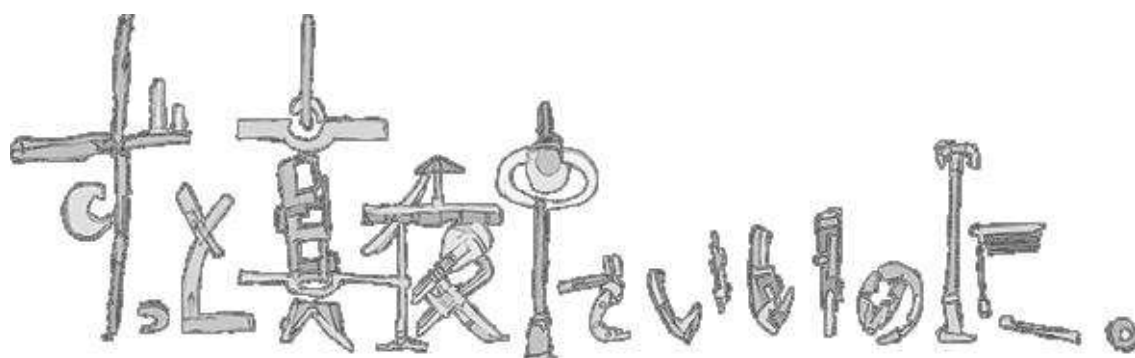


4 年春学期

# 薬物治療学Ⅳ

第 11 回講義まとめ(肝癌・胆嚢癌・胆管癌・膵癌)



## [123：肝癌]

### <1：定義>

- 肝癌は、肝臓から発生した原発性肝癌と他臓器の癌が肝臓に転移した転移性肝癌に大きく分かれる。原発性肝癌はさらに肝細胞癌と肝内胆管癌に大別され、肝細胞癌が(        )%を占めるため肝癌は一般に肝細胞癌 (hepatic cell cancer ; HCC)を指すことが多い。

### <2：病態・症状>

- 肝癌特有の症状は少なく、(        )型肝炎ウイルスや(        )型肝炎ウイルスの持続感染による。慢性肝炎肝硬変等の肝臓障害症状が主なものである。癌が大きくなるに伴い、右季肋部等に「しこり」や痛みが出現する。しかし、この症状が出現するのは、すでに進行した時期である。したがって、肝癌の早期発見には、慢性肝炎や肝硬変等の肝癌発症リスクの高い患者を定期的にスクリーニング検査することが重要となる。

### <3：診断・分類>

- 肝癌の診断は、(        )や PIVKA-II、AFP-I,3 等の腫瘍マーカーと画像検査（超音波検査、CT、MRI）により、総合的に行われる。これらによっても診断がつかない場合は、肝臓の腫瘍部分に針を刺して行う組織検査（経皮的針生検査）により診断される。肝細胞癌の進行度(Stage)は、癌の大きさや個数血管侵襲の有無により、I 期からIV期に分類され、リンパ節転移、遠隔転移があるものはすべて(        )期となる。しかし、肝細胞癌の治療法の選択は、進行度とともに、残された肝臓の機能（肝予備能）にも大きく影響される。肝臓の予備能は、Child-Pugh 分類で、A-C に分類される。

### <4：治療>

#### A) 手術療法（肝切除）

- 肝外転移がなく肝機能が Child-Pugh A、B とある程度残っている患者で、単発もしくは 2-3 個の腫瘍径が 3cm を超える肝細胞癌が対象となる。根治治療が目標となり、肝臓の再生能力を利用して癌細胞が発生している部分の肝臓を切除する。

#### B) 移植療法

- Child-Pugh C の肝硬変で、ミラノ基準内の肝細胞癌であれば移植が適応となる。日本では、近親者から肝臓の一部が提供されて移植を行う生体肝移植が主である。

#### C) 焼灼療法

- 肝外転移がなく肝機能が Child-Pugh A, B で、腫瘍径が 3cm 以内と比較的小さく、個数が 1-3 個以内の肝細胞癌が対象となる。体外から肝臓へ針を刺し、ラジオ波の熱により癌細胞を死滅させるラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation ; RFA)がある。

#### D) 肝動脈（化学）塞栓療法

- 肝外転移がなく肝機能が Child-Pugh A, B で 4 個以上の肝細胞癌が対象となる。癌細胞が肝動脈だけで栄養を補給していることを利用して、ゼラチン・スポンジの注入により癌細胞に繋がる肝動脈を塞ぎ、栄養補給を遮断する治療法である。その際に抗がん剤を投与し抗腫瘍効果を期待するのが肝動脈化学塞栓療法である。併用される抗がん剤には、エピルビン、ドキソルビン、シスプラチン等がある。

#### E) 全身化学療法

- 肝機能が Child-Pugh A で、上記 A～D の局所療法が適応とならない切除不能進行肝細胞癌が対象となる。ソラフェニブに加え、一次治療にレンバチニブが 2018 年に、レゴラフェニブが二次治療薬として 2017 年に承認された。

### < 5 : 治療薬 >

#### A) 分子標的薬

- 薬理作用：腫瘍増殖に関与するキナーゼ活性、チロシンキナーゼ活性を阻害し、腫瘍の増殖を抑制するとともに、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体のチロシンキナーゼを阻害し、腫瘍血管新生を阻害する。主な薬物として(ソラフェニブ：ネクサバル R 錠) 等がある。
- 薬学管理：重度の肝障害患者には予後の改善が期待できず、肝機能が悪化する場合があり禁忌である。投与開始後高血圧(27.6%)がみられ適切な降圧薬の処方が必要な場合がある。また、(手足症候群)症候群(55.2%)が高頻度に発生するため、尿素配合クリーム剤、ヘパリン類似物質外用剤等の保湿剤による予防投与が、さらに悪化した場合は減量やステロイド外用薬による治療が必要とされる。また、脱毛(36.6%)、下痢(35.2%)等もみられる。

### < 6 : 症例 >

【患者背景】68 歳、女性、C 型肝硬変、PIVKA-II : 463、肝動脈塞栓化学療法施行後の再発、Stage IV。

【検査値】身長：156 cm、体重：52.5 kg、収縮期血圧：135 mmHg、拡張期血圧：90 mmHg、ALB：3.1 mg/dL、BUN：14 mg/dL、Cr：0.46 mg/dL、T-Bil：1.9 mg/dL、AST：47 IU、ALT：27 IU、WBC：3,200/μL、Hb：9.0 g/dL、PLT：80,000/μL、PT-INR：1.65、PT：70 %、脳症：(-)、腹水：(-)、Child-Pugh 分類：A。

【経過】ソラフェニブ 800mg/日にて投与開始。投与開始 4 週後、収縮期血圧：155 mmHg、拡張期血圧：105 mmHg と血圧上昇を認めアムロジピン錠 5mg 投与開始。手足に紅斑が出現し、ステロイド軟膏の処方を提案する。8 週後、収縮期血圧：140 mmHg、拡張期血圧：100 mmHg、手足は角層剥離し疼痛を訴える。ソラフェニブ 400 mg/日に減量と除痛目的にアセトアミノフェン錠を処方する。12 週後、収縮期血圧：135 mmHg、拡張期血圧：95 mmHg、手足の角質剥離は改善する。PIVKA-II は 350 と低下傾向を示す。

#### 【理解度チェック問題】

Q1. この疾患に関する正しい記述を 2 つ選べ。

- a) この疾患の治療方針は、癌の進行度だけで決められる。
- b) この疾患の危険因子は肝炎ウイルスである。
- c) 肝予備能が Child-Pugh C で、肝外転移の患者にはソラフェニブが第一選択である。
- d) ソラフェニブ投与開始後、手足症候群を予防するために、ヘパリン類似物質外用剤の投与を推奨した。
- e) AST、ALT は疾患の進行と相関し腫瘍のマーカーとなる。

## [124：胆嚢癌・胆管癌]

### <1：定義>

- 胆嚢癌は胆嚢にできる癌で、胆石症を併発していることが多く、女性に多い。胆管癌は肝臓の外部の胆管にできる肝外胆管癌と肝臓内部の胆管にできる肝内胆管癌の2種類に分けられる。肝外胆管癌はさらに発生する部位により肝門部、上部、中部、下部に分けられる。また肝内胆管癌は肝臓癌の1つとして分類されることもある。乳頭部癌は胆管が膵管と合流し、十二指腸内へ注ぐ十二指腸乳頭部にできた癌である。

### <2：病態・症状>

- 胆嚢・胆管癌は、膵癌同様早期には自覚症状がほとんどなく発見が難しい。膵癌同様、全身倦怠感、食欲不振それに伴う体重減少が起こることもある。癌により胆管が詰まり、本来十二指腸へ流れる胆汁が血中へ増加し、胆汁成分のビリルビンが血中に増加するため、( )がみられる。胆管癌では黄疸が比較的早期に現れるが、胆嚢癌では進行してからみられる。さらに、ビリルビンが尿中に増加することにより尿が( )色を呈し、逆に胆汁が十二指腸に流れないことから便は( )色を呈する。また、黄疸がひどくなると全身の皮膚が痒くなる。胆嚢や胆管の炎症や胆石症等の併発により発熱や右上腹部痛を発症することもある。また、胆嚢の腫れにより右上腹部のしこりが現れる。このような症状が現れた時点では胆嚢・胆管癌はすでに進行している。胆嚢・胆管癌は肝臓や膵臓、周辺のリンパ節に浸潤・転移しやすい。

### <3：診断・分類>

- 胆嚢・胆管癌の診断は主に血液検査と腹部超音波検査で行う。癌の位置や進行度はCT、MRI、さらには精度の高い核磁気共鳴胆管膵管撮影(MRCP)等の画像検査を行う。必要に応じて内視鏡検査を行う場合もある。胆嚢・胆管癌は浸潤や転移の進行度により他の癌同様、I～IV期の4段階に分けられる。

### <4：治療>

#### A) 外科療法

- 胆嚢・胆管癌では、外科手術による根治手術により完治しうる。早期の胆嚢癌では腹腔鏡下手術を行う場合もあるが、原則として開腹で行う。しかし、一般的に切除が困難とされる他臓器や遠位リンパ節への転移がある場合はⅢ期やⅣa期の場合でも手術可能かどうか検討し、切除不能と判断された場合は化学療法や放射線療法等を行う。癌が広範囲に進行している場合は門脈や肝動脈、その周囲の神経叢やリンパ節等を切除することもある。門脈や肝動脈等の血管を切除した場合は原則再建術を行う。

#### B) 化学療法

- 抗がん剤を用いた治療では、6種類の抗がん剤が胆嚢・胆管癌への適応が認められている。ゲムシタビン＋(シ )併用療法、ゲムシタビン単剤療法が最も多く行われている。その他、テガフル・ギメラシル・オテラシルが使用されることもある。

## [125：膵癌]

### <1：定義>

- 膵癌すなわち浸潤性膵管癌は膵管から発生し、周囲に拡大していく癌である。発生する部位により「膵頭部癌」「膵体部癌」ならびに「膵尾部癌」に分けられる。このうち最も多く発症するのが( )癌である。その他、膵臓に関わる癌としては膵神経内分泌腫瘍や嚢胞性膵腫瘍がある。膵神経内分泌腫瘍とは膵臓ホルモンを製造するランゲルハンス島の細胞に起こる癌である。嚢胞性膵腫瘍は膵臓内にできる嚢胞の癌である。

### <2：病態・症状>

- 初期症状として、全身倦怠感や下痢の他、膵頭部癌が膵管を圧迫することで、溜まった膵液が周囲を圧迫して腹痛を起こし、また、膵液が十二指腸に流れなくなることによって消化不良を起こして食欲不振や吐き気、体重減少を起こす。また、膵頭部癌が胆管も圧迫・閉塞して胆汁が血液中へ流れるため、( )を呈することもあるが、膵体部癌や膵尾部癌では黄疸は出にくい。症状が進むと腹部や背中、腰等に強い痛みを生じる。胆汁の流出が滞ると細菌感染を引き起こし、発熱しやすくなる。さらに癌が膵臓の内分泌細胞に影響を与えるため、急に糖尿病の発現・悪化を引き起こす。

### <3：診断・分類>

- 症状や病歴から膵癌が疑われると血液検査と画像検査を行う。癌の部位や進行度により治療方針を確定させるため内視鏡検査やCT、MRI、さらには精度の高い核磁気共鳴胆管膵管撮影(MRCP)等の画像検査を行う。膵癌は他の癌同様その進行度により4段階の病期に分けられる。

### <4：治療>

#### A) 外科療法

- 膵癌ではほとんどの場合、切除手術が治癒の期待できる唯一の治療だが、診断時にすでに切除不能の状態であったり、また切除が可能であった場合でも再発が極めて多い。癌の発生部位や進行度により癌が残る非治癒切除の場合もある。
  - ①膵頭十二指腸切除術：膵頭部、十二指腸、胆管・胆嚢や周囲のリンパ節を切除する。
  - ②膵体尾部切除術：膵頭部を残し膵体部と膵尾部脾臓と周囲のリンパ節を切除する。
  - ③膵全摘術：癌が膵臓の広い範囲に浸潤している場合、膵臓全体を切除する。

#### B) 化学療法

- 切除不能・転移例や術前・術後補助化学療法としてゲムシタビンを中心とした抗がん剤治療が最も多く行われているがその効果は不十分である。最近ではゲムシタビン+(エ )併用療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法、( :テガフル・ギメラシル・オテラシル)療法、( :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)療法等が行われている。化学療法は有害事象がない限り、病態が改善するまで継続する。