

# 2023 年度平成塾通信講座

## － 第3回 －

－ 超高齢社会における薬剤師のための薬物療法 －

### シリーズ 3 まず習得したい！

### 悪性腫瘍の病態生理と薬物療法

- (5) 胃癌・食道癌・大腸癌の病態生理と薬物療法
- (6) 肝癌・胆嚢癌・膵癌の病態生理と薬物療法



受講者の皆様へ

一般社団法人昭薬同窓会・平成塾（以下 平成塾）の受講をしていただき誠にありがとうございます。教科書として「薬物治療学（南山堂）」を採用しております。本書は毎年改訂を続けており、また、教科書としても評判の良い書籍です。本年は改訂 1 2 版となって、最新の情報が掲載されております。本解説書は今回のテーマについて簡単に解説してありますので教科書を読む際の道しるべとしてご活用ください。

後半の【理解度チェック】は四者択一形式の問題となっております。解答ははがきによる郵送かあるいはインターネット（電子メール）による送付のどちらかが選択できます。いずれも正答率 60%以上で単位シールを受け取れます。60%未満の場合には 60%を超えるまで年度内であれば何度でも応募できます。

さらに、年間を通じて 8 単位獲得された方には「修了証」を発行しております。この修了証 2 枚で翌年の受講料 20 パーセントの割引が適応されますので、修了証は大切に保管ください。

また、認定薬剤師の申請（新規・更新）にも平成塾をご愛用ください。平成塾は現在消費税免除事業者のため消費税は掛からず、1 万円丁度の手数料で申請できます。ご検討ください。

シリーズ 3 『まず習得したい！悪性腫瘍の病態生理と薬物療法』

**（5）胃癌・食道癌・大腸癌の病態生理と薬物療法**

【胃癌】疾患番号 121（805頁-809頁）

[病態の概略] 805-807頁参照

胃の壁の内側を覆う胃粘膜の細胞が変化し、無秩序に増えることにより発生する上皮性悪性腫瘍である。腺上皮から発生する腺癌が95%を占める。がんの中では罹患率が最も高く、世界的に見てもトップレベルにある。

[肉眼型分類]

- ・内視鏡検査やX線検査による肉眼的所見による分類のこと。基本的に表在型（0型）、腫瘤（しゅりゅう）型（1型）、潰瘍限局型（2型）、潰瘍浸潤型（3型）、びまん浸潤型（4型）分類不能（5型）の6つに分類する。
- ・Borrmann分類とは進行胃がん病変の肉眼的な所見を分類するために用いられるスケール。具体的には、固有筋層に達した胃がんの肉眼的な所見を1～4型の4タイプに分類するが、あくまで手術によって得られる切除標本の肉眼的な分類であり、病理検査によって精査されるがんの深達度には相関しない。

[病期（ステージ）分類]

- ・進行度分類として「TNM」分類がもっとも広く使われている。Tは「がんの深さ（深達度）806頁図1参照」、Nは「リンパ節転移の有無とその範囲」、Mは「遠く離れた臓器への転移（遠隔転移）の有無」
- ・進行度を見極めること、つまり病期を知ることは病期によって治療法が異なることおよび予後への影響があるので、がん治療において非常に重要である。「胃癌治療ガイドライン」（日本胃癌学会）には、一般的に「標準治療」と呼ばれる病期ごとに最も効果があるとされる治療法が提示されている。

[定義・疫学・症状] は教科書805-806頁参照

[成因]

・大半の胃癌ではピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 感染による慢性胃炎が長時間続くことが成因となっていると考えられている。

ピロリ菌感染の原因：ピロリ菌は井戸水や土壌などに生息する菌であり、水や食べ物と一緒にピロリ菌を摂取していると考えられる。特に、感染者が口移しで食べ物を与える行為が感染の主原因となる。

除菌には予防効果があると考えられている。除菌は健保適用になる場合もあるので病院等で相談することを薦めること。

・ピロリ菌以外では、塩分の多い食事、野菜や果物の摂取不足、喫煙、過度な飲酒、ストレスなどの生活習慣が要因となる。また、これらの要因はピロリ菌感染者の胃癌の発生を早めたり、進行を促進する可能性がある。

【参考】ピロリ菌の有する遺伝子産物：CagAは病原因子のひとつである細胞空胞化毒素関連タンパクで、この遺伝子を有するピロリ菌は韓国、モンゴル、日本に多く、南アジア、欧米、アフリカ諸国に少ない。この遺伝子産物により炎症が起こるとされている。

[診断・分類] は教科書806-807頁および上述の肉眼型分類及び病期（ステージ）分類の項参照

[治療] 805頁&807頁参照

概論：外科療法が一般的であり、一部の早期がんに対しては内視鏡治療を施す。手術で切除できない高度進行がんに対しては抗がん剤を用いた化学療法が中心となる（807頁図2参照）。放射線治療は一般的ではない。

・術後補助化学療法や術前化学療法についても理解が必要。

・HER2(human epidermal growth factor receptor type2)陽性・陰性で治療法が異なる。

・免疫チェックポイント阻害剤はMSI-H(高頻度マイクロサテライト不安定性)腫瘍に有効

[治療薬・症例] 図 病気と薬 805頁及び808頁—809頁を熟読のこと

【食道癌】疾患番号 122 (810頁-815頁)

[病態の概略] 810-811頁参照

- ・食道に発生する上皮性悪性腫瘍で、ほとんどが扁平上皮由来。
- ・初期には自覚症状がないことが多く、進行するにつれて、飲食時の胸の違和感や飲食物がつかえる感じ、体重減少、胸や背中の痛み、咳、嘔声（させい：声のかすれ）などの症状が表れる。
- ・主な原因は喫煙や飲酒・熱い食物とされている。

[定義・疫学・症状] 811 頁参照

[分類] 811 頁参照

- ・組織型分類：大きく分けて扁平上皮癌と腺癌の2種類。深さにより早期がん（粘膜内まで）、表在がん（粘膜下層まで）、進行がん（固有筋層より深い）
- ・肉眼的分類：内視鏡検査やX線検査による肉眼的所見で分類。食道壁の粘膜下層までにとどまるがんを「表在型」、固有筋層以上におよんでいると推定されるものを「進行型」としている。さらに、表在型のがんのうち、粘膜層にとどまりリンパ節転移のない食道癌を早期食道癌と定義
- ・病期（ステージ）分類：ローマ数字を使って表記することが一般的で、食道がんでは早期から進行するにつれて0期～IVA、IVB期の5期に分類。病期はTNMの3種のカテゴリー（TNM分類）の組み合わせで決まる（胃癌の項参照）。

[診断] 812 頁参照

- ① 内視鏡検査やバリウムを用いた造影検査をもとに診断を確定する。
- ② 治療方針を決めるために、画像診断（CT検査、MRI検査、PET検査、超音波（エコー）検査、超音波内視鏡検査など）を行い、がんの深さや広がりを確認して病期を決定する。

[治療] 812—813 頁参照

内視鏡的切除、外科療法（手術）、放射線療法、化学療法、化学放射線療法などがあり、進行度（病期）やがんの性質、体の状態などに基づいて決定する。

[治療薬・症例] 814—815 頁を熟読のこと。

抗がん薬は全身に行き渡るため、手術では切除できない部分や画像では見えない微小ながんにも効果を期待できる。白金製剤・代謝拮抗薬・免疫チェックポイント阻害薬などに分類される薬剤が多用されるがその多くは点滴投与である。

【大腸癌】疾患番号 123 (816頁-826頁)

大腸癌は大腸（結腸・直腸）粘膜に発生する上皮性悪性腫瘍で、腺腫である。良性のポリープが悪性化して発生するものと正常な粘膜から直接発生するものがある。

〔病態・治療の概略〕 816頁参照

大腸で便が滞留しやすい箇所が腫瘍発生の多いところ（816頁図参照）であり、便秘との関連性が指摘されている。

治療は早期発見と外科療法が主であり、薬物療法は補助的である。

〔定義・疫学〕 817頁参照

大腸の壁の構造（817頁図1）は病期（ステージ）分類や転移を理解する上で有用である（819頁図2も参照）。

〔成因〕 817-818頁参照

大腸癌の発癌過程は①Bert Vogelsteinの提唱した多段階発癌モデルが当てはまる良性腫瘍からの転化及び②de novo発がんと呼ばれる段階を経ない悪性腫瘍に分けて考えられている。

遺伝性大腸癌はよく研究されているが、原因遺伝子の変異も含め、欧米人と比べ日本人での頻度はかなり低い。遺伝性でない散発性大腸癌がほとんどである。また、大腸癌患者は60年間で約10倍に増加しており、食生活の変化、すなわち欧米化（動物性タンパクや脂肪類等の高摂取）との関連が高いと考えられている。

〔分類〕 818頁参照

臨床の現場では「大腸癌取扱い規約（第9版）」に準じた病期（ステージ）分類が最も多用されている。すなわち、病期は0から4までの5段階で表記され、病

期はがんの壁深達度（T 因子）、リンパ節転移（N 因子）、遠隔転移（M 因子）の 3 つの因子を組み合わせで決定される。

〔診断・病態・症状〕 818 頁の該当項目を熟読のこと

〔治療〕 818-820 頁参照

治療法には内視鏡的治療、外科療法、放射線療法、化学療法があり、病期分類に応じて決定される。

〔治療薬〕 820-823 頁参照

大腸癌の主な治療薬として代謝拮抗薬（5-FU、UFT、S-1、カベシタピン）、白金製剤（オキサリプラチン）、植物アルカロイド（イリノテカン）、分子標的薬（6 種程度）など 13 種ほどである。これら抗がん剤を組み合わせで用いるレジメンの一部が教科書 824 頁図 4-図 6 に紹介されている。

〔薬物療法・症例〕 823-826 頁参照

### 〔高齢者患者への対応〕

- ・消化器外科領域である胃癌、大腸癌、肝臓癌などの手術はかつて80歳が上限とされていたが、現在では90歳を超えた患者でも全身状態がよく元気な人であれば、積極的に手術を施行している施設が増えている。
- ・高齢者では暦年齢ではなく、個々の症例で厳密に評価し、期待余命、癌の進行度、根治性、治療に伴う侵襲や QOL の低下などを総合的に勘案して個別に適切な治療法を選択する必要がある。
- ・心肺機能などが衰えている高齢者は手術後に肺炎や心不全、脳卒中といった合併症を起こす可能性が高い。そうしたリスクのある手術でも、安全に受けられる体力を持った高齢者が増えている。
- ・高齢者は全身状態の個人差が大きいので、余命や予後は一概に定義できない。また、糖尿病などの持病の有無でも大きく異なる。余命3～6カ月の状態を末期とすることが多い。

- ・超高齢者の胃癌患者の治療成績を向上させるためには進行度を正確に評価した上で治療方針を決定することが重要である。
- ・臨床試験により科学的根拠が明らかになっている「標準治療」は75歳以上の高齢者が対象になっておらず、高齢者の治療は含まれていない。
- ・高齢者の場合は寝た状態が続くと体力や筋力が急激に衰え、肺炎などにもなりやすいというリスクがあるので、治療後にも配慮が必要となる。
- ・高齢者のがん進行は遅いと思われがちではあるが、悪性度の高いがんの発生に年齢は関係なく、75歳以上の高齢者でも74歳以下の人々と同様に発生する。つまり、高齢者だからといって一概にがんの進行が遅いとはいえない。

## （6）肝癌・胆嚢癌・膵癌の病態生理と薬物療法

【肝癌】疾患番号 124 (827頁-831頁)

肝癌は肝臓にできるがんの総称で、肝臓の主な細胞である肝細胞が悪性化したのが肝細胞がん。肝癌の90%を占めるため、肝癌＝肝細胞癌と考えることが一般的である。その他、肝内胆管癌や原発性肝細胞癌以外の他臓器由来の肝転移癌も肝癌に含める。

〔病態の概略〕 827頁参照

〔疫学・成因〕 828頁参照

肝癌の発生要因の75%はC型及びB型肝炎ウイルスの持続感染であり、発症や治療後の再発予防に抗ウイルス薬投与が有効である。これらウイルス性要因以外にアルコール性肝障害や非アルコール性脂肪肝炎も原因となっている。

〔病態・症状〕 828 頁参照

初期には自覚症状がほとんどなく、進行した場合に、腹部のしこり・圧迫感・痛みなどがあり、さらに進行すると肝不全の症状として腹水やむくみ、黄疸、肝性脳症が認められるようになる。

〔診断・分類〕 828 頁参照

肝癌の診断は原則、超音波（エコー）検査や CT 検査、MRI 検査などの画像検査と血液検査（腫瘍マーカー）を組み合わせで行う。病期は腫瘍の数や大きさ、肝臓内の血管への広がり、リンパ節や肝臓以外の臓器への転移（遠隔転移）の有無によって、I 期、II 期、III 期、IV 期（IVA、IVB）の 4 つの病期に分類される。

〔治療〕 828-829 頁参照

治療法には手術（肝切除）、移植、焼灼療法、肝動脈閉塞療法、全身化学療法、放射線療法などがある。さらに、がんに伴う心と体のつらさなどを和らげるための緩和ケア／支持療法も併用することがある。（829 頁図 1 参照）

〔治療薬・症例〕 830-831 頁参照

ガイドラインでは薬物療法を行う場合、「外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE などが適応とならない進行がんで、PS 良好かつ肝機能良好な Child-Pugh 分類 A の症例」と定められている。標準治療としては一次治療として免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブと血管新生阻害剤であるベバシズマブの併用療法、二次治療では分子標的薬の単剤（ソラフェニブ、レンパチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ）が推奨されている。

症例（830 頁）、特に理解度チェックも含めて、熟読のこと。

【胆嚢癌・胆管癌】疾患番号 125（832頁-833頁）

胆道は胆管、胆嚢、乳糖部からなり、悪性腫瘍が発生する部位により胆管癌、胆嚢癌、乳糖部癌の 3 種類があり、胆道癌はこれらの総称である（832 頁図参照）。

〔病態〕 832 頁&833 頁 〔病態・症状〕 〔診断・分類〕 の項参照

早期には自覚症状はなく、進行して胆管が詰まり、ビリルビンが血中に増加し黄疸が現れる。主な症状はわき腹の痛み、体重減少、しこりなど。診断には血液検査と腹部超音波（エコー）検査を行う。

〔分類〕胆道癌の進行度は TNM 分類（がんの深達度：T、リンパ節転移の有無：N、遠隔転移の有無：M）に基づき病期（ステージ I～IV）を決定する。日本肝胆膵外科学会・編「胆道癌取扱い規約」に基づき、肝外胆管癌、胆のう癌、十二指腸乳頭部癌のそれぞれでステージ分類を行う。治療法の選択と進行度はそれほど関連していない。

#### 〔治療〕

ステージや浸潤等の状況により外科療法、抗がん剤を用いた化学療法、放射線療法などを行う。

【膵癌】疾患番号 126（834頁-835頁）

膵癌（膵臓癌）の多くは膵管に発生し、そのほとんどは腺がんである。そのため湿潤性膵管癌を指すことが多い。

#### 〔病態〕

がんが発生しても小さいうちは症状がなく、早期発見は難しい。進行し、腹痛、食欲不振、腹部膨満感、黄疸、腰や背中痛みなどが起こる。また、糖尿病の悪化や出現を招くことがある。診断のために血液検査と画像検査を行う。

#### 〔分類〕

膵癌は「膵癌取扱い規約」内で病期が I～IV に分類されている。進行度は手術前、手術時の肉眼所見、手術後の病理検査所見（摘出標本の組織を顕微鏡で見た所見）の 3 段階でそれぞれ判断される。進行度による標準治療が基本となる。

#### 〔治療〕

手術、薬物療法、放射線治療、緩和ケアがある。がんが切除できる場合は、手術のみ、もしくは手術と薬物療法、放射線治療を組み合わせた治療（集学的治療）を行う。切除できない場合は主に薬物療法や薬物療法と放射線治療を組み合わせる。がんの進行度によっては緩和ケアのみを行う場合がある。進行度による標準治療が基本となる。

## 【高齢者患者への対応】

(5) の消化器癌とほぼ同様であるが、癌腫により特記すべき事項がある。

- ・肝癌では高齢患者に対し、ラジオ波やマイクロ波を用いた焼灼療法や陽子線治療が用いられることがある。これは開腹手術と比べ体への負担も少なく、高齢者に優しいと考えられるためである。しかしながら、これらは「先端医療」に分類されるため、健康保険は適用外となっており、高額な治療費が必要となる。
- ・肝臓は「沈黙の臓器」とも呼ばれ、肝癌は長い時間をかけて悪性化するケースが多く、患者は高齢者が多いことになる。従って、高齢者対応が必要な疾患と言える。
- ・胆道癌は 70 代—80 代の高齢者に多く、標準的な初回治療時にシスプラチンを用いずにゲムシタビン単剤療法や S-1 単剤療法が選択されることがある。
- ・膵癌も高齢者に多いがんであり、予後の悪いがんである。従って、第 1 選択である膵切除を企図する場合、膵切除のリスクと予後のリスクを勘案して判断する必要がある。

## 【共通事項】

### 高齢者に対する薬物療法での留意点

- ・高齢者が有する身体的特性と合併する身体疾患およびその治療薬と向精神薬との薬物相互作用に十分な配慮が必要とされる
- ・薬物動態学的には高齢者は薬物の肝および腎でのクリアランスの低下、筋肉量の減少による脂溶性薬物の排泄半減期延長、血漿アルブミン濃度の低下による遊離薬物濃度の上昇などにより、薬効の増強や延長が生じやすい
- ・薬力学的にも高齢者はより低い血中濃度で有害事象を来しやすく、より少量から開始し、増量も緩徐に行うことを原則とする

## 【がんの表記について】

本解説では「**がんと癌は同義語である**」を基本として使用している。

専門家の間ですらひらがなの「がん」は悪性腫瘍の総称で、漢字の「癌」は上皮性腫瘍を意味するという考えが流布している。しかし、音声上区別ができず、また、学童に漢字の使用を強要するのも無理がある。日本癌学会や日本癌治療学会ではこのような混乱を避けるため、ひらがなの「がん」を使う事を推奨していた。ただし、学会名にひらがなの「がん」を使うという案も提案されたが、両学会とも伝統ある学会で固有名詞の扱いであるので、敢えて変える必要はないという結論で今日まで推移している。また、他の学会誌等でもこれらの学会の推奨する表記を使っていることが多い。更に、別な理由として「がん」も「癌」も英語では「cancer」で、特に区別してないということと和訳する場合 2 つの意味があるのは非常に不便であることである。本解説では教科書として使用している「薬物治療学改訂 12 版」での表記を尊重して用いた。