

# IV 緩和医療

聖隷三方原病院 緩和ケアチーム 森 雅紀

## ポイント

- 進行膵癌患者では診断時からの緩和ケアが推奨されている。
- とくに強い症状を呈するなど、必要時は診断後早期から専門緩和ケアへの紹介を検討する。
- 膵癌による内臓痛には、主にアセトアミノフェン・NSAIDs・オピオイドを用い、副作用に注意しながら投与量の調節を行う。
- 膵癌による上腹部～背部痛には、早期から腹腔神経叢ブロックなどの神経ブロックを考慮する。
- 患者の意向に沿った治療・ケアを提供するため、患者・家族の価値観や希望を確認しながら、これからの治療・ケアについての話し合い(アドバンス・ケア・プランニング:ACP)を行うことを検討する。

## ① 膵癌における緩和ケアの総論

膵癌は一般的に進行が速く予後が不良であること、多様な症状が出現しうることから、診断時から症状緩和やQOL向上をめざした多職種アプローチが必要になることが多い。

2018年にアップデートされたAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) の『転移性膵癌診療ガイドライン』によると、「可能なかぎり診断後早期から(初診時からが望ましい)」、「症状や心理的状態、ソーシャルサポートなど包括的な評価を行うこと」、「専門的緩和ケアの紹介を検討すること」が強く推奨されている<sup>1)</sup>。わが国でも、改正がん対策基本法にて診断時からの緩和ケアが提唱されている。

進行膵癌の診断後は、一般的には主治医を含む主治療チームが緩和ケアを提供する。主治療チームによる緩和ケアには、身体・精神症状の緩和、アドバンス・ケア・プランニング(ACP)、意思決定支援、家族ケア、終末期ケアなどが含まれる。膵癌患者は痛みのほか、悪心、食思不振、倦怠感、眠気など多様な症状を有するため、包括的な症状スクリーニングとそれに応じた対応が求められる。症状評価尺度としては、「生活のしやすさに関する質問票」や「Edmonton Symptom Assessment System-revised (ESAS-r) 日本語版」(図1)などが有用である<sup>2)</sup>。

## ② 進行膵癌患者に対する早期からの専門的緩和ケア介入

膵癌を含む進行癌患者を対象に、診断後早期から通常ケアに加えて専門的緩和ケア(early palliative care: EPC)を行うか、通常ケアのみを行うかを比較したランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が複数行われた。

進行膵癌患者207人を対象にしたRCTでは、EPC群で3カ月後の患者の生活の質(QOL)が有意に向上することが示された<sup>3)</sup>。消化器癌患者を含む進行癌患者461人を対象としたRCTでは、EPC群で3～4カ月後のQOLの向上、4カ月後の症状軽減、3～4カ月後のケアへの満足度の向上などが認められた<sup>4)</sup>。また、膵癌患者を含む進行癌患者350人を対象としたRCTでは、EPC群で有意に6カ月後のQOL改善・抑うつ減少がみられ、より治療医と患者自身の希望について話し合うことができたことが示された<sup>5)</sup>。EPC群では全過程を通じて、症状緩和、病状理解・コーピングの支援、ACPや治療の意思決定、今後の療養場所の相談などが行われた。しかし、消化器癌のみを対象にしたサブ解析では、3カ月後・6カ月後のQOLや抑うつの程度に群間差はみられなかった。

膵癌患者を含む進行癌患者におけるEPCのランダム化比較試験7件を対象とした系統的レビューでは、EPC群で有意にQOLが向上し、症状が軽快したことが示されている<sup>6)</sup>。しかし、実臨床では、日本全国の進行膵癌患者に対して診断後早期から緩和ケアチームが介入するのは、リソースの面からも患者のニー

ズ的面からも現実的ではない。外来癌患者において専門的緩和ケアに紹介する基準として、重篤な苦痛を呈する時、実存的なつらさが強い時、複雑な意思決定支援が必要な時などが提唱されている(表1)<sup>7)</sup>。

### ③ 痛みのコントロール

ASCOの『転移性膀胱癌診療ガイドライン』では、癌や癌の治療による痛みや諸症状には積極的な治療が行われるべきであると強く推奨している<sup>1)</sup>。膀胱癌患者が痛みを訴えた場合、まずは痛みの包括的評価(痛みの原因の評価・痛み自体の評価)を行い、その上で原因への対応、鎮痛方法の検討を行う。

#### 1) 痛みの包括的評価

癌患者における痛みは、癌自体による痛みのほか、癌治療による痛み、癌・癌治療とは関係のない痛みに分類される。それぞれ対応が異なるため鑑別が必要である。

痛みの部位、強さ、性状、パターン(持続痛か突出痛か)、経過、増悪因子・軽快因子、痛みの生活・気持ち

への影響、これまでの鎮痛薬や現行薬の効果などを評価する。とくに夜間痛みで眠れない場合は早急な対応が必要である。また、痛みの部位に関しては、医療面接・身体診察による所見が画像所見で説明できるかどうかを確認する。

#### 2) 癌による痛み<sup>8)</sup>

膀胱癌による内臓痛に対しては、まず非オピオイド鎮痛薬であるアセトアミノフェン・NSAIDsと、オピオイドを用いる。アセトアミノフェンを用いる際は、肝機能低下に注意しながら、上限4g/日を念頭に十分量を用いる。NSAIDsを定期投与する際は、胃潰瘍の予防目的に、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、高用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬のいずれかを使用する。

オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどが使用経験も豊富で使いやすい。近年、わが国でもタペンタドールやヒドロモルフォンが使用可能になった。それぞれに特徴があるが、数種類のオピオイドを使いこなせるようにしておく。また、プレガバリンなどの鎮痛補助薬が有用なこともある。

オピオイドの副作用として比較的頻度の高いのは、悪心・嘔吐、便秘、眠気である。悪心・嘔吐と眠気は一週間前後で耐性が生じることが多いが、便秘には耐性が生じないため、積極的な対応が必要である。いずれの副作用も、高カルシウム血症などオピオイド以外に原因がある可能性を考え、包括的な評価を行う。また、一般的な対応を行っても副作用の改善が

エドモントン症状評価システム改訂版日本語版 (ESAS-r-J)											
Edmonton Symptom Assessment System revised. (Japanese version) (ESAS-r-J)											
あなたは、今、どのように感じていますか、最もよくあてはまる数字に○を付けて下さい。											
痛み	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
だるさ (元気がでないこと)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
眠気 (うとうとする感じ)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
吐き気	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
食欲不振	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
息苦しさ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
気分の落ち込み (悲しい気持ち)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
不安 (心配で落ち着かない)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
[ ] 他の症状(例:便秘など)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(なし)										(最もひどい)
全体的な調子 (全体的にどう感じるか)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	(最もよい)										(最も悪い)
患者名 _____	記入した人(チェックを一つ入れて下さい)										
日付 _____ 時間 _____	<input type="checkbox"/> 患者さんご自身が記入 <input type="checkbox"/> ご家族 <input type="checkbox"/> 医療従事者 <input type="checkbox"/> ご家族・医療従事者が手伝い、患者さんが記入 裏面からだの図があります。										

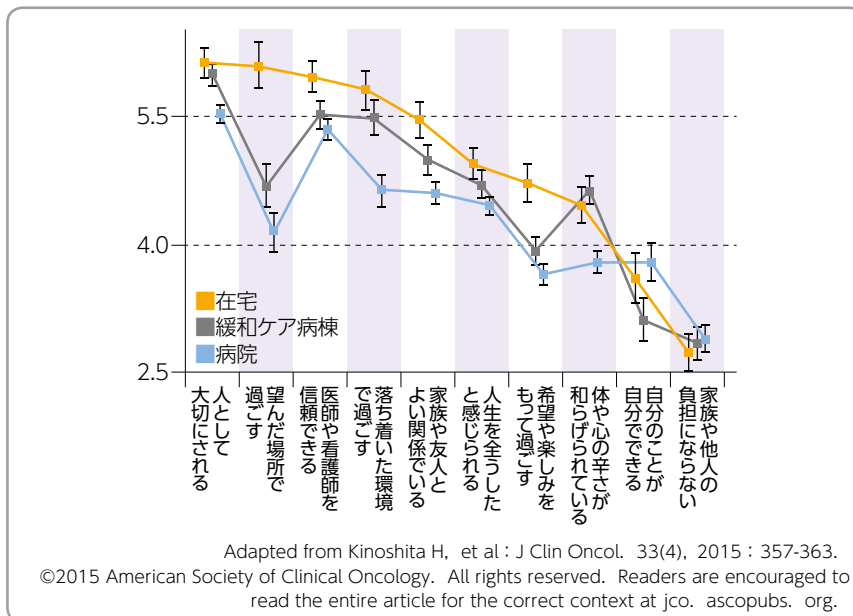
図1 包括的な症状評価尺度の例

表1 外来での専門的緩和ケアへの紹介基準に関する国際合意

大基準 (70%以上の専門家の合意)	
ニーズに基づく基準	強い身体症状
	強い精神症状
	希死念慮
	スピリチュアルな、あるいは実存的なつらさ
	意思決定や ACP の支援
	患者の要求
	せん妄
	脳転移、髄膜播種
時間に基づく基準	脊髄圧迫症候群、馬尾症候群
	治療不能な進行癌の診断 ≤ 3カ月、余命 ≤ 1年
	2 <sup>nd</sup> line の抗癌治療に反応しない進行癌

Hui D, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : e552-e559. より作表





**図2 癌患者の終末期の療養場所と遺族から見た「望ましい死」**  
 癌患者の遺族2,247人。Good Death Inventoryの平均点(1:全くそう思わない～7:非常にそう思う)。

望むかなどについては、患者・家族によっても大きく異なる。ACPの話を持ち出すタイミングも、早すぎると現実感が伴わず、遅すぎると全身状態の低下により十分に本人の意向を尊重した治療・ケアが提供できなくなる。実際は個々の患者・家族の価値観や、意向・目標・希望に沿って、いつ・どのようにACPを始めていくかを医療チームで慎重に検討することが求められる。

抗癌治療中止後、通院が困難になってきた時の療養場所の選定は、患者・家族にとって重要な問題である。癌患者の遺族2,247人を対象に、患者が「望ましい死」が得られたかどうか(「望んだ場所で過ごす」など10項目)を質問した調査がある。この調査によると、ほとんどの項目において在宅で最期を迎えた患者で「望ましい死」の主要項目の点数が高く、次いで緩和ケア病棟、病院の順となった(図2)<sup>12)</sup>。在宅療養あるいは緩和ケア病棟への入院を希望し、それらが可能な癌患者においては、希望した療養場所で過ごせるような調整を行うことが望まれる。とくに進行癌患者においては、病勢の進行が早い可能性が高いため、ある程度早めから患者・家族の療養場所についての希望や意向を確認し、情報提供を行っておくことで、円滑な医療資源や療養場所の調整に繋がると考えられる。

## ⑤ おわりに

以上、肺癌における緩和医療について、早期からの専門的緩和ケア、痛みのコントロール、ACPを中心に概説した。病期を通じた苦痛緩和とQOL向上をめざした支援の内容は多岐にわたるため、医師・看護師・薬剤師・臨床心理士・医療ソーシャルワーカー・リハビリテーションスタッフ・管理栄養士をはじめ院内外が多職種医療者と連携して緩和ケアを提供することが望ましいと考えられる。

### ▲ピットフォール

- 肺癌による上腹部～背部痛には、経口の鎮痛薬の他、腹腔神経叢ブロックの検討も忘れない。
- 抗癌治療中であっても、強い身体・精神症状など患者の苦痛を認めたら、専門的緩和ケアへの紹介を検討する。

#### ●参考文献

- 1) Sohal DPS, et al : J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 2545-2556.
- 2) Yokomichi N, et al : J Pain Symptom Manage. 2015 ; 50 : 718-723.
- 3) Maltoni M, et al : Eur J Cancer. 2016 ; 69 : 110-118.
- 4) Zimmermann C, et al : Lancet. 2014 ; 383 : 1721-1730.
- 5) Temel JS, et al : J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 834-841.
- 6) Haun MW, et al : Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 6 : CD011129.
- 7) Hui D, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : e552-e559.
- 8) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会:がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版, 東京, 2014.
- 9) 日本がんサポーターズケア学会 :がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版. 金原出版, 東京, 2017
- 10) Rietjens JAC, et al : Lancet Oncol. 2017 ; 18 : e543-e551.
- 11) Mori M, et al : Oncologist. 2015 ; 20 : 1304-1311.
- 12) Kinoshita H, et al : J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 357-363.



# V ゲノム医療

国立がん研究センター中央病院(肝胆膵内科・研究実施管理部) 上野 秀樹

## ポイント

- 膵癌のほとんど(9割以上)はKRAS遺伝子の異常を伴う。
- KRAS遺伝子異常を有する膵癌に対し有用性が確立した治療はない。
- 遺伝子パネル検査を用いた医療の提供に向けた取り組みが進められている。

ヒトの癌は通常、複数の癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの異常が積み重なって発症することが知られている。癌の発症や進展に重要な役割を果たす遺伝子のことをドライバー遺伝子といい、その種類や頻度は癌によって異なる。異常なドライバー遺伝子から産生された蛋白質は、その機能を抑制することにより癌をコントロールできる可能性があることから、治療(主に分子標的治療薬)のよい標的となる。このように、癌の遺伝子の特性に応じた医療のことを、癌ゲノム医療と呼んでいる。

癌ゲノム医療が最も進んでいる癌の1つである非小細胞肺癌では、2018年現在、4つの遺伝子異常に関して診断薬(コンパニオン診断薬)とそれに紐付いた治療薬が、わが国では保険適用されている(例:

EGFR遺伝子異常に対するゲフィチニブ)。さらに近年、多数の癌関連遺伝子を一度に解析する遺伝子パネル検査が開発され、わが国では2018年4月よりパネル検査を用いた先進医療Bが始まるとともに、癌ゲノム医療を提供する癌ゲノム医療中核拠点病院や連携病院が整備されるなど<sup>1)</sup>、パネル検査を用いた網羅的解析に基づく医療(クリニカルシーケンス)に向けた取り組みが進められている。

膵癌は、これまでの研究から、癌の発症にKRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4が主に関与することが知られており(図1)<sup>2)</sup>、中でもKRASの異常は、ほとんどの膵癌に認められることがわかっている。膵癌150例の全エクソン解析を行ったTCGAによると、KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4の異常は、おのおの

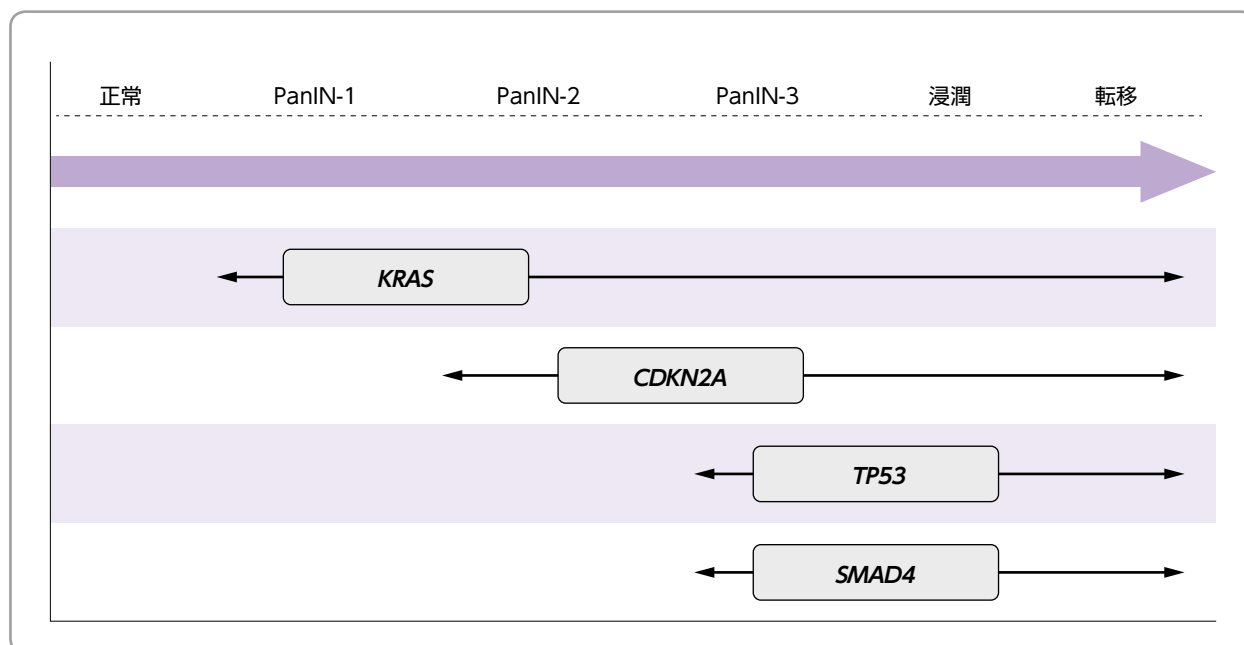


図1 正常細胞から転移性膵癌までの多段階発癌モデル

Maitra A, et al : Mod Pathol, 2003 ; 16 : 902-912. より作図

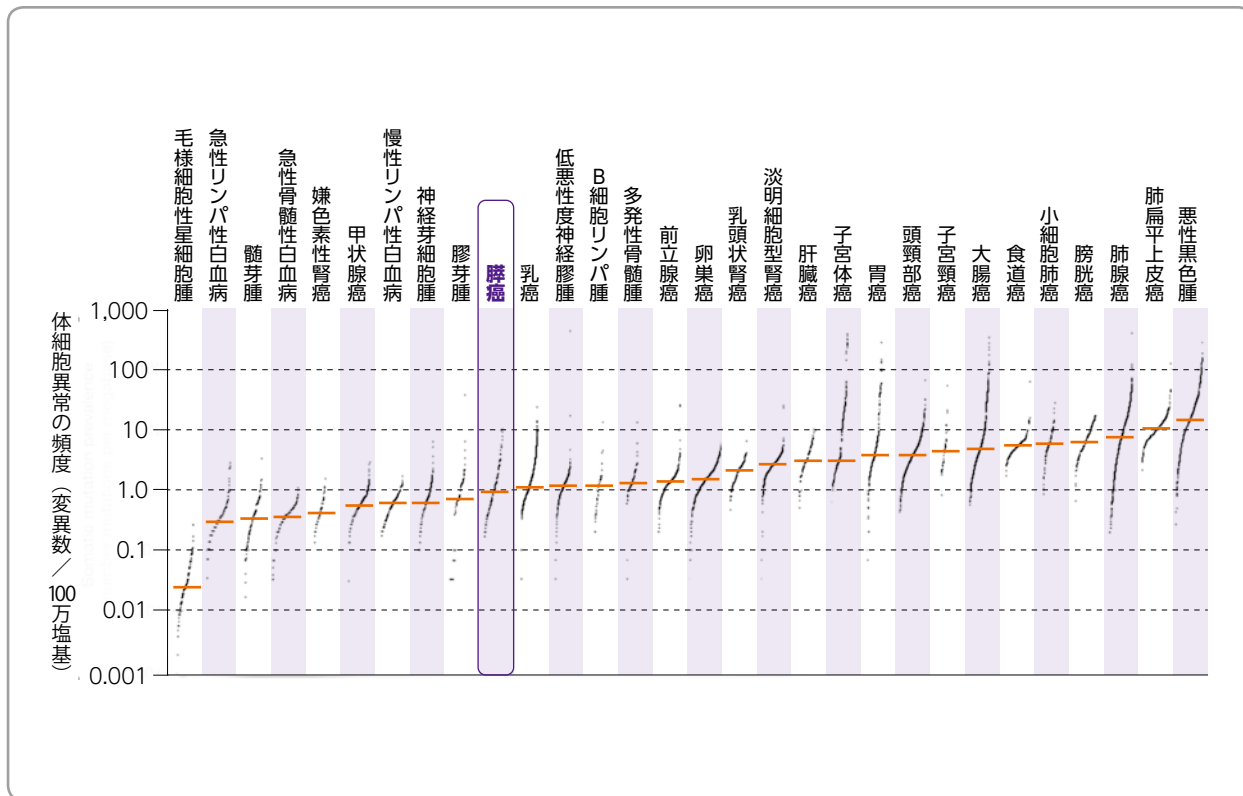


図2 癌腫による体細胞異常の頻度

Alexandrov LB, et al : Nature. 2013 ; 500 : 415-421.

の93%, 30%, 72%, 32%に認められた<sup>3)</sup>。しかし、残念ながら、KRASをはじめとする膵癌でメジャーなドライバー遺伝子に対しては、有用な治療がまだ確立しておらず、治療開発が大きな課題となっている。

近年、マイクロサテライト不安定性を高頻度に有する(MSI-High)癌や遺伝子変異が多い癌では、免疫チェックポイント阻害薬が効きやすいことが報告されている。米国ではMSI-Highの癌に対して免疫チェックポイント阻害薬の1つであるキイトルーダ<sup>®</sup>が承認され、わが国でも2018年12月に薬事承認された。膵癌でも、遺伝性腫瘍の1つのリンチ症候群などではMSI-Highとなる可能性があるが、一般的な膵癌ではMSI-Highはまれである。また、膵癌は遺伝子変異が一般に少なく(図2)<sup>4)</sup>、膵癌に対する免疫チェックポイント阻害薬単剤での有用性は今のところ証明されていない。

以上より、膵癌においては、肺癌のように遺伝子の

特性に応じた医療を提供することがまだ難しい状況である。しかし、癌ゲノム医療は、原発臓器別でなく遺伝子異常別に使用できる薬剤が増え、膵癌ではマイナーだった遺伝子異常に対する薬剤が使用できるようになったり、新たな標的が解明されたりする可能性を秘めており、さらなる発展が期待されている。

### ▲ピットフォール

- 膵癌は間質に富むため腫瘍割合が低いことが多く、パネル検査用にマイクロダイセクションが必要になることがある。

### ●参考文献

- 1) 厚生労働省 HP. がん診療連携拠点病院等 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_byoin.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html)
- 2) Maitra A, et al : Mod Pathol, 2003 ; 16 : 902-912.
- 3) The Cancer Genome Atlas Research Network : Cancer Cell. 2017 ; 32 : 185-203.
- 4) Alexandrov LB, et al : Nature. 2013 ; 500 : 415-421.

## おわりに

今回、日本消化器病学会前理事長の下瀬川徹先生から、日本消化器病学会で新たに立ち上げた4つの諮問委員会の1つ「難治癌対策委員会」の委員に指名され、僭越ながら担当理事を務めさせていただいた。

日本消化器病学会として、難治癌に注力することは難治癌対策委員全員の共通認識であったが、どのような活動をするかについて、皆でブレインストーミングを行った。学会として難治癌の臨床研究に取り組む、あるいは教育講演会を開催するなどの意見もあったが、「がん」を主題として取り組んでいる学会(例えば日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会など)や、臓器に特化した学会(日本膵臓学会、日本胆道学会、日本食道学会など)との差別化をどのように図り、いかに重複を回避するかについて議論を重ねた。

その結果、他学会にはない日本消化器病学会の特徴である、3万人を超える学会員には開業医や一般病院勤務医が多く、難治癌患者に最初に接する医師が多いことに着目し、活動することとした。具体的には、日本消化器病学会員に自分の専門ではない領域の難治癌の診断と治療の現状を理解してもらおうべく、できるだけわかりやすく、かつ忙しい臨床医向けの小冊子の刊行である。まず、第1回として最難治癌である「膵癌」を取り上げ、特集を組んだ。臨床の合間にさっと読めるように、膵癌の診断と治療の現状および最近のトピックスを30ページ程度にまとめたので、どうぞご一読いただきたい。

膵癌はいまだ治療成績が不良であり、最悪の癌と呼ばれている。本特集をきっかけとして、一人でも多くの早期膵癌患者が発見され、また、たとえ進行癌患者であっても最新で最良の治療を受けることができれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授  
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(膵癌)」担当理事

海野倫明

## 消化器難治癌シリーズ 一 膵癌

---

2019年7月

発行： 一般財団法人 日本消化器病学会  
編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会(膵癌)  
担当理事： 海野 倫明  
委員： 上野 秀樹  
上野 誠  
尾阪 将人  
菅野 敦  
肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

---



