

第7回NPO/GCM交流フォーラム

「2025年医療福祉問題に向けた医工連携の推進—物づくりへの挑戦」

2019年12月14日 13:00-18:00

主催 NPO法人広域連携医療福祉システム支援機構

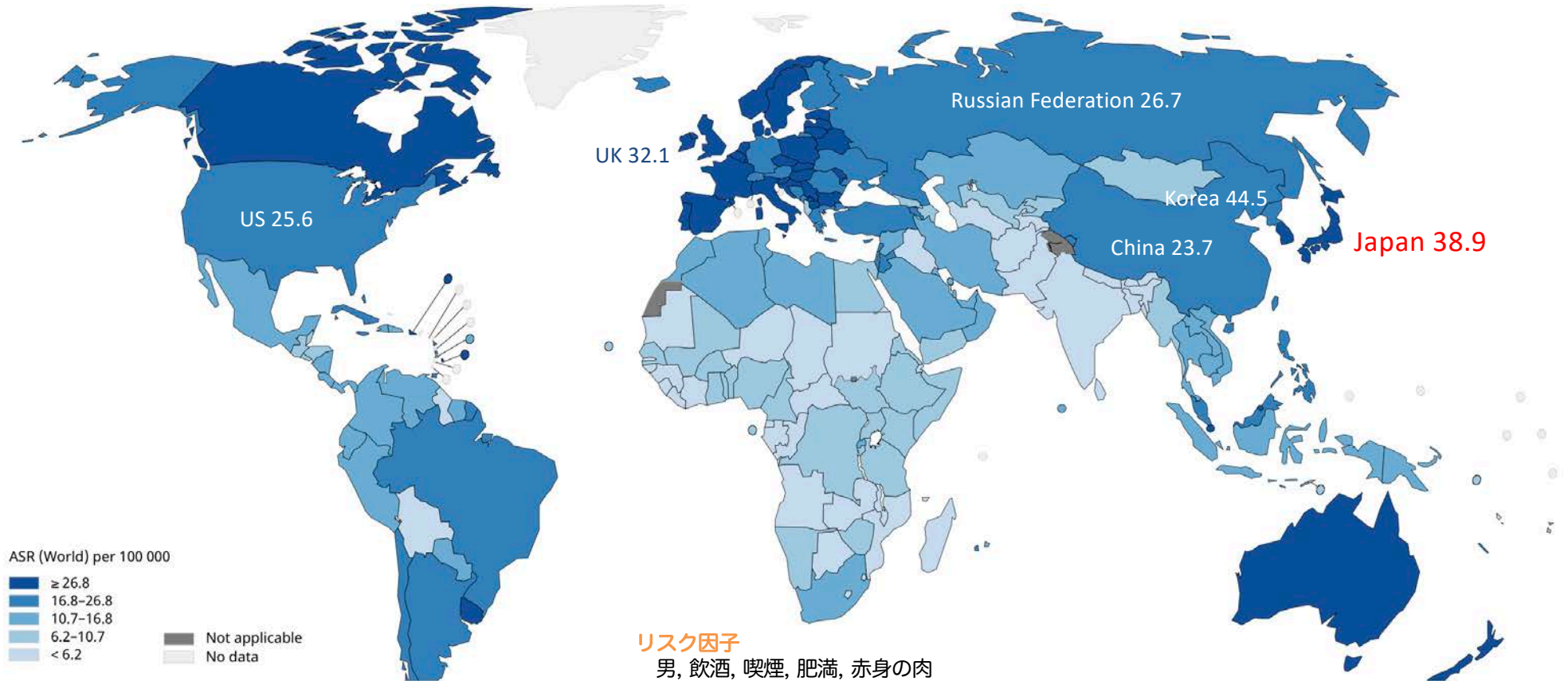
がん診療の現状と医工連携に期待する課題 — 大腸がんを中心に —

東海大学 医学部外科学系消化器外科学
伊勢原情報システム部
臨床研修部

田 中 彰

大腸癌の年齢調整罹患率 2018年

1年間100,000人あたりの罹患数



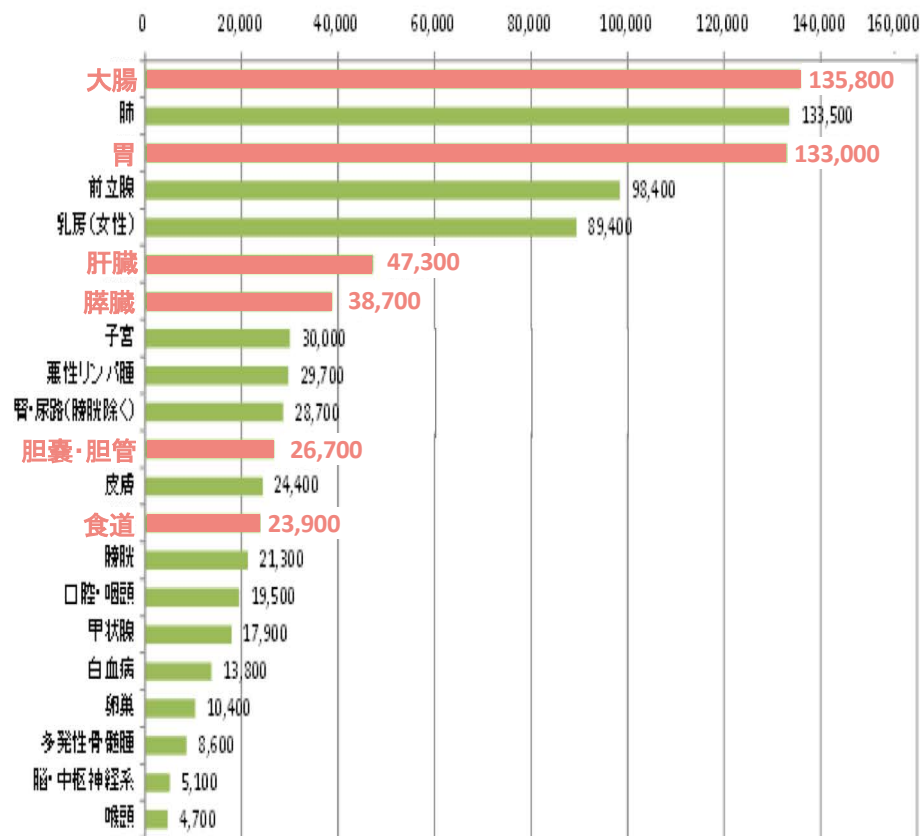
Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

リスク因子
男, 飲酒, 喫煙, 肥満, 赤身の肉
ハム・ソーセージなど加工肉

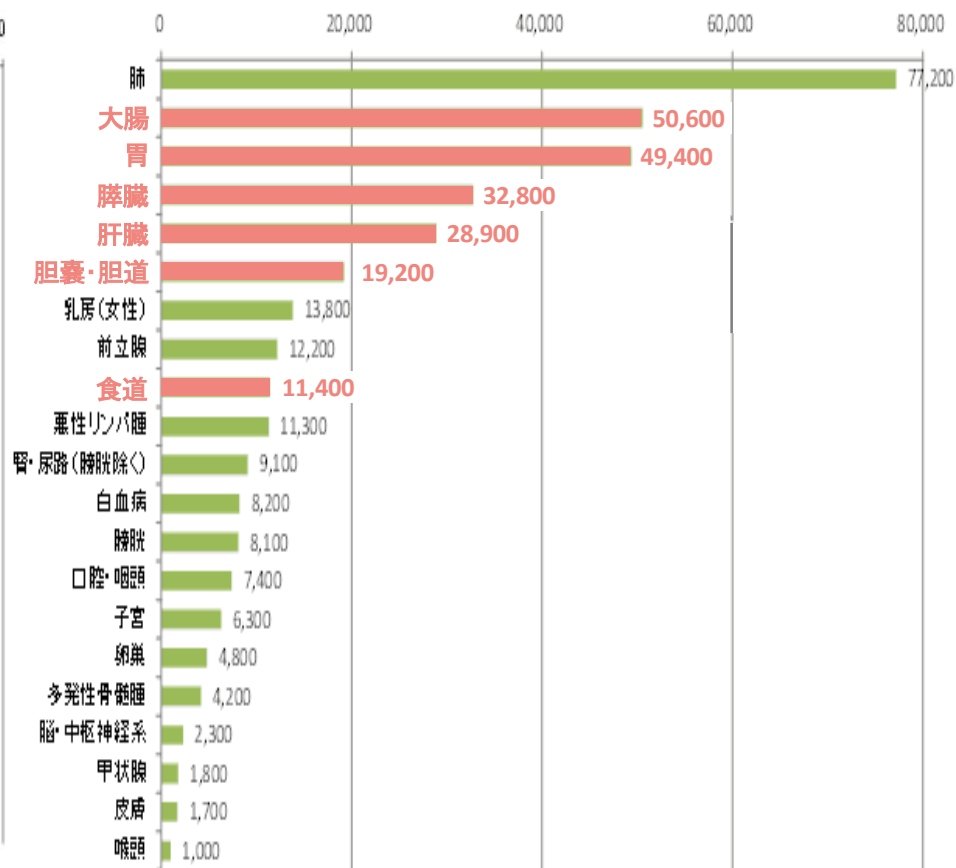
リスクを下げる因子
食物繊維の摂取, 運動, NSAID

消化器がん罹患数と死亡数, 2015年

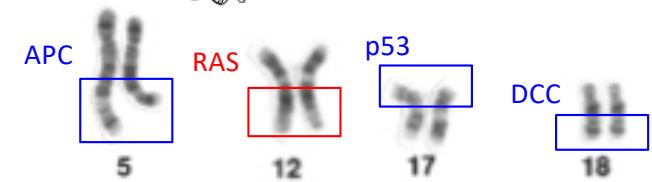
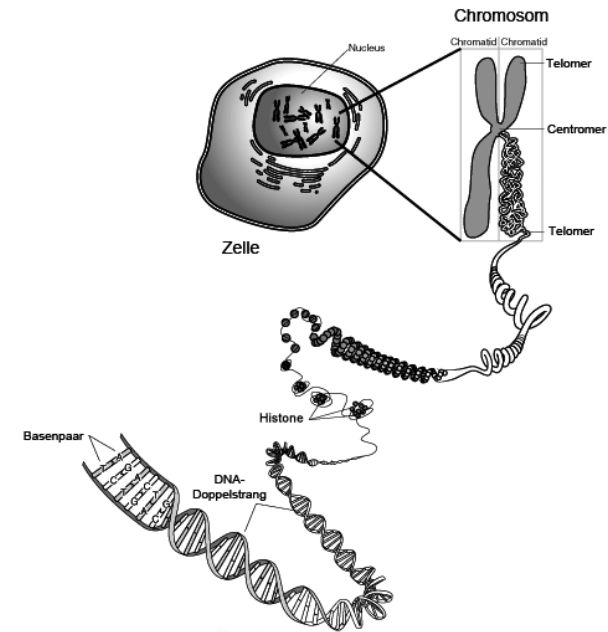
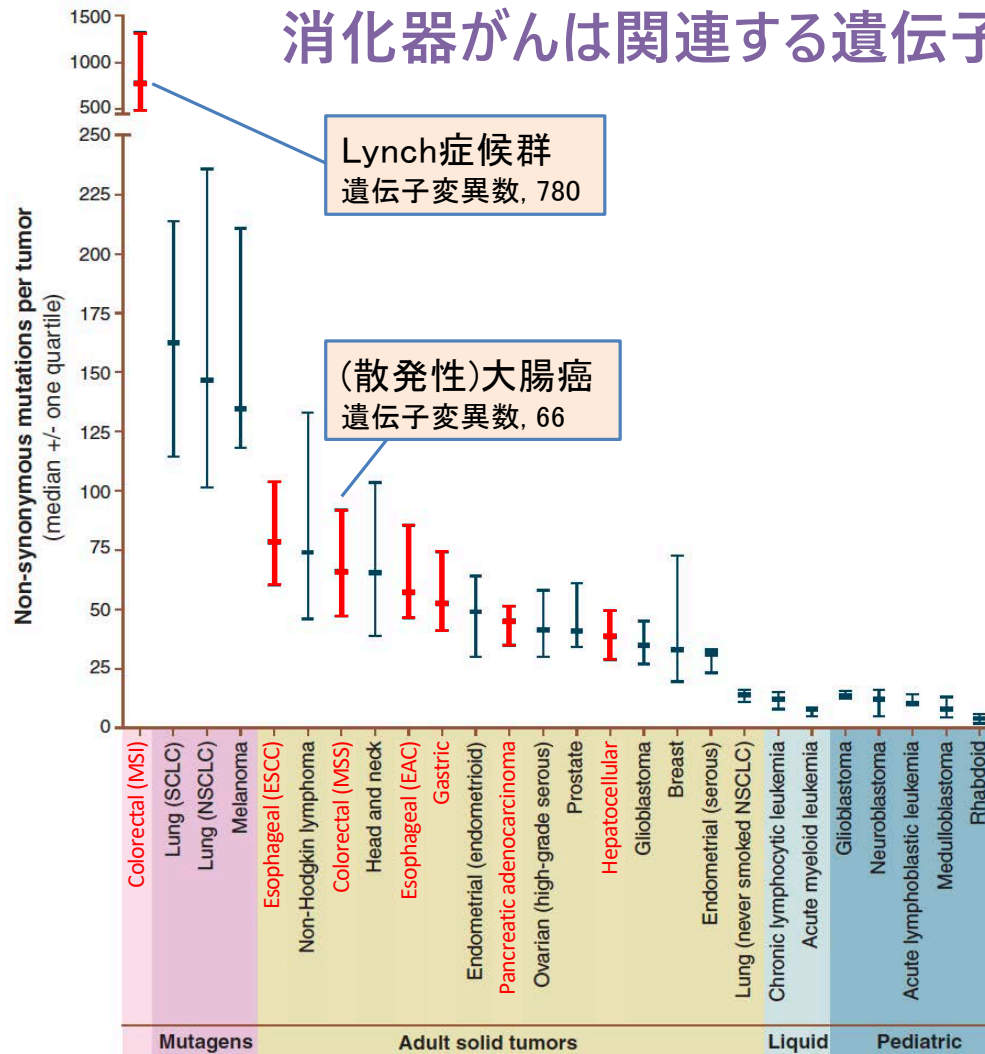
男女計



男女計



消化器がんは関連する遺伝子変異の数が多い



Vogelstein B, et al. Science 2013; 339: 1546-1558

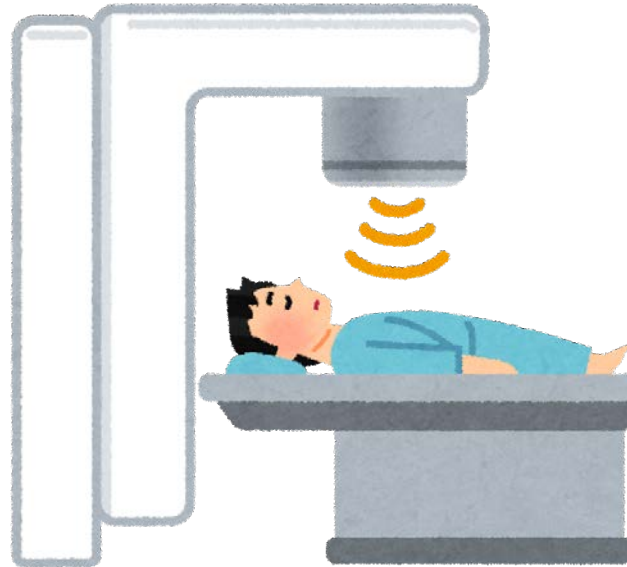
がんの標準治療

手術



放射線療法

術前・術後療法
緩和ケア

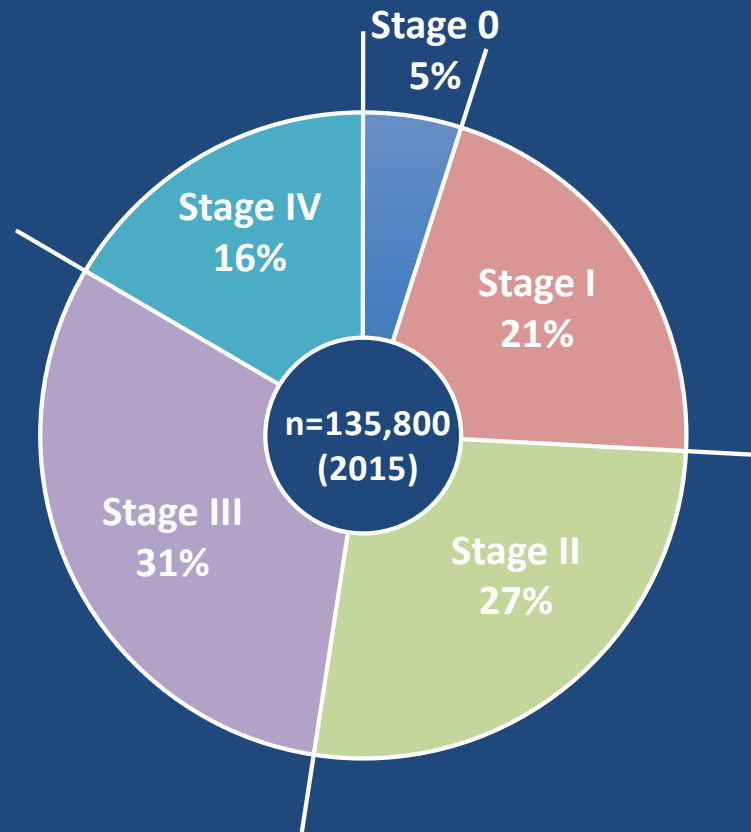


薬物療法 (化学療法・抗がん剤)

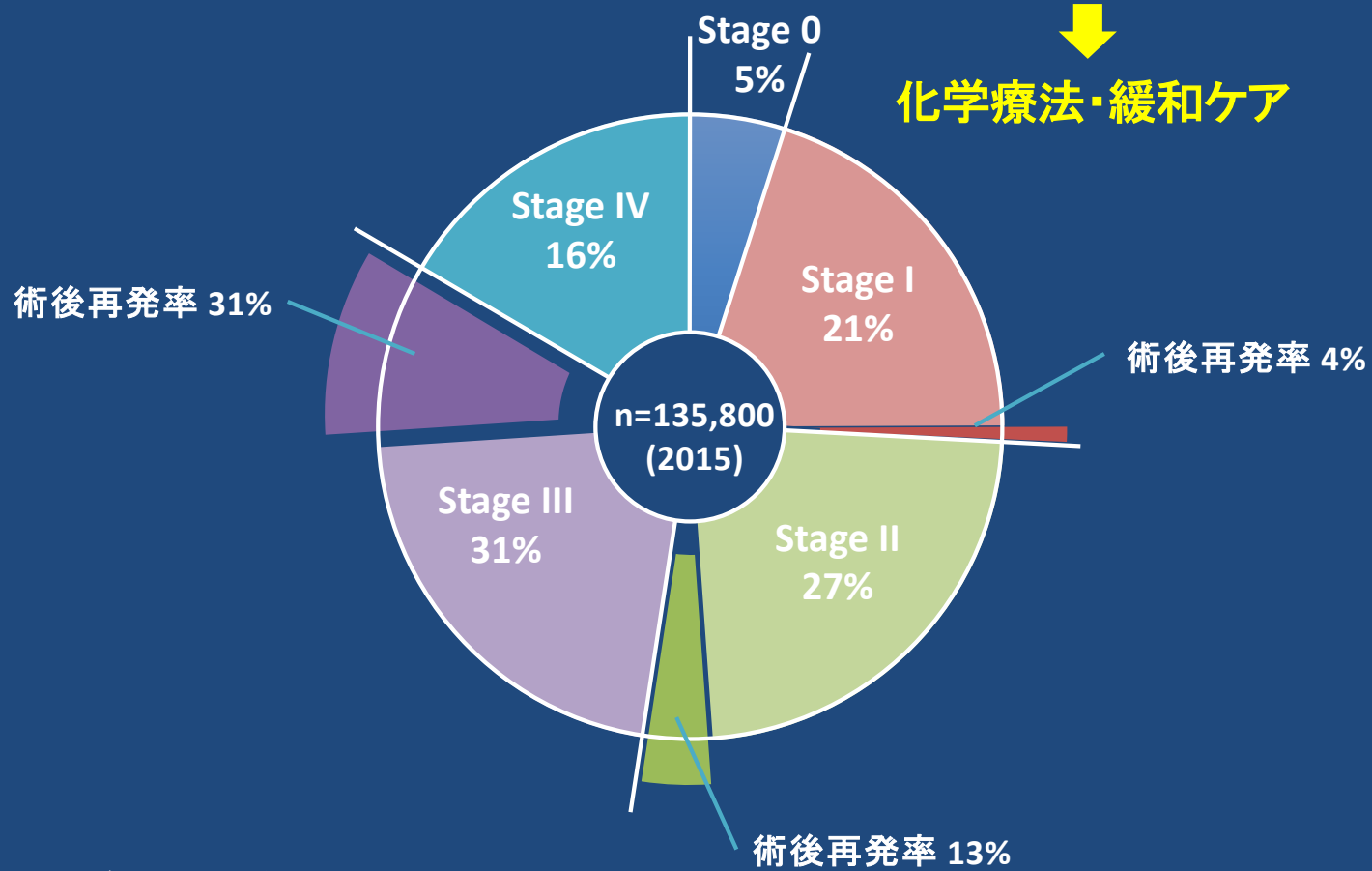
術前・術後補助化学療法
緩和的化学療法(延命)



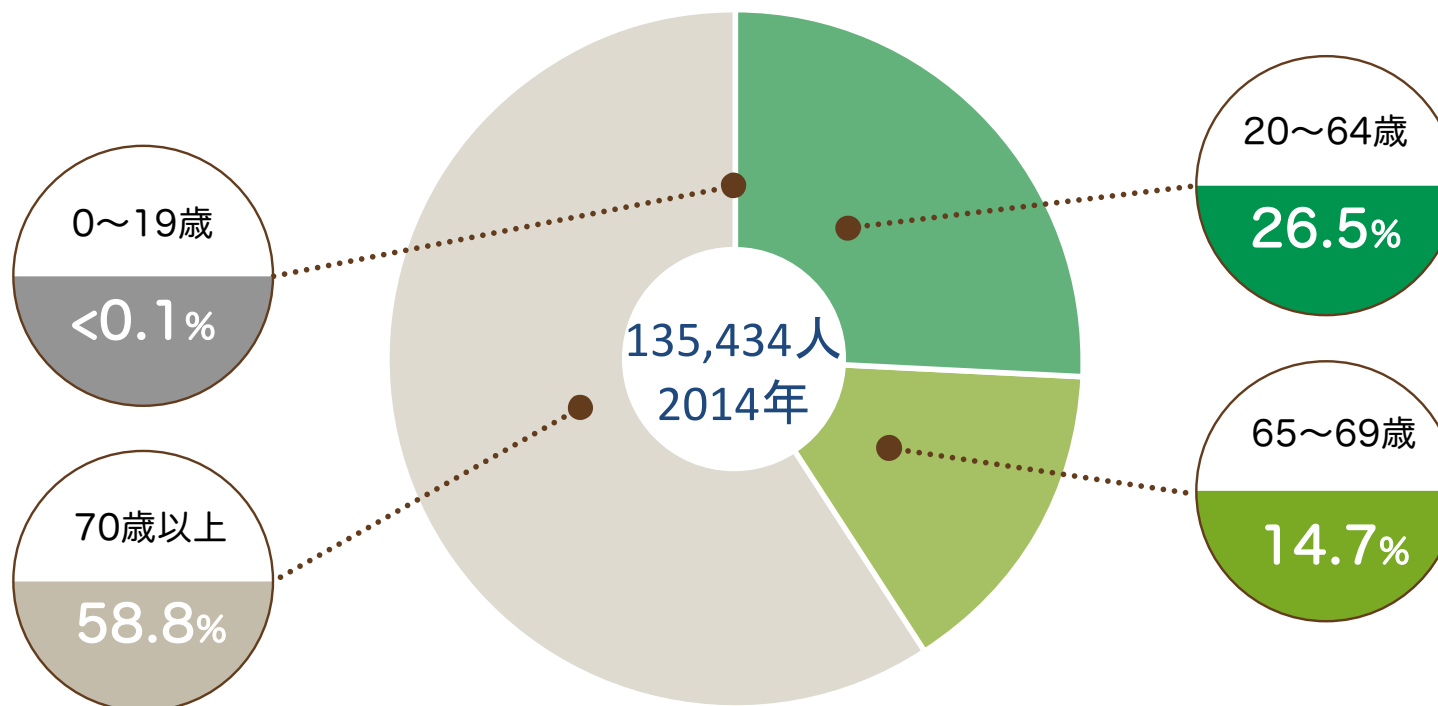
大腸癌の16%は Stage IV (遠隔転移あり)



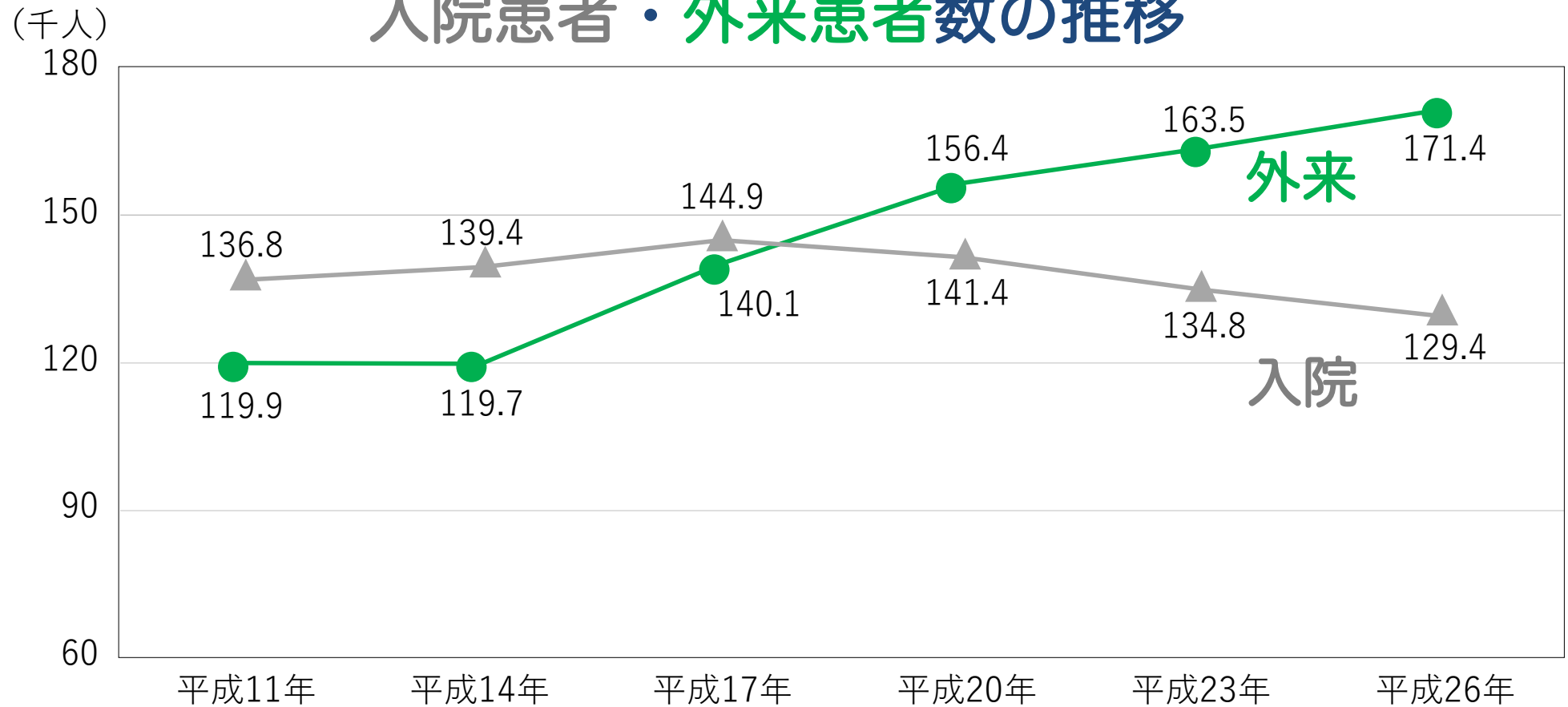
大腸癌の30%(4万人)に転移再発(Stage IV+術後再発)



大腸癌罹患患者数における生産年齢人口の割合

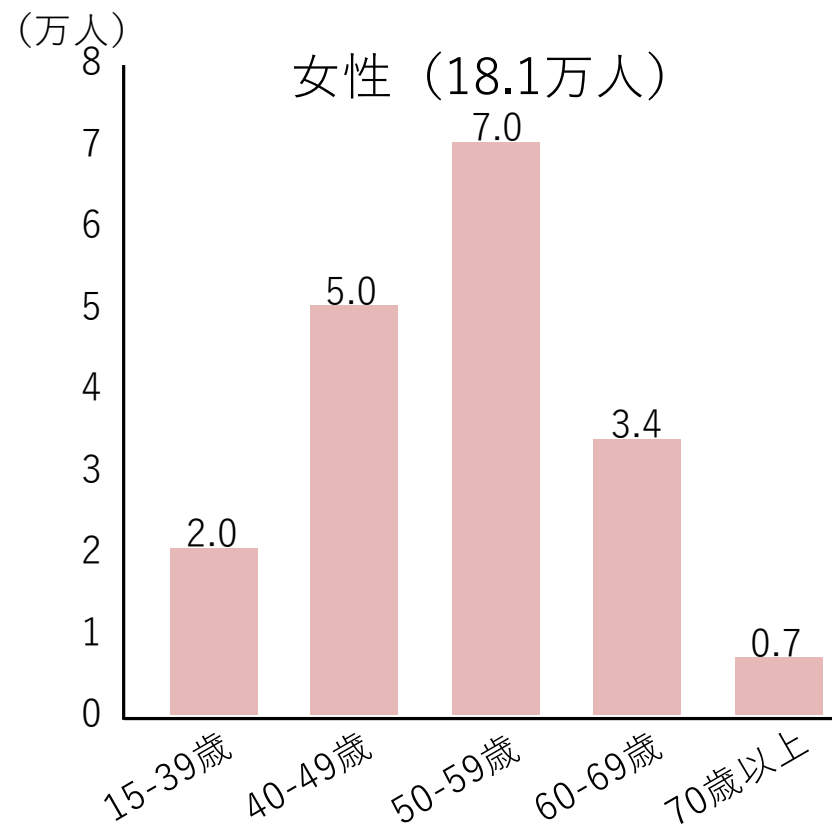
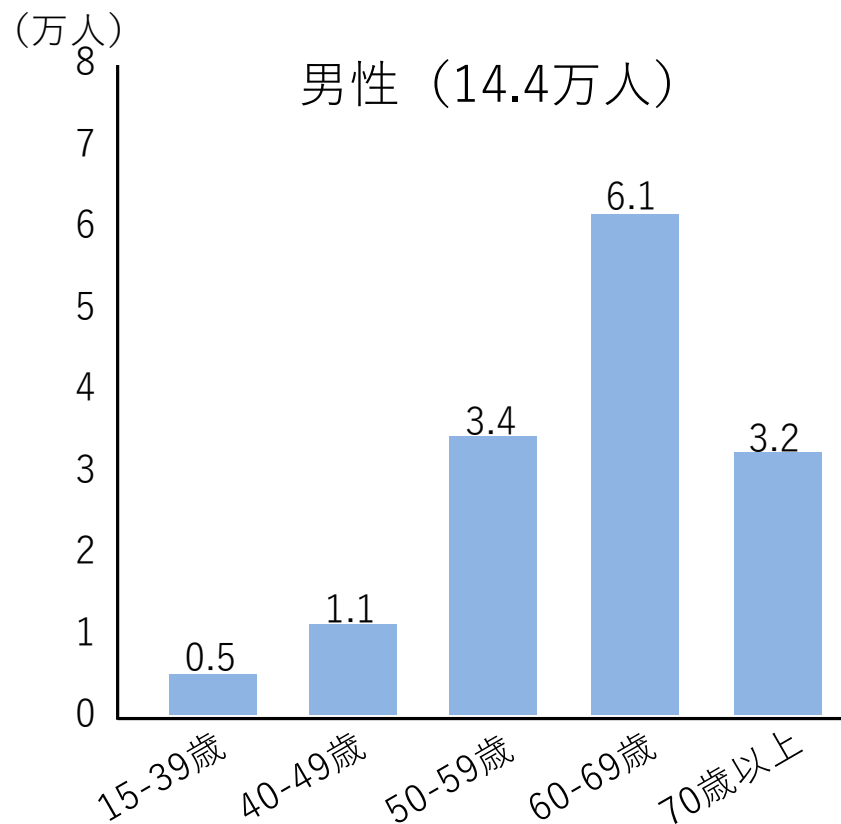


入院患者・外来患者数の推移



悪性新生物（がん）の入院患者・外来患者数（平成26年患者調査より作成）
事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン（平成28年2月）（厚生労働省），P23

仕事を続けながら、がん治療に通院する患者数



仕事をもっているとは、調査月に収入を伴う仕事を少しでもしたことを行い、被雇用者のほか、自営業主、家族従事者等を含む

資料：厚生労働省「平成22年国民生活基礎調査」を基に同省健康局にて特別集計したもの
事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン（平成28年2月）（厚生労働省），P23

大腸癌に有効な化学療法剤(Key Drugs)

細胞障害性薬
active cytotoxic agents

フッ化ピリミジン系

5-FU (+ LV)
UFT (+ LV)
TS-1
カペシタビン

1995年~

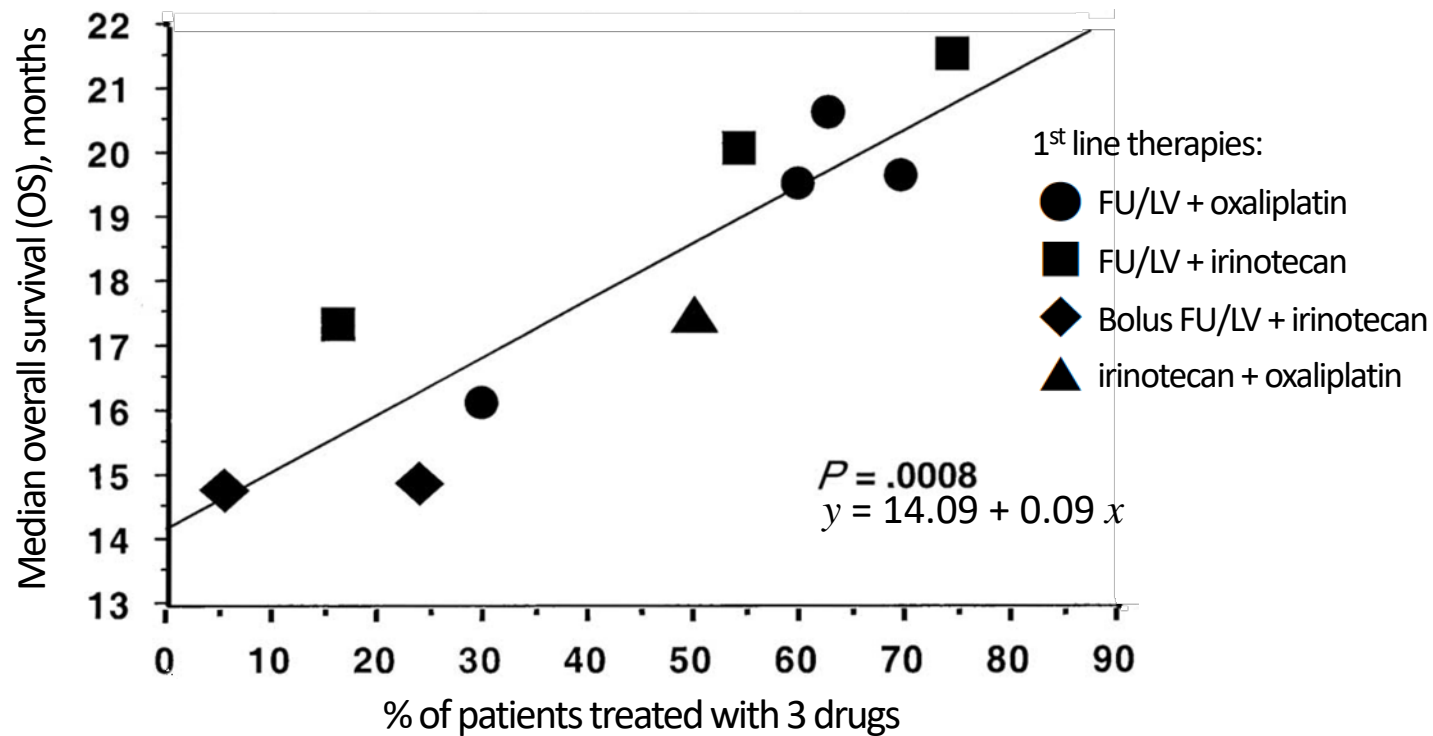
イリノテカン (CPT-11)

オキサリプラチン

2005年~



大腸癌3剤を使用した患者の割合と一次化学療法～生存期間の関係

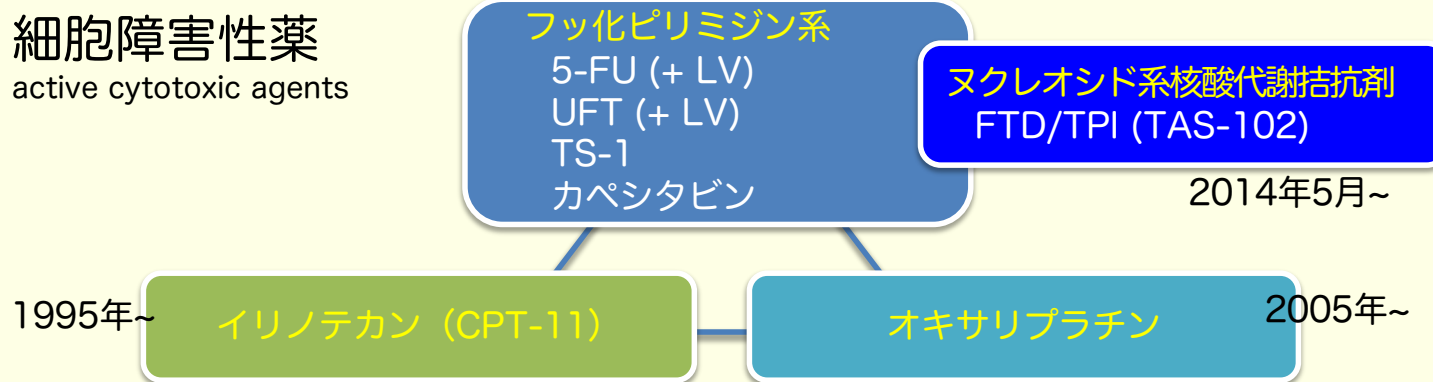


Grothey A et al. J Clin Oncol 2004;22:1209-1214



大腸癌に有効な化学療法剤(Key Drugs)

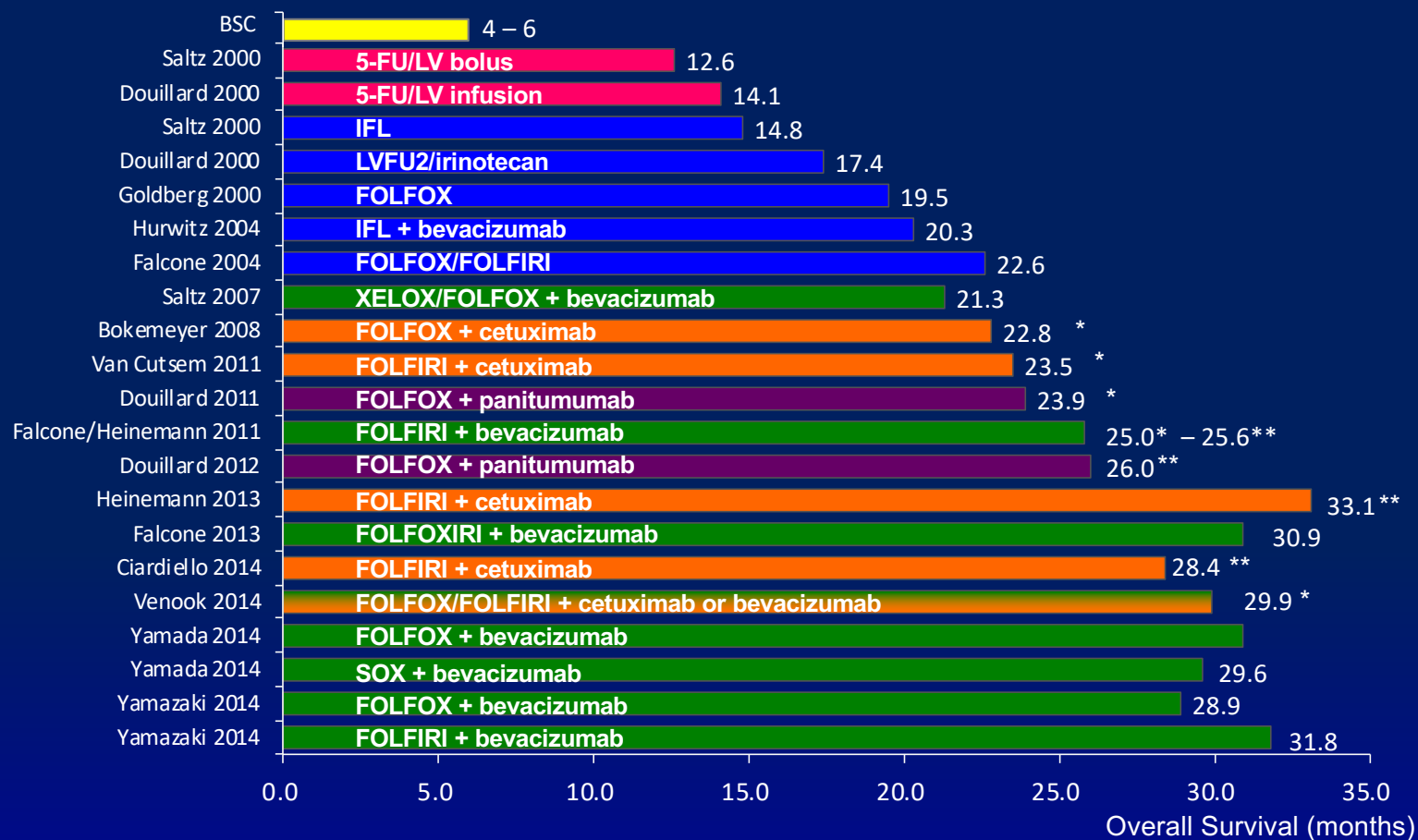
細胞障害性薬 active cytotoxic agents



分子標的薬 biologics



転移再発大腸癌の一次治療における全生存期間(OS)の変遷

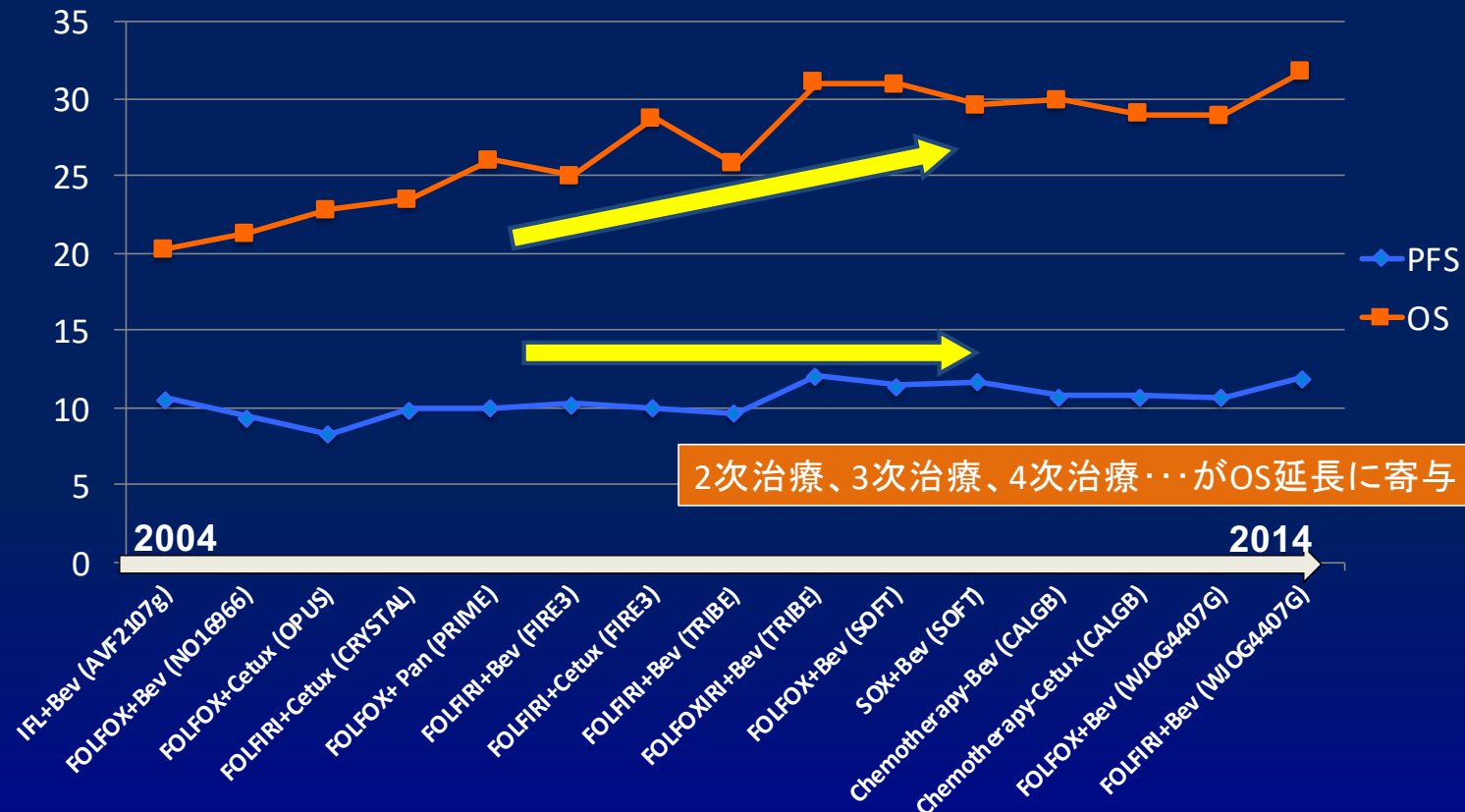


*KRAS wild type tumors; **Extended RAS wild type population. Note: Informal comparison as these are not head-to-head clinical trials.

1. Hurwitz H, et al. *NEJM*. 2004;350(23):2335-2342; 2. Saltz LB, et al. *JCO*. 2008;26(12):2013-2019; 3. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-1546; 4. Van Cutsem E, et al. *JCO*. 2011;29(15):2011-2019; 5. Douillard JY, et al. *NEJM*. 2013;369(11):1023-1034; 6. Heinemann V, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr LBA3506; 7. Falcone A, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr 3505; 8. Venook A, et al. *JCO*. 2014;(suppl 32):abstr LBA3; 9. Yamada Y, et al. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1278-86; 10. Kentaro Yamazaki, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3534)



転移再発大腸癌の一次治療における全生存期間(OS)は延長 無増悪生存期間(PFS)は不変

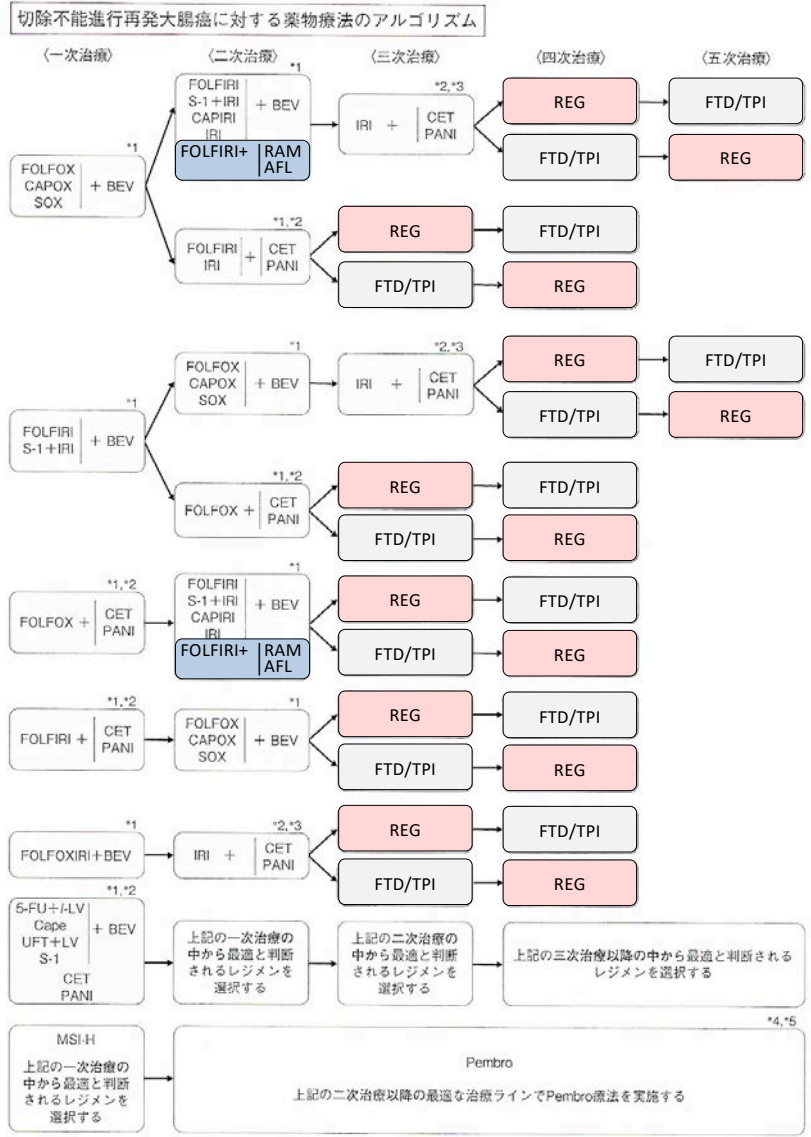


2次治療、3次治療、4次治療...がOS延長に寄与

1. Hurwitz H, et al. *NEJM*. 2004;350(23):2335-2342; 2. Saltz LB, et al. *JCO*. 2008;26(12):2013-2019; 3. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-1546; 4. Van Cutsem E, et al. *JCO*. 2011;29(15):2011-2019; 5. Douillard JY, et al. *NEJM*. 2013;369(11):1023-1034; 6. Heinemann V, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr LBA3506; 7. Falcone A, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr 3505; 8. Yamada Y, et al. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1278-86.; 9. Venook A, et al. *JCO*. 2014;(suppl 32):abstr LBA3. 10. Kentaro Yamazaki, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl); abstr 3534

Note: Informal comparison as these are not head-to-head clinical trials.





二次治療

- ラムシルマブ
- アフリベルセプト

後方治療

- レゴラフェニブ
- FTD/TPI

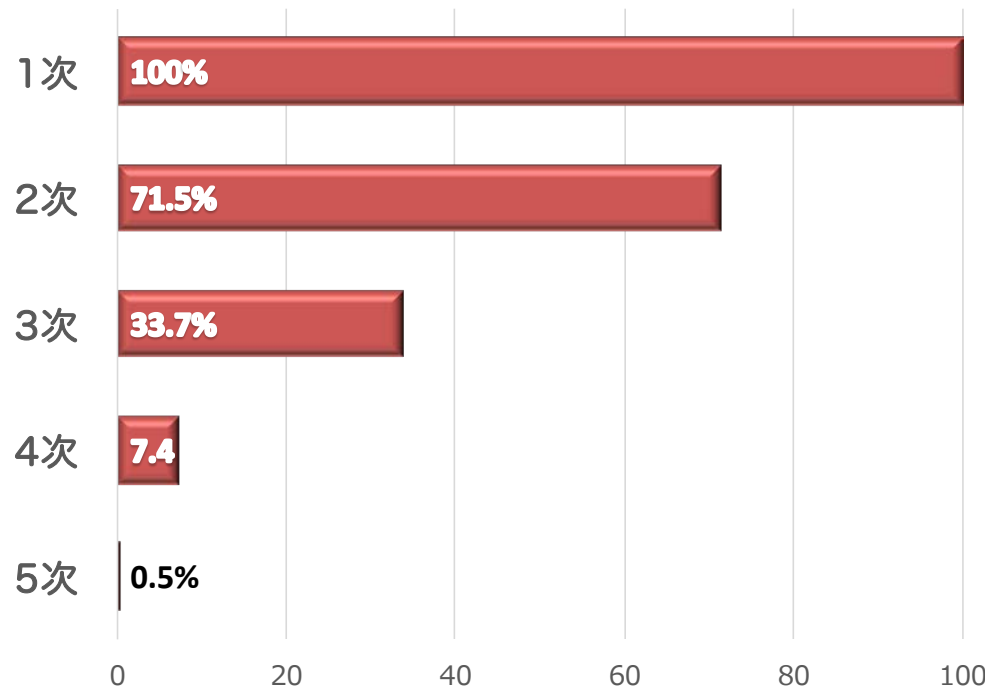


次治療ラインへ移行できる患者の割合



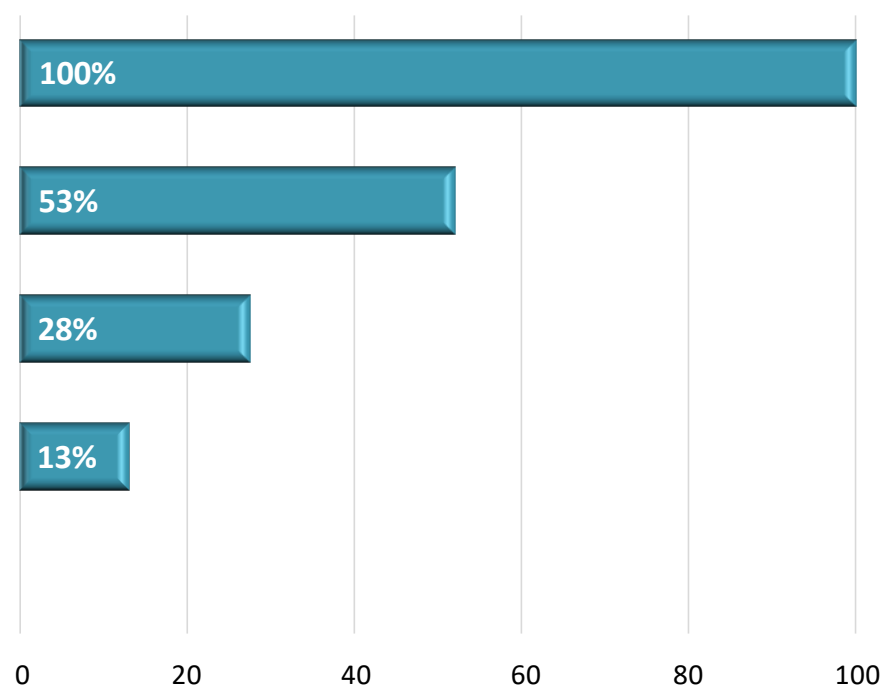
日本

医師59名 (大腸癌患者 n = 3,476)
2016年12月調査



米国

US-wide cohort of patients with mCRC
n = 4,877 (Jan 2004-Mar 2011)



Abrams TA, et al. J Natl Cancer Inst. 2014 Feb;106(2)
CancerMPact®, 2017



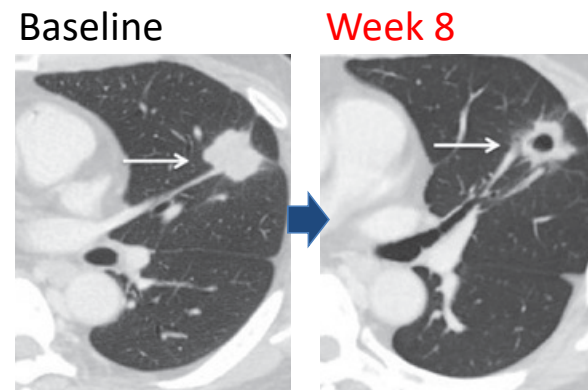
CT cavitation (空洞化) をきたした肺転移は生存期間が延長する

CORRECT試験対象患者の一部

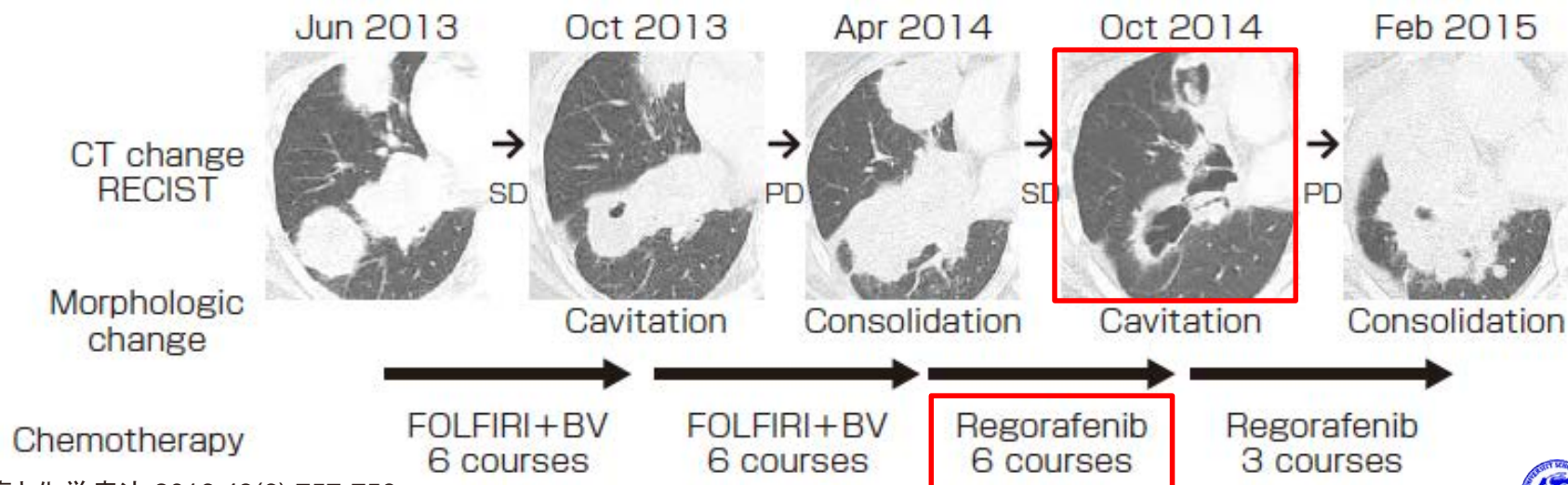
	Regorafenib	Placebo	<i>p</i> -value
All	22	15	
Lung metastasis	10	12	
Cavitation at 8w	8 (80%)	0 (0%)	<0.0005

Better PFS and OS

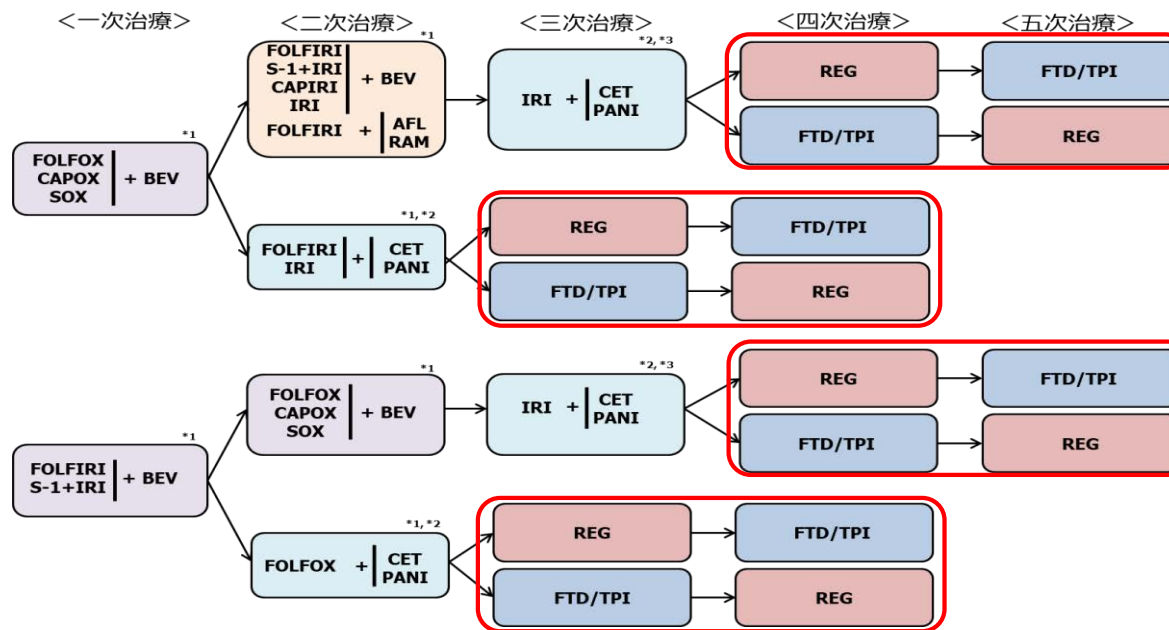
Ricotta R. Lancet 2013;381:1537 (Correspondence)



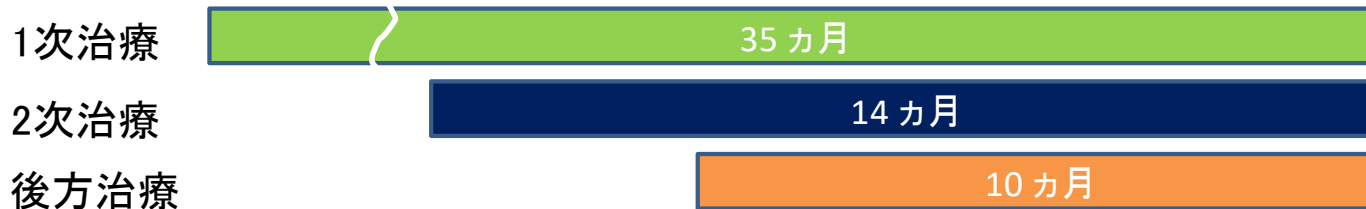
Kawasaki K et al. Oncol Letters 2016;11:231-233



谷口理文ら. 癌と化学療法 2016;43(6):757-759



【生存期間】



異なる試験の結果であり、各薬剤間の比較をするものではありません。

Josep Tabertero et al. Lancet Oncology 2015

Moriwaki T et al. The Oncologist 2017

Yamada Y et al. Ann Oncol.2018



有害事象（副作用）のケア

手足症候群を中心に
Hand-foot skin reaction, HFSR



皮膚障害やしびれをきたす大腸癌の化学療法

細胞障害性薬
active cytotoxic agents



分子標的薬
biologics

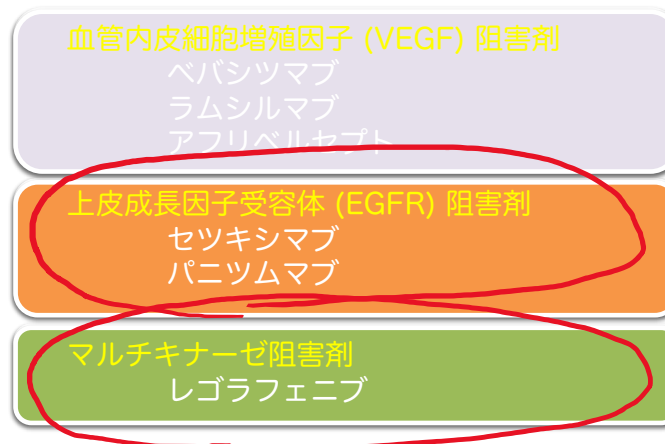


皮膚障害やしびれをきたす大腸癌の化学療法

細胞障害性薬
active cytotoxic agents



分子標的薬
biologics



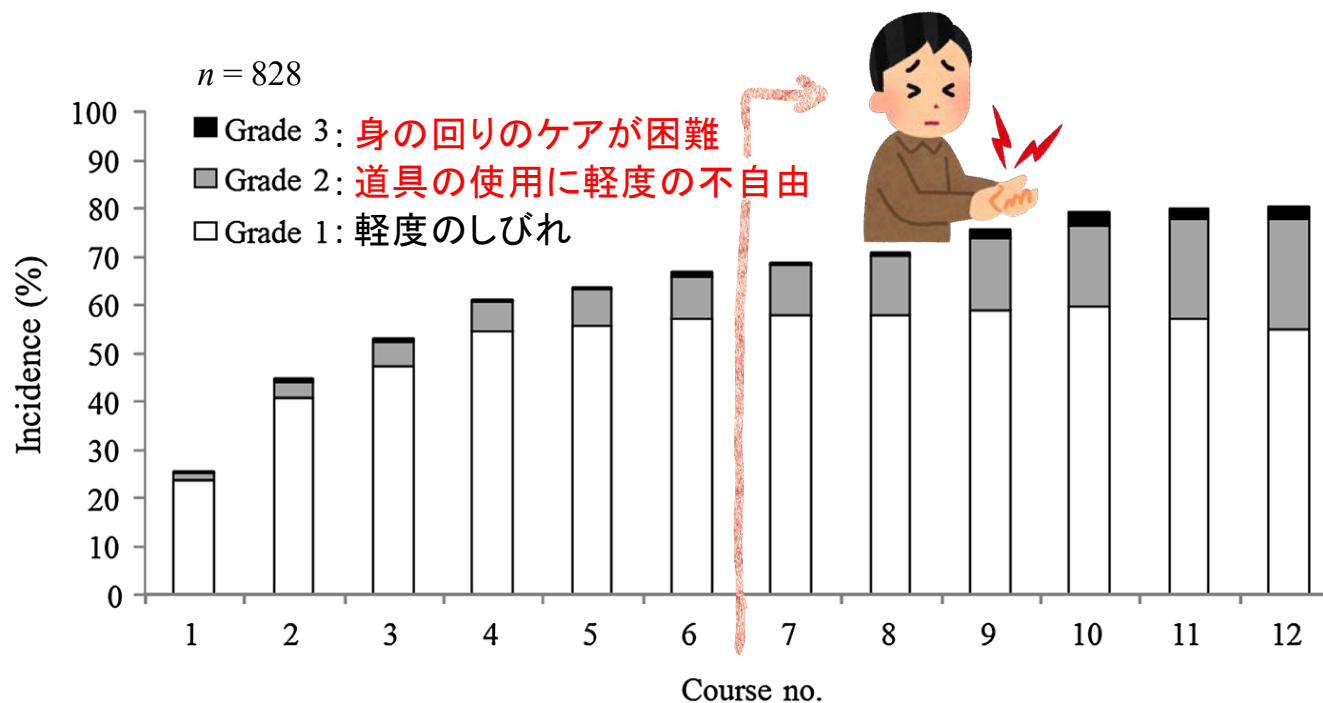
皮膚障害やしびれをきたす大腸癌の化学療法

薬 剤	有害事象
フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤 カペシタビン	手足皮膚反応 (手足症候群)
マルチキナーゼ阻害薬 レゴラフェニブ	
オキサリプラチン	末梢神経障害 (手足のしびれ)
上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤 セツキシマブ パニツムマブ	にきび 痤瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎



FOLFOX / CAPOX によるしびれ

オキサリプラチン・レジメン
3ヶ月を過ぎると回復しづらくなり生活に支障がでる



Kotaka M, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76:75-84 (JFMC41-1001-C2: JOIN trial)

手足症候群の重症度分類

Grade 1



疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎
(例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)

休薬を検討

Grade 2



疼痛を伴う皮膚の変化
(例: 角質剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症);
身の回り以外の日常動作の制限

Grade 3

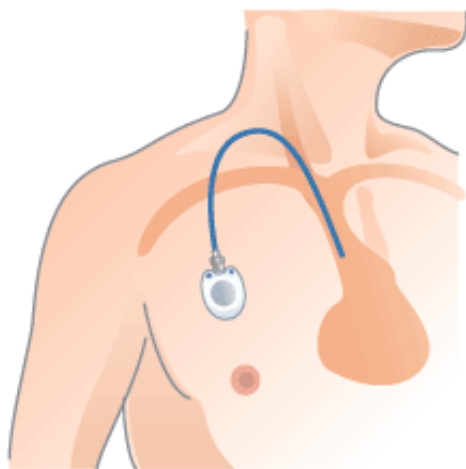


疼痛を伴う高度の皮膚の変化
(例: 角質剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症)
身の回りの日常動作の制限

- VEGFレセプター阻害
 ➡ 皮膚基底細胞や皮膚血管などへの直接的作用
- 圧や摩擦のかかる部位に発症する

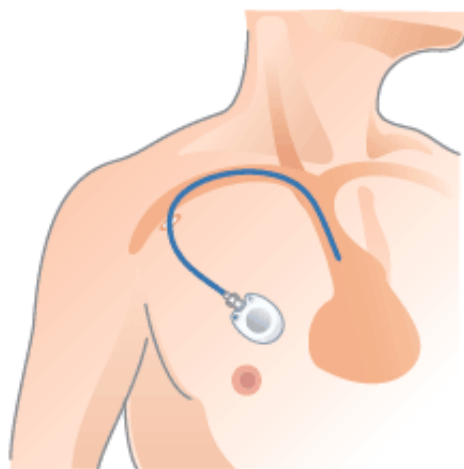
Photos provided by Siegfried Segaeert and Eric Van Cutsem
McLellan B, et al. Ann Oncol 2015 Oct;26(10):2017-26
CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版(2017年9月12日)

皮下植え込み型中心静脈カテーテルポート(CVポート)



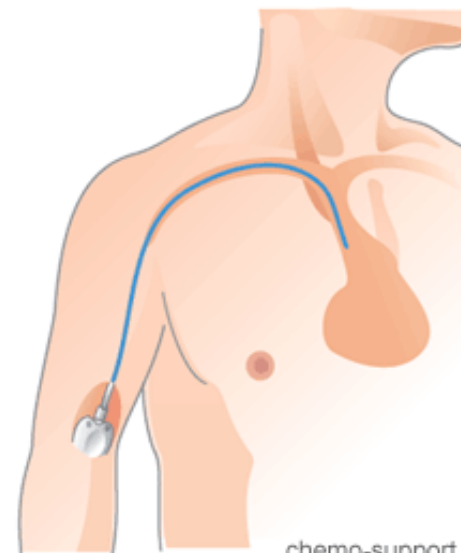
chemo-support.jp

合併症が少ない
首元に目立つ



chemo-support.jp

感染が少ない
ピンチオフ症候群

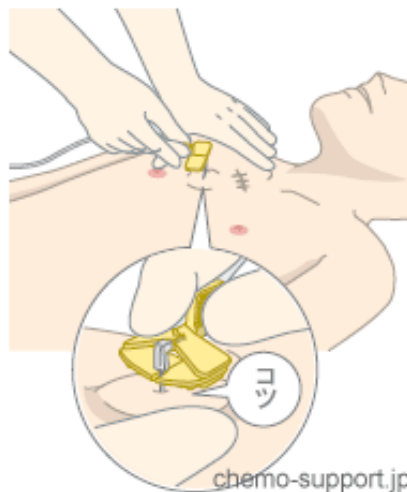


chemo-support.jp

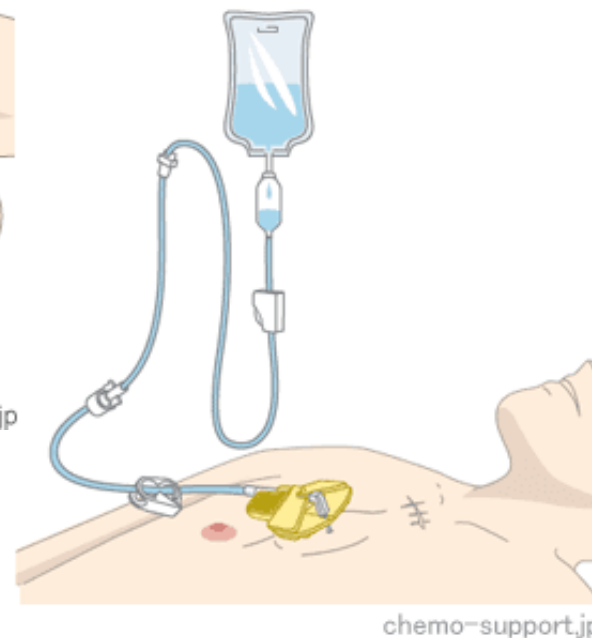
合併症が少ない
異物(カテ)が長い

皮下植え込み型中心静脈カテーテルポート(CVポート)

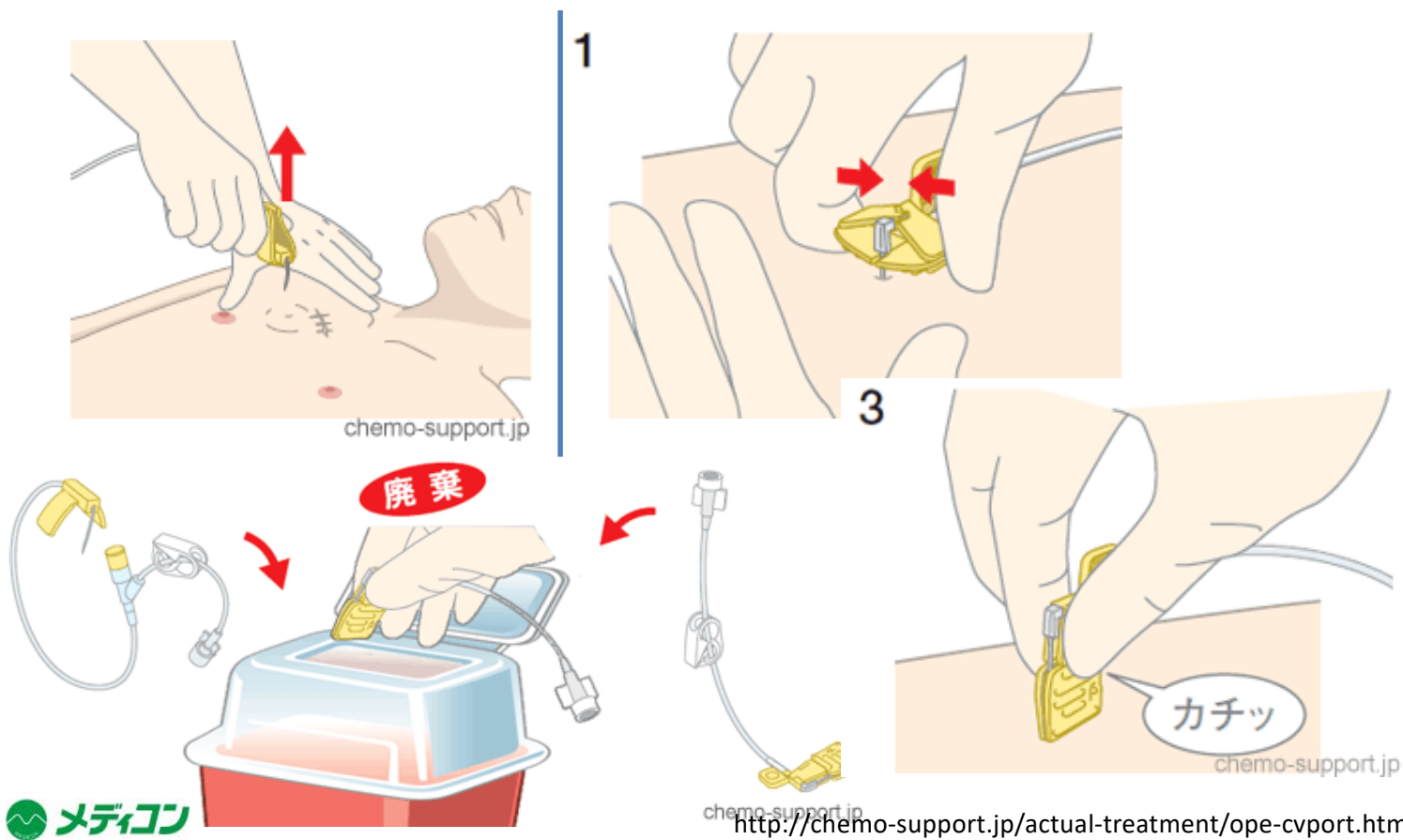
IVナースによる穿刺
血管痛や液漏れの心配がない



自然滴下???



皮下植え込み型中心静脈カテーテルポート(CVポート)



内服抗癌剤の診療体制

外科外来 3-5ブース
(大腸外科医 1-3名)

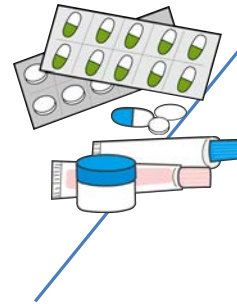


看護師 1-2名



化学療法室は関与しない

看護助手 1-2名



薬剤師 処方説明



処置室ベッド
(看護師 1-3名)

ストーマ外来
(WOC認定看護師 1名)

外来抗がん剤

- **患者来院**→ 血圧、体温などバイタルサイン・チェック－看護師・看護助手
- **待合室**
 - ・ 血液検査の結果確認、ときどき画像検査－医師
- **診察室**
 - ・ 体調、有害事象（副作用）の確認－医師
 - ・ 投薬希望の確認－医師
 - ・ 中心静脈ポートの穿刺＋針をテープ固定－看護師
 - ・ レジメン指示の発行－医師
 - ・ 処置の指示入力－医師
 - ・ 処方箋の入力と発行－医師
 - ・ 定期検査の予約（レントゲン写真, CT, 超音波, MRIなど）－医師
 - ・ 次回投与日の予約－医師
 - ・ 次回投与日の血液検査の入力－医師
 - ・ カルテ記載－医師
- **化学療法室**
 - ・ 指示の確認: 薬剤、投与量→不明な点は主治医へ確認－薬剤師・看護師
 - ・ （初回説明－薬剤師・看護師）
 - ・ 体調、有害事象（副作用）の確認→投与中も繰り返す－薬剤師・看護師
 - ・ 前投薬－薬剤師
 - ・ 抗がん剤の調薬→投与－薬剤師・看護師
 - ・ 抜針、または持ち帰り薬液ボトルの接続－看護師
 - ・ 実施入力－看護師
 - ・ 看護記録、薬剤記録－薬剤師・看護師
- **会計**→次回予約の確認－事務員

手足症候群ケアの問題点

なかなか症状を訴えず我慢してしまう

今までもいろいろな抗癌剤で頑張ってきたから
これくらいは我慢できる！



薬を中止すると、癌が悪化するのが怖い！



先生から、これが最後の治療だと言われているから
続けたい！



今までは、化学療法室で副作用の相談ができていた
のに、できない

化学療法室 指導書



レジメン名
使用薬剤
投与スケジュール(点滴・内服)
主な副作用
その他の副作用

薬剤部 鈴木 洋平 先生 2019

(カベオックス) CapeOX+Bevacizumab療法について

CapeOX+Bevacizumab療法とは、ゼローダ(カベシタピン)という内服薬と、エルプラット(オキサリプラチン)とアバシチン(パシズマブ)という注射薬を組み合わせた治療です。標準的には3週間をひと区切り(1サイクル)として治療を行います。副作用や血液検査の結果によっては、治療の間隔が長くなる場合があります。

標準的な治療スケジュール

1サイクル目			2サイクル目			3サイクル目以降		
1-7日	8-14日	15-21日	1-7日	8-14日	15-21日	1-7日	8-14日	15-21日
1日目	2日目	3日目	1日目	2日目	3日目	1日目	2日目	3日目

点滴投与日: 14日間隔 (各サイクル)

1日の治療の流れ

薬の名称(成分)	薬の作用(注意事項)	時間
①内服薬 イメドカプセル(アプレピタント)	吐き気止め (治療の当日は125mgを飲みます)	点滴開始前
②注射薬 生理食塩液	点滴で薬を入れる血管を確保する	
③注射薬 アロキシ(パロセトロン塩酸塩) デキサード(デキサメタゾン)	吐き気止め アレルギー予防	約30分
④注射薬 アバシチン(パシズマブ)	がん細胞の増殖を抑える (アレルギー反応が出る場合があります。発疹が出る、息苦しい、寒気がするなどの症状が出たらすぐに医師または看護師へ伝えてください。また、血圧が低くなる場合がありますので、定期的に自右で血圧を測定してください。)	約90分 点滴終了後 20分 60分 30分 30分
⑤注射薬 エルプラット(オキサリプラチン)	がん細胞の増殖を抑える (手足や口のまわりにしびれや痛みが出る場合があります。血管の痛みを和らげるため、注射薬を温めて投与します。)	約120分
⑥注射薬 生理食塩液	点滴管の中の薬を全て体の中に入れる	約5分

ゼローダの服用方法

薬の名称	薬の写真	薬の作用	飲み方
ゼローダ錠 300mg		がん細胞の増殖を抑える	点滴投与日の夕食後から15日目の朝食後までの2週間、決められた錠数を朝食後と夕食後に飲んでください。その後、次の点滴投与日までの7日間はお休みになります。治療が延期となった場合は薬が残っていても飲まないでください。

点滴の翌日から飲む薬

予め医師から処方された吐き気止めを指示どおりに飲みましょう

薬の名称	薬の写真	薬の作用	飲み方
イメドカプセル 80mg		吐き気止め	点滴の翌日から2日間、朝食後に1カプセル飲んでください。

主な副作用

吐き気(悪心)・嘔吐

吐き気止めの飲み薬と注射薬を予防的に使用しますが、それでも吐き気(悪心)や嘔吐の症状があらわれる場合があります。治療当日に多い症状ですが、翌日以降にみられることもあります。症状が強い場合は、次回に吐き気止めの薬を調整することができますので、医師に相談しましょう。

対策1: なるべく水分をとるようにしましょう。
対策2: 食事は消化の良いものを少量ずつ数回にわけて食べるようにしましょう。

末梢神経障害(手足のしびれ)

エルプラット投与後すぐに、手足や口のまわりにしびれや痛みがあらわれることがあります。はしめは早期に回復することが多いですが、徐々に回復しにくくなります。「ボタンをかけにくい」「歩きにくい」などの症状が強い時は、抗がん薬の投与量を減らしたり、治療をしばらくお休みすることがあります。

対策1: 治療中からだを冷やさないようにし、冷たいものに触れるのは避けましょう。
対策2: 冷たい食べ物や飲み物は控えるようにしましょう。

手足症候群

ゼローダ内服後、手足が赤く腫れヒリヒリ・チクチクするような症状があらわれ、痛みを伴うことがあります。

対策1: 指輪の保管箱、または予め医師から処方された薬を手足に十分に塗布しましょう。
対策2: 体を締め付けるような服装や、「片手で長時間、重い荷物を持つ」「きつい靴を履く」などの手足に負担がかかる行動は避けましょう。

下痢

腸の粘膜が薬により障害を受け、下痢が起こることがあります。下痢が続くと脱水症状になりやすいので注意が必要です。水様性の下痢が続く場合はゼローダの内服を中止し、病院へ連絡して下さい。

対策1: なるべく水分をとるようにしましょう。(スポーツドリンクや経口補水液など)
対策2: 食物繊維、脂肪分の多い食べ物、牛乳や乳製品、香辛料や炭酸飲料などの刺激物を避けましょう。
対策3: 定期的に体重を測定して、からだの変化をチェックするようにしましょう。

感染症

血液の成分のひとつに、白血球があります。白血球は身体を細菌から守る役割をしています。しかし、治療によって白血球の減少がおこるため、細菌やウイルスに対する抵抗力が弱くなり、感染症にかかりやすくなります。白血球は治療後1~2週間でも低くなりますが、その後、少しずつ回復していきます。

まずは日常生活で感染を予防することが大切です

対策: 手洗いがいそぐまに行いましょう。また、人ごみに出るときにはマスクをしましょう。

副作用が出始める時期

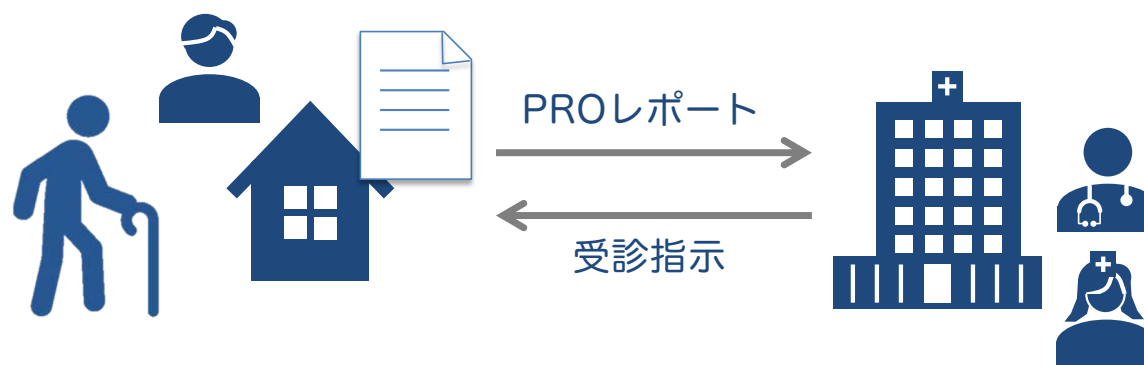
※これらの副作用が全て出るということではありません。

副作用	発生時期
吐き気・嘔吐、末梢神経障害、高血圧、点滴部位の痛み、アレルギー反応	治療中、当日~数日
末梢神経障害、手足症候群、高血圧、尿頻尿、感染症、下痢、口内炎、脱毛	数日~数週間
末梢神経障害、尿頻尿、手足症候群、高血圧	数週間~数か月

2019 東海大学医学部付属病院 腫瘍科
腫瘍科

患者報告アウトカム Patient-Reported Outcome: PRO

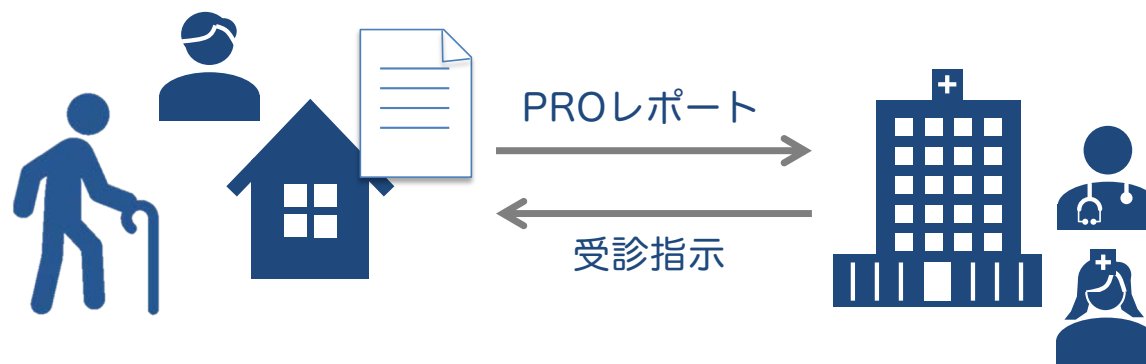
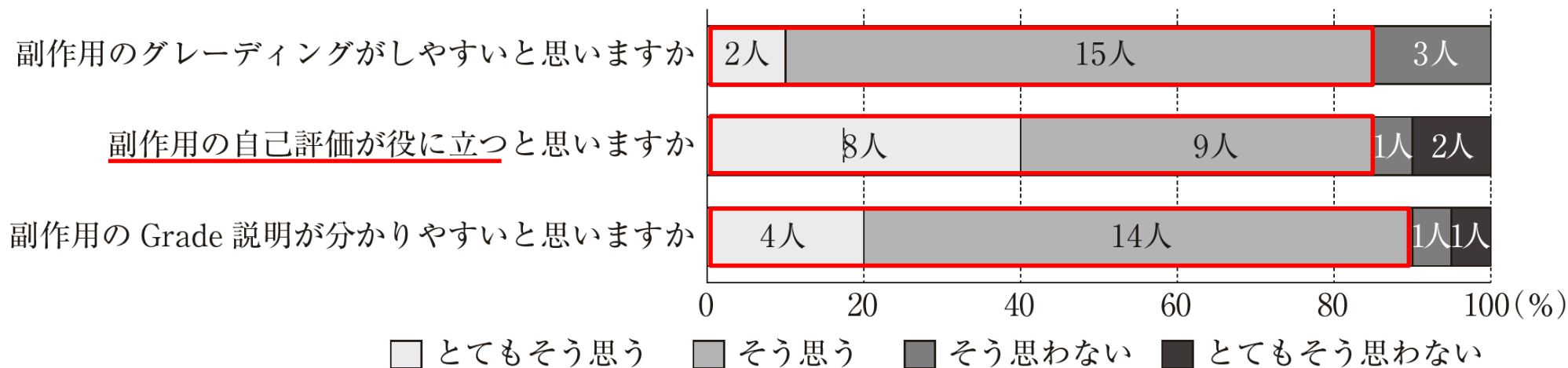
- **患者が記録した体調や副作用の情報**を治療に生かす。
- 採血や画像などの検査結果だけに頼らず、「**患者の訴えを治療の大切な指標にしよう**」という考え方。
- 見過ごされがちだった症状にも目を配り、患者の生活の質(QOL) を高める。
- 患者が自分の心身に向き合い治療意欲を高める手段としても期待



山本洋行ら. ITヘルスケア 2018;13(2):3-11

Basch E, et al. J Clin Oncol 2017;35(18 suppl):LBA2

患者報告アウトカム Patient-Reported Outcome: PRO



山本洋行ら. IT ヘルスケア 2018;13(2):3-11
 Basch E, et al. J Clin Oncol 2017;35(18 suppl):LBA2

患者報告アウトカム Patient-Reported Outcome: PRO

ある患者の例

• 疼痛(Pain)

PROACTIVE APPROACH

<input type="radio"/> None	I have not had pain.
<input checked="" type="radio"/> Grade 1 (Mild)	I have had mild pain, but it does not interfere with my normal functioning.
<input type="radio"/> Grade 2 (Moderate)	I have had moderate pain, and my pain or my use of pain medications interferes with my normal functioning. But I am still able to carry out my normal daily activities.
<input type="radio"/> Grade 3 (Severe)	I have had severe pain, and my pain or my use of pain medications severely interferes with my normal daily activities.
<input type="radio"/> Grade 4 (Disabling)	My pain has been disabling.



自宅



病院ロビー

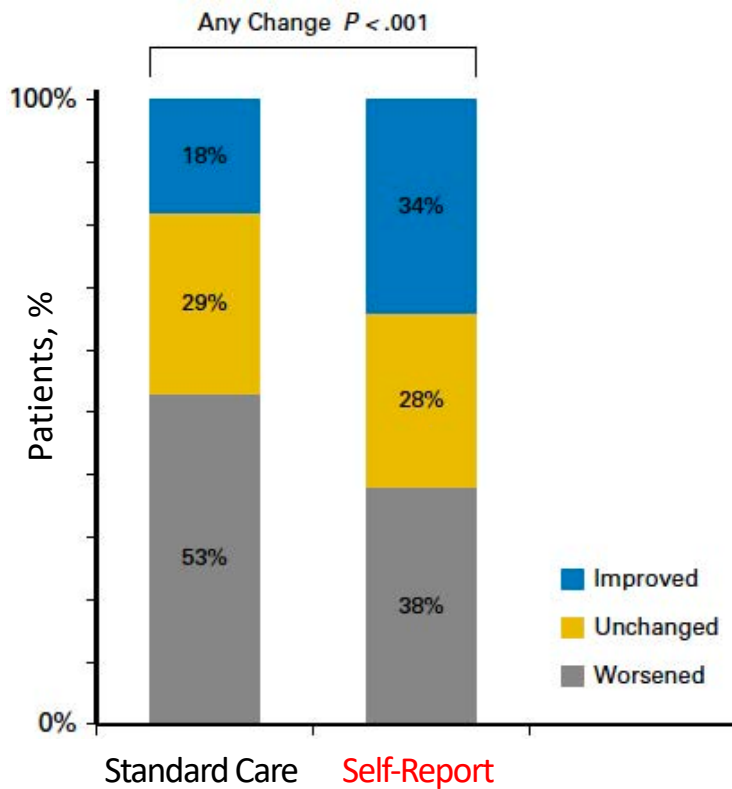
• 呼吸困難(Dyspnea)

<input type="radio"/> None	I have not had shortness of breath (with exercise or rest).
<input type="radio"/> Grade 1 (Mild)	I have been short of breath with exercise, but I can walk up 1 flight of stairs without stopping.
<input type="radio"/> Grade 2 (Moderate)	I have been short of breath with exercise but I am not able to walk up 1 flight of stairs or 1 city block without stopping.
<input checked="" type="radio"/> Grade 3 (Severe)	I have been short of breath during my normal daily activities (dressing, showering, cleaning, cooking, etc).
<input type="radio"/> Grade 4 (Disabling)	I have been short of breath even when I am resting in bed or in a chair.

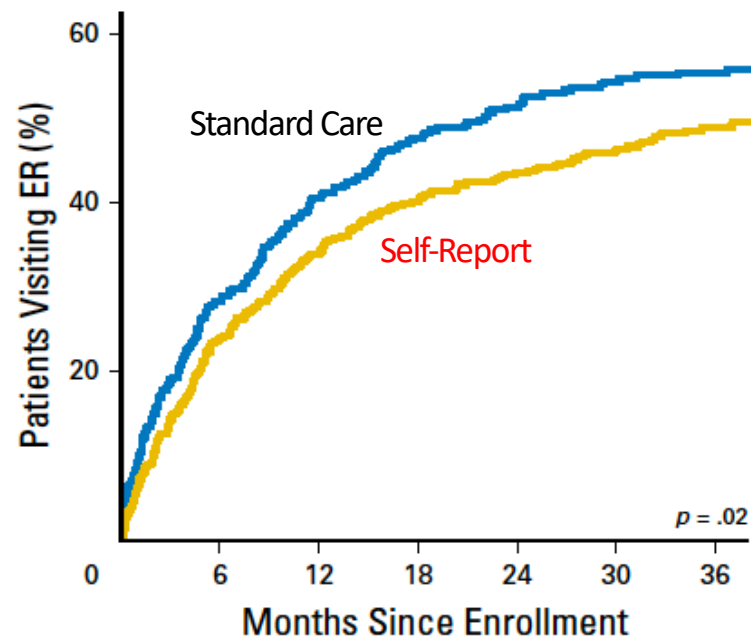


Basch E et al. ASCO 2017 Abstr #LBA2

Health-related QoL (EuroQol EQ-5D) changes at 6 months



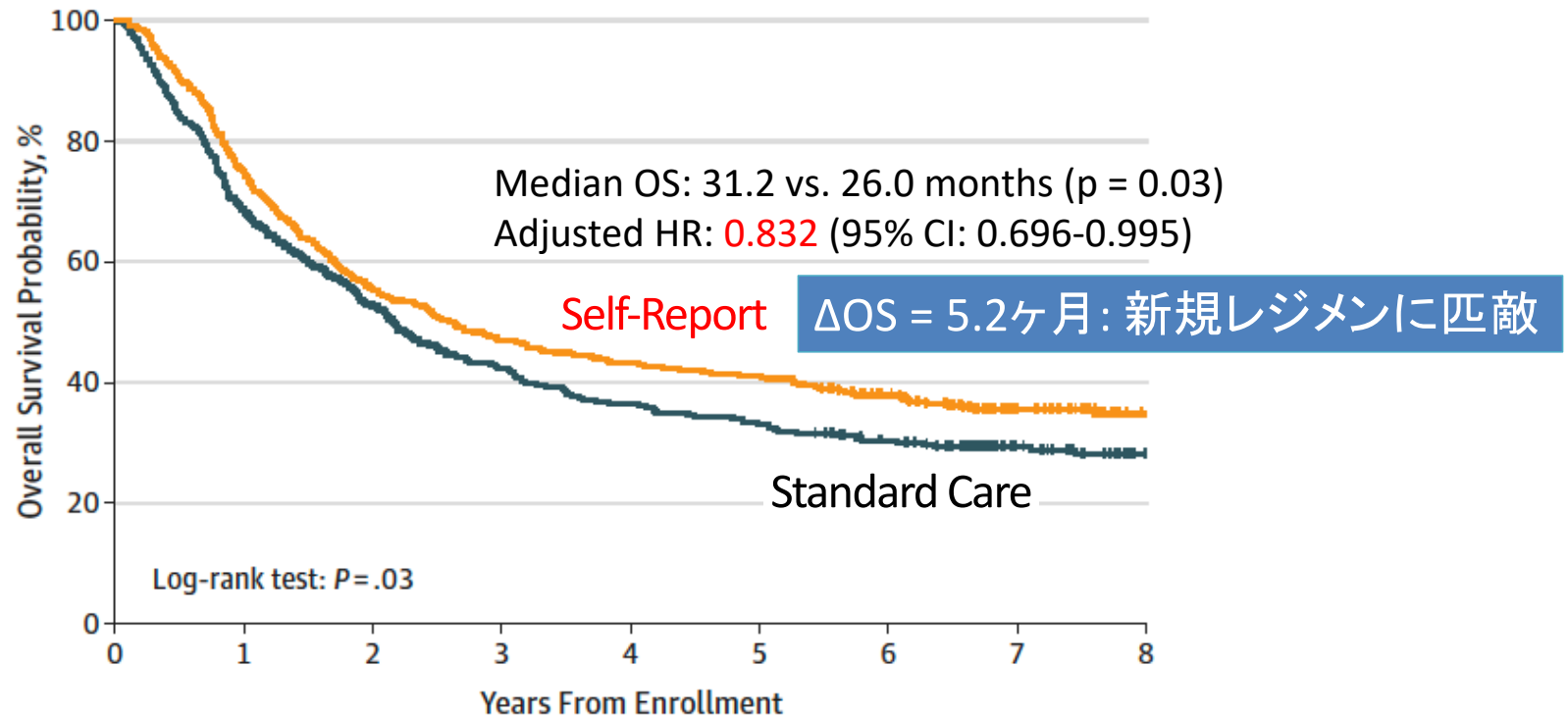
Cumulative incidence of emergency room (ER) visits



Basch E et al. J Clin Oncol 2016;34:557-565
 Basch E et al. ASCO 2017 Abstr #LBA2



化学療法中、症状に素早く対処すると余命が延長 自己報告システム RCT



生存期間の延長効果までも報告

Basch E et al. J Clin Oncol 2016;34:557-565
Basch E et al. ASCO 2017 Abstr #LBA2



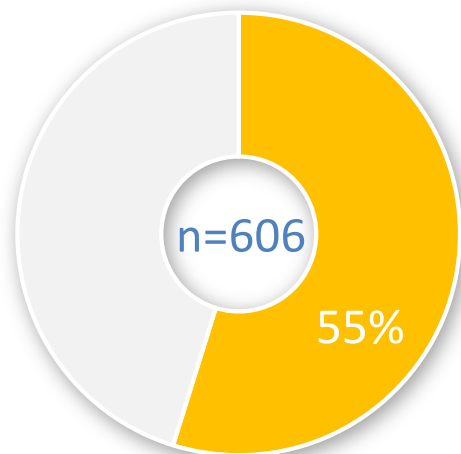
患者報告アウトカム Patient-Reported Outcome: PRO スマホアプリ試作



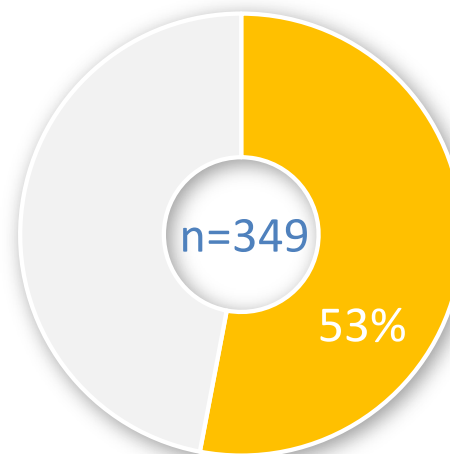
最後に、そこまでして**がんの末期が近い**患者さんに
化学療法(がん薬物療法)をする必要があるの？



がんの末期に「化学療法を受けたい」と答えた割合



米国5州* 平均 59歳±13 SD¹
死亡まで中央値 4ヶ月
化学療法 of 目標 1ヶ月の延命



日本15施設 15-39歳(AYA世代)²
がん治療中の患者 213名
がん治癒生存者 136名

治療選択の提示と患者希望の確認は high-quality End-of-Life に通ずる¹

1. Garrido MM, et al. Cancer 2014; 120(24): 3981-3986. *Connecticut, Massachusetts, New Hampshire, New York, Texas

2. Hirano H, et al. J Pain Symptom Manage 2019 May 9 [Epub ahead of print]

pii: S0885-3924(19)30238-6. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.04.033

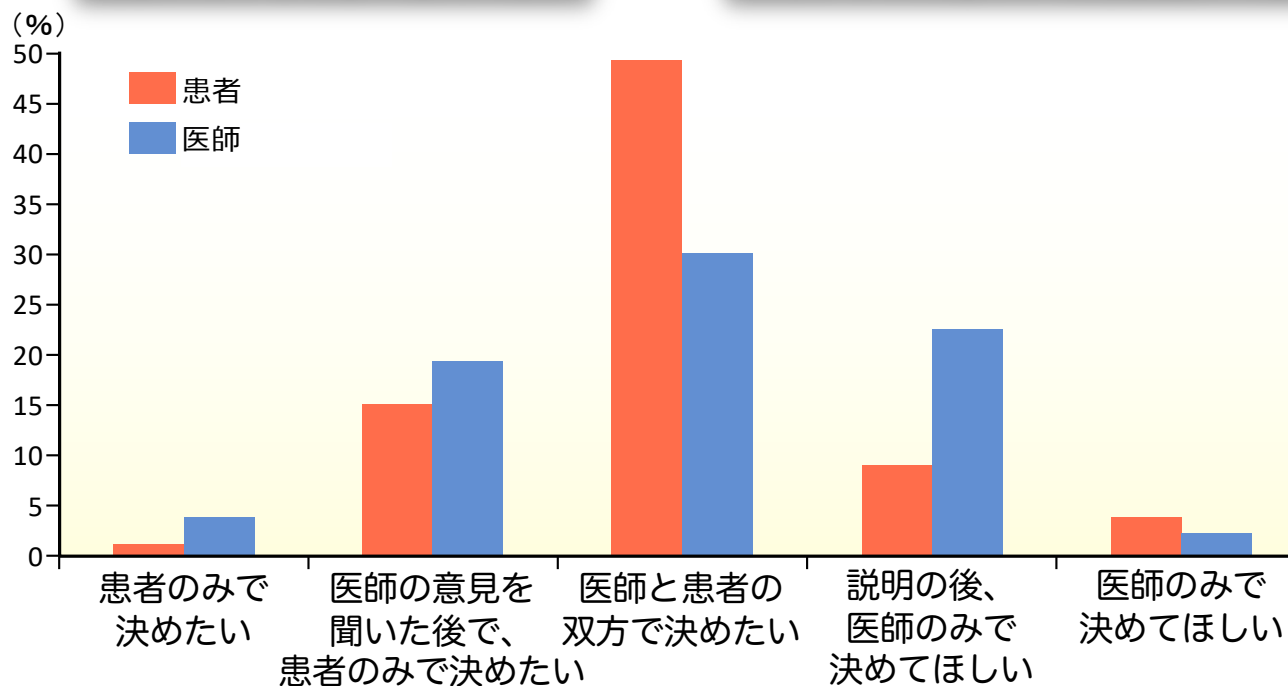
治療の意思決定に関する希望: Shared Decision Making, SDM

患者さんのニーズ・嗜好を取り入れた最適な治療法



治療に対する希望や疑問の提示

エビデンスに基づいた治療選択の提案



■試験概要

緩和治療の初回診察後、治療選択について議論した患者78例と主治医を対象に、事前に規定されていた既存の質問票¹⁾によって意思決定に関する患者自身の嗜好、および患者の嗜好に関する医師の考えを聴取し、治療の意思決定に関する患者の希望、および患者-医師間の認識の差について前向きに検討した。

Degner LF, et al. J Clin Epidemiol 1992;45:941-950

Bruera E, et al. J Clin Oncol 2001;19:2883-2885

Politi MC, et al. The Oncologist 2012;17:91-100



まとめ

- すべての抗がん剤を使い切るため、有害事象（副作用）に早めの対応
- 患者報告アウトカム(patient-reported outcome, PRO)の発展に期待
- 後方治療ラインにおいても治療選択肢を提案し続けることは患者のQOL向上に寄与する

医師・薬剤師・看護師・看護助手ら、スタッフ間の協調を支援するシステム！

