

年2月米国で転移性大腸癌に対する治療薬として承認された。

二次治療としては、5-FU/CPT-11の既治例を対象として bevacizumab + FOLFOX 4併用療法 vs FOLFOX 4療法 vs bevacizumab単独療法のRCT (E3200試験)が行われ、2005年のASCOにて bevacizumab併用群が生命予後を有意に延長させることが明らかにされた¹⁸⁾。また、CPT-11抵抗例に対しての bevacizumab + cetuximab + CPT-11併用療法 vs cetuximab + bevacizumab併用療法の無作為化比較第II相試験 (BOND II試験)が行われ、奏効率でそれぞれ37% vs 23%、TTPで7.9カ月 vs 4.0カ月と bevacizumab併用による明らかな上乗せ効果が報告されている¹⁹⁾。

以上のように、一次治療および二次治療においても分子標的治療薬の有用性が報告され、5-FU/LV、CPT-11、L-OHPに次ぐ大腸癌に対する第4のkey drugとなったが、これら抗体は薬剤費が高価であることが問題となっており、有効症例の治療前選別など、今後さらに検討する必要があるとされている。本邦では、現在 bevacizumab、cetuximabの臨床試験が開始されている。

5. 経口フッ化ピリミジン製剤

経口フッ化ピリミジン製剤はおもに本邦で開発され、汎用されてきた。欧米では最近まで転移性大腸癌に対する治療は前述のごとく静脈注射が中心であったが、利便性、経済性の点から経口剤の評価が行われてきている。このうち capecitabine や UFT や S-1などが検討されている。

1) UFT

UFTは日本で開発された dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害薬の一つである。1990年代に欧米にて5-FU/LV療法とUFT/LV療法との大規模RCTが行われ、奏効率および生存率が両群で同等であること、UFT/LV群の副作用が有意に少ないことが報告されている。この結果より、欧州では切除不能・再発大腸癌に対する一次治療として承認された。また、日米ブリッ

ジング試験の結果，日本人における有効性と安全性に関して米国人との同等性が確認され²⁰⁾，本邦でも2003年に使用可能となった(図4)。

2) Capecitabine

capecitabineは消化管粘膜から吸収され肝臓のcarboxyl esteraseによって5'-deoxy-5-fluorocytidineに，次に肝臓と腫瘍組織内のcytidine deaminaseで5'-deoxy-5-fluoropyrimidineに，さらに腫瘍組織内に豊富に存在するthymidine phosphorylaseで5-FUに変換され，抗腫瘍効果を発揮する薬剤である．5-FU/LV(Mayo法)療法とのRCTが行われ，PFS，MSTにおいては同等性が示され，毒性に関しては消化管毒性や好中球減少は有意に低率であったことより，欧米で切除不能・再発大腸癌に対する治療薬として承認された．本邦では現在，欧米と同じ用法，用量での臨床第Ⅱ相試験が終了したところであり，いまだ承認されていない。

3) S-1

S-1は日本で開発されたDPD阻害剤である．切除不能・再発大腸癌においての後期第Ⅱ相試験の結果では奏効率35.5%，MST12カ月と，上記のUFT/LV療法，capecitabineとほぼ同等の成績が報告されている²¹⁾が，承認はわが国のみであり5-FU/LV療法との比較試験はない。

UFT	300mg/m ² /day
LV	75mg/body/day
1日3回に分けて(約8時間毎)	
4週連日経口投与・1週間休薬	

図4 UFT/LV療法

4) CPT-11, L-OHPとの併用

最近, これらの経口製剤とCPT-11やL-OHPとの併用療法の有望な成績が報告されつつあり, なかでもcapecitabine + L-OHP併用療法 (XELOX法) は第II相試験においてRR 55%, PFS 7.7カ月, MST 19.5カ月と良好な成績を示している. 2005年のASCOでは転移性結腸直腸癌患者に対する一次治療としてのcapecitabine + L-OHP併用療法 (CAPOX法) と5-FU/LV (AIO法) + L-OHP併用療法 (FUFOX法) を比較するRCTの報告がなされ, CAPOX法はFUFOX法とほぼ同等の効果と安全性を示すことが報告されている²²⁾. 現在, XELOX法とFOLFOX 4法に対してbevacizumabをon-offする2×2デザインの4アームのRCTが進行中である,

おわりに

大腸癌に対する化学療法はこの10年で欧米を中心に劇的な変貌を遂げてきているが, わが国は海外から大きな遅れをとっている. 現在ようやくFOLFIRI法, FOLFOX法が実施可能となったが, 今後は分子標的薬の早期承認が切望される.

文 献

- 1) Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al: Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306; 752-755, 1993
- 2) Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 23; 1337-1338, 2005
- 3) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, et al: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of

- Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 15 ; 3721-3728, 2003
- 4) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al : Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 ; 1413-1418, 1998
 - 5) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al : Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 ; 1407-1412, 1998
 - 6) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 25 ; 1041-1047, 2000
 - 7) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 28 ; 905-914, 2000
 - 8) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 ; 2938-2947, 2000
 - 9) Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T : Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer* 35 ; 1338-1342, 1999
 - 10) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al : High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 37 ; 1000-1005, 2001
 - 11) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al : Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin : interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21 ; 2059-2069, 2003
 - 12) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 ; 23-30, 2004

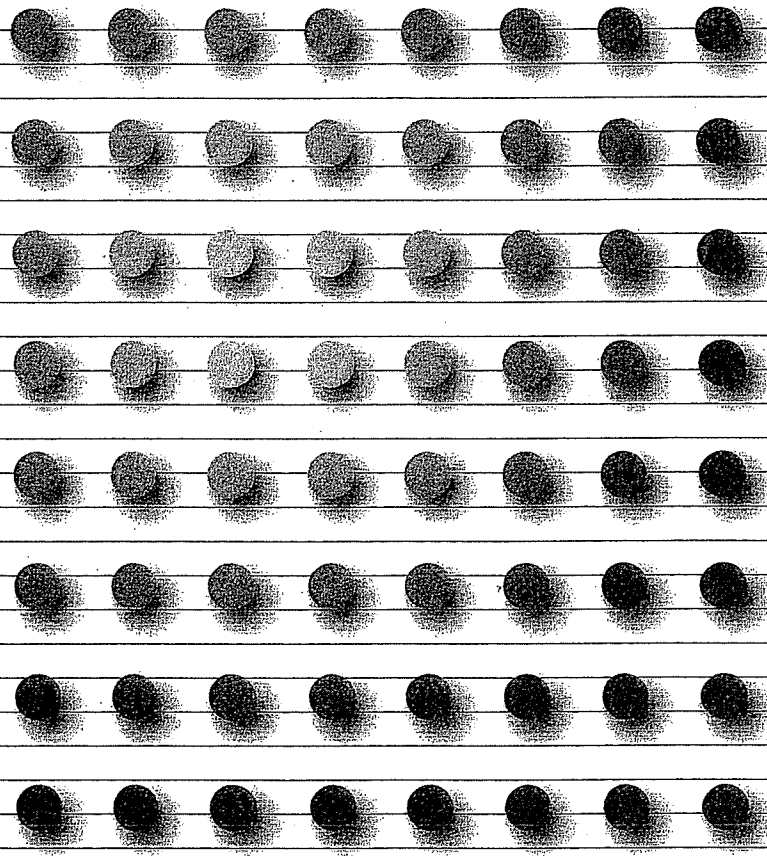
- 13) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 15 ; 229-237, 2004
- 14) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al : Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22 ; 1209-1214, 2004
- 15) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 ; 337-345, 2004
- 16) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al : Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21 ; 60-65, 2003
- 17) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 ; 2335-2342, 2003
- 18) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc ASCO* 23 ; 1s, 2005
- 19) Saltz LB, Lenz H, Hochster H, et al : Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. *Proc ASCO* 23 ; 248s, 2005
- 20) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al : Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer : joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22 ; 3466-3474, 2004
- 21) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al : Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100 ; 2355-2361, 2004
- 22) Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S, A., et al : Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer

(MCRC) : Results of the
safety and efficacy analysis.

Proc ASCO 23 ; 1s, 2005

(仁科智裕, 兵頭一之介)

生と死の看護論



第 3 章

真実の伝え方と支え

1

真実を伝えることの重要性

A なぜ真実を伝えるのか

今日の医療では、インフォームドコンセントが重要視されている。これは患者の基本的な人権を守り、患者の自主性を尊重した医療を実践するための基盤となるからである。治療方針を決定するためには、患者の意思を尊重して、家族と医療者がその決定を支持していくという考え方が重要である。最終的な治療方針を決定するには、そうした患者の意思だけでなく、医学的な適応、家族の思い、医療者の思いなども考慮する必要がある。

医療はめまぐるしいスピードで進歩している。一方でそのことは患者が選択する治療法が増えているということになる。そうしたなかで、患者が自主的に治療法を選択するためには、「理解できる説明を十分に受けたうえで、納得して選択する」というインフォームドコンセントが、ますます重要視されるようになってくるのである。「患者が理解しないままの同意」や「真実を告げないままの同意」は、インフォームドコンセントとはよべない。大切なことは、患者が医療者から説明を受けたかどうかではなく、患者がよく理解できているかどうかなのである。

真実を伝えるということは、決して癌だけが問題になるわけではない。癌以外にも、現在の医療で治療できない致命的な疾患は数多く存在する。しかし、なかでも「癌」は2人に1人が罹患するほどその発生頻度が高く、また3人に1人が癌で亡くなり、わが国の死因の第1位を占め続けていることなどから、社会的にも大きな問題となっている。

医療の現場では、癌であることを含めた疾患の病名や病状、検査結果、治療効果、経過の予測などについて、厳しい病状やつらい事実を知らせる機会が多い。それだけに、「真実を伝える」ための技術を学ぶことは重要である。

近年、インターネットなどを用いて情報を容易に手に入れることができるようになってきた。また、癌体験者が増えていることや、テレビや新聞などでも、癌であっても病名を隠すことをしなくなってきたことも影響して、病名を隠すという対応から「いかに真実を伝えるか」という方向での対応に積極的に取り組むようになってきた。

B 真実を伝えることに関する倫理的問題

患者には自分の病気について知る権利とともに、知らないでいたいという権利もある。しかし、多くの患者は自分の身体に起こった事実を正確に知り、今後どのように対処していくのがよいのかを医療者と話し合いたいと願っている。

患者がわずらっている病気が何であるのか、そして今どのような状態にあるのか、治療にはどのような方法があるのか、さらには今後どのようにしていくのかといった重要な情報を、医療者の判断で操作して伝えることは倫理的に問題がある。

医療者の側に、悪い情報は患者にとって有害であるという意識があると、情報を伝えるときに事実がゆがめられたり曖昧になったり、治療効果が実際よりもオーバーに伝えられる可能性もある。患者の治りたいという気持ちが強く、効果が期待できない状況にもかかわらず負担の大きい治療を受ける結果を招き、外泊や退院の機会を逃すことにもなりかねない。正しく理解できないために正しい自己決定ができなくなる可能性があり、治療法の選択判断を誤ることにもなる。情報を伝える際には、伝える側の考え方や倫理観などが影響することは避けられないが、できるだけ誤解のないような伝え方を心がける必要がある。

患者の権利の尊重という視点に立ちさえすれば、悪い情報を伝えることによって生じる問題のすべてを解決することは困難である。これからは、「悪い情報を伝えるか否か」よりも、「いかにして伝えるか」さらには「いかにして情報を分かち合うべきか」の議論をしていく必要がある。

C 真実を伝える際の留意点

癌であることや、予後が悪いといった事実を伝えられて衝撃を受けない人はいないはずである。たとえ真実を知ることがつらくて残酷なものであっても、その伝え方が残酷なものでなく、患者が自己決定しやすいように配慮されたもので、医療者を中心としたチームがサポートすることを保証していけば、現実的な対応が可能になるはずである。つらい事実を伝えることは医師だけで行うものではない。常に医療チームとして取り組むことが大切であり、チーム一人ひとりが患者とその家族とどのように向き合うかが問われる問題でもある。

また真実を伝えていくには、患者が自ら抱えている疑問を表現することができているか、患者が自分の感情を医療チームに十分伝えることができ

ているかといった点に配慮する必要がある。患者と医療チームがお互いの考えを十分に伝え合えて、話し合いが患者家族にとってよい方向に向いているかといったプロセスが重要である。真実を伝えるためには、以下のような点に配慮しながら実践することが大切である。

1 | 話し合いの環境について

大切な話し合いをするためには、十分な時間を確保する必要がある。話し合いが呼び出しなどで中断することがないように準備することや、話し合いをナースステーションの片隅でしたり、廊下で立ち話として伝えるようなことをしてはならない。患者のプライバシーが十分に守られる空間を用意して、ゆったりとした気持ちで座って話し合うことができるようにする。

また、話し合う内容について事前に再確認することも大切である。話し合いが始まってから検査結果などについて事実確認するようでは、信頼を得にくくなってしまう。

2 | 患者の理解していることの確認

患者の考えや思いは、病気の状況や治療経過とともに変化していく。「今の状況を、どのように理解しているか」について再確認しながら話し合いを始める必要がある。患者との信頼関係を築くためには、医療者が多くのことを話したり説明したりするよりも、患者の言葉を「聞く」ことのほうが大切である。何をどこまで伝えるかについては、あくまで患者の知りたいと思っていることに応じて対応していく。

話し合いが進むなかで「病状はかなり厳しい状況です。病気のことで、さらに詳しく知っておきたいとお考えですか」とか、「厳しい状況でも全部聞きたいとお考えですか」「悪いことはあまり聞きたくないとしたら、どなたと話し合ったらよいですか」と確認する。

また、説明内容が十分に理解されたかどうか、説明内容を聞いてどのように感じたかなどを確認するためにも、看護師が同席できるように準備して話し合うことも重要なポイントである。看護師は医師がどのような内容を伝えるのかを確認するだけでなく、そのときの患者とその家族の反応がどうであるかをアセスメントしていく。看護師が同席することによって、その後の患者とその家族のケアの方向性について大きくかわることになるので、できるだけチーム内で協力して時間をつくって同席できるように努める必要がある。

3 | 質問の促し

日本人には自分の思いを素直に表現することが苦手な人が多いといわれる。それはたとえ死への不安がある場合でも、その不安を言葉に出せないでいるという実態からも理解できる。不安を感じていても言葉に出さないのは、「恐怖心」や「あきらめ」というよりも、日本人特有の「家族への思いやり」や「医療者への遠慮」であることも多い。患者から「わかりました。よろしくお願いします」という言葉があっても、それを言葉どおりに受け止めるのではなく、まだ十分な理解ができていないと考える必要がある。したがって、そのようなときには、話し合いに同席した看護師は、質問しやすいように声をかけることが必要である。しかし、それでも声に出せない場合も多いので、「いつでも聞きたいことがあったら教えてください。医師には直接聞きにくいようでしたら、看護師でも構いません。お聞きする用意はありますから」と伝えることも大切である。

4 | 感情への対応

つらい事実を聞いて、長い時間沈黙が続いたり、泣き出したり、怒りの気持ちを表出したりといった反応を示すことがある。そのような場合には、いずれも「自然な反応であって、異常なことではない」ことをしっかり伝えたり、「つらい話でしたね」「まだ信じられないという気持ちでしょうね」といった共感的な対応をする必要がある。

さらに患者の気持ちに踏み込んで、「いろいろなことが頭をよぎっていると思いますが、よければ聞かせていただけますか」など、患者の気持ちを言葉にできるように促すような援助をする必要もある。

5 | 家族から反対されたときの対応

従来の癌医療では、癌と診断がついたら、まず家族をよんで事実を伝えていた。そうすると、多くの家族は「本人がショックを受けるから」とか「気が小さくて、癌と知ったら自殺するかもしれないから」と言って事実を伝えることに反対してきた。

まず家族に伝えた場合に、なぜ多くの家族が真実を伝えたくないと思うのかについて考えてみると、「患者自身が衝撃を受けることが心配」というのが理由の一つであるかもしれないし、「患者と接していかなければならない家族としての自分自身のことが心配」であることから発せられた言葉であるとも考えられる。また、十分な信頼関係が築けているとはいえない担当医師が、上手く伝えてくれるかどうかについての不安も理由の一つであろう。そうした不安を感じていることにも配慮したうえで、患者と家族が

表3-1 ●末期状態を伝える際に考慮すべき状況

- ①告知の目的がはっきりしていること
- ②患者・家族に受容能力があること
- ③医師およびその他の医療従事者と、患者・家族との関係がよいこと
- ④告知後の患者の精神的ケアや支援ができること

出典/厚生労働省「末期医療に関するケアのあり方の検討会」より引用

真実を共有することによって、家族との語らいが患者にとって治療以上に慰めになることを伝えることも重要である。

さらに患者に真実を伝えることをためらう理由として、本人に悪い事実を伝えると落ち込んだり、ショックを受けて悪い状況になるという「思い込み」や、伝えたあとの状況が予測できない「恐怖心」、伝えたあとのかわりに対する漠然とした「不安」「自信のなさ」なども考えられる。

治療することが困難であるといった厳しい真実であっても、表3-1のようなことにも配慮しながら、事実を伝えることが患者自身にとって役に立つことなのかという視点を忘れないようにしながら取り組む必要がある。

2

コミュニケーションの重要性

A 意思決定のためのコミュニケーションの重要性

どのような状況においても、患者が意思決定するうえで重要なのは、患者とその家族そして医療者とが、互いの思いを知るためのコミュニケーションである。また、良好なコミュニケーションを築くためには、医療チームのメンバーがコミュニケーションの重要性を理解して、チーム医療を実践することの大切さを知っていることである。そうしたコミュニケーションが築かれてこそ、たとえ残された時間が限られているという厳しい状況であっても患者の思いが尊重され、最善の治療方針が決定できるのである。

「病名を告げると治療がスムーズに進む」ことなどを理由にして病状説明を行ったりすると、治療を行うことが優先されて患者とその家族の気持ちへの配慮が欠けてしまうことになる。本来医療は人間と人間とのかかわりによって展開されるものである。しかし、それにもかかわらず、医療者は病気や疾患に関心が向きがちになり、病気を体験している患者や家族への関心が薄くなる傾向がある。よいコミュニケーションを築くためには、表3-2に示すようなことにも配慮しながら、真実を告げた患者家族と向き合うことや、医療者一人ひとりが「豊かな感性をもった人間」になること、そして医療者自身が「人生」「生きること」「死ぬこと」などについて、

表 3-2 ● コミュニケーションの基本

- ① 座ってゆっくり話す
- ② 患者の言葉に耳を傾ける
- ③ 患者の感情に焦点をあてて話をする
- ④ 専門用語を使用しないように、わかりやすい言葉で話をする
- ⑤ できるだけ開かれた質問をする
- ⑥ 常に援助者であることを保証する

どう考えているかによって患者とその家族との向き合い方も変わってくる。医療者が自己の感性を磨いて、人間の尊厳を大切にしようとする姿勢をもち続けて、誠実さや正直さのなかで患者とその家族との結びつきを築く努力をしていくことがケアの原点といえる。

コミュニケーションを阻害する要因の一つに、真実を隠すことがある。真実を伝えないことによってオープンなコミュニケーションが阻害されてしまい、患者自身の意思が尊重されなくなってしまうからである。看護師は病状説明が十分になされていない患者と接する際には、オープンなコミュニケーションがとれないために、患者との信頼関係が築きにくいと感じている。そのため看護師が患者のニーズに応えることができず、不満足感や後ろめたさを感じる傾向もある。

最近では診断の段階で、癌という病名を伝えられることは増えてきている。しかし、治癒が困難な再発や転移を起こした場合には、その事実を伝えることが曖昧になる傾向がある。真実が伝えられないと、患者は病状が改善しないことに不安を抱き、家族や医療者が真実を隠しているのではないかと疑念を抱くようになる。また、だまされていると感じたり、怒りをぶつけるようなことも起こり、孤立感を感じるようになる。それでも隠し続けると、患者は「だれも気持ちをわかってくれない。自分を尊重してもらえていない」といった苦痛を感じるようになる。看護師も伝えていないことによる不自由さを感じるだけでなく、伝えたあとの対応に自信がもてないために不安を感じるようになってしまう。家族としても現状を理解したうえで仕事の整理をして欲しいとか、家族のあいだで確認しておきたいことがあるのにと感じるようになる。

こうした苦悩を解消するためには、医療者は患者とその家族との良好なコミュニケーションを築く努力をする必要がある。良好なコミュニケーションを築くことができれば、たとえ悪い情報であっても自然な形で共有できることが多い。悪い情報を伝えることは、患者だけでなく伝える医療者にとってもつらいことである。しかし、そうしたつらさも共有しながら患者とともに歩むという姿勢が必要である。

B コミュニケーションを築くための方法

1 目標設定の共有

病状についての患者の理解度を把握したうえで、今後の治療方法について選択肢を示すことになる。そのうえで最終的に何を目標として治療していくかを相談することになる。当面の目標などを共有するためにも、患者のこれまでのライフヒストリーを聞いて考え方をすることも必要である。

当面の目標を設定したうえで、それを実現するための様々な治療法の選択肢を提示する。また、患者自身が人生最期のときをどのようにしたいと考えているのかを聞いたうえで、適切な治療法などを検討していくことになる。

2 医療者としての意見の提示

医療者は事実を伝える際には、説明を押しつける形にならないようにする必要がある。特に死が避けられないような厳しい事実を伝える際には、患者家族の感情に十分配慮する必要がある。病状を説明したあとで家族から予後期間について尋ねられることがある。そのような場合には、「どうして予後期間のことが気になるのか」を確認する。そのうえで「家族からみて、どのくらいの時間があると思いますか」と尋ねた後に、予後期間については2か月とか3か月というふうに数字で伝えるのではなく、「長めの月単位」「短めの月単位」とか「週単位」や「日単位」「時間単位」といった表現で伝えるほうがよい。

また、「大切なことは早めに確認したほうがよいと思います」とか「いつお別れがきても、おかしくない状態にある」といった表現で厳しい予後伝えることがある。最終的には、本人の尊厳を守るためにも、むやみな蘇生術を実施しないという意思の確認（DNR：Do Not Resuscitate）をすることも必要である。また、死を身近で実際に体験したことがない人が増えていることから、病状が進行するとどのようなことが起こるのかということへの不安を感じていることも多い。そうした場合には、タイミングを見計らって表3-3のような資料を用いて説明することも勧められる。

厳しい予後伝える場合にも、医療者として最期まで患者とその家族を支援し続けることを保証することが大切である。

3 真実を伝えたあとの看護援助

患者がつらい事実を受け入れるためには、ある程度の時間が必要であ

表 3-3 家族に渡す死の説明書

家族の方へ

死の前後の患者さんの状態とその対処法

ここに書かれていることは、患者さんの死の前後にみられる身体の変化をあらかじめ知り、理解するために有用です。これらの変化は、すべてが見られるわけではなく、また必ずしも書いてある順序どおりに起こるわけでもありません。

大切なことは、ほとんどの変化が死にいたる自然の経過であり、ご本人にとっても苦痛なことではないということです。

それでも患者さんの状態で、何かわからないことがあったり、また患者さんが不快や苦痛を感じていると思われるときには、ご連絡ください。

(1) 死がさし迫ってきたときの徴候

- ①疲労と傾眠の傾向が強くなり、寝ていることが多くなる。
- ②食欲がさらに低下して飲食の量が減る。
- ③時間や場所について混乱が見られ、時に知っているはずの人がわからなくなる。
- ④ときどき不穏状態となり、奇妙な動きをしたり大声をあげたりする。
- ⑤尿や便の失禁がみられる。
- ⑥唇が乾燥して粘稠な分泌物が口の中にたまり、呼吸のときにゴロゴロという音がする。
- ⑦手足が冷たくなり皮膚が蒼白状態になる。
- ⑧身体の下になった部分が暗赤色になることがある。
- ⑨尿量が減少して、時にはまったく出なくなる。
- ⑩呼吸は不規則になり、時には15秒くらい止まることもある。

(2) 実際に死が訪れたときの徴候

- ①呼吸が完全に止まる。胸や顎の動きがなくなる。
- ②心臓の動きが止まり、脈拍が触れなくなる。
- ③揺り動かしても、大声で呼んでもまったく反応がない。
- ④眼球が固定されて動かない。まぶたは開いていることも閉じていることもある。
- ⑤尿や便の失禁が見られることもある。
- ⑥手足は末梢の方から徐々に暗紫色に変わっていく。

出典/小笠原一夫：ホスピス・在宅ケア，3(1)，p.12. より改変。

る。事実を受け止めていくまでの期間は、患者の気持ちを聞き続けるといった姿勢が必要である。また医師から受けた説明が、十分に理解できているかについて確認したり、補足の説明をすることもある。必要であれば、再度医師と患者との話し合いの場を設けるといった支援を行っていく。

悪い情報を伝えられた患者は、周囲の人との温かなコミュニケーションを必要とすることが多い。言語的なコミュニケーションだけでなく、非言語的なコミュニケーションも重要であり、「何かをする」ことだけでなく、「そばにいる」という姿勢でかかわる必要がある。

患者は徐々に真実を受け止められるようになると、今後の療養をどのようにしていくかについて意思決定する必要がある。多くの選択肢があるなかで、最もよい選択を自己決定していくことには困難を伴う。自らの意思決定が困難な場合には、何が阻害要因になっているかをアセスメントすることも看護の重要な役割であり、納得のできる自己決定を支援することが重要である。

A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer

K. Muro^{1*}, T. Hamaguchi¹, A. Ohtsu², N. Boku², K. Chin³, I. Hyodo⁴, H. Fujita⁵, W. Takiyama⁶ & T. Ohtsu⁷

¹Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo; ²Division of Gastrointestinal Oncology/Digestive Endoscopy, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa; ³Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Tokyo; ⁴Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center Hospital, Matsuyama; ⁵Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume; ⁶Department of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima; ⁷Aventis Pharma Ltd, Tokyo, Japan

Received 22 December 2003; revised 8 February 2004; accepted 17 February 2004

Background: To evaluate the activity and toxicity of docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer.

Patients and methods: Eligible patients had histologically confirmed carcinoma of the esophagus with measurable metastatic sites according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Patients were either chemotherapy-naïve or previously treated with one regimen of chemotherapy. Docetaxel 70 mg/m² was administered intravenously over 1–2 h, every 21 days.

Results: Of 52 patients enrolled in this study, three were excluded because they did not receive docetaxel due to worsening condition after enrollment. Thirty-six patients had received prior platinum-based chemotherapy. The majority of patients (94%) had squamous cell carcinoma. Ten of 49 evaluable patients [20%; 95% confidence interval (CI) 10–34%] showed a partial response. Of the 10 partial responses, six patients had received prior platinum-based chemotherapy. Grade 3 or 4 neutropenia was noted in 43 of 49 patients (88%), and nine of 49 patients (18%) developed febrile neutropenia. Twenty-eight of 49 patients (57%) required lenograstim. Grade 3 anorexia and fatigue occurred in nine (18%) and six (12%) patients, respectively. Median survival time was 8.1 months (95% CI 6.6–11.3) and the 1-year survival rate was 35% (95% CI 21–48%).

Conclusions: Docetaxel as a single agent is effective in esophageal cancer, but careful management of neutropenia is needed.

Key words: docetaxel, esophageal cancer, phase II study, RECIST, single agent

Introduction

In the USA, 13 200 new cases of esophageal cancer were diagnosed in 2001, and >90% of patients (12 500) died of their disease, comprising 2% of all cancer deaths [1]. The incidence of esophageal cancer is on the rise, with more cases of adenocarcinoma of the esophagus being reported as compared with squamous cell carcinoma. This phenomenon is a common trend in most Western countries [2]. In Japan, 9991 patients died of esophageal cancer in 1999, accounting for 3.4% of Japanese cancer deaths, which was the sixth leading cause of death in Japanese males. However, in contrast to the West, squamous cell carcinoma is still the most common histological type of esophageal cancer in Japan [3].

Surgery alone as the standard treatment in the management of locally advanced esophageal cancer shows a poor prognosis, with 5-year survival rates of 5–30% [4]. The prognosis is extremely poor, despite treatments with curative intent, because esophageal cancer spreads very quickly to adjacent structures such as the

aorta, the trachea and the left main bronchus, and frequently results in lymph node metastases. Therefore, there is a high incidence of residual tumor or recurrence after potentially curative local therapy.

Non-surgical therapies for esophageal cancer include cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, vindesine [5, 6], paclitaxel [7, 8] and vinorelbine [9]. The combination of cisplatin and continuous-infusion 5-FU is regarded as the standard regimen for both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus, with a 25–35% response rate in metastatic disease. However, complete responses are rare, median duration of response is generally short, median survival is only 6–10 months [5, 10–12] and toxicity of cisplatin-based chemotherapy is often substantial. New combination regimens such as paclitaxel–cisplatin–5-FU [8, 13] and irinotecan–cisplatin [14] have not shown improvement in terms of response and survival compared with cisplatin plus 5-FU. A 5-year survival rate of 27% has been reported with chemoradiotherapy [15]. New agents and therapeutic strategies for esophageal cancer are needed urgently.

Docetaxel has shown extensive cytotoxic activity in animal models, as well as antitumor activity against various common cancers in clinical studies [16]. Clinical trials of single-agent

*Correspondence to: Dr K. Muro, Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511; Fax: +81-3-3542-3815; E-mail: kmuro@ncc.go.jp

docetaxel have been reported in patients with esophageal cancer [17, 18]; however, these single-agent trials had small sample sizes and the results remain controversial. The present phase II clinical trial investigates the clinical activity and tolerability of docetaxel as a single agent in Japanese patients with metastatic esophageal cancer. The dose of docetaxel used, 70 mg/m² every 3 weeks, was based on the results of a previous Japanese study [19].

Patients and methods

Inclusion criteria

Each patient was required to meet the following eligibility criteria: histologically proven esophageal cancer; measurable metastatic lesions assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [20]; no more than one prior chemotherapy regimen; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2; age 20–74 years; adequate baseline bone marrow function (hemoglobin level ≥ 9 g/dl, white blood cell count ≥ 4000 /mm³ and $\leq 10\,000$ /mm³, neutrophil count ≥ 2000 /mm³ and platelet count $\geq 100\,000$ /mm³); adequate hepatic function (total bilirubin level ≤ 1.5 mg/dl, and aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase levels $\leq 2.5\times$ the upper limit of normal); adequate renal function (serum creatinine level ≤ 1.5 mg/dl); adequate respiratory and cardiac function (PaO₂ ≥ 60 mmHg, normal ECG); a life expectancy of at least 2 months; and written informed consent.

Exclusion criteria

Exclusion criteria included: active infection; serious complications (severe heart disease, pulmonary fibrosis, interstitial pneumonitis and tendency to bleeding); neuropathy grade ≥ 2 by National Cancer Institute–common toxicity criteria (NCI–CTC) version 2.0 [21]; edema grade ≥ 2 (NCI–CTC); active concomitant malignancy; symptomatic metastases of the central nervous system; pleural or pericardial effusion or ascites that required drainage; history of drug hypersensitivity; pregnant and lactating females; females of childbearing age, unless using effective contraception; concurrent treatment with corticosteroids; and other serious medical conditions.

Before being enrolled in the study, all patients underwent a physical examination and a complete blood cell count with differential serum chemistry analysis, arterial blood sampling, chest X-ray, ECG and computed tomography scan of the abdomen and other target sites.

Treatment plan

Docetaxel 70 mg/m² (Taxotere; Aventis Pharma Ltd, Tokyo, Japan) was infused over 1–2 h. Treatment was repeated every 3 weeks and continued unless there was evidence of disease progression or unacceptable toxicity.

The dose of docetaxel was adjusted according to hematological and other toxicities observed in the previous course. Docetaxel 70 mg/m² was reduced to 60 mg/m², if one of the following occurred: grade 4 neutropenia lasting for 5 days or longer; grade 3 neutropenia with fever with a requirement for intravenous antibiotics lasting for ≥ 3 days; grade 3 thrombocytopenia lasting ≥ 5 days; grade 3 thrombocytopenia with bleeding that required platelet transfusion; and grade 3 non-hematological toxicity other than nausea/vomiting, anorexia, fatigue or hypersensitivity. Lenograstim (Neutrogin; Chugai Pharmaceuticals Co., Ltd, Tokyo, Japan) was administered subcutaneously when grade 4 neutropenia or grade 3 neutropenia with fever occurred. If one of the above toxicities occurred at a dose of 60 mg/m², docetaxel was discontinued.

No routine premedication for hypersensitivity reactions was given and there was no routine prophylactic administration of antiemetics or granulocyte colony-stimulating factors. When hypersensitivity reactions occurred, docetaxel administration was stopped immediately, and corticosteroids and

antihistamines were given. Patients who experienced hypersensitivity reactions were pretreated with these drugs in subsequent courses. Patients who experienced edema or nausea/vomiting were allowed prophylactic administration of corticosteroids or antiemetics, respectively, in subsequent courses.

Criteria for response

Standard clinical measurements and radiological examination were used to assess tumor response according to RECIST. Furthermore, we also used the World Health Organization (WHO) response criteria [22] and a modified criteria of the Japanese Society for Esophageal Diseases [23]. A complete response required disappearance of all evidence of tumor for at least 4 weeks; endoscopic confirmation of no cancer cells was required for patients with primary tumor. A partial response was defined as a $>50\%$ reduction in the sum of the longest perpendicular diameters of indicator lesions in WHO criteria, and as a $>30\%$ reduction in the sum of the longest diameters of target lesions by RECIST, for a period of at least 4 weeks. Patients were assessed for response every 3 weeks. An independent review committee confirmed the observed responses by radiological and endoscopic examinations.

Statistical methods

The number of patients to be enrolled was planned using a modified multi-stage Fleming design [24] based on an expected docetaxel response rate of 15% and a non-response rate of 5%, with α error of 0.05 (one-tailed) and β error of 0.2. The required number of patients was 44. An interim analysis was planned when 20–24 patients were enrolled. If none of the first 20–24 patients had a partial or complete response, the trial was to be stopped. If a major objective response was confirmed in any of the first 20–24 patients studied, accrual was to be continued to a total of 44.

Overall survival was measured from the start of the treatment to the date of death or the last confirmed date of survival. The Kaplan–Meier method was used to estimate the overall survival curves. Survival time was censored at the last confirmation date if the patients were alive.

Results

Patient characteristics

Of the 52 patients enrolled in the study from 14 hospitals in Japan between May 2000 and February 2002, the majority were male. Three patients never received docetaxel due to worsening condition after enrollment, and were excluded from the analysis. Thus, 49 patients with metastatic esophageal cancer were evaluable for both the response and toxicity analyses. Patient baseline characteristics are listed in Table 1. The most common histological type seen was squamous cell carcinoma (94%), with lymph nodes (61%) as the main target site of metastases. Ninety per cent of the patients had undergone at least one prior anticancer treatment modality (surgery, chemotherapy, radiotherapy and/or chemoradiotherapy). Prior chemotherapeutic regimens were mostly comprised of 5-FU and platinum combinations.

Response and survival

Response results are summarized in Table 2. There were no complete responses and response rates by both RECIST and WHO criteria were comparable. Ten of the 49 evaluable patients [20%; 95% confidence interval (CI) 10–34%] achieved partial responses using RECIST and 12 (24%; 95% CI 13–39%) partial responses by the WHO criteria. Of the 10 partial responses by RECIST,

Table 1. Baseline patient characteristics (n = 49)

Parameter	n (%)
Age (years)	
Median	64
Range	46–73
Sex	
Male	46 (94)
Female	3 (6)
ECOG performance status	
0	28 (57)
1	21 (43)
Histological type	
Squamous cell carcinoma	46 (94)
Adenocarcinoma	1 (2)
Others	2 (4)
Prior treatment status	
Esophagectomy	25 (51)
Chemotherapy	38 (78)
Chemotherapy for metastatic disease	32 (65)
Postoperative adjuvant chemotherapy	6 (12)
Radiotherapy	23 (47)
Chemoradiotherapy	15 (31)
None	5 (10)
Prior chemotherapy regimen	
5-Fluorouracil + cisplatin	25 (51)
5-Fluorouracil + nedaplatin	11 (22)
Others	2 (4)
None	11 (22)
Target site of metastasis	
Lymph nodes	30 (61)
Lung	16 (33)
Liver	11 (22)
Others	6 (12)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

six patients (60%) had prior history of platinum-based treatment. The response rates in patients with prior chemotherapy and with no prior chemotherapy were 16% (six of 38) and 36% (four of 11), respectively. The response rates in target sites of metastases by RECIST were 25% (four of 16) in lung, 18% (two of 11) in liver and 20% (six of 30) in lymph nodes. The duration of response ranged from 1.5 to 14.7 months and the median duration of response was 4.7 months by RECIST. Stable disease and progressive disease were each observed in 19 patients (39%). The survival of 49 evaluable patients is shown in Figure 1. With a median follow-up duration of 7.8 months, the median survival time was 8.1 months (95% CI 6.6–11.3) and the 1-year survival rate was 35% (95% CI 21–48%).

Table 2. Response in assessable patients (n = 49)

Type of response	Responders [n (%)]	
	RECIST	WHO
Complete response	0	0
Partial response	10 (20)	12 (24)
Stable disease	19 (39)	15 (31)
Progressive disease	19 (39)	21 (43)
Not evaluated	1 (2)	1 (2)

RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WHO, World Health Organization.

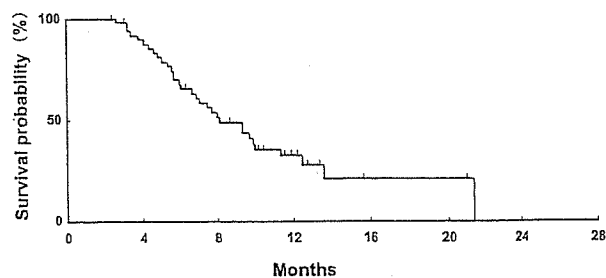


Figure 1. Overall survival for all 49 patients eligible for the study.

Toxicity

Docetaxel was generally well tolerated. Hematological and non-hematological toxicities are summarized in Table 3. The most common and severe, but reversible, toxicity of docetaxel on this schedule was neutropenia. Leucocytopenia (grade 3 and 4) and neutropenia (grade 3 and 4) occurred in 36 (73%) and 43 (88%) patients, respectively. Grade 4 leukopenia and grade 4 neutropenia occurred in 12 (24%) and 36 (73%) patients, respectively. Nine patients (18%) developed febrile neutropenia. Dose reductions occurred in 18 of 49 patients (37%) and 53 of 171 courses (31%). The relative dose intensity was 0.893. Lenograstim was given to 28 of 49 patients (57%) and in 99 of entire 171 courses (58%). The median time to the nadir of the neutropenia was 9 days. The median time from the nadir to recovery ($\geq 2000/\text{mm}^3$) was 6 days when using lenograstim, as compared with 10 days without lenograstim. Anemia and thrombocytopenia were infrequent and mild.

The non-hematological toxicities were generally mild. Anorexia and fatigue were the most common non-hematological toxicities. Grade 3 anorexia and fatigue occurred in nine (18%) and six (12%) patients, respectively.

Discussion

The present investigation was undertaken to assess the activity and tolerability of docetaxel, administered once every 3 weeks at a dose of 70 mg/m², in metastatic esophageal cancer. Single-agent docetaxel in this group of patients demonstrated a response rate of

Table 3. Toxicity in assessable patients

	NCI-CTC grade [n (%)]				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade ≥3
Hematological toxicity					
Neutropenia	2 (4)	4 (8)	7 (14)	36 (73)	43 (88)
Febrile neutropenia	–	–	8 (16)	1 (2)	9 (18)
Leukopenia	0 (0)	13 (27)	24 (49)	12 (24)	36 (73)
Anemia	8 (16)	19 (39)	3 (6)	3 (6)	6 (12)
Thrombocytopenia	11 (23)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	2 (4)
Non-hematological toxicity					
Anorexia	22 (45)	5 (10)	9 (18)	0 (0)	9 (18)
Fatigue	26 (53)	12 (24)	6 (12)	0 (0)	6 (12)
Diarrhea	15 (31)	2 (4)	3 (6)	0 (0)	3 (6)
Nausea	14 (29)	2 (4)	2 (4)	–	2 (4)
Vomiting	6 (12)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

20–24%, with stable disease observed in 31–39% of patients using the RECIST and WHO criteria. Neutropenia was the most common adverse event, but was well managed with lenograstim.

The response rate of 36% observed in chemotherapy-naïve patients (albeit only 11 patients) is comparable to responses obtained with cisplatin plus 5-FU, the standard treatment in patients with metastatic esophageal cancer. In our study, the response rate of 16% in patients with prior chemotherapy was moderate. Single-agent docetaxel 75–100 mg/m² in second-line treatment of esophageal cancer has demonstrated overall response rates of 18–28% [17, 18]. Whereas the phase II trial in France of docetaxel at 100 mg/m² every 3 weeks as a second-line chemotherapy showed that docetaxel is an effective treatment for metastatic esophageal cancer in pretreated patients, with an overall response rate of 28% [17], the phase II trial in the USA reported that docetaxel at a dose of 75 mg/m² every 3 weeks was ineffective in pretreated patients with adenocarcinoma of the esophagus [18]. However, these single-agent docetaxel trials were limited by their small sample size ($n < 25$). Most of the patients in the current study had squamous cell carcinoma, whereas, all the patients in other studies had adenocarcinoma [18, 25].

Docetaxel was fairly well tolerated. There were no treatment-related deaths. Grade 3 and 4 neutropenia, which was the most common and severe toxicity, was observed in a majority of the patients, but only one-fifth developed febrile neutropenia. Thirty-seven per cent of patients required dose reductions of docetaxel and 57% were given lenograstim for neutropenia. The median time from the nadir to recovery of neutropenia was reduced to 6 days by using lenograstim, as compared with 10 days without lenograstim.

The present investigation assessed docetaxel at a dose of 70 mg/m². A previous Japanese phase I trial of docetaxel determined the maximum-tolerated dose to be 70–90 mg/m², with neutropenia as the dose-limiting toxicity [26]. Therefore, the

recommended dose of docetaxel for phase II trials in Japan is 60 mg/m² every 3 weeks, which is lower than the standard dose of 75–100 mg/m² used in Western countries. This difference is based on different criteria for dose-limiting toxicities in clinical phase I trials [27], and not to racial differences in docetaxel pharmacokinetics [28]. The tolerability of docetaxel at a dose of 70 mg/m² in Japanese population was confirmed by a phase II dose-escalation study in ovarian cancer [19], and consequently the present study was performed at that dose.

The results of this study suggest that single-agent docetaxel 70 mg/m² every 3 weeks in metastatic esophageal cancer is an effective feasible schedule under careful management of neutropenia. Future studies of docetaxel alone or in combination in locally advanced esophageal cancer are warranted.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from Aventis Pharma Ltd.

References

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. Cancer Statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15–36.
- Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 2–8.
- Foundation for Promotion of Cancer Research. Cancer Statistics in Japan Editorial Board. Tokyo, Japan: National Cancer Center 2001.
- National Cancer Institute. Esophageal Cancer Treatment (PDQ®): Treatment Information for Health Professionals. [On-line]. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/esophageal/healthprofessional/> (2 April 2004, date last accessed).
- Enzinger PC, Ilson DH, Kelse DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 12–20.
- Siewert JR, Stein HJ, Sendler A et al. Esophageal cancer: clinical management. In Kelsen DP, Daly JM, Kern SE et al. (eds): *Gastrointestinal*