

Table 3 Factors associated with knowledge and beliefs about palliative care, and sense of security by multivariate analysis

	Age (years)			Sex		Pain	Care evaluation score (total)			Trend P
	<59	60–74	75+	Male	Female	Pain score	<50	50–79	80+	
Knowledge about opioids										
Opioids can relieve most pain caused by cancer (<i>n</i> =743)	1	1.1 0.7–1.6	0.9 0.6–1.5	1	0.6* 0.4–0.8	1.1 0.6–2.0	1	1.1 0.7–1.7	2.3* 1.4–3.7	<i>P</i> <0.001
Opioids are addictive and/or shorten life (<i>n</i> =718)	1	1.8 1.1–2.7	2.4* 1.4–4.0	1	0.7* 0.5–0.9	1.3 0.7–2.2	1	0.6 0.4–1.0	0.6* 0.4–0.9	<i>P</i> =0.04
Beliefs about palliative care										
Palliative care relieves pain and distress (<i>n</i> =753)	1	0.9 0.6–1.4	1.1 0.6–1.9	1	1.2 0.8–1.7	0.9 0.5–1.5	1	1.4 0.9–2.3	2.4* 1.5–4.0	<i>P</i> <0.001
Palliative care is provided along with chemotherapy and/or radiation therapy (<i>n</i> =742)	1	1.0 0.7–1.5	1.4 0.9–2.2	1	0.9 0.7–1.3	0.8 0.5–1.3	1	1.1 0.7–1.6	1.4 0.9–2.2	<i>P</i> =0.11
Palliative care is only for terminal patients (<i>n</i> =727)	1	1.2 0.8–1.7	1.4 0.9–2.2	1	0.9 0.7–1.3	0.9 0.9–1.5	1	0.8 0.5–1.2	0.8 0.5–1.2	<i>P</i> =0.39
Concerns about receiving care at home										
Pain can be alleviated as effectively through home-visit services as it can at the hospital (<i>n</i> =748)	1	1.1 0.7–1.6	1.2 0.7–1.9	1	0.8 0.5–1.0	0.6 0.3–1.0	1	0.8 0.5–1.3	1.7* 1.1–2.6	<i>P</i> =0.002
Home-visit services cannot respond to sudden changes in a patient's condition (<i>n</i> =744)	1	2.1* 1.4–3.0	1.8* 1.1–2.8	1	1.0 0.8–1.4	0.9 0.5–1.5	1	1.1 0.7–1.8	0.7 0.5–1.1	<i>P</i> =0.07
It is hard to find home-visiting physicians (<i>n</i> =742)	1	1.2 0.8–1.7	0.9 0.6–1.3	1	1.0 0.8–1.4	1.0 0.6–1.6	1	1.1 0.7–1.6	0.8 0.5–1.3	<i>P</i> =0.22
Being taken care of at home puts a burden on the family (<i>n</i> =748)	1	0.9 0.6–1.4	0.9 0.6–1.5	1	1.1 0.8–1.6	1.5 0.8–2.7	1	1.2 0.7–1.9	1.1 0.7–1.7	<i>P</i> =0.92
Sense of security score (<i>n</i>=833)	–	+1.5* 0.6, 2.3	+2.4* 1.3, 3.4	–	–0.8* –1.5, –0.1	–1.8* –2.9, –0.7	–	+0.9* –0.1, 1.8	+4.4* 3.4, 5.3	<i>P</i><0.001

Values in the table indicate odds ratios and 95% confidence interval. Multiple logistic regression analysis for knowledge about opioids and beliefs about palliative care indicates adjusted odds ratio and *P* value; multiple linear regression analysis for sense of security score indicates adjusted difference in score; all models include age (<60, 60–74, 75+; <60 as reference category), sex (male as reference category), region of residence, family living with participant, physical activity status, current medical status, average pain score in previous 24 h, and care evaluation score (<50, 50–79, 80+; <50 as reference category)

**p*<0.05

Second, this study revealed that about half of the patients believed that palliative care is only for terminally ill patients, while similar percentages of the patients believed that palliative care is provided along with chemotherapy and/or radiotherapy. The findings are consistent with previous studies that revealed a negative image of palliative care among both patients and healthcare professionals [8–11]. In Japan, a strong policy change from end-of-life care to “early” palliative care resulting in the involvement of palliative care teams was significantly associated with patient- and family-perceived appropriate referrals to specialized palliative care services [12, 28]. These findings suggest that along with ongoing efforts of disseminating palliative care teams not only for terminally ill patients but also those with intense symptoms and suffering irrespective

of disease stages, providing information about the emerging concept of palliative care to patients themselves is another area to be improved to maximize palliative care use for enhancing patients' quality of life

Third, this study revealed a high level of concern among advanced cancer patients about receiving homecare. The concerns most commonly reported included family burden, being unable to adequately respond to sudden changes in out-of-hours care, and availability of family physicians visiting the home. These figures are very close to data provided by the Ministry of Health, Labour, and Welfare, whereby the most common difficulties with homecare surround concerns about the burden to the family and sudden changes in physical conditions [15], and this is also consistent with Western studies which identified that

Table 4 Associations between the levels of feeling secure and knowledge about opioids, beliefs about palliative care, and concerns about homecare

		Number	Mean ± S.D.	P value
Knowledge about opioids				
Opioids can relieve most pain caused by cancer	Yes	545	27.9±6.5	<0.001
	No	198	25.8±5.9	
Opioids are addictive and/or shorten life	Yes	202	27.2±5.8	0.857
	No	516	27.3±6.9	
Beliefs about palliative care				
Palliative care relieves pain and distress	Yes	570	28.3±8.0	<0.001
	No	183	25.6±6.1	
Palliative care is provided along with chemotherapy and/or radiation therapy	Yes	474	28.1±6.5	<0.001
	No	268	25.9±6.1	
Palliative care is only for terminal patients	Yes	377	27.3±6.4	0.684
	No	350	27.2±6.4	
Concerns about receiving care at home				
Pain can be alleviated as effectively through home-visit services as it can at the hospital	Yes	286	29.3±5.7	<0.001
	No	462	26.1±6.4	
Home-visit services cannot respond to sudden changes in a patient's condition	Yes	452	27.1±6.4	0.026
	No	292	27.9±6.1	
It is hard to find home-visiting physicians	Yes	419	27.2±6.5	0.193
	No	323	27.7±6.1	
Being taken care of at home puts a burden on the family	Yes	557	27.1±6.8	0.027
	No	191	28.1±5.7	

concern about burden is a major factor affecting a cancer patient's decision regarding homecare [18, 29, 30]. The family burden is one of the most relevant issues in this population, and this includes the patient-perceived burden and actual family burden in caregiving. Multiple studies have indicated that the patient-perceived burden has one of the largest impacts on suffering in terminally ill cancer patients, even if family members do not report an actual caregiving burden [31, 32]. These findings indicate that clinicians should alleviate patient concerns about burden when they receive homecare through the provision of psychological support for patients themselves, as well as arranging regional resources to reduce the actual family burden.

Another important finding of this study was clarification of the levels of a sense of security and the significant association between the sense of security and patients' knowledge, beliefs, and concerns. To our best knowledge, this is the first reported study to demonstrate the significant association between the sense of security and patients' knowledge, beliefs, and concerns. This finding suggests that a sense of security is shaped at least partly by knowledge and beliefs, and providing appropriate information could be of marked importance to enhance patients' sense of security.

Despite the strengths of this study, including obtaining a relatively large number of patients from multiple regions of Japan and regional representative sampling, there are some limitations. First, it was a cross-sectional study, and, thus,

the observed associations among variables might not be causal. Second, the response rate was moderate and no data were collected from the non-respondents. This could be a potential selection bias which may distort the study results. Third, unmeasured confounding factors, such as educational levels and family forms, could have distorted the study results, although adjustment was made for the confounders measured in the multivariate analyses. Finally, patients' knowledge, beliefs, and concerns are inevitably influenced by the social and cultural views in the societies they live in.

In conclusion, advanced cancer patients frequently had incorrect knowledge about opioids, a belief that palliative care is only for terminally ill patients, and concerns about homecare, especially the family burden and responses to sudden changes. The knowledge, beliefs, and concerns were significantly associated with the sense of security levels regarding receiving cancer care in the region. Providing appropriate information about the safety of opioids, availability of palliative care during the entire course of a disease, and realistic information about homecare is of marked importance to achieve the optimal quality of life for cancer patients.

Acknowledgments We gratefully thank all staff of the participating institutions. This study was funded by the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer Health and Labour Sciences Research Grant.

Conflict of interest None.

References

1. Yabroff KR, Mandelblatt JS, Ingham J (2004) The quality of medical care at the end-of-life in the USA: existing barriers and examples of process and outcome measures. *Palliat Med* 18:202–216
2. Morita T, Miyashita M, Shibagaki M et al (2006) Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care: a population-based survey in Japan. *J Pain Symptom Manag* 31:306–316
3. Jacobsen R, Møldrup C, Christrup L, Sjøgren P (2009) Patient-related barriers to cancer pain management: a systematic exploratory review. *Scand J Caring Sci* 23:190–208
4. Ward SE, Goldberg N, McCauley VM et al (1993) Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain* 52:319–329
5. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, Emanuel EJ (2001) Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet* 357:1311–1315
6. Yates PM, Edwards HE, Nash RE et al (2002) Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia. *J Pain Symptom Manag* 23:393–405
7. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S (2000) Concerns of Japanese hospice inpatients about morphine therapy as a factor in pain management: a pilot study. *J Palliat Care* 16(4):54–58
8. Morita T, Akechi T, Ikenaga M et al (2005) Late referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol* 23:2637–2644
9. Fadul N, Elsayem A, Palmer JL et al (2009) Supportive versus palliative care: what's in a name?: a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer* 115:2013–2021
10. Miyashita M, Hirai K, Morita T, Sanjo M, Uchitomi Y (2008) Barriers to referral to inpatient palliative care units in Japan: a qualitative survey with content analysis. *Support Care Cancer* 16:217–222
11. Sanjo M, Miyashita M, Morita T et al (2008) Perceptions of specialized inpatient palliative care: a population-based survey in Japan. *J Pain Symptom Manag* 35:275–282
12. Morita T, Miyashita M, Tsuneto S, Sato K, Shima Y (2009) Late referrals to palliative care units in Japan: nationwide follow-up survey and effects of palliative care team involvement after the Cancer Control Act. *J Pain Symptom Manag* 38:191–196
13. Gomes B, Higginson IJ (2006) Factors influencing death at home in terminally ill patients with cancer: systematic review. *Br Med J* 332:515–521
14. Higginson IJ, Sen-Gupta GJ (2000) Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patient preferences. *J Palliat Med* 3:287–300
15. Ministry of Health, Labor, and Welfare. Place of end-of-life care. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/07/s0723-8d8.html>. Accessed 8 March, 2011 (In Japanese)
16. Fukui S, Fukui N, Kawagoe H (2004) Predictors of place of death for Japanese patients with advanced-stage malignant disease in homecare settings: a nationwide survey. *Cancer* 101:421–429
17. Sanjo M, Miyashita M, Morita T et al (2007) Preferences regarding end-of-life cancer care and associations with good-death concepts: a population-based survey in Japan. *Ann Oncol* 18:1539–1547
18. Foreman LM, Hunt RW, Luke CG, Roder DM (2006) Factors predictive of preferred place of death in the general population of South Australia. *Palliat Med* 20:447–453
19. Brazil K, Howell D, Bedard M, Krueger P, Heidebrecht C (2005) Preferences for place of care and place of death among informal caregivers of the terminally ill. *Palliat Med* 19:492–499
20. Funk L, Allan D, Stajduhar K (2009) Palliative family caregivers' accounts of health care experiences: the importance of "security.". *Palliat Support Care* 7:435–447
21. Milberg A, Strang P (2000) Met and unmet needs in hospital-based homecare: qualitative evaluation through open-ended questions. *Palliat Med* 14:533–534
22. Milberg A, Strang P, Carlsson M, Börjesson S (2003) Advanced palliative homecare: next-of-kin's perspective. *J Palliat Med* 6:749–756
23. Igarashi A, Miyashita M, Morita T, et al. (2011) A scale for measuring feelings of support and security about cancer care in a region of Japan: a potential new endpoint of palliative care. *J Pain Symptom Manag* (in press)
24. Yamagishi A, Morita T, Miyashita M et al (2008) Palliative care in Japan: current status and a nationwide challenge to improve palliative care by the Cancer Control Act and the Outreach Palliative Care Trial of Integrated Regional Model (OPTIM) study. *Am J Hosp Palliat Care* 25:412–418
25. Uki J, Mendoza T, Cleeland CS, Nakamura Y, Takeda F (1998) A brief cancer pain assessment tool in Japanese: the utility of the Japanese Brief Pain Inventory–BPI-J. *J Pain Symptom Manag* 16:364–373
26. Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, Maeyama E, Tsuneto S, Shima Y (2004) Measuring the quality of structure and process in end-of-life care from the bereaved family perspective. *J Pain Symptom Manag* 27:492–501
27. Miyashita M, Morita T, Hirai K (2008) Evaluation of end-of-life cancer care from the perspective of bereaved family members: the Japanese experience. *J Clin Oncol* 26:3845–3852
28. Morita T, Miyashita M, Tsuneto S, Shima Y (2008) Palliative care in Japan: shifting from the stage of disease to the intensity of suffering. *J Pain Symptom Manag* 36:e6–e7
29. Tang ST (2003) When death is imminent: where terminally ill patients with cancer prefer to die and why. *Cancer Nurs* 26:245–251
30. Gott M, Seymour J, Bellamy G, Clark D, Ahmedzai S (2004) Older people's views about home as a place of care at the end of life. *Palliat Med* 18:460–467
31. McPherson CJ, Wilson KG, Murray MA (2007) Feeling like a burden: exploring the perspectives of patients at the end of life. *Soc Sci Med* 64:417–427
32. Akazawa T, Akechi T, Morita T et al (2010) Self-perceived burden in terminally ill cancer patients: a categorization of care strategies based on bereaved family members' perspectives. *J Pain Symptom Manag* 40:224–234

大腸癌薬物療法と抗 EGFR 抗体薬

辻 晃仁*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 38(6): 901-906, June, 2011〕

Colorectal Cancer Chemotherapy and Anti-EGFR Therapy: Akihito Tsuji (Dept. of Medical Oncology, Kochi Health Sciences Center)

Summary

Anti-EGFR antibodies show benefits for some *K-ras* wild-type patients. Adding anti-VEGF monoclonal antibodies to state-of-the-art adjuvant chemotherapy for stage II or III colon cancer does not improve disease-free survival. Bevacizumab shows an additive effect for FOLFOX/FOLFIRI therapy as a first-line chemotherapy. Anti-EGFR therapy has limited adaptation as a first-line chemotherapy based on current evidence and adverse events. When the disease is greatly influenced by tumor regression or has high risk with bevacizumab, anti-EGFR therapy may be used as first-line chemotherapy. Anti-EGFR therapy is recommended as second- or third-line chemotherapy. FOLFIRI therapy is recommended as a second-line therapy and IRI+Cmab therapy is recommended as a third-line therapy in cases when it is possible to treat using three or higher lines. Supportive care is especially important to improve the treatment outcome. **Key words:** Colorectal cancer, Chemotherapy, Anti-EGFR antibody, **Corresponding author:** Akihito Tsuji, Department of Medical Oncology, Kochi Health Sciences Center, 2125-1 Ike, Kochi-shi, Kochi 781-8555, Japan

要旨 抗 EGFR 抗体薬は *K-ras* 遺伝子に変異がない大腸癌において有用性が示されている。現時点では分子標的薬剤の術後補助化学療法における有用性は認められていない。一次化学療法における分子標的治療薬剤としては、FOLFOX/FOLFIRI への BV の有用性が検証されている。現時点でのエビデンスと有害事象の点などからは、抗 EGFR 抗体薬の一次治療への適応は限定的であり、BV 慎重投与の症例や腫瘍による症状を有する症例や転移巣切除の予定症例など、腫瘍縮小効果が予後に大きく影響し得る症例では抗 EGFR 抗体薬の併用療法も考慮される。二次・三次治療における分子標的治療薬剤としては抗 EGFR 抗体薬併用療法が勧められる。ただし三次治療まで可能であるような症例においては二次 FOLFIRI、三次 IRI+Cmab/Pmab などの治療選択も考えられる。有害事象を適切にマネジメントすることで治療の継続性が高まり、治療成績の向上が認められるため支持療法は抗 EGFR 抗体薬治療では特に重要である。

はじめに

大腸癌の薬物療法では、有効な薬剤を治療戦略のなかで効果的に使用するばかりでなく、有害事象を適切にマネジメントすることにより治療の継続性を高めることで、治療成績の向上が得られつつある。加えて、分子標的薬剤の臨床導入後のさらなる飛躍的な進歩が得られつつある。このなかでも特に注目を浴びているものの一つに抗 EGFR 抗体薬がある。抗 EGFR 抗体薬は高い治療効果を有するとともに、治療継続困難となることも多い特有の有害事象を有することや *K-ras* 遺伝子変異などのバイオマーカーによる治療症例の選択が可能な点など

が特徴であるとされる。

本稿では抗 EGFR 抗体薬を中心とした分子標的薬時代の大腸癌薬物療法と現状でのエビデンスに基づく治療の位置付けにつき概説する。

I. 抗 EGFR 抗体薬の結腸直腸癌に対する適応

抗 EGFR 抗体薬は *K-ras* 遺伝子に変異がない大腸癌において有用性が報告されている。癌組織の *K-ras* 遺伝子変異と抗 EGFR 抗体薬の有効性との間には密接な相関があることが報告¹⁻⁶⁾されており、*K-ras* 遺伝子変異例には抗 EGFR 抗体薬の投与は推奨されない。

また従来は EGFR 陽性例を対象として臨床試験が実

* 高知医療センター・腫瘍内科

表 1 術後補助化学療法における分子標的治療薬の成績

試験	Stage	対象症例	レジメン	3年DFS	3年OS
NSABP C-08	II/III	2,710例	mFOLFOX6	72.4	
		うち Stage III 75%	mFOLFOX6+BV	74.2 p=0.25	
AVANT	II/III	3,451例	FOLFOX4	76	
		うち Stage III 2,867例	FOLFOX4+BV XELOX+BV	73 p=0.074	
				75 p=0.443	
NO147	III	2,967例	mFOLFOX6	75.8	87.8
		うち <i>K-ras</i> 野生型 1,864例	mFOLFOX6+Cmab	72.3 p=0.22	83.9 p=0.13
		156 (集積中止 arm)	mFOLFIRI	69.8	85.2
		うち <i>K-ras</i> 野生型 95例	mFOLFIRI+Cmab	92.3 p=0.04	92.0 p=0.13

施されており、EGFR 陰性例に関するエビデンスは限定されていたため、cetuximab (Cmab) では保険適応もEGFR 陽性例に限定されている。最近では抗EGFR 抗体薬の効果と免疫染色におけるEGFR 発現レベルとの関連性はないとする報告もあり、panitumumab (Pmab) においては*K-ras* 検査が必要な一方、EGFR 検査は不要とされている。

なお最新の話題として、大腸癌治療におけるバイオマーカーとして*K-ras* 遺伝子のコドン13のp.G13D変異の影響が注目されている⁷⁾。日本からASCO-GI 2011に二つの研究結果^{8,9)}が報告され、またCRYSTAL、OPUS試験の解析結果の発表はASCO 2011で報告予定である。これらの報告により*K-ras* 遺伝子のコドン13のp.G13D変異症例における抗EGFR 抗体薬の有用性を明らかにできるかもしれない。

II. 術後補助化学療法における分子標的治療薬の現状 (表1)

術後補助化学療法における分子標的治療薬の位置付けについては、NSABP C-08試験¹⁰⁾ではmFOLFOX6に対するbevacizumab (BV) の3年無病生存期間 (DFS) の延長効果は認められなかった。また、FOLFOX4およびXELOXへのBV併用を検証したAVANT試験¹¹⁾でのStage III症例の解析結果でも3年DFSの延長は認められなかった。

さらにNO147試験(術後補助化学療法でのmFOLFOX6もしくはFOLFIRIに対するCmabの併用化学療法)の成績をみると、ASCO 2010で発表された¹²⁾ mFOLFOX6±CmabでのCmabの上乗せ効果は認められなかった。ただ、ASCO-GI 2011での同試験¹³⁾のFOLFIRI±Cmab群では、*K-ras* 野生型でCmab併用によるDFSの有意な延長がみられているが、途中で試験デザインが変更され症例数が少なく、また偏っているため十分な検証には至っていないのが現状である。

以上述べたように、術後補助化学療法においては、現

時点で分子標的治療薬の明らかな有用性が示されておらず、補助化学療法では抗EGFR 抗体薬を含め、分子標的薬剤を使用すべきでないと考えられる。

III. 一次化学療法における分子標的治療薬剤の現状

一次化学療法としてはFOLFOX/FOLFIRIにBV、もしくは*K-ras* 野生型ではC/Pmabの使用が可能と考えられる。

K-ras 変異型においてはFOLFOX/FOLFIRIにBVの併用療法が選択される。ただ、FOLFOX+BVはNO16966試験¹⁴⁾でPFSの延長効果が証明されているが、FOLFIRI+BVは第III相試験での検証がまだ得られておらず、第II相試験¹⁵⁾の検証にとどまる。

一方、*K-ras* 野生型においては抗VEGF 抗体薬、抗EGFR 抗体薬の複数の選択肢があることとなる。このなかで抗EGFR 抗体薬はまずCRYSTAL試験¹⁶⁾でFOLFIRI+CmabでPFSの延長効果が証明されている。一方、FOLFOXとのCmabの併用ではOPUS試験¹⁷⁾で奏効率の有意な改善を認めたものの、COIN試験¹⁸⁾ではOSの有意な改善効果は検証されていない。

さらにもう一つの抗EGFR 抗体薬であるPmabではPRIME試験¹⁹⁾においてFOLFOX4との併用でPFSの延長効果が証明されている。また318試験²⁰⁾では、FOLFIRI療法におけるPmabの上乗せ効果も検証されている。ただ、抗VEGF 抗体薬と抗EGFR 抗体薬との直接比較した結果はまだ得られておらず、現状では前述の試験結果を基に、治療戦術を検討する必要がある。

腫瘍縮小により臨床症状の改善が見込める症例や切除の可能性を有するなど治療をめざす治療が考えられる症例では奏効率が高い治療法が望まれることを考えると、治療選択肢として*K-ras* 遺伝子野生型の症例においてはFOLFOX/FOLFIRI+Cmab/Pmabの選択肢もあると考えられる。これらにおいては、臨床試験への症例リクルートが可能であるので臨床試験の活用による本邦のエビデンス構築も期待したい。さらには現在行われてい

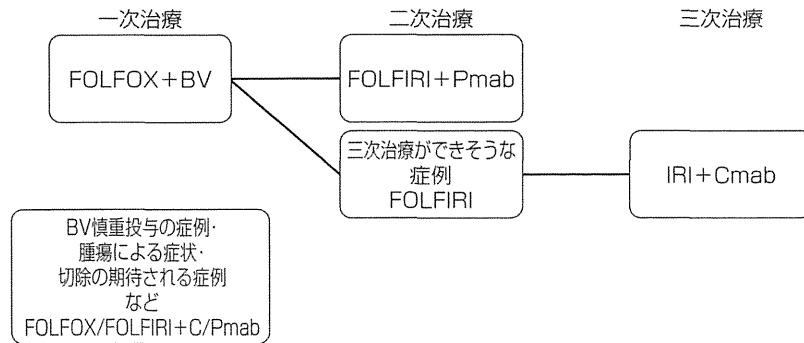


図1 *K-ras* 遺伝子野生型の治療ストラテジーの1例

る PEAK 試験 (FOLFOX+BV vs FOLFOX+Pmab) などの結果が待たれるところである。

一方、進行再発大腸癌の大多数が選択することとなると考えられる延命効果を期待する治療選択としては、有害事象のマネジメントが比較的容易であることなどを含めると、一次治療は FOLFOX+BV (もしくは FOLFIRI+BV) が用いられ、BV ハイリスク例では FOLFOX/FOLFIRI (+Cmab/Pmab) となっているのが現状であろう。現在、本邦で進行中である WJOG4407G 試験 (FOLFOX+BV vs FOLFIRI+BV) の結果も待たれる。

IV. 二次・三次治療における分子標的治療薬剤の現状

分子標的薬剤の二次治療におけるエビデンスは抗 VEGF 抗体薬、抗 EGFR 抗体薬の両者とも存在する。このため一次治療に抗 VEGF 抗体薬を用いることが多い現状では、*K-ras* 野生型においては抗 EGFR 抗体薬が選択されることが多い。一部で米国での BRiTE 試験の結果より BV の増悪後継続投与 (bevacizumab beyond progression: BBP) が使用されることもあるが、これらは現在進行中の AIO0504 試験 (investigator choice combination chemotherapy+BV vs investigator choice combination chemotherapy) や iBET 試験 ((FOLF) IRI+Cmab vs (FOLF) IRI+BV) による検証待ちである。

K-ras 野生型に対する二次治療のエビデンスとしては EPIC 試験²¹⁾ (IRI+Cmab vs IRI), 20050181 試験²²⁾ (FOLFIRI+Pmab vs FOLFIRI) などの結果から IRI+Cmab や FOLFIRI+Pmab 療法があがってくる。一方でこれらには三次療法としてのエビデンス^{23,24)}があること、さらに「三次治療でクロスオーバーを行うことで生存期間の差がなくなるのでは」といったことなどもあり、病状の比較的安定している場合は二次治療も FOLFIRI、三次治療で IRI+Cmab といった治療も選択可能である。一方で、疼痛や閉塞性黄疸、水腎症などの出現リスクの高い患者など、早期の治療縮小効果が得られることで状況の改善が期待される症例においては一次治療選択時と同様の判断が必要で IRI+Cmab や FOLFIRI+

Pmab などの積極的な治療を二次治療に用いるべきであると考えられる (図1)。

V. 抗 EGFR 抗体薬をどのように選択するか

抗 EGFR 抗体薬には先発の IgG1 キメラ抗体である Cmab と次いで開発された IgG2 完全ヒト型抗体の Pmab がある。この2者については主たる作用はほぼ同様とされているが、保険上の適応や投与間隔、また重要な有害事象である infusion reaction の頻度など臨床上の差異も多く知られている (表2)。さらには Cmab で検証されている CPT-11 の抵抗性解除作用は、Pmab ではまだ検証中²⁵⁾である。

しかしながら Cmab, Pmab の直接比較の結果はまだ検証中であり、ASPECCT 試験²⁶⁾などの結果が待たれている。これらを踏まえると現時点では、一次治療に抗 EGFR 抗体薬を併用する際には FOLFOX+Pmab, FOLFIRI+C/Pmab, 一次治療 FOLFOX+BV 後の二次治療では FOLFIRI+Pmab, 一次治療 FOLFOX+BV, 二次治療 FOLFIRI の後の三次治療としては BOND-1 試験²³⁾の結果などより IRI+Cmab などの治療が勧められる。

VI. 抗 EGFR 抗体の再投与

既報では Cmab 投与後の Pmab 投与の有用性の報告²⁷⁾もあったが、今回 ASCO-GI 2011 では抗 EGFR 抗体投与後の抗 EGFR 抗体再投与について、Cmab 投与後の Pmab 投与の報告²⁸⁾では対象例 20 例中 18 例が PD で中止され、抗 EGFR 抗体の再投与は推奨されないとの結果であった。現時点での Cmab 投与後の Pmab 投与についての有用性はまだ検証されておらず、抗 EGFR 抗体不応例に対する再投与を実臨床で行うことは推奨されない。NCCN ガイドラインでも Cmab/Pmab 投与後の再投与は推奨されていない。

VII. 抗 EGFR 抗体薬有害事象との日本での安全性

市販後調査結果報告²⁹⁾によると、抗 EGFR 抗体の有害

表 2 Cmab/Pmab の差異

	Cmab	Pmab
EGFR 蛋白発現	陽性	不要
K-ras 遺伝子変異	検査不要	野生型のみ
投与間隔	1 週毎	2 週毎
CPT-11 抵抗性解除効果	あり	検証中 ²⁵⁾
infusion reaction	5.7% ³²⁾	1.0%以下
ADCC	あり	なし?

事象としてまず Cmab においては有害事象は全 grade で皮膚症状が 83.7% と最も高頻度であった。infusion reaction は、初回投与での発現が主に投与から 1 時間以内にみられたが、欧米と比べると頻度が低く、ステロイドの予防投与によると考えられた。また、皮膚症状は重篤化すると回復までに時間を要する傾向がみられ、スキンケアの必要性が高かった。間質性肺炎は 2,006 例中、24 例 (1.2%) で報告され、10 例が死亡しており、発症後の対応が遅いと致命的となる危険性が高く、Cmab 単独投与例でも発現が認められていた。

次に Pmab だが、市販後調査は現在進行中である。国内第 II 相オープン試験の結果では全 grade で皮膚症状が 98% と最も多く、低マグネシウム血症 33%、疲労 25%、口内炎 23%、食欲不振 21%、下痢 15%、嘔吐 13%、便秘 10%、体重減少 10% などであった (表 3)。

VIII. 抗 EGFR 抗体薬の支持療法

1. 皮膚障害

ざ瘡 (にきび) 様皮疹や爪囲炎などの特徴的な皮膚障害は、治療効果と相関するともいわれている。皮膚障害の予防は、日焼け止めと保湿剤によるスキンケアが基本であり、角化がある場合などは尿素クリームなども用いる。そして、皮膚障害の治療には外用・内服のステロイド剤、抗生剤、かゆみを伴う場合は第 2 世代以降の抗ヒスタミン剤などを使用する。

2. Infusion reaction

キメラ抗体 Cmab だけではなく、完全ヒト型抗体の Pmab でも infusion reaction は報告されている。症状は、悪寒、発熱、浮動性めまいなどの軽度～中等度のものから、呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、低血圧、意識消失またはショックを症状としたアナフィラキシー様症状、まれに心筋梗塞、心停止といった重度のものも報告されている。予防法として、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の前投薬が行われる。infusion reaction 発現時には、エピネフリン、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤の投与や酸素吸入などを行い、緊急時に対応でき

表 3 国内第 II 相オープン試験におけるパニツムマブの有害事象

副作用 [n, (%)]	全症例 (n=52)	
	全 grade	grade 3
本剤との因果関係が否定できない	51 (98)	6 (12)
副作用		
皮膚障害	51 (98)	3 (6)
ざ瘡	42 (81)	1 (2)
皮膚乾燥	32 (62)	0 (0)
発疹	24 (46)	1 (2)
そう痒症	17 (33)	0 (0)
爪囲炎	17 (33)	1 (2)
爪の障害	8 (15)	0 (0)
紅斑	7 (13)	0 (0)
多毛症	5 (10)	0 (0)
低マグネシウム血症	17 (33)	0 (0)
疲労	13 (25)	0 (0)
口内炎	12 (23)	0 (0)
食欲不振	11 (21)	1 (2)
下痢	8 (15)	0 (0)
嘔吐	7 (13)	0 (0)
便秘	5 (10)	0 (0)
体重減少	5 (10)	0 (0)

Jpn J Clin Oncol 39(5):321-326, 2009. より引用, 改変

る準備をしておくことが大切である。

3. 間質性肺炎

間質性肺炎は、特に息切れや空咳、さらには呼吸数の増加、胸部ラ音、歩行直後の酸素飽和度低下などを見逃さずに、早期発見することが大切である。症状発現時には胸部 CT や X 線検査で精査した上、投与を中止する。治療としては経過観察のみで回復する症例もあるが、ステロイドパルス療法が必要な症例も多く、乾性咳嗽や原因不明の発熱など間質性肺炎を疑う初期症状を認めた場合には、CT 検査や呼吸器科へのコンサルトなど早期発見、早期治療が重要だと考えられる。再投与は原則不可である。

まとめ

現時点では、抗 EGFR 抗体併用化学療法が BV 併用化学療法よりも優れるという知見はないが、抗 EGFR 抗体併用化学療法は早期の腫瘍縮小効果が大きく、投与期間を短縮でき、蓄積毒性を減らすことが可能であるといったメリットも考えられる。このため腫瘍による症状を有する症例や転移巣の切除予定症例など腫瘍縮小効果の治療に対する影響が大きい対象などには、今後 FOLFOX + BV と FOLFIRI + C/Pmab などを比較してゆく必要があると思われる。

ただ抗 EGFR 抗体については、サブセット解析が多数行われているが、コンセンサスが得られるには至ってい

ない。また Cmab と Pmab の差異も十分には示されていないが、ただ少なくとも「L-OHP との相性はあまりよくない」、「BV 併用化学療法を明らかに超える結果はでない」というのが現時点で一致した意見であろう。これらのエビデンスや決して軽くはない皮膚毒性などを鑑みると、抗 EGFR 抗体の主戦場は現時点では二次治療以降ではないかと考えられる。

抗 EGFR 抗体薬は特有の毒性コントロールが必須であり、これは分子標的治療薬の二次治療における重要なポイントであると思われる。

文 献

- 1) Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, *et al*: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26:2008, ASCO annual meeting, suppl; abstr 2.
- 2) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, *et al*: KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 26:2008, ASCO annual meeting, suppl; abstr 4000.
- 3) Cervantes A, Macarulla T, Martinelli E, *et al*: Correlation of KRAS status (wild type [wt] vs. mutant [mt]) with efficacy to first-line cetuximab in a study of cetuximab single agent followed by cetuximab+FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 26:2008, ASCO annual meeting, suppl; abstr 4129.
- 4) Langer C, Kopit J, Award M, *et al*: Analysis of K-RAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. *Ann Oncol* 2008, ESMO annual meeting, suppl; abstr 141.
- 5) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, *et al*: K-ras mutation and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757-1765, 2008.
- 6) Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al*: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634, 2008.
- 7) De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, *et al*: Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 304(16):1812-1820, 2010.
- 8) Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, *et al*: Clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer harboring KRAS p.G13D mutation treated with cetuximab. ASCO-GI 2011 abstr #448.
- 9) Yoshino T, Watanabe T, Yamazaki K, *et al*: Clinicopathological features in metastatic colorectal cancer patients with KRAS wild type compared with codon 12 and codon 13 mutant: Results from a multicenter, cross-sectional study by the Japan study group of KRAS mutation in colorectal cancer. ASCO-GI 2011 abstr #407.
- 10) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, *et al*: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 29(1):11-16, 2011.
- 11) de Gramont A: AVANT: Bevacizumab fails again as adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 29: (suppl 4; abstr 362), 2011.
- 12) Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, *et al*: Adjuvant mFOLFOX with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (PTS) with resected stage III colon cancer (CC): results from NCCTG intergroup phase III trial N0147. ASCO 2010 abstr CRA3507.
- 13) Huang J, Sargent DJ, Mahoney MR, *et al*: Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147. ASCO 2011 abstr 363.
- 14) Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al*: XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line XELOX compared with FOLFOX4 for patients with metastatic colorectal cancer (MCR): Updated survival and tolerability results. 2009 GI abstr 382.
- 15) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell J, *et al*: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 25(30):4779-4786, 2007.
- 16) Cutsem EV, Nowacki M, Lang I, *et al*: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007 abstr 4000.
- 17) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, *et al*: Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* Jan 12, 2011.
- 18) Maughan TS, Adams R, Smith CG, *et al*: Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. ASCO 2010 abstr #3502.
- 19) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *et al*: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 28(31):4697-4705, 2010.
- 20) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, *et al*: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28(31):4706-4713, 2010.
- 21) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, *et al*: EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* May 10, 2008 vol. 26.
- 22) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *et al*: Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *J Clin Oncol* 28(31):4697-4705, 2010.
- 23) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al*: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004.
- 24) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, *et al*: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal

- cancer. *J Clin Oncol* 25(13):1658-1664, 2007.
- 25) Andre T: Panitumumab and irinotecan as third-line therapy in treating patients with metastatic colorectal cancer. NCT00655499
- 26) ASPECCT 試験: A study of panitumumab efficacy and safety compared to cetuximab in subjects with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. [clinicaltrials.gov]
- 27) Metges J, Raoul J, Achour N, *et al*: PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure. *J Clin Oncol* (Meeting Abstr) May 2010 vol. 28 no. 15_suppl e14000.
- 28) Wadlow RC, Hezel AF, Wolpin BM, *et al*: A single-arm trial of panitumumab in cetuximab refractory KRAS wild-type colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29(suppl 4; abstr 428): 2011.
- 29) Yamaguchi K, Satoh T, Watanabe T, *et al*: The final report of post-marketing surveillance for cetuximab in colorectal cancer in Japan. ASCO-GI 2011 abstr #590.
-

今月の主題 “がん診療”を内科医が担う時代

がん診療と地域連携

がん診療と地域連携

谷水 正人 船田 千秋 菊内 由貴

medicina

第48巻 第13号 別刷

2011年12月10日 発行

医学書院

がん診療と地域連携

谷水 正人・船田 千秋・菊内 由貴

ポイント

- ★がんの地域連携が求められているが、地域連携を軸とした新しい医療の形はまだ現場には見えていない。
- ★「がんの連携パス」は医療者、患者・家族間で統一されていない医療への期待、志向のベクトルを標準治療、患者 QOL の視点から方向づけることを目指している。
- ★地域連携のためには医療提供体制の再構築が必要であり、医療者、患者・家族それぞれの意識改革と行動変容が求められる。

わが国では人口の高齢化とがん治療の予後改善に伴いがん患者が急増している。地域医療の拡充と効率化が必要であり、地域連携は必須である。第5次医療制度改革¹⁾、がん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画、がん診療連携拠点病院の指定²⁾などの政策において地域連携は重点課題となっている。

しかし現在の医療体制はまだ地域連携、医療機関の機能分化、役割分担に十分対応できる形にはなっていない。現場には新しく求められる地域連携への戸惑いがみられる。地域連携を軸とした新しい医療の形をまだ描き切れていないことが問題である。本稿では地域連携を軸としたがんの医療提供体制を考察してみたい。

がん地域連携の形、 がんの連携パス

地域連携は以下の3パターンに類別される。

- (1) 1方向型の連携：急性期病院→回復期病院→診療所と一連の方向性をもった連携
- (2) 双方向型(循環型)の連携：専門医機能の医療機関(病院)とかかりつけ医機能の医療機関(診療所)の連携による共同診療
- (3) 在宅支援型の連携：複数の医療機関、訪問看護ステーション、在宅介護支援センター、保険薬局がかかわる在宅療養を支える医療の連携

治癒が期待される早期がん術後は1方向型、術後フォロー・治療継続期が重視される場合は双方向型、終末期在宅緩和医療は在宅支援型にそれぞれ分類される。

現在がん診療連携拠点病院を中心に開発が進んでいる「がんの地域連携クリティカルパス(がんの連携パス)」は主に双方向型の連携を想定し、①標準治療の遂行と普及を目的に、②複数の主治医とチーム医療による役割の分担と連携方法(共同診療体制)を明示し、がんの治療方針ごとに設定される。専門医はがん医療の一連の流れで(設定される連携パスごとに)交代し、かかりつけ医は終始一貫して患者の日常診療を支

たにみず まさひと・ふなだ ちあき・きくうち ゆき：国立病院機構四国がんセンター消化器内科 ☎ 791-0280 松山市南梅本町甲 160

える。

例えばがんの手術を受けた場合、手術を担当した専門医(外科医)が専門的観点から術後補助化学療法、フォローの節目となる画像診断などを担当し、日常診療をかかりつけ医が担当する。かかりつけ医は患者の術後の日常検査、処方を担当するほか、他の併存症(例えば高血圧など)の管理を担当する。再発した場合その連携パスは終了し、次の連携パス(化学療法パスなど)に移行する。連携パスには医師以外のメディカルスタッフの役割も必要に応じて記載される。他に専門医間連携や検診施設との連携、在宅緩和ケア連携をパス化する試みもある。

がん診療連携拠点病院は、2012年4月までに5大がんの連携パスを揃えることが求められている²⁾。厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「全国のがん診療連携拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発」(2008～2010年)では研究班で開発されたがんの連携パスのモデル、運用マニュアルなどの資料が提供され、2011年1月現在の全国の連携パス開発状況も報告されている³⁾。

求められる意識改革,体制整備

「がんの連携パス」は単純にかかりつけ医の普及、共同診療体制の改善を目指すものではなく、医療提供側(病院、診療所)、受け手側(患者・家族)で統一されていない医療への期待、志向のベクトルを標準治療、患者QOLの視点から方向づけることを目指している。地域連携に向けた医療提供体制の再構築が必要であり、また医療を受ける側、提供する側にはそれぞれ意識改革と行動変容が求められる。

患者・家族の意識改革

がんの連携パスによる標準治療の明示と複数

主治医制は医療レベルの保証である。患者・家族には専門医志向、大病院志向からの意識転換、行動変容が求められる。最初に治療してもらった医師に最後まで診てもらいたいという患者の思いは、最良の医療を受け続けたいという望みと矛盾する。しばしば患者に誤解されているが、一部の例外的ながんを除いて再発の早期発見はがんの治癒率向上にはつながらない。治療に臨む段階で将来の見通しと正しい説明を怠ってきた専門医の責任でもある。

医療者の意識改革

症例ごとに治療計画を指示する医師主導型の医療から、医師は標準治療の一翼を担うチームの一員として行動する行動変容が必要である。医療者は医療環境(所属する医療機関の位置づけ)を認識し、標準治療のどの役割を担うかという視点で自らの役割を明確にしておくことが求められる。緊急時の対応を保証することは連携の前提である。また無理に連携を強いることがないよう慎重、かつていねいな対応が求められる。

医療機関の体制整備

連携を軸に医療機関を見直す場合、施設整備と人員の増強・再配置は避けて通れない。地域医療連携室の拡充、外来診療体制の整備(病棟中心の看護師体制の見直し)、地域ネットワーク、医療関係者間の交流が必要であり、医療機関には連携のための人、資金の投入など適材適所の取り組みが求められる。公的病院の硬直した人事は一刻も早く解決されなければならない。

制度上の問題

診療報酬制度は地域連携の観点から多くの矛

盾が生じている。医療機関の規模により外来診療の患者自己負担額が異なる(診療所では外来自己負担額が大きい)のは連携の妨げである。複数の診療所間でグループ連携を図る場合、管理料は複数同時には算定できない、がん連携パスの計画策定病院ではフォローアップ中の情報提供料は計画変更があったときしか算定できない、など地域連携を推進する観点からの診療報酬の矛盾を解消することをぜひ要望したい。

蛇足ながら行政へのアプローチは有効に活かすことができる。愛媛県では2010年3月に愛媛県がん対策推進条例が成立した後、行政の取り組みが一変した。自治体のがん対策推進条例は地域の医療計画を左右する。住民運動が盛り上げれば(県会議員への働きかけが大切)、地域連携を後押しするであろう。

四国がんセンターの試み

職員の意識改革と体制整備の概要を、四国がんセンターの地域連携への取り組みを例として具体的に紹介する。

がんの連携パスの導入・運用への取り組み

院内のパス管理推進委員会と連携部門事務局が中心となり、現在は連携業務の確立を目指している。当院ではがん相談支援・情報センターが退院調整、在宅療養支援、医療連携の事務局業務を担っている。事務局は地域連携啓発パンフレットの配布、ポスター案内、外来初診時のかかりつけ医調査を行っている。がんの連携パス適応症例が発生した場合、事務局担当者が連携先の医療機関を訪ね、連携の計画を説明し症例ごとの連携の計画を打ち合わせ、厚生局への届出書類を揃えて提供する。連携開始後は受診状況の把握、かかりつけ医との情報の窓口、患

者サポートの役割を担う。連携パス講習会(内向き、外向き)の企画も事務局が担う。事務局の作業は膨大である⁴⁾。

将来予測として、治療入院の紹介患者の大半は連携パスの適応となる。現在はまだ連携パス専従者は確保できていないが、今のうちに必要な人員規模を見極めたい。

職員の意識改革への取り組み

がんの連携パスは入院中の導入が重要である。病棟のプライマリー看護師、入院主治医の役割について啓発するため、がんの連携パスに関する勉強会、研修会を開催している(病棟単位、診療グループ単位、院内全体に分けて開催)⁵⁾。病棟の退院調整リンクナースが外来、連携パス事務局をつなぎ、連携の導入を担うことになる。すべての病棟(9病棟)に退院調整リンクナース(平日の日勤中に連携調整に専従できる看護師)を確保することを計画している(現在は2名)。

地域連携のための施設整備

地域連携は理念だけではなく見える形にすることも重要である。筆者らは愛媛県がん診療連携拠点病院の使命を果たすため施設整備を進めている。

地域医療連携研修センター

2011年9月病院本館に隣接して竣工した(3階建て総床面積2,300 m², 図1)。1階には医療情報管理室、院内がん登録室、愛媛県地域がん登録室、臨床試験支援室、治験支援室が配置され、がん情報解析、標準治療開発の機能を担う。2階には通院治療センター(36床)、がんリハビリ室が設置され、3階に地域連携人材育成研修室、医療連携コーディネーター研修室、緩和ケ

ア推進研修室，クリニカルパス開発研修室・がん資料データセンター，エキスパートナース研修室が置かれた。まだ箱物が完成した段階であり，この先には最大の難関たるヒューマンリソースマネージングが控えている。

患者・家族総合支援センター

2012年度の建設に向け計画を策定中である。病院用の施設ではなく患者・家族用スペースと外部医療関係者用スペースを建設する。患者家族用スペースとして県民の交流・患者支え合いの場(常設の患者サロン)，患者・家族用図書・情報検索ブースを設け，開放する。医療者用スペースとしては，地域の医療介護福祉関係者が自主的に自由に利用できる研修・交流の場として休日・夜間にも開放する。特に在宅緩和ケアの連携を支える情報提供や研修企画の機能を充実させる。公的補助金を前提に地域医療機関への人材派遣を計画する。地域連携を支え，顔の見えるネットワーク作りに貢献することになるだろう。

おわりに

がん医療は元来地域連携が希薄な領域であり，がんの確定診断がなされた以降，がん治療はがん専門医療機関，地域の基幹病院に移り，最後まで専門医に一任されてきた。そのことに何の疑問も抱いていない医療者もまだ多い。かかりつけ医制を普及させる試みは以前からなされ，患者が携帯する情報共有ツールもさまざまに提供されてきた。しかし実際の連携は診療情報提供書の交換にとどまっている。がんの連携パスも単にツールの開発にとどまれば同じ轍を踏むことになるであろう。

地域医療連携研修センターと患者・家族総合



【図1】四国がんセンターに建設された地域医療連携研修センター

支援センターは，四国がんセンターが提唱する地域連携のシンボルである。まだ具体的な成果はないが，地域医療の観点から患者・家族・医療者が元気になるスペースを必ず創設していきたい。あえて未完の試みに触れた理由は，がん領域においても医療崩壊まであまり時間が残されていないこと，地域連携の重要性を認識しつつどこから手をつけてよいか迷う現場の声を多く聞くからである。地域連携は医療提供体制の抜本的な見直しであり，簡単に答えが見つかるはずはない。地域連携を画餅に終わらせないために，しばらくはともに苦しもう。

文献

- 1) 第5次医療制度改革 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshho/iryouseido01/>
- 2) がん診療連携拠点病院の整備に関する指針の一部改正について，健発0329第4号平成23年3月29日 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_byoin02.pdf
- 3) 5大がんの地域連携クリティカルパス <http://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/index.html>
- 4) 浜野公明，丹内智美：がん診療地域連携パスの運用における連携コーディネート機能の検討。日本クリニカルパス学会誌 12：452，2010
- 5) 2010年オープンカンファレンス抄録，p14，https://soudan-shien.on.arena.ne.jp/hina/files/H20_22_OpenConf/2010OpenConf_Tanimizu.pdf

<総説>

がん診療連携拠点病院等における がん地域連携クリニカルパス稼働調査と連携体制の課題

下村裕見子^{1,2)} 池田俊也²⁾ 武藤正樹²⁾ 谷水正人³⁾

Survey for the operation of regional cooperation based community-wide clinical pathways
in cancer medicine cooperation base hospital and the issue of cooperation system

Yumiko Shimomura^{1,2)}, Shunya Ikeda²⁾, Masaki Muto²⁾, Masahito Tanimizu³⁾

要旨

がん対策基本法に基づくがん対策推進基本計画およびがん診療連携拠点病院の指定要件の見直しに伴い、5大がんの地域連携クリニカルパスの整備が求められている。今回の全国調査で回答のあった施設で、本調査によって2008年12月までに、全国のがん診療連携拠点病院らによって、24病院でがん地域連携クリニカルパスが存在し、これらを用いて1,320名の患者が医療を受けていることが確認された。また2009年1月から11月末まででは、73病院3,542人が確認され約3倍の増加を認めた。がん地域連携クリニカルパスフォーマットは都道府県統一で作成している傾向が確認できた。がん診療における連携の難しさの要因としては「地域連携ネットワークの未成熟」「在宅医療の未成熟」等の回答が多かった。連携担当者には、かかりつけ医や患者家族に「がん地域連携クリニカルパスの使用（手順）説明」や「逆紹介先の紹介業務」に対する役割を求める声が多く聞かれた。

キーワード：がん地域連携クリニカルパス 地域連携 がん診療連携拠点病院

序文

わが国のがん死亡数¹⁾は、2009年には34万4,105人となっており、じつに死亡者数全体の30.1%を占めている。2020年の新規がん患者数¹⁾は、男性50万7,723人、女性33万7,396人の合計83万8,119人と推計されている。もはや急性期病院だけががん患者需要に対応できず、高齢化を勘案した患者の利便性を考慮すれば、住み慣れた地域で療養を続けるためにも地域医療連携が欠かせない。がん対策推進²⁾には検診の普及、診断の精度確保、治療の標準化、遺漏なきフォローアップなどが望まれている。

わが国において、クリニカルパスはチーム医療、医療の質の向上、医療の効率化、インフォームドコンセントの充実などを達成するためのツールとして急速に普及している^{3,4)}。地域連携クリニカルパスは上記コンセプトを地域に拡大したものであり、さまざまな疾患で取り組みが報告されている。「平成18年度診療報酬改定」では「地域連携診療計画管理料」「地域連携計画退院時指導

料」として、大腿骨頸部骨折での地域連携クリニカルパス仕様での算定が可能となり、「平成20年度診療報酬改定」では対象疾患が脳卒中にも拡大された。地域医療の充実ならびに連携ツールとして脚光をあびている。がん疾患領域においては2006年6月、がん対策基本法²⁾の成立を経て、2007年「がん対策推進基本計画」⁵⁾が閣議決定され、その中でがん診療連携拠点病院では5大がん（胃、大腸、肺、肝、乳）の地域連携クリニカルパスを2012年4月までに整備することが必須となった。「平成22年度診療報酬改定」では、がん治療連携計画策定料750点、がん治療連携指導料300点が新設された。がん治療の分野においても、がん診療連携拠点病院などの専門病院と、地域の医療機関による連携体制の構築が急がれている。

先進的領域におけるがん地域連携クリニカルパスの作成ならびに運用に関する先行研究は、ここ数年発表されているが、全国的な状況を把握し考察した研究は少ない。そこで今回、診療報酬導入前に実施したがん地域連携クリニカルパスの整備状況とがん診療における連携の課題に関するアンケート結果に基づき、今後のがん医療提供体制のあり方を検討することとした。

1) 東京女子医科大学病院

2) 国際医療福祉大学大学院

3) 国立病院機構四国がんセンター

連絡先：〒162-0054 東京都新宿区河田町8-1

1. 対象と方法

がん診療連携拠点病院におけるがん地域連携クリニカルパスの現状と運用推移を調査するために、2回のアンケートを実施した。

(1) 1回目アンケート実施

2009年1月の時点で、がん診療連携拠点病院ならびに都道府県認定がん診療病院（以下、がん診療連携拠点病院等）361医療機関の病院長宛に、2008年12月6日付けでアンケートを郵送した。その後2009年1月20日までに回収のあった調査票を集計の対象とした。

(2) 2回目アンケート実施

2010年1月の時点で、がん診療連携拠点病院等410医療機関の病院長宛に、2009年12月5日付けでアンケートを郵送した。その後2009年12月29日までに回収のあった調査票を集計の対象とした。

倫理的配慮としては、書面にて回答者のプライバシーへの配慮を行うこと、集計結果は個人が特定されない形で集計公表することを説明し、調査票の提出をもって同意したものとみなした。調査は無記名で行い、回答後の調査票は密封した形で回収した。

2. 結果

(1) 回収状況

① 1回目アンケート結果

がん診療連携拠点病院等361医療機関からの回答数は214通、回収率は59.3%であった。

② 2回目アンケート結果

がん診療連携拠点病院等410医療機関からの回答数は196通、回収率は47.8%であった。

(2) がん地域連携クリニカルパス運用現状

2008年12月までに、全国のがん診療連携拠点病院らによって、24病院でがん地域連携クリニカルパスが存在し、これらを用いて1,320名の患者が医療を受けてい

ることが確認された。また2009年1月から11月末まででは、73病院3,542人が確認された（表1）。

がん地域連携クリニカルパスが完成した医療機関数は、1回目の調査11.2%（24/214医療機関）であり、2回目の調査では37.2%（73/196医療機関）に増加していた。運用に至っている医療機関は、1回目の調査8.4%（18/214医療機関）、2回目調査では33.7%（66/196医療機関）であった。

(3) 都道府県統一がん地域連携クリニカルパス

1回目調査では、都道府県統一がん地域連携クリニカルパスは皆無であったが、2回目調査では、10都道府県にて統一がん地域連携クリニカルパス（表2）が完成している実態が確認できた。

(4) 連携における課題と普及のために必要な活動

がん地域連携のネットワーク構築をするための課題として、がん地域クリニカルパス作成有無にかかわらず、「地域ネットワークの未成熟」「在宅医療の未成熟」「逆紹介連携先の不足」「患者家族に理解がない」「連携先データベースの未成熟」が上位を占めていた。

普及のために必要な活動に対しての設問では、「医師会の協力」「行政の参加」「診療報酬評価」との回答であった。

(5) 連携を担当するものに期待する役割

連携を担当するものに期待する役割としては、「かかりつけ医へのがん地域連携クリニカルパス使用（手順）説明」「患者家族へのがん地域連携クリニカルパス使用（手順）説明」「患者家族への逆紹介説明、逆紹介先検索」であった。

3. 考察

(1) がん地域連携クリニカルパス運用現状とパスフォーマット

がん地域連携クリニカルパスによる運用数の増加は見

表1 がん種別がん地域連携クリニカルパス稼働状況

	～2008年12月末 (24病院)		2009年1～11月末 (73病院)	
胃	14病院	459人	43病院	777人
大腸	16病院	250人	35病院	427人
乳	15病院	276人	41病院	1,204人
肝	6病院	11人	17病院	40人
肺	7病院	28人	21病院	103人
前立腺	2病院	289人	12病院	915人
膀胱	1病院	7人	1病院	32人
子宮	1病院	0人	1病院	11人
緩和	1病院	0人	3病院	23人
舌			1病院	1人
膀胱			1病院	9人
合計		1,320人		3,542人

表2 都道府県統一がん地域連携クリニカルパス

2回目調査：都道府県統一がん地域連携クリニカルパス完成 (2009年1月現在)	
青森県	(胃、肺)
埼玉県	(乳)
千葉県	(胃、大腸、乳、肺、肝)
東京都	(胃、大腸、乳、肺、肝)
大阪府	(胃、大腸、乳、肺、肝、前立腺)
山口県	(胃)
徳島県	(胃、大腸、乳、肺、肝、前立腺、子宮)
香川県	(乳)
愛媛県	(乳)
熊本県	(胃、大腸、乳、肺、肝)

られるものの、一部の医療機関の実績に負うところが多い。また肺がんおよび肝がんについては、他のがん種に比べて運用数は少ない傾向にあった。ただし必ずしも2年連続での回答ではない医療機関があることから、増加傾向は認められるが正確な数量を述べるには限界がある。完成または運用に至っているがん診療連携拠点病院等から多くの回答が寄せられた可能性を考慮すると、残りすべてのがん診療連携拠点病院等によって運用されるまでには、まだ若干時間を要すると考えられる。今後、がん対策基本法²⁾、がん対策基本計画⁵⁾を受けて、2008年3月1日厚生労働省健康局長通知「がん診療連携拠点病院の整備について」において、がん診療連携拠点病院は2012年4月1日までに5大がんの地域連携バスを整備することが義務づけられていること、かつ診療報酬化されたことを受けて、作成ならびに運用は増えていくことが予想される。特に診療報酬収載によるがん地域連携クリニカルバス運用数の推移等を注視していきたい。

がん地域連携クリニカルバスフォーマットに関して、2つの特徴が見られた。ひとつ目は、都道府県統一によるがん地域連携クリニカルバスの完成が増えたことである。鶴田⁶⁾は、交通網の発達と相まって、がん医療の診療圏は交錯していることから、がん診療連携拠点病院らが独自のがん地域連携クリニカルバスを運用すると、連携先となる診療所や病院にさまざまながん地域連携クリニカルバスを持った患者が来て混乱を与えたとしている。現状からも連携先の便宜性に配慮したうえで、がん地域連携クリニカルバスを連携ツールとして捉え、都道府県統一のがん地域連携クリニカルバスを作成ならびに運用しようとしている動向が確認できた。今後この傾向は増加していくものと推測された。今回、都道府県を越えたがん地域連携クリニカルバス申請の動きは確認されなかった。

もうひとつは、先行研究⁷⁻¹⁶⁾ならびに本調査にて提供があった40のがん地域連携クリニカルバスの適応基準は、ステージ1または2に限定した安定期患者のフォローアップ目的のものが大半であったことである。一部、かかりつけ医による服薬の処方等、がん治療の継続が盛り込まれたがん地域連携クリニカルバスが存在したが、概ね高額機器を用いた検査等は病院医師が行い、かかりつけ医は日常診療において患者からの症状聴取や採血を実施するものであった。

わが国におけるがん死亡数(全がん)¹⁾は、後期高齢者層で増加している。罹患率¹⁾は男性で60歳代から罹患率が増加。女性で40歳代から50歳代と70歳代後半以上で罹患率が増加している。上記のことからがんの死亡数と罹患率の増加の主な要因は人口の高齢化にあると想定される。医学医療の進歩と相まって、特に早期でがんが同定された場合、フォローアップ期間は長期に及ぶ。がん種にもよるが発症から10年を経たからの再発症例がありえる。また高齢者群はがん罹患リスクと生活習慣病を代表とする併存症を有した患者が多い特徴がある。団塊世代700万人のがん罹患リスク増加に対応するためにも、患者の利便性、即時性を担保しつつ、生活習慣病を合わせて診療できる病診連携による医療提供体制を構築し、療養指導の充実と服薬コンプライアンスを向上させることが、喫緊の課題であるといえる。すなわち現在、作成運用が進められているがん地域連携クリニカルバスは、併診制度定着のための設計になっており、その意義を十分に広報し普及させていく必要がある。

(2) がん診療のネットワーク構築と併診制の定着

がん地域連携のネットワーク構築をするための課題(表3)として、がん地域クリニカルバス作成の有無にかかわらず、「地域ネットワークの未成熟」との回答が一番多く寄せられた。また自由記載では「交流の場がな

表3 がん地域連携における課題

	がん地域連携クリニカルバス無 190 医療機関		がん地域連携クリニカルバス有 24 医療機関		合 計 214 医療機関	
	度数	構成比率	度数	構成比率	度数	構成比率
地域ネットワークの未成熟	99	52.1	11	45.8	110	51.4
在宅医療の未成熟	59	31.1	11	45.8	70	32.7
連携データベースの未成熟	48	25.3	5	20.8	53	24.8
患者家族に理解がない	44	23.2	6	25.0	50	23.4
がん診療の均てん化が不足	42	22.1	6	25.0	48	22.4
ホスピス施設の不足	39	20.5	4	16.7	43	20.1
緩和医療知識の不足	36	18.9	5	20.8	41	19.2
逆紹介連携先の不足	36	18.9	5	20.8	41	19.2
行政の関与の少なさ	28	14.7	5	20.8	33	15.4
在宅看取りへの理解	27	14.2	3	12.5	30	14.0
紹介範囲の広さ	20	10.5	1	4.2	21	9.8
その他	9	4.7	2	8.3	11	5.1

い)「がん医療に関して、診療の役割、機能が十分に担われていない」といったがん罹患患者の地域連携ネットワークに関する指摘と、「病院医師に自分でみたいという傾向がある」「がん患者を受入れ可能な診療所が少ない」「患者家族に病診連携の理解が低い」といった連携の受入れに関する回答があった。病院医師は手術をした責任感から、患者はがんという疾病に抱く特異性から逆紹介に消極的であると推定していることに起因すると考えられる。

第7回「医療計画の見直し等に関する検討会」¹⁷⁾にて厚生労働省が示した「がんの場合の日常診療圏の診療ネットワークのイメージ」(図1)は、専門的ながん診療を行う病院のかかわりは一時的なものであり、診療所等におけるかかりつけ医が主治医として描かれている。しかしながら、がん治療において紹介後は、診断から手術、治療、フォローアップ、再発治療、看取りまでを同一病院内で展開する完結型医療を提供したと推測される。岡田¹⁸⁾はこれまではそれぞれの医療機関内でがん診療を行い、地域のネットワーク作りについてはあまり熱心でなかった実情であったとしている。岡崎¹⁹⁾はがん患者を拠点病院に紹介すると、患者との関係が薄れ、がん以外の慢性的な疾患も場合によっては拠点病院ですべて診るようになることもあったと指摘している。がん紹介患者の併診制に対する脆弱性がうかがえる。

鶴田⁶⁾はがん以外の病気による死亡のためにがん生存率は10%近く低下することから、がん患者の生存率を向上させるためには、高度先進医療とともに、生活習慣病などの併存疾患の適切な治療が不可欠であるとしている。患者家族はがんの再発を不安に思いながら生活

しており、病院の受診を待たず、身近なかかりつけ医に症状を早めに相談できることで、不安の軽減と早期発見に繋がることが期待できる。全国で作成されたがん地域連携クリニカルバスは、がんを罹患した患者を地域のかかりつけ医とともに支えるための制度作りであるといえる。病院医師、かかりつけ医、患者家族の行動変容が必要と考える。がん地域連携クリニカルバスのスタートは病院であることを勧奨すると、病院サイドに併診制に関する意識を持つことが求められているといえる。

池谷⁷⁾は乳がん地域連携クリニカルバスを実施した患者に、運用前後でアンケートでは、運用前に抱いていた専門医以外に受診することの不安は、運用後にはほぼ解消されたと報告している。がん地域連携クリニカルバスの目的や意義、メリットの説明が十分ではないのではないと思われる。がん地域連携クリニカルバス運用において患者中心の視点は重要であり、アンケート調査を定期的に行うことができる体制の整備が急がれる。

(3) がん地域連携クリニカルバス普及のための活動

普及のために必要な活動(図2)に対しての設問では、「医師会の協力」「行政の参加」「診療報酬評価」が上位を占めた。バス実例集やバス作成法に関するものが思いのほか少なかったのは、先行研究等の普及による効果によるものと思われる。

平成19年に施行された改正医療法²⁰⁾により、医療計画制度²¹⁾の下で、4疾病(がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病)5事業(救急医療、災害時における医療、へき地の医療、周産期医療、小児救急医療を含む小児医療)ごとに、医療連携体制を構築することになった。各都道府県は疾病または事業ごとに、必要となる医療機能を明

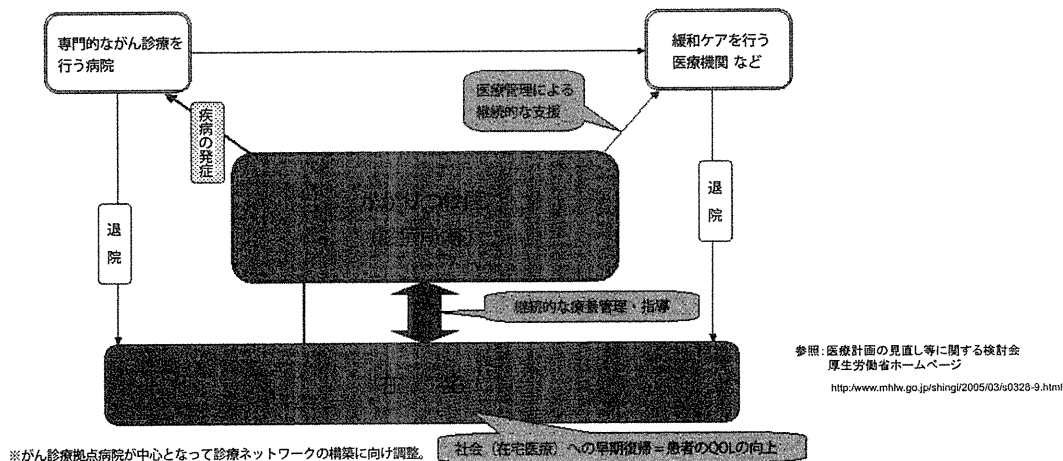


図1 日常診療における地域ネットワークイメージ「がん」の場合

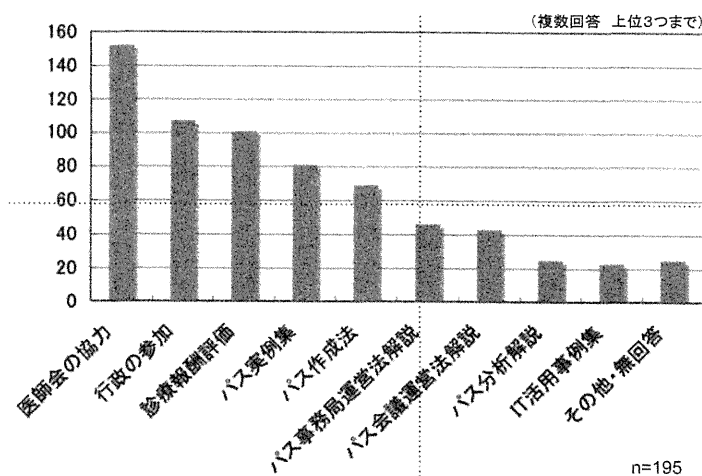


図2 がん地域連携クリニカルバス普及に必要な活動

らかにしたうえで、各医療機能を担う医療機関名等の名称や数値目標が記載される新しい医療計画が作成された。がんについても予防から治療および療養生活の質の向上に至るまでの総合的な計画が策定されている。それらを実効性のあるものにするために、がん診療連携拠点病院等が中心となり、がん連携協議会が組織され、がん地域連携クリニカルバスをツールとして活用しながら、上記を達成しようとしている。

がん地域連携のネットワーク構築をするための課題(表3)の項目の中で、「紹介範囲の広さ」についてがん地域連携クリニカルバス有群が検定上の若干の有意差を認めた。がん地域連携クリニカルバスを作成する過程もしくは運用していくなかで、連携先医療機関の実際が実感できた効果とも考えられる。同様に「逆紹介連携先の不足」「連携先データベースの未成熟」が挙げられているが、がん地域連携クリニカルバスの作成過程や説明会等を通じ、がん医療における診療体制ならびにがん治療に関する意見交換をする場が提供されることで整備がされていくと考えられた。がん地域連携クリニカルバスの連携先として、医療者のみが共有するのではなく、住民サービスの一環として広報されることが必要であり、行政の関与は不可欠となっていくであろう。

(4) 在宅までの切れ目のないがん医療

がん地域連携のネットワーク構築をするための課題として「在宅医療の未成熟」についてがん診療連携拠点病院が問題認識をもっていることがわかった。

岡崎¹⁹⁾は患者が高齢化して通院困難やがん終末期で在宅医療が必要になった場合に、再び逆紹介になるケースがあるという。現状では、がん患者の併診制が定着し

ておらず、いざ終末期における在宅医療を模索するうえで、連携先検索に時間を要していることがうかがえる。

特に高齢者におけるがん罹患者の変化に対応していくためには、全人的医療の提供が不可欠である。患者家族とかかりつけ医との関係を保ち、ゆくゆくはかかりつけ医がスムーズに在宅医療を提供するためには、紹介・鑑別・治療・安定期・再発・終末期まで、切れ目のない医療福祉介護提供の地域ごとの実践が求められている。

(5) 連携を担当するものに期待する役割

連携を担当するものに期待する役割(図3)としては、運用手順のサポート業務と患者家族に対する逆紹介啓蒙活動であった。新たなツールを効率よく地域に定着させるためには、かかりつけ医および患者家族へのがん地域連携クリニカルバスの使用手順の説明業務を連携実務者が担うことが有用であろう。クリニカルバスは病院内で使用されていたツールであることから、多くのかかりつけ医にとって、クリニカルバスおよび地域連携クリニカルバスはあまり馴染みがない。連携担当者が説明を行うことにより、病院医師の事務業務軽減を図ることへの期待がうかがえる。作成ならびに運用されているがん地域連携クリニカルバスは、都道府県統一の形態をとっている傾向が増えていることから、「かかりつけ医へのがん地域連携クリニカルバス使用(手順)説明」「患者家族へのがん地域連携クリニカルバス使用(手順)説明」は地域で標準化していく必要があると考える。またかかりつけ医検索等の併診制度(逆紹介)の推進に対して、患者家族に対する直接的かつ積極的に連携室が関与していくことを期待されていることが示唆された。

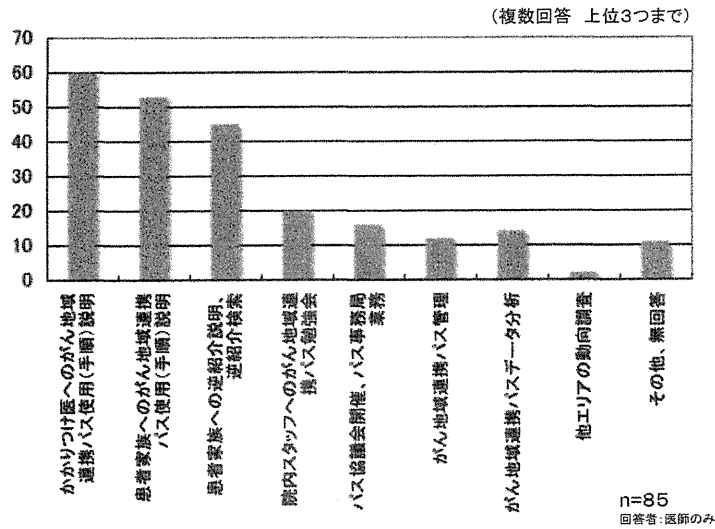


図3 連携を担う者に期待する役割

4. 今後の課題

先行研究ならびに本調査で収集したがん地域連携クリニカルバスは、早期がん罹患患者で安定期におけるフォローアップ目的が大半を占めていた。がん対策基本法2の第16条では、「国および地方公共団体では、がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること、居宅においてがん患者に対しがん医療を提供するための連携協力体制を確保すること、医療従事者に対するがん患者の療養生活の質の維持向上に関する研修の機会を確保することその他のがん患者の療養生活の質の維持向上のために必要な施策を講ずるものとする」とされている。岡田¹⁸⁾はがん患者やその家族が安心して診療を受けて生活していくためには、地域でがん診療のさまざまな段階を網羅したネットワーク作りが必要と指摘している。在宅医療までのネットワークの構築と終末期までを網羅したがん地域連携クリニカルバスの作成運用が急務である。

全国のがん診療連携拠点病院におけるがん地域連携クリニカルバスの作成ならびに運用状況調査を通じて、がん種ごとの差異を確認することができた。今後は、運用数を着実に積み上げている地域でのフォーカスインタビューを行い運用におけるノウハウを集積していくことが、普及に重要であると考えられる。特に運用数の少ないがん種においては疾患特性によるものか調査する必要がある。主眼は、単に地域連携クリニカルバスの作成や運用ではなく、患者自身がどこでも安心して質の高い医療を受けられるように、医療提供体制を構築していくことに

ある。また連携を推進することで医療従事者(病院医師、かかりつけ医、スタッフ)の満足度や患者家族の満足度が得られているかを検証していくことが重要である。そのうえで、併診制度の定着によりがん医療の質向上に寄与したか、指標を開発し評価していくことが今後求められると考える。

結語

本調査では、全国のがん診療連携拠点病院におけるがん地域連携クリニカルバスの作成ならびに運用状況について把握ができた。1年間にがん地域連携クリニカルバスを用いて、地域と連携をとりながら治療を受けている患者は、3倍に増えたものの、一部の医療機関の運用に限局されている。作成は都道府県統一のがん地域連携クリニカルバスを作成する傾向にあり、確認されたがん地域連携クリニカルバスは、安定期のフォローアップの逆紹介を行うことが目的のものが大方であった。これからの高齢化社会を地域で支えるためにはがん地域連携クリニカルバスツールを用い、併診制による医療提供体制を構築していくことが重要であり、がん医療における地域連携ネットワークの構築が喫緊の課題である。

(本稿は2009年12月4日、5日に開催された第10回日本クリニカルバス学会学術集会および2010年12月3日、4日に開催された第11回日本クリニカルバス学会学術集会における発表内容をもとに投稿したものである。)

(本調査研究は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金