

子宮頸がん検診へのベセスダシステム 2001 導入による 不適正検体の頻度の実際とその推移

高野 浩邦¹⁾ 河西十九三²⁾ 早田 篤子³⁾ 立花美津子³⁾
石塚 康夫¹⁾ 茂木 真¹⁾ 小竹 譲¹⁾ 生水真紀夫⁴⁾
佐々木 寛¹⁾ 田中 忠夫⁵⁾

東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科¹⁾, ちば県民保健予防財団総合検診センター集団検診部²⁾, 同 診療部臨床病理科³⁾,
千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学⁴⁾, 東京慈恵会医科大学産婦人科⁵⁾

子宮頸がん検診へのベセスダシステム 2001 導入による 不適正検体の頻度の実際とその推移

高野 浩邦¹⁾ 河西十九三²⁾ 早田 篤子³⁾ 立花美津子³⁾
石塚 康夫¹⁾ 茂木 真¹⁾ 小竹 譲¹⁾ 生水真紀夫⁴⁾
佐々木 寛¹⁾ 田中 忠夫⁵⁾

東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科¹⁾, ちば県民保健予防財団総合検診センター集団検診部²⁾, 同 診療部臨床病理科³⁾,
千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学⁴⁾, 東京慈恵会医科大学産婦人科⁵⁾

目的：子宮頸がん検診にベセスダシステム 2001 を導入し、不適正検体の頻度の実際とその推移について検討を行った。

方法：2009 年 4 月から千葉県柏市の子宮頸がん検診にベセスダシステム 2001 を導入した。2009 年 4 月～2010 年 1 月までの 10 ヶ月間に個別検診で採取された検体 11090 例、および 2009 年 11 月～2010 年 1 月までの 3 ヶ月間に数人の医師によって行われた車検診による集団検診で採取された 4424 例の検体について不適正率を調査した。その結果をベセスダシステム 2001 が導入される以前の 2008 年 1 年間の個別検診のデータと比較検討した。すべての検体はちば県民保健予防財団にて診断し、個別検診については 1 ヶ月ごとに不適正率を各施設に報告した。

成績：ベセスダシステム 2001 導入以前の個別検診における不適正率は 0.11%であったのに対して、導入後の個別検診における不適正率は 10 ヶ月間で 1.36%であり、月別には 6.25%から 0.40%へ時間の経過とともに低下した。また車検診による集団検診では不適正率は 0.07%であった。

結論：不適正検体の報告を各施設に頻回に行うこと、また、少人数の医師が集中して細胞診の検体採取を行うことが、不適正率の低下に寄与することが示唆された。

Key words : Uterine cervical cancer screening, The 2001 Bethesda System, Unsatisfactory rate

I. 背景および目的

「日本産婦人科医会」がん対策委員会は 2007 年 10 月に

旧日母分類のクラス分類を廃し、ベセスダシステム 2001 (TBS2001) に準拠した「新日母分類」を承認、2009 年度から全国市町村で実施されている行政検診の報告様式を TBS2001¹⁾に準拠したものにすることを働きかけている。

Actual frequency of unsatisfactory specimens and its changes by introducing The Bethesda System 2001 to cervical cancer screening

Hirokuni TAKANO¹⁾, M. D., Ph. D., Tokuzo KASAI²⁾, M. D., Ph. D., Atsuko SODA³⁾, C. T., Mitsuko TACHIBANA³⁾, C. T., Yasuo ISHIZUKA¹⁾, M. D., Makoto MOTEGI¹⁾, M. D., Yuzuru KOTAKE¹⁾, M. D., Makio SHOZU⁴⁾, M. D., Ph. D., Hiroshi SASAKI¹⁾, M. D., Ph. D., Tadao TANAKA⁵⁾, M. D., Ph. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Mass Examination, ³⁾Department of Clinical Pathol-

ogy, Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention

⁴⁾Department of Reproductive Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine

論文別刷請求先 〒277-8567 千葉県柏市柏下 163 の 1 東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科 高野浩邦

平成 22 年 7 月 13 日受付

平成 22 年 10 月 20 日受理

Table 1 Unsatisfactory rate comparison-conventional classification vs TBS 2001

Classification	Conventional		TBS 2001
	Jan. 2008- Dec. 2008	Apr. 2009- Jan. 2010	Nov. 2009- Jan. 2010
Period			
Sampling point	Medical facilities	Medical facilities	Screening vehicles
Cases	13112	11090	4424
Unsatisfactory cases (%)	14 (0.11)	151 (1.36)	3 (0.07)

従来のクラス分類と TBS2001 との最も大きな違いの一つは、その結果に不適正というカテゴリーが設けられたことである^{2,3)}。検診の結果不適正と診断されると、受診者は再度検診施設を受診し、医師は再度検体を採取し、そして再度診断して受診者へ結果を通知することとなり、費用、時間、人手といったリソースが今まで以上に必要となる。そのため、不適正と診断される症例が高頻度であると、検診に TBS2001 を導入する大きな障害となることが予想される。今回、TBS2001 を子宮頸がん検診へ導入し、実際の不適正検体の頻度とその推移について検討した。

II. 方 法

2009年4月から柏市の子宮頸がん検診に TBS2001 を導入した。導入後2009年4月～2010年1月までの10ヵ月間に行われた個別検診について、1ヵ月ごとに検体の不適正率を調査した。また、2009年11月～2010年1月までの3ヵ月間に車検診による集団検診で採取された検体についても、検体の不適正率を調査した。車検診は数人の医師が交代で検体採取を行った。この結果を、TBS2001 の導入前の2008年1年間に行われた個別検診のデータと比較検討した。すべての検体はちば県民保健予防財団にて診断し、個別検診については1ヵ月ごとに不適正率を各施設に報告した。個別検診および集団検診すべての検体は塗抹標本であり、液状検体は含まれていない。

III. 結 果

不適正率の結果を Table1 に示した。TBS2001 導入前の2008年1月～2008年12月までの個別検診における検体の不適正率は0.11% (14/13112例)であった。TBS2001 導入後、2009年4月～2010年1月までの10ヵ月間の個別検診における検体の不適正率は1.36% (151/11090例)であった。2009年11月～2010年1月までの車検診によって行わ

れた集団検診の結果、不適正検体の頻度は0.07% (3/4424例)であった。個別検診における各施設の1ヵ月ごとのデータを Table2 に示した。今回18施設から検体が提出されていた。施設による不適正検体の頻度にはばらつきが認められ、約300例の検体の採取に対して1例も不適正検体が出なかった施設もあれば、10%を超える頻度で不適正検体が出た施設もあった。しかし多くの施設で不適正検体の頻度は時間の経過とともに低下していった。そして全体として、観察開始当初6.25%であった不適正率は10ヵ月間で0.40%に低下した (Fig. 1)。不適正検体と診断された個別検診における151検体および集団検診における3検体はすべて細胞数の不足が原因であった。

IV. 考 察

Fidda らは TBS2001 の導入前の6ヵ月間と導入後の6ヵ月間の比較において不適正率が0.36% (21/5808例) から5.3% (288/5459例) に上昇したと報告しており、そのため TBS2001 の導入により再検査のための再受診と費用が必要となると述べている⁴⁾。われわれの検討においても、TBS2001 を導入後の10ヵ月間の個別検診における不適正検体の頻度は1.36%であり、導入以前の2008年の0.11%に比較して高い値を示した (Table1)。両者は同じ柏市内の施設で検体が採取され、どちらもちば県民保健予防財団で診断されていることから、検体の採取や処理の状態が大きく変化したとは考えにくい。TBS2001 導入以前は不適正検体とする明確な基準がなかったため、TBS2001 では不適正となるような細胞数の少ない検体でもそのまま診断が行われていたことが予想された。今回のデータでは TBS2001 導入前の1年間と導入後の10ヵ月間の比較では0.11%から1.36%へ上昇しているものの、毎月の不適正率の変化をみると、導入直後の4月の6.25%から1ヵ月で急峻な下降を示し、その後5月から1月へも緩やかながら更に下降し (correlation coefficient -0.75 ($P=0.01$, 95% CI -0.95 to -0.26)), 5月の2.16% (22/1018例) から最終的に0.4% (5/1249例) まで有意に低下している ($p<0.01$ p-value is calculated by Fisher's exact probability test)。この理由は、毎月不適正検体について各施設に結果とその理由を報告したことにより、検体を採取する現場の医師がその結果を考慮し、十分な細胞数を確保するためにより入念に細胞を採取するようになったことが考えられる。車検診による検体不適正率は0.07% (3/4424例)であり、このデータは個別検診の最終的な検体不適正率の0.40% (5/1249例)と比較しても有意に低い値であった ($p=0.016$ p-value is calculated by Fisher's exact probability test)。車検診による検診の場合

Table 2 Monthly change in per-facility unsatisfactory rate

Facility	Apr. 2009	May 2009	Jun. 2009	Jul. 2009	Aug. 2009	Sep. 2009	Oct. 2009	Nov. 2009	Dec. 2009	Jan. 2010	Total
1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	0/11	0/35	0/29	0/39	0/23	0/24	0/42	0/34	0/31	0/27	0/295
2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	0/2	0/13	0/10	0/19	0/16	0/18	0/56	0/47	0/49	0/40	0/270
3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	0/8	0/22	0/23	0/29	0/30	0/25	0/40	0/29	0/31	0/32	0/269
4	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	0/1	0/7	0/3	0/7	0/3	0/4	0/8	0/3	0/6	0/10	0/52
5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3.70%	0%	0%	0%	0.43%
	0/11	0/25	0/29	0/34	0/17	0/31	1/27	0/15	0/20	0/23	1/232
6	5.56%	0%	1.96%	0%	0%	0%	0%	0%	2.17%	0%	0.68%
	1/18	0/31	1/51	0/60	0/34	0/40	0/63	0/50	1/46	0/50	3/443
7	0%	6.67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4.35%	0.85%
	0/10	1/15	0/16	0/27	0/14	0/26	0/47	0/29	0/28	1/23	2/235
8	0%	4.17%	1.45%	0%	0%	2.82%	0%	0%	1.33%	0%	0.97%
	0/19	2/48	1/69	0/78	0/46	2/71	0/84	0/68	1/75	0/58	6/616
9	7.69%	3.57%	0%	0%	0%	0%	1.54%	0%	3.13%	0%	1.09%
	1/13	1/28	0/34	0/48	0/43	0/32	1/65	0/40	1/32	0/33	4/368
10	11.1%	0.76%	1.98%	0.32%	0.48%	1.66%	1.51%	0%	0%	0%	1.16%
	11/99	2/263	5/235	1/318	1/208	4/241	6/398	0/255	0/276	0/298	30/2591
11	5.56%	2.67%	2.5%	0%	0%	0.84%	2.54%	2.63%	0%	0%	1.28%
	1/18	2/75	2/80	0/126	0/72	1/119	3/118	3/114	0/116	0/100	12/938
12	0%	0%	0%	0%	0%	8.33%	1.67%	0%	0%	2.63%	1.32%
	0/10	0/24	0/30	0/29	0/25	2/24	1/60	0/30	0/32	1/38	4/302
13	6.45%	4.17%	2.80%	0.85%	0%	1.61%	1.90%	0.82%	0%	0%	1.48%
	2/31	4/96	3/107	1/118	0/79	2/124	2/105	1/122	0/106	0/127	15/1015
14	8.10%	1.81%	2.19%	3.11%	4.03%	1.39%	1.40%	1.08%	0%	0%	1.75%
	3/37	3/161	4/183	7/225	6/149	2/144	4/285	2/185	0/190	0/212	31/1771
15	5.36%	3.70%	3.18%	1.04%	0%	0.74%	0.87%	1.30%	4.97%	1.81%	2.19%
	3/56	6/162	5/157	2/193	0/134	3/136	2/230	2/154	8/161	3/166	34/1549
16	0%	8.36%	0%	0%	25%	8.33%	5%	7.69%	0%	0%	4.39%
	0/7	1/13	0/9	0/17	1/4	1/12	1/20	1/13	0/9	0/10	5/114
17	0%	0%	25%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	9.52%
	0/0	0/0	1/4	0/4	1/2	0/4	0/1	0/2	0/2	0/2	2/21
18	0%	0%	0%	100%	0%	0%	50%	0%	0%	0%	22.2%
	0/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/2	1/2	0/2	0/1	0/0	2/9
Total	6.25%	2.16%	2.06%	0.87%	1.00%	1.58%	1.33%	0.76%	0.91%	0.40%	1.36%
	22/352	22/1018	22/1069	12/1372	9/899	17/1077	22/1651	9/1192	11/1211	5/1249	151/11090

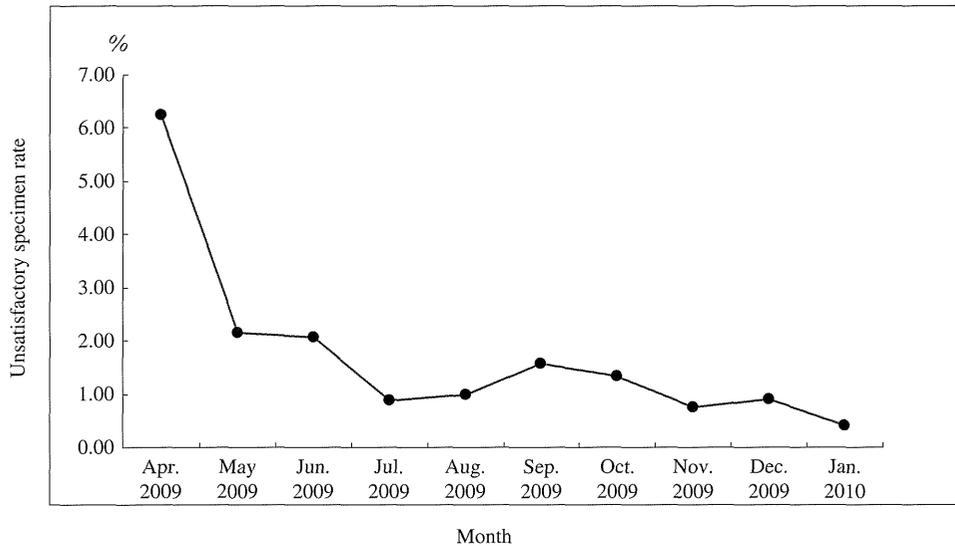


Fig. 1 Change in unsatisfactory specimen rate

は実際に検診車に乗って検体を採取するにあたり、数人の医師が交代で行っている。このため車検診のデータは同一の施設において数人の医師が採取した 4424 検体が対象である。これに比較して個別検診のデータは 18 の異なった施設で、少なくとも 18 人以上の医師が採取した 11090 例の検体が対象である。少人数の医師が同一施設で集中して採取した車検診による検体の方がばらつきは出にくく、このことが低い不適正率の理由の一つと考えられる。また、車検診においては検診を行う医師が TBS2001 の導入以前にその詳細を十分に理解しており、最初から必要十分な細胞数を確保することを念頭におき入念に検体採取をしたことが予想される。今回個別検診においては受診時や受診後の受診者の情報は収集されていないため不明であるが、車検診に関しては検診を受けた後の出血や痛みに関する問い合わせは通常 1 年間に 1 件程度であったが、TBS2001 を導入後の 3 ヶ月間で 7 件と増加し、以前から同じ検診を受けているが今回初めて痛みとその後の出血があったとの意見も含まれていた。このことは、従来よりも多くの細胞を採取しようとしたことに起因すると考えられ、同様のことは個別検診においても起こることが十分予想される。受診者の不安を軽減するためにも、十分な細胞量を採取するためには以前に比較して軽度の痛みや出血の可能性があることを事前に受診者に知らせておくことも重要であると思われた。他施設からの TBS2001 導入後の検体不適正率の報告を Table3 に示す⁴⁻⁷⁾。不適正率は 0.81%~5.3%であり、これらの報告と比較すると今回の結果は、個別検診、集団検診ともに良好な結果であったと考えられる。

検体の採取器具も重要な要素であると予想されるが、今回は同一施設でも複数の医師がそれぞれ好みの器具を用い

Table 3 Post-2001 unsatisfactory rate

Authors	Year	Specimen collection	Unsatisfactory rate % (cases)
Fidda N et al.	2004	CVS	5.3 (288/5459)
Chieng DC et al.	2004	CVS (40%) and LBP (60%)	0.81 (84/10367)
Prandi S et al.	2006	CVS	1.99 (1689/85012)
Lu CH et al.	2010	CVS	4.5 (252/5662)

Note : CVS : conventional cervicovaginal smears
LBP : liquid-based preparations

ており、すべての検体について正確な採取法のデータが得られなかった。また検体の処理法については、今回はすべて塗抹標本であり液状検体は含まれていない。検体の処理法についての違いについても今後の検討課題であると考えられる。

今回の結果から、細胞数の不足により不適正検体となることの周知徹底、不適正検体の報告を各施設に頻回に行うこと、また、少人数の医師が集中して細胞診の検体採取を行うことが、不適正率の低下に寄与することが示唆された。

Abstract

Objective : Introducing The 2001 Bethesda System (TBS 2001) in screening, we studied the frequency of unsatisfactory specimens and changes.

Study Design : TBS 2001 was introduced in municipal cervical cancer

screening in April 2009. Unsatisfactory results were extracted from 11,090 specimens collected in individual screening between April 2009 and January 2010 and 4,424 specimens collected by a small number of physicians in mass screening using mobile screening vehicles between November 2009 and January 2010. Results were compared to data collected in individual screening for 1 year in 2008 before TBS 2001 had been introduced. All specimen-based diagnoses were made at the Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention, with unsatisfactory individual screening reported monthly to individual facilities.

Results : The unsatisfactory rate in 2008, the year before TBS 2001 introduction was 0.11%. That for individual screening after introduction was 1.36% for 10 months, decreasing over time from 6.25 to 0.40% based on monthly change. The unsatisfactory rate for mass screening using mobile screening vehicles was 0.07%.

Conclusions : Our results suggest that frequent reporting of inadequate specimens to individual facilities and involving a small number of physicians in collecting specimens helps reduce the unsatisfactory rate.

文 献

- 1) Davey, D. D., Austin, R. M., Birdsong, G., Buck, H. W., Cox, J. T., Darragh, T. M., et al. ASCCP patient management guidelines : Pap test specimen adequacy and quality indicators.. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 118 : 714-718.
- 2) Davey, D. D., Woodhouse, S., Styer, P., Stastny, J., Mody, D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy : current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 203-211.
- 3) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 : 2114-2119.
- 4) Fidda, N., Miron, J., Rodgers, W. H., Rader, A. Impact of the new Bethesda System 2001 on specimen adequacy of conventional cervicovaginal smears. *Diagn Cytopathol* 2004 ; 30 : 235-239.
- 5) Chhieng, D. C., Roberson, J., Gidley, J., Eltoun, I. Bethesda 2001. Impact on the reporting of gynecologic cytology. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 355-362.
- 6) Prandi, S., Beccati, D., De Aloysio, G., Fulgenzi, P., Gabrielli, M., Ghirardini, C., et al. : Applicability of the Bethesda System 2001 to a public health setting. *Cancer* 2006 ; 108 : 271-276.
- 7) Lu, C. H., Chang, C. C., Chang, M. C., Chen, S. J., Jan, Y. J., Fu, T. F., et al. Clinical parameters associated with unsatisfactory specimens of conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 87-91.

ソラフェニブの副作用対策 (手足症候群・下痢・高血圧など)

— チーム医療の有用性

Management of adverse events of sorafenib : Hand foot skin reaction, diarrhea, hypertension, etc.



池田 公史

Masafumi IKEDA

国立がん研究センター東病院肝胆腫瘍科

◎ソラフェニブには手足症候群、高血圧、下痢、肝機能障害、膵酵素の上昇などの特有の副作用がある。手足症候群は生命を脅かす副作用ではないが、患者のQOL(生活の質)を損ね、治療中止の一因となることがある。皮膚の保湿・角質処理などの予防策をとり、必要に応じて減量・休止などで対応し、治療を中止することなく、管理することが重要である。高血圧は高血圧の合併や既往のある患者に高率に発現しやすい。これらの患者ではとくに注意が必要で、適切に降圧薬を併用することで、治療を休止することなくコントロールすることも可能である。下痢もしばしば認める副作用であるが、脱水にならないように早めに止痢薬を併用することが重要である。このように最大限の治療効果を引き出すために、副作用を最小限に抑え、治療をできるだけ長期に継続することが重要である。この副作用マネージメントをコメディカルを含めたチーム医療として取り組むことによって、より良好なマネージメントが可能となり、有用である。



Key word : ソラフェニブ、副作用マネージメント、手足症候群、下痢、高血圧、チーム医療

ソラフェニブは、癌細胞の増殖に関与する RAF と癌周囲の血管新生に関与する VEGFR などに對するマルチキナーゼ阻害剤である。このソラフェニブは進行肝細胞癌患者を対象として、プラセボと比較した 2 つの第Ⅲ相試験(SHARP 試験¹⁾と Asia-Pacific 試験²⁾)で有意に良好な無増悪生存期間と生存期間を示したため、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられている。しかし、ソラフェニブには従来の細胞障害性抗癌剤と異なり手足症候群、高血圧、下痢、肝機能障害、膵酵素の上昇など、分子標的治療薬に特有の副作用があり、しばしば患者の生活の質(quality of life : QOL)を損ねることがあり、治療の休止や中止の一因となっている。

最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限

の治療効果を引き出すためにも、副作用マネージメントは非常に重要である。また、このような副作用を医師ひとりでマネージメントすることには

サイド
メモ

手足症候群

手足症候群は、Common Terminology Criteria for Adverse Event(CTCAE)version 3.0 では手足の皮膚反応として、CTCAE v4.0 では手掌・足底発赤知覚不全症候群として分類されている。英語でも hand-foot syndrome といわれたり hand-foot skin reaction といわれることもある。ソラフェニブによる手足症候群は、カペシタビンなどの細胞障害性抗癌剤で認めるものとは異なり、発赤や水疱形成を主体とし、疼痛を伴いやすい皮膚症状である。

表 1 手足症候群の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら ¹⁾	2008	海外(欧米)	297	21%	8%	SHARP trial
Cheng ら ²⁾	2009	海外(アジア)	149	45.0%	10.7%	Asia Pacific trial
Abou-Alfa ら ⁴⁾	2006	海外(欧米)	137	30.7%	5.1%	phase II
Furuse ら ⁵⁾	2008	日本	27	44.4%	7.4%	phase I
Okita ら ⁶⁾	2010	日本と韓国	229	82.0%	35.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	73.3%	5.0%	後ろ向き検討

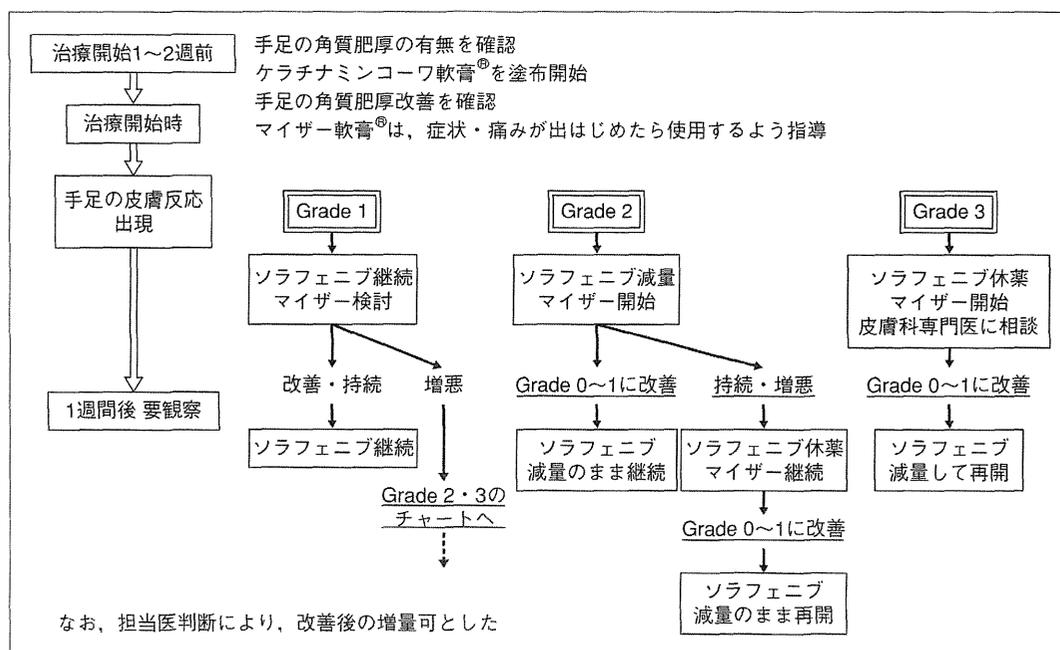


図 1 手足の皮膚反応フォローアップチャート

限界があり、チーム医療として患者の副作用マネージメントに取り組むことが有用である³⁾。本稿では手足症候群、下痢、高血圧などの副作用を中心に言及し、ソラフェニブの副作用マネージメントにおけるチーム医療の有用性について概説する。

手足症候群

手足症候群はソラフェニブで高頻度に認める副作用のひとつであり、直接生命を脅かすものではないが、その症状は患者のQOLを著しく悪化させることがある。

手足症候群の好発部位は、手の平や足裏の角化肥厚、皮膚硬結部位である。有害事象のgradingは紅斑のみで、疼痛を伴わないわずかな皮膚の変

化または皮膚炎がGrade 1、疼痛を伴う皮膚の変化で日常生活に支障がない程度はGrade 2、疼痛を伴う高度な皮膚の変化で日常生活に支障をきたす場合をGrade 3と判定する。これまでのおもな報告と当院での手足症候群の発現頻度を表1にまとめた。日本での手足症候群の発現頻度は海外に比較して高率に認めていた。その原因に関しては明らかでなく、今後解明すべき課題である。また、発現時期はSHARP試験において投与開始後4週目までに40例(65%)、8週目までに13例(21%)、12週目までに8例(13%)が発現しており、手足皮膚反応の約98%が12週目までに生じており、とくにその期間は慎重な管理が必要である。

手足症候群の原因としてVEGFR、PDGFR、c-Kitの阻害による表皮やエクリン腺の障害が考え

表 2 高血圧の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら ¹⁾	2008	海外(欧米)	297	5%	2%	SHARP trial
Cheng ら ²⁾	2009	海外(アジア)	149	18.8%	2.0%	Asia Pacific trial
Furuse ら ⁵⁾	2008	日本	27	18.5%	18.5%	phase I
Okita ら ⁶⁾	2010	日本と韓国	229	31.0%	15.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	41.7%	16.7%	後ろ向き検討

られているが、VEGFR, PDGFR, c-Kit 阻害のうち、どの阻害効果あるいはどの阻害効果の組合せが手足症候群にかかわっているのかは明らかにされておらず、また、エクリン汗腺障害と表皮障害の関係、血管障害やリンパ球浸潤との関係についても解明されていない。今後、分子基盤に基づいた病態の解明が必要である。

これまでのところ、手足症候群に対する標準的な治療法は確立していない。当院では海外で推奨されている対応を参考に、最善と思われる対処方法を検討し、当院における手足症候群の対処方法をまとめ、フォローアップチャート(図 1)を作成した。Grade 1 の手足皮膚反応が出現した場合、ソラフェニブの投与は継続し、それ以上の悪化を防ぐため、症状の出現した個所に、とくに念入りに 20% 尿素配合クリーム(ケラチナミン[®])を塗布し、さらに予防を強化する。Grade 2 に増悪した場合は、まずソラフェニブを 1 段階の減量を行う。そして症状の出現した個所にステロイド軟膏(マイザー軟膏[®])の使用を開始する。疼痛がある場合には非ステロイド性消炎鎮痛剤(ロキソプロフェン錠[®])、痒みの出現時には第二世代ヒスタミン H1 拮抗薬(アレグラ錠[®])服用で対処するように指導している。そして、1 週後に確認し、Grade 0~1 に改善すれば継続投与を行い、改善がみられない場合はいったん休薬する。休薬により Grade 0~1 に改善すれば減量のまま再開する。Grade 3 以上の症状出現時はいったん休薬し、皮膚科にコンサルトし、Grade 2 以下に改善したら減量のうえ、再開することとしている。

当院では最初の 1 か月は週に 1 回、その後は 2 週に 1 回(必要に応じて週に 1 回)の外來での経過観察を行っている。しかし、それでも不十分で、患者が在宅中に症状が Grade 2 に悪化し、ステロイドの使用を開始しなければならないという場合

もあるので、薬剤師が電話で症状を確認し、フォローアップを行っている(テレフォンフォローアップ)。このように細かく管理することにより手足症候群は全 Grade では 73.3% と高率に認められたが、Grade 3 の手足症候群は 5% と低率に抑えることができた。さらには手足症候群が原因でソラフェニブの治療を中止した症例は現在のところ 1 例も認めていない。

このように手足症候群は症状が軽度なうちに予防・治療についての適切な対処を行うことで、重篤化を防ぐことができる。早期の対応により患者の QOL を悪化させず、ソラフェニブの投与を継続していくことが可能となる。そのためには医療従事者が手足症候群の管理や対処方法を熟知し、患者の手足の症状の十分な観察を行うとともに、患者へ症状や対処法について指導を十分に行い、患者自身が十分に理解してもらうことも必要である。

高血圧

進行肝細胞癌を対象としてこれまでに行われた臨床試験のおもな報告と当院での高血圧の発現頻度を表 2 に示す。日本人において高血圧の発現頻度は高い傾向があった。高血圧の発現時期は、SHARP 試験では投与開始から 4 週までに 50%、4~8 週までに 21%、8~12 週までに 7%、12~16 週までに 7% が発現しており、高血圧の約 85% が 16 週までに発現している。また、当院で行われた第 I 相試験の結果をサブグループ解析してみると、高血圧の合併や既往がある場合に高血圧が発現しやすいことが示され、血圧の変動幅も高血圧の合併や既往がある場合に有意に高くなることが判明した。

ソラフェニブによる高血圧の機序は十分に解明されていないが、主として VEGF 阻害作用が関与

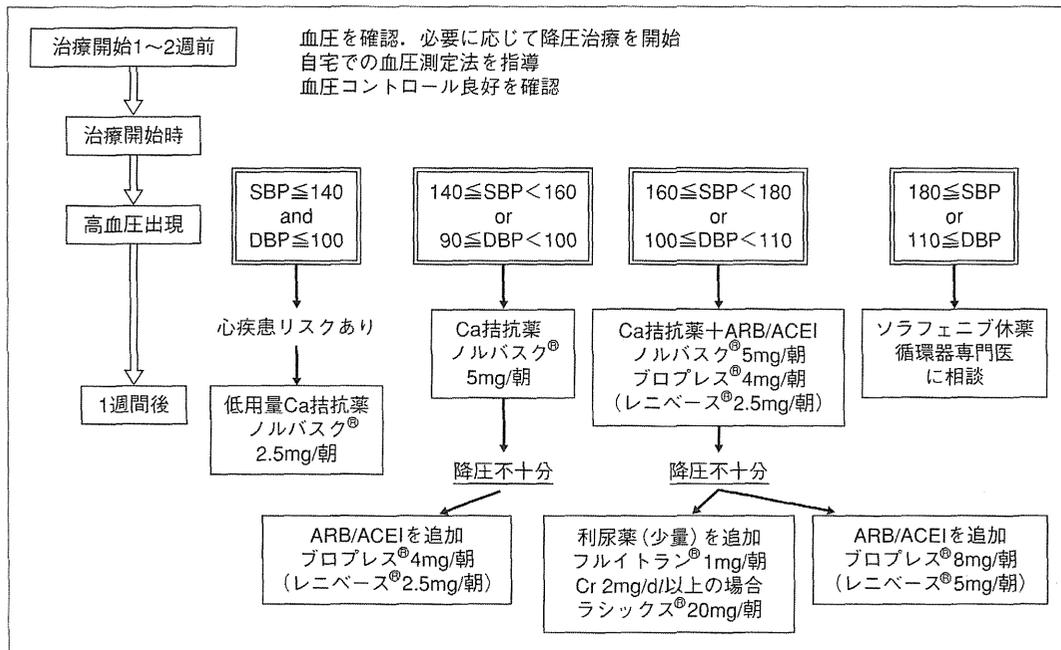


図 2 血圧フォローアップチャート

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬。

していると考えられている。ソラフェニブの VEGF 阻害により血管内皮における内因性 NO 合成酵素活性低下を介した NO 合成低下と毛細血管密度の減少が起これ、末梢血管抵抗が増大するため、血圧が上昇する(血圧=心拍出量×末梢血管抵抗)と考えられている。そのほかには、腎血管内皮細胞や有足突起での VEGF 発現低下から血栓性微小血管障害を起これ、血圧上昇や蛋白尿につながる可能性も考えられている。

ソラフェニブによる高血圧に対する副作用対策は確立していないが、当院では日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインに準じて行っている。まず、ソラフェニブの治療開始前までに、収縮期血圧 140 mmHg 以下、拡張期血圧 90 mmHg 以下を目標にコントロールする。高血圧の危険性を説明し、自宅でも血圧測定を推奨し、治療日誌に記録してもらう。そして血圧が高値で、嘔気、頭痛や胸・背部痛、呼吸苦、めまいといった症状のいずれかが伴った場合、または症状が伴わなくても収縮期血圧が 160 mmHg 以上の場合、または拡張期血圧が 100 mmHg 以上の場合には、すぐに病院へ連絡するように指導する。外来受診時に、治療日

誌から自宅での血圧の変化を評価し、高血圧を認めた場合、血圧フォローアップチャート(図 2)に従って降圧治療を行う。降圧薬は単剤投与から開始することを基本とし、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者の臨床状況に応じて降圧薬を選択する。血圧コントロール不良の場合には循環器専門医に相談しながら降圧療法を行い、ソラフェニブを継続する。このように、日頃の血圧管理の重要性を理解していただき、緊急時に適切な対応をすること、医療従事者が上手に降圧薬を使用して血圧をコントロールすることで、ソラフェニブの治療を安心して継続することが可能となる。

下痢

進行肝細胞癌に対するおもな報告と当院での下痢の発現頻度を表 3 に示す。下痢に関しては日本と海外はほぼ同程度で、全 Grade で 30~40%、Grade 3 以上は 8% 以下であった。また、下痢の発現時期は SHARP 試験で、投与開始から 24 週までにほとんどが発現していた。副作用対策としては、Grade 1~2 であれば、ソラフェニブの投与は継続しながら乳酸菌製剤やタンニン酸アルブミンなど

表 3 下痢の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	All Grade	Grade 3	備考
Llovet ら ¹⁾	2008	海外(欧米)	297	39%	8%	SHARP trial
Cheng ら ²⁾	2009	海外(アジア)	149	25.5%	6.0%	Asia Pacific trial
Abou-Alfa ら ⁴⁾	2006	海外(欧米)	137	43.1%	8.0%	phase II
Furuse ら ⁵⁾	2008	日本	27	55.6%	3.7%	phase I
Okita ら ⁶⁾	2010	日本と韓国	229	31.0%	6.0%	TACE 後 phase III
当院	2010	日本	60	15.0%	0.0%	後ろ向き検討

の収斂薬, アドソルビンなどの吸着薬, ロペラミドなどの腸運動抑制薬で対応する. Grade 3 の下痢の場合は休薬し, 輸液や上記の止痢薬を用いて, Grade 1~2 に改善するまで経過観察する. Grade 1~2 に改善したら1段階減量のうえ, 治療を再開する.

チーム医療の重要性

当院ではソラフェニブによる副作用をマネジメントする医療チームとして“チームネクサバル”を発足させた. チームネクサバルは, 医師, 薬剤師, 治験コーディネーター, 看護師から構成されるチームで, 月に2回勉強会を開催し, ソラフェニブの副作用に対する国立がん研究センター東病院としての方針を確立し, ソラフェニブの副作用をマネジメントするチーム医療として, 日々のソラフェニブ診療に取り組んでいる.

このチームネクサバルのなかで, 薬剤師や看護師は, ソラフェニブの服薬指導, 手足症候群の予防・ケア, 高血圧に対する対応, その他の副作用の管理などを説明し, ソラフェニブのアドヒアランスの確認や副作用をモニタリングし, 副作用の対処方法が十分できているかを確認し, 担当医へフィードバックする. また, 次回外来診察までの間に, 電話で患者の状態を確認し(テレフォンプォローアップ), 在宅でのソラフェニブのアドヒアランスや副作用モニタリングを行う.

このように, 薬剤師や看護師は医師の診療にかかわり, しっかりと副作用対策を施し, 最小限の副作用で治療の継続性を高め, 最大限の治療効果を引き出すことを目標として日々の診療に取り組

んでいる. 当院では薬剤師や看護師のようなコメディカルと医師がチーム医療を形成することで, 患者のアドヒアランスや副作用マネジメントが向上し, よりよい診療を施すことが可能となった.

おわりに

進行肝細胞癌に対するソラフェニブは標準治療として位置づけられているが, 患者のQOLを損なう副作用や治療の継続が困難となる副作用などがあり, これまでの抗癌剤とは異なるマネジメントが必要である. これらの副作用をマネジメントするうえで, チーム医療での対応は患者のアドヒアランスを向上させることからも有用である.

文献

- 1) Llovet, J. M. et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **359** : 378-390, 2008.
- 2) Cheng, A. et al. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.*, **10** : 25-34, 2009.
- 3) Team Nexavar(編) : 肝細胞癌に対するソラフェニブ-国立がんセンター東病院のチーム医療. メディカルレビュー, 2010.
- 4) Abou-Alfa, G. K. et al. : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **24** : 4293-4300, 2006.
- 5) Furuse, J. et al. : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, **99** : 159-165, 2008.
- 6) Okita, K. et al. : Phase III study of sorafenib in patients in Japan and Korea with advanced hepatocellular carcinoma(HCC)treated after transarterial chemoembolization(TACE). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No. LBA128.



がん分子標的治療の現状と展望



5. 臨床で分子標的薬を使用する際のポイントと課題

3) 肝細胞癌

Ikeda Masafumi
池田 公史*

*独立行政法人国立がん研究センター東病院肝胆腫瘍科



はじめに

進行肝細胞癌に対して、経口の分子標的治療薬であるソラフェニブは、プラセボ群と比較した2つの第Ⅲ相試験^{1,2)}で有意に良好な延命効果が示され、標準的な治療薬として位置づけられた。これまで局所療法が中心であった肝細胞癌に、有用な薬物療法が加わり、このソラフェニブをいかに使いこなすか、いかにうまく副作用管理を行うかは、ソラフェニブの治療効果を最大限に引き出すうえで不可欠である。

本稿では、ソラフェニブの適応と副作用対策を中心に、概説する。



ソラフェニブの臨床成績

ソラフェニブは、癌細胞の増殖に関与するRAFと癌周囲の血管新生に関与するVEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) などに対するマルチキナーゼ阻害薬である。このソラフェニブは、進行肝細胞癌患者を対象として、プラセボと比較した2つの第Ⅲ相試験 (SHARP試験¹⁾とAsia-Pacific試験²⁾)で、有意に良好な無増悪生存期間と生存期間が示された。また、ドキシソルビシン+ソラフェニブとドキシソルビシン+プラセボを比較したランダム化比較第Ⅱ相試験でも、ドキシソルビシンに対するソラフェニブの上乗せ効果が報告された³⁾。さらにソラフェニブは、スニチニブと比較した第Ⅲ相試験でも有意な生存期間の延長を示した⁴⁾。上記の臨床試験の成績から、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられている

(表1)。



ソラフェニブの適応

上述したソラフェニブの臨床試験はいずれも、切除、ラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓術 (TACE) が適応とならない高度進行例を対象として行われ、延命効果が示されている。したがって、脈管浸潤例、肝外転移を有する例、TACEでの治療に抵抗性を示す例など高度進行例がよい適応と考えられている。2010年に発表された「JSHコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム」(図1)においても、脈管浸潤例、肝外転移例、TACE不応例などの高度進行例がよい適応とされている。

1. 脈管浸潤例

SHARP試験(図2)やAsia-Pacific試験(図3)のサブグループ解析でも、ソラフェニブで良好な治療成績が示されている。ただし、本邦では脈管浸潤例を対象として、シスプラチン、5-フルオロウラシル(5-FU)+シスプラチン、5-FU+インターフェロンなどの肝動注化学療法がしばしば行われ、良好な奏効割合や生存期間が報告されている(表2)。どちらが推奨されるかは明らかにされておらず、現在、これらの肝動注化学療法とソラフェニブを比較する臨床試験が本邦で行われている。

2. 肝外転移例

SHARP試験やAsia-Pacific試験のサブグループ解析(図2, 3)では、ソラフェニブの延命効果は示されていない(これは高度に進行した症例が多いため、有意

表1 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの比較試験の治療成績

レジメン	患者数	奏効割合(%)	無増悪期間		生存期間		報告者	報告年
			中央値	p-value	中央値	p-value		
Sorafenib	299	2	5.5月		10.7月		Llovet JM ¹⁾	2008
Placebo	302	1	2.8月	<0.001	7.9月	<0.001		
Sorafenib	150	3	2.8月		6.5月		Cheng AL ²⁾	2009
Placebo	76	1	1.4月	0.0005	4.2月	0.014		
Sorafenib, doxorubicin	47	4	6.0月		13.7月		Abou-Alfa GK ³⁾	2010
Placebo, doxorubicin	49	2	2.7月	0.02	6.5月	0.006		
Sorafenib	544	7	4.0月		10.0月		Cheng AL ⁴⁾	2011
Sunitinib	529	6	4.1月	0.1785	8.1月	0.0019		

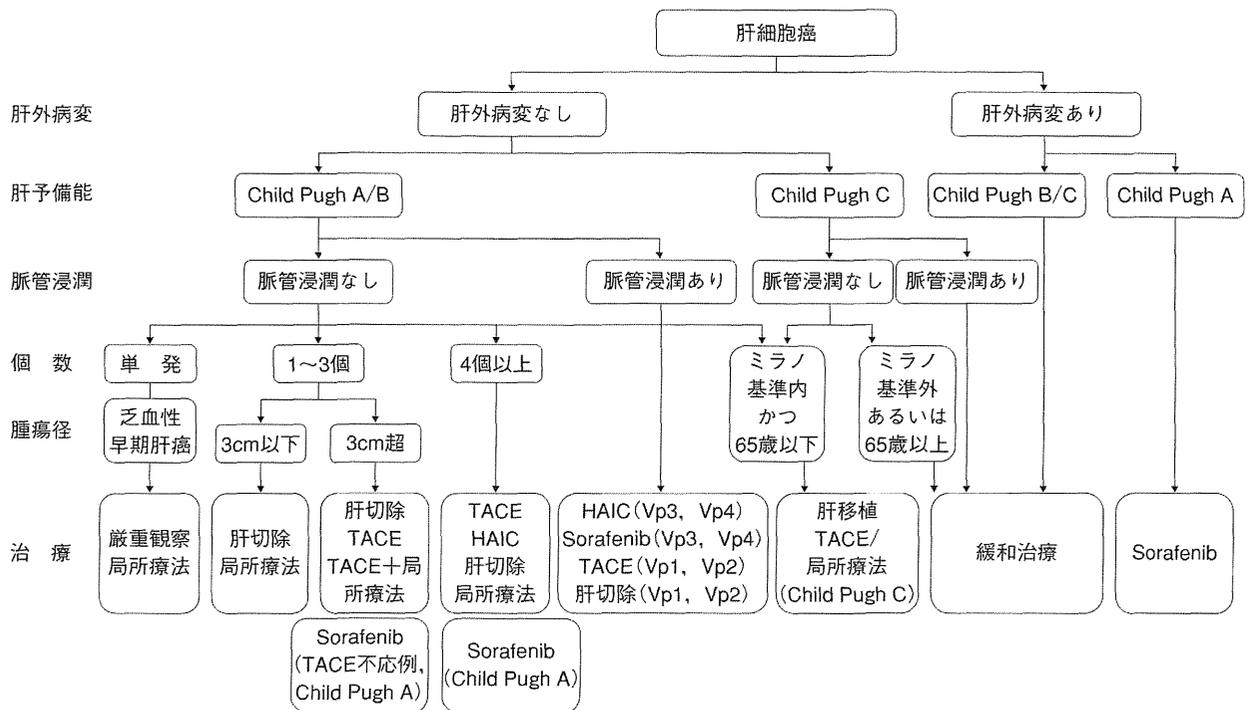


図1 肝細胞癌治療アルゴリズム (2010年改訂版)

な差が示されなかったものと思われる)が、他に良好な治療方針もなく、やはりソラフェニブが選択されることが多い。

3. TACE不応例

ソラフェニブのTACE不応に対する治療成績は示されていないが、SHARP試験で、前治療でTACE施行歴がある患者(増悪までの期間のハザード比(HR):0.57(0.36~0.91))と切除やラジオ波焼灼術の施行歴のある患者(0.62(0.39~0.98)),全患者(0.58(0.44~0.74))においてハザードに大きな変化はなく、TACE施行歴がある、いわゆるTACE不応に近い状態の患者においても

有効性が期待できる。また、TACE不応例に対して、肝動注化学療法では良好な成績が得られていない(表2)。したがって、TACE不応例もソラフェニブのよい適応と考えられている。

現在、ソラフェニブは高度進行例に対して有効性が示されているが、切除/ラジオ波焼灼術後や、TACE後の補助療法の有用性を検討するためのランダム化比較試験が行われており、その結果によっては局所療法などの早期の段階にもソラフェニブの適応は広がる可能性もある。

一方、肝機能においては、Child Pugh Aの症例にお

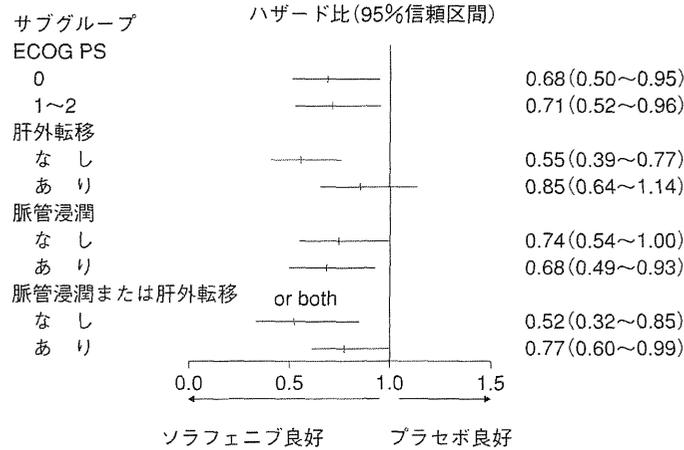


図2 SHARP試験のサブグループ解析

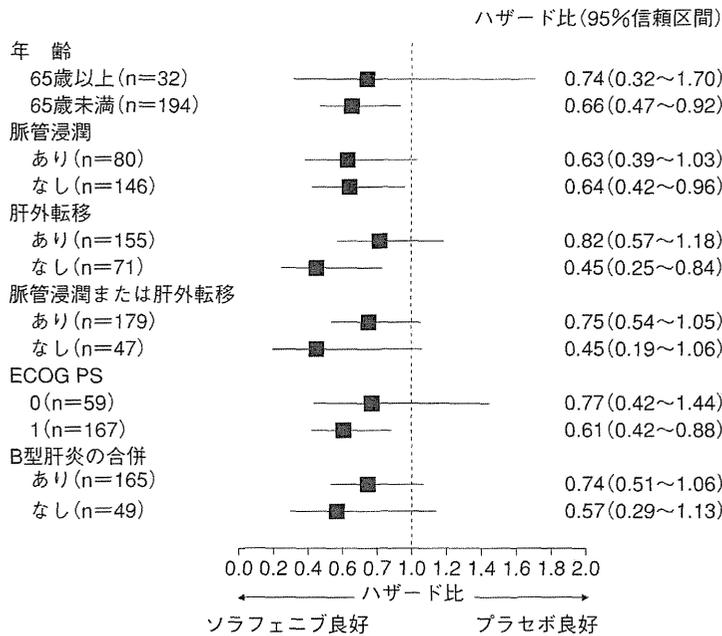


図3 Asia-Pacific試験のサブグループ解析

いてのみソラフェニブの有効性と安全性が確認されている。Child Pugh Bにおいては、ビリルビンの上昇、腹水や脳症など有害事象が出現しやすいとの報告⁵⁾もあり、Child Pugh BまたはChild Pugh Cでのソラフェニブの効果や忍容性については示されていない。したがって、Child Pugh Aの肝機能が良好の状態のときに、積極的にソラフェニブの導入を考慮することも、ソラフェニブをうまく使いこなす上で重要である。

ソラフェニブの副作用対策

ソラフェニブには従来の細胞傷害性抗癌薬と異なり、

手足症候群、高血圧、肝機能障害、膵酵素の上昇、下痢などの分子標的治療薬に特有の副作用があり、しばしば患者のQuality of life(生活の質:QOL)を損ねることがあり、治療の休止や中止の一因となっている。最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すためにも、副作用対策は重要である。

1. 手足症候群

手足症候群は、ソラフェニブで高頻度に認める副作用の1つであり、直接生命を脅かすものではないが、その症状は著しく患者のQOLを悪化させることがある。

手足症候群の好発部位は、手の平や足裏の角化肥厚、皮膚硬結部位である。これまでの主な報告の手足症候

表2 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績(抜粋)

抗癌剤	症例数	奏効割合 (%)	増悪までの期間/ 無増悪生存期間 (中央値:月)	生存期間 (中央値:月)	1年生存 割合 (%)	報告者	報告年
脈管浸潤例							
Cisplatin	25	28	3.6	7.1	36	Furuse J	2008
Cisplatin	24	21	NA	7.0	38	Kondo M	2010
5-Fluorouracil + Cisplatin	48	48	NA	10.2	45	Ando E	2002
5-Fluorouracil + Cisplatin	38	8	NA	6.0	21	Cheong JY	2005
5-Fluorouracil + Cisplatin	51	86	NA	33.0	72.9	Nagamatsu H	2010
5-Fluorouracil + Interferon	55	44	5.2	11.8	48.9	Ota H	2005
5-Fluorouracil + Interferon	116	52	NA	NA	81	Obi S	2006
5-Fluorouracil + Interferon	55	29	7.5	9.0	39	Uka K	2007
肝動脈化学塞栓術の不应例							
Epirubicin	20	5	1.1	12.4	52.6	Tanaka T	2008
Cisplatin	84	3.6	1.7	7.1	27	Iwasa S	2011

表3 ソラフェニブの有害事象の発現頻度

著者	発表年	試験実施国	n	手足症候群		高血圧		AST		ALT		備考
				All Grade	Grade 3							
Llovet JM ¹⁾	2008	海外(欧米)	297	21%	8%	5%	2%	1.7	1.7	0.7	0.7	SHARP trial
Cheng AL ²⁾	2009	海外(アジア)	149	45.0%	10.7%	18.8%	2.0%	NA	NA	NA	NA	Asia Pacific trial
Abou-Alfa GK ³⁾	2006	海外(欧米)	137	30.7%	5.1%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Phase II
Furuse J ⁷⁾	2008	日本	27	44.4%	7.4%	18.5%	18.5%	3.7	3.7	7.4	7.4	Phase I
Okita K ⁸⁾	2010	日本と韓国	229	82.0%	35.0%	31.0%	15.0%	25	12	21	8	TACE後Phase III

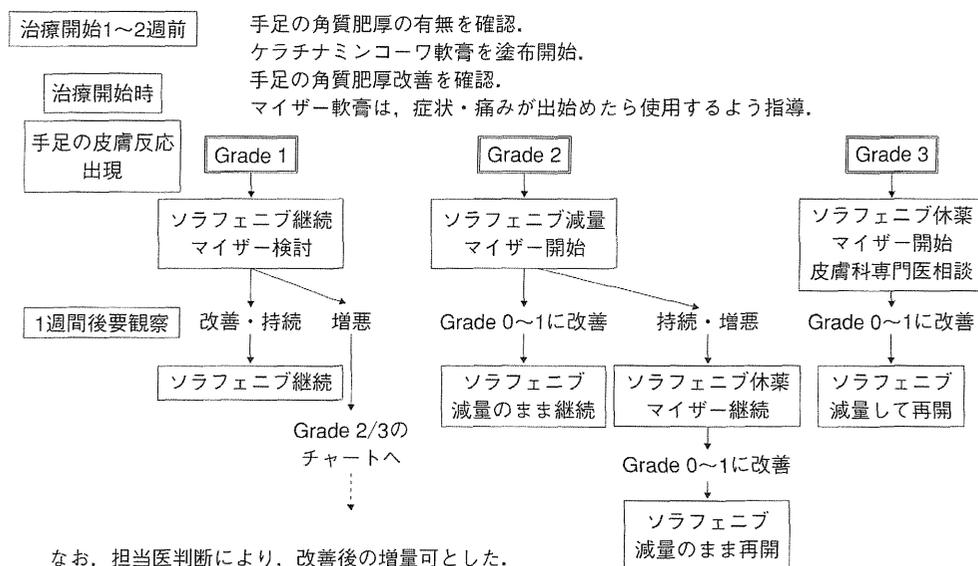


図4 手足症候群フォローアップチャート

(文献6より引用)

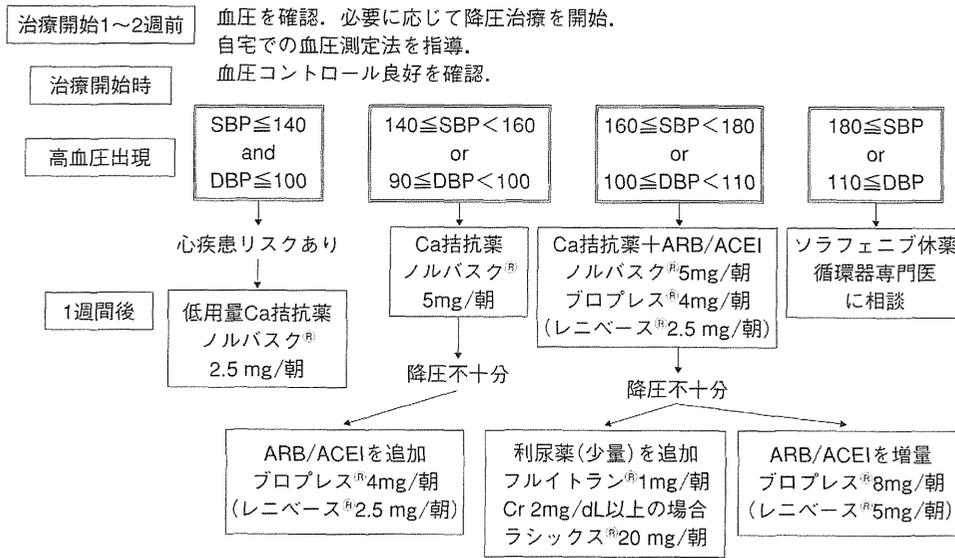


図5 血圧フォローアップチャート

SBP；収縮期血圧，DBP；拡張期血圧，ARB；アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬。

(文献6より引用)

表4 新規分子標的治療薬の開発状況

薬 剤	血管新生促進関連				増殖促進関連			治療対象	開発状況
	VEGF	VEGFR	PDGFR	FGFR	EGFR	Raf	mTOR		
Bevacizumab	●							一次治療 (Erlotinibと併用) 一次治療 (Sorafenibと併用)	第Ⅱ相試験進行中 第Ⅱ相試験進行中
Cediranib		●						TACE併用	第Ⅱ相試験進行中
Erlotinib					●			一次治療 一次治療 (Sorafenibと併用)	第Ⅱ相試験終了 第Ⅱ相試験終了
Gefitinib					●			Sorafenib不応	第Ⅲ相試験進行中
Cetuximab					●			一次治療	第Ⅲ相試験進行中
Lapatinib					●			一次治療	第Ⅱ相試験進行中
Sorafenib		●	●			●		切除/ラジオ波後補助療法 TACE併用療法	第Ⅲ相試験登録終了 第Ⅲ相試験進行中
Sunitinib		●	●					一次治療	承認
Brivanib		●		●				一次治療	第Ⅲ相試験中止 第Ⅲ相試験進行中
Dovitinib	●			●				Sorafenib不応	第Ⅲ相試験進行中
Everolimus							●	TACE併用療法 一次治療	第Ⅲ相試験進行中 第Ⅱ相試験進行中
Linifanib		●	●					Sorafenib不応	第Ⅲ相試験進行中
TSU-68		●	●					一次治療	第Ⅲ相試験進行中
Ramucirumab		●						TACE併用療法	第Ⅲ相試験進行中
Thalidomide	●							Sorafenib不応 一次治療	第Ⅲ相試験進行中 第Ⅲ相試験終了
								TACE併用療法 ラジオ波後補助療法	第Ⅲ相試験進行中 第Ⅱ/Ⅲ相試験進行中

群の発現頻度を表3にまとめた。日本での手足症候群の発現頻度は、海外に比較して高率に認めていた。その原因に関しては明らかでなく、今後解明すべき課題である。

手足症候群に対する標準的な対処方法は確立していない。当院では、手足症候群の対処方法をまとめ、フォローアップチャート(図4)⁶⁾を作成し、日常診療に対応している。

手足症候群は、症状が軽度なうちに予防・治療の適切な対処を行うことで重篤化を防ぐことができる。また、早期の対応により、患者のQOLを悪化させず、ソラフェニブの投与を継続していくことが可能となる。

2. 高血圧

高血圧も、日本人の発現頻度は高い傾向があった(表3)。ソラフェニブによる高血圧の機序は十分に解明されていないが、主としてVEGF阻害作用が関与していると考えられている。

ソラフェニブによる高血圧に対する副作用対策は確立していないが、当院では日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン』に準じて、血圧フォローアップチャート(図5)⁶⁾に従って降圧治療を行っている。降圧薬は単剤投与から開始することを基本とし、薬物相互作用などを考慮し、個々の患者の臨床状況に応じて降圧薬を選択する。このように、日頃の血圧管理の重要性を理解していただき、医療従事者が上手に降圧薬を使用して血圧をコントロールすることで、ソラフェニブの治療を安心して継続することが可能となる。

3. 肝機能障害

肝機能障害も本邦において高率に認めている(表3)が、その原因は不明である。副作用対策としては、Grade 1～2であれば、ソラフェニブの投与は注意しながら継続し、Grade 3の場合は休薬し、Grade 1～2に改善するまで経過観察する。Grade 1～2に改善したら、1段階減量のうえ、治療を再開する。

ソラフェニブの市販後使用成績調査でも、肝機能障害による死亡例の報告も散見されており、非常に注意を要する有害事象の1つである。

●●● チーム医療の重要性

ソラフェニブのように細かな副作用管理が必要な抗癌剤に対しては、医師、薬剤師、看護師などからなるチーム医療として取り組むことが有用である。当院では、「チームネクサバル」というソラフェニブによる

副作用を管理する医療チームを立ち上げ、十分な副作用対策を施し、最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すことを目標として、日々の診療に取り組んでいる⁶⁾。このように、コメディカルと医師がチーム医療を形成することで、患者のアドヒアランスや副作用管理が向上し、よりよい診療を施すことが可能となった。

●●● 今後の課題

進行肝細胞癌に対して標準治療として位置づけられたソラフェニブであるが、その治療効果は十分とはいえない。さらなる治療効果やより副作用の少ない治療法を期待して、様々な分子標的治療薬の臨床試験が行われている(表4)。現在、ソラフェニブでは、切除やラジオ波焼灼術後の補助療法、TACEの併用療法、進行癌に対して他の抗癌剤との併用療法の開発が進んでいる。また、ソラフェニブ以外の分子標的治療薬や細胞傷害性の抗癌剤でも、TACEの併用療法、進行癌の一次治療、ソラフェニブ不応の二次治療としての開発が世界的に行われており、さらなる延命効果が得られることが期待されている。

●●● おわりに

ソラフェニブは、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられ、肝細胞癌の治療も局所療法だけを駆使して行ってきた時代から全身化学療法を考えなければならない時代に変化してきた。これからは、ソラフェニブの適応や副作用の管理に関して、十分に理解したうえで、最小限の副作用で最大限の治療効果を引き出すことを目標に、肝細胞癌の治療に取り組むことが必要である。

●●● 文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 : 378-390.
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 25-34.
- 3) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al : Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with

- advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. JAMA 2010 ; 304 : 2154-2160.
- 4) Cheng A, Kang Y., Lin D, et al : Phase III trial of sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2011 ; 29 (suppl ; abstr 4000)
- 5) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4293-4300.
- 6) Team Nexavar編 : 肝細胞癌に対するソラフェニブー 国立がんセンター東病院のチーム医療ー. メディカルレビュー 2010年1月

Key Points and Issues of Regarding Molecularly Targeted Agents in Clinical Practice for Hepatocellular Carcinoma

Masafumi Ikeda, MD.*

*Division of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East

Because two pivotal randomized controlled trials of sorafenib versus placebo demonstrated significantly improved time-to-progression and overall survival in the sorafenib-treated group, the orally administered-molecularly targeted agent sorafenib has come to be recognized as a standard treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Since the eligible patients in both trials were HCC patients with portal vein invasion, who had extrahepatic metastasis and/or whose disease was refractory to transarterial chemoembolization, such patients are regarded as having good indications for treatment with sorafenib. Sorafenib has several troublesome toxicities, including hand-foot skin reactions, hypertension, and liver dysfunction. The incidence of these toxicities seem to be higher in Japan than in Western countries. Managing its toxicities is essential to maximizing the efficacy of sorafenib. A medical team composed of medical oncologists, pharmacists, nurses and clinical trial coordinators was found to be useful for improving patients' adherence and patients' management for sorafenib, and such a team can provide high-quality, sophisticated treatment to patients with advanced HCC.

原著

地域対象の緩和ケアプログラムによる医療福祉従事者の 自覚する変化：OPTIM-study

森田 達也¹⁾, 野末よし子²⁾, 花田芙蓉子³⁾, 宮下 光令³⁾,
鈴木 聡⁴⁾, 木下 寛也⁵⁾, 白髭 豊⁶⁾, 江口 研二⁷⁾

1) 聖隷三方原病院 緩和支援治療科, 2) 聖隷三方原病院 浜松がんサポートセンター, 3) 東北大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 緩和ケア看護学分野, 4) 鶴岡市立荘内病院 外科, 5) 国立がん研究センター東病院 緩和医療科・精神腫瘍科, 6) 白髭内科医院, 7) 帝京大学医学部 内科学講座 腫瘍内科

受付日 2011 年 11 月 15 日 / 改訂日 2011 年 12 月 11 日 / 受理日 2011 年 12 月 26 日

本研究の目的は、地域緩和ケアプログラムが行われた地域の医師・看護師の体験した変化を収集することである。OPTIM プロジェクト介入後の医師 1,763 名、看護師 3,156 名に対する質問紙調査の回答 706 件、2,236 件を対象とした。自由記述の内容分析を行い、それぞれ 327, 737 の意味単位を同定した。好ましい変化として、【チーム医療と連携が進んだ】（「相談しやすくなった」【名前と顔、役割、考え方が分かるようになった】など）、【在宅療養が普及した】（「在宅移行がスムーズになってきた」など）、【緩和ケアを意識するようになり知識や技術が増えた】が挙げられた。意見が分かれた体験として、【病院医師・看護師の在宅の視点】【活動の広がり】【患者・家族・市民の認識】が挙げられた。地域緩和ケアプログラムによるおもな変化は、チーム医療と連携、緩和ケアの意識と知識や技術の向上、在宅療養の普及であると考えられた。
Palliat Care Res 2012; 7(1): 121-35

Key words: 緩和ケア, 地域, 在宅ケア, 連携

緒言

地域での緩和ケアの普及が求められている¹⁻⁴⁾。地域を対象とした緩和ケアプログラムが行われた時に、地域に生じた過程を理解することは、地域での緩和ケアの普及を行ううえで重要な洞察を得ることに通じうる。これまでに、イギリスの Gold Standard Framework をはじめとして、オランダ、オーストラリア、カナダなどで実施された地域対象の緩和ケアプログラムを受けた医療福祉従事者の体験や自覚した変化についての研究が報告されている⁵⁻⁸⁾。

たとえば、イギリスの Gold Standard Framework の評価に関する質的研究のレビューでは、参加者が最も体験したことは、症状コントロールや患者への直接の影響よりも、医療従事者間のコミュニケーションとコーディネーションが良くなったことであると繰り返して報告された⁹⁾。これまで問題を感じていても話し合うきっかけがなかったことが、Gold Standard Framework という枠組みと権威 (authority) が与えられ話しかけやすくなったことが最も「重要な変化」として指摘され、正式な形でなくても (informal に) 連絡し合うことが増えたことが重要な変化として体験されると報告されている⁹⁾。また、終末期ケアや患者・家族の苦痛・希望している療養場所に意識が向くようになったこと、症状コントロールの技術が向上したこと、チームとして働くようになったこと、緩和ケアの専門家と連絡をとりやすくなったこと、枠組みが与えられているが地域に応じてアレンジして使用できることも挙げられている⁵⁾。

これらはほかの国からの研究でも一致した知見であり⁶⁻⁸⁾、地域を対象とした緩和ケアプログラムにおいて、最も重要な成果として医療福祉従事者に認識されることは、症状コントロ

ルそのものよりも、地域単位での多職種ネットワークの構築であることが示唆される。一方、わが国では、さまざまな地域対象の緩和ケアプログラムが行われているが、緩和ケアプログラムの行われた地域での医師・看護師の体験に関する系統的な研究は報告されていない¹⁻⁴⁾。

本研究の目的は、わが国で実施された地域介入プログラムの一環として行われた医師・看護師調査の結果をもとに、地域の医療福祉従事者の体験した変化を収集することである。

対象・方法

本研究は、OPTIM プロジェクト (Outreach Palliative care Trial of Integrated regional Model, 厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「緩和ケアプログラムによる地域介入研究」) の副次解析である^{9,10)}。

OPTIM プロジェクトは、4 地域を対象とした地域介入による前後比較研究である。介入地域として、鶴岡地域、柏地域、浜松地域、長崎地域が対象となった。地域に対する介入として、①緩和ケアの標準化と継続性の向上 (マニュアルの配布、医療者向け緩和ケアセミナー)、②患者・家族に対する適切な知識の提供 (リーフレットの配布、市民講演会)、③緩和ケア専門家による診療 (地域緩和ケアチームの設置)、④地域の緩和ケアの包括的なコーディネーションと連携の促進 (相談窓口の設置、退院支援調整プログラムの導入、地域多職種カンファレンス) を柱とする複合介入が行われた。

主要評価項目は、患者の quality of care、専門緩和ケアサービスの利用数、自宅死亡率である。副次的評価項目として、地域の医師・看護師の体験した変化を明らかにするために、①医師・

看護師に対する質問紙調査の量的解析, ②4地域のリンクスタッフを対象としたインタビュー調査, ③質問紙調査の自由記述の分析, の3つの方法を採用した。①は地域全体への効果を代表性のある方法で取得することを目的とし, ②は「どうして, どのように変化を生じたのか」について量的研究では得られない洞察を得ることを目的とした。本研究は③に相当し, 質問紙調査の項目に必ずしも設定されていない意見を収集することを目的として, 医師・看護師に対する質問紙調査の自由記述の内容分析を行った。質問紙調査は, 介入後の2011年1月に行われた。

調査項目は, 知識・困難感・実践についての評価尺度に加えて, 「地域のがん患者に対する緩和ケアについて, この3年間で変わったこと, 変わらなかったこと, 今後の課題」について自由記述を得た。

医師の適格基準は, 病院医師は, ①がん診療に携わるすべての常勤医師(内科, 外科, 呼吸器科, 消化器科, 呼吸器外科, 泌尿器科, 乳腺科, 耳鼻科, 婦人科, 血液内科, 放射線治療科, 臨床腫瘍科, 化学療法科, 緩和ケア科など各調査施設におけるがん診療に携わる診療科), ②臨床経験年数が3年以上のもの, ③調査施設に1年以上勤務しているものとした。診療所医師は1診療所の医師1名に対して調査票を送付した。

看護師の適格基準は, 病院看護師は, ①がん診療に携わるすべての常勤看護師(内科, 外科, 呼吸器科, 消化器科, 呼吸器外科, 泌尿器科, 乳腺科, 耳鼻科, 婦人科, 血液内科, 放射線治療科, 臨床腫瘍科, 化学療法科, 緩和ケア科など各調査施設におけるがん診療に携わる診療科), ②臨床経験年数が3年以上のもの, ③調査施設に1年以上勤務しているものとした。訪問看護ステーション看護師は, すべての常勤看護師とした。

地域でがん患者を多く診療していると考えられる病院として, 23病院(鶴岡3病院, 柏7病院, 浜松8病院, 長崎5病院)の参加が得られた。適格基準を満たした対象者は医師1,763名, 看護師3,156名であり, それぞれ, 846名(48%), 2,609名(83%)から回収を得た。回収された回答のうち, すべての回答に記載がないもの, 過去1年間に診療した, または, 看取りを行ったがん患者がいないと回答したもの, 地域での勤務経験が1年未満と回答したもの, 臨床経験が2年以下のもの(医師)を除外し, 医師706名, 看護師2,236名から有効回答を得た。

解 析

自由記述の中で, 「地域のがん患者に対する緩和ケアについて, この3年間で変わったこと, 変わらなかったこと, 今後の課題」に相当する記載を意味単位(ユニット)として抽出し, 意味内容の類似性・相違性からカテゴリーを作成した¹⁾。データを「」, 小カテゴリーを「[]」, 大カテゴリーを「【】」で示した。

分析は1名の看護師と1名の緩和ケア医師とで独立して行い, 議論により一致させた。カテゴリーに相当するユニットの数を計算した。その後, 大カテゴリーごとに「変化のきっかけ」を表現している部分を同定, 収集したものを記述した。

結 果

医師, 看護師の調査から, それぞれ327, 737の意味単位を同定した。記述内容は, 好ましい体験, 意見の分かれた体験, 課題

に分けられた。

① 好ましい体験

好ましい体験として, 【チーム医療と連携が進んだ】【在宅療養が普及した】【緩和ケアを意識するようになり知識や技術が増えた】【自信や達成感を感じた】が挙げられた。

1. チーム医療と連携が進んだ

【チーム医療と連携が進んだ】ことは, [相談しやすくなった][直接会って話し合う機会や情報交換する機会が増えた][名前と顔, 役割, 考え方が分かるようになった][ネットワークが増えた][チームでみていこうと思うようになった][信頼関係や仲間意識ができた]ことが語られた(表1)。ある回答では, 「これまでなんの接触もなかった人たちとプロジェクトを通じて1本のコードとして結びつくことができた」と述べられた。看護師は特に, 「気兼ねや遠慮が減った」「こわくなくなった」のように連絡や相談をする時に精神的な負担が減ったことをしばしば述べた。医師では, 「相談できる場所があることで診療の余裕につながる」「1人で抱えこまず燃え尽き症候群や過労が回避できた」のように自分の負担の軽減がしばしば挙げられた。

きっかけとして, ①役割を担う人ができて認識できたこと(部署ができた, 連携のマネジメントをする職種ができた, 窓口がみえてきた, 緩和ケアや退院支援の専門チームが上手にアピールした), あるいは②プロジェクトのグループワークや研修会, 退院前カンファレンス, 診療所で行ったカンファレンス, 懇親会などさまざまな機会直接話すことや, 紹介した後の返事や訪問, 電話, メールなどによって, 相談できる雰囲気や徐々にできていったことが挙げられた。加えて, 看護師は, 緩和ケアチームや退院支援看護師を介して医師と相談しやすい, リンクスタッフを介して相談しやすいなど, 役割のある看護師を介して医師や他の職種と相談しやすくなったことを述べた。

2. 在宅療養が普及した

【在宅療養が普及した】については, [在宅で過ごすことが普通になってきた][在宅医療のリソースが増えた][在宅移行がスムーズになってきた][在宅療養に向けて退院カンファレンスが行われるようになった]ことなどが語られた(表2)。特に, 在宅療養を行う地域の診療所や訪問看護ステーションが増えてきたことや, 関係者間での連携が進むことで, 状態の厳しい患者でもタイミングを逃さずに迅速に在宅療養へ移行できることが述べられた。

きっかけとして, 実際に在宅に移行する患者を体験したり, 実際に在宅医療の現場を見に行くこと, あるいは, プロジェクトで知り合うことによって地域のリソースを知るようになることによって, ①誰がどのように患者に関わるかが分かることで患者・家族に具体的に説明できるようになること, ②医療福祉従事者が「無理」と思わずに「相談してみよう」と思うようになること, が挙げられた。システム上でのきっかけとしては, ①病院に緩和ケアチームや退院支援の部署ができたこと, ②病院の意識が変わったこと, が挙げられた。

3. 緩和ケアを意識するようになり知識や技術が増えた

【緩和ケアを意識するようになり知識や技術が増えた】こととしては, [緩和ケアの知識や技術が増えた][早い時期から緩和ケアや在宅医療を意識するようになった][緩和ケアの専門家からのサポートが増えた]ことが挙げられた(表3)。