

進行性尿路がんの2次治療における地域の医療・
福祉サービスとの診療連携の有用性：
生命予後や QoL への影響

宮田 康好, 松尾 朋博, 光成 健輔
大庭康司郎, 酒井 英樹
長崎大学病院泌尿器科

EFFECTIVENESS OF COOPERATIVE TREATMENT USING
COMMUNITY MEDICAL SYSTEMS AND HEALTHCARE
SERVICES FOR SECOND-LINE THERAPY IN ADVANCED
UROTHELIAL CANCER PATIENTS: IMPACT ON SURVIVAL

Yasuyoshi MIYATA, Tomohiro MATSUO, Kensuke MITSUNARI,
Kojiro OHBA and Hideki SAKAI
The Department of Urology, Nagasaki University Hospital

Chemotherapy and immune-checkpoint inhibitors, used as second-line treatments for advanced urothelial cancer (UC), can have adverse effects in some patients, such as decreased organ function. We investigated the effectiveness of cooperation with medical/welfare services, so-called cooperative medicine, in these cases. A total of 137 UC patients who had undergone second-line therapy were analyzed. Of these 137 patients, 49 were categorized in the “cooperative” treatment group, in which a general practitioner performed blood tests and transfusions; and, administered medication, while nurses and case workers from a community health care institution provided mental and social support. There were 50 in the “joint” treatment group, who were treated jointly by a urologist and general practitioner; and, 38 in the “solo” treatment group who were treated by a urologist only. The Short Form Health Survey, SF-36, was used to evaluate quality of life (QoL). We observed that the overall survival after the second-line treatment was significantly longer in the cooperative group than in the other two groups, with multivariate analyses confirming cooperative treatment as a significant factor for better prognosis ($P = 0.005$). The period of second-line treatment in the cooperative group was significantly longer ($P = 0.003$) than that in the solo group, whereas the proportion of patients who subsequently received third-line treatment was higher in the cooperative group, 58.5%, than in the solo and joint groups, 26.5% and 25.5%, respectively. Post-treatment QoL measurements in the joint and solo groups were significantly lower for 3 and 6 items, respectively, whereas there was no appreciable decrease in post-treatment QoL measurements in the cooperative group. Multivariate analysis showed that cooperative treatment was particularly beneficial for female patients ≥ 75 years of age, and patients with status 2 performance.

(Hinyokika Kiyō 66 : 107-113, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_4_107)

Key words : Urothelial cancer, Cooperative medical system, Survival, Quality of life

緒 言

高齢者の増加や医療を取り巻く社会環境の変化に伴い、地域の医療や福祉のサービスを活用した地域包括ケアシステムの充実がますます重要になってきている。また、そのような地域の医療・福祉サービスにおいて中心となる多職種による「診療連携」を目指した取り組みが日本各地で進んでいる¹⁾。一方、多くのがん種において化学療法は外来診療で行われるが、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、多様な有害事象に対する適切な管理と対応が求め

られている。さらに、進行がん患者では、病期進行に伴う痛みや倦怠感など生活の質 (quality of life, QOL) の低下を最小限に抑えることも大切になってくる。そのため、地域の医療・福祉サービスを活用した「診療連携」は、がん患者の治療やケアにおいても重要な役割を果たすことが期待され、がん診療における「診療連携」を構築することにより、より有効で安全性の高い治療を目指す試みも始まっている²⁾。

尿路がんでも外科的切除が困難な進行がん患者に対する治療の中心は化学療法であり、シスプラチン (cisplatin, CDDP) など白金製剤を含む化学療法が標

準的1次治療として行われる。近年、免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの2次治療における有効性が示され³⁾、本邦でも使用が可能となったが、進行性尿路がん患者の2次治療後の生命予後はいまだに厳しいのが実情である。また、免疫チェックポイント阻害薬による免疫原性の有害事象に対する注意も必要であるため、包括的な診療やケアがますます重要となってきた。

海外では、早期に緩和ケア (palliative care) を行うことで QoL が改善するとともに、生命予後も延長することが膀胱がんや肺がんで示された^{4,5)}。尿路がんでも、緩和ケアの導入が進行がん患者の痛みや嘔気・嘔吐の抑制に繋がることは報告されているが⁶⁾、地域の医療・福祉システムとの「診療連携」が2次治療に伴う QoL 低下や生命予後に与える影響に関する詳細な報告はない。

そこで、今回、われわれが行っている地域の医療・福祉サービスを活用した多職種による「診療連携」が、進行性尿路がん患者の2次治療による QOL の変化やその継続期間、3次治療の施行の有無、2次治療後の生存期間に与える影響について検討したので報告する。

対象と方法

2010年1月より2018年12月に、進行性尿路がんに対して長崎大学病院泌尿器科で2次療法を行った患者のうち、「診療連携」の仕組みや手続きを説明した137名を対象とした。その後、患者および家族に診療形態を選択してもらったところ、49名 (35.7%) が、当院と地域の医療・福祉サービスが連携を行う「診療連携 (cooperative treatment)」を、38名 (27.7%) が他の医療機関での受診希望はなく、泌尿器科のみで治療を希望する「単独診療 (solo treatment)」を、そして、50名 (36.5%) は尿路がんの治療に関する診療は当院泌尿器科で行い、その他は現在受診中の施設で行う「他科併診 (joint treatment)」を選択された。なお、「診療連携」群では、2次療法のレジメンを含む治療内容や、患者・家族との話し合いの内容、終末期の対応などについて情報交換を行い、採血や投薬、輸液を地域の医療機関で行った。また、必要に応じて、看護師、

ケアマネージャー、理学療法士、歯科医師や薬剤師も参加し、在宅診療も行った。この「診療連携」には、2次治療開始時より絶えず医療、介護、福祉などの診療情報を共有するものであり、患者の状態に変化があった時のみ診療情報を交換した、2次治療の途中から連携を行った、単に検査結果や投薬内容の情報を交換したものは含まれておらず、これらは「他科併診」に分類した。

使用するレジメンを含む治療方針は外来主治医の判断で決定されたが、2次治療の中止は、全例で病勢進行や有害事象により治療継続が困難と判断されたためであった。2次治療後に BSC とするか3次治療を行うかの判断は、患者と家族、状況によっては他の医療施設の担当者と相談して決定された。また、QoL は2次治療の開始直前と2サイクル終了後に Short Form Health Survey (SF)-36 を用いて評価したが、すべての項目で回答を得られた患者は70名 (51.1%) であった。

結 果

(患者背景)

2次治療開始時の年齢や performance status (PS)、性別、転移の状況を Table 1 に示すが、いずれも3群間に有意な差を認めず、内臓転移の頻度についても3群間に有意差はなかった。1次化学療法として全員で白金製剤を含むレジメンが選択され、ゲムシタビン (gemcitabine, GEM) と CDDP の併用療法 (GC 療法) が48名 (35.0%) と最も多かった。また、「診療連携」群で他の2群に比し GC 療法が多く、CDDP 動脈内注入療法が少ない傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった (P=0.296)。さらに、1次治療の継続期間の中央値は5カ月だったが、これも3群間に有意差は認めなかった。2次療法のレジメンについては、ゲムシタビンとパクリタキセル (paclitaxel, PTX) の併用療法 (GP 療法) を施行された患者が最も多く (66名, 48.2%)、次いで、免疫チェックポイント阻害剤が20名 (14.6%) であった。今回、GP 療法にソラフェニブを併用する独自のレジメン⁷⁾が18名 (13.1%) に施行され、「診療連携」群で他の2群より多い傾向にあったが、統計学的に3群間で2次治療の

Table 1. Clinical features at the beginning of second-line chemotherapy

	Entire (N=137)	Solo (N=38)	Joint (N=50)	Cooperative (N=49)	P value
Age mean/SD	73.8/9.2	74.8/9.0	72.5/8.8	74.3/9.9	NS
75 years or more	85 (62.0)	26 (68.4)	27 (54.0)	32 (65.3)	0.324
Male (%)	96 (70.1)	31 (81.6)	37 (74.0)	29 (59.2)	0.061
PS 2 (%)	40 (29.2)	10 (26.3)	17 (34.0)	13 (26.5)	0.644
Multiple meta (%)	72 (62.6)	19 (50.0)	32 (64.0)	31 (63.3)	0.345

PS; performance status, meta; metastasis.

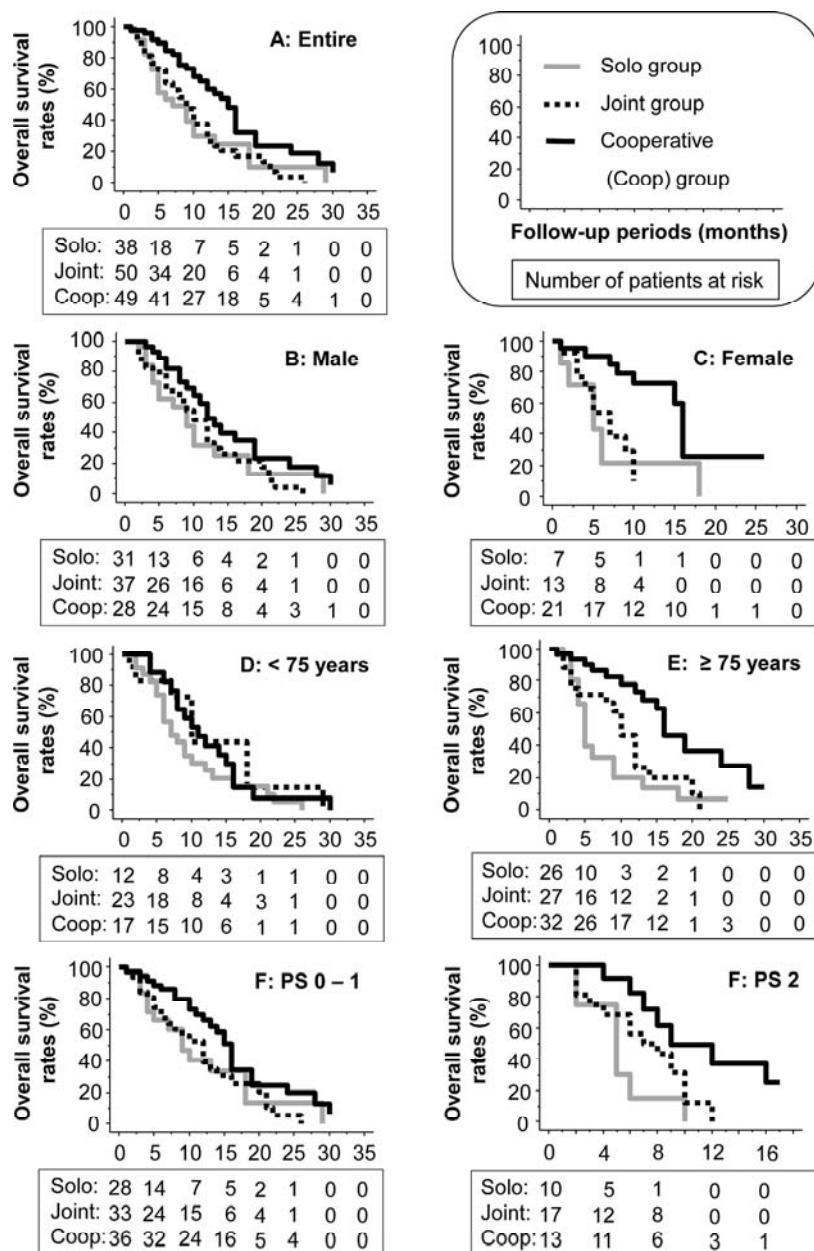


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves.

レジメンに有意差はなかった (P=0.107).

(生存分析)

2次治療開始後の全生存期間について、患者全体での解析において、「診療連携」群で他の2群に比し長い傾向を認めた (Fig. 1A)。同様の検討を、性別、2次治療開始時の年齢、PSに分けて行ったところ、女性、75歳以上、PS 2の患者「診療連携」群において生存期間が長い傾向を認めた (Fig. 1B~F)。次に、2次治療開始後の全生存期間に与える「診療連携」の影響を、性別と2次治療開始時の年齢、PS、そして、転移の状況を含めた多変量解析モデルを用いて検討した。その結果、患者全体で「単独治療」群に対して「診療連携」群で有意に死亡リスクが低下 (ハザード比 0.45, P=0.005) しており、75歳以上、女性、PS

2の患者でも同様のリスク低下を認めた (Table 2)。

それに対して、「他科併診」群では、すべての解析で有意なリスク低下はなかった (Table 2)。

(2次治療の継続期間)

「診療連携」による2次治療開始後の生存期間延長に関連する因子を同定するために、2次治療の継続期間や2次治療によるQOLの変化、そして、3次治療の施行状況について検討した。まず、各診療形態における2次治療の継続期間をTable 3に示すが、患者全体では「診療連携」群で平均9.2カ月 (中央値8カ月)であったのに対して、「単独診療」群では平均5.0カ月 (中央値3カ月)、「他科併診」群では6.7カ月 (中央値5カ月)と「診療連携」群で長い傾向を認め、「単独診療」群との間には有意差を認めた (P=0.003)。次

Table 2. Influence of medical forms for overall survival in multivariate analysis models

	Solo treatment	Joint treatment			Cooperative treatment		
		HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Entire *	Reference	0.96	0.57-1.61	0.967	0.45	0.24-0.79	0.005
<75 years **	Reference	1.68	0.71-3.99	0.239	0.94	0.36-2.42	0.893
≥75 years **	Reference	0.63	0.31-1.29	0.207	0.25	0.12-0.54	<0.001
Male***	Reference	0.84	0.46-1.55	0.580	0.53	0.27-1.03	0.063
Female***	Reference	0.91	0.29-2.83	0.867	0.25	0.08-0.75	0.013
PS 0-1****	Reference	1.03	0.55-1.93	0.919	0.58	0.30-1.12	0.105
PS 2****	Reference	0.64	0.23-1.74	0.377	0.21	0.07-0.68	0.001

HR; hazard ratio, CI; confidential interval, PS; performance status. * Adjusted by age, gender, PS, and status of metastasis. ** Adjusted by gender, PS, and status of metastasis. *** Adjusted by age, PS, and status of metastasis. **** Adjusted by age, gender and status of metastasis.

Table 3. Duration of second-line therapy and number of patients receiving third-line therapy

	Solo	Joint	Cooperative	P value
Second line; Number	38	50	49	
Entire; Med/IQR mos	3/2-5	5/2-10	8/4-13	0.003*; 0.072**
Age				
<75 years	6/3-11	5/2-10	8/6-12	0.805*; 0.583**
≥75	2/2-3	7/2-10	9/4-14	0.001*; 0.115**
Gender				
Male	3/2-6	7/2-10	8/4-13	0.046*; 0.551**
Female	3/1-3	5/2-7	9/4-13	0.046*; 0.023**
Performance status				
0-1	3/2-8	7/2-11	10/6-13	0.028*; 0.317**
2	3/1-3	4/2-7	7/3-10	0.014*; 0.129**
Third line; Number	34	47	46	
Entire; Done/Total (%)	9/34 (26.5)	12/47 (25.5)	27/46 (58.7)	0.001
Age				
<75 years	3/11 (27.3)	9/23 (39.1)	8/16 (50.0)	0.493
≥75	6/23 (26.1)	3/24 (12.5)	19/30 (63.3)	<0.001
Gender				
Male	8/27 (29.6)	9/35 (25.7)	14/26 (53.8)	0.058
Female	1/7 (14.3)	3/12 (25.0)	13/20 (65.0)	0.020
Performance status				
0-1	8/24 (33.3)	11/30 (36.7)	21/33 (63.6)	0.035
2	1/10 (10.0)	1/17 (5.9)	6/13 (46.2)	0.016

Med; median, IQR; interquartile range, mos; months. * Solo versus cooperative, ** Joint versus cooperative group.

に、同様の解析を性別、開始時年齢およびPSについて行くと、男性では「単独診療」群と「診療連携」群の間に有意差 ($P=0.046$) を認めましたが、女性では「単独診療」群だけではなく「他科併診」群と比較しても有意に長かった (それぞれ $P=0.046$, 0.023 ; Table 3)。一方、75歳以上の患者で「診療連携」群の2次治療期間は、「単独診療」群よりも有意に長かった ($P=0.001$)。また、PSが0、1と2の両方とも「診療連携群」で「単独診療」群よりも有意に長期間の2次治療が行われていた (それぞれ $P=0.028$,

0.014)。

(3次治療の施行)

今回の解析時に、病期進行や有害事象により137名中127名 (92.7%) で2次治療が中止されていた。そのなかで「単独診療」群と「他科併診」群ではそれぞれ26.5%と25.5%の患者で3次治療が行われたのに対し、「診療連携」群では58.7%と倍以上の頻度で3次治療が施行されていた ($P=0.001$; Table 3)。これを患者背景別に検討すると、75歳以上と女性の患者では、「診療連携」群の方が他の2群に比し3次治療を

受けた患者の比率が有意に高く (それぞれ $P < 0.001$, $P = 0.029$), PS ではその高低に関わらず「治療連携」群で有意に高かった (Table 3).

(QoL の変化)

まず, 性別, 2 次治療開始時の年齢, PS のいずれも 3 群間に有意差はない (それぞれ, $P = 0.096$, 0.234 , 0.681) ことを確認し, 2 次治療前後での変化を解析した. その結果, 「単独診療」群では, 8 つの下位尺度のうち, 身体機能, 日常役割機能 (身体), 全体的健康感, 活力, 社会生活機能, 日常役割機能 (精神) の 6 つが 2 次治療後に有意に低下し, 「他科併診」群でも, 身体機能, 日常役割機能 (身体), 活力の 3 つで有意な低下を認めた (Fig. 2). 一方, 「診療連携」群では有意に低下した尺度はなく, 活力と日常役割機能 (精神) では 2 次治療後に改善する傾向を認めた (Fig. 2E, G). なお, QoL 評価は 70 名での解析のため, 患者背景別の解析は行わなかった.

考 察

2 次治療を受ける進行性尿路がん患者は, 1 次治療による内臓機能の低下や, 病期進行に伴うがん関連の症状, さらに, 精神的な落ち込みなど様々な問題を抱えていることが少なくない. そのため, 地域における医療・福祉サービスが身体的, 精神的に有益に働くことは容易に想像できる. しかし, そのような「診療連携」の有益性に関する客観的で医学的な報告はほとんどなく, 今回, 「診療連携」により, 2 次治療を行う進行性尿路癌患者の生命予後が有意に延長することが初めて示された. がん治療における緩和医療の重要性は以前より指摘されていたが, 2010年に Temel⁵⁾が非小細胞肺癌の患者 151 名を, 標準的ながん治療のケアを行う群と, がんに対するケアに加えて緩和医療を行う群に無作為に割付けしたところ, 前者の生命予後の中央値は 8.9 カ月であったのに対し, 緩和ケアを行った群では 11.6 カ月と有意に ($P = 0.02$) 予後の改善を認めたことが報告され, その重要性が強く認識さ

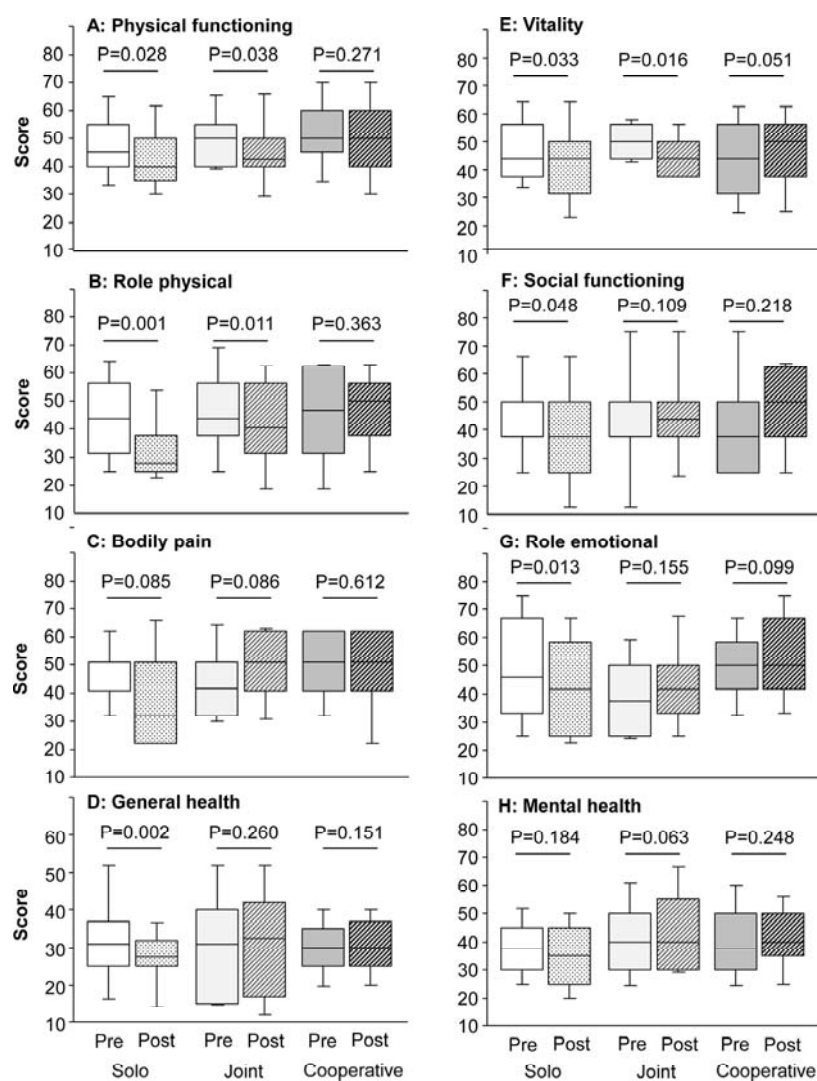


Fig. 2. Changes of quality of life by second-line therapy.

れるようになった。その後も、消化器がんや様々な転移性癌患者でも同様の結果が報告されており^{8,9)}、今回のわれわれの結果もそれらの報告を支持するものである。

さらに、今回、「診療連携」を行った患者では、(1)他の2群の患者よりも2次治療に伴うQoLの低下が抑えられ、(2)「単独診療」群よりも2次治療を有意に長く継続でき、(3)他の2群のよりも2倍以上の頻度で3次治療が施行できたことが示された。最終的に、以上の(1)~(3)の要因がそれぞれ有利に働くことで、2次治療後の生存期間の延長に繋がったと考えた。これらの要因として、有害事象や検査値異常を「診療連携」により速やかに対応することで、2次治療の中止に繋がる重篤な有害事象を未然に予防できたこと、いつでも医療や看護を受けられる体制にあることで、患者や家族の安心感が増し、3次治療にも積極的になれたことが考えられた。ただし、今回の検討では、1次治療、2次治療とも多くのレジメンが選択され、独自に考案したレジメンも使用されている。そのため、「診療連携」が進行性尿路がん患者の予後に与える影響については、より大規模でバイアスの少ない質の高い検討が必要である。

今回、「診療連携」の有益性が、75歳以上やPSが低下した患者、そして、女性でより高いことがわかった。われわれの「診療連携」の特徴として、かかりつけ医を中心とした多職種による総合的な診療・ケアを行っていることが挙げられ、患者の状態によっては、在宅診療も行っている点も重要な点である。つまり、尿路がんの2次療法に伴う有害事象への対応に加えて、疼痛コントロールや輸液・輸血、そして、リハビリや薬剤指導、さらには、経済面も含む生活上の不安を、地域の医療・福祉システムで対応している。そのため、75歳以上の高齢者やPSが低下した患者がより恩恵を受けることはわれわれの予想通りであった。一方、このような「診療連携」による好影響が男性よりも女性で強く見られたことは予想外であった。つまり、一般的に、掃除や洗濯を含む身の回り家事が不得手な男性の方が、介護サービスも含むわれわれの「診療連携」の恩恵をより強く受けると考えていた。しかし、よく考えると、男性では妻を含む家族が身の回りの世話をを行う事が多い一方、女性では患者自身が闘病しながら家事を行っているケースも多く、配偶者や家人の介護まで行っていることも少なくない。つまり、実は、女性の方が「診療連携」により患者自身の家庭における負担が減る度合いが多いのかもしれない。事実、在宅訪問により女性患者が寝たきりの配偶者の介護も行う状況がわかり、その配偶者の在宅介護体制を整えることで、より治療に専念できうようになったケースも体験している。また、生命予後の延長が困難

と言われているPS2の進行尿路癌患者で、「診療連携」が有意な全生存期間に延長に繋がった結果は注目される。現在、進行性尿路癌の2次治療に関する治験や臨床研究のほとんどがPS0~1の患者を対象にしている。一方、緩和ケアや緩和的治療の分野では、PS3以上の患者に注目した検討が多い。そのため、PS2の進行がん患者の生命予後延長を目指した検討はほとんどない。そのため、われわれの結果に関する議論は困難なのが実情であり、今後、PS2の患者の生命予後延長に関するさらなる検討が必要だと思われる。

現在、かかりつけ医や地域包括ケアシステムを活用した診療・ケアの有用性は医療・福祉関係者には広く認知されている。ところが、本邦において、担がん患者の80%以上が保健医療サービスの詳細を知らないことが、本邦における最近の調査で示されている¹⁰⁾。われわれも、「診療連携」について初めて説明した時の患者および家族の反応からこの結果と同様の印象を持っており、保健医療サービスに関する社会への啓蒙と周知が必要だと感じている。一方、今回、通常の外来とは別の機会を設けて、われわれの「診療連携」の内容や必要性を説明しても6割以上の方が連携を希望されなかった。これは、もともとの診察医に対する遠慮や、新たな医療機関の受診に抵抗があること、さらに、2次治療開始時点で比較的元気な患者にとって看護や福祉の必要を感じにくいためと思われたが、われわれがその有用性を十分に説明できなかったことも一因だと考えている。一方、限られた時間のなかで、これ以上の時間を割くことは現実的ではなく、その説明を行うための新たなシステムの構築が課題の1つと考えている。

今回のQoL変化に関する調査では約半数から回答をえるに留り、この回答が比較的体調が良くQoLが維持されている患者からより多かった印象があったことには注意する必要がある。実際、体調が悪く、精神的にも余裕のない患者にアンケートを依頼しても、すべての質問に答えていないケースがあった。そのため、今回のQoL調査の結果は、実態よりも良好な結果が得られている可能性がある。また、患者背景別に3群間での比較を行うには回答数が少なく、2次治療に伴うQoLの変化については詳細な検討ができなかった。このため、より大規模で精密な追加検討による検証が必要だと思われた。

最後に、われわれが行っている「診療連携」の内容や必要性を通常の外来診療中の説明で理解してもらうことは困難であり、われわれは別に説明の機会を設けている。また、かかりつけ医を含む医療、介護の担当者との調整には多くの時間と労力を必要とする。まして、このような「診療連携」のシステムを新たに構築する場合、すぐに全患者に対応することは現実的では

ない。そこで、今回のわれわれの結果から、まずは女性、高齢者、PSの悪い患者を中心に「診療連携」の経験を積むことをお勧めしたい。

結 語

地域の医療機関や介護サービスを利用した多職種での「診療連携」が尿路がん患者の2次治療に伴うQoLの低下を最小限に抑え、さらに、治療機会を最大限にえることに役立ち、その結果として、生命予後の延長に繋がる可能性が示唆された。そして、女性、75歳以上、PS 2の患者において、その恩恵はより強いと考えられた。

文 献

- 1) 緑川靖彦, 保清 和, 月田茂之, ほか: 在宅医療推進のために多職種連携をめざして. *癌と化療* **45**: 58-60, 2019
- 2) 清田尚臣: 頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害薬と頭頸部がん診療連携プログラム. *口腔腫瘍* **30**: 144-150, 2018
- 3) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 4) Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, et al.: Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* **107**: pii: dju424, 2015
- 5) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **363**: 733-742, 2010
- 6) Iversen K, Oechsle K, Oing C, et al.: Specific characteristics of patients with advanced genitourinary cancer receiving specialized inpatient palliative care. *Oncol Res Treat* **2017**: 609-614, 2017
- 7) Miyata Y, Asai A, Mitsunari K, et al.: Safety and efficacy of combination therapy with low-dose gemcitabine, paclitaxel, and sorafenib in patients with cisplatin-resistant urothelial cancer. *Med Oncol* **32**: 235, 2015
- 8) Davis MP, Temel JS, Balboni T, et al.: A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med* **4**: 99-121, 2015
- 9) El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, et al.: Effects of early integrated palliative care on caregivers of patients with lung and gastrointestinal cancer: a randomized clinical trial. *Oncologist* **22**: 1528-1534, 2017
- 10) Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, et al.: Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place. *J Palliat Med* **21**: 751-765, 2018

(Received on September 24, 2019)

(Accepted on December 10, 2019)