

2023 年度平成塾通信講座

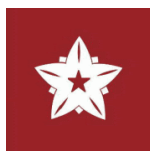
－ 第4回 －

－ 超高齢社会における薬剤師のための薬物療法 －

シリーズ 4 まず習得したい！

悪性腫瘍の病態生理と薬物療法

- (7) 肺癌・腎癌・前立腺癌・膀胱癌の病態生理と薬物療法
- (8) 子宮がん・卵巣がん・乳がん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 12 版となって、最新の情報が掲載されています。本書では取り上げられたテーマについて教科書を補完する形で必要に応じて解説していますので、教科書を読む際の参考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います。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。

【おことわり】

当初の予定では本年度第 3 回（6）は「肝がん・胆嚢がん・膵がん・肺がんの病態生理と薬物療法」を予定しておりましたが、分量と診療分野のまとまりから、肺がんを除いて編集いたしました。肺がんは今回の（7）に移動して取り上げましたので、何卒、ご了承ください。

シリーズ 4 『まず習得したい！悪性腫瘍の病態生理と薬物療法』

（7）肺癌・腎癌・前立腺癌・膀胱癌の病態生理と薬物療法

【肺癌】疾患番号 **127**（836頁-845頁）

【病態の概略】 836-838頁参照

気管、気管支、肺泡の細胞が正常の機能を失い、無秩序に増えることにより発生する悪性腫瘍である。

腫瘍の組織型により小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分けられ、それぞれ治療方針が異なる。（836頁「分類」の項参照）

【定義、疫学】（837頁 参照）

がん種別死亡数では1位（男性1位、女性2位）であり、今後とも増加すると予想されている。罹患率・死亡率ともに男性は女性の3-4倍である。肺癌は小細胞癌、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんの4つに分類され、後者の3種を非小細胞肺癌と呼び、肺がんの約80%を占める。

【成因】

肺癌の危険因子として①喫煙②アスベストなどの有害化学物質③PM2.5などの大気汚染物質などが挙げられている。全世界で共通でかつ割合が高いのが喫煙である。発展途上国の喫煙対策は困難を伴い、肺癌治療以前の問題として国際機関から提起されている。喫煙には受動喫煙も含まれる。（詳細は837頁「成因」の項 参照）

【病態・症状】

肺癌の病態は組織型によって様々であり、治療法とも密接に関わってくる。

（837頁「病態・症状」の項及び838頁「治療」の項参照）

【診断・病期分類】（838頁、839頁表1参照）

肺癌は進行が早く、転移しやすいため、定期的な「肺がん検診」を受けることが勧められている。肺がん検診は胸部X線検査を主とし、ヘビースモーカーの場合は痰検査が加わる。診断方法については教科書838頁の当該項目を参照のこと。

病期分類については消化器系腫瘍の場合と同様で、教科書839頁に詳しく解説がある。

〔治療〕（838頁-840頁、839頁表2 参照）

肺がんの治療に関しては日本肺癌学会編「肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む」2022年版（2023年1月16日修正）を参考にすることが推奨される。治療方針が表2に簡潔にまとめられている。

- ・小細胞肺癌の治療は限局型（LD）、進展型（ED）、予防的全脳照射（PCI）及び再発小細胞肺癌の4つに大別されている。教科書には限局型（LD）と進展型（ED）が紹介されている。早期限局型の場合は外科療法と術後化学療法の組み合わせ、限局型（LD）には化学療法と放射線療法の組み合わせで、進展型（ED）は化学療法のみとなる。
- ・非小細胞肺癌は病期により治療法が大きく異なり、日本肺癌学会で提供する樹形図が分かりやすいので、興味のある方は参照されたい。大まかな治療方針は表2に載っている。早期の場合は外科療法単独または術前化学療法あるいは術前放射線療法との組み合わせで、後期になると化学療法と放射線療法との組み合わせまたは化学療法単独となる。

〔治療薬〕（836頁図 病気と薬、840頁-843頁 参照）

肺癌の治療薬は白金製剤などの細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、抗体製剤及び免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が使用される。

〔薬物療法〕（844頁-845頁 参照）

教科書には代表的なレジメンが紹介されているが、「839頁表2」に示されている術前や術後ないしは化学療法単独での使用などと連携して理解することが望ましい。また、最近適用が拡大している免疫チェックポイント阻害薬（ICI）についても肺癌患者への投与頻度が上がっているので注目しておく必要がある。

【腎癌】疾患番号 **128** (846頁-848頁)

[病態の概略]

腎癌（腎臓癌、腎細胞癌とも呼ぶ）は腎臓の実質と呼ばれる部分にある尿細管の上皮細胞ががん化することで起こる。腎癌は全悪性腫瘍の2～3%を占めており、男女比は2：1で男性に多い。

[定義] [疫学] は教科書847頁参照

[病態・症状]

初期では無症状がほとんどで、進行とともにさまざまな症状が現れる。主な症状は血尿、背中や腰の痛み、腹部のしこり（腹部腫瘍）、足のむくみ、食欲不振、体重の減少、吐き気、便秘、腹痛など。血尿、腹痛、腹部腫瘍が3大症状（3徴）とされているが、大部分（70%）は無症状で発見される。肺や骨、肝臓、脳に転移したがんが先に見つかり、詳しく検査した結果、腎癌とされることもある。

[診断・分類]

腹部超音波（エコー）検査やCT検査などの画像検査で発見可能であるが、確定診断のためにはCT検査が必要である。限局・転移・局所進行癌の順が多い。詳細は教科書参照。

[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。

[治療] 847頁 & 848頁参照

概論：外科療法が一般的であり、一部の転移がんに対しては放射線治療を施す。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。

なお、日本泌尿器科学会による「腎癌診療ガイドライン2017版（2019アップデート）」が2020年6月に公表されている。

[化学療法] 846頁 **☒ 病気と薬** 848頁を熟読のこと

【前立腺癌】疾患番号 129 (849頁-854頁)

〔病態の概略〕 849-850頁参照

前立腺癌は男性固有の臓器である前立腺の細胞が無秩序に自己増殖し、悪性化して発生する。早期に発見すれば治癒可能であり、多くの場合比較的ゆっくり進行する。また、典型的な高齢者のがんであり、本邦では増加の一途をたどっている。高齢のがん患者治療については前立腺癌も例外ではなく、暦年齢よりも健康状態に応じた治療方針を選択することが推奨されている。

〔定義〕

850 頁参照

〔疫学〕

最新（2019 年）の統計によれば前立腺癌の罹患数は 94,748 人で 1 位であるが（2 位は 87,872 人の大腸癌、3 位は胃癌の 85,325 人）、死亡数（2020 年）は 7 位で 12,759 人と 1 位の肺がんの 53,247 人の約 1/4 である。年齢別死亡者数は 75-79 歳で 65.6/10 万人、80-84 歳で 124.4/10 万人、85 歳以上で 287.8/10 万人と 70 歳を過ぎてから急激に増加している。一方、診断から 5 年後の相対生存率は 89.2%と高い数字が出ている。

〔病態・症状〕 850 頁参照

排尿に関する症状として閉塞症状と刺激症状があり、表 1 に簡潔にまとめられている。また、他の原因で死亡後に罹患が判明するラテント癌の頻度の高い癌としても知られている。進行するまでは無症状で、進行して尿道や膀胱に浸潤すると排尿障害や血尿が出現し、骨転移すると痺れや痛みがみられる。

〔検査〕 850 頁参照

直腸診、血清 Prostate Specific Antigen (PSA)検査、経直腸超音波検査、前立腺生検についての説明が教科書 850 頁にある。検査の主な流れは PSA 検査、直腸診で前立腺がんが疑われる場合に、経直腸エコー、前立腺生検などを行い、更にはがんの広がりや転移の有無は画像検査で調べる。

前立腺肥大症との関連：PSAには遊離型PSA（free PSA）と結合型PSA（complexed PSA）があり、総PSA（total PSA）に対する遊離型PSAの割合（F/T比）は前立腺のほかの病気（前立腺肥大症など）との鑑別に用いられる。F/T比が低い場合は前立腺癌の可能性が高い。

〔治療〕851—852頁および図1 前立腺癌の治療アルゴリズム参照

前立腺癌の主な治療法は待機（PSA監視）療法、手術（外科治療）、放射線治療、内分泌療法（ホルモン療法）、化学療法である。複数の治療法が選択可能な場合があり、PSA値、腫瘍の悪性度（グリーンスコア）、リスク分類、年齢、期待余命、患者の治療に対する考え方などを基に治療法を選択する。

前立腺癌の原因である男性ホルモン（アンドロゲン）を抑制する治療法として放射線治療や内分泌療法があり、後者の概略が表2（852頁）にまとめられている。化学療法は一般的に転移があるがんで、内分泌療法の効果がなくなったがんに対して行う。

〔治療薬・症例〕

表2（852頁）及び852—854頁の本文を熟読のこと。

【膀胱癌】疾患番号 130（855頁-857頁）

膀胱癌は膀胱にできるがんの総称で、大部分（90%以上）は膀胱の内部を覆う尿路上皮にできる尿路上皮がんである。尿路上皮がんはがん組織の膀胱壁への深達度によって、筋層非浸潤性がんと筋層浸潤性がんに分類する。また、尿路上皮がん以外に扁平上皮がん、腺がん、小細胞がんなどの種類もある。

〔病態・治療の概略〕855頁参照

主な症状として血尿や頻尿、排尿時の痛み、残尿感、切迫した尿意などがある。特に痛みなどのほかの症状を伴わない血尿が膀胱癌に特徴的である。似たような症状がみられる疾患として、膀胱炎、尿路結石、前立腺肥大症、前立腺癌があるので、早期受診と検査による疾患の特定が重要となる。尿検査が最優先で、検

査と治療を兼ねて経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）を確定診断に用いる。がんの進行の程度、病期に応じた標準治療を基本として治療を行う。

[定義]

856頁参照

[疫学] 856頁参照

最新（2019年）の統計によれば、男性が女性よりも約3倍高い罹患率を示し、55歳以降から急激に増加する。生存率は早期がんである限局がんの場合は約90%、領域がんでは38%、遠隔転移がんでは9.5%と進行に伴い極端に低くなる。5年生存率は男女ともに95%程度である。

最大の危険因子は喫煙であり、喫煙によってnitrosoamineなどの発癌物質に尿路上皮がさらされることが膀胱癌発症の原因と考えられ、膀胱癌の約50%を占める。その他、職場環境からの発癌物質の影響並びにDNA修復遺伝子や発癌物質代謝に関わる酵素遺伝子多型など遺伝的要因も知られている。

[病態・症状]

856頁参照

[診断・分類]

・検査・診断：856 頁参照

早期診断：罹患率が低いいため、対象者は高齢の喫煙者または喫煙歴のある者や職業上発癌物質に暴露された既往のある人となる。

・病期：856 頁参照

治療方針決定のために病期を決定する必要がある。

[治療] 855、856-857 頁参照

表在性（筋層非浸潤性）と浸潤性で治療法は大きく異なる。教科書参照のこと。また、表在性のうち、上皮内癌（CIS）は高リスク群に分類され、奏効率の高いBCG膀胱内注入療法が初期治療として一般的になっている。

【高齢者患者への対応】

- ・泌尿器科領域のがんは高齢者に多く発症することが特徴となっており、がんの手術はかつて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ため、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。
- ・超高齢者のがん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。

(8) 子宮癌・卵巣癌・乳癌の病態生理と薬物療法

【子宮癌】疾患番号 **131** (858頁-861頁)

子宮癌は子宮にできるがんの総称で、子宮の上皮性悪性腫瘍を指し、子宮頸部に発生する子宮頸癌と子宮体部に発生する子宮体癌に大別される。

子宮体癌と子宮頸癌では成因も病態も治療法も異なる。

[病態の概略]

858頁参照

[定義]

859頁・858頁図「子宮癌と治療薬」参照

[疫学] 859頁参照

子宮体癌と子宮頸癌との国・地域別の発生状況や罹患率・生存率などを比較することで、食生活を含む生活環境の違いが浮かんでくる。

子宮頸癌の罹患率については20代より急激に増加が始まり30代-40代に最も多く、妊孕性を有する世代に重大な影響を与えている。幸いにしてこの世代では早期がんであるため、子宮温存が可能である場合が多い。一方、子宮体癌では50代がピークとなっている。

[成因]

858頁「病態」・859頁参照

[病態・症状]

859頁・860頁表1参照

子宮体癌：90%に症状あり。エストロゲン依存性（タイプ1）と非依存性と（タイプ2）に分類（表1）。他の違いは表1と本文参照。

子宮頸癌：無症状

[分類・病期] 860頁参照

子宮体がんには（日産婦 2011、FIGO2008）による手術進行期分類が、子宮頸がんには（日産婦 2020、FIGO 2018）による進行期分類がそれぞれ採用され、病期が決められる。病期により治療法が決まる。

[治療] 860-861 頁参照

治療法には手術、放射線療法、化学療法、ホルモン療法などがある。

[症例] (861 頁)

特に理解度チェック問題も含めて、熟読のこと。

【**卵巣癌**】疾患番号 **132** (862頁-863頁、858頁図)

卵巣癌は卵巣にできる悪性腫瘍で、10 万人あたり 14 名程度であり、婦人科領域では子宮癌に次いで多く、最も死亡率が高い。

[定義]

862 頁参照

[疫学] 862 頁参照

年齢別にみた罹患率は 40 歳代から増加し、50～60 歳代がピークで、死亡率は 50 歳以降増加して**高齢**になるほど高くなる。これは症状が出にくい上に有効な検診もないため腹腔内にがん細胞が広がり進行した状態で発見されることが多いからと考えられている。

[成因] 862 頁参照

危険因子がはっきりしているのは家族性腫瘍であり、乳癌と同じ遺伝子の変異が知られている。一方、大部分は散発性であり、リスク要因として出産歴がないこと、即ち、排卵回数が少ないことが挙げられている。

[病態・症状] 862 頁参照 [分類・症状] 863 頁参照

発生部位による分類は教科書に詳しい。卵巣癌は組織型により「漿（しょう）液性がん」「明細胞がん」「類内膜がん」「粘液性がん」「悪性ブレンナー腫瘍」「漿液性粘液性がん」「未分化がん」の 7 つに分類され、このうち日本人に多いのは漿液性がん（33.2%）、明細胞がん（24.4%）、類内膜がん（16.6%）、粘液性がん（9.1%）である。病期は手術の後に決まる。卵巣は骨盤内の深いところにあることから、針生検などは不可能である。正確ながんの状態を評価するためには

手術切除した組織を調べる必要がある。そのため卵巣癌では病期の分類は手術進行期分類と呼ばれる。

【診断】

卵巣癌が疑われた場合、腹部の触診や内診のほか、超音波（エコー）検査やCT検査、MRI検査などの画像検査を行う。確定診断のためには病理診断（組織診断・細胞診断）が必要であるので、画像検査で卵巣癌・卵管癌の疑いがあると判断された場合には、まず手術を行い、切除した卵巣や卵管の組織診断を行い、がんかどうかを確定する。

【治療】 863 頁参照

手術によりできるだけ腫瘍組織を取り除く。多くの場合、手術の後に薬物療法を行う。薬物療法はタキサン製剤と白金製剤が中心となっている。家族性の場合には分子標的薬も使用することがある。治療法はがんの手術進行期や組織型、異型度に応じた標準治療を基本として進める。再発の場合は薬物治療が中心となる。

【理解度チェック問題】

863 頁の該当部分を熟読のこと

【乳癌】疾患番号 133 (864頁-871頁)

乳癌は乳腺の組織にできるがんで、多くは乳管から発生するが、一部は小葉から発生する（864 頁「乳癌と治療薬」）。主な症状は、乳房のしこりで、自分で乳房を触ることで気付くことが多い。早期に見つかった場合、90%以上は治癒する。進行した乳癌ではリンパ節や骨、肺、肝臓など乳房以外の臓器に転移し、重篤な状況を引き起こす。

【病態の概略】

864 頁「病態」にまとめられている。なお、罹患率は女性のがんで 1 位、死亡率は 4 位となっている。男性も女性の 1/100 の割合で発生する。

【定義】 865 頁

「乳癌と治療薬」（864 頁）も参照のこと。病態・分類についても触れているので、しっかりと眼を通しておくこと。また、基底膜破壊による遠隔転移についても図（865 頁図 1）に解説がある。

[疫学] 865 頁

・乳癌の最新統計データが紹介されている。補足をすれば人口 10 万人あたりの罹患率は 77.5 例（男性 1.1 例、女性 150.0 例、死亡率は 12.0 人（男性 0.2 例、女性 23.1 例）となっている。

・成因（危険因子）に関しては女性ホルモン（エストロゲン）関連の要因及びその他の要因として閉経後の肥満、飲酒習慣、一親等の乳癌の家族歴（*BRCA1* & *BRCA2* 遺伝子異常）、良性乳腺疾患の既往歴などが知られている。男性の場合も肥満が挙げられている。

・予後・予測因子：一般に腫瘍本来の性質により、再発や生存の可能性を予測するのに有用な指標を予後因子、腫瘍の薬剤に対する感受性を予測するのに有用な指標を効果予測因子と呼んでいる。

乳癌の場合の予後予測因子として、組織学的リンパ節 転移個数・腫瘍径・組織学的悪性度（Histological grade）・組織型・ホルモンレセプター・HER2/neu の 発現状況などが挙げられている（教科書参照）。

[臨床症状]

865 頁参照

[検査・診断]

865 頁-866 頁参照

[治療] 866 頁参照

手術、放射線治療、薬物療法、緩和ケアがある。患者数が多いという特殊性から日本乳癌学会では「患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2023 年版」や「臨床・病理 乳癌取扱い規約 第 18 版、2018 年」および「乳癌診療ガイドライン①治療編 2022 年版」等を策定し、治療の標準化を図っている。病期と治療法の選択についても詳細な記載がある。

【治療薬】 866 頁-868 頁参照

抗がん剤として以下の 7 種の分類で解説されている。A 分子標的薬 B 抗がん性抗生物質 C 植物アルカロイド D 黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬 E 選択的アロマターゼ阻害薬 F 抗エストロゲン製剤 G CDK4 及び CDK6 阻害薬 これらに加えて「免疫チェックポイント阻害薬」も利用されている。乳癌のタイプや病期により用いる薬剤を選択する。

【薬物療法】 868-871 頁参照

866 頁【治療】の項で述べられている薬物療法について、術前・術後化学療法や再発転移乳癌の治療についての解説である。薬物療法には①「再発の危険性を下げる（術前薬物療法・術後薬物療法）」、②「手術前にがんを小さくする（術前薬物療法）」、③「手術が困難な進行がんや再発に対して延命効果を得ることや症状を緩和する」などの目的があり、病期や再発のリスクなどに応じて選択される。また、ER や PgR 陽性患者に対する内分泌療法についても表付（表 1 869 頁）で解説されている。870 頁～871 頁の症例及び図 2（871 頁）も熟読のこと。

【高齢者患者への対応】

婦人科領域の癌については特記すべき事項はない。ただし、閉経とともに発癌のリスクは高まることがあっても減じることはないので、健診や診察を定期的に受診することは推奨されている。また、高齢となってからの発見が多いケースが多く見られるため、加療の際の一般的な注意事項は常を守るべきである。

【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、特に区別していないということと和訳する場合 2 つの意味（表記）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。