

特集◇がん化学療法の新しい潮流 (2)

■ がん化学療法の実際 — EBM を中心に

小児がん

牧本 敦 国立がんセンター中央病院小児科

Key words : 小児がん, 肉腫, 集学的治療

はじめに

小児の悪性腫瘍（以下、小児がん）は、15歳以下の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占め、かつ、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は18,000～19,000人/年（平成11～14年度の集計）、有病率は約1,000人に1人の概算となり、悪性疾患の中でもまれなものといえる。また、ひとくちに小児がんといっても、大きく造血器腫瘍と固形腫瘍に分類され、かつ組織学的分類ではさらに細分化されるため、それぞれの疾患発生数は年間数十から数百に留まる。体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面（上皮）から発生する成人の「癌」と違い、抗がん剤を用いた化学療法に高感受性である。ところが、これらの抗がん剤を単剤で使用すると、当初は効果を認めるものの、いずれ再発し、疾患を治癒させるに至らない。このため、小児がんに対する薬物治療開発は、併用療法を基本として行われてきた。さらに、特に固形腫瘍では、たとえ転移例であっても治癒を目指すことが基本だと考えられており、手術や放射線を併用した「集学的治療」という名の強力な治療を行う傾向にあるため、他の悪性腫瘍分野とはリスク・ベネフィットバランスの取り方も大きく異なる。

I. 小児がん治療に用いられる薬剤

現在、小児がん治療に使用する薬剤は、1970～1980年代に臨床応用されるようになった薬剤であり、逆にその当時から用いられる薬剤と現在使用の薬剤はほとんど変わっていない。アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼII阻害剤であるポドフィロトキシン、白金製剤、代謝拮抗薬、微小管に作用するビンカアルカロイドなど、疾患ごとに標準治療として用いられる薬剤の一覧を表1に示す。小児がん治療にはさまざまな併用療法レジメンがあるため、多くの薬剤が存在するかのよう思うが、成人の悪性腫瘍で用いられているものに比して、その数は非常に限られている。しかしながら小児がんは化学療法感受性が良いため、そのような古典的薬剤でも数種の薬剤を併用することで成人の悪性腫瘍では達成困難なほど良好な治癒率が得られていること、小児がん症例の少なさと社会的弱者であるという倫理的問題、外科切除中心の治療戦略からの脱却が遅れ小児腫瘍内科医が治療開発へ貢献できなかった事実、などにより、試験性の高い治療が行いにくい状況にあり、治療開発の進捗が遅かった。

さらに、表1に示す薬剤は、1990年代には日本国内でも標準的薬剤と見なされながら、小児

表1 主な小児悪性固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

	ビンカアルカロイド	アルキル化剤		抗生物質		白金製剤		トポイソメラーゼII阻害剤
	ビンクリスチン	シクロホスファミド	イホスファミド	アドリアマイシン	アクチノマイシンD	シスプラチン	カルボプラチン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○	◎	◎		◎		○
Wilms腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫 ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第一選択薬として教科書に記載 ○：第二選択薬として日常的に使用

*：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの

□：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

がんに対しては保険適応外医薬品となっていたことがもう一つの問題点として挙げられる。これらの古典的薬剤は古くて新しい薬剤であり、通常の薬剤で行われる市販後調査がなされていないため、国内には小児での精度の高い安全性情報は存在しない。2005年の厚生労働省に抗がん剤併用療法検討委員会の活動によって、これらの標準治療薬が保険診療の範囲内で使用できるようになった¹⁾。また、現在、国内の中心となる小児がん治療施設の関連専門医が協力して、疾患ごとに標準治療の実行可能性を検討する内容の試験を計画・実施しており、近く日本人患者における副作用や生存割合などの情報を得ることができるようになると思われる²⁾。

米国小児がん多施設共同研究グループであるChildren Oncology Group (COG) で行った臨床試験に参加した患者さんの年代・疾患ごとの生存割合では、これは疫学研究で得られたものではないため実地臨床として試験に参加しないで行われた患者は含まないが、米国の小児がん症例の80%以上がCOGの試験の登録患者であることから、全国統計に近いものといえる。長期

生存割合の試験で得られた推定値は徐々に上昇はしているものの、1980年代後半からは大きな改善はなく、新規薬剤の開発が望まれる。

わが国の小児がん領域における新規薬剤の臨床導入は、治験の制度上困難であり、小児腫瘍内科医が携わることが少なかった。しかし2002年の薬事法改正によって医師主導の治験が可能になった。今後、小児腫瘍内科医は薬剤承認の責任の一端も負いつつ、積極的に新規薬剤の臨床試験を行っていく必要がある。その最初の試みとして、1990年代に成人の悪性腫瘍で標準薬となっている塩酸イリノテカンの有効性検討が医師主導治験として進められている³⁾。

一方、米国ではすでに10年近く前から多施設で効率的に早期試験を行う基盤整備が整っており、薬剤開発土壌に大きな違いがある。完全合成の白金製剤であるオキサリプラチンや代謝阻害薬の一つゲムシタビンなどのいわゆる抗がん剤やゲフィチニブやイマチニブなどの腫瘍細胞特異的な殺細胞効果を持つ薬剤など、さまざまな薬剤が開発されつつある。米国で有効と確認された薬剤が日本で使用できるようにするため

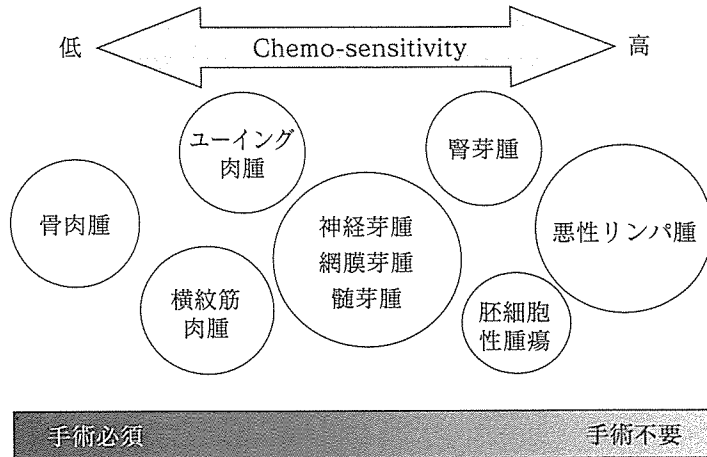


図 1 小児悪性固形腫瘍の化学療法感受性
 小児固形腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治癒させることはできない。

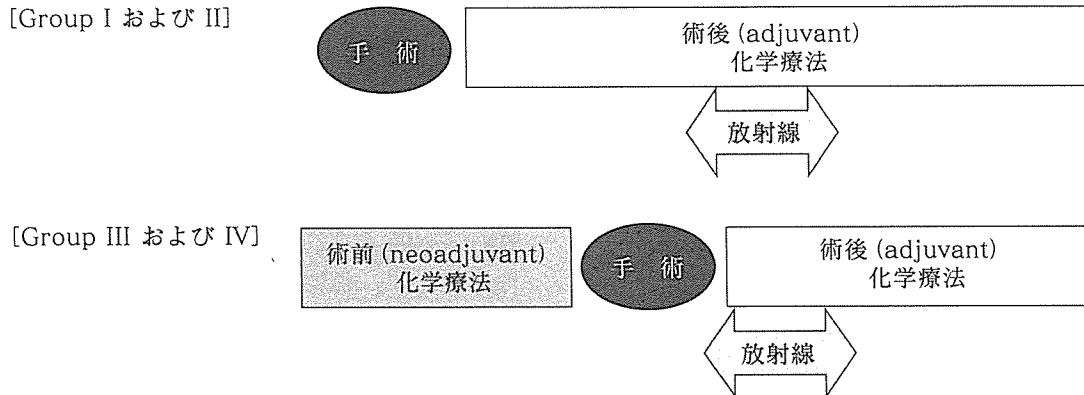


図 2 横紋筋肉腫の術後グループ分類と治療方針
 同一疾患において adjuvant と neoadjuvant のレジメンを変えることは例外的であるため、同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、と考えたほうが理解しやすい。横紋筋肉腫では、術後グループ分類によって自ずと治療方針が決定し、それぞれの試験治療の評価対象集団が規定される。

には、臨床試験による治療開発における小児腫瘍内科医の責任は大きい。

II. 小児固形腫瘍に対する薬物療法

小児固形腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治癒させることはできない (図 1)。治療開発の歴史をたどると、化学療法の位置づけとして次の二通りに区別される。まず、根治療法の手術が存在し、完全切除症例においても局所また

は遠隔の再発が観察されることから、術後化学療法 (adjuvant 化学療法) が発達した。次いで、一期的に切除できない腫瘍や遠隔転移のある腫瘍に対して、手術を行う前に化学療法を行って完全摘出をしやすいとする、または寛解へ持ち込む、という目的で、術前化学療法 (neoadjuvant 化学療法) が発達した。小児がん領域では、同一疾患において adjuvant と neoadjuvant のレジメンを変えることは例外的であるため、単に同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、という考えのほうが理

表2 小児悪性固形腫瘍に対する代表的な薬物療法レジメン

	レジメン名	使用薬剤	推奨治療期間 or コース数	文献
神経芽腫	New A1	VCR 1.5 mg/m ² (第1日) THP 40 mg/m ² (第1日) CDDP 90 mg/m ² over 120時間 (第1~5日) CPA 1,200 mg/m ² (第1日)	6コース	16)
RMS	VAC	VCR 1.5 mg/m ² iv (第1日) CPA 2,200 mg/m ² div (第1日) Act-D 0.015 mg/kg を緩徐に静注 (第1~5日)	42週間	7)
ESFT	VDC	VCR 1.5 mg/m ² iv (第1日) CPA 2,200 mg/m ² div (第1日) DOX 75 mg/m ² over 48時間 (第1~2日)	5コース, その後 DOXを除き 全52週間	10)
Wilms腫瘍	EE-4A	Act-D 0.045 mg/kg (体重30kg未満) または1.35 mg/m ² (体重30kg以上) 静注 (最大1回投与量2.3mg) を3週ごとに投与。 VCR 0.05 mg/kg (体重30kg未満) または1.5 mg/m ² (体重30kg以上) 静注 週1回投与を併用。	24週間	1)
肝芽腫	PLADO	CDDP 80 mg/m ² over 24時間 DOX 60 mg/m ² over 48時間	6コース	11)
網膜芽腫	VEC	ETP 5 mg/kg [3歳未満] (第1~2日) CBDCA 18.6 mg/kg [3歳未満] (第1日) VCR 0.05 mg/kg [3歳未満] (第1日)	6コース	17)

RMS: 横紋筋肉腫 ESFT: ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
Act-D: アクチノマイシンD CBDCA: カルボプラチン CDDP: シスプラチン
CPA: シクロホスファミド DOX: ドキソルビシン ETP: エトポシド
THP: ピラルビシン VCR: ビンクリスチン

解しやすい (図2)。

まず一期手術を行ってから adjuvant 化学療法で治療を行うがん種の代表として腎芽腫が挙げられる。腎芽腫の治療開発は全体として治療軽減の方向にあるため、治療前における正確なステージ分類が求められ、この意味で一期手術の重要性が高い⁴⁾⁵⁾。神経芽腫と腎芽腫はともに1歳未満に好発年齢を持ち、発生部位も類似することから、過去には同様の adjuvant 戦略が取られたが⁶⁾、1980年代に白金製剤が開発されるとともに、特に神経芽腫において neoadjuvant 化学療法が重視されるようになってきた⁷⁾⁸⁾。横紋筋肉腫も adjuvant 化学療法を基本とする腫瘍であるが、身体のあらゆる部位から発生し得る腫瘍のため、部位によっても手術の切除可能性が異なる。このため、疾患特異的

な治療戦略を単純に論じることはできないが、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)では、初回手術の切除度合に基づく「術後グループ分類」を提唱し、これに基づいた治療戦略決定を行っている⁹⁾¹⁰⁾。骨肉腫、ユーイング肉腫に至っては、手術が基本的な治療法であったために、当初は adjuvant 化学療法が基本であったが¹¹⁾、抗がん剤の併用による生存延長効果が示され、次いで切除可能性や患肢温存の可能性が高める目的で neoadjuvant 化学療法を先行させても長期生存率が劣らないことが明らかとなり、この治療戦略を選択することが多くなっている¹²⁾¹³⁾。部位は異なる肝芽腫なども50%以上が一期手術による切除不能例であるが、neoadjuvant 化学療法により90%以上の例で完全切除が可能となるため、同様の治療戦

表 3 小児急性リンパ性白血病に対する併用療法

治療のフェーズ	主に使用される薬剤
寛解導入療法	副腎皮質ステロイド, ビンクリスチン, L-アスパラギナーゼ
地固め療法	シクロホスファミド, シタラビン, 6-メルカプトプリン
維持療法	6-メルカプトプリン, メトトレキサート

高リスク群に対しては、寛解導入療法としてアントラサイクリン系薬剤も使用される。

略を選択する¹⁴⁾¹⁵⁾。

代表的な小児固形腫瘍に用いられるレジメンについて表2にまとめた。通常は3週間を1コースとして同じレジメンを繰り返すが、有望な薬剤が多数存在する場合に2種類のレジメンを交互に繰り返すこともある。また、ビンクリスチンの神経毒性やドキソルビシンの蓄積毒性などのため、治療後半に一部薬剤を省略して行うなどの細かな工夫がされているのが通常であり、表2の記載はあくまでレジメンの紹介であることに留意されたい。

小児固形腫瘍のほとんどは放射線感受性も高いため、放射線治療も重要な治療モダリティの一つである。神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫などは、手術不能例であっても、適切な放射線治療を行うことで長期の局所コントロールを得ることが可能となる場合が多く、外科手術侵襲とのバランスを考慮して局所コントロールの戦略が決定されることが多い¹⁸⁾。また、成人の上皮性悪性腫瘍と異なり、腎芽腫の肺転移に対して行われる全肺照射など、転移巣に対する放射線照射も積極的に行われる傾向にある¹⁹⁾²⁰⁾。

III. 小児造血器腫瘍に対する薬物療法

一方、小児白血病や悪性リンパ腫など、造血器腫瘍に対しては、特殊な場合を除いて手術や放射線療法を使用することはない。造血器腫瘍に対する標準的な化学療法は、国や臨床研究グループによる治療開発の歴史の違いから、多少のバリエーションがあるが、一般的に使用される薬剤とその治療戦略は決まっている。さらに、抗がん剤の特殊な使用法として、造血幹細胞移

植の前処置として用いる大量化学療法（メルファランなど）や、中枢神経白血病に対する髄腔内注射（メトトレキサートなど）など、用量や用法に多くのバリエーションがある。抗がん剤による小児がんの治療は、これらの治療法を熟知した専門家によってのみ、適正に使用され得るものであることに留意されたい。

小児急性リンパ性白血病（ALL）は、人類が初めて克服を可能とした悪性腫瘍である。この治療開発は、Farberらによる葉酸代謝拮抗剤の開発に始まり²¹⁾、現在は表3のような薬剤の組み合わせが用いられている²²⁾。発症時には、骨髄内の大部分を白血病細胞が占めるような状態のため、骨髄毒性が少なく、かつ、リンパ球毒性が強力なステロイド剤、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼを中心に寛解導入療法を行って正常細胞の回復を図った後、シクロホスファミド、シタラビンなどの骨髄毒性の強い薬剤を用いて、さらに深い寛解へ持ち込む。その後は、経口の6-メルカプトプリン、メトトレキサートを用いた維持療法を3年間継続する。また、中枢神経白血病の予防目的でメトトレキサートを中心とした抗がん剤の髄腔内注射を併用する。明らかな中枢神経浸潤に対しては、脳脊髄への放射線治療を行うことが主流である。ALLは長年の治療データの蓄積によって、発症時の年齢と白血球数、および白血病細胞の持つ特異的な遺伝子異常の有無などによって、治療前にその再発リスクを予測するモデルが確立している²³⁾。高リスク白血病に対しては、この基本的な治療スキームの維持療法早期に再寛解導入療法、再強化療法を1~2回行うような治療強化が行われ、一定の成果を上げている²⁴⁾²⁵⁾。

同じリンパ系腫瘍である悪性リンパ腫は、そのサブタイプによって治療方針が異なる。小児の場合、95%以上の例がいわゆる aggressive lymphoma であり、化学療法は必須である。リンパ芽球性リンパ腫に対しては、ALL とほぼ同じ化学療法を行う^{26)~28)}。びまん性大細胞性リンパ腫およびバーキットリンパ腫に対しては、シクロホスファミド、メトトレキサート、シタラビンを含む強力な化学療法を4~6コース行う²⁹⁾³⁰⁾。退形成性大細胞性リンパ腫も同様の治療を行って効果を上げているが、若年者はALK陽性の予後が良いタイプが多いため、次第に治療軽減の方向にある³¹⁾³²⁾。

急性骨髄性白血病の治療成績は、世界的にみてもそれほど満足できるものではなく、治療戦略として成人のそれと変わるところはない。シタラビン、アントラサイクリン系薬剤、エトポシドを基軸にした化学療法を通常5~6コース行う^{33)~35)}。また、FAB分類のM0、M4~7、寛解導入不良、特定の染色体異常などの例については、第1寛解期でも積極的に同種骨髄移植を考慮する場合がある。

IV. 大量化学療法と造血幹細胞移植

薬物療法に対する高感度腫瘍の代表である小児がんに対しては、早くから自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が注目され、造血器腫瘍および固形腫瘍に対する医療実践として応用されてきた。造血器腫瘍に関しては1980年代の後半から経験が蓄積され、化学療法との比較試験も行われたが結果的には生存利益が顕著ではなかったため^{36)~39)}、現在では再発および不応性の悪性リンパ腫に対する治療オプションにすぎない⁴⁰⁾。固形腫瘍に関しては、比較試験での優越性が証明されているのは神経芽腫のみであるが⁴¹⁾、ほとんどすべてのがん種に対して報告があり、限られた難治性症例に対して有効性を示唆するデータも多い^{42)~45)}。

一方、同種造血幹細胞移植は、近年、免疫療法としての位置付けが定まりつつあり、純粋な意味での薬物療法とはいえないが、特に造血器

腫瘍の再発例の救済のためには、依然、特効薬的な位置付けである。雑多な疾患を対象とし、かつ移植ソースやHLAの一致度といったドナー側の要因によって効果やリスクが変化することから、臨床試験による評価が極めて困難な治療モダリティである。この分野でも臨床試験に基づく治療開発の重要性が叫ばれており、国内でもいくつかの試みがなされている。

V. 再発小児がんの治療

小児がんの治療開発は治癒を目指して行われるため、初回治療を徹底的に改善することが最優先とされる。そのため、再発したときに「次の一手がない」疾患も少なくなかった。しかし、単剤療法、多剤併用療法の開発基盤が欧米で整うにしたがって、「セカンドライン」として使用され得る化学療法の開発も行われるようになっている。

セカンドライン薬剤の開発は、再発腫瘍を対象とし、多くのがん種に共通した再発レジメンとして開発される。造血器腫瘍においては、特に小児急性リンパ性白血病において、成人とは独立した開発が行われた薬剤が複数ある。例えば、L-アスパラギナーゼに過敏性反応をきたすALL患者に対して開発されたPEG-アスパラガーゼ⁴⁶⁾、思春期・若年成人に多いT細胞性ALLの特効薬的位置付けとなっているネララビン⁴⁷⁾、小児ALLに対して単剤でも30%の有効率を示すクロファラビン⁴⁸⁾などである。これらの薬剤はすでに米国医薬食品局(FDA)の承認を受けており、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議でもわが国への導入の妥当性が検討された⁴⁹⁾。固形腫瘍に対する現在の標準的セカンドラインは、シクロホスファミドとトポテカンの2剤併用療法であり、すでに横紋筋肉腫や神経芽腫では初回治療導入が多施設共同後期試験で検討されつつある⁵⁰⁾。また現在開発をほぼ終了しているものの一つにICE療法がある。これはイホスファミド・エトポシド併用療法を基本治療として、カルボプラチンというシスプラチンの腎毒性を軽減した白金製剤を3剤目とし

てさらに併用を試みたレジメンである。カルボプラチンは単剤での有効性検討の頃から、腎機能に合わせた用量設定 (Area under curve : AUCによる投与量設定) が検討されており、初回治療で長い間化学療法を行った患者で腎機能が低下している場合にも用いることができる。実際の開発は固定されたIE用量に対してカルボプラチンのAUCを大きくしていく増量試験として行われている⁵¹⁾。

このように、併用療法の開発も単剤治療と同様に、毒性出現の有無を指標に投与量を決定するdose-finding study (第I相試験)、次に決定した用量を用いて有効性と安全性を検討するsafety and efficacy study (第II相試験) を順に行っていく。過去には国内でも医師の経験を生かし、個々の施設、個々の医師で投与量のさじ加減を決定して、根拠が乏しい中、患者に直接投与することが行われることもあった。さらに、このような治療を個々の患者さんに合わせたテイラーメイド治療と謳うことで、正当化する向きもあった。医師の治療経験が、より重要な情報として治療開発 (特に第I相試験) に取り入れられることもあり、開発効率の向上やより適切な用量を決定するための有効な手段とも考えられ、「治療経験」は現代においても非常に重要ではある。しかし、小児腫瘍内科医はあくまで、第I相試験、第II相試験での客観的な安全性・有効性情報を重視すべきであり、治療計画や投与量変更の根拠をこれらに求めることが必須である。

おわりに

これらの抗がん剤併用療法と適切な局所療法を併用し、至適な集学的治療を行った場合には、固形腫瘍と造血器腫瘍を合わせて、米国では小児がん患者の75%以上が長期生存を獲得するといわれている。しかしながら、長期生存を前提とした強力な多剤併用化学療法を行うが故に、がん種を問わず重篤な有害事象が必発といってもよい頻度で発生しており、かつ、二次がんや重篤な晩期障害も無視できないため、経

験の浅い医師による安易な医療実践は避けなければならない。しかしながら、がん薬物療法の専門家である臨床腫瘍医やがん専門薬剤師の皆様に、本稿を通して小児がんに対する薬物療法の理解を深めていただき、より効果的で安全な治療開発への足がかりとしていただければ、存外の喜びである。

文 献

- 1) 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久: 小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大. 月刊薬事 47: 1155-1160, 2005.
- 2) 牧本 敦: わが国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備. 小児科診療 67: 577-582, 2004.
- 3) 牧本 敦: 難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の第I-II相試験. 薬局 56: 2593-2600, 2005.
- 4) Pritchard-Jones K, Pritchard J: Success of clinical trials in childhood Wilms' tumour around the world. Lancet 364: 1468-1470, 2004.
- 5) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB et al: Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer 64: 349-360, 1989.
- 6) Hayes FA, Green A, Hustu HO et al: Surgical pathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. J Pediatr 102: 59-62, 1983.
- 7) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.
- 8) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.
- 9) Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13: 610-630, 1995.
- 10) Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV: Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin

- Oncol **19** : 3091-3102, 2001.
- 11) Link MP, Goorin AM, Miser AW et al : The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* **314** : 1600-1606, 1986.
 - 12) Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al : Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma : Pediatric Oncology Study POG-8651. *J Clin Oncol* **21** : 1574-1580, 2003.
 - 13) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* **348** : 694-701, 2003.
 - 14) Pritchard J, Brown J, Shafford E et al : Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : A successful approach : Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* **18** : 3819-3828, 2000.
 - 15) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH et al : Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma : A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* **18** : 2665-2675, 2000.
 - 16) 金子道夫, 平井みさ子 : [固形腫瘍の新しい治療] 神経芽腫の治療. *小児科診療* **67** : 583-589, 2004.
 - 17) Shields CL, Shields JA, Needle M et al : Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* **104** : 2101-2111, 1997.
 - 18) Breneman JC, Weiner ES : Issues in the local control of rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* **35** : 104-109, 2000.
 - 19) de Kraker J, Lemerle J, Voute PA et al : Wilms' tumor with pulmonary metastases at diagnosis. The significance of primary chemotherapy. *J Clin Oncol* **8** : 1187-1190, 1990.
 - 20) Breneman JC, Lyden E, Pappo AS et al : Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* **21** : 78-84, 2003.
 - 21) Farber S, Diamond LK, Mercer RD et al : Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* **238** : 787-793, 1948.
 - 22) Pui CH, Relling MV, Downing JR : Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **350** : 1535-1548, 2004.
 - 23) Smith M, Arthur D, Carrol AJ et al : Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **14** : 18-24, 1994.
 - 24) Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT et al : Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features : A Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* **11** : 527-537, 1993.
 - 25) Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM et al : Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Cancer Group. *Blood* **99** : 825-833, 2002.
 - 26) Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF et al : Long-term follow up of patients treated with COMP or LSA2-L2 therapy for childhood NHL : a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* **11** : 1024-1032, 1993.
 - 27) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al : Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma : a BFM group report. *Blood* **95** : 416-421, 2000.
 - 28) Neth O, Seidemann K, Jansen P et al : Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence : clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* **35** : 20-27, 2000.
 - 29) Woessmann W, Seidemann K, Mann G et al : The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms : a report of the BFM Group Study NHL-BFM 95. *Blood* **105** : 948-958, 2005.

- 30) Patte C, Auperin A, Michon J et al : The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* **97** : 3370-3379, 2001.
- 31) Stein H, Foss HD, Durkop H et al : CD30+ anaplastic large cell lymphoma : a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* **96** : 3681-3695, 2000.
- 32) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M et al : Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma : a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* **97** : 3699-3706, 2001.
- 33) Webb DK, Harrison G, Stevens RF et al : Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* **98** : 1714-1720, 2001.
- 34) 気賀沢寿人, 月本一郎, 堀越泰雄 他 : 急性骨髄性白血病. 小児血液・腫瘍疾患治療プロトコール集 (月本一郎編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003.
- 35) Ravindranath Y : Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* **15** : 23-35, 2003.
- 36) Takaue Y, Watanabe A, Murakami T et al : High-dose chemotherapy and blood stem cell autografts for children with first relapsed acute lymphoblastic leukemia : a pilot study of the Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan (CCLSG). *Med Pediatr Oncol* **23** : 20-25, 1994.
- 37) Feig SA, Harris RE, Sather HN : Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia : a study of the Children's Cancer Group (CCG-1884). *Med Pediatr Oncol* **29** : 534-540, 1997.
- 38) Stevens RF, Hann IM, Wheatley K et al : Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia : results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* **101** : 130-140, 1998.
- 39) Woods WG, Neudorf S, Gold S et al : A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* **97** : 56-62, 2001.
- 40) Sandlund JT, Bowman L, Heslop HE et al : Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell support for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* **4** : 253-258, 2002.
- 41) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* **341** : 1165-1173, 1999.
- 42) Burdach S, van Kaick B, Laws HJ et al : Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. *Ann Oncol* **11** : 1451-1462, 2000.
- 43) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M et al : Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue : the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol* **22** : 2885-2890, 2004.
- 44) Matsubara H, Makimoto A, Higa T et al : Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* **20** : 201-210, 2003.
- 45) Matsubara H, Makimoto A, Higa T et al : A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplant* **35** : 763-766, 2005.
- 46) Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voute PA et al : An open-label, multicenter study of polyethylene

glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* **75** : 1176-1181, 1995.

- 47) Berg SL, Blaney SM, Devidas M et al : Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* **23** : 3376-3382, 2005.
- 48) Jeha S, Gandhi V, Chan KW et al : Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. *Blood* **103** : 784-789, 2004.
- 49) 厚生労働省ホームページ「第7回未承認薬使用問題検討会議 議事次第」. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0119-4.html>
- 50) Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K et al : Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window : a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* **22**(20) : 4119-4126, 2004.
- 51) Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M et al : Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma : the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* **44**(4) : 338-347, 2005.

* * *

CASE REPORT

Osamu Imataki · Atsushi Makimoto · Rie Kojima
Michiyo Sakiyama · Ako Hosono · Yoichi Takaue

Intensive multimodality therapy including paclitaxel and reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adrenal cancer with multiple metastases

Received: August 8, 2005 / Accepted: December 15, 2005

Abstract Adrenocortical carcinoma is a rare malignancy in adolescents and young adults. The prognosis of unresectable/metastatic adrenocortical carcinoma remains very poor because the rarity of the tumor has made it difficult to establish treatment guidelines, and diagnosis and the resultant treatment can be greatly delayed. We treated a 24-year-old woman who was diagnosed with adrenocortical carcinoma of the right adrenal gland which extended to the inferior vena cava. Although she underwent surgical resection of the extensive tumor as the primary treatment, the disease recurred in the lung and liver as multiple metastases shortly after surgery. She received intensive multimodality therapy, including chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP regimen), embolization of the feeding arteries, and proton irradiation for the liver mass. Finally, she underwent reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA 1-locus-mismatched sibling donor. A prolonged survival of 39 months after the onset of the disease was achieved. Although this experience is limited, we suggest that TIP chemotherapy was effective for adrenocortical carcinoma, and a graft-versus-tumor effect after reduced-intensity stem cell transplantation may have contributed to the prolonged survival.

Key words Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) · Reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) · Adrenocortical carcinoma (ACC) · Graft-versus-tumor (GVT) reaction · Graft-versus-host disease (GVHD)

Introduction

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare neoplasm with an incidence of approximately 0.5–2.0 per million per year.¹ The sex ratio is 2.5, with greater female involvement. Patients typically present with endocrine symptoms caused by the excessive production of hormones by the tumor, and abdominal symptoms including fullness, tenderness, nausea, and vomiting. It has been reported that tumor reduction contributes to long-term survival, and whenever possible radical surgery is recommended for all patients, including those with recurrent disease. More than three-fourth of these patients have a functioning tumor independent of their clinical manifestations, and this suggests that early resection of the tumor could lead to a better chance of survival. However, in those without these early clinical manifestations, complete surgical resection becomes difficult or impossible since the diagnosis is delayed. The reported median survival time was 14.5 months, with a significantly lower survival in those aged 40 years or more, or those who had distant metastasis at the time of diagnosis.² Although it has been reported that chemotherapy with mitotane (o,p'-DDD, 1,1-dichlorodiphenyl-dichloroethane) could contribute to longer survival in an adjuvant setting,^{2,3} the optimal therapeutic approach for those with systemic disease has not yet been established. Hence, an accumulation of experience is urgently required to identify an effective multidisciplinary strategy.

We describe here a patient with advanced ACC who was treated very intensively with radical resection of the primary tumor, followed by a combination of chemotherapy consisting of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) for lung metastases, a combination of arterial embolization and proton irradiation therapy for liver metastases, and allogeneic stem cell transplantation (SCT) with a reduced-intensity regimen (RIST).

O. Imataki · A. Makimoto (✉) · R. Kojima · M. Sakiyama · A. Hosono · Y. Takaue
Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit and Pediatric 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: amakimot@ncc.go.jp

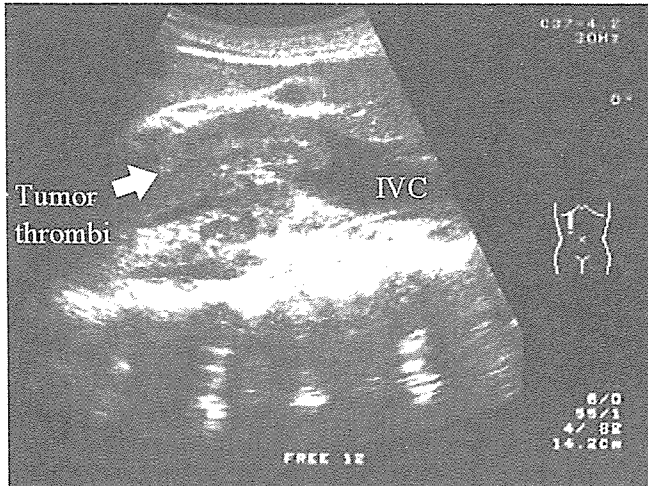


Fig 1. Abdominal echography at diagnosis showing a large right-side adrenal tumor with intravascular extension and massive liver metastasis. *IVC*, inferior vena cava

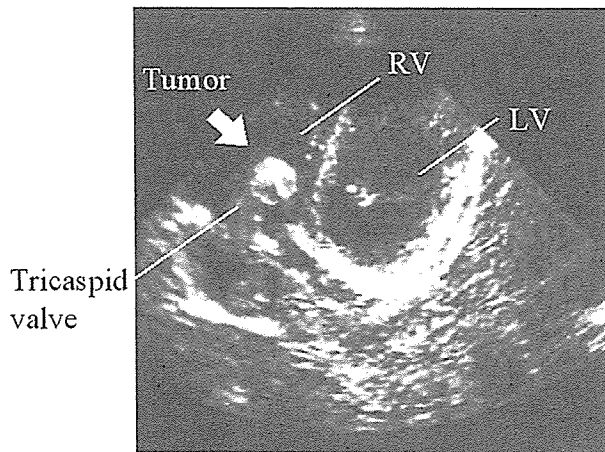


Fig 2. Cardiac echography showing a polypoid lesion in the right ventricle through the tricuspid valve during the diastolic phase. *RV*, right ventricular; *LV*, left ventricular

Case report

A 24-year-old woman developed general fatigue and amenorrhea in January 2000, and a giant tumor in the right adrenal gland was disclosed in October 2000 by evaluation, including ultrasound echography and computed tomography (CT). The liver mass extended into the inferior vena cava (IVC) and caused thrombi and mass lesion in the right atrium (Fig. 1). Cardiac echography revealed direct invasion of the cardiac tricuspid valve by the tumor that originated from the abdomen (Fig. 2). A systemic survey using CT scanning disclosed no other distant metastatic lesion. The patient underwent complete surgical resection of the tumor under support with an extracorporeal circulation device. A pathological diagnosis of adrenocortical carcinoma was established, and the production of androgen was confirmed by an elevated serum level of androgen.

Four months after surgery, the patient had tumor recurrence with multiple liver and lung metastases detected by a follow-up CT examination. Because the lesions grew rapidly, in April 2001 she began to receive chemotherapy which consisted of paclitaxel (TXL, 175 mg/m², day 1), ifosfamide (IFM, 1200 mg/m², days 2–6), and cisplatin (CDDP, 20 mg/m², days 2–6), i.e., the “TIP regimen,” every 3–4 weeks. After 3 courses of TIP chemotherapy, lung lesions showed complete remission (CR), while liver metastases remained stable. For liver lesions, the patient underwent a transarterial embolism (TAE) procedure using a mixture of Lipiodol and falmorubicin following transarterial infusion (TAI) of cisplatin (CDDP) and mitomycin C (MMC). A total of 3 TAE/TAI procedures were performed up to August 2001, when all therapies were suspended owing to the development of severe myelosuppression. In November 2001, when the liver mass started to increase in size, 60 Gy proton-beam irradiation was administered concurrently with each course of TIP chemotherapy and TAE.

In April 2002, the patient decided to participate in a phase I trial of RIST for refractory solid tumors, which was approved by our institutional review board (IRB), in the expectation of a powerful graft-versus-tumor (GVT) effect. Prior to the patient’s registration on the trial, the medical team held a thorough discussion with the patient and her family regarding possible treatment options such as mitotane. Because of the lack of evidence of curability with the mitotane therapy, the patient did not decide to receive mitotane. She therefore chose the option to receive RIST from an HLA 1-locus-mismatched brother under sufficient informed consent (recipient’s HLA typing: A33, A24, B60, B52, DR12, and DR2; donor’s HLA typing: A33, A11, B60, B52, DR12, and DR2). The RIST regimen consisted of fludarabine (30 mg/m² for 6 days), busulfan (4 mg/kg/day for 2 days) and antithymocyte globulin (25 mg/m² for 2 days). At the time of RIST, her disease was CR in the lung, while the liver lesion was not evaluable because of the earlier intensive local treatments. A combination of cyclosporine (3 mg/kg) and methotrexate (10 mg/m² on day 1, and 7 mg/m² on days 3 and 6) was administered for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis. The early course after RIST was uneventful except for transient neutropenic fever for 4 days, which was successfully treated with antimicrobial therapy. Hematopoietic engraftment was observed on day 13. On day 33 after RIST, the patient developed grade 1, stage II, skin GVHD, which resolved spontaneously in 3 weeks. The dose of cyclosporine was gradually tapered until it was discontinued on day 80, while the serum androgen level decreased remarkably between day 60 and day 150. The relationship between the occurrence of GVHD and tumor response is illustrated in Fig. 3. Although a CT scan examination on day 90 confirmed PD in the lung lesions, the tumors appeared to be slowly progressive. Thereafter, the patient maintained a relatively high performance status with indolent tumors until April 2003, when she suddenly experienced serious hematemesis. A upper gastrointestinal endoscopy revealed extensive mucosal damage disproportionately located in the lesser curvature, which ap-

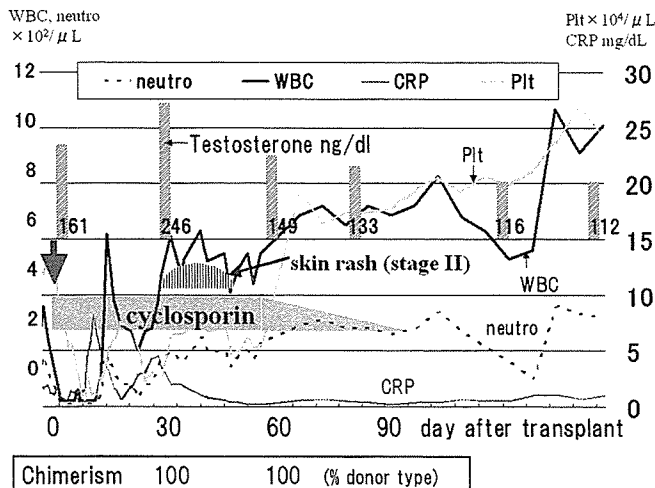


Fig 3. Clinical course of transplantation. The serum level of testosterone (normal range 10–60 ng/dl) as a tumor marker continued to decrease after the occurrence of acute graft-versus-host disease. White blood cell count (WBC) and platelets (plt) slowly increased after hematopoietic engraftment, which was observed at day 13. Chimerism achieved 100% donor type at 30 days after SCT and continued to keep 100% donor type. CRP, C-reactive protein

pears secondary to proton irradiation. The patient experienced a silent perforation of the gastric wall resulting in peritonitis the next day, which led to her death 12 months after transplantation. Necropsy was not approved.

Discussion

The prognosis of localized ACC primarily depends on the histology⁴ and tumor size,⁵ and there have been reports on the value of radical tumor resection and the efficacy of mitotane therapy.² In contrast, no effective therapy has been reported for patients with distant metastases or unresectable tumor, and the reported median survival period is 8 months.⁶ Here, we report the case of a patient who had an extended tumor and survived 39 months after the onset of the disease, which was much longer than the reported median value. In addition, this patient maintained a high performance status and qualified daily life for 9 months after progression until the day before her death, although the tumor recurred shortly after RIST.

We believe that three factors may have contributed to this patient's ability to achieve a durable asymptomatic period. First, the TIP regimen, which has been shown to be effective for germ cell tumors and other types of endocrine tumor as a salvage chemotherapy,⁷ might also be effective for ACC. Considering the lack of adequate therapeutic options, we feel that even this limited single-patient experience could still be of value for future evaluations. Second, this patient underwent an experimental RIST procedure from a partially HLA-mismatched sibling as a final consoli-

dation therapy, as part of clinical trials in patients with various types of solid tumor. Clinical studies that have been reported to date provide proof-of-principle that allogeneic T cells can induce clinically relevant GVT effects in solid tumors, including renal cell carcinoma (RCC)⁸ and others.^{9,10} It is widely accepted that the GVT effect is closely associated with GVHD. Hence, it is possible that the GVT effect may be enhanced by selecting a mismatched graft. Although this patient had no measurable lesions at the time of RIST, the decrease in the serum level of androgen between day 60 and day 150 when GVHD emerged and the indolent course of tumor progression after RIST might be considered evidence of a GVT effect. Third, this patient received intensive procedures for local tumor control, including extensive primary tumor resection, TAE/TAI, and proton-beam irradiation, which may have made the tumor more sensitive to a GVT effect, as previously suggested.¹¹

In summary, successful allogeneic SCT requires a highly integrated program of donor selection, preparative regimen, and management of GVHD. Nevertheless, it is possible that the combination of TIP chemotherapy, intensive local tumor controls, and a GVT effect may have contributed to the prolonged survival of this patient.

References

- Copeland PM (1983) The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 98:940–945
- Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. (1990) Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322:1195–1201
- Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, et al. (1989) Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 64:765–769
- Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, et al. (1992) Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. *Pathol Annu* 27(Pt 1):1–53
- Cagle PT, Hough AJ, Pysher TJ, et al. (1986) Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer* 57:2235–2237
- Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. (1992) Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery* 112:972–979; discussion 979–980
- Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. (2000) Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 18:2413–2418
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 343:750–758
- Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, et al. (2002) Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies. *Cancer* 94:2409–2415
- Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J, et al. (2005) Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. *J Clin Oncol* 23:242–244
- Kami M, Makimoto A, Heike Y, et al. (2004) Reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for solid malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 34:707–716

資料

資料編 目次

I.	調査票	
	初回調査票	95
	2回目以降調査票	101
II.	集計結果	105
	1. 電話調査	
	図 1,2) 終末期がん診療の状況	105
	2. アンケート調査	
	図 3) 主たるがんの部位	106
	図 4) 治療・処置の変化	106
	図 5) 補助的な療法	107
	図 6,7) 利用サービスの変化	107
	図 8,9) 半年前の療養先	109
	図 10,11) 自宅療養の理由	110
	図 12,13) 今後の療養希望場所	111
	図 14) 充実してほしいサービス	112
	図 15) 自宅以外の希望理由	112
	図 16~24) 在宅終末期医療の充実	113
	図 25~36) 在宅終末期医療の普及	117
	図 37) 治療の中止	123
	図 38~44) QOLの変化、身体症状	124
	図 45~52) QOLの変化、社会的・家族との関係	127
	図 53~58) QOLの変化、精神状態	131
	図 59~65) QOLの変化、活動状況	134
	図 66~77) QOLの変化、その他心配な点	138

平成18年度厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業
「利用者の視点に立った終末期医療と在宅医療のあり方とその普及に関する研究」

主任研究者 濃沼 信夫（東北大学大学院教授）

分担研究者 川島孝一郎（仙台往診クリニック院長）

ご協力をお願い

【目的】本調査は、利用者の視点に立った終末期医療と在宅医療のあり方と、その普及・促進のための基礎資料を得ることを目的としています。

【方法】

- 1) お名前をお書きいただく必要はありません。個人情報保護法、疫学研究の倫理指針にそって、プライバシーの保護を徹底いたします。
- 2) 調査にご協力いただかない場合でも、今後の療養に関して不利益が生じることはありません。
- 3) 設問によっては、気分を害されたり、つらいお気持ちになる場合もあるかと存じますが、何とぞお許し下さい。
- 4) ご本人の記入が難しい場合は、代理の方がご記入ください。
- 5) 初回分の調査票は、1週間程度でご記入いただき、封筒に入れて、診療所の方にお渡しください。
- 6) 以後、2週間ごとにご記入いただき、同様に診療所の方にお渡しください。

ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

<お問合せ先>

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院 医療管理学分野

伊藤道哉、三澤仁平、尾形倫明、門馬靖武

電話:022-717-8128 ファックス:022-717-8130

同意書

東北大学医学系研究科長 菅村 和夫 殿

署名 _____
(代筆者 _____)

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

このたび、私は「利用者の視点に立った終末期医療と在宅医療のあり方とその普及に関する研究」の実施に当たり、調査内容について担当者より説明を受け、納得致しましたので、調査に同意致します。

なお、私はこの同意をいつでも取り消す権利を保持します。

記

1. 研究名称：利用者の視点に立った終末期医療と在宅医療のあり方とその普及に関する研究

2. 担当者署名： _____

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

3. 説明内容：別紙依頼文に記載

以上

初回用

記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 No _____

問 1 現在自宅で療養されていると思いますが、半年前は主にどちらで療養されていましたか。

1 自宅 _____ → 補問 1 自宅療養の理由(○は 2 つまで)

2 自宅以外

- ↓
- 1 病院
2 有床診療所
3 緩和ケア病棟
4 特別養護老人ホーム
5 その他()

- 1 自宅で治療が受けられる
2 病院での治療が済んだ
3 病院での費用負担が大きい
4 住み慣れたところすごしたい
5 家族との時間を多く持ちたい
6 身内や友人がそうしている
7 その他()

補問 2 自宅に変更した理由(○は 2 つまで)

- 1 いつでも往診してもらえるようになった
2 病院での治療が済んだ
3 病院での費用負担が大きい
4 住み慣れたところすごしたい
5 家族との時間を多く持ちたい
6 身内や友人がそうしている
7 まわりの人にすすめられた
8 その他()

問 2 現在の自宅療養について

2-1 主たるがんの部位

- | | |
|----------|------------|
| 1 食道 | 7 乳房 |
| 2 胃 | 8 子宮 |
| 3 大腸 | 9 前立腺 |
| 4 肝臓・胆のう | 10 血液(リンパ) |
| 5 すい臓 | 11 骨 |
| 6 肺 | 12 その他() |

がんと診断されたのは _____ 年 _____ 月頃 あるいは _____ 年前

2-2 治療・処置(○はいくつでも)

- | | |
|-----------------|-------------|
| 1 化学療法 | 7 腹水除去 |
| 2 放射線療法 | 8 酸素吸入 |
| 3 痛みの緩和(モルヒネなど) | 9 尿路カテーテル |
| 4 胃ろう・腸ろう | 10 精神安定剤の服用 |
| 5 経鼻経管栄養 | 11 他の病気の治療 |
| 6 中心静脈栄養 | 12 その他() |

2-3 補助的な療法(○はいくつでも)

1 サプリメント・健康食品	5 マッサージ
2 漢方	6 アロマテラピー
3 針灸	7 ペット
4 温泉	8 その他()

2-4 利用しているサービス(○はいくつでも)

1 訪問診療・往診	約()回/週
2 病院通院	約()回/月
3 訪問看護	約()回/週
4 訪問介護(ホームヘルプ)	約()回/週
5 訪問入浴	約()回/週
6 デイサービス	約()回/週
7 デイケア	約()回/週
8 ショートステイ	約()回/月
9 その他()	約()回/週・月

介護保険・・・要介護度()度 身体障害者手帳・・・・()級

問3 今後はどこで療養したいですか。

1 自宅 → 補問1 充実してほしいサービス (○は2つまで)

2 自宅以外

1 病院
2 有床診療所
3 緩和ケア
4 病棟特別養護老人ホーム
5 その他()

1 訪問診療・往診
2 訪問看護
3 訪問介護(ホームヘルプ)
4 訪問入浴
5 デイサービス
6 デイケア
7 ショートステイ
8 その他()

補問2 自宅以外を希望する理由(○は2つまで)

1 担当医がすすめる	5 家族に負担がかかる
2 自宅では必要な治療が受けられない	6 まわりの人がすすめる
3 急変時が不安	7 その他()
4 自宅以外で緩和ケアを受けたい	