健康ひろしま２１圏域計画推進に係る「肺がん」研修会

と　き　平成２７年１１月４日（水）１９時～２０時３０分
ところ　福山市医師会館　４階　演習室

講演
「最新の肺がん治療の現状と早期発見」
県立広島病院　呼吸器内科　部長　石川 暢久先生

【肺がんの背景】

・肺がんは 1950 年には年間死亡者数が約 1000 人であったが，現在では 7 万人を超えている。64 年間で約 64 倍と右肩上がりで増えており，死亡者数のピークは 80～84 歳である。肺がん患者が増えている理由は，加齢と喫煙が大きく関与している。
・わが国では，がん対策推進基本法(平成 18 年)，がん対策推進基本計画(平成 19 年)を策定し，「がん患者を含む国民が，がんを知り，がんと向き合い，がんに負けることのない社会」を目指してがん対策を推進している。策定から 5 年が経過したが，がん検診の受診率が低いことや要精密検査対象者で精密検査を受けない人が多いなどの課題があり，現在見直しを行っている。

【肺がんの診断】

・精度管理（二重読影をする等一定のレベルを保つ）をきちんとしたうえでの検診をすれば，早期に肺がんが発見できるだろうと言われている。
・肺がん検診については，非高危険群に対する胸部Ｘ線検査及び高喫煙者に対する胸部Ｘ線検査と喀痰細胞診検査は死亡率の減少効果を示すので，二重読影，比較読影をする検診であれば早期発見には意義があると言われている。一方，低線量 CT 検査による検診は死亡率の減少を示す証拠が不十分である。一方で，胸部Ｘ線検査と CT と比較するとよくわかるのは CT 検査だが，被爆の問題もあり検診としては推奨されない。(現時点では，肺がんに関しては，基本は胸部Ｘ線検査，高喫煙者は喀痰細胞診を併用すると意義がある。ただし，二重読影，比較読影することが必須である。)
・肺がんを疑った場合は，胸部Ｘ線検査，CT 検査，喀痰細胞診などの検査を組み合わせることが推奨されている。まず，胸部Ｘ線検査（2 ㎝以上の異常は発見可能。）を行うが，肺がんの精密検査は被爆量の問題はあるが CT 検査を実施する。(是非，1 回で終わるので CT 検査を紹介してほしい。)CT 検査では，6 ㎜位以上の大きさならば 95%発見できる。喀痰細胞診は，高喫煙者に実施し，早期の肺がんを発見するには有効な検査方法であるが，感度は 35～40%で精度管理が課題である。
・肺がん領域ではがんだと判明しただけでは不十分で，近年では遺伝子異常まで精査することになったので，できるだけ大きな組織を採取する必要がある。また，肺がんの確定診断を行うと同時に病気の広がりを調べなければならない。かつては CT 検査が一般的であったが，最近では PET と頭部 MRI を組み合わせることが多くなっている。
・米国での臨床データーで，45 歳以上の男性高喫煙者に 6 年間検診を勧めた結果，検診群と対照群に有意差がなかったとの結果から，肺がん検診は意味がないという意見がある。このデーターはコンプライアンスの低さとコンタミネーションの高さが問題であった。他の欧米における試験も優位の差がなかったが，いくつかの問題点が指摘されている。
・一方，日本で行われた住民検診を対象とした研究は症例数が少ないという問題点はあるが，岡山の研究では肺がんの死亡率が約 40%減少した。新潟では 60%，宮城では 46%で，だいたい肺がん検診することで 30～50%は肺がんによる死亡が減少すると報告されている。
・肺がん検診でがんの死亡率が減少するかについては，肺がんは高齢者に多い病気であることからも，一概には言えないが，喫煙歴等いろいろなことによってバイアスが加えられることに留意する必要がある。
・海外の肺がん検診に関する論文はほとんどネガティブデーターだが，日本ではポジティブデーターが多い。これは日本における検診の精度の高さであり，二重読影，比較読影をすれば意味があるのでぜひ肺がん検診を勧めていただきたい。

【肺がんの最大の原因は喫煙】

・肺がんは喫煙により非常にリスクが高くなる。全てのがんも喫煙によりがんになりやすい。喫煙者は非喫煙者よりも約 4.5 倍肺がんになりやすい。喫煙開始年齢が若いほど，喫煙量が多いほど肺がんのリスクは高いと言われている。日本では喫煙開始年齢が海外と比較して遅く，今後若い世代の喫煙者は減少するので肺がんは減るだろうと思われる。喫煙者が禁煙すると，喫煙を継続した場合に比較して肺がんリスクが低下する。今からでも遅くないので，喫煙者は是非禁煙を実行するようにしていただきたい。
・一番の肺がんの危険因子は喫煙だが，非喫煙者でも肺がんに罹患する。危険因子に挙げられているのは慢性閉塞性肺疾患（COPD)，仕事でアスベストなどに暴露する人や大気汚染などである。意外と知られ

ていないのは結核の診断後2年以内なども危険因子の一つである。とはいっても喫煙が一番のリスクであり，わが国の肺がんの診療ガイドラインでは高喫煙者で症状のある人には検査が推奨されている。
・肺がんが疑われる症状としては，１）咳嗽，喀痰，血痰，発熱，呼吸困難，胸痛などの肺がんの原発巣による呼吸器症状，２）頭痛・吐気等の転移病巣による症状などがあげられる。喫煙者でこのような症状があれば検査を是非受けるようにしていただきたい。

【肺がんの確定診断】

・肺がんの確定診断の基本は病理診断である。一部の手術例を除き，組織もしくは細胞診断は治療開始前に行うことが推奨される。その方法としては，経気管支生検，経皮生検，胸腔鏡下生検，開胸生検などがあり，患者の状況と施設の状況から適切な方法を用いるべきである．気管支鏡検査は患者にとって苦痛を伴い，評判が悪い検査ではあるがその人の治療方針に大きく左右するので必要な検査である。この検査も機械の改良により，割と早い時間で快適にできるようになった。
・肺癌の治療方針の決定のために病期診断は必須で行うよう推奨されている。病期診断のために，最初に胸部造影 CT を行うよう推奨される。原発巣が 2cm 以下の早期肺がん症例を除き，病期診断のためにFDG-PET/CT，頭部造影MRI もしくはCT を行うよう推奨される。FDG-PET/CT が施行し得ない場合は，上腹部までの造影 CT と骨シンチグラフィで代用することも可能である。縦隔・肺門リンパ節転移の有無により治療法を選択する際，胸部造影 CT でリンパ節腫大があるか FDG-PET/CT で FDG 集積を認める所見を有する場合には，EBUS-TBNA/EUS-FNA などにより，病理学的な診断を得ることが推奨される。

【肺がんの病期】

・肺がんの病期（ステージ）はⅠ～Ⅳまである。Ⅰ期はがんが肺の中にとどまり，リンパ節への転移はない。（ⅠA 期は 3 cm以下，ⅡB 期は 3 cm以上）高齢者（85 歳以上）で肺がんが発見された場合や呼吸機能に課題がある場合は，先月オープンした高精度放射能センターで治療することは可能である。Ⅱ期はがんと同じ側の肺門リンパ節に転移している。ⅢA 期は，腫瘍と同じ肺門リンパ節だけでなく，縦隔リンパ節に転移している。ⅢB 期は，腫瘍と反対側の肺門リンパ節だけでなく，縦隔リンパ節に転移している。Ⅳ期は，肺内の別の場所や骨や脳などに転移している。肺がんの場合は大多数の方がすでに手術ができない進行期の状態で見つかることが多い。

【肺がんのドライバー遺伝子変異】

・分子生物学の発展により，多くの遺伝子異常を必要とせずにドライバー遺伝子変異のみでがん化することが明らかになり，ドライバー遺伝子変異を狙い撃ちする分子標的治療薬が開発された。肺腺がんのドライバー遺伝子変異については，すでに少なくとも 8 種類が明らかになっているが，そのうち EGFR と ALK の 2 種類についてはすでに分子標的治療薬が臨床応用されている。EGFR，ALK の 2 種類の異常を合わせると肺線がんの約 50－60%でドライバー遺伝子変異を認めることになり，現時点では肺線がんの約半数で分子標的治療によって治療が可能である。
・遺伝子異常を調べるためにはある程度の組織が必要であり，肺がんの疑いがあれば，ある程度の量の組織を採取する必要がある。

【肺がんの治療】

・治療に影響を及ぼす因子としては，腫瘍側の因子（腫瘍の種類，進行度，治療ライン数，分子病理診断）と患者側の因子（年齢，全身状態，合併症）がある。原則として全身状態で日中の 50%以上起居している人でなければ，治療適用にはならないことには注意が必要である。
・肺がんを治すためには，手術，放射線治療，全身にがん細胞が広がっている可能性がある場合には全身治療で抗がん剤，集学的治療を行う。身体や心などの様々なつらさをやわらげ，より豊かな人生を送ることができるように支えていく治療として「緩和ケア」がある。
・実際の治療は，非小細胞肺がん，小細胞肺がんに分けて行う。小細胞肺がんは早期に転移をする一方抗がん剤がよく効くので基本的には手術をしないで放射線療法，抗がん剤治療が行われる。非小細胞肺がんの早期であれば，手術を選択する。手術後に抗がん剤治療が必要になることも少なくない。大事なのはよりよい相互作用が期待できるために早期から緩和ケア関連の医師と共に治療をすることである。

【抗がん剤】

・肺がんに適用できる抗がん剤として，2000 年以降に出ているほとんどの抗がん剤は分子標的治療薬である。ピンポイントである特定の遺伝子に効果的な薬剤であり，肺がん治療成績がかなり進歩した。残念なのは，ほとんど外国産である点である。
・従来の抗がん剤は髪の毛が抜ける，吐き気がする，がん細胞以外の正常細胞にダメージを与えるなど副作用が問題になっていた。特定の遺伝子に対してピンポイントに作用する分子標的治療薬は副作用が少ないと当初は言われていた，が決してそうではなかった。
・最近の抗がん剤は，血圧が上がる，蛋白尿，皮膚障害（ニキビが出る），下痢，肝障害等従来とは異な

る副作用が出ている。月1回外来に通院するだけで治療が継続できている人もおり，夢の薬である。非小細胞肺がんの組織型（扁平上皮がん，非扁平上皮がん）と遺伝子変異の有無（EGFR遺伝子変異，ALK融合遺伝子）により治療法が変わってくる。

・私の大学院時代の恩師が作成した図で説明すると，2000 年頃は従来の抗がん剤治療は皆同じ服，既製品制服を着せていたが，最近はオーダーメイドの服で，それぞれのがんの個性に合わせて治療をするようになっている。5年位前からこれが当たり前になった。現時点では，ピッタリではないがこれから先はこのような治療になると思われる。より個別化をするためには十分量のがん組織を採取し，遺伝子の異常を検査する必要がある。

・EGFR遺伝子変異がある人には劇的にEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が効くことが分かった。遺伝子の異常がある場合，分子標的治療薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が70%位効く一方で，従来の抗がん剤では半分以下の効き目だと分かった。最近では，EGFR 遺伝子変異のある人は，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を使用する。さらに驚くべきことは，投与により劇的に腫瘍が縮小する場合がある。様々な臨床試験の結果，EGFR 遺伝子変異（日本人は EGFR 遺伝子異常が多い。）が陽性の場合，だいたい 3 年程度は生存可能である。手術困難な進行した肺がんでは，かつては半年しか生きることができなかったが 3 年は生きることが可能になってきている。しかし，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬も必ず効かなくなる時が来る(EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は約1年位しか効かない)。効かなくなるメカニズムは様々な理由があるが，新たな耐性遺伝子変異が出てくるためと考えられる人が約6割を占めている。新たな耐性遺伝子変異に対して有効な薬剤はすでに治験も終了しているので，近日中に日本でも使用可能になるといわれており，切除不能の肺がんでも5年生存できる日が来ると考えられている。

・ALK融合遺伝子異常もEGFRの遺伝子変異と同様で分子標的治療であるクリゾチニブ（ALK 阻害薬）が劇的に効く症例が多いが，これも残念ながら1年位しか効かない。一方でアレクチニブ（ALK 阻害薬）は，最終解析は未だであるが約27か月は有効と言われている。

・EGFR チロシンキナーゼ阻害薬や ALK 阻害薬の適応とならない場合には，通常の抗がん剤に血管新生阻害剤を加えるなどの多剤併用療法を行うことがある。（がんが成長するためには，新しい血管を必要とするが，ここを破壊することによりがんが兵糧攻めにあう。）多剤併用で薬効のある抗がん剤もあるが，現在では扁平上皮がんと非扁平上皮癌とでは効き目が異なるので使い分けをしている。さらに，最近では多剤併用療法が有効な際には維持療法を実施する。（例えば，最初は 3 種類の抗がん剤を組み合わせて使用し，4か月経過時に継続する場合は薬を調整（2種類か1種類。基本は2種類。）初回化学療法から維持療法により半年から10か月は腫瘍の縮小が維持できるという時代が来ている。

・非小細胞肺癌再発症例に対する治療に関しては，10 年前のデーターでは 3 コース以降はほとんど効かない状況であった。現在は非扁平上皮癌，EGFR 遺伝子変異と ALK 遺伝子転座陰性もしくは不明の再発症例では，ドセタキセル単剤の投与が推奨されている（ドセタキセル投与に関して，未投与では4.6か月であるが，投与することで 7.5 か月生存可能できるようになった。）また，ペメトレキセド単剤の投与も推奨されている（アリムタは骨髄抑制などの副作用がみられず超高齢者でも使用可能な人もいる。）

・来月には，免疫チェックポイントに対する阻害薬（日本の製薬会社が開発）が出される予定であり，非小細胞肺癌再発症例に対する新たな治療法として期待されている。

【まとめ】

○ 肺がんは，検診をすればある程度は発見できる。

○ 肺がんは，かつてはネガティブなイメージが強かったが，今では，年齢に関係なく，副作用の少ない薬での治療も可能等医学は進歩しているので，是非検診を受けていただきたい。