

## 胆道がん

#7

大場 大\*

\*Masaru OBA：東京目白クリニック，順天堂大学医学部肝胆膵外科

[がん看護 28 巻 4 号：375～378, 2023]

## 治療の全体像と薬物療法

## ステージ別標準治療(図1)

## ●ステージⅠ～Ⅲ●

ひと言で胆道がんとは言っても、ほかのがん腫とは異なり疾患のバリエーションが多い。具体的には、肝門部領域胆管がん、遠位胆管がん、胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、そして肝内胆管がんである。これら、全部を一括して胆道がん疾患とみなされる。また、遠隔転移がない場合、切除が可能かどうかの判断に一定のコンセンサスが得られていないため、治療方針の標準化がむずかしい。さらに、胆汁の通り道である胆管という場から発生するがんであるため、胆管炎や黄疸に対する胆道ドレナージという術が迅速に行き届く医療環境が必要となる。それらをふまえたうえで、腫瘍因子として、高度な局所進展と領域リンパ節転移のないステージⅢまでの場合、切除可能であればまずは手術が推奨される。ただし、手術は高度技能が求められるため、専門医のいる手術症例の多い施設で行われるべきである。

手術後は術後化学療法が強く推奨される。

## ●ステージⅣ●

遠隔転移のある場合、あるいは局所進展が強い、高度な領域リンパ節転移を伴う場合には全身化学療法が選択される。胆管炎や黄疸がみられる症例には、先行して胆道ドレナージやステント留置が必須である。放射線療法、化学放射線療法の有用性は、現時点では根拠が不十分である。

## 薬物療法と看護

## 術前・術後薬物療法

## 術前化学療法の適応

胆道がんに対する術前化学療法(ネオアジュバント)の有用性を示した明確なエビデンスはなく、現状は標準治療ではない。ただし、腫瘍の進展範囲が不明なケースが多く、術後の再発リスクも高いため、今後は術前化学療法という戦略が求められる。また、計画的な術前化学療法ではなくても、化学療法によって切除可能(コンバージョン)となる症例も増えており、肝胆膵外科医との密な連携をとりながら、漫然と化学療法を行わないことも重要である。

## 術後化学療法の適応

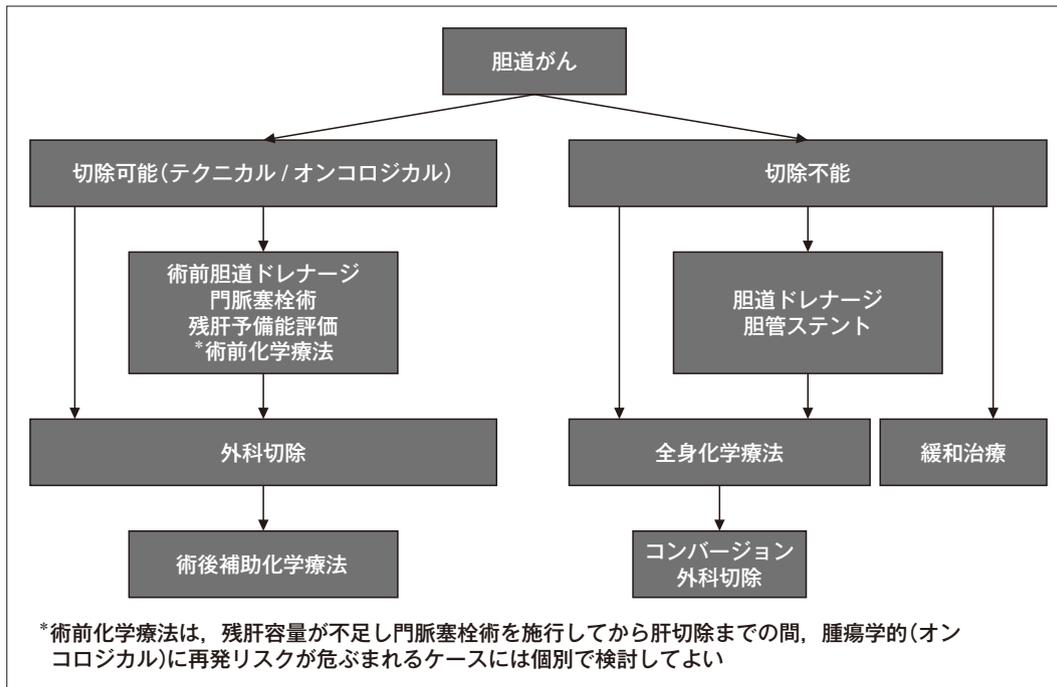
再発リスクが高いにもかかわらず、長らく術後補助化学(アジュバント)療法の有用性を示すことができない時代が続いていたが、昨今ようやく日本からエビデンスが示された<sup>1)</sup>。

## 術前・術後薬物療法の看護のポイント

## S-1

・初回投与量は、体表面積に合わせて設定する。朝食後および夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間は休業する。これを1サイクルとし計4サイクル繰り返す。減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40 mg/回とする。

体表面積	初回基準量	1段階減量	2段階減量
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回 ×2/日	投与中止	—
1.25 m <sup>2</sup> 以上、1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回 ×2/日	40 mg/回 ×2/日	投与中止
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回 ×2/日	50 mg/回 ×2/日	40 mg/回 ×2/日



▲図1 治療アルゴリズム

[日本肝胆膵外科学会：治療アルゴリズム，胆道癌診療ガイドライン，第3版，14頁，医学図書出版，2019を参考に筆者作成]

副作用 [国内第Ⅲ相臨床試験(JCOG1202 ASCOT 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	14%
胆道感染	7%
貧血	4.4%
高ビリルビン血症	4%
トランスアミナーゼ上昇	3%
下痢	3%
倦怠感	3%
食欲減退	3%

看護のポイント

侵襲の大きな手術の場合，筋量や血清アルブミン値が低下している状態で投与が開始されるケースが多いため，基準量，投与スケジュール通りに治療継続がむずかしいケースも少なくない。また，リアルワールドでは，重篤ではなくても皮疹などのアレルギー症状や下痢，涙道閉塞による流涙でつらいと実感している患者も意外と多いため，経口抗がん薬といえども，患者の率直な声を拾い上げることができる体制を整えておく必要がある。

転移・再発胆道がんの薬物療法

転移・再発胆道がんの薬物療法の適応

- 全身化学療法の適応を考える際，PS (performance status) が良好であることはいわずもがなであるが，さらに胆道ドレナージや胆管ステントによって，胆道感染リスクのコントロールがされていることが必須である。
- 化学療法中に胆道閉塞や胆管炎の再燃も多いため，内視鏡的処置が迅速に施してもらえるよう胆膵内科とのチーム連携も不可欠となる。
- シスプラチンやS-1がキードラッグとなるため，患者個々の腎機能評価や投与中の急性腎障害にも注視しておく必要がある。

転移・再発胆道がんの薬物療法と看護のポイント

GCS(ゲムシタビン+シスプラチン+S-1)療法

- ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day1
- シスプラチン 25 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day1
- S-1 体表面積に準じた投与量 1日2回(朝・夕食後) 経口 day1~7

体表面積	初回基準量
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回×2/日
1.25 m <sup>2</sup> 以上，1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回×2/日
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回×2/日

2週間毎の投与スケジュール

## 副作用 [国内第Ⅲ相臨床試験(KHBO1401 MITSUBA 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	39%
胆道感染	17%
トランスアミナーゼ値上昇	15%
血小板数減少	9%
貧血	8%
発熱性好中球減少症	5%
倦怠感	5%
下痢	3%
口内炎	3%

## 看護のポイント

3種の殺細胞性薬剤の併用療法(トリプレットレジメン)であり、中等度以上の催吐性リスクがあるため、ニューロキニン1(NK<sub>1</sub>)受容体拮抗薬、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、デキサメタゾンの制吐支持療法は必須である。シスプラチンは25 mg/m<sup>2</sup>低用量を2週毎で投与するため、ほかのがん種での使用よりも管理しやすいが、S-1も併用しているため、常に腎機能に注視しておく必要がある。また、投与中の急性腎障害を予防するためにハイドレーション点滴内にマグネシウム(Mg)の補充もしておいたほうがよい。腫瘍縮小効果が高く、忍容性も高いレジメンであり、ファーストラインとして選択されるべき治療法である。今後は、術前にネオアジュバントとして行ったり、さらに免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブの併用によって、さらなる上乗せ効果が期待できる。

## GC(ゲムシタビン+シスプラチン)+デュルバルマブ療法

- ・ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day1, day8
- ・シスプラチン 25 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day1, day8
- ・デュルバルマブ(抗PD-L1抗体薬) 1,500 mg/回 点滴静注 day1

1サイクル期間21日間 3週間毎の投与

\*デュルバルマブ投与はインラインフィルターを使用すること

## 副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験(TOPAZ-1 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
貧血	23.7%
好中球数減少	21%
血小板数減少	8.0%
胆管炎	6.5%
白血球数減少	4.4%
敗血症	3.6%
倦怠感	3.3%
急性腎障害	3.3%
胆道感染症	3.3%
無力症	3%
低カリウム血症	3%
肺臓炎	2.7%

肺動静脈血栓症	2.4%
甲状腺機能低下症	2.4%

## 看護のポイント

デュルバルマブは免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体薬)であるため、ほかのがん腫で使用する際に必要なマネージメント事項と同様、全身臓器に起こりうる免疫関連有害事象(irAE)を念頭におきながら看護に努めることが大切である。重篤ではなくても下痢、悪心・嘔吐、電解質異常、胆道がん疾患ならではの胆管炎をはじめとする感染症リスク、甲状腺機能異常や倦怠感、無力症が特徴的である。骨髄抑制も起きやすく、重篤な症状悪化にならないよう、些細な症状でも副作用だからと見過ごさないで経過をアセスメントすること。有効性について先のGCS療法との比較がないため、どちらを選択すべきかのコンセンサスは定まっていないが、術後アジュバントS-1療法のあとに再発した場合にはファーストチョイスとなる。ボーダーラインで切除不能な場合、コンバージョンを目指すのであればGCS+デュルバルマブ療法がもっとも期待できる。

## GS(ゲムシタビン+S-1)療法

- ・ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day1, day8
- ・S-1 体表面積に準じた投与量 1日2回(朝・夕食後) 経口 day1~14

体表面積	初回基準量
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回×2/日
1.25 m <sup>2</sup> 以上, 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回×2/日
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回×2/日

1サイクル期間21日間 3週間毎の投与

## 副作用 [国内第Ⅲ相臨床試験(JCOG1113 FUGA-BT 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	59.9%
白血球数減少	24.9%
胆道感染	20.9%
血小板数減少	7.3%
貧血	6.2%
丘疹紅斑薬疹	6.2%
倦怠感	5.6%
食欲不振	5.6%

## 看護のポイント

あまり頻用されるレジメンではないが、点滴負荷や制吐ステロイド使用が必要ないため、シスプラチンの忍容性が困難と予測される高齢者、心疾患や糖尿病などの基礎疾患リスクが高い患者には適したレジメンである。ただし、GS療法が不応となったあとの後治療の選択肢が見出しにくい。重篤な骨髄抑制の割合も高く、また薬疹や下痢などS-1との相性がわるい患者は意外と多いため、外来管理が簡便だからといって安易な看護は禁物である。

**ペミガチニブ(FGFR 阻害薬)療法**

※適応は、化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の切除不能な胆道がん。遺伝子パネル検査で *FGFR2* 融合遺伝子が確認されていることが必要

- ・ペミガチニブとして1日1回13.5 mgを14日間経口投与した後、7日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

減量レベル	投与量
通常	13.5 mg
1段階減量	9.0 mg
2段階減量	4.5 mg
3段階減量	投与中止

21日間で1サイクル

**副作用** [国際共同第Ⅱ相臨床試験(INCB 54828-202試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
爪障害	5.5%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4.1%
急性腎障害	2.1%
網膜剥離	0.7%
角膜炎	0.7%
霧視	0.7%
ドライアイ	0.7%

**看護のポイント**

- ゲノム診療の幕開けにより、遺伝子パネル検査を受けることで、ドライバーとなっている遺伝子異常が発見されるケースが増えてきている。胆道がんは、ほかのがん腫よりも、標的となりやすい遺伝子異常が見つかるケースが多い。
- ペミガチニブは、眼症状、爪症状、高P(リン)血症、手掌・足底発赤知覚不全症候群が特徴的なFGFR阻害薬である。
- 眼症状の慎重な観察、リン制限食の説明、爪・手足に対するケアへの患者教育が必要となってくる。

**文 献**

- 1) Nakachi K et al: Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* **401**(10372): 195-203, 2023
- 2) 日本肝胆膵外科学会, 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編: 胆道癌診療ガイドライン, 第3版, 医学図書出版, 2019
- 3) 日本肝癌研究会編: 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版, 金原出版, 2020
- 4) Ioka T et al: Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **30**(1): 102-110, 2023
- 5) Oh D-Y et al: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* **1**(8): DOI: 10.1056/EVIDoa2200015, 2022
- 6) Morizane C et al: Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol* **30**(12): 1950-1958, 2019
- 7) Abou-Alfa GK et al: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* **21**(5): 671-684, 2020