

抗がん剤の腹腔内化学療法とその位置づけ

The thought on intraperitoneal chemotherapy

林 直美¹ / 小寺 泰弘² / 安藤 雄一³

Naomi Hayashi Yasuhiro Kodera Yuichi Ando

公立陶生病院外科部長 兼 化学療法内科部長¹
名古屋大学医学部附属病院消化器外科二教授²
名古屋大学医学部附属病院化学療法部教授³

はじめに

腹腔内化学療法とは、腹腔内持続注入用埋め込み型カテーテルを用いて抗がん剤を腹腔内に散布する投与方法で、主として腹膜播種巣 (< 1 cm) を標的とした治療法である。高濃度の抗がん剤を直接播種巣に作用させることで最大限の治療効果を得るとともに、全身への曝露を減らすことによって副作用を軽減できるというメリットが考えられているが、腹腔内化学療法が標準治療となっているがん種はない。卵巣がんにおいては、静脈投与に代わる有効性が示されているにもかかわらず普及しているとはいえない。本稿では、卵巣がんおよび胃がんを対象とした試験を中心に腹腔内化学療法の位置づけについて述べる。

腹腔内化学療法の薬物動態

腹腔内化学療法ではプラチナ製剤やタキサン系抗がん剤が用いられるが、全身への分布の程度は水溶性薬剤であるのか脂溶性薬剤であるのかで異なる。分布の程度が異なるため腹腔内投与を行う場合の意義も異なる。

1. シスプラチンおよびカルボプラチン

水溶性であり、ほとんどが腹膜から吸収される。さらに、肝で薬物代謝を受けることなく全身へ分布する。カルボプラチンの薬理学的解析では、同量のカルボプラチンを投与した場合、腹腔内投与と静脈投与では同等のAUCが得られることが報告されている¹⁾。このことから、シスプラチンおよびカルボプラチンの腹腔内投与は、投与ルートを静脈投与から腹腔内投与に変更しただけの代替え法であり、付加的に播種巣への直接効果が期待できるものと考えられることができる。

2. パクリタキセル

脂溶性であり、ミセル化形成のため腹膜から吸収されにくい。また、全身に分布する手前で肝代謝を受けるため、副作用の軽減を期待できる。その反面、全身治療としての効果はあまり期待できない。このことから、パクリタキセル

の腹腔内投与は、腹膜播種巣の局所コントロールにのみ焦点を当てた投与方法と考えることができる。なお、腹腔内投与単独であってもアレルギー予防のため前投薬を必要とする。

腹腔内化学療法の有効性とその位置づけ

1. 卵巣がんにおける有効性

1980年代から複数の臨床試験やメタアナリシスが行われてきた(表1)²⁾⁻⁹⁾。その結果、「適切な減量手術が行われたFIGO Ⅲ期の卵巣がんでは、シスプラチンまたはパクリタキセルの腹腔内投与は静脈投与と比較し死亡リスクを21.6%低減できる」ことが示されたが、日本の『卵巣がん治療ガイドライン』(2015年版)では「optimal surgeryができた進行例に対しては考慮される(グレードC1)」となっている。この背景として、現在の標準レジメンがメタアナリシスと比較されたレジメンとは異なること、卵巣がんのkey drugはシスプラチンではなくカルボプラチンであること、腹腔内化学療法に用いた抗がん剤が統一されていないこと、カテーテル手技の煩雑さやそれに伴う合併症、腹腔内投与群においてgrade 3 / 4の有害事象が多かったこと(表2)²⁾などの問題点が指摘されている。有害事象に関しては、腹腔内投与群でシスプラチンの投与量が多いことが原因であると考察されているが、高用量のシスプラチンが有害事象だけでなく、予後の延長にも寄与した可能性があるため、「腹腔内投与は静脈投与と比較し死亡リスクを21.6%低減できる」という結果を鵜呑みにすることはできない。卵巣がんではこれらの問題点を受けて国内外で3つの第Ⅲ相臨床試験が行われている。いずれの試験も現在の標準治療であるdose-denseカルボプラチン+パクリタキセル(±ベバシズマブ)に対するものとなっており、カルボプラチンの投与量はAUC 6に設定されている。結果によりカルボプラチン腹腔内投与が新たな標準治療として位置づけられるかもしれないが、現状では推奨されていない。

2. 胃がんにおける有効性

腹膜播種のみを対象とし、標準治療であるS-1+シ