CT 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目
3. 脳MRI 6-12, 24, 36ヶ月目頃
4. 骨シンチ 骨痛などの症状がある場合に施行します。
5. 脊椎MRI 腰痛や下肢のしびれがある場合に施行します。
6. PET-CT (マーカーを含む) 他の検査で異常の場合に施行します。

上記に拘わらず、症状がある場合は直ちに検査を予定します。かかりつけ医の先生にご相談して予約を取ってもらって下さい。

図2 地域連携クリティカルパス説明（患者用）

上する可能性についての研究と、手術非適応患者に対する地域連携クリティカルパス導入の検討が重要であると思われる。

#### 肺がん術後の経過観察について

##### 【患者さんへの説明】

1. 病理病期（別記）についてはお話ししてあります。
2. 術後はかかりつけ医の先生と一緒に連携して診させて頂きたい旨、説明させて頂きました。

##### 【観察時期】

1. ほぼ標準的な観察時期を示してありますが、病態によって多少の変更を致します。
2. 術後1ヶ月頃の再診予約はこちらで取らせて戴きます。
3. それ以降の再診予約はご面倒ではございますが、FAXにてのご予約賜れましたら、予約時間帯での診察が最初となり、即日CT検査を済ませてお返事申し上げますので、患者さんの再受診が少なくて済みます。
4. 観察期間は一応5年を目標と致します。
5. 再発時などでは病態・治療方法により、直ちに変更致します。
6. 術後化学療法を行う場合は別に報告申し上げます。

##### 【緊急時など】

1. 緊急時・再発時などには何時でも外来・救命救急センターにて対処致します。ご連絡下さい。

##### 【血液検査】

1. 基本的な血液検査はお願いできましたら幸いです。
2. stage IB以上ではUFTを服用することがあります。この場合は1-3ヶ月で血液検査（検血・肝機能・腎機能検査など）をお願い致します。
3. 腫瘍マーカーもお願い出来ましたら幸いです。  
術前陽性のマーカーは報告申し上げます。  
腺がん：CEA, SLX  
扁平上皮がん：CEA, SCC, Cyfra 21-1  
大細胞がん：CEA  
小細胞がん：NSE, pro-GRP, CEA  
を標準とし、陽性なら3-6ヶ月、陰性なら12ヶ月位で検査しています。
4. 血液検査も当院で行った方が良い場合はご連絡下さい。

##### 【喀痰検査】

1. 扁平上皮癌（特に肺門部）の患者さんは年1回の喀痰細胞診を提出します。
2. 高危険群（高度喫煙歴・気管支形成術など）の患者さんは気管支鏡を定期的に予定します。

##### 【画像検査予定】

- |            |  |
|------------|--|
| 1. 胸部レントゲン | 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目 |
| 2. 胸腹部CT   | 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60ヶ月目       |
| 3. 脳MRI    | 6-12, 24, 36ヶ月目頃                       |
| 4. 骨シンチ    | 症状がある場合に施行                             |
| 5. 脊椎MRI   | 症状がある場合に施行                             |
| 6. PET-CT  | (マーカーを含む) 他の検査で異常の場合に施行                |

上記に拘わらず、症状がある場合は何時でもご紹介賜れましたら、可及的すみやかに検査を行い報告申し上げます。

徳島県立中央病院  
胸部外科部門：住友 正幸

図3 地域連携クリティカルパス説明（医療者用）

肺がん患者さんの経過観察予定		☆患者さん用★				
徳島 花子 さん		徳島県立中央病院・外科				
手術日 2007年2月24日		担当：住友 正幸				
項目	退院後2-4週	手術後2-3ヶ月				
	外来予約票をお渡しします。	2007年5月頃				
達成目標	術後障害を乗り越えられる。					
	気胸・無気肺・胸水増加などの合併症がない。					
症状	創痛が少なくなってきました。 坐剤の必要も徐々に少なくなります。		咳嗽が少なくなってきました。 痛みを忘れてよく寝られる様になってきます。			
食事	特に制限はありません。体重が減少した方は元に戻るよう徐々に食事をアップしましょう。					
生活	腹式呼吸の練習しましょう。風邪に気を付けてうがいをお願いします。		術前の状態に戻れる様に徐々に運動を増やしましょう。			
服薬	抗がん剤を服用される方は開始します。		咳や痰などの症状がなければ服薬の必要はありません。			
血液検査	血液検査はかかりつけ医の先生にお願いします。					
レントゲン	受診時には胸部レントゲンを撮影します。					
項目	手術後6ヶ月	手術後1年	手術後1年6ヶ月	手術後2年	手術後2年6ヶ月	手術後3年
	2007年8月頃	2008年2月頃	2008年8月頃	2009年2月頃	2009年8月頃	2010年2月頃
達成目標	術前の生活に近づく。			安定した生活状況。		
	再発がない。			再発がない。		
症状	坂は少し息切れがするかもしれません。			肺気腫がなければ症状は殆どなくなります。		
生活	特に制限はありません。術前の生活リズムに戻ってきましたか？		安定期です。	再発の可能性も少なくなって来ました。安心して生活しましょう。		
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI(～12ヶ月目)	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI(この頃)	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI(この頃)
喀痰細胞診	扁平上皮がん・喫煙の多かった方は提出します。			扁平上皮がん・喫煙の多かった方は提出します。	扁平上皮がん・喫煙の多かった方は提出します。	
項目	手術後4年		手術後5年		それ以降	
	2011年2月頃		2012年2月頃			
達成目標	安定した生活状況。		安定した生活状況。		毎年のがん検診を受ける。	
	再発がない。		再発がない。			
症状	殆ど気になりません。		殆ど気になりません。			
生活	健診を受けましょう。		健診を受けましょう。			
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT		胸部レントゲン 胸腹部CT		腺がんの方は2年毎のCT検診をお勧めします。	
喀痰細胞診	扁平上皮がん・喫煙の多かった方は提出します。		扁平上皮がん・喫煙の多かった方は提出します。		扁平上皮がん・喫煙の多かった方は毎年検査をお勧めします。	
【疼痛(いたみ)】						
術後創痛、肋間神経痛として次の様な痛みや不快感、感覚異常が起こることがあります。						
1) 手術創部に沿う肋骨						
2) 手術を行った肋骨と椎体との間の関節						
3) 手術を行った肋骨と胸骨との間の関節						
4) 手術を行った肋間神経に沿うみぞおちから臍への痛み・不快感						
【咳嗽(せき)】						
術後1-3ヶ月の間、痰を伴わない咳が出ることがあります。痰を伴わない場合はおおむね無害で、気管支断端が粘膜で覆われる頃に消失します。痰が増加するようなら、必ず申し出て下さい。						

図4 地域連携クリティカルパス(患者用)



肺がん患者さんの経過観察予定		☆院内・院外医療者用★	
手術日		徳島 花子 さん	
2007年2月24日		徳島県立中央病院・外科 担当：住友 正幸	
項目	退院後2-4週	手術後2-3ヶ月	
	2007年3月頃		2007年5月頃
達成目標	術後障害を乗り越えられる。 気胸・無気肺・胸水増加など*の合併症がない。		
症状	創痛の減少	咳嗽の消失	
食事	肺気腫などでの体重低下に注意して測定。		
生活	腹式呼吸・うがいの指導	運動の指導	
服薬	stage IB ではUFTを2年間（連携医依頼）		
血液検査	連携医に依頼（UFTの場合は1-3月毎）		
レントゲン	胸部単純レ線	胸部単純レ線	
バリエーション			
*気管支断端瘻（漿液性喀痰の著増）、肺炎（粘調痰）、皮下水腫など			
項目	手術後6ヶ月	手術後1年	手術後1年6ヶ月
	2007年8月頃		2008年2月頃
達成目標	術前の生活に近づく。 再発がない。		
症状	HJ.<3 PS.<2		
生活	術前の生活リズムに戻す。		安定期に入る。
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（～12ヶ月目）	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT
喀痰細胞診	(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600		
バリエーション			
項目	手術後2年	手術後2年6ヶ月	手術後3年
	2009年2月頃		2009年8月頃
達成目標	安定した生活状況。 再発がない。		
症状	HJ.<3 PS.<2, 殆ど症状なし。		
生活			
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（この頃）	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT 脳MRI（この頃）
喀痰細胞診	(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600		(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600
バリエーション			
<p>p2以上では胸水チェック。 n2症例は頸部リンパ節、遠隔転移をチェック。 肺気腫症例では持続的感染による残存肺の荒無化に注意。</p>			

図5 地域連携クリティカルパス（医療者用）-①

肺癌患者さんの経過観察予定			
手術日		徳島 花子 さん 2007年2月24日	☆院内・院外医療者用★ 徳島県立中央病院・外科 担当：住友 正幸
項目	手術後4年	手術後5年	それ以降
	2011年2月頃		
達成目標	安定した生活状況。 再発がない。		毎年のがん検診を受ける。
症状	H.J.<3 P.S.<2, 殆ど症状なし。		
生活	健診を受ける。		
レントゲン	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン 胸腹部CT	胸部レントゲン (毎年) 胸部CT (2年毎)
喀痰細胞診	(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600	(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600	(肺門型) 扁平上皮がん B.I.>600
バリエーション			

図6 地域連携クリティカルパス (医療者用)-②

## 参考文献

- 1) Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med, 350, 1713-21, 2004
- 2) Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 350, 1681-3, 2004
- 3) Virgo KS, McKernan LW, Caputo MC et al : Post-treatment management options for patients with lung cancer. Ann Surg, 222, 700-10, 1995
- 4) Virgo KS, Kaunheim KS, McKernan LW et al : Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment. J Thorac Cardiovasc Surg, 112, 356-63, 1996
- 5) Gilbert S, Reid KR, Lam MY et al : Who should follow up lung cancer patients after operation? Ann Thorac Surg, 69, 1696-1700, 2000
- 6) Jawahar A, Matthew RE, Minagar A et al : Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. J Neurosurg, 100, 842-7, 2004
- 7) 住友正幸, 待田政子, 藤島初子他 : 肺癌術後地域連携クリティカルパス, 日本医療マネジメント学会雑誌, 7 (4), 489-93, 2007
- 8) 佐藤靖郎 : 地域連携におけるクリティカルパスの活用効果と展望. 胃・大腸癌術後地域連携クリティカルパスにおける効果と今後の方向性について, 日本医療マネジメント学会雑誌, 8 (1), 108, 2007

### Ⅲ. 病院と地域緩和ケアネットワーク

#### 2. [豊中市] 地域がん診療連携拠点病院としての 地域緩和医療の取り組み

林 昇甫

(市立豊中病院)

#### はじめに

近年、緩和ケアに対する医療者の認識の高まりとともに、急性期病院におけるがん医療でも緩和ケアの重要性が注目されている。こうした動向は、2002年に「地域がん診療拠点病院」の認定制度がはじまり、緩和医療に関してさまざまな指定要件が科せられたことも大きく寄与すると思われる。そのため、緩和ケアチームなどの院内緩和医療体制の整備に重点が置かれ、拠点病院に限らず多くの急性期病院でこうした緩和ケアチームの存在意義が年々高まってきている。また、2006年2月からは「地域がん診療拠点病院」から「地域がん診療連携拠点病院」へと名称変更がなされ、がん医療連携のさらなる充実が大きな課題となってきた。

緩和医療の充実という観点で、拠点病院には今のところ5つの指定要件が科せられている(2007年現在、以下要約)。

- ①多種職チームによる緩和医療の提供
- ②外来における「退院後患者」の緩和医療の継続体制の確保
- ③かかりつけ医を中心とした地域緩和医療体制の確保
- ④かかりつけ医との共同診療による早期からの緩和医療の導入
- ⑤かかりつけ医との連携による早期からの退院後緩和計画の策定

こうしてみると、前半はおもに院内の入院・外来における緩和医療体制の整備を示すが、後半は「かかりつけ医」との地域医療連携に重点が置かれており、在宅療養への移行を念頭に入れた拠点

病院の病診連携体制の強化が望まれている。こうした現状もあり、2年前より当院緩和ケアチームを中心として始まった地域医療機関との緩和医療連携も、現在は病院として、豊中市の活動として拡がりをみせている。

今回、本稿において当院での地域緩和医療連携について取り組んできた経緯や現在の取り組み、今後の方向性などについて報告する。

#### 当院の緩和医療の現状

当院は大阪府豊能2次医療圏における地域がん診療連携拠点病院(2002年認定)である。同時に、病床数613床、平均在院日数13.4日、病床利用率97.4%(2005年度)の急性期病院でもある。

実質的な緩和ケアチームの活動は2005年からコンサルテーション活動を開始し、現在は年間140件あまりの依頼を受けている。依頼内容をみると、当初「疼痛コントロール」の依頼が全体の76.1%であった。現在は、がん性疼痛管理体制の整備(痛み日記、疼痛管理記録、オピオイド支援システムの導入など)が進み、チームに頼らない治療医自身による積極的な取り組みが浸透しはじめ、55.3%まで減少している。また、緩和ケアチームのtotal painに対する提供体制が整備され、疼痛以外の身体症状や精神的サポートの依頼などが増加し、相対的に疼痛管理の依頼が減少してきたことも1つの要因と分析している。現状として、チームの全職種が一人の患者・家族に関わる機会が増加しており、total painの概念の重要性やチーム医療の必要性を実感することが多い。

さて、こうした依頼症例をアセスメントシートやカルテから検討すると、患者が「家に帰りたい」と願っているケースが全体の、実に66.8%を占めた。依頼症例のうち8割を超える患者が病状の悪化と共に緊急入院を余儀なくされた現状があり、患者自身の気持ちを思えば、当然のことである。

こうした現状の中、十分な症状の改善が得られないまま、長期入院の末に病院で最期を迎える患者は多い。当院の2005年度の年間院内死亡者数は535名であり、このうち、がん患者の死亡者数は317名で全体の59.3%にのぼった。その317名の平均在院日数は29.3日で、全体の平均在院日数13.4日を大きく上回る。ある意味、このデータは急性期病院が終末期患者に対する入院の敷居を高くしている原因の1つとも考えられる。

こうしたデータや院内でのヒアリング調査結果を検討するに、スムーズな在宅移行への弊害は急性期病院におけるほぼ共通の問題点として以下の点などが挙げられる。

①病状悪化で緊急入院した後、繊細かつ迅速な症状緩和の治療が行われていない。

②退院決定後に退院調整を行うため、十分な準備期間がない。

③患者・家族への在宅療養に対する十分な説明がなされていない。

④在宅療養を依頼する在宅医の現状などを十分に把握できていない。

実際には数多くの問題点が院内に偏在していることはいうまでもなく、改善していくうえでの弊害因子を検討するに、医療者の意識や病院の制度的な問題、患者・家族の抱える問題などに大別される。こうした現状の中、緩和ケアチームとして「すべては、患者・家族のために」という想いから、院内で取り組む緩和ケアを在宅療養の場でも同様に、あるいはそれ以上に提供できる体制づくりを目指して、在宅緩和医療や地域連携体制の構築に取り組むこととなった。

## 地域診療所への現状調査：アンケート調査と focused interview

病院として地域連携体制を構築するには何が必要か、その鍵は自身の医療圏における在宅医が抱える現状や当院への希望や不満などを的確に把握することであり、また、何よりも face to face の関係を構築することにある。そこで、2つの手法を用いた現状調査を行った。まず、在宅医に対する包括的な現状把握のためにアンケートを実施し、地域での現状を把握し、そのうえで、そのアンケートをもとに在宅医一人ひとりに対して直接訪問し、在宅療養における問題点を直接話し合った (focused interview)。以下、その結果について述べる。

### ① アンケート調査結果

アンケート調査は、2005年10月と2007年10月の二度にわたって行った。2007年に行ったアンケートは市内約40施設の在宅療養支援に対して行ったが、本結果に関しては現在集計・分析中であり、今後この結果を基に豊中市での地域連携について再度検討を行う予定である。本稿ではこれまでの2年間の地域連携の取り組みの基となる2005年に行った34項目にわたるアンケート結果について報告する。当時は在宅療養支援診療所制度がなかったため、以下の data base と key word をもとに、当時の豊中市内診療所382施設から71施設を抽出し、アンケートを実施した。

(data base)

- ・豊中市医師会医療機関マップ
- ・大阪府医療機関情報システム
- ・WAM NET (病院診療所情報) など

(key word)

- ・訪問診療
- ・ターミナルケア
- ・終末期がん患者への訪問診療
- ・在宅末期医療総合診療申請

図1に主要なアンケート結果を提示する。71施設中有効回答施設数は52施設で、73.2%であった。緩和医療を必要とするがん患者に対する受け入れに関しては、制限付きを含めれば実に48

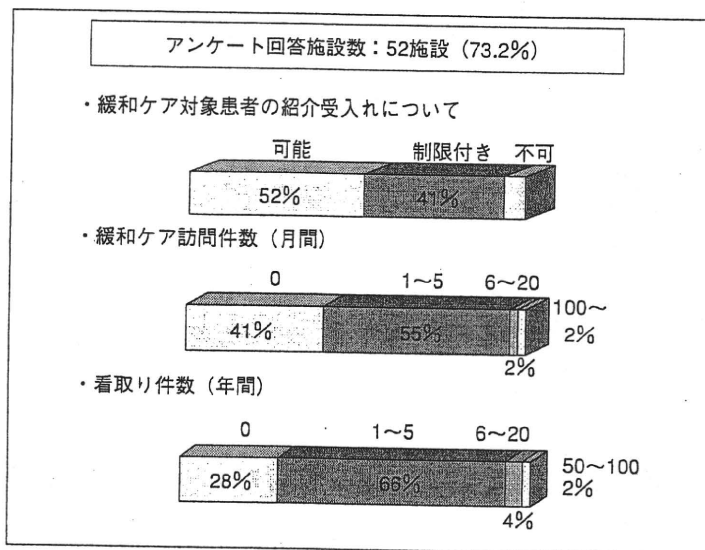


図1 アンケート調査結果

施設 (93%) も認められた。これは当院地域医療室が把握する在宅医の数を大きく上回る結果である。また、月間の緩和ケア対象患者の訪問件数は5件以内が29施設あり、中には1施設で100件あまりをカバーするところもみられた。ところが、この48施設のうち21施設は在宅緩和医療を行っておらず、「診る」意思と「診ている」現実にギャップがある。その理由として、10施設あまりからは「緩和の患者の依頼がないから」という回答が多く認められた。これは、急性期病院側の一部の診療所への偏った紹介によって生み出された現象とも考えられる。また一方では、難病などがん患者以外の月間訪問件数が1施設で100件あまりにのぼる施設もあり、厳しい訪問診療の現状の中では神経と労力を要するがん患者の訪問を簡単には引き受けられないという意見も多く認められた。

また、在宅での看取り件数は概数として200件あまりであり、豊中市でのがん死亡者数が918名(2005年度)であることから、在宅死亡率はおおよそ22%となる。全国平均が8%あまりであることから比較すると、豊中市での看取り率は高い。しかし、病状の悪化で緊急入院し、病院で最期を迎えたケースが当院だけでも31件(入院後3日以内に死亡した症例)認めることより、現実には「看取り率」だけで在宅療養の現状を正しく評

価はできず、今後、看取り率に代わる評価がなされるべきと考える。

## ② focused interview とその内容

次に、以上のアンケート結果をもとに、アンケートに回答いただいた地域診療所のうち、特に当院に対して厳しいご意見をいただいた20施設以上にfocused interviewを実施した。実施にあたっては当院の緩和ケア兼任医師が直接診療所医師に連絡を取り、原則、医療ソーシャルワーカー(MSW)と地域医療室室長の3名で訪問した。訪問時、アンケート結果を報告すると共に、在宅緩和医療の現状や当院との連携に関する問題点、訪問診療の現状などについて多くの意見をいただいた。要した時間は一施設おおよそ1~2時間あまりであった。

以下に、特に多くの診療所医師から頂いた意見を紹介する。

- ・患者本人や家族との信頼関係があつてこそその緩和ケアであるのに、紹介してくる段階が遅すぎる。うちは看取りの専門医じゃないんだが。
- ・在宅療養がどのようなものか、まったく主治医からの説明がないようだ。在宅療養が大事と言っておきながら何も現状を知らないんじゃないか?
- ・紹介状一つで患者を紹介されて、これを本当に病診連携と呼ぶのか? だいたい在宅に必要な情報



が少なすぎる。

・病診連携とっておいて、ただ病院から患者を出すための手段なのではないか？ 患者や家族の立場に立った配慮が欠けている。

・確かに緩和ケアは大事だが、院内でもちゃんとできていないのに、在宅での質をとにかく言われるのは心外。

・緩和ケアが大切というのはわかるが、通常の在宅療養よりも大変なので、今のスタッフでは十分なケアができない可能性がある。

・オピオイドの使用方法で分からなかったりした時に、ちょっと相談に乗れる窓口があればいいのだが。なにせ、一人でさまざまな在宅療養をやっているのだ。

正直、どれをとっても耳の痛い内容ばかりである。アンケートでは知りえない、しかし、どれも無視できない問題点がこの focused interview では見えてくる。

また、特に「緊急時の受け入れ体制が整っていないこそ、本当に病診連携といえる」という意見が圧倒的に多く、この点こそが本当の意味での「双方向の病診連携」のポイントと考えられた。

そこで、こうしたさまざまな問題点を丁寧に一つひとつ解決していくことこそが病診連携の基本的な姿勢と考え、病院と在宅療養を担う地域診療所の先生方が話し合える場として、2006年、「地域緩和医療ネットワーク協議会」を設立した。

## 地域緩和医療ネットワーク協議会の設立

本協議会は豊中市医師会共催のもと、豊中市保健所から後援を受け、豊中市市役所からオブザーバーでの参加で運営している。地域診療所からは延べ数40施設あまりの参加をいただき、現在は近隣病院施設および包括支援センターを含む10あまりの訪問看護ステーションから構成される。当院は地域がん診療連携拠点病院として、当院と地域診療所の連携だけでなく、できるだけ多くの豊中市内の各医療機関や行政が連携できることを目指しており、行政一体型の地域連携が重要と考えている。

先述したアンケートや focused interview の結果を踏まえ、特に以下の点について継続的な課題として取り組んでいるので、具体的な活動内容について報告する。

### 1. 早期からの患者紹介システムの検討

早期からの患者紹介を行うためには、その前提として患者・家族に在宅療養について周知してもらう必要がある。そこで、われわれはがんと診断された時から在宅療養に至るまで利用可能で、母子手帳をイメージした患者記入式の自己管理手帳「がんと手帳」(仮称)を市として発刊することを目指している。12月現在、その試用版を作成し、院内患者に利用してもらったうえで改善し、2008年春に1万部を正式発刊の予定である。

また、退院日程が決定してからの退院調整では限られた在宅準備期間しかないため、患者が緊急入院した後に在宅療養への可能性を可能なかぎり早く検討する「在宅療養チェックシート」の作成を行っている。

### 2. 地域連携クリティカルパスの検討

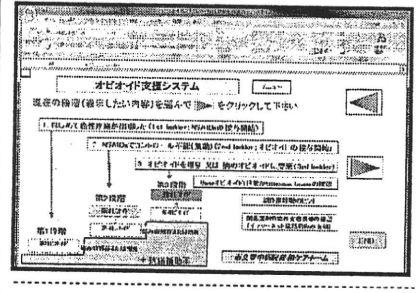
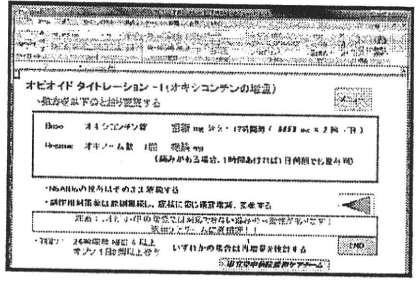
入院時に行ったがん性疼痛の管理が継続して行われるよう、「がん性疼痛コントロール・地域連携クリティカルパス」を作成した。また、がん性疼痛におけるオピオイドの使用に不安を抱く診療所の先生方が多かったため、オピオイド・タイトレーションやローテーションを自動換算できる「オピオイド支援システム」ソフト(図2)を開発し、現在各診療所40施設あまりに配布している。今後は、地域診療所とのがん治療連携として5大がんの地域連携パスについても検討を行っていく予定である。

### 3. 退院前ケアカンファレンスの開催

当院では主治医、病棟看護師、緩和ケアチームと地域診療所や訪問看護師が共に出席し、そこに患者・家族も参加した退院前ケアカンファレンスを行っている。この取り組みは、実際に病院職員と在宅療養を担う医療者が直接 face to face の関係を築くよい機会と捉えている。また、実際に患者・家族がカンファレンスに参加することは患者・家族自身の安心の確保にもつながるものと期待している。

しかし、当院は現在年間350名あまりのがん患

〈医療用麻薬（オピオイド）の自動換算ソフト〉

**目的**

がん治療医・在宅医の疼痛管理レベルの向上

**概要**

- ・WHOの使用基準を遵守
- ・適切なオピオイドの増量・変更・バリア設定
- ・最新情報の取得

**院内・院外への導入**

**院内**      イン트라ネットへの配備  
全端末パソコンより利用可能  
外来・病棟での利用

**院外**      地域在宅医へのソフト配布  
地域連携バスと連動  
院内緩和ケアチームと連携

図2 オピオイド支援システム

者を看取っている。仮にその患者がすべて在宅療養へ移行し、すべてにカンファレンスを行うと仮定した場合、退院前ケアカンファレンスを連日行うことになり、現実的ではない。残念ながら、必要と思われる症例に関してのみ実施することが今のところ現実的である。

4. 緩和ケアホットラインの設置

地域診療所の医師からの意見で、特にがん性疼痛を含めた身体的苦痛への対応に困った際に「ちょっと聞ければ」という意見が比較的多く聞かれた。そこで院外の医師が直接相談などを行える「緩和ケアホットライン」という携帯端末を設置した。日常の在宅療養におけるサポート体制の一貫である。

また、先述した「地域連携バス」やそれに連動する「オピオイド支援システム」においてある一定の病状やオピオイド処方量に達した場合にホットラインを利用するよう促すシステムが組み込まれており、リアルタイムで、かつ双方向での共同診療（図3）の一端を担えればと期待している。

5. 地域医療機関との病診連携体制

focused interview で最も多かった意見に、病状悪化時の緊急収容が挙げられる。いかにシームレスな病院から在宅への移行が可能となっても、立

場、自院が急性期病院という位置づけにあっても、それまで治療を行ってきた病院が急変時に収容しないということは患者・家族や在宅医の理解を得るには難しいものと考える。

また、在宅現場において緊急入院の依頼を断られた在宅医の患者家族からの信頼が著しく損なわれる現実があることを認識しなければならない。病院側が病診連携を謳うのなら、患者・家族の気持ちや診療所の急変時の対応への最大限の配慮も必要である。

そこで当院では、より現実的な手法として、登録医制度における解放病床の活用を提唱している。当院は、市内300以上の登録医を有し、市内における在宅療養支援診療所40施設あまりのうち、95%以上が当院の登録医でもある。解放病床は1日あたり5床確保しており、また、幸いにも24時間救急外来が実質稼働している。こうした状況において、登録医としての解放病床の活用が最も現実的な受け入れ体制に寄与する現行制度であると考えている。

6. 地域での緩和医療レベルの向上

2008度より実施するため、現在準備中の企画として、地域医療機関への出張講義を検討している。これは、先に制定された国のがん対策基本計

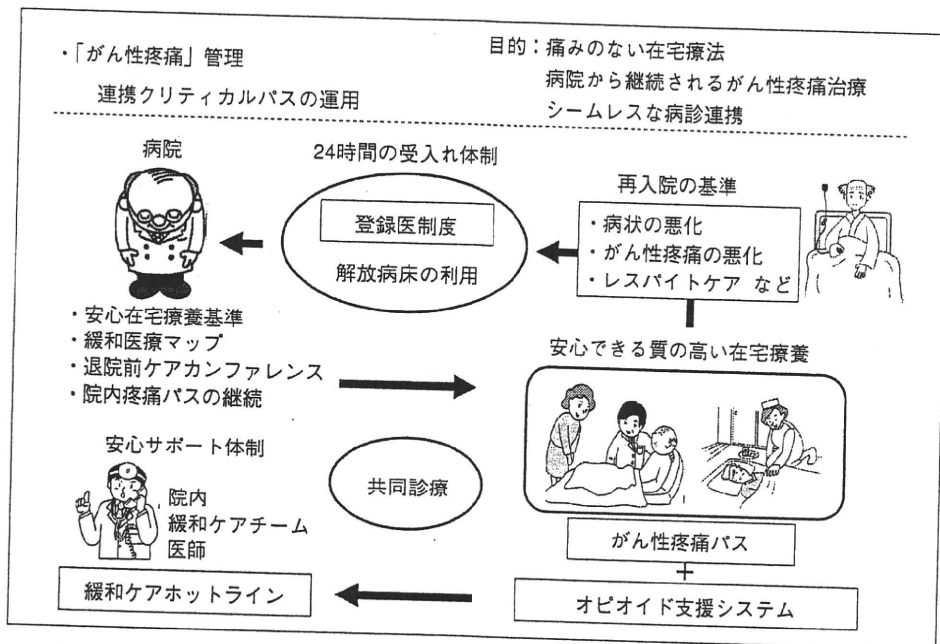


図3 地域緩和医療ネットワーク構想

画における緩和医療教育活動の一貫でもあり、拠点病院としての責務と考えている。座学としての講義・講演活動は現在も行っているが、今後、院内勉強会では既に導入している small group discussion といった体験型学習方式を取り入れて、学習効果の向上を図る。また、大阪府で今後行われる緩和医療研修事業とも連携し、2次医療圏での緩和医療の知識・技術の向上に努めていく予定である。

上述のさまざまな課題に対して、現在までの状況を報告した。いずれの課題についても今後、継続して取り組んでいく必要があり、地域連携の構築に終わりはしない。

## おわりに

この2年間、地域との医療連携を模索し、病院としてやるべきことを行ってきた。今回、そこで見えてきたことや、行ってきたことなどについて

報告してきたが、その中で一貫して基本としてきたことは地域との“face to face”の関係の構築である。そのうえで、地域診療所や訪問看護ステーションなどの医療現場の声を聞き、現状や問題点を把握することに努めるべきである。

拠点病院の指定要件には2次医療圏における地域連携体制を整えることが盛り込まれており、今後多くの地域で医療連携図を描くことがなされるだろうと予想される。ただ、その取り組みが現場の意向に配慮しないトップダウン方式での取り組みにならないように願っている。

地域との連携図は現場での信頼関係が前提で成り立つものであり、2次医療圏における地域性を的確に把握し反映させた体制でないかぎり、本当に「患者・家族に安心を届けることのできる地域連携体制」は成しえない。誰のための地域連携か、この当たり前の基本的な姿勢を決して忘れることなく、今後もわれわれは地域における緩和医療体制の構築に臨む。

# S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial



Wasaburo Koizumi, Hiroyuki Narahara, Takuo Hara, Akinori Takagane, Toshikazu Akiya, Masakazu Takagi, Kosei Miyashita, Takashi Nishizaki, Osamu Kobayashi, Wataru Takiyama, Yasushi Toh, Takashi Nagaie, Seiichi Takagi, Yoshitaka Yamamura, Kimihiko Yanaoka, Hiroyuki Orita, Masahiro Takeuchi

## Summary

**Background** Phase I/II clinical trials of S-1 plus cisplatin for advanced gastric cancer have yielded good responses and the treatment was well tolerated. In this S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the Treatment for Stomach cancer (SPIRITS) trial, we aimed to verify that overall survival was better in patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin than with S-1 alone.

**Methods** In this phase III trial, chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer were enrolled between March 26, 2002, and Nov 30, 2004, at 38 centres in Japan, and randomly assigned to S-1 plus cisplatin or S-1 alone. In patients assigned to S-1 plus cisplatin, S-1 (40–60 mg depending on patient's body surface area) was given orally, twice daily for 3 consecutive weeks, and 60 mg/m<sup>2</sup> cisplatin was given intravenously on day 8, followed by a 2-week rest period, within a 5-week cycle. Those assigned to S-1 alone received the same dose of S-1 twice daily for 4 consecutive weeks, followed by a 2-week rest period, within a 6-week cycle. The primary endpoint was overall survival. Secondary endpoints were progression-free survival, proportions of responders, and safety. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00150670.

**Findings** 305 patients were enrolled; seven patients were ineligible or withdrew consent, therefore, 148 patients were assigned to S-1 plus cisplatin and 150 patients were assigned to S-1 alone. Median overall survival was significantly longer in patients assigned to S-1 plus cisplatin (13.0 months [IQR 7.6–21.9]) than in those assigned to S-1 alone (11.0 months [5.6–19.8]; hazard ratio for death, 0.77; 95% CI 0.61–0.98; *p*=0.04). Progression-free survival was significantly longer in patients assigned to S-1 plus cisplatin than in those assigned to S-1 alone (median progression-free survival 6.0 months [3.3–12.9] vs 4.0 months [2.1–6.8]; *p*<0.0001). Additionally, of 87 patients assigned S-1 plus cisplatin who had target tumours, one patient had a complete response and 46 patients had partial responses, ie, a total of 54% (range 43–65). Of 106 patients assigned S-1 alone who had target tumours, one patient had a complete response and 32 had partial responses, ie, a total of 31% (23–41). We recorded more grade 3 or 4 adverse events including leucopenia, neutropenia, anaemia, nausea, and anorexia, in the group assigned to S-1 plus cisplatin than in the group assigned to S-1 alone. There were no treatment-related deaths in either group.

**Interpretation** S-1 plus cisplatin holds promise of becoming a standard first-line treatment for patients with advanced gastric cancer.

## Introduction

Gastric cancer is more prevalent in east Asia, eastern Europe, and central and south America than in other countries. Worldwide, gastric cancer ranks second in all causes of death from cancer, with about 700 000 confirmed deaths annually.<sup>1,2</sup> In Japan, this cancer is one of the most frequent causes of death from cancer, despite dramatic advances in diagnosis and treatment.<sup>3</sup> Outcomes are extremely poor in patients with unresectable gastric cancer, with the median survival ranging from 3 months to 5 months with the best supportive care.<sup>4–6</sup>

Randomised controlled trials of various treatment regimens have produced disappointing findings in patients with advanced gastric cancer, with survival of only 6–11 months. Median survival has gradually improved, but is still less than 1 year,<sup>7–15</sup> and standard treatment remains a matter of debate.

S-1 (Taiho Pharmaceutical Company, Tokyo, Japan) is an oral anticancer drug that combines tegafur, a prodrug of

fluorouracil, with 5-chloro-2,4-dihydropyrimidine (CDHP), and potassium oxonate in a molar ratio of 1:0.4:1. CDHP reversibly antagonises the activity of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), the rate-limiting enzyme for the degradation of fluorouracil. Therefore, high concentrations of fluorouracil in serum and tumours are maintained for prolonged periods. Potassium oxonate blocks the phosphorylation of fluorouracil in the gastrointestinal tract, decreasing gastrointestinal toxic effects, the largest dose-limiting toxicity of fluorouracil.<sup>16</sup>

Phase II studies of S-1 have noted responses of 44–54% in patients with advanced gastric cancer,<sup>17–19</sup> and in Japan, S-1 is mainly used as first-line treatment for this type of cancer. Cisplatin is an important chemotherapeutic drug in the treatment of advanced gastric cancer. We have previously undertaken a phase I/II study<sup>20</sup> of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer, and obtained a response of 76%, median overall survival of 383 days (IQR 222–673), and tolerable toxicity.

Published Online  
February 18, 2008  
DOI:10.1016/S1470-2045(08)70035-4

Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Japan (W Koizumi MD); Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan (H Narahara MD); Kouseiren Takaoka Hospital, Takaoka, Japan (T Hara MD); Iwate Medical University, Morioka, Japan (A Takagane MD); Gunma Prefectural Cancer Centre, Ota, Japan (T Akiya MD); Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan (M Takagi MD); National Hospital Organization Nagasaki Medical Centre, Omura, Japan (K Miyashita MD); Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama, Japan (T Nishizaki MD); Kanagawa Cancer Centre, Yokohama, Japan (O Kobayashi MD); Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima, Japan (W Takiyama MD); National Kyushu Cancer Centre, Fukuoka, Japan (Y Toh MD); Aso Iizuka Hospital, Iizuka, Japan (T Nagaie MD); Kanagawa Cancer Centre, Yokohama, Japan (S Takagi MD); Aichi Cancer Centre Hospital, Nagoya, Japan (Y Yamamura MD); Wakayama Medical University, Wakayama, Japan (K Yanaoka MD); Saga Prefectural Hospital Koseikan, Saga, Japan (H Orita MD); and Kitasato University, Tokyo, Japan (M Takeuchi ScD)

Correspondence to:  
Dr Wasaburo Koizumi,  
Department of Internal  
Medicine, Kitasato University  
School of Medicine, Sagami-hara,  
Japan  
koizumi@med.kitasato-u.ac.jp

In this S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the treatment for Stomach cancer (SPIRITS) trial, we aimed to verify that overall survival was better in patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin than with S-1 alone. The primary endpoint was overall survival. Secondary endpoints included progression-free survival, proportions of responders, and safety. Although S-1 is not considered a standard chemotherapy in western countries, our goal was to attempt to help establish a standard regimen for the chemotherapy of this cancer.

**Methods**

**Patients and procedures**

Between March 26, 2002, and Nov 30, 2004, 305 patients were enrolled at 38 centres in Japan. Patients were eligible if they had histologically confirmed adenocarcinoma of the stomach that was unresectable or recurrent and if they had not had previous adjuvant chemotherapy 1 month before randomisation. Patients had to be aged 20–74 years. Other eligibility criteria were: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2; adequate organ function; and an expected survival of at least 3 months. Written informed consent was obtained from all patients. Stage classification and the assessment of resected specimens were done in accordance with the guidelines of the Japanese Gastric Cancer Association.<sup>21</sup>

Patients were randomly assigned to receive treatment with S-1 plus cisplatin or S-1 alone. Randomisation was done centrally by computer (BellSystem24, Tokyo, Japan). The minimisation by use of biased coin method was applied to the trial to obtain a good balance between treatment groups in terms of stratified factors, ie, ECOG performance status, whether disease was unresectable or recurrent, the clinical centre, and whether postoperative adjuvant chemotherapy had been received. Unique random

sequence which had been generated before the trial by an independent statistician was sequentially applied to each patient allocation by use of the biased coin method.

In patients assigned to receive S-1 plus cisplatin, S-1 was given orally twice daily for the first 3 weeks of a 5-week cycle. Dose of S-1 administered each time was calculated according to the patient's body surface area as follows: less than 1.25 m<sup>2</sup>, 40 mg; 1.25–1.5 m<sup>2</sup>, 50 mg; and greater than 1.5 m<sup>2</sup>, 60 mg. Cisplatin was given as an intravenous infusion of 60 mg/m<sup>2</sup> on day 8 of each cycle. In patients assigned to receive S-1 alone, S-1 was given orally twice daily for the first 4 weeks of a 6-week cycle. Dose of S-1 was decided according to the patient's body surface area in the same way as for the other group. Treatment for both groups was continued until one of the following occurred: progressive disease, unacceptable toxicity, withdrawal of consent by the patient, or termination of treatment by the attending physician. Relative dose intensities were calculated. Patients had follow-up assessments at the time of tumour measurement.

The study was approved by the institutional review board at each participating centre. For the duration of the study, an independent data-monitoring committee monitored safety. The study was undertaken in accordance with the Helsinki declaration and Japanese Good Clinical Practice Guidelines.

**Statistical analysis**

The primary endpoint was overall survival, defined as time from date of randomisation to date of death from any cause. Secondary endpoints were: progression-free survival, overall response rates, and safety. Progression-free survival was defined as time from date of randomisation to date of progressive disease or death from any cause. If second-line treatment was started without progressive disease (ie, due to adverse events), patients were censored. Tumours were measured every 2 months by principal investigators at each participating centre until onset of progressive disease. All images (CT, MRI, or chest radiography) were assessed by an extramural review committee according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) criteria.<sup>22</sup> Adverse events were graded according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; version 2.0).

We used the Kaplan-Meier method to calculate survival curves, and the log-rank test to make treatment comparisons. In phase II studies of S-1 treatment in patients with advanced gastric cancer who had not received previous chemotherapy, median survival was 244 days. In phase I/II studies of S-1 combined with cisplatin, median survival was 383 days (IQR 222–673). On the basis of these findings, we assumed median survival would be 12 months in the S-1 plus cisplatin group and 8 months in the S-1 group, with a hazard ratio (HR) of 0.67. We estimated that 284 patients (254 events) would be needed to detect, at a power of 90%, differences in survival on completion of follow-up between the S-1 and cisplatin

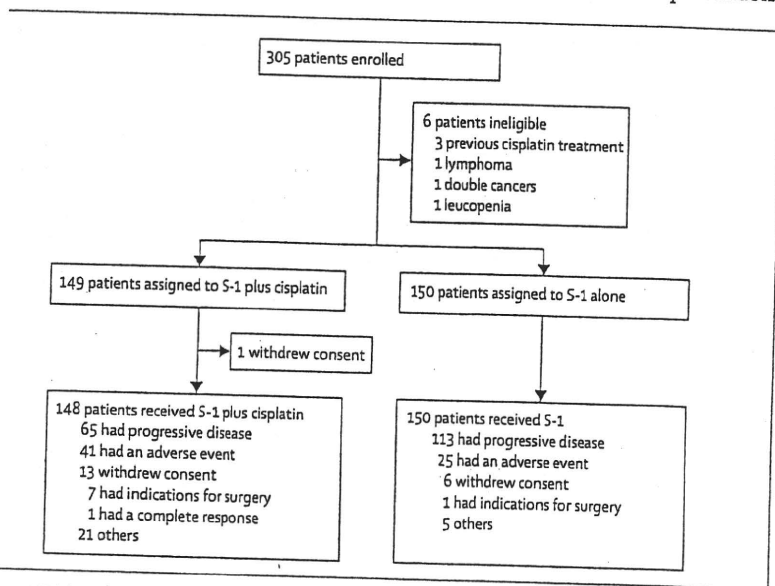


Figure 1: Trial profile



	S-1 plus cisplatin (n=148)	S-1 (n=150)
<b>Sex</b>		
Men	108 (73)	116 (77)
Women	40 (27)	34 (23)
<b>Age, years</b>		
Median	62	62
Range	33-74	28-74
<b>ECOG performance status</b>		
0	106 (72)	106 (71)
1	38 (26)	39 (26)
2	4 (3)	5 (3)
<b>Body surface area, m<sup>2</sup></b>		
<1.25	6 (4)	4 (3)
1.25-1.50	63 (43)	63 (42)
>1.50	79 (53)	83 (55)
<b>Initial/actual dose, mg/m<sup>2</sup> twice daily</b>		
Median	36.1	36.0
Range	31.7-39.8	28.8-39.9
<b>Previous adjuvant chemotherapy</b>		
No	138 (93)	142 (95)
Yes	10 (7)	8 (5)
<b>Disease status</b>		
Unresectable	118 (80)	119 (79)
Recurrent	30 (20)	31 (21)
<b>Histology</b>		
Diffuse type	103 (70)	89 (59)
Intestinal type	45 (30)	60 (40)
Other not specified	0	1 (0.7)
<b>Primary tumour</b>		
No	53 (36)	58 (39)
Yes	95 (64)	92 (61)
<b>Number of organs involved</b>		
1	41 (28)	39 (26)
2	36 (24)	54 (36)
>2	71 (48)	57 (38)
<b>Metastatic site</b>		
Lymph node	84 (57)	103 (69)
Abdominal	81 (55)	99 (66)
Cervical	16 (11)	15 (10)
Mediastinum	2 (1)	3 (2)
Liver	53 (36)	55 (37)
Peritoneal	51 (34)	36 (24)
Lung	7 (5)	5 (3)
Bone	3 (2)	4 (3)
Adrenal	3 (2)	2 (1)

Percentages might not add up to 100% due to rounding.

**Table 1: Characteristics of patients**

group and the S-1 group at the 0.05 level (with two-sided, unstratified, log-rank tests). We set the target number of registered patients at 300, which allowed for factors such as ineligibility. HRs and 95% CIs for survival in subgroups of patients were ascertained by use of multiple individual

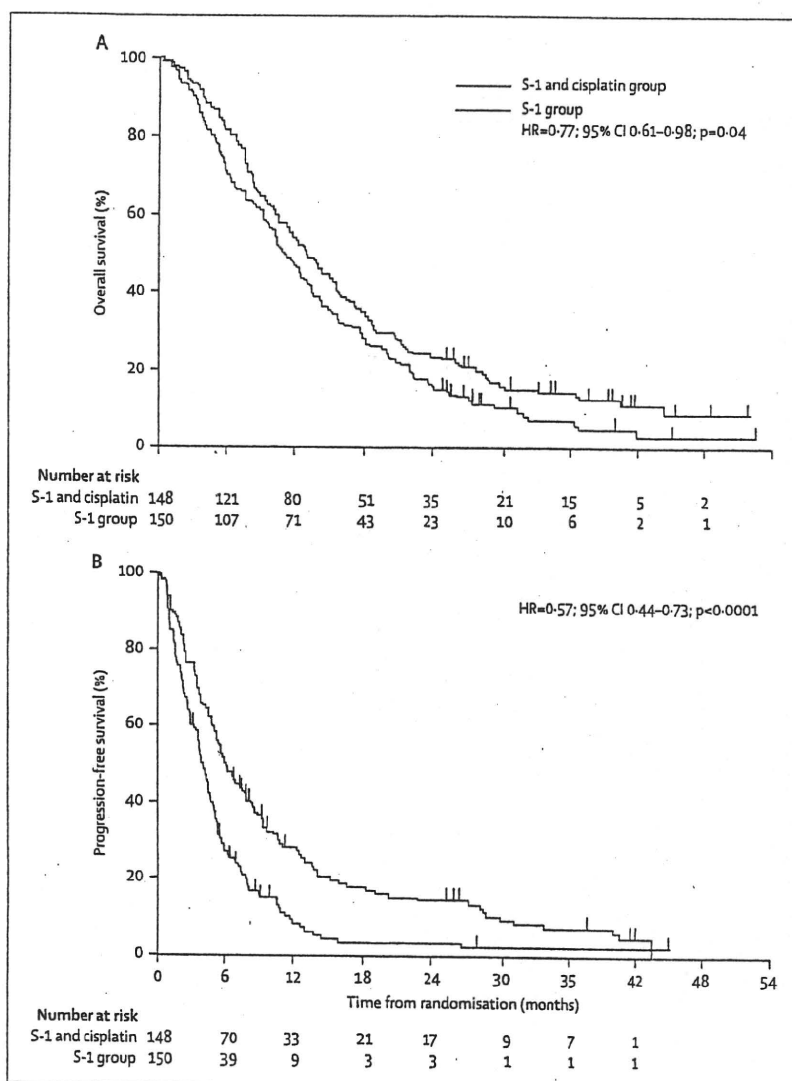


Figure 2: Kaplan-Meier curves (A) Overall survival. (B) Progression-free survival.

Cox models, which tested each factor for an interaction with the treatment effect separately. No interim analysis was done. Analysis was by intention to treat. Data analysis was done by use of SAS (version 9.0).

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00150670.

#### Role of the funding source

The funding source had no role in the study design, data collection, data analysis, or interpretation. All authors had access to all of the data. WK had final responsibility for the decision to submit for publication.

#### Results

153 patients were assigned to treatment with S-1 plus cisplatin and 152 patients were assigned to S-1 alone. In those assigned S-1 plus cisplatin, four patients were