

膵がん

#8

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 7 号：669～673, 2023]

治療の全体像と薬物療法

ステージ別標準治療(図 1. 2)

●ステージ I～III●

膵臓は主に 3 つの部位(頭部, 体部, 尾部)からなる臓器で, 解剖学的な特徴としては重要血管や神経叢に囲まれている。膵がんが厄介なのは, 容易に膵臓の外に向かって浸潤する性格を有し, がんが占拠する部位によって広がり方が異なることである。上腸間膜静脈(SMV)や門脈(PV), 上腸間膜動脈(SMA)や腹腔動脈(CA), 総肝動脈(CHA)への浸潤の有無や程度によって, 「切除可能: R」, 「切除可能境界(ボーダーライン): BR」, 「切除不能: UR」に分けて診断される。また, 「ボーダーライン」には, 門脈系のみ浸潤がある BR-PV, 動脈系まで浸潤がある BR-A と表現され術式に大きな影響がある。また, 遠隔臓器に転移がなくても局所での進行が強くて切除不能なステージ III の場合, UR-LA と表現する。

これらの判断には, 内科, 外科, 放射線科ら多職種によるチーム医療が不可欠であり, 切除可能か否か, ボーダーラインでも切除が見込めるのかの診断基準は施設間格差が大きいといえる。また, テクニカルな「切除可能」でも腫瘍マーカー CA19-9 高値や腫瘍径が大きいオンコロジカルな「ボーダーライン」もあり, それぞれで治療戦略が異なってくる。

知られているように膵がんは早期のうちに発見されることが少なく, 非浸潤性のステージ 0 で発見される機会はほとんどない。多くは症状を有して発見される浸潤性の場合がほとんどであり, 腫瘍径 20 mm 以内かどうか, 膵臓外の間質においてがん細胞がどこまで浸潤しているか, リンパ節転移の有無などを加味しながらステージング(図 2)される。

現状, ステージ I 以上で診断される膵がんには, なんらかのかたちで化学療法が導入される時代に突入している。「切除可能」には術前補助化学療法, 「ボーダーライン」にはより強度をあげた化学療法, 「切除不能」には化学療法もしくは化学放射線療法が推奨される。「いきなり手術」はすでに古い治療

体系であることを認識していただきたい。

昨今の化学療法の進歩や個別化ゲノム診療が功を奏して, 「ボーダーライン」や「切除不能」が, 「切除可能」へと転向できるいわゆるコンバージョン症例も増えてきているため, 漫然と抗がん薬治療を行うのではなく, 切除可能性についての再評価が重要である。

一方で, 本連載の胆道がんの項でも触れたが, いくら化学療法が進歩しているとはいえども, 治療成績が劇的に改善されているわけではなく, 現状「難治がん」であることには変わりない。だからこそ, 治癒を目指した主軸となる手術は高度技能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。

手術後は再発リスクを減じるための術後補助化学療法が強く推奨される。

●ステージ IV●

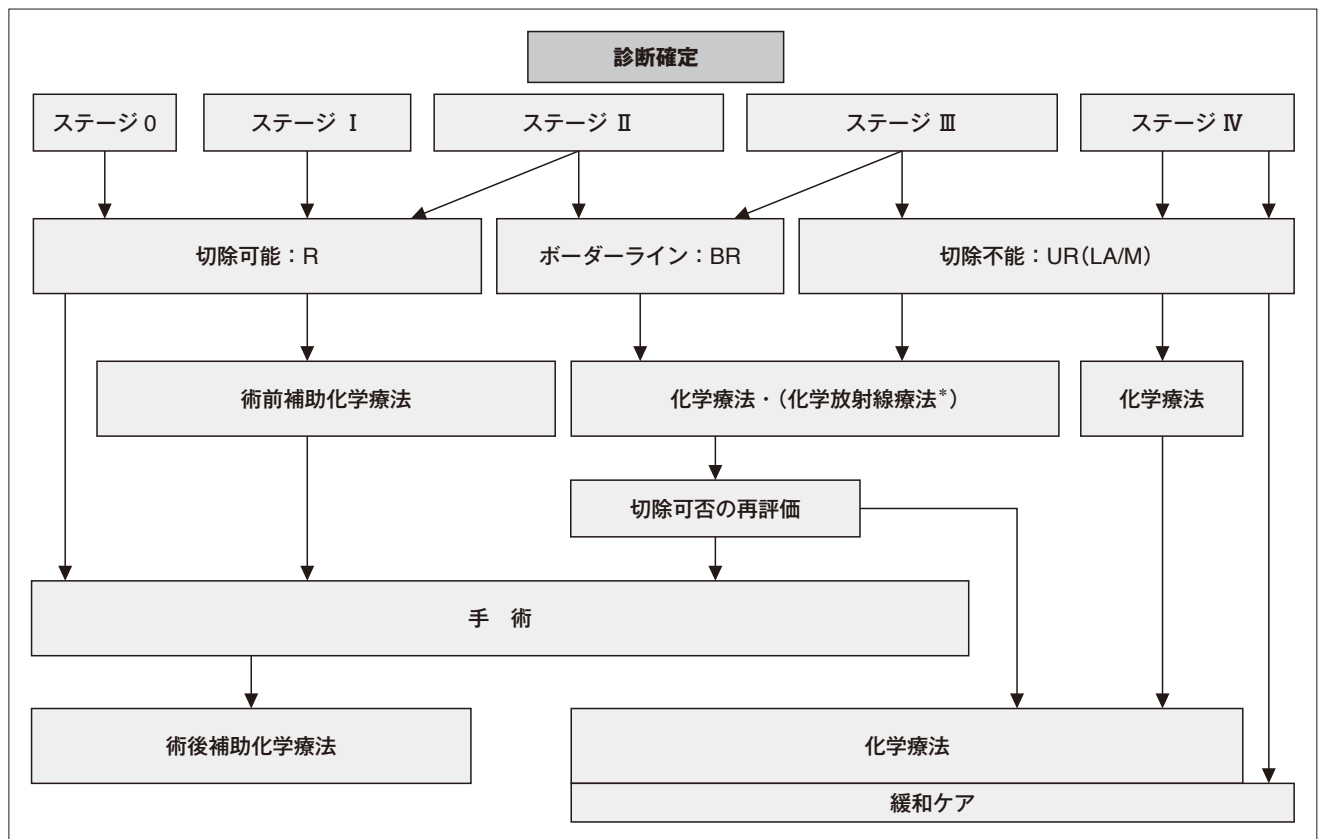
遠隔転移がある場合(UR-M)に相当し, 全身化学療法が選択される。閉塞性黄疸や胃・十二指腸閉塞がみられる症例には, まずはドレナージ術やステント留置, あるいは外科的バイパス吻合術によって QOL (quality of life) 改善を優先させる必要がある。粒子線を含む放射線療法, 化学放射線療法の有用性は, 現時点では根拠が不十分である。また, 膵がんはある時点より急速に症状が悪化しやすいため, 言わずもがな質の高い支持・緩和ケア療法をいつでも行えるような体制づくりは不可欠である。

薬物療法と看護

術前・術後薬物療法

術前補助化学療法の適応

切除可能な膵がんに対する術前補助化学療法ゲムシタピン+S-1(GS)療法×2 サイクルの有用性を示したエビデンスが国内から発信され, それに準じて実際の臨床では広く実践されているこ



▲図 1 治療アルゴリズム

*局所進行切除不能 UR-LA に対する化学放射線療法の有用性は限定的であり、多職種連携チームで慎重に意思決定されるべきである。

[日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：治療アルゴリズム，膵癌診療ガイドライン 2022 年版，74 頁，金原出版，2022 を参考に筆者作成]

とが多い。しかしながら、まだ論文文化はされておらず、海外においても推奨される強固なエビデンスとは言いがたい。ただし、いきなり手術では切除成績が頭打ちであることは明白であり、術前補助化学療法は必須な戦略である。再発高リスクの場合、なにも GS 療法×2 サイクルにとらわれるのではなく、一次治療で用いられるより強度の高いレジメン選択が望ましい。

術前補助化学療法の看護のポイント

GEM+S-1 (ゲムシタピン+S-1) 療法 (GS 療法)

- ・ゲムシタピン 1,000 mg/m² 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 ² 未満	40 mg/回×2/日
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	50 mg/回×2/日
1.5 m ² 以上	60 mg/回×2/日

1 サイクル期間：21 日間(3 週目休薬)を 2 サイクル術前に投与

副作用 [国内第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 (Prep-02/JSAP-05 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
白血球数減少	73%
好中球数減少	40%
皮疹	9%
食欲不振	8%
発熱性好中球減少症	6%
口内炎	6%
貧血	5%
血小板数減少	3%

看護のポイント

- 悪心・嘔吐リスクが低く、比較的管理しやすいレジメンではあるが、リアルワールドでは思いのほか、重篤ではなくても皮疹などのアレルギー症状や下痢が出現しやすく、わずかな術前 2 サイクルのみでも、休薬・減量が必要であったり、治療完遂がむずかしい症例も少なくない。短期間の治療だからといって慢心は禁物である。

膵局所進展度 T		リンパ節転移 N	遠隔転移 M	
T0：原発腫瘍を認めない Tis：非浸潤がん T1～T4は下記参照		NX：領域リンパ節転移の有無が不明である N0：領域リンパ節に転移を認めない N1：領域リンパ節に転移を認める N1a：領域リンパ節に1～3個の転移を認める N1b：領域リンパに4個以上の転移を認める	M0：遠隔転移を認めない M1：遠隔転移を認める	

膵臓		0期	T0, Tis	N0	M0
T1	膵内に限局≤20 mm T1a 5 mm 以下 T1b 5 mm をこえるが 10 mm 以下 T1c 10 mm をこえるが 20 mm 以下	I A 期	T1(T1a, T1b, T1c)	N0	M0
T2	膵内に限局>20 mm	I B 期	T2	N0	M0
T3	膵外に進展	II A 期	T3	N0	M0
T4	腹腔動脈または上腸間膜動脈に浸潤	II B 期	T0, Tis, T1(T1a, T1b, T1c), T2, T3	N1(N1a, N1b)	M0
N1	領域リンパ節転移 N1a 1～3個の転移 N1b 4個以上の転移	III期	T4	Any N	M0
M1	遠隔転移。領域リンパ節をこえるリンパ節転移 (腹腔洗浄細胞診陽性はM1に含めない)	IV期	Any T	Any N	M1

▲図2 ステージング

治療方針に重点をおいたステージングと考えると、ステージIIまでは「切除可能：R」または「ボーダーライン：BR-PV」程度、ステージIIIは「ボーダーライン：BR-A」または「切除不能：UR-LA」が主な範疇となる。

[日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約，第7版増補版，金原出版，2020を参考に筆者作成]

術後補助化学療法の適応

術後補助化学療法の有用性は明確に示されているが、海外とは異なる国内独自のエビデンスであることが特徴である。腎機能低下などでS-1が使いつらい症例にはゲムシタピン単独療法が選択される。

術後補助化学療法の看護のポイント

S-1 単独療法

・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日間は休薬する。これを1サイクルとし計4サイクルまで繰り返す。減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40 mg/回とする。

副 作 用 [国内第Ⅲ相比較試験 (JASPAC 01 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
貧血	14%
好中球数減少	13%
白血球数減少	9%
食欲不振	8%
倦怠感	6%
悪心・嘔吐	6%
血小板数減少	5%
下痢	5%
口内炎	3%

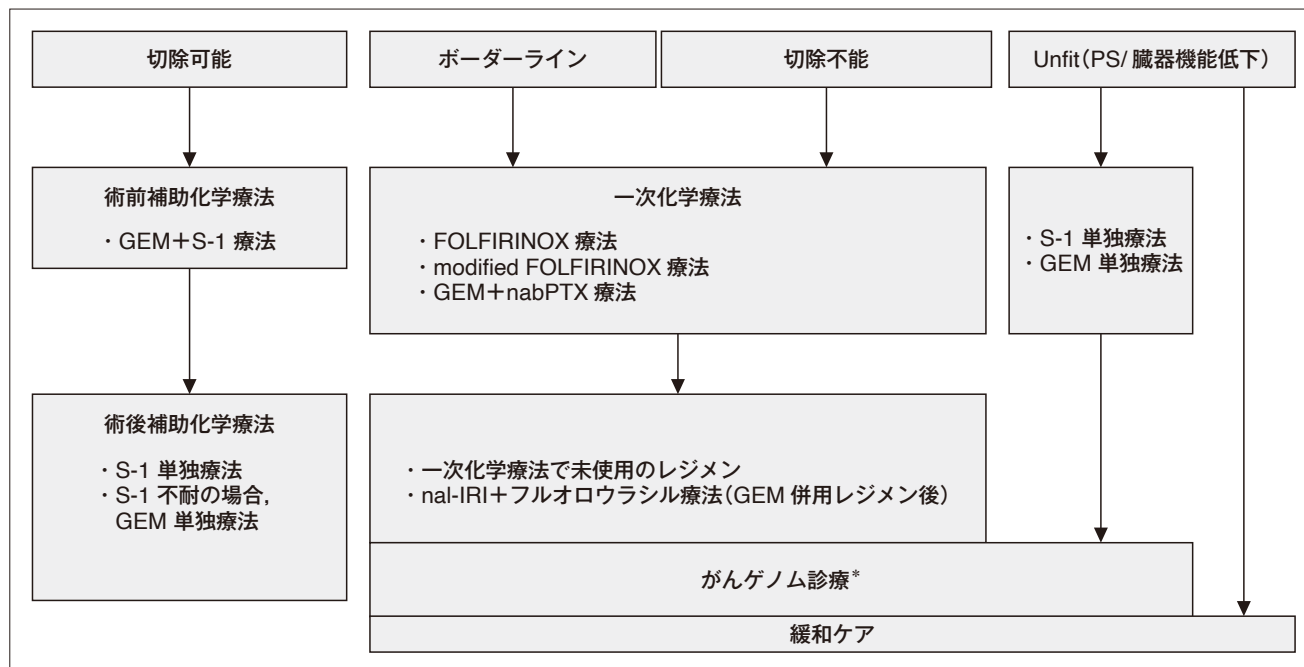
看護のポイント

- 膵がん手術は侵襲が大きく、下痢などの術後障害もみられることが多い。また、栄養状態が不十分なまま投与が開始されることも多いため、基準量、投与スケジュールどおりの治療継続がむずかしいケースも少なくない。有害事象と照らし合わせながら、投与方法にも柔軟性をもたせることが必要である。

転移・再発膵がんの薬物療法

転移・再発膵がんの薬物療法の適応

- 全身化学療法の適応を考える際、全身状態や臓器機能、年齢などの因子を加味しながら無理のない最適なレジメン選択が望まれる(図3)。
- 病勢の進行に伴い、症状の悪化が急速にみられる症例も少なくないため、緩和ケアも並行して行えるような体制づくりは不可欠である。決して、化学療法の投与のみが治療ではないことを肝に銘じておくこと。
- 閉塞性黄疸や消化管閉塞なども生じ得るため、内視鏡的ドレナージ手技に熟練した医師との連携が望ましい。



▲図3 化学療法アルゴリズム

*がん遺伝子パネル検査を用いた個別化ゲノム診療については、本稿では割愛いたします。他稿をご参照ください。

[日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：治療アルゴリズム。膵癌診療ガイドライン 2022 年版，75 頁，金原出版，2022 を参考に筆者作成]

転移・再発膵がんの薬物療法の看護のポイント

FOLFIRINOX(オキサリプラチン+イリノテカン+フルオロウラシル+レボホリナート)療法

【原法】

- ・オキサリプラチン 85 mg/m² 点滴静注(120分)
- ・イリノテカン 180 mg/m² 点滴静注(90分)
- ・レボホリナート 200 mg/m² 点滴静注(120分)
- ・フルオロウラシル 400 mg/m² 急速静注
- ・フルオロウラシル 2,400 mg/m² 持続点滴静注(46時間)

1 サイクル期間：14 日間

副作用 [国内第Ⅱ相臨床試験]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	78%
白血球数減少	44%
発熱性好中球減少症	22%
下痢・腸炎	14%
血小板数減少	11%
食欲不振	11%
悪心・嘔吐	8%
末梢神経障害	6%
敗血症	6%

看護のポイント

- 3種の殺細胞性薬剤の併用療法であり、高度な催吐性リスクがあるため、ニューロキニン1(NK₁)受容体拮抗薬、5-HT₃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。また、基礎疾患に糖尿病がない場合にはオランザピンも積極的に使用すること。投与後4日目以降の晩期にも対策が必要である。代表的な有害事象をみてわかるように、重篤な血液毒性の発現割合が非常に高く、1サイクル目投与後8日目前後で重篤な好中球数減少が3分の2の割合で起きるため、抗がん薬に不慣れな施設で気軽に本治療を行ってはいけない。休業・減量、適正なG-CSF(顆粒球コロニー形成刺激因子製剤)使用による安全管理が求められる。
- 重篤なリスクを鑑みて、実際の臨床現場では導入時よりイリノテカン開始用量を減量し、フルオロウラシル急速静注を最初から中止したmodified(モディファイド)FOLFIRINOX療法が頻用されている。それでも、上記の有害事象リスクには細心の注意が必要である。決して、見様見真似でこのレジメンに手出しをしてはいけない。無論、高齢者には推奨できない。

【modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)療法】

- オキサリプラチン 85 mg/m² 点滴静注(120分)
- イリノテカン 150 mg/m² 点滴静注(90分)
- レボホリナート 200 mg/m² 点滴静注(120分)
- フルオロウラシル 2,400 mg/m² 持続点滴静注(46時間)
- 1 サイクル期間：14 日間

GEM+nabPTX(ゲムシタピン+ナブパクリタキセル)療法

・ゲムシタピン 1,000 mg/m² 点滴静注 day1, day8, day15
 ・ナブパクリタキセル 125 mg/m² 点滴静注 day1, day8, day15
 1 サイクル期間：28 日間 4 週目休薬

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験(MPACT 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	36%
末梢神経障害	17%
倦怠感	17%
血小板数減少	14%
貧血	13%
白血球数減少	12%
下痢	6%
悪心・嘔吐	5%
無力症	5%
発熱性好中球減少症	3%
間質性肺炎	2%

看護のポイント

FOLFIRINOX 療法と比べて比較的管理のしやすいレジメンであり、高齢者であっても臓器機能に大きな問題がなければ治療は可能である。末梢神経障害はほぼ必発であり、大腸がん治療のオキサリプラチン使用時と同様に、具体的な表現を用いながら、経時的に正しいグレード評価が必要である。患者個々に「しびれ」に対する価値観、とらえ方には多様性があるため、できる限り患者の声に耳を傾けながら、適切な減量・休薬管理による治療継続が大切である。また、脱毛は必発であるため、事前にていねいな説明が必要である。

nal-IRI+5-FU [ナノリポソーム型イリノテカン(ナルイリノテカン)+フルオロウラシル+レボホリナート]療法

・ナルイリノテカンの減量時投与量

	ナルイリノテカン	フルオロウラシル
開始用量	70 mg/m ²	2,400 mg/m ²
1 段階減量	50 mg/m ²	1,800 mg/m ²
2 段階減量	43 mg/m ²	1,350 mg/m ²
3 段階減量	中止	中止

注：UGT1A1*6 もしくは *28 のホモ接合体、UGT1A1*6 および *28 のヘテロ接合体を有する患者では、1 段階減量より開始すること

・ナルイリノテカン 70 mg/m² 点滴静注(90 分)
 ・レボホリナート 200 mg/m² 点滴静注(120 分)
 ・フルオロウラシル 2,400 mg/m² 持続点滴静注(46 時間)
 1 サイクル期間：14 日間

副作用 [国際第Ⅲ相臨床試験(NAPOLI-1 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
好中球数減少	15%
倦怠感	14%
下痢	13%
悪心・嘔吐	11%
貧血	9%
白血球数減少	8%
腹痛	7%
食欲不振	4%
口内炎	3%

看護のポイント

大腸がん治療での FOLFIRI 療法のイリノテカンがナルイリノテカンに置き換わったレジメンと考えてもよく、比較的管理しやすいが、セカンドライン以降での選択肢であるため、患者の状態把握をおろそかにしてはいけない。閉塞性黄疸やイレウス状態では禁忌である。点滴中もしくは投与後 24 時間以内に、早発性の下痢や腹痛、発汗などのコリン作動性症状が出現した場合には、緑内障や前立腺肥大がないことを確認したうえで、次のナルイリノテカン投与前にブチルスコポラミン注を投与する。遅発性の下痢対策として、イリノテカンの活性代謝物 SN-38 が関与しているため、半夏瀉心湯やロペラミドの使用を積極的に検討する。脱毛は必発であるため、事前にていねいな説明が必要である。

文献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約 第 7 版増補版，金原出版，2020
- 2) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：膵癌診療ガイドライン 2022 年版，金原出版，2022
- 3) Uesaka K et al: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* **388**: 248-257, 2016
- 4) Conroy T et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* **364**: 1817-1825, 2011
- 5) Okusaka T et al: Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* **105**: 1321-1326, 2014
- 6) Von Hoff DD et al: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* **369**: 1691-1703, 2013
- 7) Wang-Gillam A et al: Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **387**: 545-557, 2016