

## 高齢者のがん

## 1. 高齢者における難治癌：膵癌の現況

Current status of managing for pancreatic cancer in the elderly

伊藤 鉄英 李 倫學 立花 雄一 植田圭二郎  
藤山 隆 河邊 顕 高柳 涼一

## 要約

膵癌患者の多くは60歳以上であり、高齢者に多い癌である。近年、画像機器の進歩により膵癌診断は飛躍的に進歩しているが、依然として早期発見は困難で約80%以上が切除不能症例で、切除例を併せた5年生存率は5~10%と低く、罹患数と死亡数もほぼ同等で極めて予後が悪い。切除不能膵癌に対して従来化学療法は抵抗性と考えられていたが、現在ではゲムシタビンを初めとして多くの抗癌剤が登場し、生命予後は伸びてきている。膵癌診療には膵内外分泌機能の管理と早期からの緩和ケアが重要である。

Key words 膵癌, 化学療法, 膵外分泌, 膵内分泌, 早期緩和ケア

(日老医誌 2015;52:19-25)

## 膵癌の現況

膵癌は高齢者に多く、国立がん研究センターがん対策情報センターによる解析<sup>1)</sup>では、男女ともに死亡率は増加している。部位別死亡率の年次推移では、2013年には膵癌は男性で5位(図1A)、女性では4位(図1B)となっている。また、膵癌の罹患率は60歳頃より増加し、60歳代で膵癌患者全体の約35%、70歳以上では約30%を占める。部位別がん年齢調節死亡率の推移をみると男性では2011年では男女ともに1位である(図2)。一方、膵癌における年齢階層別死亡率を1965年、1985年および2011年で比較すると(図3)、1965年では70~75歳が最も死亡率が高値であったが、1985年には80~85歳、2011年には85歳以上と年齢のピークがより高齢者に移行している。

膵癌は他の消化器癌に比べて非常に予後が悪い理由として以下の事が考察される。①膵臓が後腹膜に位置し、そこには結合織しかないため播種しやすい。②膵

臓は脈管に富んでいて、発症するとすぐにリンパ管や静脈に入って転移を起こしやすい。③膵臓は神経叢が発達していて、神経に沿って転移する。④粘液細胞性の腺癌がほとんどで、周囲にバラバラに浸潤していく傾向がある。⑤膵癌は腺管を作るところもあるが、すぐに横に形が崩れて、非常に小さな病巣を作って脈管浸潤する。⑥膵癌に特異的な自覚症状が乏しく、膵癌のハイリスクグループの設定が困難である<sup>2)</sup>。

## 切除不能進行性膵癌の治療

切除不能膵癌に対して従来化学療法は抵抗性と考えられていたが、現在ではゲムシタビン(GEM)を初めとして多くの抗癌剤が登場してきた(図4)。まず、GEMは5-FUとの比較試験の結果、その有効性が確認され2011年より切除不能進行性膵癌の標準療法として用いられている。生命予後を延長させただけでなく、腹痛や食欲不振などの自覚症状など症状緩和効果

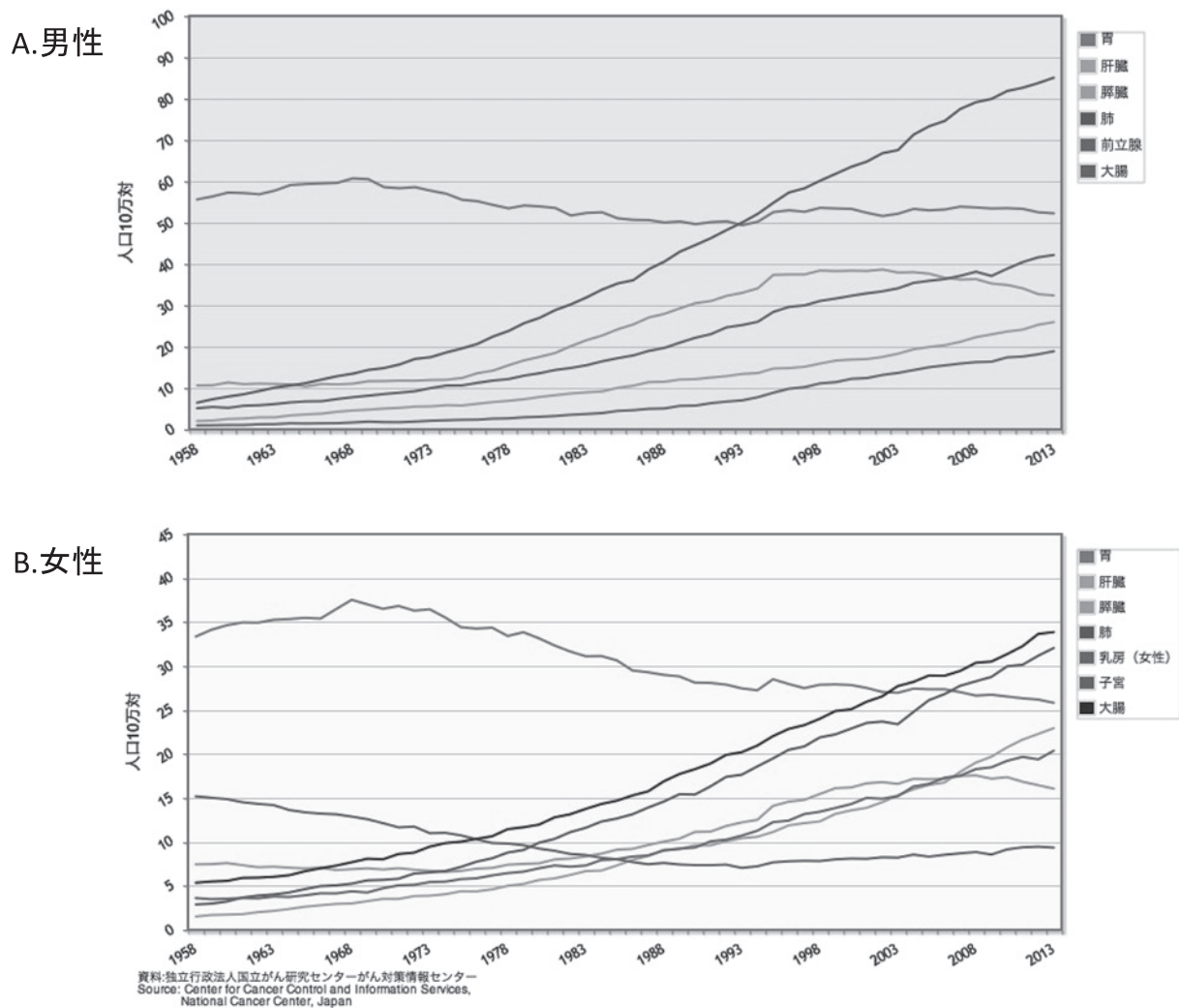


図1 部位別死亡率の年次推移 (1958-2013年)

に優れている。その後、2005年にティーエスワン (S-1) が保険収載、さらに2008年にはGEMに分子標的薬のエルロチニブの併用療法が保険適応となった<sup>3)</sup>。S-1は経口薬であり、比較的副作用も少なく、高齢者に対する化学療法としては一般臨床では用いられることが多くなった。一方、GEM+エルロチニブは、重篤な肺線維症を惹起することが報告されており、特に喫煙者ではその合併する頻度が高く注意を要する。近年、FOLFIRINOXがGEMとの比較試験の結果、その有用性が示され2013年に日本で保険適応となった(図5)<sup>4)</sup>。非常に今後の切除不能膵癌に対する新たな化学療法として期待されるが、骨髄抑制、発熱性好中

球現象、下痢、末梢神経障害などの毒性が強い。その中で重篤な副作用である発熱性好中球現象は国内第II相試験で65歳以上の高齢者しか認められておらず、FOLFIRINOXの適応基準として65歳以下の患者での使用が推奨されている。

### 膵癌における膵内外分泌機能

膵癌では、膵外分泌障害(消化吸収障害)および内分泌障害(糖尿病)を合併するケースが多く、適切な食事療法に加え、適切な薬物療法を行わないと消化吸収障害および膵性糖尿病が顕在化することで低栄養状態

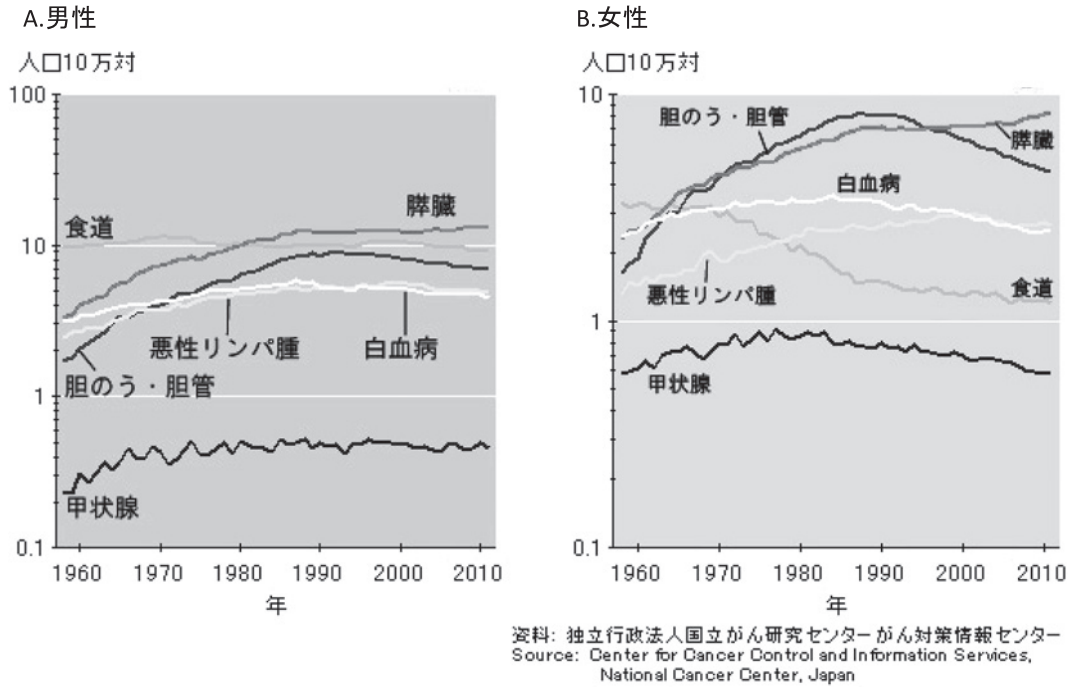


図2 部位別がん年齢調節死亡率の推移 (1958-2011年)

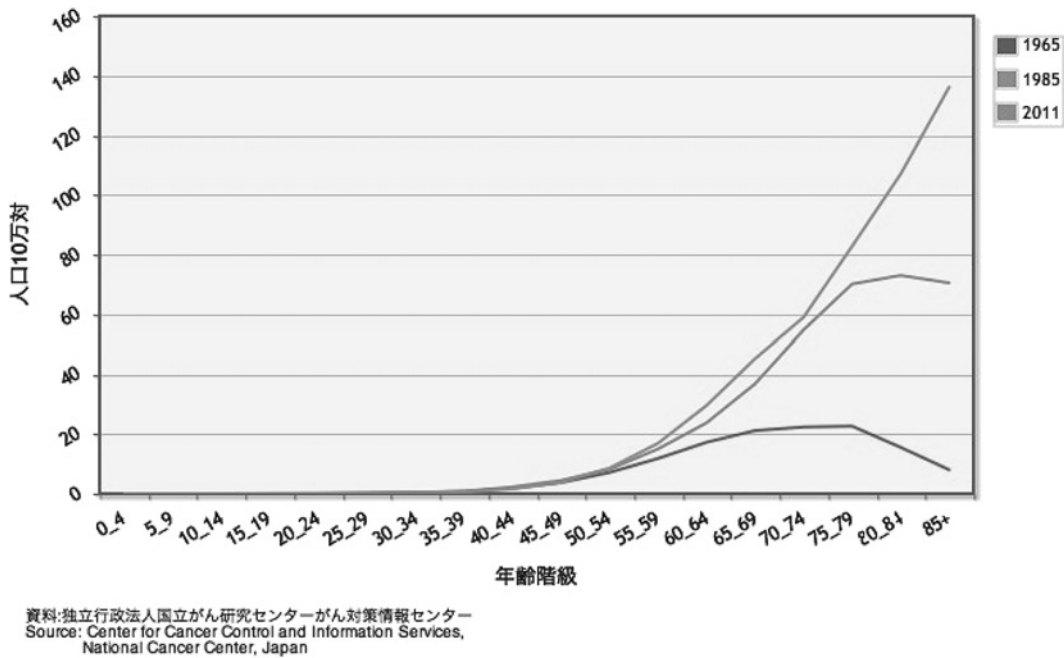


図3 膵癌における年齢階層別死亡率 (1965年, 1985年, 2011年)

が徐々に進行する。そのため、膵内外分泌機能の程度および栄養状態を正確に評価し、長期的展望に立った

栄養管理が重要である<sup>5)</sup>。

腫瘍により膵液分泌低下や分泌障害をまねき、消化

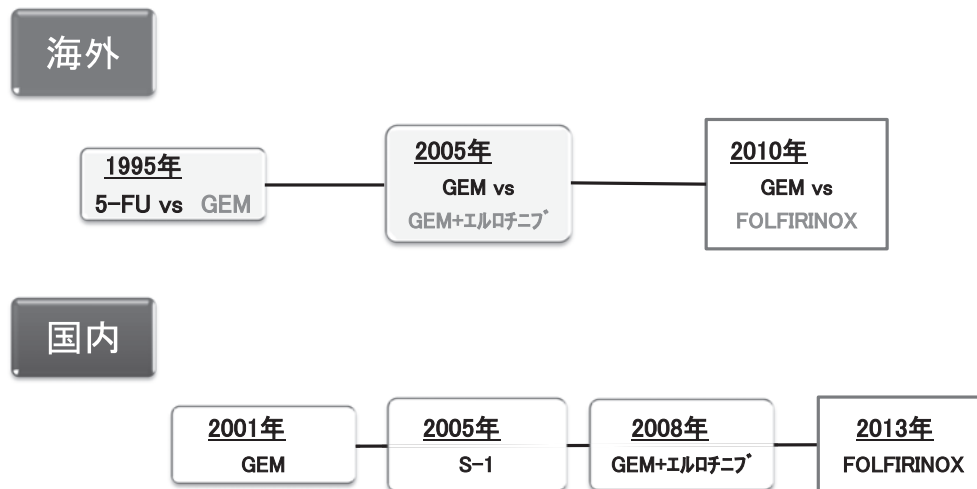


図4 膵癌化学療法の変遷 (国内・海外)

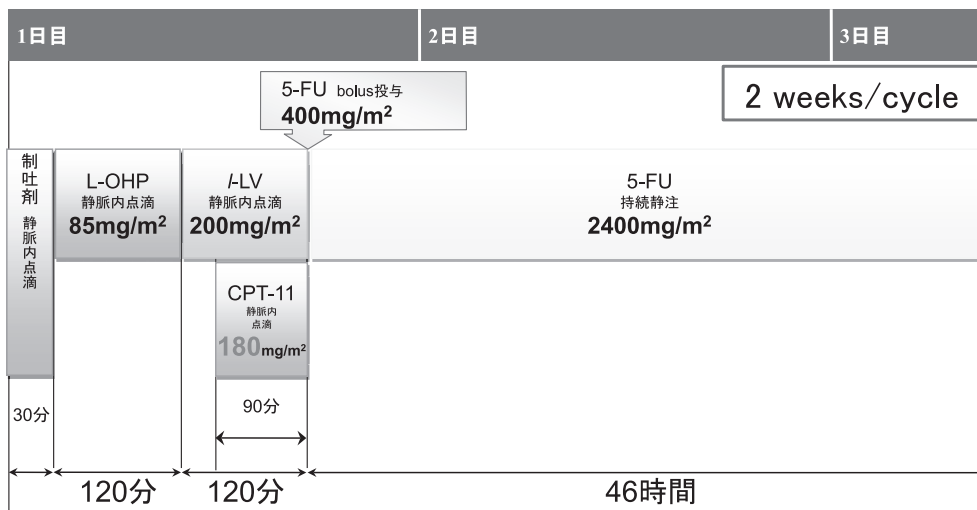
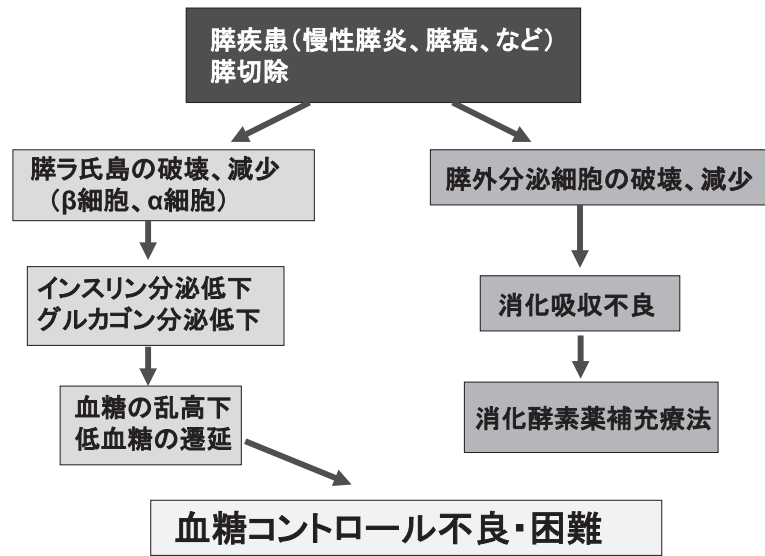


図5 FOLFIRINOX 療法の投与方法

酵素分泌能は低下するため、著明な消化吸収障害が出現する。そのため、十分な脂肪量 (50 g~70 g/日) を摂取させ、かつ十分量の消化酵素薬を投与する。一般には従来の消化酵素薬では通常量の3~10倍量が必要であったが、高力価消化薬のパンクレリパーゼの登場で、少量のカプセルまたは顆粒の内服が可能となった。膵癌症例で、体重減少、便の異常、栄養パラメーターの低下、腹部膨満感、鼓腸、食欲不振などの徴候が認められれば膵外分泌不全が存在すると考えられ、パンクレリパーゼ製剤の投与は有効である<sup>6)</sup>。また、膵液

をアルカリ性に保持している重炭酸分泌が著明に減少するため、上部小腸内 pH は低下する。食後の小腸内の pH が4以下になると、胆汁酸の沈殿、消化酵素(特にリパーゼ)は失活するため、脂肪消化吸収不良が出現する。そのため、膵外分泌障害による脂肪便を伴う症例などでは、上部小腸の pH を上昇させるために、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬や PPI などの制酸薬の併用が必要である。

一般に、膵癌に伴う耐糖能異常・糖尿病は膵性糖尿病である。膵性糖尿病では、前述した消化吸収障害の



文献(5)を改変

図6 膵疾患の膵内外分泌の特徴

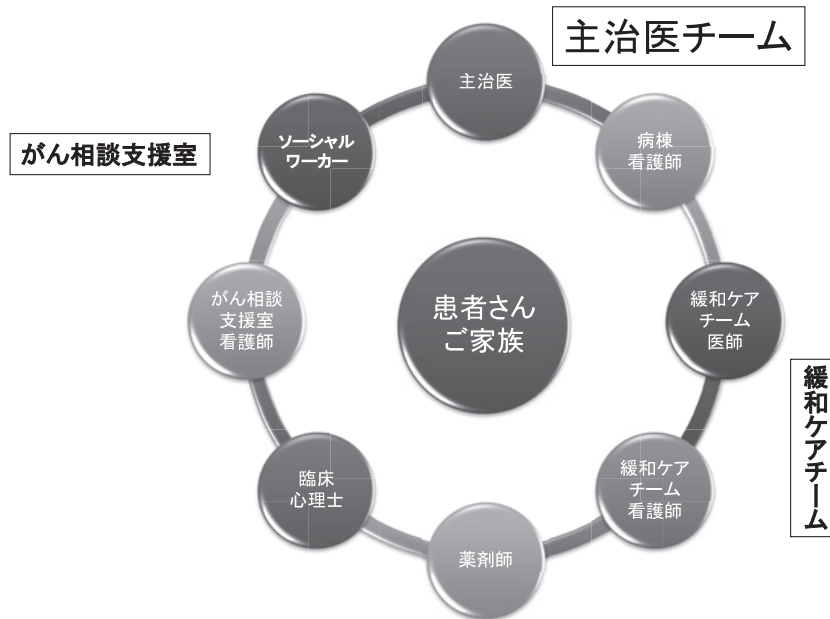


図7 九州大学病院の膵がん治療チーム

程度，耐糖能異常の程度および栄養状態を正確に評価して治療を行う必要がある。膵性糖尿病では膵島β細胞からのインスリン分泌不全のみならず，膵島α細胞からのグルカゴン分泌不全および膵外分泌機能障害を伴う事より，その病態は通常の1型および2型糖

尿病と異なっている<sup>5)</sup>。膵性糖尿病では，消化吸収障害による便中脂肪排泄の増加や，糖尿病による尿糖排泄の増加によりカロリーをかなり損失しており，栄養障害をほとんどの症例で伴ってくる。また，グルカゴン分泌不全によりケトン体産生が抑制されるためケト

アシドーシスは起こりにくいが、血糖の日内変動が大きくなり、さらに低血糖に陥りやすい。膵性糖尿病の治療にあたってはまずパングレリパーゼ製剤など十分量の消化酵素薬を補充し、その結果血糖のコントロールは悪化することがあるが、膵外分泌機能および栄養状態の評価をおこない、十分量の消化酵素薬を投与した上でインスリン投与量を決定する必要がある(図6)。

### 膵癌における早期からの緩和ケア

膵癌は進行が早く緩和ケアに移行するまでの時間があまり残されていない。九大病院では2009年春より、膵癌患者さんとその家族を対象に「膵がん勉強会」を開始した<sup>7)</sup>。2008年に国立がん研究センター肝胆膵内科が「膵癌教室」として開始され、当院は日本で2番目に発足し、以後膵癌発症から早期の緩和ケアに移行することを目標として定期的に開催している。「膵がん勉強会」では、その後の治療に役立たせるために、膵癌の原因や症状、治療法、日常生活の工夫などを患者さんと家族にわかりやすく説明している。また、勉強会のスタッフとして、膵癌診療に直接携わる外科および内科の医師のみならず、緩和ケア医、看護師、ソーシャルワーカーなど多職種が関わっている(図7)。我々の施設に引きつづいて、このような勉強会を実施する施設が増えることは大変意義あり、実際全国にひろまってきており、膵癌患者に対する医療の向上が期待される。

### 文献

- 1) がん情報サービス ganjoho.jo 国立がん研究センターがん対策情報センター。
- 2) 濱田 晋, 正宗 淳, 下瀬川徹: 膵癌の疫学とハイリスク群. 肝胆膵 2014; 68: 829-835.
- 3) 古瀬純司: 膵・胆道癌化学療法の動向. 胆と膵 2013; 34: 593-598.
- 4) 佐々木満仁, 上野秀樹, 柴 知史, 坂本康成, 近藤俊輔, 森実千種ほか: 切除不能進行膵癌に対する化学療法と副作用対策. 肝胆膵 2014; 68: 921-928.
- 5) Kawabe K, Ito T, Igarashi H, Takayanagi R: The current managements of pancreatic diabetes in Japan. Clin J Gastroenterol 2009; 2: 1-8.
- 6) 伊藤鉄英, 新名雄介, 肱岡真之, 大野隆真, 五十嵐久人, 高柳涼一: 膵外分泌機能不全対策—新しい薬剤の参入—リパクレオン(高力価パングレリパーゼ製剤)—. 肝胆膵 2012; 64: 907-911.
- 7) 水元一博, 伊藤鉄英: 九州大学病院—膵癌勉強会. 膵・胆道癌 FRONTIER 2011; 1: 28-31.

### 理解を深める問題

#### 問題 1

膵癌が非常に予後の悪い理由として、誤っているものを1つ選べ。

- a 膵臓が後腹膜に位置し播種しやすい
- b 膵臓は脈管に富んでいて、リンパ管や静脈に入って転移を起こしやすい。
- c 膵臓は神経叢が発達していて、神経に沿って転移しやすい
- d 粘液細胞性の未分化癌がほとんどで浸潤傾向が強い
- e 膵癌に特異的な自覚症状が乏しく、膵癌のハイリスクグループ設定が困難

#### 問題 2

膵癌に対する化学療法に関して、正しいものを1つ選べ。

- a 膵癌は化学療法に抵抗性を示し効果が期待できない
- b ゲムシタビンは膵癌の化学療法における標準治療の1つである
- c 膵癌の化学療法は症状緩和効果を期待できない
- d S-1は高齢者に対する化学療法としては使用しにくい
- e FOLFIRINOXは高齢者に対する有効な化学療法のレジメンである



## 問題3

睪外分泌不全の徴候として、誤ったものを1つ選べ。

- a 体重増加
- b 便の異常
- c 食欲不振
- d 腹部膨満感
- e 鼓腸

## 問題4

糖尿病に関して、誤ったものを1つ選べ。

- a インスリンおよびグルカゴン分泌不全を認める
- b 便中脂肪排泄および尿糖排泄の増加によりカロリーをかなり損失している
- c グルカゴン分泌不全によりケトン体産生が抑制されるためケトアシドーシスは起こりにくい
- d 血糖の日内変動が大きいが高血糖には陥りにくい
- e 治療にあたっては十分量の消化酵素薬を補充が必要である

## 問題5

「睪がん勉強会」について、誤ったものを1つ選べ。

- a 睪癌は進行が早く、早期からの緩和ケアが必要である
- b 勉強会の対象は患者だけでなく、家族の同伴が好ましい
- c 睪癌の原因や症状、治療法、予後などの説明は好ましくない
- d 睪癌診療に直接携わる外科および内科の医師のみならず、緩和ケア医、看護師、ソーシャルワーカーなど多職種が関わるべきである
- e このような勉強会は全国に広まってきている