



TOHO University

第5回化学療法室セミナー
帝京大学医学部
2009年6月24日

外科医が実践している緩和医療

東邦大学医療センター佐倉病院・外科

長島 誠

本日の内容

- ★ オピオイドの使い方
- ★ 緩和ケアと化学療法
- ★ がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞
- ★ 鎮痛薬感受性と遺伝子多型



本日の内容

★ オピオイドの使い方

☆ 緩和ケアと化学療法

☆ がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞

☆ 鎮痛薬感受性と遺伝子多型



緩和ケアのあり方

★ 今までの考え方

診断時

がん病変の治療

緩和ケア

死亡

緩和ケアのあり方

★ 現在の考え方

診断時

がん病変の治療

緩和ケア

死亡

緩和ケアのあり方

<根治目的>

外科治療
化学療法
放射線療法

<疼痛緩和>

がん性疼痛
精神心理的症状

がん病変の治療

緩和ケア

死亡

<疼痛緩和>

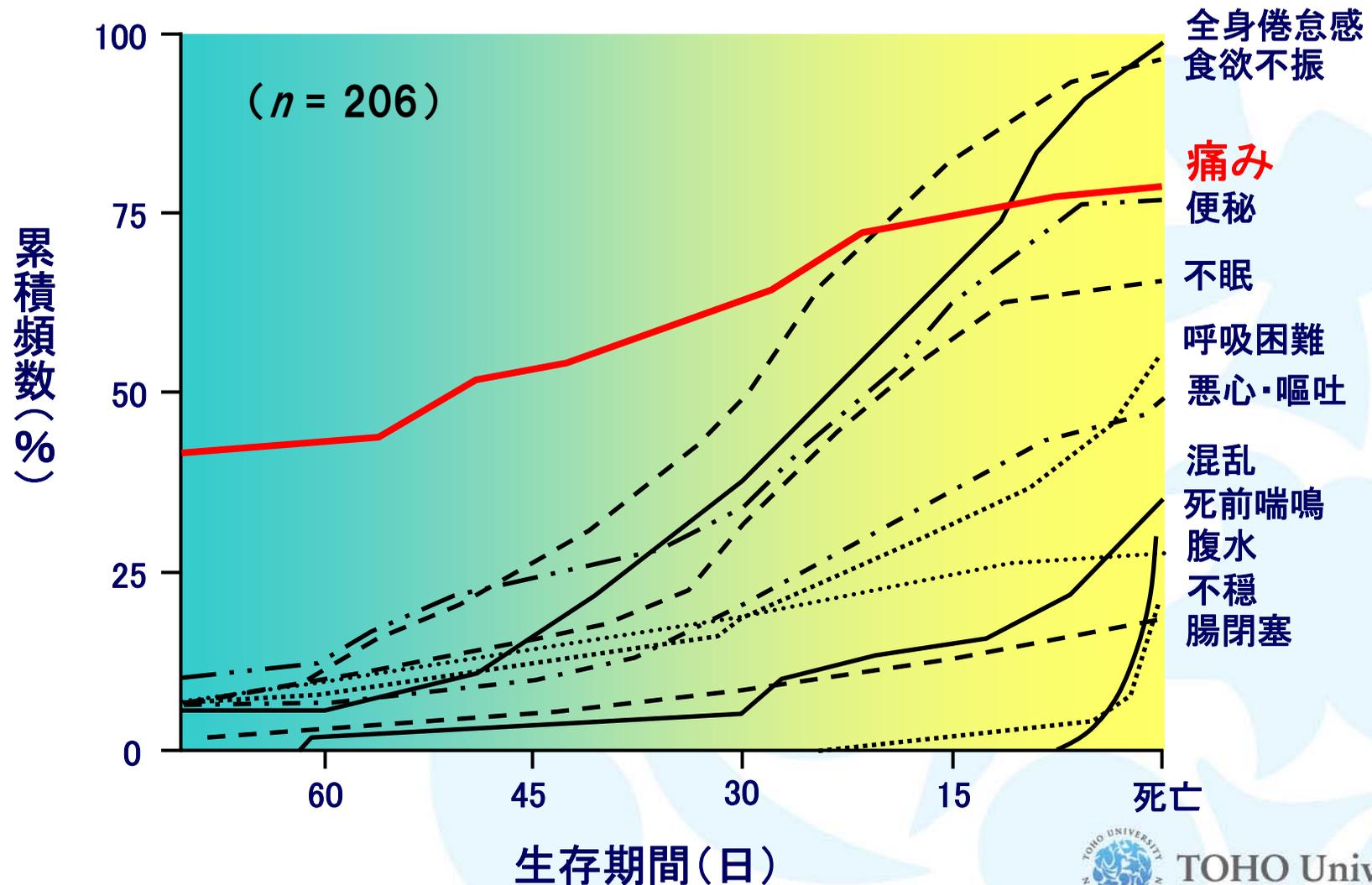
術後急性疼痛
化学療法に伴う神経障害性疼痛

<症状緩和>

外科治療
化学療法
放射線療法

診断時

進行がん患者の主要な身体症状



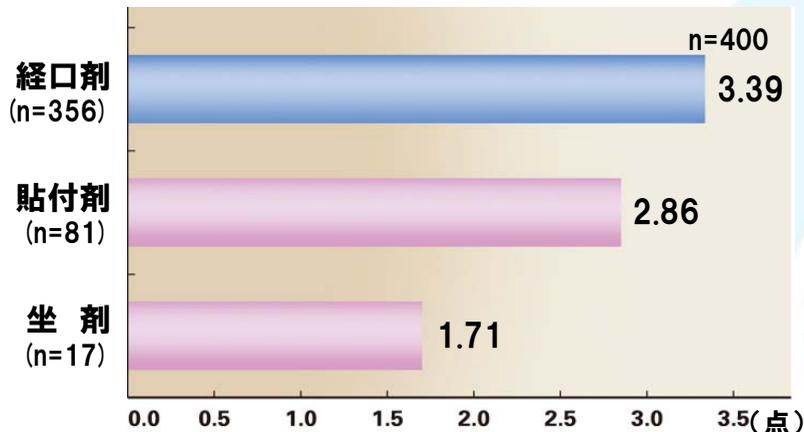
がん性疼痛の特徴

- ★ 進行がん患者の70-80%が痛みを経験し、オピオイド鎮痛薬（リン酸コデイン、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル等）の投与を必要としている
- ★ NSAIDsなどの非オピオイドの投与で対応可能な軽い痛みは20%にすぎない
- ★ 痛みを訴える患者の80%には、複数の痛みが発生している
- ★ 大部分のがん性疼痛にはオピオイドが著効する

がん疼痛治療患者調査レポート(2006年)

がん疼痛患者の「服薬(使用)方法の簡便さ」に対する満足度

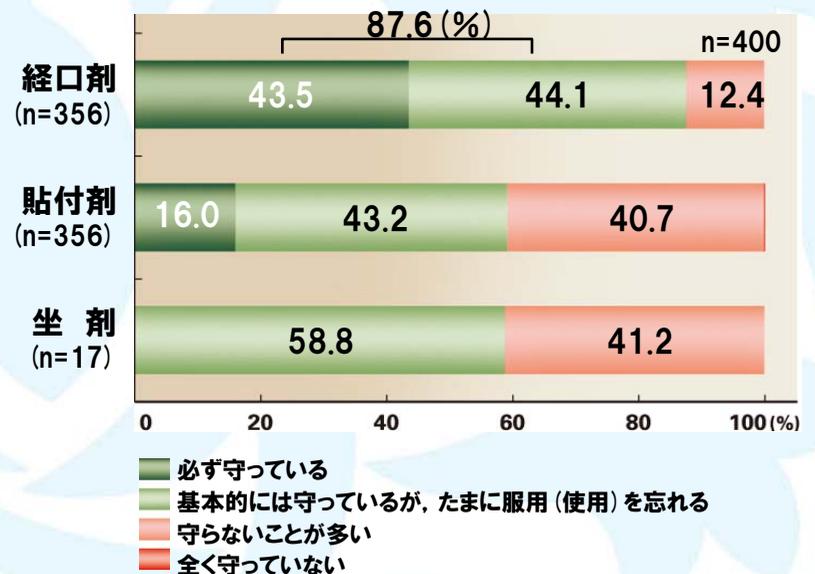
Q. 現在定期的に使用している鎮痛薬の「服薬(使用)方法の簡便さ」に対する満足度をお教え下さい。



※ 表中の数値は4段階評価で「不満である」を1点、「満足である」を4点とし平均値を算出した。

がん疼痛患者の服薬コンプライアンス

Q. 現在定期的に使用している薬剤について、医師から指示された服用(使用)方法はどの程度守られているかお教え下さい。



WHO三段階除痛ラダー

弱オピオイド鎮痛薬

リン酸コデイン
ジヒドロコデイン
トラマドール
あへん末

強オピオイド鎮痛薬

モルヒネ
オキシコドン
ペチジン
ブプレノルフィン

非オピオイド鎮痛薬 (NSAIDs, アスピリン, アセトアミノフェン)
± 鎮痛補助薬

【第1段階】

軽度から中等度の痛み

【第2段階】



中等度から高度の痛み

【第3段階】

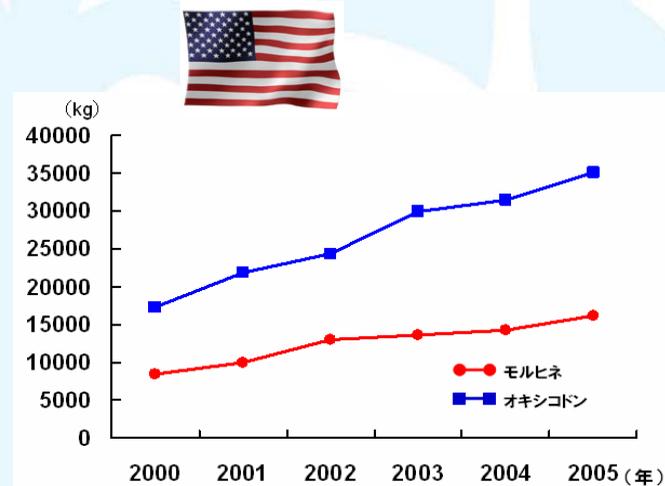
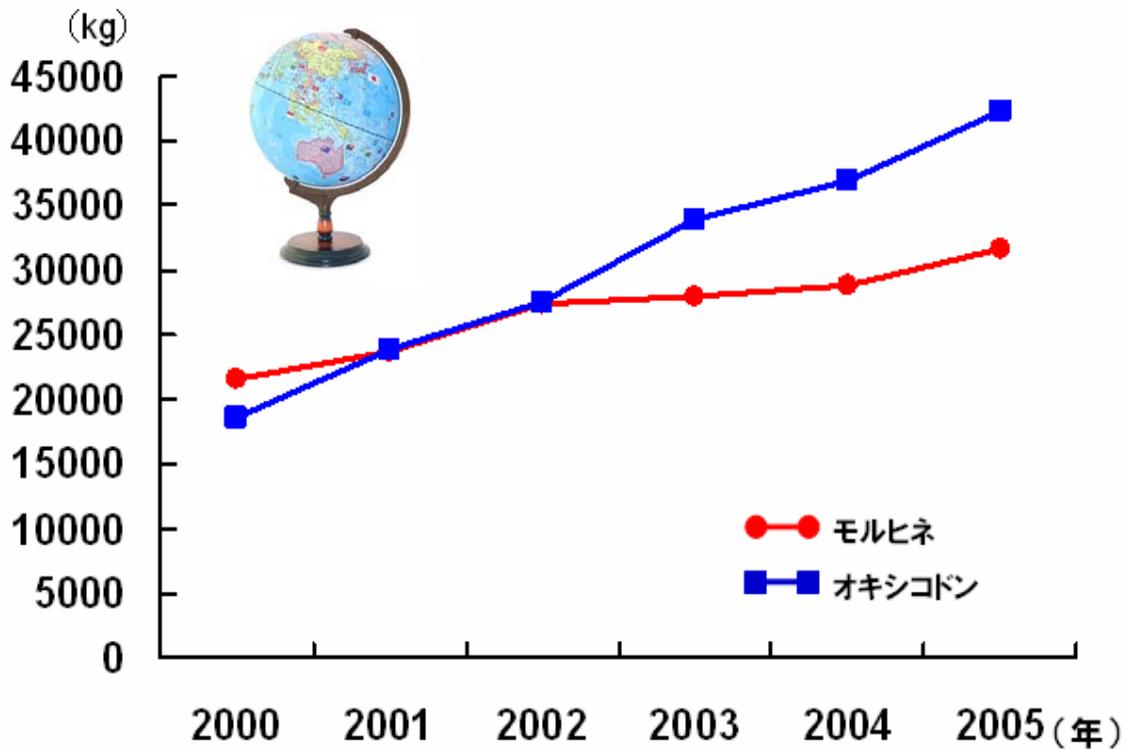
WHO三段階除痛ラダーの日本での適用



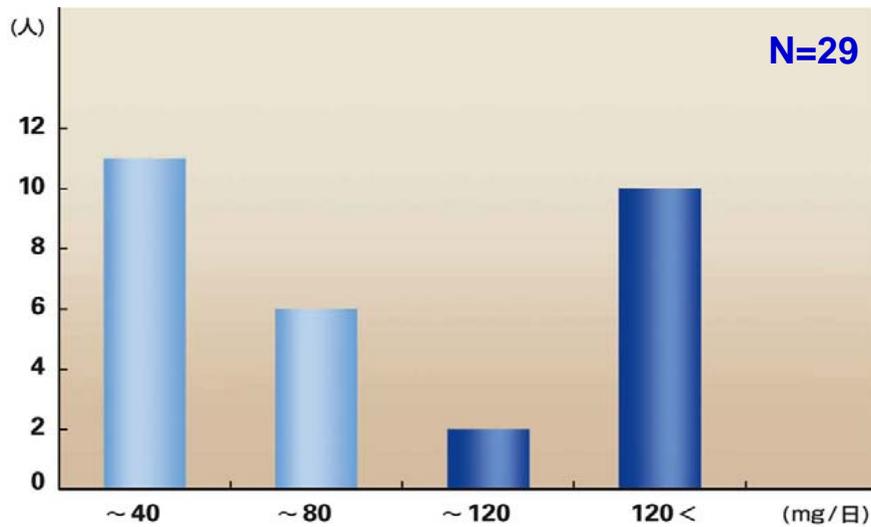
がん疼痛治療の中心は強オピオイド

経口モルヒネ速放製剤	オプソ内服液、塩酸モルヒネ末、etc.
経口モルヒネ徐放製剤	MSコンチン錠、パシーフカプセル、カディアンカプセル、etc.
モルヒネ坐剤	アンペック坐剤
モルヒネ注射剤	塩酸モルヒネ注射液、プレペノン
経口オキシコドン速放製剤	オキノーム散
経口オキシコドン徐放製剤	オキシコンチン錠
フェンタニル注射剤	フェンタニル注射液
フェンタニル貼付剤	デュロテップMTパッチ、デュロテップパッチ

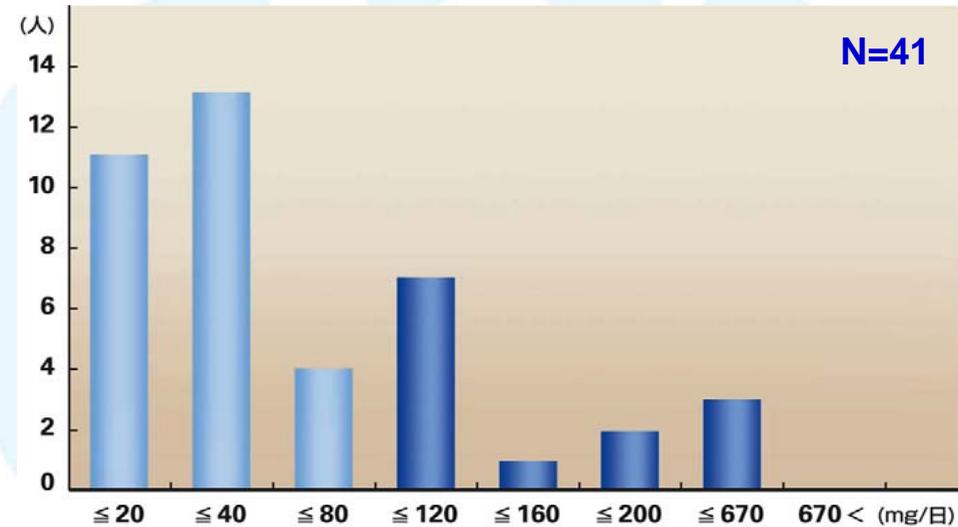
オキシコドンとモルヒネの消費量の推移



疼痛緩和に必要なオキシコンチン錠の投与量



新潟市民病院



長崎大学

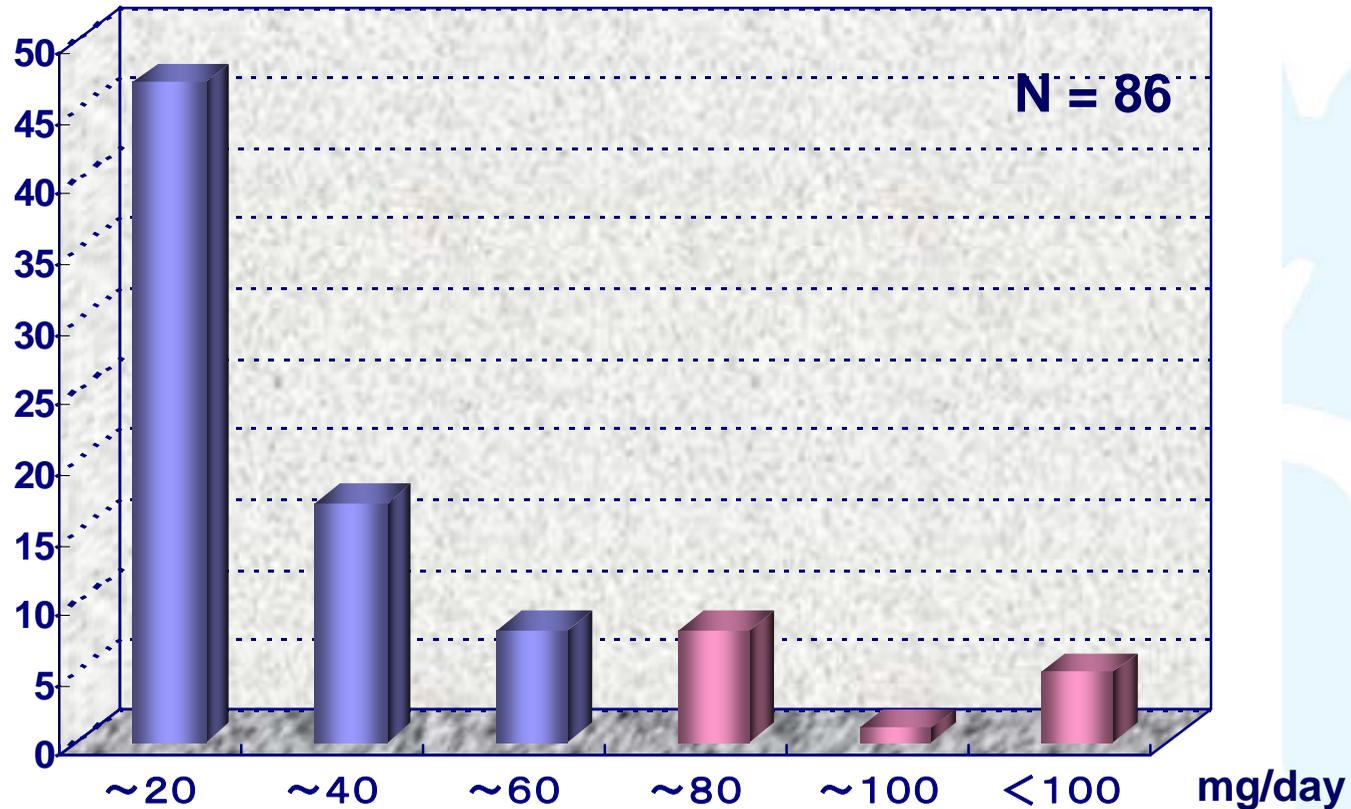
片柳憲雄：第72回日本消化器内視鏡学会ランチョンセミナー

富安志郎：オピオイドの至適投与量の設定と臨時投与、CareNet 癌・腫瘍チャンネル（2005）



TOHO University

疼痛緩和に必要なオキシコンチン錠の投与量



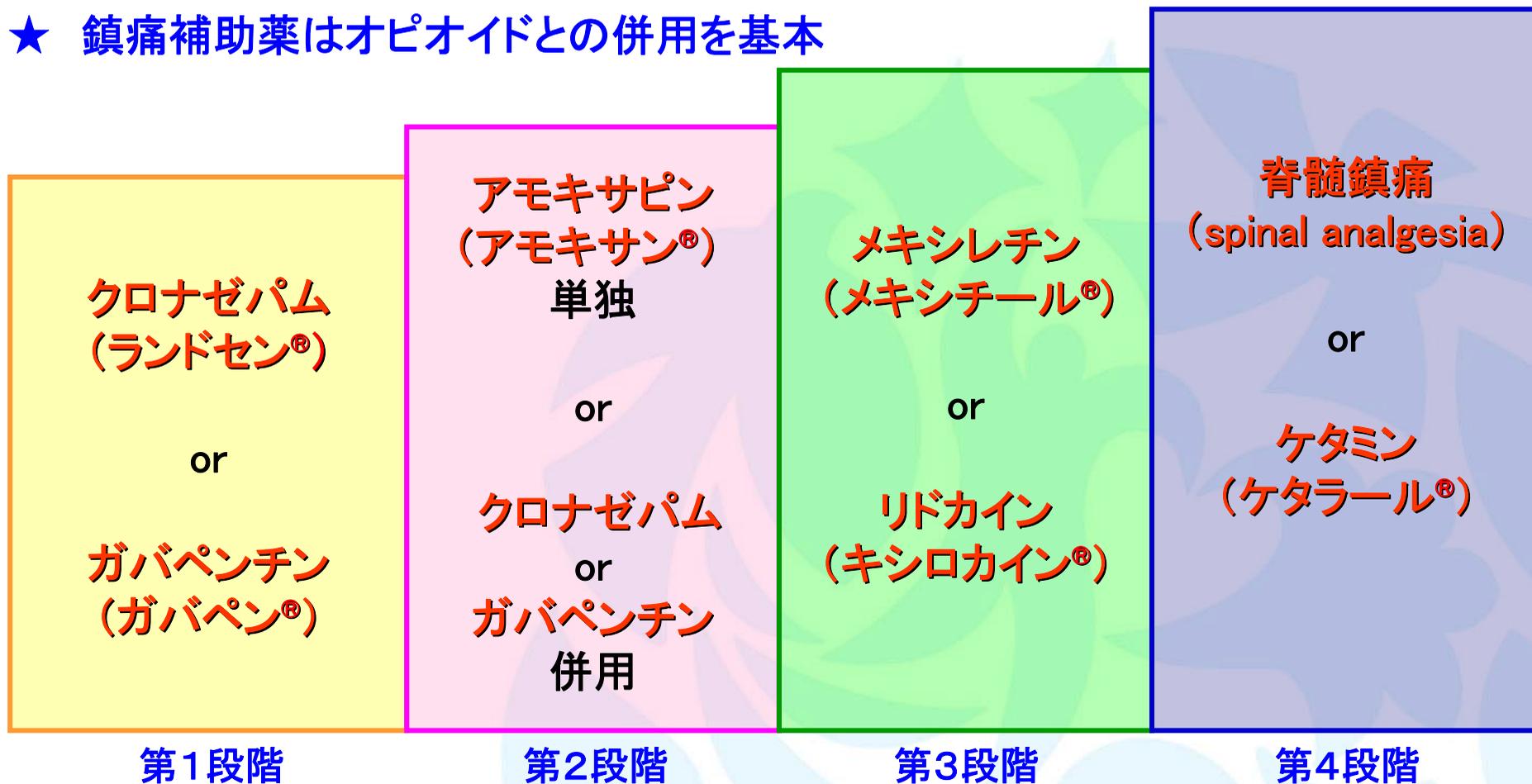
東邦大学医療センター佐倉病院



TOHO University

神経障害性疼痛治療ラダー

★ 鎮痛補助薬はオピオイドとの併用を基本



緩和ケアのあり方

★外科治療(術後急性疼痛)

硬膜外麻酔: **フェンタネスト®** + **アナペイン®**

★化学療法FOLFOX(神経障害性疼痛)

オキシコンチン® + **ランドセン®** or **ガバペン®**

補助鎮痛薬

ステロイド

サンドスタチン®

オキシコンチン®増量

(経口摂取可能な場合)

がん病変の治療

診断時

死亡

緩和ケア

放射線治療

ゾメタ®

★オピオイドローテーション(呼吸困難、消化管閉塞)

モルヒネ(経口) → **モルヒネ**(持続静注、持続皮下注)

デュロテップMTパッチ® or **フェンタネスト®**持続静注

非オピオイド鎮痛薬(NSAIDs, アスピリン, アセトアミノフェン)

本日の内容

- ☆ オピオイドの使い方
- ★ **緩和ケアと化学療法**
- ☆ がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞
- ☆ 鎮痛薬感受性と遺伝子多型

がんに対する分子標的治療薬

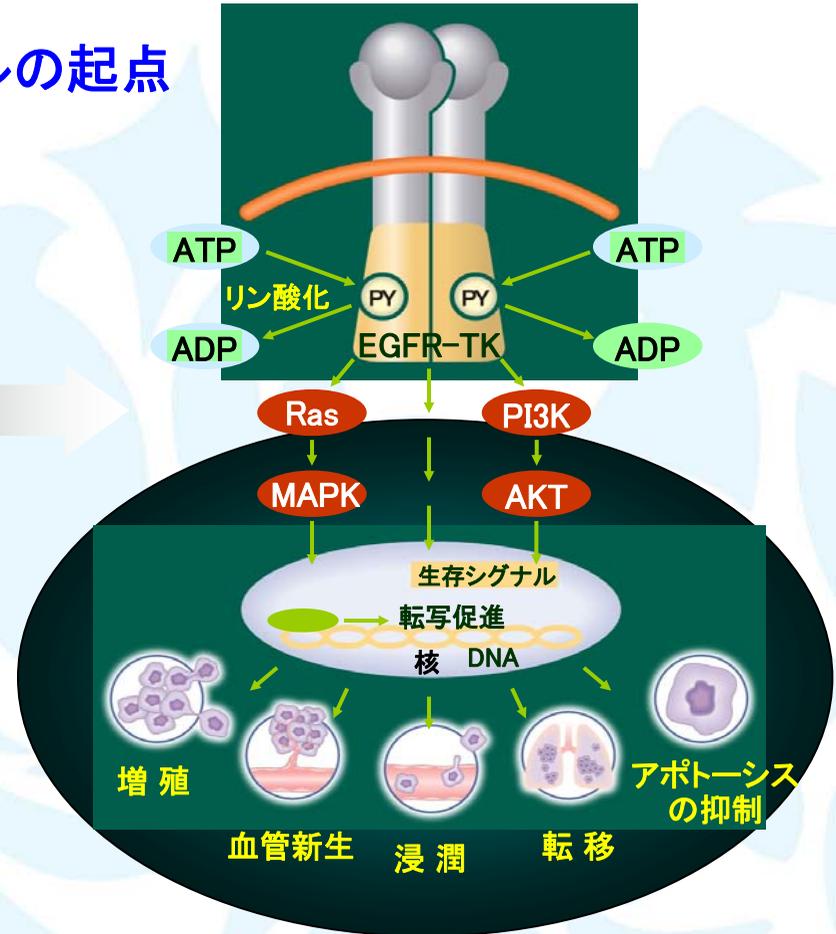
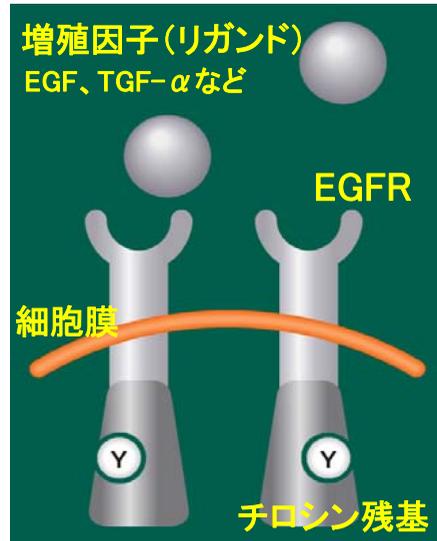
Table 1. Cancer Therapies That Target Oncogenic Proteins.*

Anticancer Drug	Target	Disease
Monoclonal antibodies		
Trastuzumab (Herceptin, Genentech)	ERBB2	Breast cancer
Cetuximab (Erbix, ImClone)	EGFR	Colorectal cancer
Bevacizumab (Avastin, Genentech)	VEGF	Colorectal cancer, non-small-cell lung cancer
Small molecules		
Imatinib (Gleevec, Novartis)	ABL, PDGFR, KIT	Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumors, chordoma
Gefitinib (Iressa, AstraZeneca)	EGFR	Non-small-cell lung cancer
Erlotinib (Tarceva, Genentech)	EGFR	Non-small-cell lung cancer
Sorafenib (Nexavar, Bayer/Onyx)	VEGFR, PDGFR, FLT3	Renal-cell carcinoma
Sunitinib (Sutent, Pfizer)	VEGFR, PDGFR, FLT3	Gastrointestinal stromal tumors, renal-cell carcinoma

* EGFR denotes epidermal growth factor receptor, FLT3 FMS-like tyrosine kinase 3, PDGFR platelet-derived growth factor receptor, and VEGF vascular endothelial growth factor.

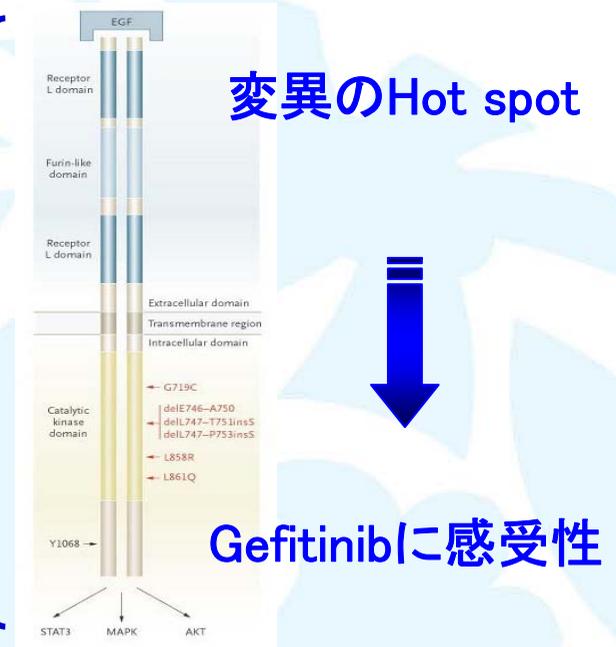
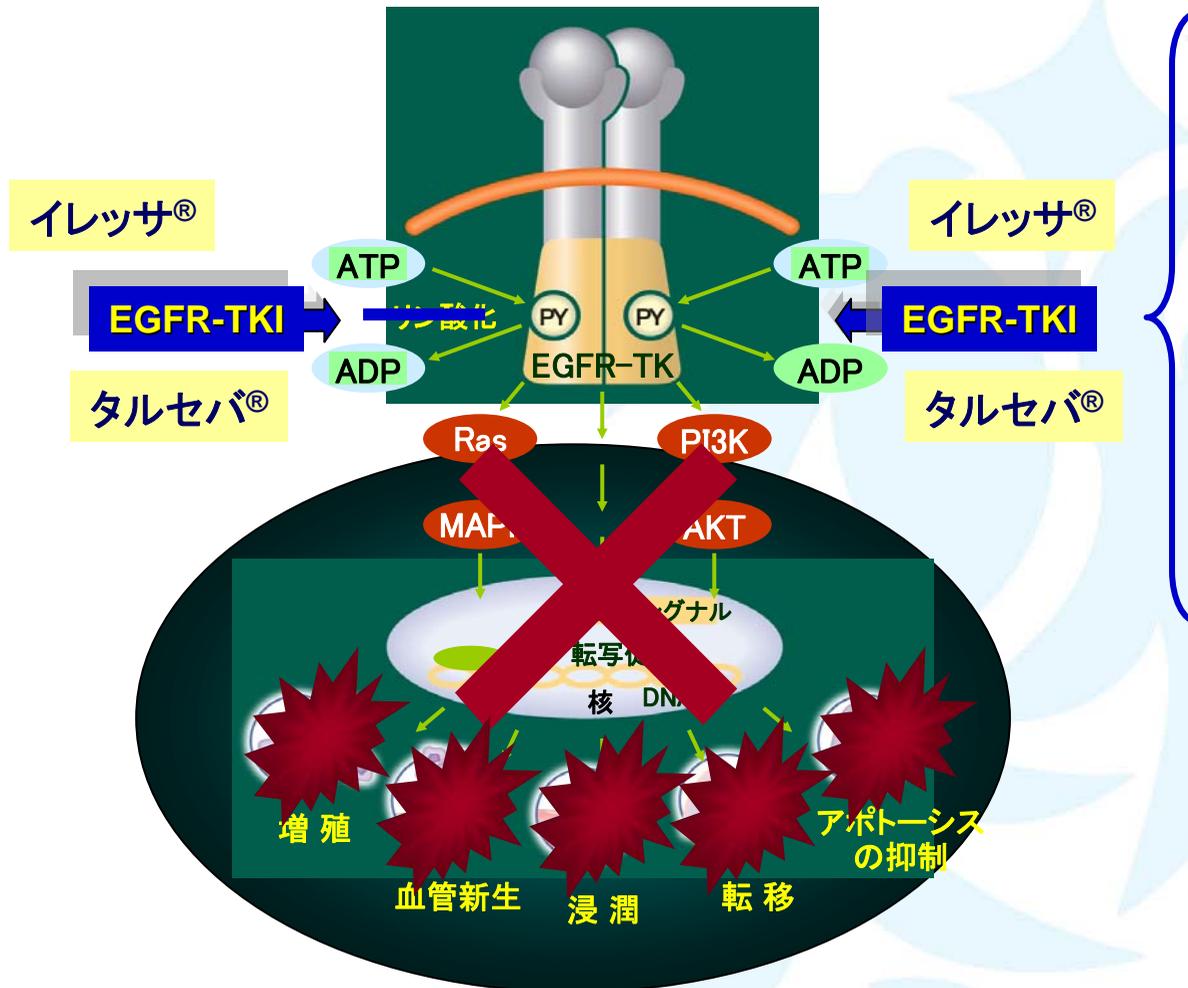
EGFRとがん細胞の増殖

EGFRの自己リン酸化ががん増殖シグナルの起点となり、シグナルが核へと伝達される



EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の作用機序

EGFR-TKIはEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害



肺がん症例におけるEGFR遺伝子変異の解析

★ 91症例で実施

★ 腺癌: 75例 扁平上皮癌: 13例

腺扁平上皮癌: 2例 中皮腫: 2例

★ 男性: 44例 女性: 47例

★ 30検体(33%)でEGFR遺伝子変異を同定

◆ すべてが腺癌

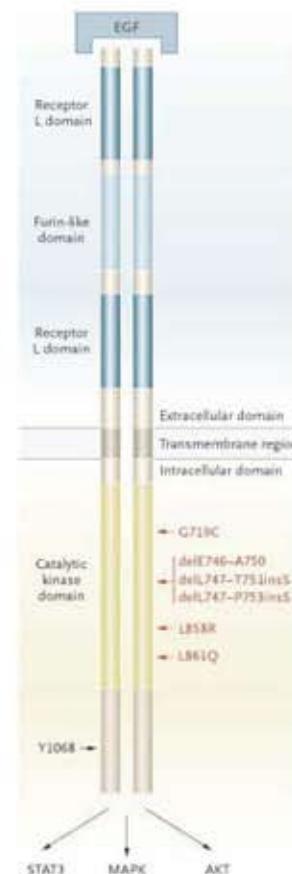
◆ 22例が女性(47%)、8例が男性(18%)

◆ 23例が非喫煙者

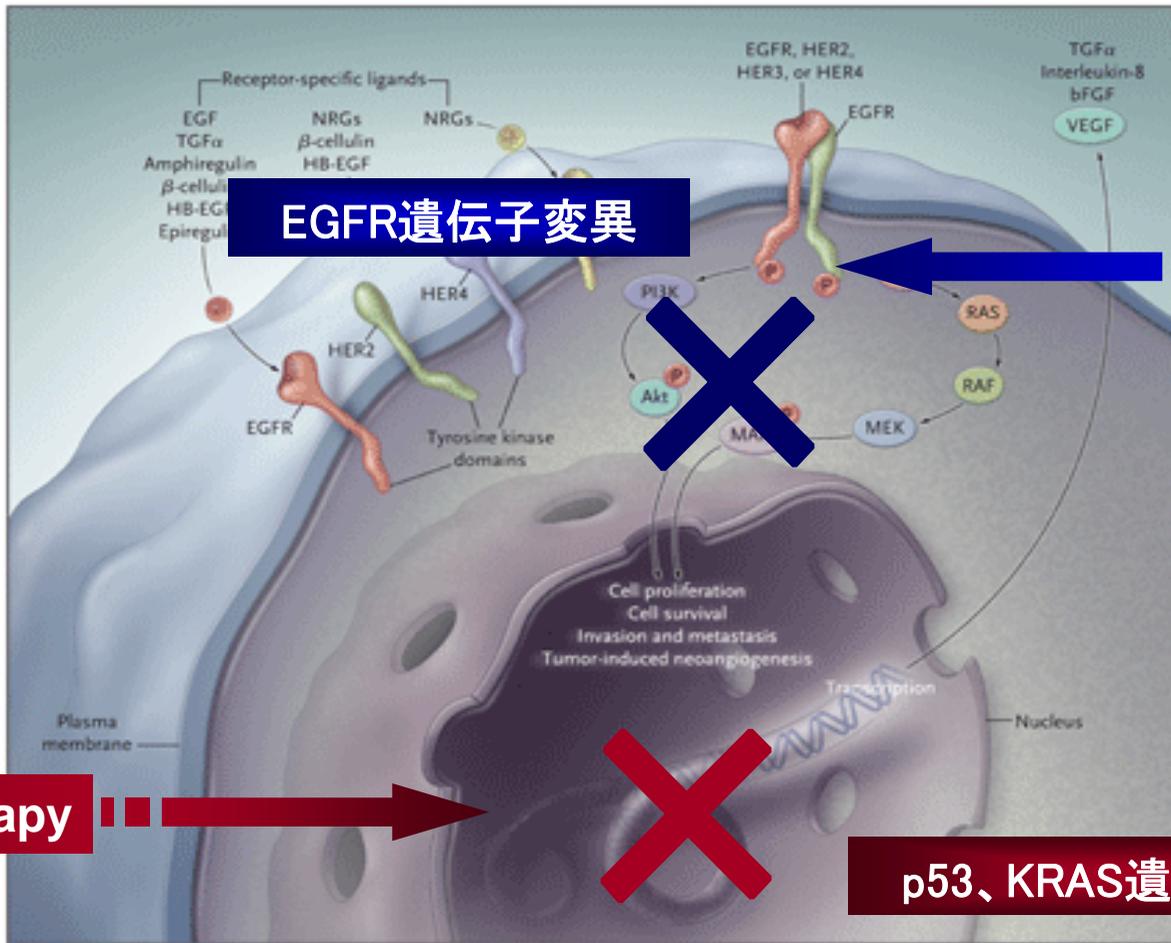
◆ 2例でT790M耐性変異

★ Gefitinibによる病態コントロール率は80%

長島 誠 東邦大学医療センター佐倉病院



分子標的治療薬と化学療法



Chemotherapy

TS-1

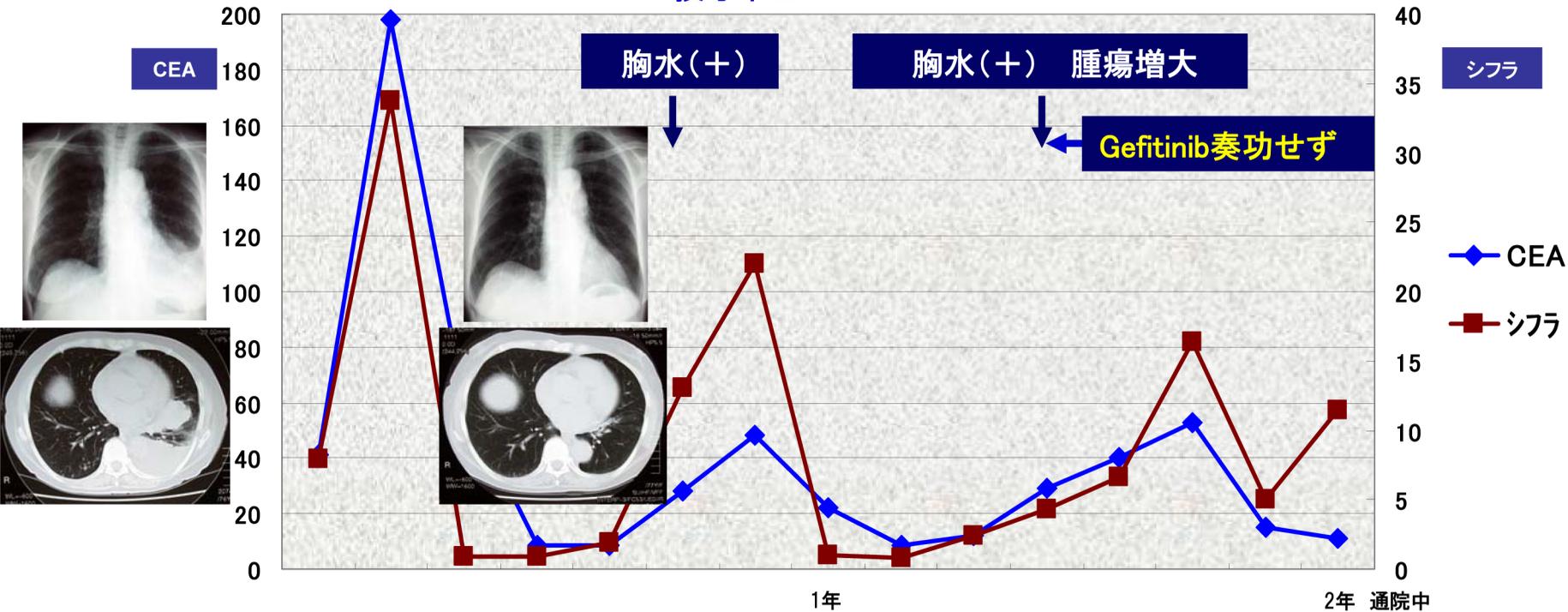
EGFR-TKI

イレッサ®
タルセバ®

p53、KRAS遺伝子変異



“緩和的的化学療法”



EGFR感受性変異

E746-A750del Type1

EGFR感受性変異

E746-A750del Type1

EGFR耐性変異

T790M

当初 化学療法を希望せず



TOHO University

TS-1が著効したStage IV 喉頭がん症例

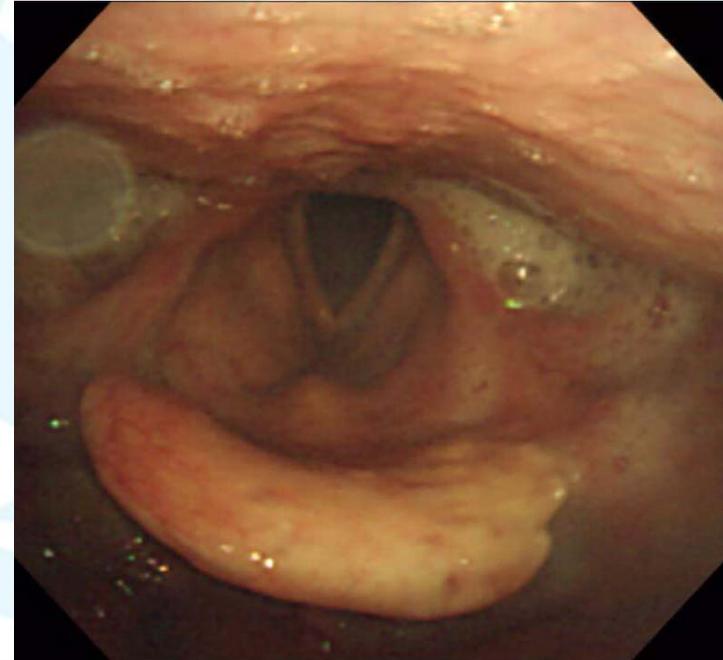
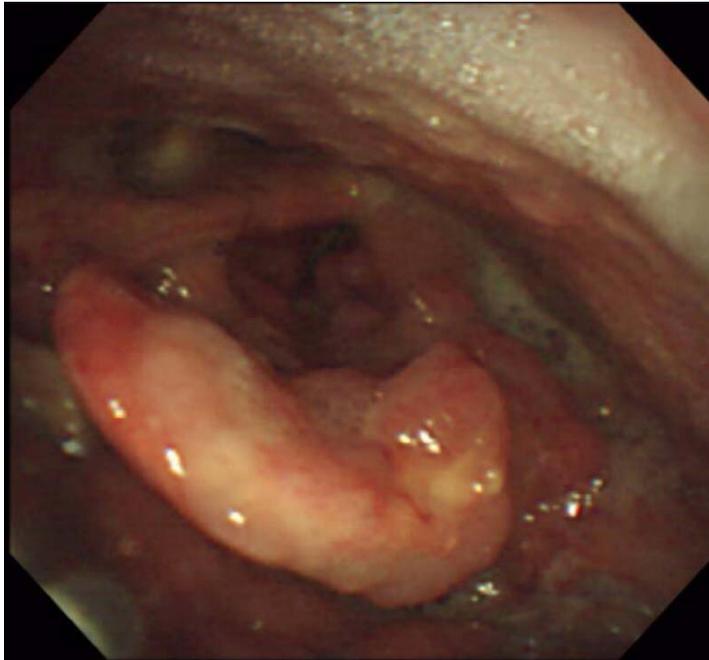
60歳代 男性

喉頭がん T4aN2bM0 Stage IVA

頸部リンパ節感染・膿瘍、心房細動、慢性心不全
肺気腫、糖尿病

根治的治療を断念

6カ月後



TS-1 100mg/day 2週間内服/1週間休薬
オキシコドン 20mg/day



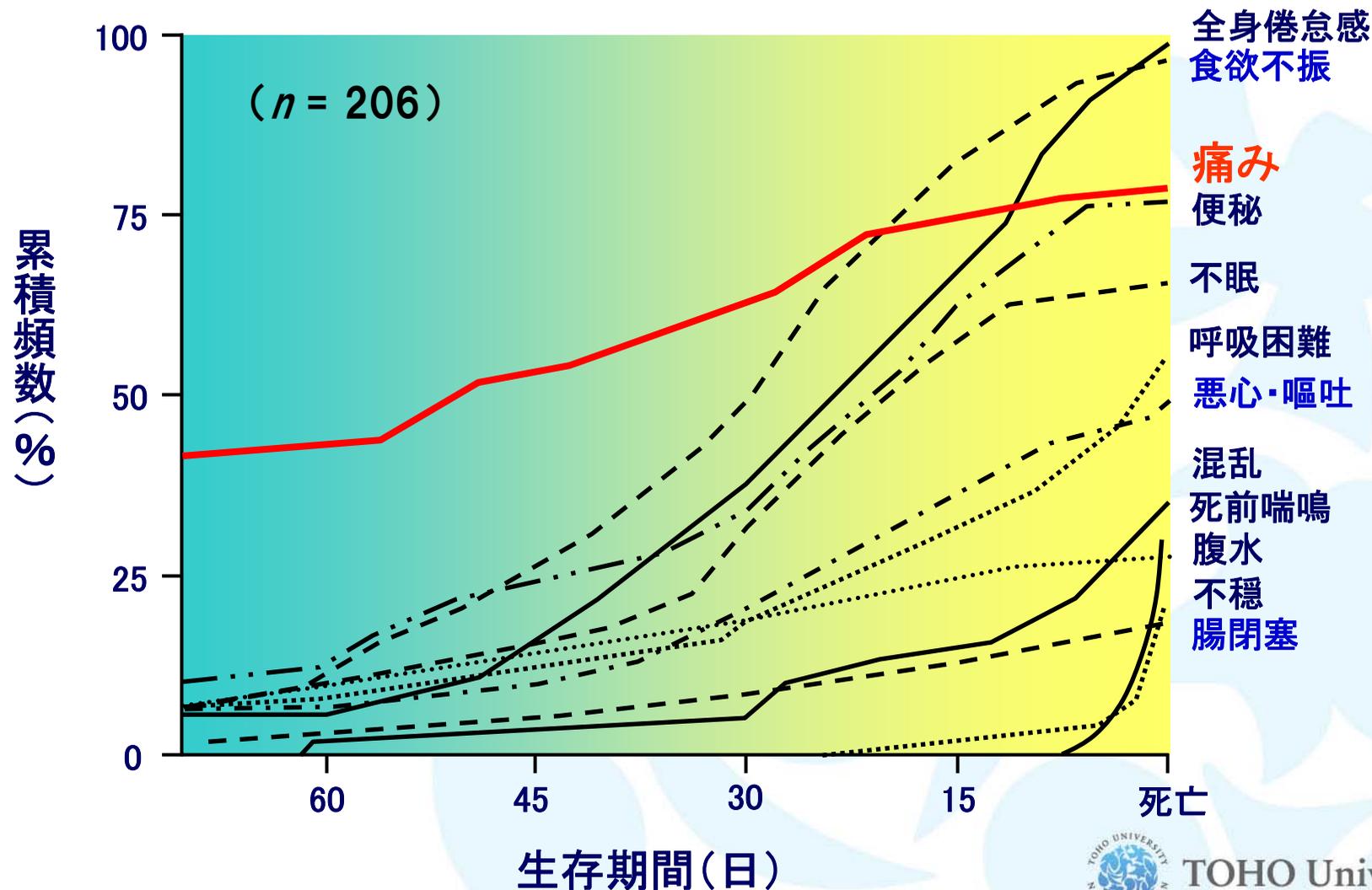
TOHO University

本日の内容

- ☆ オピオイドの使い方
- ☆ 緩和ケアと化学療法
- ★ **がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞**
- ☆ 鎮痛薬感受性と遺伝子多型



進行がん患者の主要な身体症状



がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞



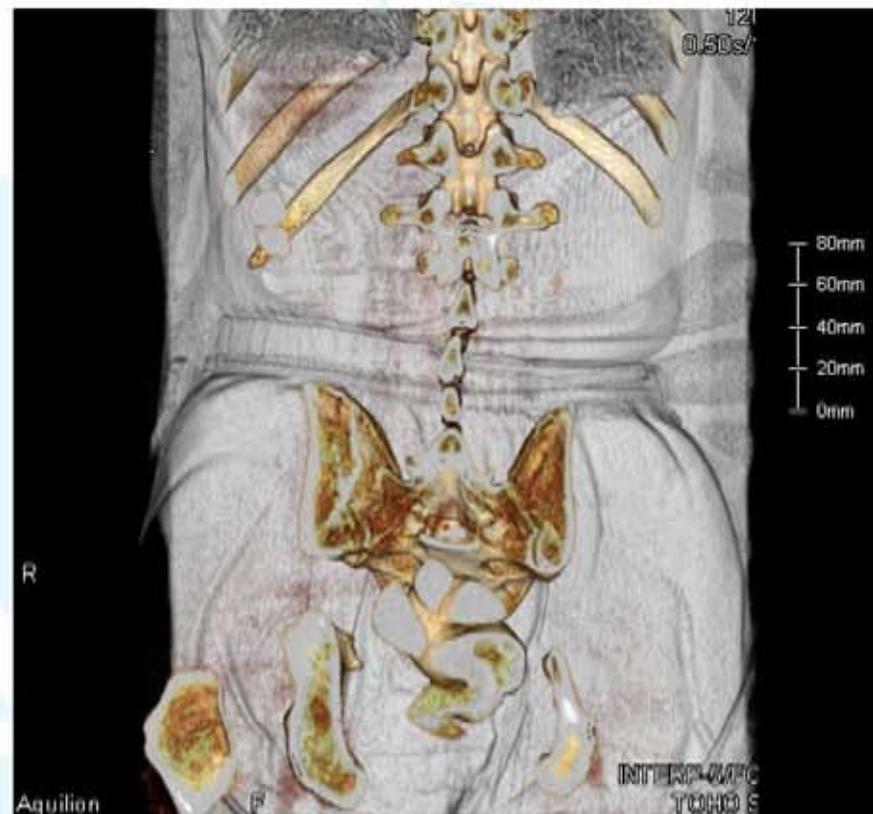
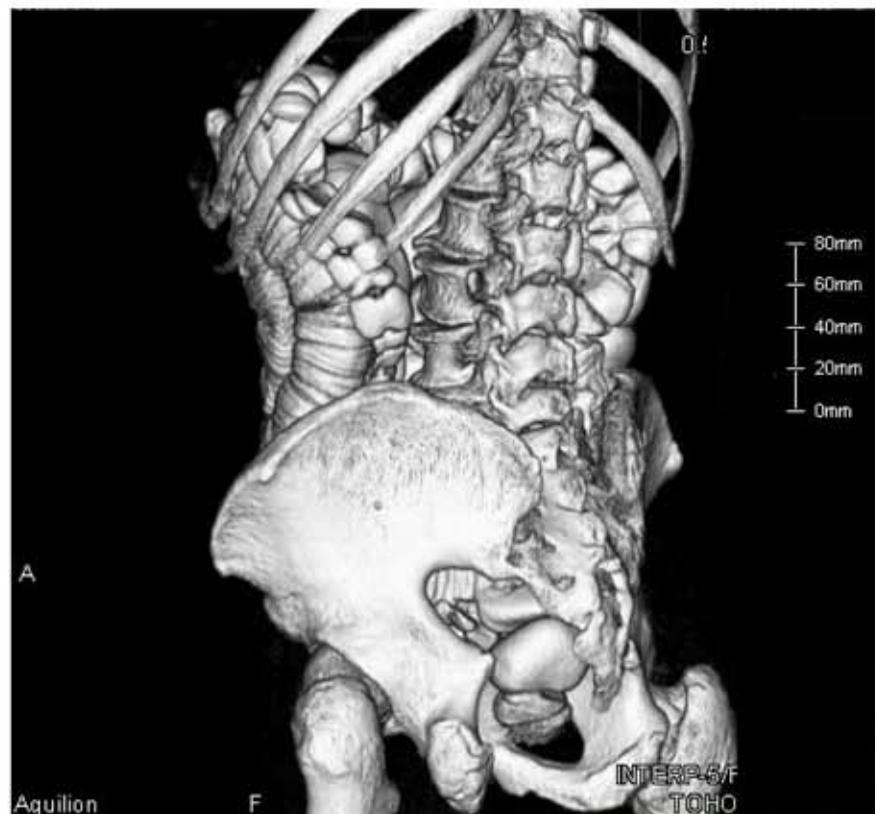
上行結腸がん stage IIIb
術後再発
がん性腹膜炎、多発肝・肺転移



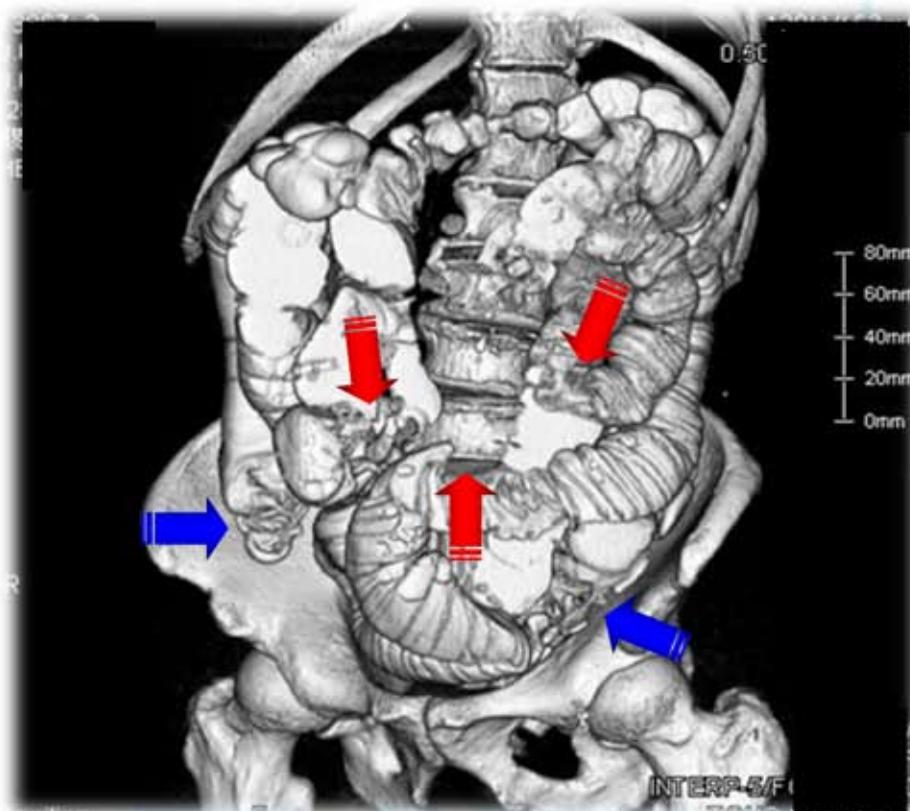
輸液量を調節
オピオイド、ステロイド、サンドスタチン®



がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞 — 3D画像



がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞 — 3D画像



⇨ 大腸狭窄

⇨ 小腸狭窄



がん性腹膜炎に対するバイパス、ストーマ造設



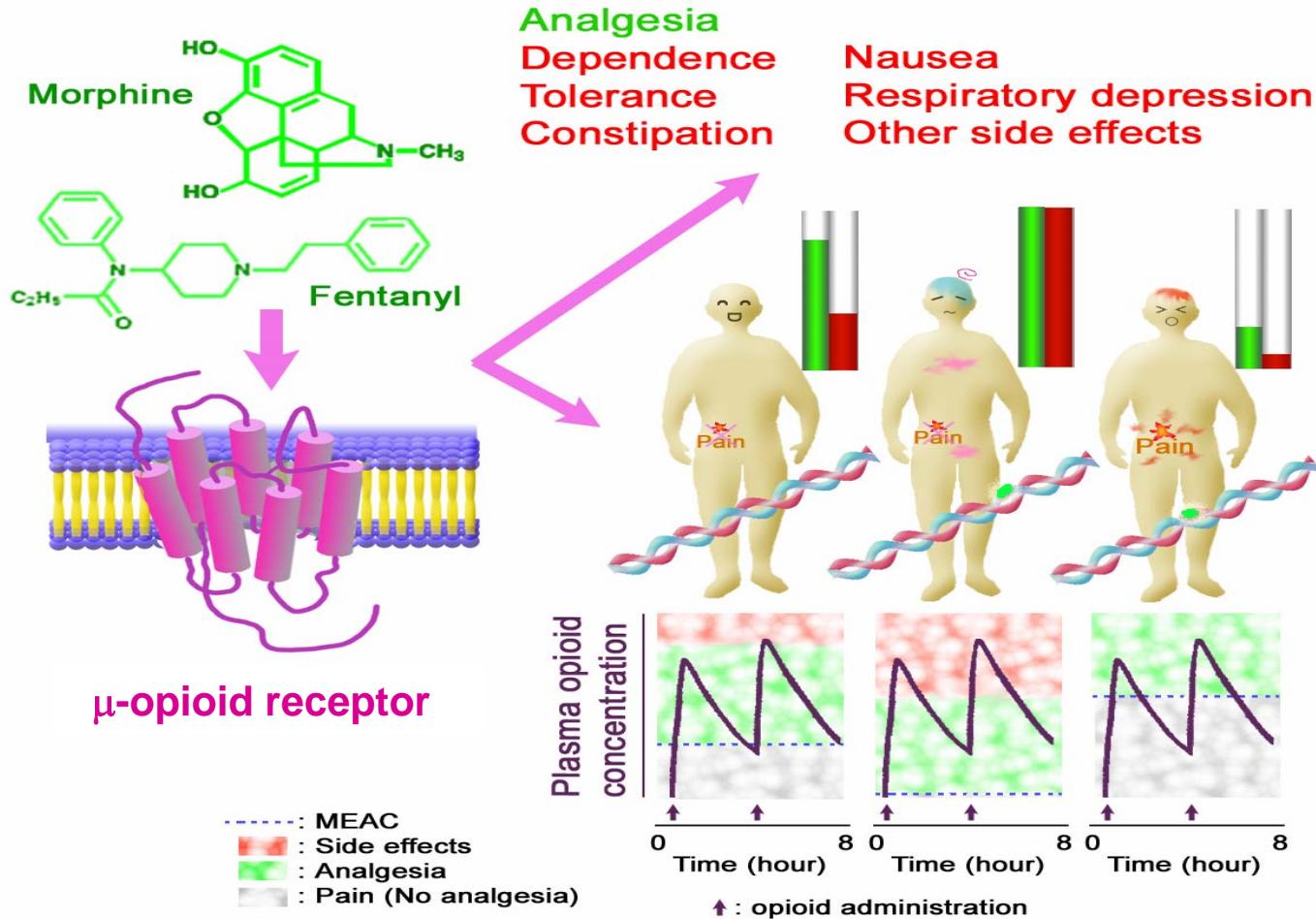
術後

3ヶ所の小腸－小腸バイパス
1ヶ所の小腸－横行結腸バイパス
S状結腸人工肛門

本日の内容

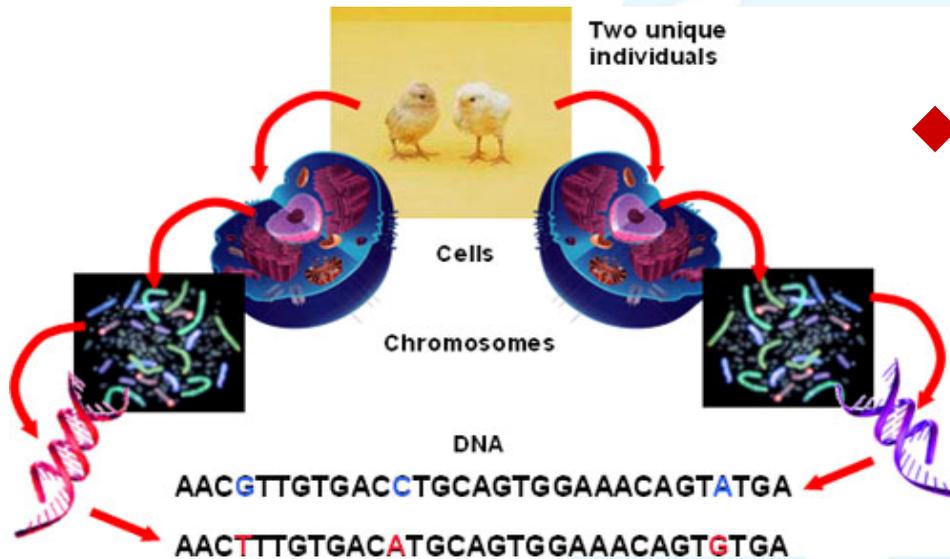
- ☆ オピオイドの使い方
- ☆ 緩和ケアと化学療法
- ☆ がん性腹膜炎に伴う消化管閉塞
- ★ 鎮痛薬感受性と遺伝子多型

オピオイドの鎮痛効果・副作用の個人差



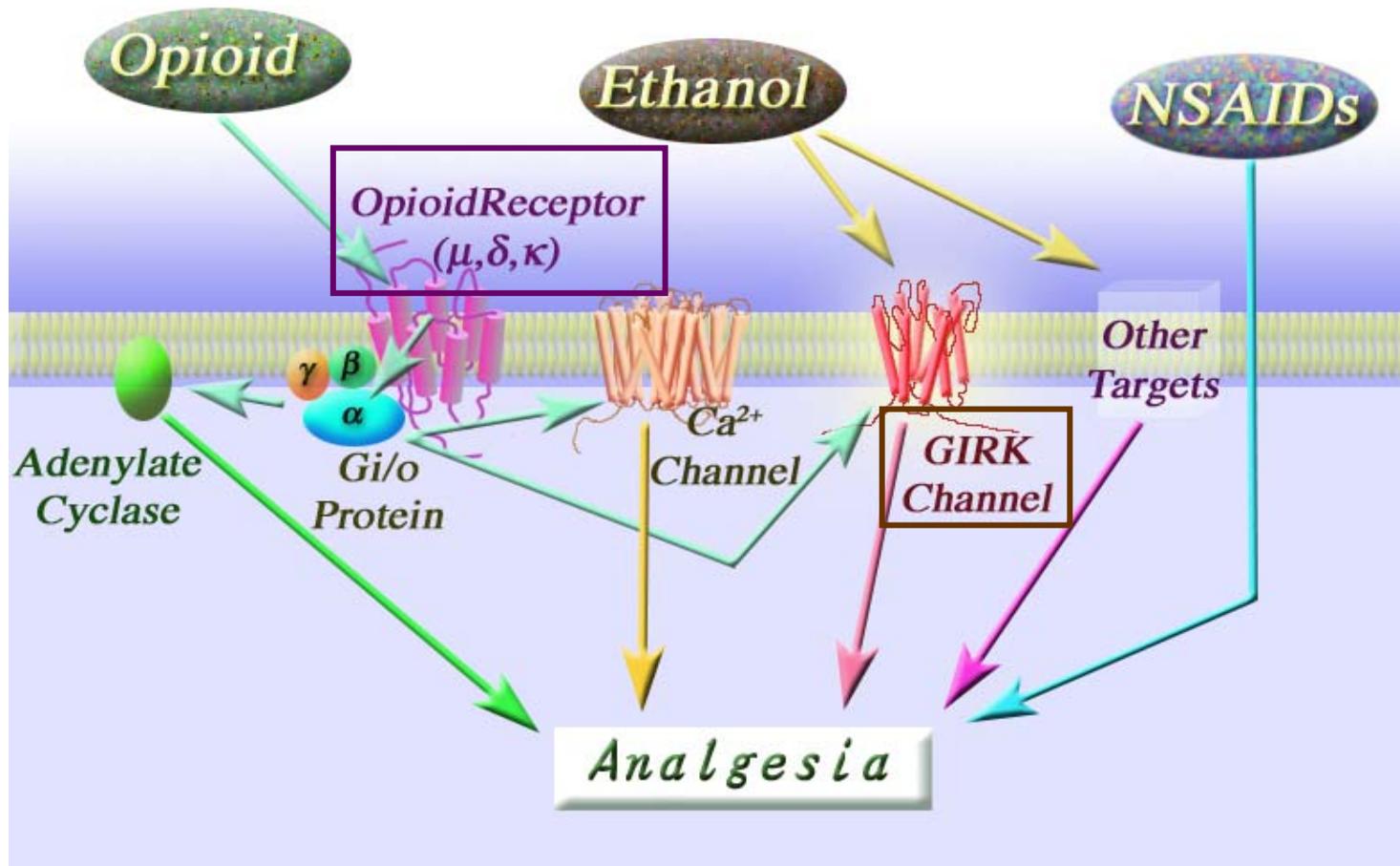
遺伝子多型：SNPs

- ★ ヒトのゲノムは約30億の塩基配列
- ★ そのうち、99.9%は塩基配列が同じで、0.1%(約300万塩基)は個人差
- ★ 遺伝子多型とは、遺伝子を構成しているDNA配列の個体差であり、1,000塩基に1つの頻度で存在
- ★ 遺伝子多型は、個人の個性や体質、生活習慣病のような多因子遺伝性疾患薬剤への感受性や副作用の発現リスク等に密接に関係

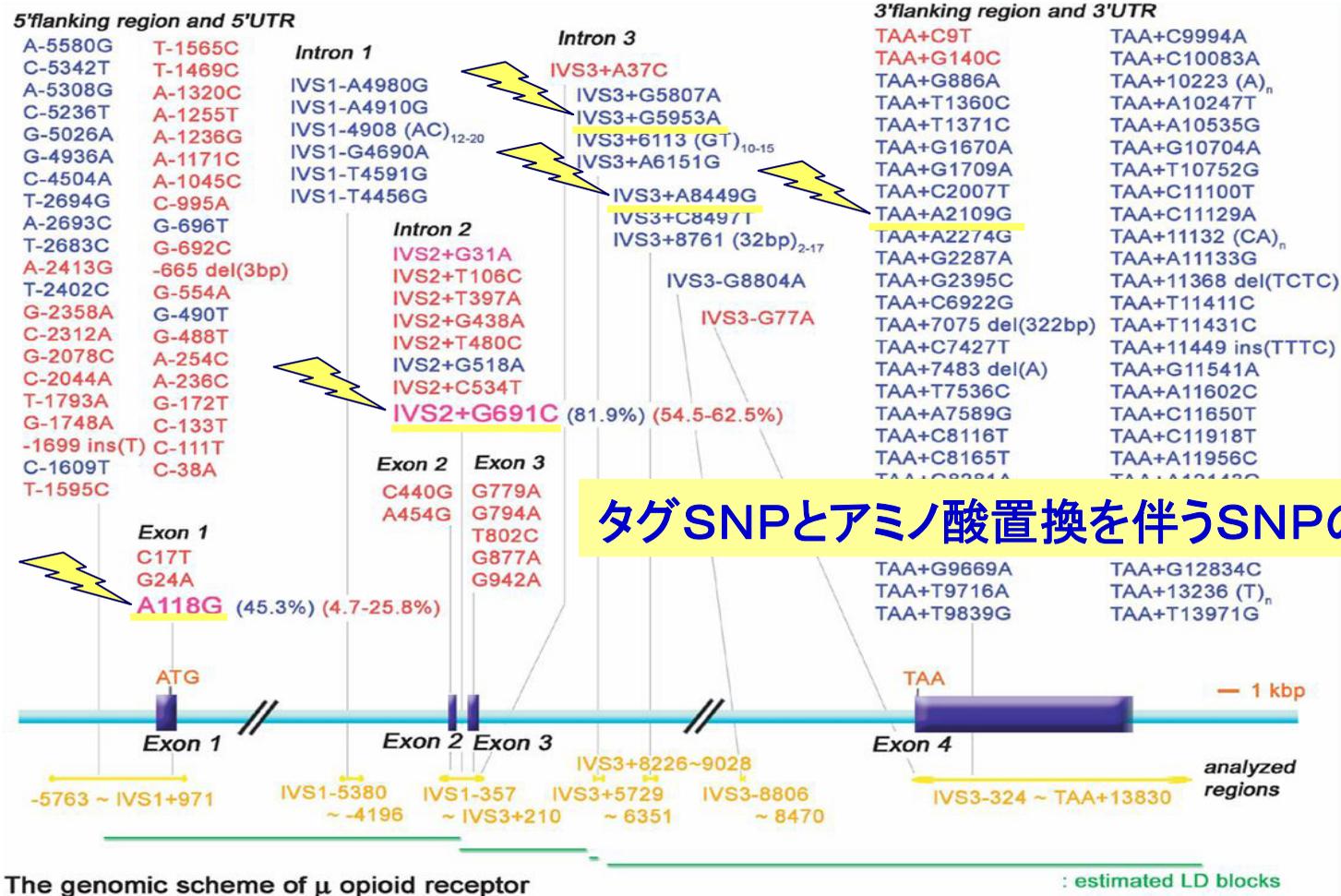


◆ SNPはテーラーメイド医療の実現にとって最も重要な遺伝情報

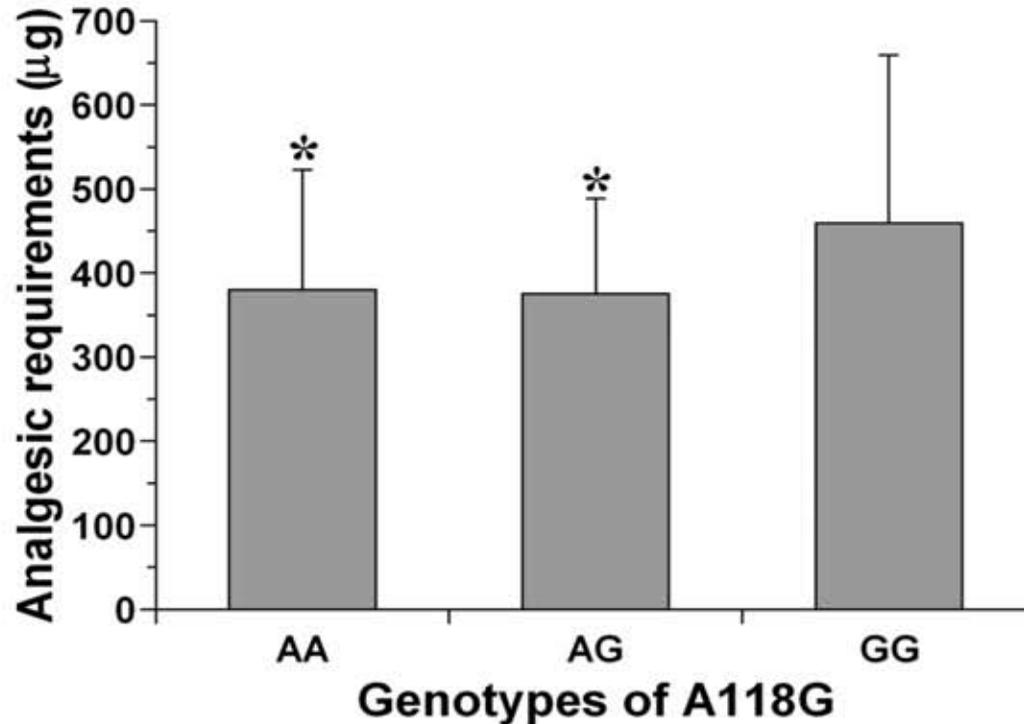
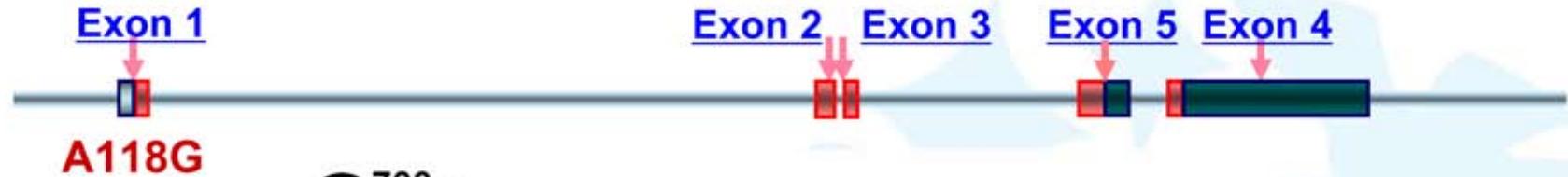
鎮痛作用における情報伝達経路



ミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析



A118G SNPと術後鎮痛薬必要量との相関



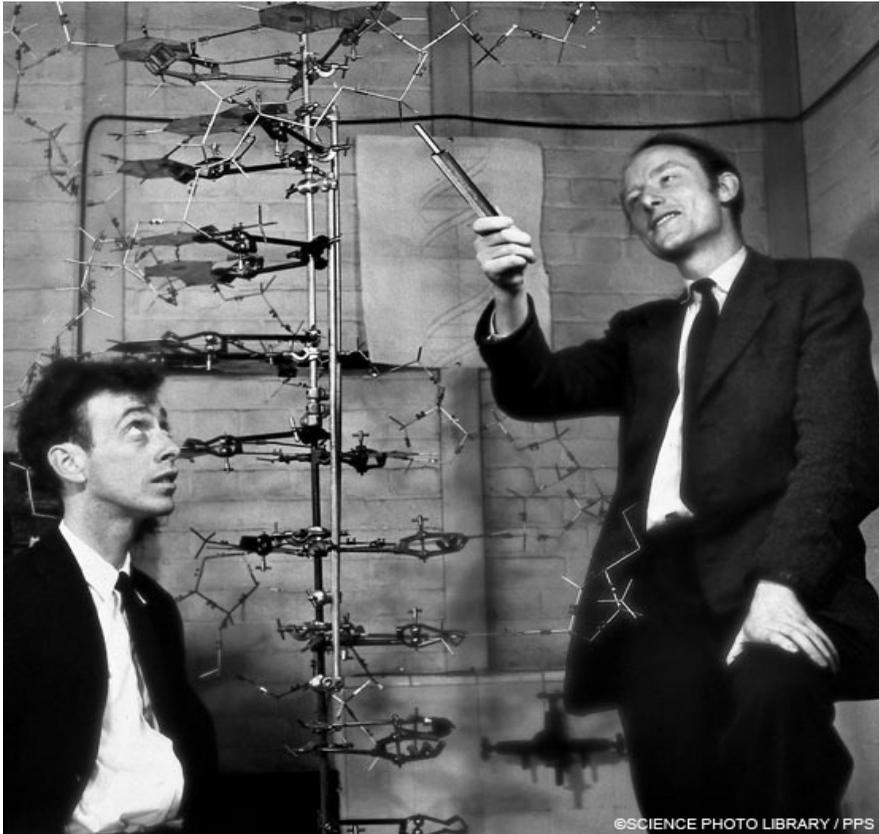
全自動迅速遺伝子検査システム

- ★ 理科学研究所とダナフォームの共同開発、富士フィルムが製品化
- ★ 1滴の血液(数マイクロリットル)サンプルから、全工程を30分で終了することができる全自動の遺伝子多型解析システム
- ★ ベッドサイドでの検査が可能となり、必要な時に必要な結果を短時間に出すことができるオンデマンド型の遺伝子解析が実現



微細な流路を形成した名刺大の
ディスプレイابل・マイクロチップ

DNA二重らせん構造の発見から



1953年
ワトソンとクリック
DNA二重らせん構造



2000年
ホワイトハウスでの会見
ヒトゲノムの解読を終了



トータル緩和ケア

ご清聴ありがとうございました

外科治療

化学療法

外科医が実践する緩和医療

臨床研究

基礎研究

放射線治療

疼痛緩和

