

肺癌化学療法に対する科学的根拠に基づいたクリニカル・パス導入への試み

向後麻里,*^a 斉藤有深,^a 柏原由佳,^b 小市佳代子,^c 市川幾重,^c
堀地直也,^d 今井俊道,^d 足立 満,^d 村山純一郎,^b 木内祐二^a

**Clinical Pathway Based on Evidence-Based Medicine (EBM) for
Chemotherapy for Lung Cancer**

Mari KOGO,*^a Yumi SAITO,^a Yuka KASHIWABARA,^b Kayoko KOICHI,^c
Ikue ICHIKAWA,^c Naoya HORICHI,^d Toshimichi IMAI,^d Mitsuru ADACHI,^d
Jun-Ichiro MURAYAMA,^b and Yuji KIUCHI^a

*Department of Pathophysiology, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University,^a Department
of Pharmacy Services,^b Department of Nursing Services,^c First Department of Internal Medicine,
Showa University School of Medicine,^d 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan*

(Received April 13, 2004; Accepted May 24, 2004)

Recently, combination treatment with cisplatin has been recommended as chemotherapy for lung cancer. However, no clinical pathway for safe and efficient use of anticancer agents has been established. We devised a clinical pathway satisfying evidence-based medicine (EBM) criteria by analyzing case records and the relevant literature. We analyzed 73 case records of hospitalized patients who had undergone chemotherapy for lung cancer on the internal medicine ward of the Showa University Hospital. Grade 3 or higher toxicities of leukopenia, thrombocytopenia, anemia, vomiting, and diarrhea occurred in 30%, 51%, 14%, 5%, 8%, and 1% of patients, respectively. Therefore the checklists for these toxicities were included in the clinical pathway. The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria were used for the evaluation of toxicities. According to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the US Infection Society, the indicated agents and criteria for their use were chosen for supportive cancer treatment. Pharmacists, physicians, and nurses collaborated in making the clinical pathway safe and sufficiently easy for practical use. The final version of the clinical pathway is compatible with EBM and includes items required for safe chemotherapy, which could be helpful in risk management.

Key words—clinical pathway; chemotherapy; evidence-based medicine; lung cancer; cisplatin/etoposide therapy; toxicity

緒 言

日本における肺癌罹患患者数は増加傾向にあり、男性では悪性腫瘍の中で死亡原因の1位となっている。非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer: NSCLC) は早期診断・早期切除が原則となってくるが、進行性肺癌や小細胞肺癌 (small-cell lung cancer: SCLC) に対しては外科的切除の適応は少なく、強力な化学療法や放射線療法が実施されるものの、5年生存率は1%未満である。¹⁻³⁾

近年、肺癌の化学療法は、cisplatin (CDDP) と他剤との併用療法が主流であり SCLC では etopo-

side (VP-16), irinotecan hydrochloride (CPT-11), NSCLC では vinorelbine tartarate (VNR), gemcitabine hydrochloride (GEM) などと併用されている。こうした併用化学療法を安全かつ効率的に実施するためのクリニカル・パス (パス) を用いることは有用と考えられるが、国内ではいまだ十分には活用されていない。パスとは、病棟でのチーム医療の「質」と「効率」を同時に保障するために考え出されたマネジメントツールであり、パス導入により、医療の標準化、チーム医療の推進、情報の共有などの効果が期待される。

特に抗癌薬は、有効性と副作用のバランスから検討された最大耐用量が使用されるため、他の薬剤に比べ副作用が高頻度に発現し、重症化することも多い。こうした副作用がプロトコルからの逸脱の原

^{a)}昭和大学薬学部病態生理学教室, ^{b)}同病院薬剤部,
^{c)}同病院看護部, ^{d)}同医学部第一内科学教室
e-mail: mari-k@pharm.showa-u.ac.jp

因にもなっていると考えられる。そのため、適切な抗癌薬の使用や副作用の的確なモニタリングとその対処が、化学療法の安全かつ確実な実施のために求められている。したがって、副作用と支持療法の「質」と「効率」を施設ごとに評価するために詳細な診療録調査と臨床研究の解析を行い、化学療法に対するパスを作成することは、患者に安全な化学療法を実施するための有効な手段であると考えられる。そこでわれわれは、昭和大学病院呼吸器内科の診療録調査及び文献的調査を基に化学療法や支持療法の妥当性を評価し、医療スタッフと共同して、科学的根拠に基づく実践的なパスの作成を試みた。

方 法

1. 文献的調査 文献の検索は、Medline, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse を用いて、肺癌化学療法のレジメンとその有効性、支持療法について、臨床試験やガイドラインを調査し、エビデンス度を吟味しパス作成に導入した。

2. 診療録調査

2-1. 対象 1999年—2001年に昭和大学病院呼吸器内科において肺癌と診断され、初回化学療法を施行された患者73名を対象とした。以前に肺癌に対する手術歴がある患者、放射線治療を併用された患者は除外した。なお、本研究は昭和大学薬学部倫理委員会に申請し、承認を得た。

2-2. 調査項目 各患者について、性別、年齢、喫煙歴、Brinkman Index (BI: 1日の喫煙本数×喫煙年数)、Performance Status (PS)、肺癌の組織型、臨床病期、転移の有無について調査した。化学療法施行直前のデータとして、身長、体重、体表面積、24時間クレアチニンクリアランス (CCr) について調査した。SCLC群 (23名) と NSCLC群 (50名) の患者背景を χ^2 検定にて比較した。

化学療法の種類やスケジュールとして化学療法のレジメン、抗癌薬の投与量、輸液の種類、投与時間、投与方法、投与日、1サイクルの日数について調査した。

副作用は発現頻度、発現日、発現期間、重症度、最重症日について調査した。重症度に関しては、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)⁴⁾を使用した。レジメンにCDDPを含むか否かで患者をそれぞれ2群に分け、CDDP群

(46名) と非CDDP群 (27名) の2群間で副作用の発現頻度を χ^2 検定にて比較した。支持療法については種類、投与量、投与方法、投与期間を調査した。

3. パスの作成 呼吸器内科で用いられている種々の化学療法の中から患者人数、奏効率、レジメンの一般性などを考慮し、最も標準となり得るレジメンを選考した。診療録の集計・統計結果 (副作用の発現頻度、発現日、重症度、最重症日、支持療法の種類、投与期間など) 及び文献結果を参考に昭和大学病院呼吸器内科病棟の化学療法を指導する医師、看護師長、病棟薬剤師と複数回ミーティングを行い、パスを作成した。運用する目的を明確にするためニードアセスメント、アウトカムを設定した。パスの横軸は時間軸、縦軸は、医師、看護師、病棟薬剤師の作業及び確認項目を選定した。

結 果

1. 文献的調査

1-1. 化学療法の有効性 NSCLC に対しては、白金系薬剤を基本とした様々な併用療法が試みられ、1年生存率を15—25%に改善すると報告されている。^{5,6)} SCLC に対しては、CDDP + VP-16 (PE) 療法、cyclophosphamide / adriamycin / vincristine (CAV) 療法が標準的治療として推奨され、奏効率は40—50%と報告されている。⁷⁻⁹⁾ 近年は治療期間が短縮されることからPE療法が最も頻用されている。一方、CDDP + CPT-11 療法とPE療法の第3相比較試験では、CDDP + CPT-11 療法が有意に生存期間 (生存期間中央値12.8ヵ月 vs 9.4ヵ月) を延長することが報告されているものの、¹⁰⁾ 比較試験の追試が現在実施中であり、まだ結論に至っていない。以上のことから現時点ではSCLCに対しPE療法は第1選択、CDDP + CPT-11 療法は第2選択薬として最も妥当と考えられ、生存率、レジメンの統一性を総合的に考慮し、パスにPE療法を用いることとした。

1-2. 支持療法

1-2-1. 悪心・嘔吐 抗癌薬の催吐作用の強さは薬剤によって異なるが、CDDPでは90%以上、VP-16では10—30%¹¹⁾で認められ、CDDP使用患者の嘔吐発現のピークは投与後10—12時間と報告されている。¹²⁾ American Society of Clinical Oncology

gy (ASCO) のガイドライン¹³⁾では、CDDP の急性嘔吐に対し予防的に 5-HT₃ 拮抗薬とコルチコステロイドの投与、遅延性嘔吐に対しコルチコステロイドとメトクロプラミド又は 5-HT₃ 拮抗薬の併用を推奨している。

1-2-2. 腎毒性 CDDP を 50 mg/m² 以上投与した場合、近位尿細管細胞壊死による急性腎不全を惹起する可能性が生じる。¹⁴⁾ CDDP 50 mg/m² の 1 回投与で腎毒性の頻度は 25—30%，補液や利尿薬の併用で 10% 軽減できるとの報告がある。¹⁵⁾ また、2000—3000 ml/day の補液と D-マンニトールを併用した場合も、腎毒性の頻度を 10% 程度に抑えられるとされている。

1-2-3. 白血球減少・好中球減少 ASCO のガイドライン¹⁶⁾では、G-CSF 製剤の予防的投与は原則として認めず、治療的投与に関しても、ハイリスク患者のみ使用が推奨されている。

1-2-4. 感染症 好中球が 500/μl 以下で感染症発生率が上昇し、100/μl 以下では致死性感染症を発症しやすくなる。¹⁷⁾ 口腔は肺、気管支と並び最も感染し易い部位であり、¹⁸⁾ ポピドンヨードによるうがいの励行が推奨されている。抗菌薬使用に関する

米国感染症学会のガイドライン¹⁹⁻²⁰⁾では、単剤投与の場合はカルバペネム系、第 3 世代又は第 4 世代セフェム系、併用療法ではアミノグリコシド系と広範囲ペニシリン系の併用、モノバクタム系とリンコマイシン系の併用、バンコマイシンとカルバペネム系の併用も推奨している。

2. 診療録調査

2-1. 患者背景因子 全対象患者 ($n=73$) の平均年齢は 64.3±10.1 歳、男性 72.6%、女性 27.4% であった。組織型で分類すると、SCLC 群 31.5%、NSCLC 群 68.5% で、性別は SCLC 群で男性の比率が高かった (86.9% vs 66.0%)。喫煙歴のある患者は、SCLC 群で有意に多かった (95.7% vs 70.0%、 $p=0.024$)。PS は、SCLC 群で PS の高い患者が有意に多かった (Table 1, $p=0.004$)。

SCLC 患者のうち PE 療法患者 ($n=7$) の平均年齢は 59.3±9.2 歳、全員男性であった。喫煙歴は 6 名、BI の平均値は 1078.3±748.9 であった。癌の進展度は extensive disease (ED) が 5 名で、広範囲に進展した患者が多かった (Table 1)。

2-2. 化学療法の種類とスケジュール NSCLC 患者に対して施行されたレジメンは 7 種類で、

Table 1. Patient Characteristics

| | 全症例 ($n=73$) | NSCLC ($n=50$) | SCLC | |
|------------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------|
| | | | 全レジメン ($n=23$) | PE 療法 ($n=7$) |
| 性別：男/女 (人) | 53/20 | 33/17 | 20/3 | 7/0 |
| 年齢 (歳) | 64.3±10.1 | 63.1±10.1 | 66.8±9.6 | 59.3±9.2 |
| 身長 (cm) | 162.1±10.0 | 161.0±7.7 | 163.3±7.7 | 166.0±8.5 |
| 体重 (kg) | 56.9±9.8 | 56.3±9.7 | 56.0±10.3 | 59.2±10.7 |
| 体表面積 (m ²) | 1.61±0.16 | 1.59±0.17 | 1.59±0.15 | 1.65±0.17 |
| 喫煙者 (人)* | 57 | 35 | 22 | 6 |
| BI | 937.8±891.1 | 711.8±685.5 | 1430.5±1063.4 | 1078.3±748.8 |
| PS (人)* | | | | |
| 0 | 13 | 9 | 4 | 0 |
| 1 | 52 | 40 | 12 | 3 |
| 2 | 7 | 1 | 6 | 4 |
| 3 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 組織型 (人) | | 扁平上皮癌：6 腺癌：40 他：4 | | |
| 進行期 (人) | | I：1 II：1 IIIa：7 IIIb：13 IV：28 | LD：4 ED：19 | LD：2 ED：5 |
| 転移部位 (人) | | | | 脳：3 骨：2 肺：1 脾：1 |

人数あるいは mean±S.D. で示した。BI: Brinkman index, PS: performance status, NSCLC: non-small-cell lung cancer, SCLC: small-cell lung cancer, PE: cisplatin+etoposide, LD: limited disease, ED: extensive disease, * $p<0.05$, NSCLC vs SCLC (Student's *t*-test あるいは χ^2 test)。

CDDP+VNR 療法が 16 名で最も多かった。SCLC 患者に対して施行されたレジメンは 3 種類で、carboplatin (CBDCA) + VP-16 療法が 11 名で最も多かった。65 歳以下では PE 療法の 7 名が多かった (Table 2)。

PE 療法の抗癌薬の用量は、CDDP 80 mg/m² (day 1), VP-16 100 mg/m² (day 1, 2, 3) であった。

1 サイクルの周期は、中央値 28 日であった。

2-3. 副作用 CDDP 投与患者 ($n=46$) 及び PE 療法患者 ($n=7$) の副作用発現頻度と発現日を Table 3 に示す。

CDDP 投与患者において Grade 3 以上の副作用は、白血球減少 30.4%, 好中球減少 54.3%, ヘモグロビン減少 6.5%, 血小板減少 6.5%, 悪心・嘔吐 10.9%, 下痢 2.2% であった。Grade 3 以上の血小板減少は CDDP 群で 3 名 (6.5%), 非 CDDP 群で 7 名 (25.9%) と非 CDDP 群において有意に頻度が高かった ($p=0.02$)。腎障害は軽度であった。

PE 療法患者において Grade 3 以上の副作用は、白血球減少 3 名 (43%), 好中球減少 4 名 (57%), 血小板減少 1 名 (14%), 悪心・嘔吐 1 名 (14%) であった。

悪心・嘔吐の最重症日は化学療法開始後、比較的早期の 1—8 日、骨髄抑制の最重症日は 10—20 日頃であった。

2-4. 支持療法 CDDP 投与患者 ($n=46$) 全員において 5-HT₃ 拮抗薬が使用されていた。ステロイド薬と併用した患者は 76.7% であった。5-HT₃ 拮抗薬の予防的投与は 87.0%, CDDP 投与後 3 日間は 78.3%, 4 日目以降は 52.2% の患者に用いられていた。対照的に D₂ 遮断薬の予防的投与は 23.9%, CDDP 投与後 3 日間は 47.8%, 4 日目以降は 58.7% の患者に用いられ経時的に使用頻度が増加した。補液は、CDDP 投与日に腎保護の目的で 3000—3500 ml (30 名) 使用することが多かった (CDDP 投与前 1000 ml : 25 名, CDDP 投与開始後 2300 ml : 17 名)。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の使用率は 64.3%, 平均投与日は 12.5—18.1 日, 抗菌薬の使用率は 53.4%, 平均投与日は 13.9—18.5 日であった。支持療法において特に使用頻度の高い薬剤はなかった。

PE 療法患者 ($n=7$) 全員において制吐薬は 5-HT₃ 拮抗薬とステロイド薬が併用されていた。G-

Table 2. Regimen of Chemotherapy ($n=73$)

| | 抗癌薬 | 用量 (mg/m ²) | 抗癌薬投与日 | | | | | | | | 人数 (%) |
|------------------|--------|-------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|--------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| 小細胞肺癌 (23 名) | CDDP | 80 | ● | | | | | | | | 7 |
| | VP-16 | 100 | ● | ● | ● | | | | | | (0.3) |
| | CBDCA | AUC 5 | ● | | | | | | | | 11 |
| | VP-16 | 100 | ● | ● | ● | | | | | | (48) |
| | CDDP | 60 | ● | | | | | | | | 5 |
| | CPT-11 | 60 | ● | | | | | | | ● | (22) |
| 非小細胞肺癌 (50 名) | CDDP | 80 | ● | | | | | | | | 16 |
| | VNR | 25 | ● | | | | | | | ● | (32) |
| | CDDP | 80 | ● | | | | | | | | 4 |
| | VDS | 3 | ● | | | | | | | ● | (8) |
| | CDDP | 80 | ● | | | | | | | | 12 |
| | TXT | 60 | ● | | | | | | | | (24) |
| | CDGP | 100 | ● | | | | | | | | 14 |
| | GEM | 1000 | ● | | | | | | | ● | (28) |
| | CDDP | 80 | ● | | | | | | | | 2 |
| | GEM | 1000 | ● | | | | | | | ● | (4) |
| PE 療法患者 | CBDCA | AUC 5 | ● | | | | | | | | 1 |
| | VP-16 | 100 | ● | ● | ● | | | | | | (2) |
| | CBDCA | AUC 5 | ● | | | | | | | | 1 |
| | TXT | 60 | ● | | | | | | | | (2) |

AUC : 血中濃度時間曲線下面積, CDDP: cisplatin, VP-16: etoposide, CBDCA: carboplatin, CPT-11: irinotecan hydrochloride, VNR: vinorelbine ditartrate, VDS: vindesine sulfate, TXT: docetaxel hydrate, CDGP: nedaplatin, GEM: gemcitabine hydrochloride.

CSF 製剤は 6 名に投与され、平均投与日は 11.8—17.5 日であった。抗菌薬は 6 名に投与され、平均投与日は 12.5—17.0 日, イソジンガーグル®は 4 名に使用され、平均投与日は 11.5 日であった。

以上の副作用発現頻度、発現日、重症度の結果に文献より報告されている発現期間¹²⁾を加えて、PE 療法投与に対するパスの副作用のモニタリング期間を悪心・嘔吐 1—7 日、腎障害 1—7 日、白血球・好中球減少 8—20 日、血小板・ヘモグロビン減少 10—20 日に設定した。

3. PE 療法パスの作成 NSCLC 患者に対する PE 療法パスを Fig. 1 に示す。横軸は時間軸とし、化学療法前と化学療法施行後 28 日までを 1 サイクルとした。

3-1. 患者情報とニードアセスメント・アウトカムの設定 患者情報として、氏名、年齢、性別、PS、進行度、インフォームド・コンセント (IC)

Table 3. Summary of Toxicity (n=73)

| 副作用項目 | | NCI-CTC Grade 別副作用発現件数 | | | | | 最重症日 |
|----------|----------|------------------------|----|----|----|----------|-----------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | G3+G4(%) | 中央値(範囲) |
| 白血球減少 | 全症例 | 4 | 27 | 17 | 5 | 22(30) | 14(8—19) |
| | CDDP 群 | 3 | 16 | 11 | 3 | 14(30) | |
| | 非 CDDP 群 | 1 | 11 | 6 | 2 | 8(30) | |
| | PE 療法 | 2 | 1 | 3 | 0 | 3(43) | |
| 好中球減少 | 全症例 | 10 | 11 | 22 | 15 | 37(51) | 14(8—19) |
| | CDDP 群 | 6 | 5 | 16 | 9 | 25(54) | |
| | 非 CDDP 群 | 4 | 6 | 6 | 6 | 12(44) | |
| | PE 療法 | 3 | 0 | 2 | 2 | 4(57) | |
| ヘモグロビン減少 | 全症例 | 18 | 21 | 2 | 2 | 4(5) | 14(8—17) |
| | CDDP 群 | 12 | 12 | 1 | 2 | 3(7) | |
| | 非 CDDP 群 | 6 | 9 | 1 | 0 | 1(4) | |
| | PE 療法 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0(0) | |
| 血小板減少 | 全症例 | 9 | 2 | 10 | 0 | 10(14) | 13(11—15) |
| | CDDP 群 | 4 | 0 | 3 | 0 | 3(7) | |
| | 非 CDDP 群 | 5 | 2 | 7 | 0 | 7(26) | |
| | PE 療法 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1(14) | |
| 悪心・嘔吐 | 全症例 | 20 | 12 | 5 | 1 | 6(8) | 2(1—8) |
| | CDDP 群 | 15 | 10 | 4 | 1 | 5(11) | |
| | 非 CDDP 群 | 5 | 2 | 1 | 0 | 1(4) | |
| | PE 療法 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1(14) | |
| 腎障害 | 全症例 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0(0) | 17(10—23) |
| | CDDP 群 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0(0) | |
| | 非 CDDP 群 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0(0) | |
| | PE 療法 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0(0) | |
| 下痢 | 全症例 | 9 | 3 | 1 | 0 | 1(1) | 8(1—10) |
| | CDDP 群 | 7 | 3 | 1 | 0 | 1(2) | |
| | 非 CDDP 群 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0(0) | |
| | PE 療法 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0(0) | |

全症例 73 名, CDDP 群 46 名, 非 CDDP 群 27 名, PE 療法 7 名. * $p < 0.05$, CDDP 群 vs 非 CDDP 群 27 名 (χ^2 test).

の有無, 身長, 体重, 体表面積, CCr, CDDP 及び VP-16 の投与量を記載する欄を設け, 別紙とした (1). ニードアセスメントは, 「リスクの高い化学療法」「化学療法による副作用」「精神状態」, 患者のアウトカムは「化学療法を安全に終了する」「自覚症状が軽減し, QOL が向上する」「精神状態の安定化を図る」と設定し, 各種アウトカムに対する患者到達度, 日付, サイン欄を記載した (2).

3-2. 薬剤, 検査, アセスメント, 排泄の設定
レジメンは, 1 日目は CDDP (ランダ® 80 mg/m²) と VP-16 (ベプシド® 100 mg/m²), 2 日目と 3 日目は VP-16 (ベプシド® 100 mg/m²) を投与し, 抗癌薬投与の時間, 制吐薬投与のタイミング, 補液量を

診療録・文献的調査の結果を基に決定した. すなわち, 制吐薬は, 抗癌薬投与前に 5-HT₃ 拮抗薬とステロイド薬の併用, CDDP 投与後に 5-HT₃ 拮抗薬を記入式で記載し (3), 悪心・嘔吐, 食欲低下のモニタリングは 1—7 日とした (4). 補液量は CDDP 投与前 1000 ml, 投与開始後 2000 ml, 総補液量 3000 ml となるように記載し (5), 腎障害のモニタリングは, 1—7 日とした (6). 好中球減少のモニタリング (発熱の有無) は 8—20 日とし (7), 抗菌薬の投与を 8—18 日 (8), G-CSF 製剤の投与を 10—18 日に記載した (9). また, 抗菌薬の使用基準を「38°C 以上の発熱, WBC < 1000, 好中球 < 500」及び G-CSF 製剤の使用基準を「WBC < 2000, 好中

| 小細胞肺癌患者における化学療法クリニカルパス (ランダ®+ペブシト®) | | 表1 副作用重症度分類(NCI-CTC副作用判定基準) | | | | |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---|--|
| | | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 | |
| 血液 | | | | | | |
| WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$) | | 3.0-3.9 (14) | 2.0-2.9 | 1.0-1.9 | <1.0 | |
| ANC($\times 10^3/\mu\text{l}$) | | 1.5-1.99 | 1.0-1.49 | 0.5-0.99 | <0.5 | |
| PLT($\times 10^3/\mu\text{l}$) | | 7.5-9.9 | 5.0-7.4 | 1.0-4.9 | <1.0 | |
| Hb (g/dl) | | 10.0-10.9 | 8.0-9.9 | 6.5-8.0 | <6.5 | |
| 出血 | | 軽度・点状出血 | 中等度の出血 | 大出血 | 活動不能 | |
| 貧血 | | 機能障害(-) | 機能障害(+) 日常生活支障(-) | 日常生活支障(+) | 活動不能 | |
| 全身症状 | | | | | | |
| 発熱 | | 38.0-39.0°C | 39.1-40.0°C | >40.0°Cが24hr以内 | >40.0°Cが24hr以上 | |
| 倦怠感 | | 治療前より疲労増加 日常生活変化なし | PSが1低下 or 一部日常生活困難 | PSが2以上低下 or 一部日常生活不可能 | >40.0°Cが24hr以上 寝たきり or 活動不能 | |
| 消化器 | | | | | | |
| 悪心・嘔吐 食欲不振 | | 悪心のみ 食欲がない | 嘔吐2-5回/日 経口摂取の著明な減少 4-6回/日の排便 | 嘔吐>6回 輸液を要する | 経静脈的栄養を要する 経管チューブ or 経静脈栄養を要する 10回/日以上排便 回数増加 or 血性下痢 | |
| 下痢 | | 治療前より排便回数 が2-3回/日増加 | 回数増加 or 夜間便 軽度腹痛 | 7-9回/日の排便 回数増加、中等度以上の 腹痛 | | |
| 腎臓 | | | | | | |
| 血清Cr | | <1.5×LN** | 1.5-3.0×LN | 3.0-6.0×LN | >6.0×LN | |
| 浮腫 | | 症状(-)、治療(-) | 症状(+)、要治療 | 症状(+)、治療無反応 薬剤中止を要する | 全身浮腫(重症) | |
| 肝臓 | | | | | | |
| AST/ALT | | ≤2.5×LN | 2.6-5.0×LN | 5.1-30×LN | >30×LN | |
| ALP | | ≤2.5×LN | 2.6-5.0×LN | 5.1-10×LN | >10×LN | |
| 皮膚 | | | | | | |
| 局所 | | 軽度の疼痛、発赤 浮腫 | 炎症、静脈炎の 疼痛と浮腫 | 潰瘍 | 外科治療を要する | |
| 脱毛 | | 軽い脱毛 | 著明な脱毛 | - | - | |
| 体重減少 | | 5.0-9.9% | 10.0-19.9% | ≥20.0% | - | |

| 表2 抗生剤使用基準(米国感染症学会ガイドライン1997) | | | | |
|-------------------------------|------------------|-----------------|--------------|--|
| 単剤投与*** | 併用療法 | バンコマイシン併用 | 抗真菌剤 | |
| カルバペネム系 | アミノグリコシド系+ペニシリン系 | バンコマイシン+カルバペネム系 | ジフルカン® | |
| カルバペネム® 4g×2 | アミカシン® 200mg×2 | 塩酸バンコマイシン® 1g×2 | 200mg×2 | |
| メロペネム® 1g×2 | ペントシリン® 2g×2 | メロペネム® 1g×2 | ファンギゾン® | |
| 第3セフェム系 | モノバクタム系+リンコマイシン系 | | 0.5-1.0mg/kg | |
| モダシン® 2g×2 | アザクタム® 2g×2 | | | |
| 第4セフェム系 | ダラシン® 1200mg×2 | | | |
| ウインセフ® 2g×2 | | | | |

Fig. 1-1. Clinical Pathway of PE Therapy for Lung Cancer

球<1000」と記載した(10)。8日にイソジンガーグル®処方必須項目として記載した(11)。貧血及び出血のモニタリングは10-20日とした(12)。採血は、骨髄抑制の発現時期である7-19日まで3日毎とし、白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板の検査結果を記入する欄に記載した(13)。副作用の重症度評価にNCI-CTCを導入し(4, 7, 12)、判定基準を別表に記載した(14)。米国感染症学会ガイドラインで好中球減少及び発熱時に用いることが推奨されている抗菌薬の種類を別表に記載した(15)。

3-3. その他 栄養・活動欄には、8日目から白血球 1000/ μl 以下、好中球 500/ μl 以下で、エンピラケア(空気清浄機使用による感染予防)施行とし、確認項目を設定した(16)。セルフケア欄には、発熱、好中球減少に合わせたシャワー浴指示の確認項目を設定した(17)。説明欄には患者に治療計画、副作用、支持療法などを適切なタイミングで患者に伝えることを目標に確認項目を記載した(18)。医師欄は化学療法前の指示項目や患者の副作用発現時

における指示項目を記載した(19)。その他のサイン欄、バリエーション欄は、昭和大学パス委員会の基準に従って設定し、看護師の記載し易い形式にした(20)。

3-4. パスの確認 昭和大学パス委員会の基準に従い、患者への施行時に必ず確認する項目は□、必要時に確認する項目は△として設定した。チェックボックスへのチェックと記入の分担は、医師は薬剤欄、説明欄(PE前日)、医師欄及び検査欄(PE前日)、薬剤師は患者基本情報、説明欄(PE当日, day 8)及び検査欄の検査値記入、看護師はその他すべてとした。

考 察

今回、昭和大学で頻度が高くSCLCに有効性の確立しているPE療法⁷⁻⁹⁾を選択してパスを作成した。SCLCの場合、一般に化学療法による奏効率が低い一方でその後の再発率も高い。そのため肺癌の化学療法には、初回にCPT-11を使用して再発までの期間を延長させるか、又は初回にVP-16を使

小細胞肺癌患者における化学療法クリニカルパス(ランダ®+ペブシド®)

| day 日付 | 化学療法前 (/) | 化学療法day1 (/) (5) | 化学療法day2 (/) | 化学療法day3 (/) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (9) |
|-------------------|--|--|--|--|--|---|---|---|--|--|
| 薬剤 | <input type="checkbox"/> 持参薬チェック <化学療法導入基準> <input type="checkbox"/> ANC>2000/mm ³ <input type="checkbox"/> Hb>9g/dL <input type="checkbox"/> PLT>10万/mm ³ <input type="checkbox"/> AST/ALT(2×ULN) <input type="checkbox"/> Cr<1.5mg/dL <input type="checkbox"/> CO<80mL/min <input type="checkbox"/> PaO ₂ >60Torr | 8:00 ①補液()500ml ステロイド() ②補液()500ml 5-HT ₃ 拮抗薬() ③フンダ()mg 補液()500ml ④ペブシド()mg 補液()500ml ⑤補液()500ml ⑥補液()500ml ⑦ペブシド()mg 補液()500ml | ⑧補液()500ml ステロイド() 5-HT ₃ 拮抗薬() ⑨ペブシド()mg 補液()500ml ⑩補液()500ml | ⑪補液()500ml ステロイド() 5-HT ₃ 拮抗薬() ⑫ペブシド()mg 補液()500ml | (3) | (5) | | | (11) | <input type="checkbox"/> イソジンガーグル 38.0℃以上の発熱 WBC<1000 ANC<500 ⑬抗生剤投与(※表2参照) Δ抗生剤(p.o. iv) () (8) |
| 検査 | <input type="checkbox"/> 胸部X-P <input type="checkbox"/> 脳MRI <input type="checkbox"/> BFS <input type="checkbox"/> 骨シンチ <input type="checkbox"/> 胸部CT <input type="checkbox"/> EKG <input type="checkbox"/> 腹部CT <input type="checkbox"/> マルク | | | 採血 WBC/ANC(/) HB/PLT(/) BUN/Cr(/) AST/ALT(/) | | | | 採血 WBC ANC() HB() PLT() | (13) | |
| アセスメント (※表1参照) | <input type="checkbox"/> 体温:1検 <input type="checkbox"/> 血圧:1検 <input type="checkbox"/> 脈拍:1検 治療の理解 (-,+) 病気の不安 (-,+) 治療の不安 (-,+) 症状コントロール(-,+) (6) | <input type="checkbox"/> 口体温:2検 血圧:点検時(11' 13' 15' 17' 19') 尿量:点検時(11' 13' 15' 17' 20') 浮腫 (0 1 2 3 4) (6) | <input type="checkbox"/> 口体温:2検 血圧:点検時(9' 11' 13') 尿量:点検時(9' 11' 13') 嘔気・嘔吐 (0 1 2 3 4) (4) 食欲不振 (0 1 2 3 4) その他() | <input type="checkbox"/> 口体温:2検 血圧:点検時(9' 11' 13') 嘔気・嘔吐 (0 1 2 3 4) 食欲不振 (0 1 2 3 4) その他() | <input type="checkbox"/> 体温:1検 <input type="checkbox"/> 口体温:1検 <input type="checkbox"/> 体温:1検 <input type="checkbox"/> 体温:1検 (7) | | | <input type="checkbox"/> 体温:1検 感染:ANC<500 (-,+) 発熱 (0 1 2 3 4) 増悪前より悪化 (-,+) (16) | <input type="checkbox"/> 体温:1検 (-,+) (0 1 2 3 4) (-,+) | |
| 排泄 | | 排便:1日尿量 ml 尿:量(良 少多) 性状(良 少多) | 排便:1日尿量 ml 尿:量() 性状() | 排便:1日尿量 ml 尿:量() 性状() | | | | | | (16) |
| 栄養 活動 | <input type="checkbox"/> 食事(朝食 全粥 相談) <input type="checkbox"/> 安静度フリー | <input type="checkbox"/> 食事(朝食 全粥 相談) <input type="checkbox"/> 食事変更 入浴 (-,+) (18) | <input type="checkbox"/> 食事(朝食 全粥 相談) <input type="checkbox"/> 食事変更 入浴 (-,+) (18) | <input type="checkbox"/> 食事(朝食 全粥 相談) <input type="checkbox"/> 食事変更 入浴 (-,+) (18) | | | | | <input type="checkbox"/> WBC<1000 ANC<500でエンビラウア <input type="checkbox"/> 発熱・好中球低下なければシャワー可 (17) | |
| セルケア | <input type="checkbox"/> 病状・治療説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 | <input type="checkbox"/> 病状・治療説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 (18) | <input type="checkbox"/> 病状・治療説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 (18) | <input type="checkbox"/> 病状・治療説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 <input type="checkbox"/> 副作用説明 (18) | | | | | <input type="checkbox"/> 感染対策(うがい・手洗い・マスク) <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 出血傾向 (18) | (17) |
| 医師 | <input type="checkbox"/> 入院計画書 <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導依頼書 <input type="checkbox"/> 食事入力 <input type="checkbox"/> 薬剤(点滴・内服)入力 <input type="checkbox"/> 検査(採血)入力 (19) | <input type="checkbox"/> 入院計画書 <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導依頼書 <input type="checkbox"/> 食事入力 <input type="checkbox"/> 薬剤(点滴・内服)入力 <input type="checkbox"/> 検査(採血)入力 (19) | <input type="checkbox"/> 入院計画書 <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導依頼書 <input type="checkbox"/> 食事入力 <input type="checkbox"/> 薬剤(点滴・内服)入力 <input type="checkbox"/> 検査(採血)入力 (19) | <input type="checkbox"/> 入院計画書 <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導依頼書 <input type="checkbox"/> 食事入力 <input type="checkbox"/> 薬剤(点滴・内服)入力 <input type="checkbox"/> 検査(採血)入力 (19) | <input type="checkbox"/> 入院計画書 <input type="checkbox"/> 薬剤管理指導依頼書 <input type="checkbox"/> 食事入力 <input type="checkbox"/> 薬剤(点滴・内服)入力 <input type="checkbox"/> 検査(採血)入力 (19) | | | | <input type="checkbox"/> 37.5℃以上の発熱時 <input type="checkbox"/> 培養(尿 尿 尿) (19) | Δ培養() |
| サイン | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 | <input type="checkbox"/> 日動 <input type="checkbox"/> 夜動 |
| バイアンス | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No |

Fig. 1-2. Clinical Pathway of PE Therapy for Lung Cancer

用しセカンドラインの治療にCPT-11を選択するか、いずれの選択をすることが多い。今後は、いずれの治療にも対応できるようにCDDP+CPT-11のパス作成も検討する必要があると考えられる。

対象患者の副作用発現については、Grade 3以上の血小板減少がCDDP群に比較し非CDDP群で発現率が高かった ($p=0.020$)。血小板減少はnedaplatin (CDGP)の用量規定因子 (dose limiting factor: DLF)であり、これらの特徴を反映したものである。CDDP使用 (50 mg/m²以上)による悪心・嘔吐の発現率は90%以上と報告されているが、¹¹⁾ CDDP群と非CDDP群で重症例 (Grade 3以上)の発現率 (11% vs 4%, $p>0.05$)に有意な差は認められなかった。その理由としてCDDP使用時、予防的に5-HT₃拮抗薬を使用していたことが考えられる。しかしながら、軽症例を含めれば制吐薬使用にも関わらず6割以上の患者に症状が発現したことから、ガイドラインで推奨される5-HT₃拮抗薬とステロイド薬の併用を100%実施することが

必要と考えられ、パスへ5-HT₃拮抗薬とステロイド薬の併用を導入した。骨髄抑制はPE療法のDLFでもあり、約半数の患者にGrade 3以上の白血球・好中球減少が発現すると報告され、¹⁰⁾ 今回の集計結果もほぼ一致していた (Table 3)。CDDP投与群 (46名)でGrade 3以上の腎障害が発現しなかったが、その理由としてCDDP投与前後に前例とも大量の補液を行っていたためと考えられる。しかし、大量の補液と利尿薬を併用しても約1割の患者で腎障害が発現するとの報告があり、¹⁵⁾ 集計結果からも18%の患者でBUN・Cr上昇、浮腫、尿量低下などがみられた。したがって、CDDP投与時には十分なモニタリングが必要と考えられた。本研究では、診療録調査の結果を基に種々の副作用に対しモニタリング期間を設定したが、対象患者 (PE療法)の人数が少ないことから副作用発現期間や頻度の集計にバラツキが生じた。今後、PE療法患者の人数を増やし、バラツキの少ないモニタリング期間やモニタリング項目の設定が必要と思われる。

| 小細胞肺癌患者における化学療法クリニカルパス(ランダ®+ベブシド®) | | | | | | | | | | | | 患者氏名 | 担当医師 | 担当看護師 | 担当薬剤師 |
|------------------------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|-------|-------|
| day 日付 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21-28 | | | |
| 薬剤 | WBC<2000 ANC<1000 →G-CSF投与 ΔG-CSF(s.o.) 38.0℃以上の発熱 WBC<1000 ANC<500→ 抗生剤投与(※表2参照) Δ抗生剤(p.o. iv.) | (10) | | | | | | | | | | | □4000<WBC<12000/mm ³ □ANC<2000/mm ³ □Hb>9g/dL □PLT>10万/mm ³ □AST/ALT<2×ULN □T-Bil<1.5mg/dL | | |
| 検査 (※表2参照) | 採血 WBC/ANC(/ /) HB/PLT(/ /) BUN/Cr(/ /) ASTALT(/ /) | (13) | (13) | | | | | | | (13) | | 採血 WBC(/ /) ANC(/ /) HB(/ /) PLT(/ /) □胸部CT □骨シンチ | 採血 WBC/ANC(/ /) HB/PLT(/ /) BUN/Cr(/ /) AST/ALT(/ /) | | |
| アセスメント | □体温:1検 感染:ANC<500(-,+) 発熱(01234) 培養結果より感染(-,+) 貧血(01234) 出血(01234) その他() | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | □体温:1検 (-,+) (01234) (-,+) (01234) (01234) | | | |
| 排泄 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 栄養活動 | △WBC<1000 ANC<500 でエンピラケア | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | | | |
| セルフケア | △発熱・好中球低下なければシャワー可 | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | △ | | | |
| 説明 | | (19) | | | | | | | | | | | □検査 (18) □治療方針 | | |
| 医師 | 37.5℃以上の発熱時 △培養(痰 尿 血液) | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | △培養 | | | |
| サイン | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | □日動 □夜動 | | |
| バリエーション | □Yes □No (20) | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | □Yes □No | | |

Fig. 1-3. Clinical Pathway of PE Therapy for Lung Cancer

われわれは、医療スタッフとミーティングを数回重ねることにより実践的なパスの作成を試みた。診療録調査より医療スタッフ間で統一された副作用の評価基準が用いられていないことが明らかになった。そこでミーティングを重ねることによりパスにNCI-CTCを導入できたことから、今後、医療スタッフ間で副作用を同一の基準で評価することが可能となり、患者に対し共通の意識を持つことができると考えられる。しかしながら、業務が一時的に煩雑化する恐れがあるため医療スタッフへ副作用の評価方法の説明を強化していくことも必要と思われる。また支持療法の使用薬剤が医師ごとに異なったり、特に使用頻度の高い薬剤がなかったため、薬剤名を指定することができなかった。しかしながら、支持療法の使用基準や推奨された使用薬剤を記載することでより根拠に基づいたリスクマネジメントを施行することが可能となった。白血球減少に対してはASCOのガイドラインではG-CSF製剤の予防的使用は認められておらず、発熱時のみに使用可能とし

ているが、日本ではG-CSF製剤を予防的に投与しており、今回は現状の投与基準を導入した。今後、バリエーションを集計し、G-CSF製剤の評価を行う必要があると思われる。また、アウトカムの評価項目を記載したためパスの評価も可能となり、化学療法パスの有用性をより客観的に判断できると考えられる。

近年、パスの導入が進み、平成14年の国内1385施設のアンケート調査(有効回答率25.8%)では87.1%が導入済みである。²²⁾パスを導入するためには、対象疾患に対する治療や処置が標準化・均一化される必要があり、バリエーションが多く発生する癌治療におけるパスの導入は困難であると考えられていた。しかし、医療チームが情報を共有し、パスをリスクマネジメントツールとして使用し、副作用に対するモニタリングを標準化することでリスクマネジメントを効率的に行い、副作用の早期発見と適切な対応とともに医療過誤の防止につながると考えられる。

今回、肺癌化学療法におけるパスを作成するにあたり、①化学療法のレジメンが多数ある、②副作用が多様であり、重篤化する可能性がある、③医師によって支持療法の処方パターンが違うなどの問題点があった。そこで、①当院でのレジメンを把握し、確立した標準的治療の存在とその妥当性を評価し、パスを作成するレジメンを決定した。②副作用の発現頻度、時期などの特性を各調査から把握し、モニタリング事項を決定した。③支持療法の使用頻度と期間を各調査から把握し、妥当性を検討した。また、骨髄抑制や感染症に対する支持療法の開始基準は、最新のガイドラインを参考にして可能な限り記載した。上記の問題を解決することで、副作用の適切なモニタリングや根拠に基づいた支持療法が施行でき、化学療法を安全かつ確実に実施できると考えられる。今後は作成したパスを患者へ使用しバリエーションの評価を行い、さらに効率的で実践的なパスへの改良が必要である。

謝辞 本研究を進めるにあたり、御協力して頂きました昭和大学呼吸器内科病棟の皆様に深く感謝致します。

REFERENCES

- 1) Johnson B. E., Grayson J., Makuch R. W., *J. Clin. Oncol.*, **8**, 396-401 (1990).
- 2) Lassen U., Osterlind K., Hansen M., *J. Clin. Oncol.*, **13**, 1215-1220 (1995).
- 3) Fry W. A., Menck H. R., Winchester D. P., *Cancer*, **77**, 1947-1955 (1996).
- 4) National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, Jan. 30, 1998), *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **26**, 1084-1109 (1999).
- 5) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, *Br. Med. J.*, **311**, 899-909 (1995).
- 6) Yana T., Takada M., Origasa H., Ijima T., Yamamoto N., Nakagawa K., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **21**, 328a (2002).
- 7) Fukuoka M., Furuse K., Saijo N., Nishiwaki Y., Ikegami H., Tamura T., Shimoyama M., Suemasu K., *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 855-861 (1991).
- 8) Roth B. J., Johnson D. H., Einhorn L. H., Schacter L. P., Cherg N. C., Cohen H. J., Crawford J., Randolph J. A., Goodlow J. L., Broun G. O., *J. Clin. Oncol.*, **10**, 282-291 (1992).
- 9) Evans W. K., Feld R., Murray N., Willan A., Coy P., Osoba D., Shepherd F. A., Clark D. A., Levitt M., MacDonald A., Pater J., Wilson K., Shelley W., *Ann. Int. Med.*, **107**, 451-458 (1987).
- 10) Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M., *N. Engl. J. Med.*, **346**, 85-91 (2002).
- 11) ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **56**, 729-764 (1999).
- 12) Martin M., Diaz-Rubio E., Sanchez A., *Acta Oncol.*, **29**, 593-595 (1990).
- 13) Gralla R. J., Osoba D., Kris M. G., *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2971-2994 (1999).
- 14) Zemlan F. P., Murphy A. Z., Behbehani M. M., *Pharmacology*, **48**, 1-10 (1994).
- 15) Schilsky R. L., *Semin. Oncol.*, **9**, 75-83 (1982).
- 16) Ozer H., Armitage J. O., *J. Clin. Oncol.*, **18**, 3558-3585 (2000).
- 17) Urabe M., Endo M., *Nihon Naikagaku Zasshi*, **11**, 2248-2253 (2000).
- 18) Bodey G. P., *Ann. Intern. Med.*, **64**, 328-340 (1966).
- 19) Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., *Clin. Infect. Dis.*, **25**, 551-573 (1997).
- 20) Masaoka T., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **27**, 161-165 (2000).
- 21) Hanai A., Benn T., *Jpn. J. Cancer Res.*, **79**, 445-452 (1988).
- 22) *J. Jpn. Soc. Clin. Pathway*, **4**, 103-112 (2002).