

総 説

東京医科大学病院における
外来化学療法センターの取り組み
Management of outpatient chemotherapy center
in Tokyo Medical University Hospital

田村 玲美 ^{1)*}	横山 智央 ^{2)*}	宮松 洋信 ¹⁾
遠藤 かおり ¹⁾	可児 里奈子 ¹⁾	兼平 富美子 ¹⁾
斉藤 裕美子 ¹⁾	瀬崎 史穂 ¹⁾	夏目 真紀 ¹⁾
貝塚 繭 ³⁾	軒口 章子 ³⁾	鷹取 恵美子 ³⁾
鈴木 康予 ³⁾	下田 博美 ³⁾	川嶋 はな代 ³⁾
上西 道子 ³⁾	大山 勢津子 ³⁾	川島 美由紀 ³⁾
大湊 美世子 ³⁾	大屋敷 一馬 ⁴⁾	木村 之彦 ⁴⁾

化学療法センター運営・レジメン委員会⁵⁾

Remi TAMURA^{1)*}, Tomohisa YOKOYAMA^{2)*}, Hironobu MIYAMATSU¹⁾,
Kaori ENDO¹⁾, Rinako KANI¹⁾, Fumiko KANEHIRA¹⁾,
Yumiko SAITO¹⁾, Shiho SEZAKI¹⁾, Maki NATSUME¹⁾,
Kaitsuka MAYU³⁾, Shoko NOKIGUCHI³⁾, Emiko TAKATORI³⁾,
Yasuyo SUZUKI³⁾, Hiromi SHIMODA³⁾, Hanayo KAWASHIMA³⁾,
Michiko UENISHI³⁾, Setsuko OYAMA³⁾, Miyuki KAWASHIMA³⁾,
Miyoko OMINATO³⁾, Kazuma OHYASHIKI⁴⁾, Yukihiko KIMURA⁴⁾,
Management and Regimen Committee for Outpatient Chemotherapy Center⁵⁾

¹⁾薬剤部、²⁾臨床腫瘍科、³⁾看護部、⁴⁾血液内科、⁵⁾化学療法センター運営・レジメン委員会、東京医科大学病院

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Clinical Oncology, ³⁾Department of Nursing, ⁴⁾Department of Hematology,

⁵⁾Management and Regimen Committee for Outpatient Chemotherapy Center, Tokyo Medical University Hospital

*equal contribution

1. はじめに

近年、抗がん薬の進歩と支持療法の開発によって、外来化学療法が一般的になってきている。外来化学療法の目的は、患者の生命延長に加え、患者の

quality of life (QOL) を損なわないように、長期にわたって平常の日常生活・社会生活を送りながら治療を継続できる支援が重要であり、医師・薬剤師・看護師のそれぞれの専門性を生かした患者治療・指導・管理が必要である。このため、2002年度の診

2009年10月27日受付、2010年1月19日受理

キーワード：外来化学療法、レジメン、チーム医療

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院臨床腫瘍科 横山 智央)

TEL：03-3342-6111 (内線5985) FAX：03-5381-6651 E-mail：yokoyama@tokyo-med.ac.jp

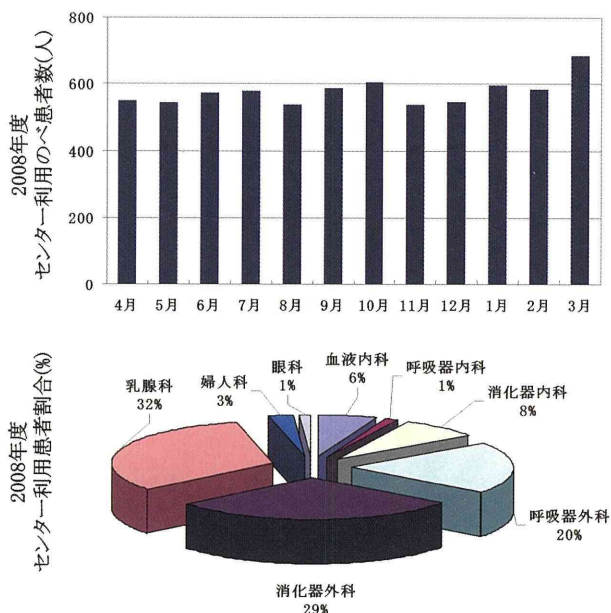


図1 2008年度外来化学療法センター利用患者数と各科の占める割合

療報酬改定において外来化学療法加算が新設され、その後2008年の改定によって、①外来化学療法を実施する専用病床の配置 ②化学療法の「相当の経験」を有する医師・看護師・薬剤師の配置 ③患者に対する治療の必要性、危険性について文書による説明 ④無菌室・クリーンベンチ等での無菌製剤処理室の配置 ⑤化学療法の妥当性の評価・承認する委員会開催の全ての基準を満たした医療施設に対して外来化学療法加算(1日につき500点/患者)が認められるようになった。

当院外来化学療法センターは2006年1月に設立されて以来約4年間が経過し、1日平均30-40人、月平均500-600人の化学療法を行っている(図1)。現在、当センターは常勤医師1名(その他に各科から当番医師1名)、がん専門薬剤師を含む薬剤師5人、看護師(パート含む)8人で抗がん薬の混合調製から患者管理を行っている。

そこで、今回我々は、当院化学療法センター4年間の取り組みについて各科で行われている化学療法のレジメンも含め概説する。

2. 当センターでの取り組みとリスクマネジメント

現在、当センターには血液内科、呼吸器外科・内科、消化器外科・内科、乳腺科、婦人科、眼科(主

にパーチェット病)領域の化学療法を行っており、2ヶ月に1回の各科および各部署(薬剤部・看護部・安全管理室・医療情報室)から組織された運営委員会・化学療法レジメン委員会でのミーティングを行い(図2)、当センターでの運営状況・安全管理への取り組み・新たなレジメンの登録などを行っている。これまでの4年間で登録された外来化学療法のレジメンは153レジメンに上る。

現在、当センターではベッド13床、リクライニングチェア9床の計22床を有し、午前・午後のベッド2回転で稼働している。また、それぞれのベッド・リクライニングチェアには、患者のプライバシーを保つ為のパーテーション・カーテンを備えており(図3)、看護師による定期的な巡回だけでなく、死角を作らないようにTVモニターを用いてスタッフエリアからも全患者の管理ができるようにしてある。

抗がん薬の混合調製は、センター内にある無菌室内(クリーンルーム)にある安全キャビネット(図3)で薬剤師が行い、その過程においてレジメン委員会で登録された抗がん薬の投与量の確認が行われており、その後看護師・医師による再確認を経て、患者へ投薬されている(図4)。投薬時の血管穿刺においては、常勤医師および各科から派遣された医師免許取得後5年以上の経験のある当番医師が行い、抗がん薬の血管外漏出を防止している。

また、センター内には酸素や吸引の配管システムが整備された処置室を確保し、緊急時には常勤・担当医師だけでなく、同フロアにあるintensive care unit(ICU)の医師の協力を得て対応できる設備を有している。さらに、抗がん薬の血管外漏出時には、院内マニュアルを用いて処置を行うと共に、壊死性

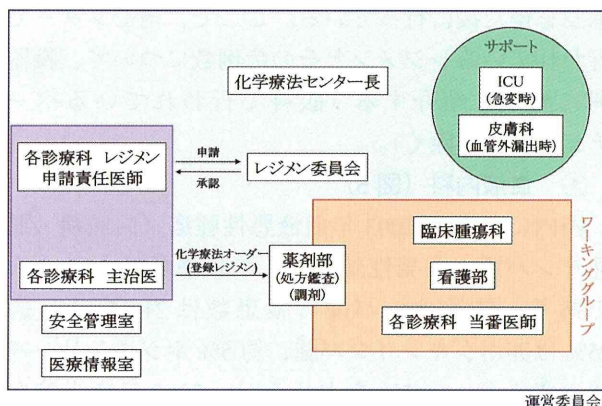


図2 外来化学療法センターの組織概略



図3 外来化学療法センター (A) および外来化学療法センター内にある調剤室 (無菌室内にある安全キャビネット) (B)

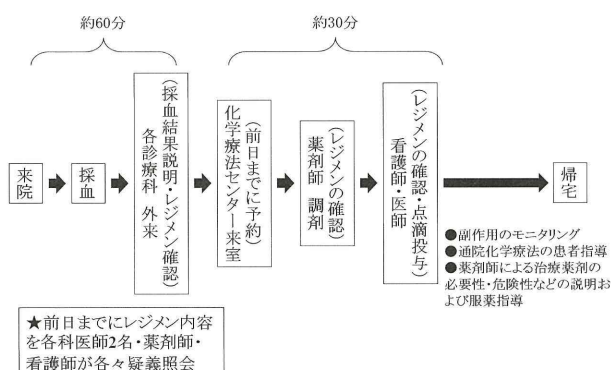


図4 外来化学療法センターへの流れ

抗がん薬に関しては皮膚科の協力を得て、対応している。

3. 各臓器の主要レジメン

当センターで行われる化学療法は、国内の標準治療として行われているエビデンス (国内外の権威ある雑誌) を基に、レジメン委員会全員の承認を経て、また各科の臨床試験についても同レジメン委員会の承認を得た後に行っている。ここで、当センターで行われているレジメンとその症例数について、臓器別に簡単に紹介する (眼科で行われているベテケット病を除く)。

① 血液内科 (図5)

国内における2003年血液悪性腫瘍 (白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫) の罹患数は35,515人であり、悪性リンパ腫の罹患数は21,473人 (約95%は非ホジキンリンパ腫、約5%ホジキンリンパ腫) であり、60.5%を占める¹⁾²⁾。2007年度当院血液内科外来患者における悪性リンパ腫の占める割合

血液内科

レジメン名	患者数
Rituximab	23
R-CHOP	11
Bortezomib	3
ABVD	2
R-THP-COP	2
Pentostatin	1
ADR+VDS	1
VDS	1
AVD	1
THP-COP like	1
R-THP-COPE	1

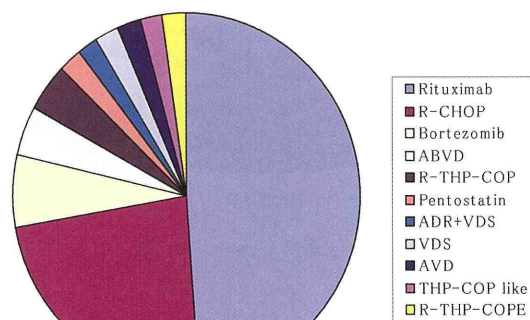


図5 2009年2月-7月まで当院外来化学療法センターで行われた血液内科のレジメンおよび人数。R-CHOP [rituximab/cyclophosphamide (CPA)/adriamycin (ADM)/vincristine (VCR), predonisolone (PSL)], ABVD [adriamycin (ADM)/bleomycin (BLM)/VCR/dacarbazine (DIC)], R-THP-COP [rituximab/pirarubicin (THP)/CPA/VCR/PSL], vindesine (VDS), AVD [ADM/VCR/DIC], THP-COPlike [THP/CPA/VDS/PSL], R-TCOPE [rituximab/THP/CPA/VCR/PSL, etoposide (ETP)]

は52.3% [血液悪性腫瘍 (白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫) 530名中277人] であり、新患患者の割合では64.2% (血液悪性腫瘍67人中43人) である。白血病の治療は入院で行う場合が殆どであり、当センターでは主に悪性リンパ腫の治療を行っている。B細胞型の非ホジキンリンパ腫 (非ホジキンリンパ腫の約70%) の治療は、分子標的薬のヒト化抗CD20モノクローナル抗体 rituximab (Rituxan[®]) の登場によって大きく変わってきており、それまでの標準的治療法であったCHOP療法 (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) に rituximab を併用した rituximab-CHOP (R-CHOP) 療法が標準治療となってきた³⁾。当センターでは、R-CHOP療法 (11症例/半年間) と維持療法として用いられる rituximab 単剤 (23症例/半年間) による治療が多く行われている。Rituximabは、投与後1時間半から2時間の頃に発熱・皮疹・胸部違和感・

Non Hodgkin: R-CHOP療法 (1日)

東京医大病院 血液内科
担当医

Rit (375mg/m²):day1, CPA (750mg/m²):d1, ADM (50mg/m²):d1, VCR (1.4mg/m²):d1, PSL (100mg/body):d1-5 q3w

ID
 患者名
 年齢 歳
 性別

身長 cm
 体重 kg
 標準体重 kg

換算に用いる体重 kg
 体表面積 m²
 ※体重変動±5kgは治療開始時の体重で計算

	計算値	実施量	投与方法
Rituximab	375 mg/m ²	mg/body	0 V (500mg/V)
CPA	750 mg/m ²	mg/body	0 V (500mg/V)
ADM	50 mg/m ²	mg/body	0.0 V (10mg/V)
VCR	1.4 mg/m ² (max2.0)	mg/body	0.00 V (1mg/V) (max 2.0mg)
PSL	100 mg/body	mg/day	0 T (5mg/T)/day

略号	一般名	商品名	d1	d2	d3	d4	d5	-	d21
Rit	リツキシマブ	リツキサン	↓						
CPA	シクロホスファミド	エンドキサン	↓						
ADM	アドリアマイシン	アドリアシン	↓						
VCR	ビンクリスチン	オンコピン	↓						
PSL	プレドニゾン	プレドニゾン	↓	↓	↓	↓	↓		

(1コース; 3週間)

薬剤名	数量	点滴時間	備考	d1	d2-5
内服① ロキソニン	3 T		3T 3× 毎食後 リツキサン投与日の朝から内服	○	
内服② ネオマレルミン	2 T		2T 2× 朝夕食後 リツキサン投与日の朝から内服	○	
メインA ソルテム3A(500ml)	1 V	60ml/hr	残液は破棄	○	
側管①	リツキサン(500mg/V)	0 V	リツキサン 0 ml	○	
	リツキサン(100mg/V)	0 V	リツキサン 0 ml		
	5%ブドウ糖液(500ml/V)	1 V	ブドウ糖液 500 ml		
	総量 500 ml				
アレルギー症状なくバイタル安定 → 1時間後100ml/hrへUp アレルギー症状なくバイタル安定 → さらに1時間後200ml/hrへUp					
リツキサン投与中のモニター指示 心電図(モニター装着) (有・無) SatO2測定 (有・無) → 有の場合 ()時間毎・連続装着 血圧測定 (有・無) → 有の場合 ()時間毎					
側管② カイトリルバック (選択可)	1 P	200ml/hr	(メインと同時に開始)	○	
側管③ オンコピン(1mg/V)	0 V			○	
側管④ アドリアシン(10mg/V)	0 V			○	
側管⑤ エンドキサン(500mg)	0 V			○	
内服	プレドニゾン(5mg/T)	0 T		○	○

day 1; 点滴順序 A→①→②→③→④→⑤

	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
	d1	d1	d1	d1	d1	d1	d1	d1
実施日	/	/	/	/	/	/	/	/

図 6 外来化学療法センターで利用されているレジメン例 (血液内科: Non-Hodgkin 病 R-CHOP 療法)

咽頭違和感などの infusion related toxicity が高頻度に見られる為、予防薬 (loxoprofen や chlorpheniramine maleate) の前投与や投与速度に注意をし、使用されている。これら抗がん薬特有の副作用に対応するために、レジメンには副作用軽減のための内服薬・バイタルチェック項目とその間隔について詳細が記載されている (図6)。その他、高齢者非ホジキンリンパ腫に対する治療である R-THP-COP (2 症例/半年間) やホジキンリンパ腫で用いられる ABVD 療法 (adriamycin, bleomycin, vincristin, dacarbazine: 2 症例/半年間)、さらには多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害薬 bortezomib (3 症例/半年間) なども当センターで使用されている。

今後が期待される抗がん薬としては、2008 年 1 月に「CD20 陽性の再発または難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫・マントル細胞リンパ腫」に対して承認された放射性物質イットリウム (⁹⁰Y) で標識した抗 CD20 モノクローナル抗体 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) や抗 CD22 抗体 epratuzumab (未承認) があり、⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan は rituximab 耐性症例に対して、また epratuzumab は R-CHOP と併用した ER-CHOP (epratuzumab+R-CHOP) でその有効性が既に報告されてきており^{4,6)}、今後当院での症例の蓄積が望まれる。

② 呼吸器外科・内科 (図7)

肺癌の 2007 年死亡数は 65,608 人であり、悪性腫瘍における死亡率第 1 位 (男女計) を占め、その罹患数 (78,745 人/2003 年) も高齢者人口の増加に伴い増加傾向にある¹⁾²⁾。小細胞癌は肺癌全体の 13-14% を占め、非小細胞肺癌と比べ全身化学療法や放射線療法に感受性の高い癌である。当センターにおいては、国内の小細胞肺癌進展型 (extend disease: ED) に対する標準的的化学療法と同様に、etoposide (VP-16)+cisplatin (CDDP) または carboplatin (CBDCA) (EP 療法: 10 症例/半年間) や irinotecan (CPT-11)+CDDP または CBDCA (CP 療法) が行われており、再発や 2nd line 以降の化学療法としては topotecan (TOPO: 1 症例/半年間) や amurubicin (AMR: 4 例/半年間) 単剤などが使用されている。

非小細胞肺癌は肺癌全体の 86-87% を占め、1st line の化学療法 (stage IIIb/IV 症例) としては、CDDP または CBDCA などの白金製剤をベースとし

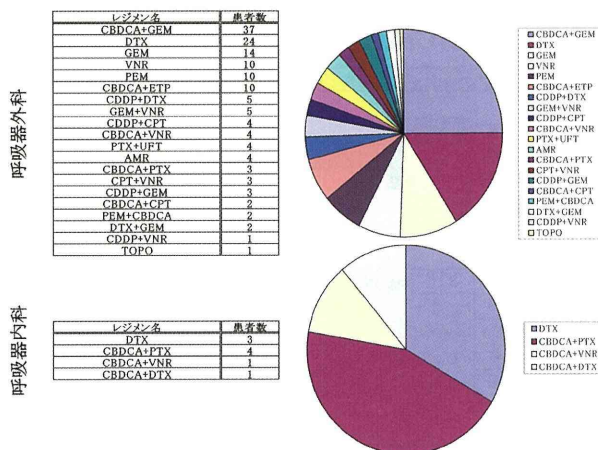


図7 2009年2月-7月まで当院外来化学療法センターで行われた呼吸器外科・内科のレジメンおよび人数。carboplatin (CBDCA), gemcitabine (GEM), docetaxel (DTX), vinorelbine (VNR), pemetrexed (PEM), etoposide (ETP), cisplatin (CDDP), irinotecan (CPT-11), paclitaxel (PTX), tegafur-uracil (UFT), amrubicin (AMR), nogitecan (TOPO)

た gemcitabine (GEM)・paclitaxel (PTX)・docetaxel (DTX)・vinorelbine (VNR)・CPT-11 などのいずれかを含んだ二剤併用療法 (計 65 症例/半年間) が用いられている。また、75 歳以上の高齢者については、VNR・GEM・DTX 単剤などでの治療が推奨され、PS2 の症例に関しては CBDCA+PTX などの CBDCA を用いたものや、白金製剤を用いない治療方法が期待されている。2nd line の標準的なレジメンとしては DTX・pemetrexed (PEM)・epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) などを用いた単剤での治療が使用されている。PEM は 2009 年 5 月「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対し追加承認 (2007 年 1 月悪性中皮腫に対して承認) され、現在 CDDP または CBDCA や bevacizumab (BV) などとの併用療法が期待されている抗がん薬 (特に非扁平上皮癌に対して) であり、様々な臨床研究が進行中である。一方、扁平上皮癌に対しては nedaplatin (CDGP) が期待されている抗がん薬である。

近年、進行性非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI の臨床研究が盛んに行われ、腺癌・非喫煙者・アジア人などの臨床背景の集団では EGFR-TKI が高感受性であると報告されているが、現実にはこのような臨床背景の集団においても感受性に違いがあるのがわかってきている⁷⁾。このメカニズムを解明するため、現在ナノ粒子が注目されており、特に gold

ナノ粒子はMRI (Magnetic Resonance Imaging: 核磁気共鳴画像法) にて検出が可能な為、抗ヒトEGFRモノクローナル抗体 (cetuximab) やEGFR-TKI (erlotinib・gefitinib) で修飾したナノ粒子を用いることによって、リアルタイムにナノ粒子がEGFRの発現した癌細胞への取り込みをMRIにて評価する事ができ、治療の効果判定および抗がん薬耐性のメカニズムの解明が可能になると考えられている⁸⁾。そこで、現在当大学臨床腫瘍科・内科学第一講座 (血液内科)・外科学第一講座 (胸部外科)・生化学講座が合同で、これらナノ粒子を用いた研究を進行中である。

③ 消化器外科・内科 (図8)

(1) 上部・下部消化管: 胃癌は2007年悪性腫瘍による死亡率の第2位を占めるが、その死亡数 (50,597人) および罹患率 (110,323人/2003年) は減少傾向にある¹⁾²⁾。現在、当センターでは胃癌術後補助化学療法や切除不能・再発胃癌に対する標準的化学療法として、主にTS-1 (tegafur-gimeracil-oteracil potassium) にCDDP (12症例/半年間)・DTX

(11症例/半年間)・CPT-11 (3症例/半年間)などを併用した化学療法が用いられ、2nd lineの化学療法としてはCPT-11+CDDP (3症例/半年間) やweekly PTX (7症例/半年間) が用いられている。

また、大腸癌 (結腸・直腸) は2007年悪性腫瘍による死亡率の第3位を占め、その死亡数 (42,172人) および罹患数 (99,770人/2003年) は増加傾向にある¹⁾²⁾。1990年後半からCPT-11, oxaliplatin (L-OHP), BV, cetuximabといった抗がん薬が次々に登場し、従来から大腸癌の術後補助化学療法に用いられていた5-FU/LV (levofolinate) とこれら新たな抗がん薬を併用した治療法が開発されてきている。現在用いられている切除不能・再発大腸癌に対する標準的な化学療法としては、infusional 5-FU/I-LV+L-OHP (FOLFOX療法: 46症例/半年間) またはinfusional 5-FU/I-LV+CPT-11 (FOLFIRI療法: 46症例/半年間) にBVを併用 (それぞれ16例/半年間、29例/半年間) するのが第1および第2番目に推奨されているが、どちらを先行しても奏効率 (response rate: RR)/無増悪生存期間 (progression free

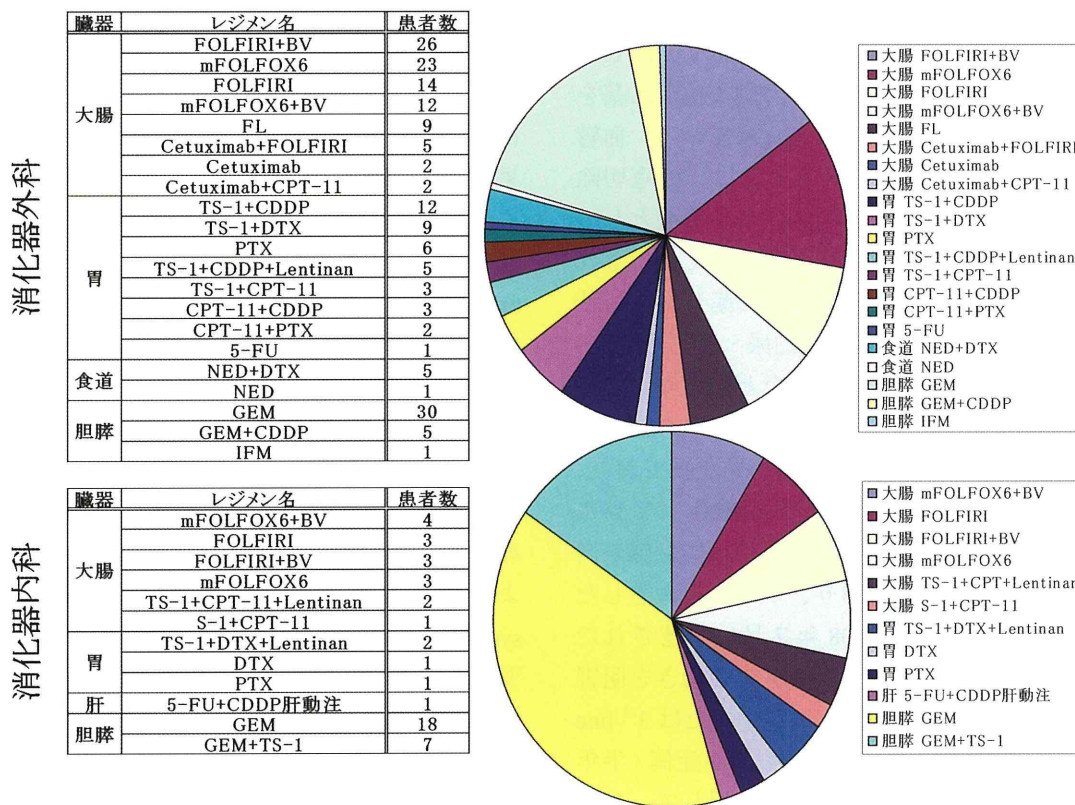


図8 2009年2月-7月まで当院外来化学療法センターで行われた消化器外科・内科のレジメンおよび人数。FOLFIRI [flurouracil (5-FU)/irinotecan (CPT-11)/ levofolinate calcium (L-LV)], FOLFOX [5-FU/oxaliplatin (L-OHP)/L-LV], bevacizumab (BV), tegafur-gimeracil-oteracil potassium (TS-1), FL (5-FU, L-LV), docetaxel (DTX), paclitaxel (PTX), cisplatin (CDDP), nedaplatin (NED), ifosfamide (IFM), gemcitabine (GEM)

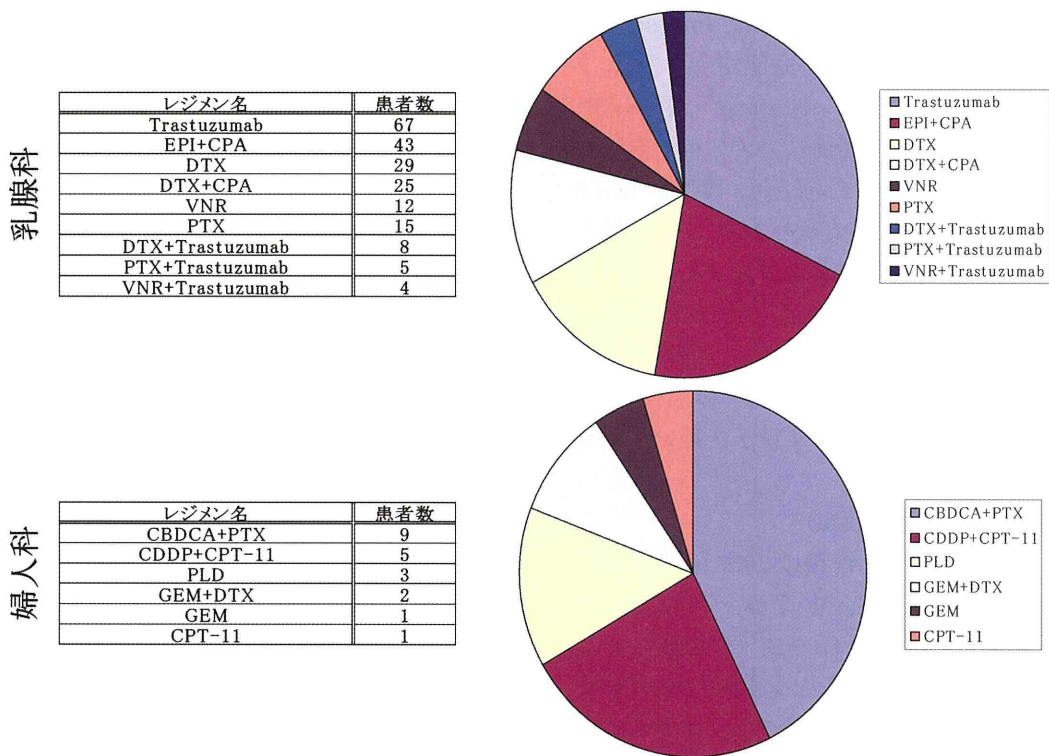


図 9 2009 年 2 月-7 月まで当院外来化学療法センターで行われた婦人科・乳腺科のレジメンおよび人数。epirubicin (EPI), cyclophosphamide (CPA), docetaxel (DTX), vinorelbine (VNR), paclitaxel (PTX), carboplatin (CBDCA), cisplatin (CDDP), irinotecan (CPT-11), pegylated liposomal doxorubicin (PLD), gemcitabine (GEM)

survival: PFS)/ 全生存期間 (overall survival: OS) に変化は無く、大腸癌の治療では有効な抗がん薬を使い切ることが重要であると考えられている。血管新生阻害薬である BV は 2007 年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として承認を受け、現在当院でも標準治療として使用されてきているが、BV は一般的な抗がん薬と異なる特有の副作用があり、血圧上昇・蛋白尿・消化管穿孔・出血・血栓梗塞症・創傷治癒遅延などがあり、投与する際には注意が必要である。さらに、FOLFOX6 療法と FOLFIRI 療法では、副作用が異なっており、FOLFOX 療法では末梢神経障害・過敏症 (アレルギー反応) が、FOLFIRI 療法では下痢・倦怠感が高頻度に起こると報告されており、これらを考慮した治療選択も必要である。2008 年 7 月に承認された cetuximab は、EGFR に結合し、EGFR の働きを阻害するモノクローナル抗体であり、2nd または 3rd line のレジメンとして主に FOLFIRI 療法 (5 症例/半年間) や CPT-11 (2 症例/半年間) と併用して、また単剤 (2 症例/半年間) で用いられる。

現在、FOLFOX 療法に代わる新たな治療として XELOX 療法が注目されており、FOLFOX 療法の持

続静注で用いられる 5-FU/LV を経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である capecitabine (XELODA[®]) に置き換える事によって FOLFOX 療法と同等の効果が認められ、2009 年 9 月「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に追加承認された⁹⁾。FOLFOX 療法における 5-FU/LV の持続静注が、経口薬の capecitabine に変更される事によって、通院回数が減るだけでなく (FOLFOX 療法では 2 週間間隔、XELOX 療法では 3 週間間隔)、皮下埋込型ポートの手術が不要になり、2 日間の持続静注のためのインフューザーポンプの携帯が不要になるなど、患者負担が軽減される。しかしながら、経口剤になるため、患者のコンプライアンス維持や capecitabine による副作用の一つである手足症候群 (hand-foot syndrome: HFS) による休薬判断などの患者指導が必要となり、さらには、FOLFOX 療法と XELOX 療法の優越性の比較など症例の蓄積と検討が必要である。

(2) 胆・膵: 2007 年胆道癌・膵臓癌による死亡者数 (41,475 人) は上位を占め、その罹患数 (41,837 人/2003 年) は 50-60 歳頃から増加し、高齢になるほど高くなる¹⁾²⁾。切除不能胆道癌に対する化学療法としては、GEM 単剤や GEM+CDDP、GEM+TS-1

などの併用療法が行われており、切除不能臓器癌と術後補助化学療法に対しても GEM 単剤、または GEM+TS-1 が用いられている。GEM+erlotinib や GEM+capecitabine などの併用療法は既に第 III 相試験が終了し、その有効性が示唆されており、今後の国内における治療法の確立が期待される。

④ 乳腺科 (図 9)

乳癌の 2007 年死亡数 (11,323 人) および罹患数 (45,716 人/2003 年) は年々増加しており、2000 年には女性の癌罹患率では、胃癌 (36,525 人/2003 年) を抜いて第 1 位となった¹²⁾。当センターにおいても、乳癌の占める割合は大きく、約 1/3 を占めている (図 1)。乳癌の標準治療は、臨床病期によって異なっており、手術療法、放射線療法、薬物療法 (化学療法・ホルモン療法・分子標的療法) があり、薬物療法においては原発巣または転移巣におけるホルモン受容体 (53-63% の乳癌細胞でエストロゲン受容体/プロゲステロン受容体陽性) と ErbB2 (HER2: human epithelial growth factor receptor type 2: 約 25-30% の乳癌細胞で発現) の発現状況が重要であり¹⁰⁻¹³⁾、HER2 陽性患者では抗体療法を併用することで生存期間の延長が認められている。当院においては、術後補助療法および進行・再発乳癌に対する trastuzumab (67 例/半年間) や、術前または術後化学療法に対するアントラサイクリン系を含む EC [epirubicin (EPI) + cyclophosphamide (CPA): 43 例/半年間] や TC (DTX+CPA: 25 例/半年間) 療法などが多く行われている。また、骨転移症例での疼痛管理や治療に対しては、骨吸収抑制剤 (bisphosphonate) である zoledronic acid (Zometa[®]) がのべ 425 例/半年間 (乳腺科外来を含む) で用いられている。

2009 年 6 月乳癌治療薬として初めて承認された経口分子標的薬 lapatinib [HER2 および EGFR (約 35-70% の乳癌細胞で発現¹⁴⁾) に対する dual kinase inhibitor] は、「他剤治療歴のある HER2 過剰発現の手術不能又は再発乳癌」に対して用いられ、海外の第 III 相試験においてはアントラサイクリン系・タキサン系抗がん薬および trastuzumab 前治療歴を有する HER2 過剰発現した進行・転移性乳癌に対し、capecitabine との併用で capecitabine 単剤に比べ無増悪期間 (time to progression: TTP) を有意に延長させており¹⁵⁾、国内においても治療法の確立が望まれている。興味深いことに、乳癌細胞に対する HER2 細胞外ドメインを標的にした trastuzumab および

HER2 細胞内ドメインを標的にした lapatinib の併用療法による有効性の報告もあり¹⁶⁾、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline では「HER2 陽性の転移・再発乳癌」に対する治療として推奨され、現在、手術およびアントラサイクリンを含んだ術前・術後療法が終了した症例を対象に lapatinib+trastuzumab 療法の ALLTO (adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimisation) study が国内で行われている。このアイデアは、非小細胞肺癌に対する EGFR 細胞外ドメインを標的にした cetuximab および EGFR 細胞内ドメインを標的にした erlotinib や gefitinib との併用療法への臨床応用が可能性であり、今後の更なる研究が期待される。

⑤ 婦人科 (図 9)

卵巣癌の死亡率は 1990 年代後半まで増加傾向にあったが、それ以降横ばい状態となっている。2007 年卵巣癌死亡者数は 4,467 人 (子宮癌 5,622 人)、2003 年罹患患者数は 7,946 人 (子宮癌 17,285 人) である¹²⁾。当センターでは、主に卵巣癌に対する化学療法が行なわれており、その標準的治療法はプラチナ製剤をベースにした CBDCA+PTX (9 症例/半年間) や CDDP+CPT-11 (5 症例/半年間) である。その他、癌化学療法後に増悪した卵巣癌に対して pegylated liposomal doxorubicin (Doxil[®]: PLD) 単剤療法 (3 症例)、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する GEM 単剤療法 (1 症例/半年間) や PLD+GEM (臨床試験) などが行われている。PLD は 2007 年 1 月に承認されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質で、直径 100 nm の脂質二重層 (STEALTH[®] リポソーム) にドキシソルピシン塩酸塩を封入することによって、透過性の亢進した腫瘍内の毛細血管を通過し、腫瘍組織の間質腔に到達・蓄積することによって抗腫瘍効果を引き起こすため、これまでの抗がん薬と比べ副作用が起こりにくいと考えられ注目されている。

近年、様々な抗がん薬が開発され使用されてきているが、その副作用および他剤との相互作用など多岐にわたっており、きわめて複雑である。特に capecitabine や PLD などではしばしば観察される手足の赤み・腫れ・痛みの症状が出現する HFS が注目されてきているが、HFS は PTX などで観察される手足の痺れなどの末梢神経障害と鑑別が重要である。一般的に、HFS においては四肢の冷却がよいと知られており、血行がよくなることによって症状

が悪化すると言われている。一方、末梢神経障害では、冷気にさらされたり、冷たいものを触ることによって症状が出やすくなったり悪化することがあり、体を冷やさないための手袋・靴下の使用が推奨されている。しかしながら、さらに最近の MD アンダーソンがんセンターから出された論文では、再発性卵巣癌・原発腹膜癌・卵管癌症例に対して PLD の投与を行い、治療中に冷却を行った患者では、冷却を行わなかった患者より HFS が多く発生した (39% vs 26%: $P=0.0139$) と報告されている¹⁷⁾。この事より、今後更なる HFS の症例の蓄積が望まれ、また各種抗がん薬の副作用をしっかりと理解し、患者を診察・指導する必要がある。

4. 今後の取り組み

複雑かつ多様化するがん化学療法に対応し、リスクを回避するためのリスクマネジメントシステムの構築は重要な課題である。当センターでは、開設以降いくつかのインシデントが報告されている。しばしば遭遇する例としては、投与量・投与速度に関するものがあり、cetuximab・trastuzumab・BV などは初回投与時と 2 回目以降で投与量や投与速度が異なっているため、2 回目以降に初回投与時と同量・同速度のまま処方されていることがある。また、休薬期間に化学療法を施行しようとした例や輸液の基剤が異なるものが処方されていた例などもある。これらに関しては、事前の薬剤師による処方鑑査で大事に至らずにすんでいる。薬剤師による処方鑑査は 1 患者につき 4 回行い、疑義があれば処方医に確認し、訂正を依頼している。1 回目の鑑査は、注射処方箋出力前にオーダーリングシステム上で行い、2 回目は処方箋出力後に、患者ごとのファイルと照らし合わせ行う。このファイルは薬剤部で管理しており、患者個々のレジメンを保管しているだけでなく、薬剤管理指導内容や処方歴・中止・減量した際の理由など詳細な情報が記録されている。この事によって、薬剤投与量・スケジュール・投与速度などのより厳密な処方鑑査を行えている。3 回目は調製前に行い、さらに調製後に 4 回目の処方鑑査を行った後、払い出しを行い、リスクを回避することが出来ている。その他には、アルコール禁忌患者に対するアルコールが含有された抗がん薬投与が問題になっている。DTX は添付溶解液にアルコールが含まれており、アルコール禁忌の患者には、添付溶解液ではな

く、生食または 5% ブドウ糖での溶解が必要である。当初、当センターではアルコール禁忌の患者一覧をクリーンルーム内に掲示し、調製時に溶解法を確認するなど独自の対策を取っていたが、現在は安全管理室の介入によりオーダーリング上で DTX の溶解法をコメント入力し、混合調製後に溶解法を明記したラベルを貼るなど病院全体で統一された対策が実施され、安全性が向上されている。

化学療法の治療効果を最大限に引き出し、かつ患者の苦痛を最小にした長期にわたる外来治療と日常生活を支援するために、慎重に計画されたレジメンの作成、確実な実施、副作用への対応など、医師・薬剤師・看護師の専門性を生かした“チーム医療”が必要である。また、近年、がん患者に対する緩和医療・サイコオンコロジーの重要性も多数報告されており、今後当院においても、緩和医療チームおよび精神科（精神腫瘍医）と連携を取り、患者を支える体制作りが必要であり、がん医療に携わる専門的な知識および技能を有する人材育成が重要である。“がんプロフェッショナル養成プラン”は 2006 年に設立された議員立法“がん対策基本法”においても推進されており、当院においても早急な研修プログラムの作成が必要である。日本臨床腫瘍学会専門医資格認定試験の申請条件においては、造血器、呼吸器、消化器、肝・胆・膵、乳房、婦人科、泌尿器、頭頸部、骨軟部、皮膚、中枢神経、胚細胞、小児、原発不明の腫瘍のうちから少なくとも 3 臓器・領域の総数 30 症例病歴要約を作成する必要がある (2013 年 4 月以降は造血器・呼吸器・消化器・乳房はそれぞれ 3 例以上の報告が必須)、多領域にわたって化学療法を経験できる当センターにおける役割は重要である。今後、若い医師・薬剤師・看護師が当センターで経験を積むことによって、各分野のプロフェッショナルとなり、また院内がん登録・各臓器別の 5 年生存率の算出などがん診療の実績をまとめることによって、当院および当センターのがん情報を国内外に発信して行きたいと考えている。

5. まとめ

当センター設立以来 4 年間、重大なアクシデント（医療過誤）もなく経過することが出来たのは、各部署でのチェックポイントおよびリスクマネジメントが上手く機能してきたためと考える。診療科の垣根を越えた様々なジャンルの医療従事者が、患者

の治療について話し合う、すなわち cancer board (= がんの評議委員会) は 2008 年よりがん診療連携拠点病院の指定要件にも組み込まれ、インシデント/アクシデントの防止の点においても、その重要性が認識されてきている。チームを組んで患者の治療・管理・サポートをする“チーム医療”は米国 No. 1 がん病院である M.D. アンダーソンがんセンターが全世界に発信・実践している医療システムであり、それをモデルに、cancer board の設置を含んだ更なる当病院および当センターの充実を図り、近い将来、当病院が“地域がん診療連携拠点病院”に指定されることが望まれる。

文 献

- 1) 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編)
- 2) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; Japan Cancer Surveillance Research Group: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **38**: 641-648, 2008
- 3) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B: Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* **23**: 4117-4126, 2005
- 4) Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA: Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* **20**: 3262-3269, 2002
- 5) Leonard JP, Coleman M, Ketas J, Ashe M, Fiore JM, Furman RR, Niesvizky R, Shore T, Chadburn A, Horne H, Kovacs J, Ding CL, Wegener WA, Horak ID, Goldenberg DM: Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapse or refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* **23**: 5044-5051, 2005
- 6) Micallef IN, Maurer MJ, Nikcevich DA, Cannon M, Moore DF, Kurtin P, Witzig TE: A phase II study of epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy (ER-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **26**: 8500 (ASCO annual meeting), 2008
- 7) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **353**: 123-132, 2005
- 8) Kumar S, Aaron J, Sokolov K: Directional conjugation of antibodies to nanoparticles for synthesis of multiplexed optical contrast agents with both delivery and targeting moieties. *Nat Protoc* **3**: 314-320, 2008
- 9) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**: 2006-2012, 2008
- 10) Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG: Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol* **151**: 703-714, 2000
- 11) Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI: Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* **9**: R6, 2007
- 12) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235**: 177-182, 1987
- 13) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al: Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* **244**: 707-712, 1989
- 14) Tortora G, Ciardiello F: Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin on Investigational Drugs* **11**: 755-768, 2002
- 15) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudovala V, Loibl S: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* **27**: 1999-2006, 2009
- 16) O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Stornio AM, Sledge G, Baselga J, Koehler M, Laabs S, Florance SA, Roychowdhury D: A randomized study of lapatinib alone or in combination with

- trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* **26** : 1015 (ASCO annual meeting), 2008
- 17) Tanyi JL, Smith JA, Ramos L, Parker CL, Munsell MF, Wolf JK : Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **114** : 219-224, 2009