

[目次]

- 1、肺がんの分類とその診断および治療
- 2、肺がんの手術とその治療成績
- 3、肺がんの手術後の補助療法
- 4、肺がんの手術前の補助療法
- 5、進行肺がんの治療

# 1、肺がんの分類とその診断および治療

## 1-1. 肺がんの分類(図6)

原発性肺がんは、組織学的に“小細胞がん”、“扁平上皮がん”、“腺がん”、“大細胞がん”の四つに分類されます。このうち小細胞がんは、早期にリンパ節や血行性転移をすること、また抗がん剤や放射線治療といった内科的治療が良く効くことから、手術の対象となることはまれです。これに対してその他の組織型では早期に発見して完全に切除することが最良の治療であり、小細胞がん以外の組織型を一括して“非小細胞肺がん”と呼んでいます。

原発性肺がんの中で、小細胞肺がんは 10-15%を占め、残りの 85-90%は非小細胞肺がんに分類されます。非小細胞肺がんの中で、以前は喫煙との関連の深い扁平上皮がんが最も多かったのですが、最近では腺がんが著しく増加して現在では最も多い組織型(肺がん全体の 40-50%以上)となっています。タバコを吸わない方に発生する肺がんは、たいていの場合、腺がん、です。また、大細胞がんは比較的にまれな組織型で、肺がんの約 10%を占めます。

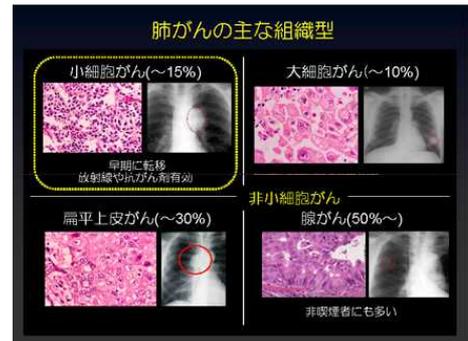


図06.pdf

## 1-2. 肺がんの診断：早期発見のために

肺がんの治療でもっとも大事なことは早期発見です。肺がんの診断法を図7に示します。では、このうち早期発見に役に立つのはどれでしょうか？、少し考えてみてください。図8に、患者さんが間違いやすい“肺がんの早期発見の常識”を示します。まず最初に大事なことは、早期の肺がんは、多くの場合は症状がない、ということです。逆に言うと、症状が出たときには進行癌のことが多いのです(図9)。

次に胸部レントゲン写真です(図10)。肺がんの診断というと、多くの方が思い浮かべるのが胸部(単純)レントゲン写真です。ただ、残念ながら胸部レントゲン写真で見つかる肺がんは必ずしも“早期”という訳ではなく、検診の胸部レントゲン写真で見つかった時にはすでに”手遅れ”ということもあります。胸部レントゲン写真は、肺の末梢に腫瘍ができた場合には異常を見つけやすいのですが、肺の入り口付近(“肺門”)に腫瘍ができた場合には見つけづらい、というのが胸部レントゲン写真の弱点のひとつで、肺門に好発する扁平上皮がん等の場合に良くみられます。肺門にできた腫瘍では、咳や痰が初発症状のことも多いので、このような症状が続く場合には”風邪”だと思いつまなずに専門医の診察を受けるようにして下さい。特に血痰がでた場合には、必ず肺がんを疑って検査をおけることが必要です。肺門部にできたがんの診断には、痰の検査(喀痰細胞診)が有用ですので、かかりつけのお医者さんで痰の検査をしてもらうことも良いでしょう。このような肺門に発生する肺がんの診断に最も有用なのが、”気管支の”カメラ”、つまり気管支鏡検査です。

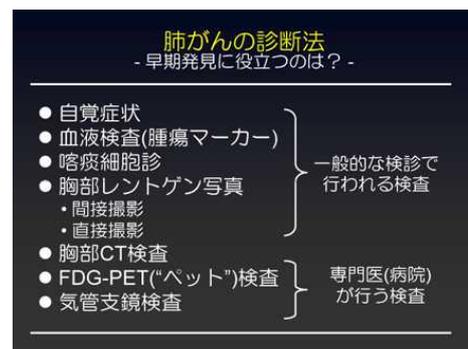


図07.pdf

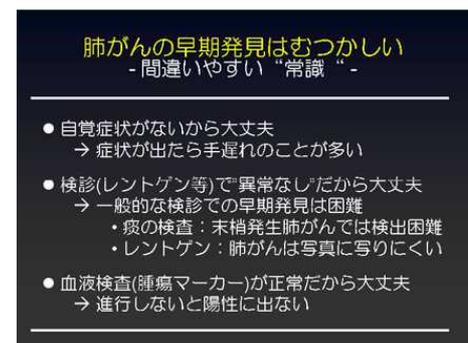


図08.pdf

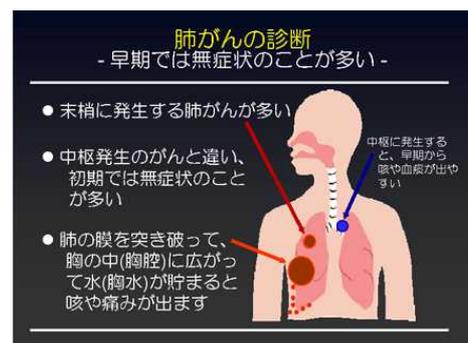


図09.pdf

気管支鏡検査は、呼吸をするところにカメラを入れるので、“胃カメラよりも苦しい”、といわれることが多いのですが、肺門部にできた特に早期がんの発見には必須の検査です。

最も多い腺がんの場合には、多くが末梢に発生します。ところが腺がんの早い時期には、非常に淡い“かげ”にしかならないことも多く、このような場合には普通の胸部レントゲン写真では（“見逃し”ではなく）見つけることが困難です(図10)。肺がんは胃がんなどの他のがんと比べて

早い時期にリンパ節や他の臓器に転移する傾向が強いので、胸部レントゲン写真でみつかった時には、“すでに手遅れ”、という場合もまれではないのです。このような早い時期の腺がんの診断には、CT（コンピューター断層撮影）が非常に有用で、最近では人間ドック等での胸部CTで、早期の肺がんが見つかるケースも増えてきました(図11)。早期の肺がんはただ、胸部CTはエックス線の被曝が胸部レントゲン写真に比べて大きいので、その利益と危険を考えて検査を受けることが重要です。またCTと似た検査にMRI検査があります。CTがエックス線で体をスキャンするのに対して、MRIでは強力な磁石を使うという違いがあり、MRIではエックス線の被曝が問題とならない反面、体内にペースメーカー等の金属が入っていると撮影できないといった欠点があります。肺がんの早期発見には、MRIはCTと違ってほとんど役に立ちませんが、がんが骨などに広がっているかどうかをみるにはMRIは有用な検査です。

最近では、“ペット”検査ががんの診断に有効だ、というマスコミの報道をよく耳にします。”ペット”検査、は正式には”FDG-PET（ペット）”検査、といい、グルコース（糖）の体の中での取り込みをみる検査です。つまり、グルコース（糖）を放射性同位元素でラベルしたもの(FDG)を注射し、体の中でのFDGの分布をスキャンします。糖は最も効率の良いエネルギー源ですので、糖の取り込みが高い細胞は、それだけエネルギーを必要としており細胞の活動が高いことを示します。つまり、FDG-PET検査で異常にFDGが集まる部分には、細胞活動の異常に高い細胞、つまり”がん”細胞がいる、可能性が高い、ということになります(図12)。FDG-PET検査はこのように、“がん”が体の中にできているかどうかを”おおまかに”調べる優れた検査ですが、決して万能な検査でないことに注意する必要があります。

例えば、”がん”細胞でなくても活動の盛んな細胞はFDGを異常に取り込む可能性があり、このような場合にはFDG-PETで異常が認められても”がん”ではない（偽陽性）、ということが起こります。肺の場合には、結核などの炎症性の病気の場合に、このようなFDG-PETによる偽陽性がよくみられます。また逆に、”がん”細胞であっても細胞の活動があまり高くない時や腫瘍が小さすぎる時、などにはFDG-PETでは見つからない（偽陰性）ことがあります。また細胞の種類によっては、例えば肝臓がんなどでは、FDG-PETで異常が見つかることは少ないとされています。肺の場合には、腫瘍が小さい(直径1cm未満)時や分化度の高い腺がんなどの場合に、にこのような偽陽性

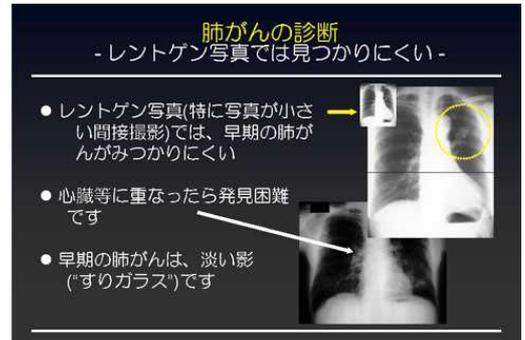


図10.pdf

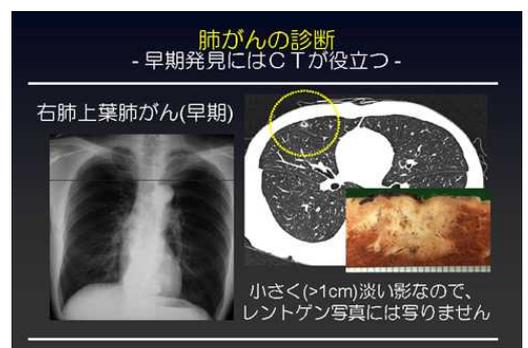


図11.pdf

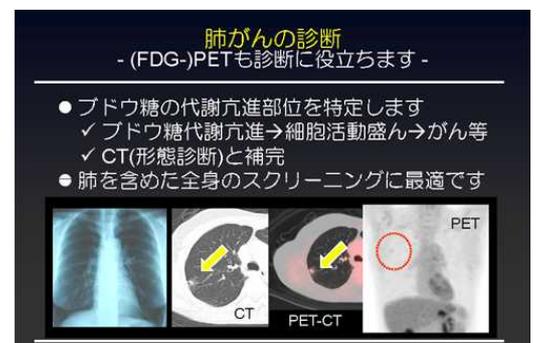


図12.pdf

がみられます(図13)。海外では FDG-PET の診断能力は非常に高く評価されていますが、日本では結核などの炎症性疾患が比較的多いので、偽陽性率が欧米と比較して高いことが予想されます。実際に日本で行なわれた臨床試験での、CTでがんかどうかの鑑別が困難な肺結節に対する FDG-PET の感度は 92.0%(8%は FDG-PET で見落とし)と比較的高かったものの FDG-PET の特異度は 67.4%と低く 32.6%の患者さんは FDG-PET で異常と診断されたにもかかわらず肺がんではありませんでした。従って、肺がんの早期発見の目的で FDG-PET を過信するのは禁物で、CT や他の診断法もあわせて総合的に判断する必要があります。CT などでは検出できなかった予期せぬ肺がんの転移が FDG-PET によってはじめて見つかることがあるので、FDG-PET は手術前の遠隔転移スクリーニング検査として優れているとされています。

CT や FDG-PET 等で肺がんが疑われたりまたは肺がんの疑いが否定できない時に、最終的に診断を確定する方法として手術により病巣を切除して確かめる、という方法があります。特に早期の肺がんでは、CT で経過を観察していても必ずしも長期間大きさに変化がない(図11)、ということも珍しくはありませんので、確実な診断のためには手術を躊躇すべきでないと思います。以前は病巣を切除するために、大きく胸を開いて手術をする必要がありましたが、現在では多くの場合に胸腔鏡と呼ばれる内視鏡手術で病巣の切除が可能です。これについては、あとで手術のところで詳しくお話しします。

### 1-3. 肺がんの進行度分類

肺がんの進行度は、肺に発生した腫瘍がその場所でどの程度広がっているのか (T 因子)、リンパ節転移の有無とその程度 (N 因子)、他臓器への遠隔転移の有無 (M 因子)、の三つの因子を総合的に判断して最終的に IA 期から IV 期までの七段階に分類します (図14)。なお、この進行度分類は 2010 年(平成 22 年)に改訂され、悪性胸水(がんによって胸に水が貯まった状態、がん性胸膜炎、ともいう)が見られた場合、以前は IIIB 期に分類されていましたが現在は IV 期に分類されるようになりました。

先に述べた胸部レントゲン写真、CT、MRI、FDG-PET や気管支鏡検査などを行って、T/N/Mのそれぞれの因子を決定します。この中でN因子、つまりリンパ節転移の有無とその程度、は手術をするかどうかの決定に非常に重要な因子です。特に胸の真ん中の“縦隔”と呼ばれる部分へがんが転移しているかどうかは治療法の決定に非常に重要で、CT や FDG-PET 検査でも 100%正確な診断は得られませんので、場合によっては縦隔リンパ節から直接細胞を採取してきて顕微鏡でがん細胞の有無を確認する必要があります。この目的では、首の少し下を 3cm 程度切り、ここから縦隔にカメラを入れて組織を採取してくる、“縦隔鏡”検査が行われます。しかしながら縦隔鏡検査をするには全身麻酔をかける必要があり、縦隔という心臓や大きな血管がある場所にカメラを入れることから、患者さんに一定の危険や負担がかかります(図15)。最近で

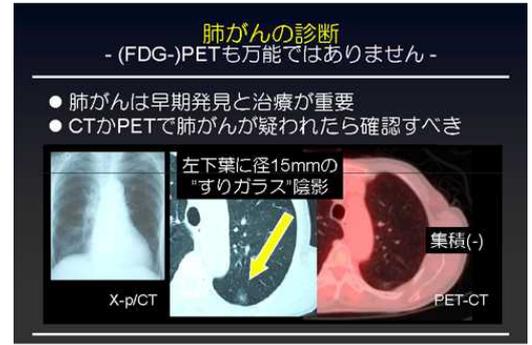


図13.pdf

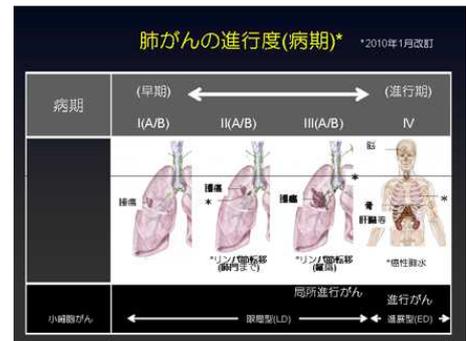


図14.pdf



図15.pdf

は、通常の気管支鏡検査に引き続いて、超音波画像をみながら気管支鏡から縦隔リンパ節に針を刺して細胞を採取してくる、“超音波気管支鏡下穿刺吸引細胞診”(EBUS-TBNA)が行われるようになってきました(図16)。当科では縦隔リンパ節転移の確実な診断のためにEBUS-TBNAを積極的に行っており、原則として最初にEBUS-TBNAを行いこれで診断が付かない場合に縦隔鏡を行うようにしています。

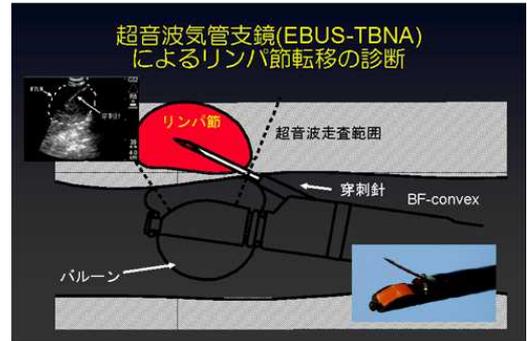


図16.pdf

#### 1-4. 肺がんの治療

肺がんをはじめとするがんの治療には大きく分けて、手術、化学療法(抗がん剤治療)、および放射線治療、の三つがあります。肺がんに対する治療は、肺がんの組織型(小細胞がんか非小細胞がんか)と肺がんの進行度を組み合わせ、これに患者さんの状態や希望などを考慮して決めることになります(表1、図17および18)。先に述べましたように、小細胞がんでは手術の適応になることがまれです。ここでは非小細胞がんに限ってお話をします(図18)。また、それぞれの治療法の進歩とともに治療の副作用や苦痛を最小限に抑える方法の進歩によって、10年以上前とは治療にともなう苦しさは非常に軽くなってきていますので、あきらめずに患者さんにあった治療法を考えていくことが大事です(図19)。

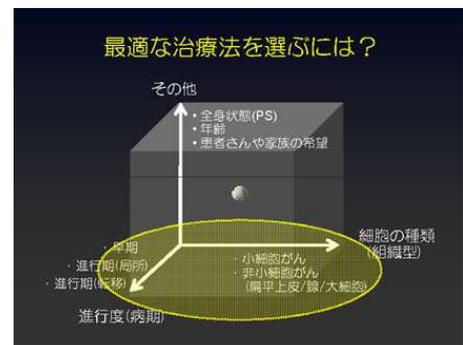


図17.pdf

原則として非小細胞肺がんの治療は、“早期に発見して早期に手術で切除すること”、です。病巣がある程度進行してしま

肺がんの治療法とその選択

	組織型	
	小細胞がん	非小細胞がん (扁平上皮がん・腺がん・大細胞がん)
進行度	I(A/B)	手術+抗がん剤
	II(A/B)	手術+抗がん剤
	III A	
	III B	放射線+抗がん剤
IV	緩和療法(ED)	抗がん剤

図18.pdf

まうと、手術で取りきれてもがんの再発が高い確率で起こったり手術でとり切れなかったりしますので、このような場合には手術の対象とはなりません。肺がんの進行度でいうと、早いほうから順番に1番目のIA期から4番目のIIB期まで、は手術の良い適応となります。5番目のIIIA期は、主として縦隔リンパ節に転移を認める(“N2”)ケースですが、この場合は手術の適応になる場合も手術が無理な場合もあります。IIIA期の中でも縦隔リンパ節に転移を認めないケースは、手術の適応とされます。極めて早期の肺がんの場合には、放射線治療、特に定位放射線治療や重粒子線治療、などの適応になることもあります(図20、図21)。この場合には手術をしなくても治る可能性があるのですが、手術と違って歴史がまだ浅いので十分なデータの蓄積がありません。手術に

肺がんの治療 - これまでの“常識”は正しい? -

- 手術は痛くて大変  
→ 胸腔鏡手術で負担は随分減りました
- 手術ができないと言われたら絶望的  
→ 放射線治療等の複数の治療を組み合わせる場合もあります
- 抗がん剤治療は効果が低くて副作用も強い  
→ 副作用対策や新薬が開発されました  
- 副作用は軽くなりました(外来治療中心)  
- 効果の高い新薬(分子標的剤等)が登場しました

図19.pdf

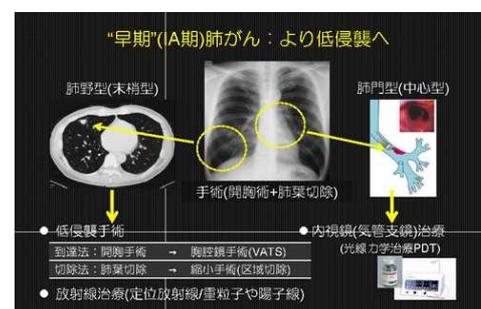


図20.pdf

耐えられるだけの体力のない患者さんなどは、こういった治療の非常に良い適応になりますが、手術に耐えられる患者さんの標準治療は現時点ではあくまでも手術です。

一方で、IIIB 期および IV 期は、特殊な例を除いて手術で治癒が期待できません。このような場合には抗がん剤治療が治療の中心となり、放射線治療の効果が期待できる場合には放射線治療も併用します。肺癌では診断時点で過半数の患者さんが手術不能、とされていますので、繰り返し言いますが早期発見早期手術が重要です。ですから、胸部レントゲン

写真やCTおよびFDG-PETなどから肺癌が疑われる場合、あるいは肺癌の疑いがぬぐえない場合、には肺癌の診断が確定していなくても診断と治療を兼ねて手術、ということもまれではありません。

今までお話してきましたように、手術前に病気の進行度（つまり病期）を評価して手術を行なうわけですが、手術で切除した病巣を詳しく調べてみると、実際には手術前に考えていたよりもがんが進行していた、または逆に思っていたよりもがんが進行していなかった、ということがあります。専門的には、手術前に評価したがんの進行度を“臨床病期”、手術後に病巣を詳しく調べて決めたがんの進行度を“病理病期”と呼んでいます。“病理病期”の方が、がんの進行をより正確に示す“ものさし”になるので、手術の後で“病理病期”に基づいて手術後の治療を考えることとなります（“手術後の補助療法“を参照）。また、手術できるかどうかぎりぎりの場合、例えば縦隔リンパ節に転移を認める IIIA 期(N2)のような場合、手術前に抗がん剤治療等を行ってから手術を行なうこともあります（“手術前の補助療法“の項参照）。

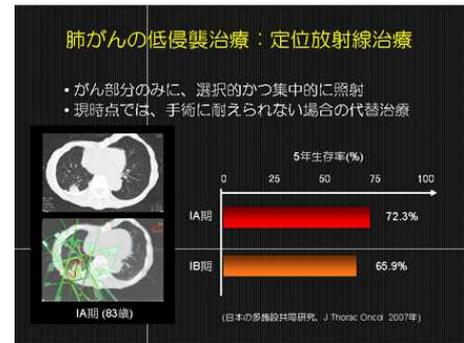


図21.pdf

## 2、肺がんの手術とその治療成績

### 2-1. 肺がんの手術方法

肺がんの手術では、がんの病巣を含めて病巣が存在する“肺葉”ごと切除し、同時にリンパ節を郭清して転移の有無を確かめる、ことが基本的な術式になります(図22)。”肺葉“という言葉は耳慣れない言葉だと思いますので、少し説明を試みます。人間の肺は、右と左あることは良く知られていますが、実際には右の肺は”上葉“、“中葉“、“および”下葉“と呼ばれる三つの”ふくろ“に分かれており、この”ふくろ“の中に吸った空気がいっぱい詰まっているのです。左の胸の中には心臓があるため、左の肺は右に比べてやや小さく、“上葉

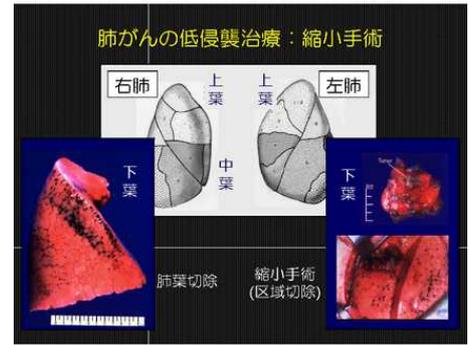


図22.pdf

“と”下葉“の二つの”ふくろ“からできています。肺がんの場合には、腫瘍の部分から周りの一見正常に見える肺の部分にがん細胞が散らばっている可能性があるため、がんの病巣だけでなく肺の”ふくろ“ごと切除をすることによってがん細胞を完全に取り除けるにします。つまり肺がんの標準的な術式は”肺葉切除“、“と、例えば右肺の上葉にがんができていれば右上葉切除、を行なうこととなります。

また、がんが”ふくろ“を越えてとなりの肺葉にまで浸潤しているような場合には、一つの肺葉を切除してもがん細胞が残るので片側の肺全部を切除する”肺全摘除術“などが行なわれることもあります。更に、がんが血管や肋骨などの周囲臓器に広がっている場合には、血管や肋骨なども一緒に切除することもあります。ただ、がんの広がり余りに広すぎる場合には、手術で取りきれないあるいは手術しても治る見込みが低い、ということもあります。このような場合には手術にならなかつたり、たとえ手術を行なっても不完全な切除で引き返さなければならないこともありえます。

一方、極めて早期の肺がんでは切除する範囲を小さくして、肺機能の損失を少なくする試みもされています。このような手術を“縮小手術”と呼んでおり、たばこをたくさん吸っていたために肺機能が悪い患者さんなどで、肺葉切除に耐えられない場合には良い適応とされます(図22)。このような“縮小手術”では、切除せずに残した肺などにがん細胞が残っている可能性が否定できないため、“肺葉切除”に耐えられる患者さんにあえて“縮小手術”を行なうメリットは少ないと考えられています。当科では80歳を超えた高齢の患者さんでも、全身状態や肺機能その他の臓器機能が正常であれば肺がんに対しては“肺葉切除”を行なっており、現在のところ手術後の回復が悪いなどの問題は特に起こっていません。もちろん、肺葉切除に耐えられないような患者さんには、縮小手術や手術以外の治療法(定位放射線治療など)、を各患者さんに応じて最も適した治療法を選択しています。

これまでにお話したような肺がんの切除は、以前は胸を大きく開き、場合によっては肋骨を切って手術を行っていました(開胸手術)。このために術後の痛みが強く、また手術後の体力の回復も遅くなり、場合によっては肺炎などの重い合併症も起こっていました。ところが現在では特殊な例を除き、“胸腔鏡”と呼ばれる内視鏡を使って、できるだけ創を小さくして手術ができるようになりました。当科では、標準的な肺がんの患者さんの場合、“肺葉”を取り出すための5cm程度の創と、胸腔鏡を挿入する1.5cm程度の創、の二つの創で手術を行っており、もちろん肋骨を切ったりはしません(図23)。胸腔鏡手術では、狭い範囲を内視鏡で見ながら手術をするために、通常の開胸手術と比べて危険性が



図23.pdf

大きいとされています。当科では、胸腔鏡で十分に安全性が確保できない場合には、先ほどの創を少しずつ広げていって安全に手術を行なうようにしています。ちなみに手術時間は2時間程度ですが、これは肺の状態などによって前後します。また通常は、手術での出血量は200mL以下で、輸血が必要になる可能性は非常に低いです。このようにして肺がんの手術を行った場合、特に問題が無ければ翌日から歩行開始となり、点滴や胸の管（”ドレーン“）が取れたら退院となります（当科での肺がん手術後の平均入院期間は10日以内）。退院後は定期的に外来を受診していただきますが、担当医から特別の注意がない限り特に日常生活での制限はありません。

## 2-2. 肺がん手術の危険度

肺がんの手術を行う場合、現在の医学で妥当とされる血液・肺機能・心電図などの検査を行ない、手術が安全に出来かどうかを必ず確認します。そこで糖尿病などの合併症が見つかった場合には、原則として内科的にこのような病気を治療してから手術に望みます。しかしながら、がんが急に大きくなってきたために内科的知治療を待たずに手術をしなければならない場合や、肺機能が悪くて内科的治療では改善が見込めないような場合、などでは危険を承知で手術、ということもあります。また、現在の医学では見つからなかったような病気が、全身麻酔や手術といった体へのストレスがきっかけになって、手術中や手術後に発症することもあります。現在は医学が発達して、どんな病気でも見つけて治るように思っておられるかもしれませんが、現代の医学ではわからないような体の異常や治せないような病気も少なくありません。ですから、全身麻酔をかけて手術をする、という場合にはいくら手術前に十分な検査を行っても、そして医療行為に過失が無くても、一定の危険が避けられないのです。手術の危険性については、手術前に担当医から重ねて説明がありますが、日本全国の統計では肺がんの手術後(30日以内)に死亡する率は1%程度と報告されています。手術を受けるかどうかは、手術の必要性やメリットだけではなく手術の危険性も考えて、患者さん自身で決めてください。ちなみに抗がん剤治療や放射線治療も、がん細胞だけではなく体の正常細胞も傷つけるので、程度の差はあっても副作用は必ず起こり、副作用による死亡も2-3%の患者さんに起こるとされています。

肺がんの手術に伴う主な合併症として、出血、感染、空気漏れ（肺の縫った部分から空気が漏れる）、心筋梗塞・脳梗塞・肺梗塞などの循環器系障害、呼吸不全などの呼吸器系障害、その他肝臓や腎臓などの全身臓器障害、などがあります。これ以外の合併症もすべて網羅することは不可能ですので、詳しくは担当医にお聞きください。これら合併症が生じた場合には、それぞれの専門家と相談しながらその治療に当たりますが、先にお話したように治癒せずに死にいたることや重い後遺症を残すこともあります。肺の手術後の合併症の中でももっともやっかいなのが、“急性肺障害”、と呼ばれる肺の合併症で、手術後数日してから起こることが多いとされています。この合併症の発生頻度は1%未満と低いのですが、いったん発症すると肺の障害のために体に酸素を取り入れることができなくなって人工呼吸を必要とし、多くの場合は治療をしても回復せずに死に至ります。“急性肺障害”のはっきりとした原因は不明ですが、その発生には喫煙が深く関連しているとされています。“急性肺障害”は発症した場合の有効な治療法は確立されていないので、その発生の予防が最も重要で、このために手術前には少なくとも一ヶ月の禁煙が必要です。もちろん喫煙歴の長い患者さんは、たとえ手術前に禁煙しても非喫煙者と比べて急性肺障害がおこる頻度は高いのですが、手術直前まで喫煙していると急性肺障害が起こる危険が極めて高くなりますので是非禁煙してください。もちろん、肺がんの進行具合によっては、一ヶ月の禁煙期間を待つことなく手術せざるを得ない場合もあります。

### 2-3. 肺がんの手術成績

肺がんに限らず、がんの手術では“完全に取りきれた”としても、100%の患者さんが治癒するわけではありません。がんの手術の場合には、一般的に手術して5年経過してがんが再発せずに生存していること、をがんが治癒したかどうかの目安とします。そして、がんの手術の行った5年後に生存している患者さんの割合を、“5年生存率（正確には“5年全生存率”）、と呼んでいます。もちろん、手術後5年以上経ってからがんが再発して死亡することもあります、一応の目安として“5年”が使われています。肺がんの場合には、手術を受けた患者さん全体の5年生存率は50%以下、とされ胃がん・大腸がん・乳がんなどに比べて低い数字となっています。但し、同じ肺がんと言っても非常に早い時期のものからかなり進行した時期まであり、早い時期であればあるほど治癒する確率は高くなります。先にお話したように、肺がんの進行度は、手術前にCT等の結果に基づいてまず決定（“臨床病期”）し、手術後には切除した肺やリンパ節を顕微鏡で詳しく調べて再度決定（“病理病期”）します。“臨床病期”に比べて“病理病期”の方がより正確にがんの進行度を反映しているため、手術後の治る可能性や手術後の追加治療は“病理病期”に基づいて決定することになります。病理病期 IA 期は最も早い時期で、病巣が小さくて局所に限局しておりかつリンパ節や他臓器に転移を認めない肺がん、がこれに相当し、術後5年生存率は70-80%です。IB→II 期→IIIA 期と病期が進むにつれて5年生存率は低下し、IIIA 期の中でも縦隔リンパ節転移を認める場合(N2 症例)には5年生存率は30%以下です(図24)。肺がんの予後は不良といっても、I 期、特に IA 期、で見つかった場合には手術患者さんの約3分の2が治癒する、わけですから、いかに早期発見・早期手術が重要か理解してもらえたいと思います。最近ではCT検査などの進歩によって IA 期で見つかる肺がんが増加しており、このような段階では、病巣が小さすぎて手術以外では肺がんの確実な診断がつけられない、こともまれではありません。せっかく早い時期に見つかったのにみすみす進行するまで放置したために手遅れになった、ということにならないように、CT検査などで肺がんの疑いが否定できないときには診断が確定していなくても手術を患者さんに勧めるということもまれではありません。

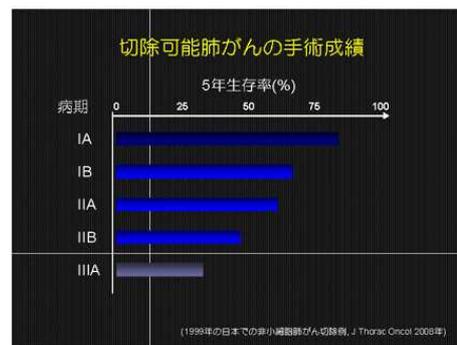


図24.pdf

では、“手術で完全に取りきれた”のに、全部の患者さんが治る(5年生存率が100%)わけではない、のはどうしてでしょうか？これは現在の医学では、がん細胞が億個の単位で集まって1cmくらいの”しこり”をつくらないと、体の中のがんの存在を検出できない、ということが大きな理由です。つまり、がん細胞の一個一個はもとより、がん細胞が数十～数千個集まっても、CTやFDG-PETなどの画像検査でこれを検出することは極めて困難なのです。ですから、手術前の検査でどこにも転移を認めずかつ手術で完全に取りきれたとしても、検出できなかった”微小な“がん病巣が体の中に残っていてこのがん細胞が手術後に増殖する可能性があるのです。そして、残ったがん細胞が増殖してある程度の大きさの”しこり”になったときに、手術後の”再発”と診断されることになります。病理病期 IA 期のような早い時期のがんでは、このような”微小がん病巣“の残っている可能性が低いために、手術だけで治る可能性が高いのです。一方で、IIIA 期 N2 のような進行したがんでは、手術で取りきれたように見えても、実際には”微小がん病巣“が残っている可能性が高いために治る可能性が低い、と考えられています。後でお話するように、手術後に残っているかもしれない”微小がん病巣“をやっつけて、手術後の治癒率を向上させるために、手術後の追加治療（”術後補助療法“）、特に化学療法（抗がん剤治療）が行われるのです(図25)。またたとえばがんが再発しなくても、心筋梗塞や脳梗塞などのほかの病気のために命を失ったり、または高齢の患

者さんでは寿命がきたりして、手術後に命を落とすことがあります。このような理由から、“手術で完全に取りきれた”のに、残念ながら手術後5年以内に死亡する患者さんが出てくるのです。

### 3、肺がんの手術後の補助療法

これまでもお話しましたように、肺がんの中で小細胞がんは早くからリンパ節や他臓器に転移するので、手術の対象となることは非常にまれです。また、小細胞がんには、化学療法や放射線治療が良く効くので、これら内科的な治療が中心となります。一方、非小細胞肺がんは手術が最も効果的な治療法で、臨床病期 IA 期から IIIA 期症例(縦隔リンパ節転移ありと術前に診断された cN2 症例を除く)では、まず手術(肺葉切除+リンパ節郭清術)を行なうことが“標準”治療として確立しています。ただ標準治療とはいえ、非小細胞肺がんに対する手術単独での治療成績は満足すべきものではなく、例えば IIIA 期症例の術後 5 年生存率は 20-30%にしか過ぎませんでした(図 2 4)。

そこで術後成績向上のために、手術前あるいは手術後に放射線や化学療法(手術補助療法)を追加する治療法の開発が臨床試験で試みられてきましたが、永らくその有効性が確立するには至りませんでした。つまり、2003 年ごろまでは、肺がんの手術成績は芳しくないけれども追加治療で治癒率が向上する訳ではないので、早い時期の非小細胞肺がんの標準治療は“手術単独”だった訳です。このような手術補助療法の有効性に関して大きな転機が訪れたのが 2003-2005 年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)です。米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、例年 5-6 月ごろに開催され、各種“がん”におけるその後の“がん治療”の方向性を決定するような非常に重要な発表がたくさん行なわれます。2003-2005 年の同学会では、非小細胞肺がんに対する手術後の化学療法の有効性を示す臨床試験が相次いで公表されたのです。その結果、国内外において“術後補助化学療法(adjutant chemotherapy)は標準治療である”との認識されるようになりました。ところが 2006 年の ASCO では、2004 年の ASCO で有効性が示された注射の抗がん剤の組み合わせ(カルボプラチンとパクリタキセル)について、その後経過を見ていくうちに有効性が認められなくなった、という発表が行なわれました。また、2003-2005 年の ASCO で発表された 3 つの臨床試験で有効性が示されたシスプラチンという注射剤を含む化学療法は、副作用のために 1-2%の患者さんが死亡する、という毒性の強さが問題となります。つまり、手術後の抗がん剤治療が“標準治療”といっても、その効果と毒性を十分に考えながら行なわないと、手術はうまくいったのに手術後の抗がん剤治療で死亡した(あるいは重い後遺症が残った)、ということになりかねません。現在では、IA 期のような早期を除いて、手術後に抗がん剤治療を行うことが標準治療となり、IB 期では UFT という内服薬、II-III A 期ではシスプラチンを含む抗がん剤の点滴、が薦められています(図 2 5)。しかしながら、実際に抗がん剤治療を行うかどうか、またどのような薬を使うか、については個々の患者さんごとに慎重に判断する必要がありますので、担当の先生とよく相談してください。

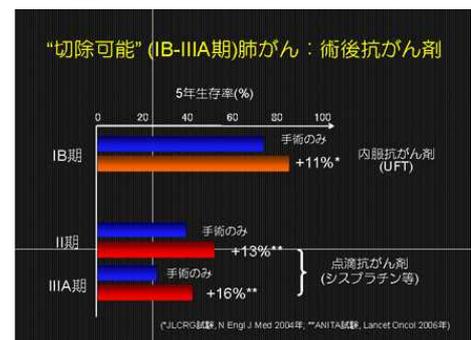


図25.pdf

#### 4、肺がんの手術前の補助療法

我が国における肺がん診療に関する系統的ガイドライン、すなわち EBM (Evidence-based Medicine) の手法による肺がん診療ガイドライン(以下、“診療ガイドライン”)は、2003 年にはじめて制定されました。この時点では非小細胞肺がんの手術補助療法の有効性は確立しておらず、臨床病期 I-II 期症例や IIIA 期のうち縦隔リンパ節転移を認めない T3N1 症例の標準治療は手術単独、でした。

すなわち、術前の導入療法(induction または neoadjuvant therapy)に関しては、1970 年代に放射線単独では意味がないことが確認されたために、化学療法が多くの臨床試験で試みられた。その結果 1994 年に 2 つの臨床試験において術前化学療法の有効性が示された(Roth および Rosell)が、2000 年以降に報告されたいくつかの臨床試験ではいずれも術前化学療法の有効性を明確には示すことができず、標準治療としては推奨されていません。

更に化学放射線療法は最も強力な術前療法ではあり IIIA 期のような進行した状態では有効かもしれませんが(Int139 試験)、副作用も強いので慎重に適応を考える必要があるとされています。

## 5、進行肺がんの治療

肺がんの治療の基本は、これまでに話した通り“早期発見→手術”による治癒を目指すこと、ですが、より進行した段階で見つかった患者さんや多くの小細胞肺がんの患者さんの場合には、手術で治癒が期待し難いので、放射線治療や抗がん剤治療を選択することになります(表1、図18)。

しかしながら最近では、放射線治療と抗がん剤の組み合わせによって治癒やそれに近い状態まで長く生きることが可能になってきていますし、また、遺伝子等を調べることによって最も適した抗がん剤を選択が可能になってきました。そこでここでは手術以外の治療について、そのあらましをお話することになります。

### 5-1、小細胞肺がんの治療について

小細胞肺がんは、非常に早い時期からリンパ節や全身(脳や骨など)に転移するため、手術で治癒が期待できる早期の患者さんはほとんどいないのが現状です。その代わりに、小細胞癌に対しては放射線治療や抗がん剤治療が良く効くので、診断がついたら速やかに治療を開始することが重要です。肺がんの進行度は最初にお話したようにIA期からIV期までの7段階に分類されますが、小細胞肺がんの場合には放射線治療が可能な範囲にとどまる限局型(LD、およそIAからIIIB期までに相当)と、放射線治療が可能な範囲を超えて広がった進展型(ED、IV期に相当)、に大きく分類されることが多いです(図14)。

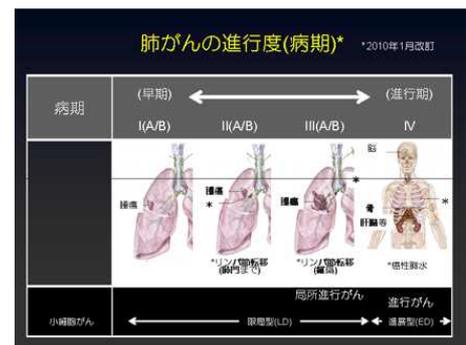


図14.pdf

#### 1) 限局型(LD)の治療

十分な放射線治療が可能でありまた抗がん剤治療も効果が期待できるので、放射線治療と抗がん剤治療を同時に行うのが最も効果的です(図26)。以前は抗がん剤治療が終わってから放射線治療を行っていましたが、体力さえ許せば同時に行った方が明らかに効果が優れており、5年生存率が20%を超えるようになってきました。また、最初の治療が良く効いた場合、はっきりと脳に転移が認められなくても、予防的に脳に放射線を当てた方がよい(予防的全脳照射)、とされています。

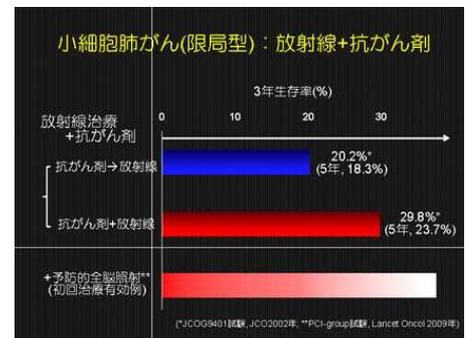


図26.pdf

#### 2) 進展型(ED)の治療

脳や骨などの全身にがんが転移している場合には、体全体に放射線を当てることができないので、抗がん剤治療を行います。小細胞肺がんは進行が早く、進展型では治療を行わないと余命は2カ月以内ですので、診断がつき次第出来るだけ早くに抗がん剤治療を行うことが重要です(図27)。体力的に問題がなければ、シスプラチンとイリノテカンの二種類の薬剤を使って治療をするのが最も効果的、とされています。

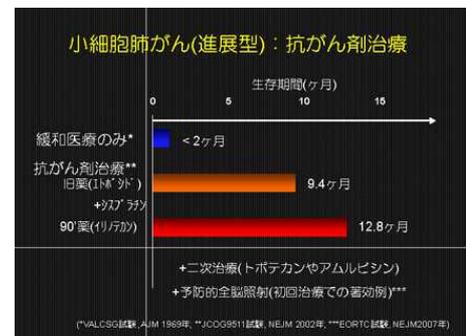


図27.pdf

### 5-2、非小細胞肺がんに対する放射線と抗がん剤の併用療法について

非小細胞肺がんでも、小細胞肺がんと同様に、放射線治療が可能な範囲にとどまる場合(局所進行

非小細胞肺癌)には、放射線治療と抗がん剤の併用が行われます。小細胞肺癌の場合と同様に、体力さえ許せば放射線治療と抗がん剤治療を同時に行うのが最も効果的とされています(図28)。最近の放射線治療の進歩や組み合わせる抗がん剤の進歩などによって、手術ができない局所進行肺癌でも5年生存率が20%を超えるようになってきました。

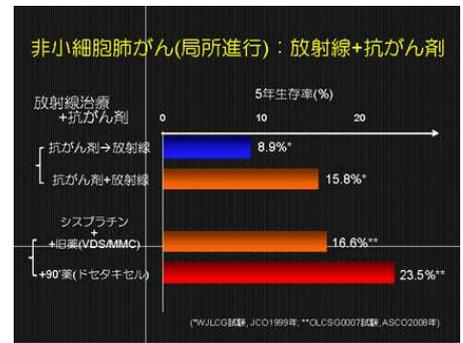


図28.pdf

5-3、非小細胞肺癌に対する抗がん剤治療について

非小細胞肺癌で、がんによる水(悪性胸水)が貯まったり全身転移を認める場合には、抗がん剤治療が行われます。10年以上前は、非小細胞肺癌に対しては抗がん剤の効果が低くて抗がん剤治療を行ってもほんの数カ月しか延命できず、また副作用も強いことから、抗がん剤が本当に役に立つ患者さんは決して多くありませんでした(図29)。しかしながら、より新しい抗がん剤(90年代抗がん剤、または第三世代抗がん剤)の出現と副作用を軽減する薬の開発などにより、少しずつではありますが抗がん剤治療が進歩してきました(図29)。



図29.pdf

図30に肺癌に対して使われる主な抗がん剤を示しますが、現在非小細胞肺癌に対しては、“プラチナ”製剤と呼ばれるシスプラチンやカルボプラチンと、90年代抗がん剤、の二つの抗がん剤を組み合わせるというのが最も薦められる治療とされています。更に2000年以降に入って様々な新しい抗がん剤が使えるようになり、更に抗がん剤治療が進歩しつつあります。これらの薬剤の中で、ペメトレキセド(商品名アリムタ)や分子標的剤(血管新生を標的にしたベバシズマブ[商品名アバステン]、上皮成長因子受容体[EGFR]を標的にしたゲフィチニブ[商品名イレッサ]およびエルロチニブ[商品名タルセバ])は、効果や副作用の個人差が大きい、という特徴があります。つまり、同じ非小細胞肺癌であっても、患者さん個々の細かい細胞のタイプや遺伝子の違いによって使い分けをする、つまり“オーダーメイド治療(テーラーメイド治療、個別化治療)が可能な時代になってきました。実際に2010年に改訂されたガイドラインにおいても、非小細胞肺癌をEGFR遺伝子変異の有無にまず分類し、更に扁平上皮がんそれ以外の組織型に分けて、抗がん剤の選択をするように記載されています。ここでは肺癌のオーダーメイド治療についてお話ししたいと思います。



図30.pdf

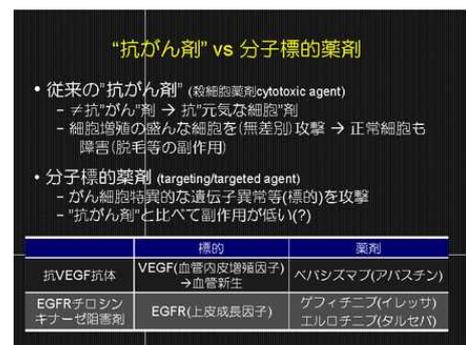


図31.pdf

1) 抗がん剤と分子標的薬剤

肺癌で手術ができないような進行例や、手術後に再発した場合には抗がん剤治療が中心になります。ここで一般的に言う抗がん剤は、“がん”細胞をやっつける薬ではなく、“元気な”細胞をやっつける薬です。“がん”細胞は、正常の体の細胞と比べて、非常に元気で活発に活動しているので、抗がん剤を投与するとがん細胞を非常に攻撃するのですが、元気な細胞であれば正常細胞でも傷つきますので、

当然ながら副作用が生じます。これに対して、正常細胞には異常がなく、がん細胞にだけ異常がある“分子”を見つけ、これを攻撃する薬を創れば、がん細胞だけを効率よく殺すことができます。このような薬を“分子標的薬剤”と呼び、最近開発されているがんに対する薬は分子標的薬剤が中心です(図3 1)。これに対して従来の“抗がん剤”は、細胞を無差別に殺すところから、“殺細胞薬剤”と呼ばれます。最近使えるようになったペメトレキセド(商品名アリムタ)は、殺細胞薬剤に分類される薬剤ですが、非小細胞肺がんのうち扁平上皮がん以外の組織型では従来の薬剤よりも有効であり、一方、扁平上皮がんに対しては効果が劣る、という特徴があります(図3 2(1))。そこでペメトレキセド(アリムタ)は、扁平上皮がん以外の患者さんに対して使うことが薦められます(図3 2(2))。

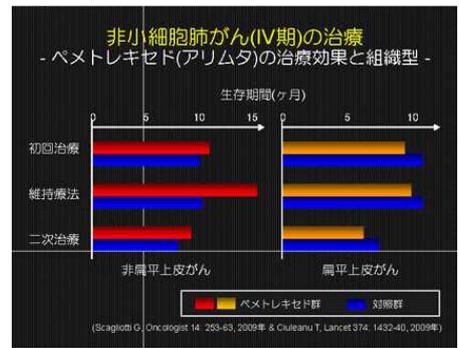


図32(1).pdf

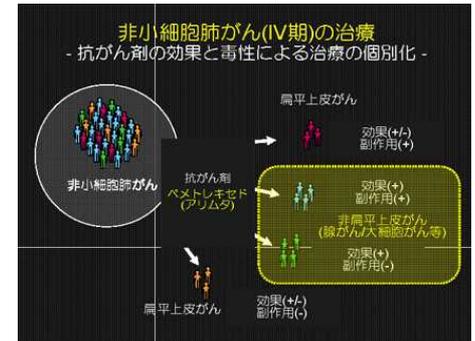


図32(2).pdf

## 2) 血管新生とベバシズマブ(アバステン)

“がん細胞”が活発に活動するためには栄養や酸素が豊富に必要です。このような栄養や酸素を得るために、がん細胞は血管内皮増殖因子(VEGF)などを分泌して、周りに血管をたくさん造る(血管新生)必要があります。もし血管新生が不十分ですと、がん細胞は活動に必要な栄養や酸素を血液から取り入れることができず、“栄養失調”や“酸素欠乏”のために、生きていけなくなります。つまり、がん細胞を直接攻撃してやっつけなくても、血管新生をブロックしてやれば、がん細胞は勝手に死んでいくくれるのです(つまり“兵糧攻め”です)(図3 3)。

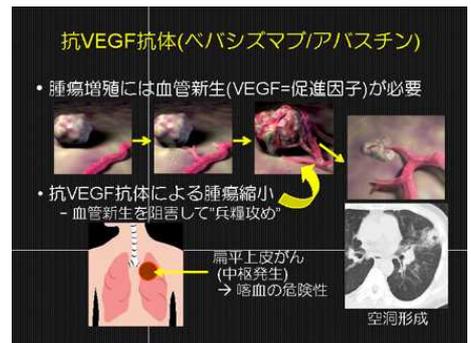


図33.pdf

そこで、VEGF をブロックする薬剤(抗体)であるベバシズマブ(アバステン)が、がんの治療に役立つのではないかと考えられました。その結果、ベバシズマブを投与すると、肺がんをはじめとする多くのがんの効果があることが分かりました。ただ、ベバシズマブ(アバステン)で治療すると、死んだがん細胞が腐って空洞ができる、という特徴がみられました。このような空洞ができるても普通は問題ないのですが、肺の入り口(肺門)にできやすい扁平上皮がんでは、肺門近くに心臓に出入りする大きな血管があるために空洞ができると大出血する危険性があります。実際にアメリカで行われた臨床試験で、扁平上皮がんの患者さんでは命にかかわるような大出血が高頻度に認められました(図3 4(1))。そこでそれ以降の臨床試験では扁平上皮がんの患者さんを除外して臨床試験が進められ、従来の抗がん剤(プラチナ+90年代抗がん剤)にベバシズマブ(アバステン)を加えることで一定の効果を得られることが判明しました(図3 4(2))。つまり、ベバシズマブ(ア

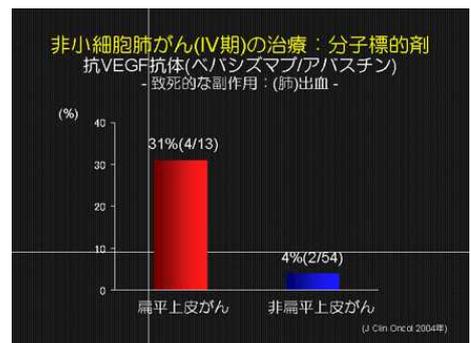


図34(1).pdf

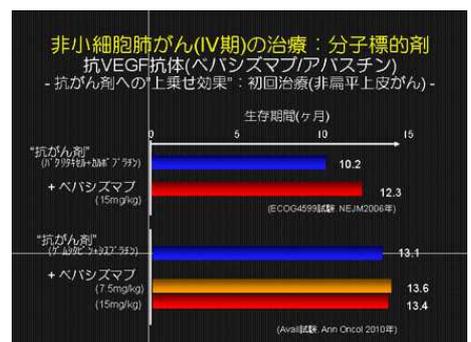


図34(2).pdf

バスチン)は、副作用の点から扁平上皮がん以外の患者さんに使うことが進められるのです(図3 4(3))。

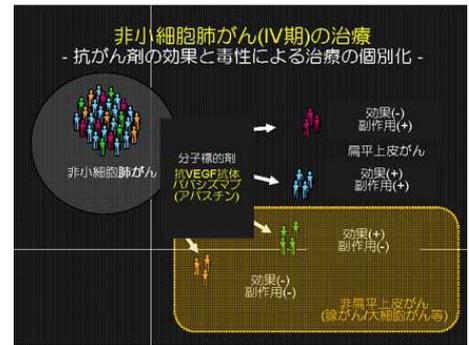


図34(3).pdf

### 3) 上皮成長因子受容体(EGFR)とゲフィチニブ(イレッサ)・エルロチニブ(タルセバ)

肺がんの中には、上皮最長因子受容体(EGFR)と呼ばれる分子の活性化部分の遺伝子に変異が起こってがん化したものがあります。つまり、EGFR 活性化部分の遺伝子に変異が起こったために、常に EGFR が活性化されて細胞が異常に増殖するのです(図3 5)。このような EGFR 変異は、女性やタバコを吸わない人に起こった腺がんによく、また人種的には日本人をはじめとする東アジア人に多いことが知られています。このような EGFR 遺伝子変異がある場合には、この部分を標的にしてこれを攻撃するゲフィチニブ(商品名、イレッサ)やエルロチニブ(商品名、タルセバ)といった薬剤が非常によく効くことが期待されます(図3 6)。このような薬剤は、EGFR 分子の細胞内活性部分(チロシンキナーゼ)を攻撃する薬で、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)と呼ばれます。このような薬剤は、EGFR 遺伝子変異がない肺がんでは、この部分だけを攻撃するイレッサやタルセバの効果は低いと考えられます(図3 6)。実際に多くの臨床試験で EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異のある患者さんには極めて有効ではあるけれども、EGFR 変異のない患者さんには従来の“殺細胞薬剤”の方が良く効くことが証明されました(図3 7(1)および(2))。

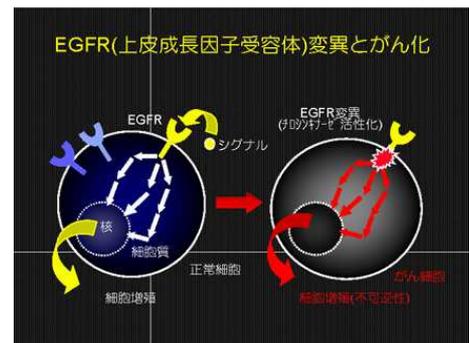


図35.pdf

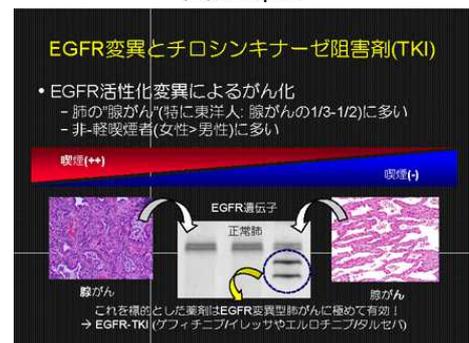


図36.pdf

イレッサやタルセバは、効かない患者さんにとっては、肺障害という致命的な合併症の可能性を起こす可能性がある(図3 8)、遺伝子解析によって効くか効かないかをあらかじめ予測することは非常に重要であると考えられます(図3 9)。

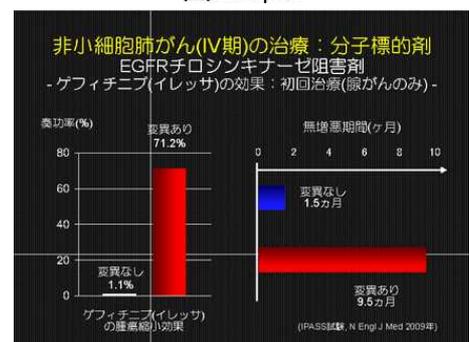


図37(1).pdf

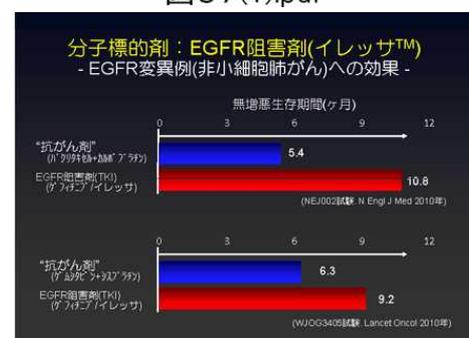


図37(2).pdf

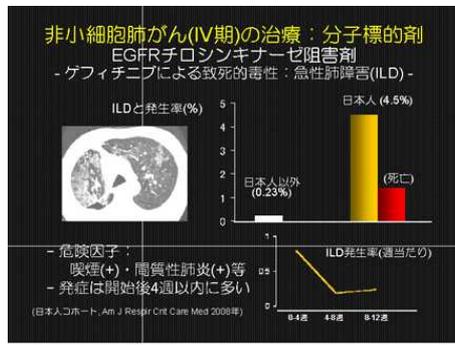


図38.pdf

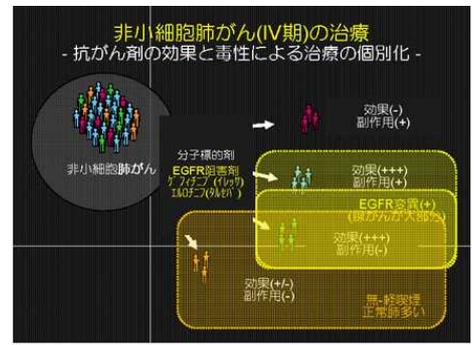


図39.pdf

4) まとめと今後の展望

以上お話ししたように、手術も放射線治療もできない“手遅れ”の肺がんでも、抗癌剤の進歩と治療の個別化によって、治療成績はずいぶん改善してきました。現在ではEGFR以外に多くの遺伝子異常が見つけれ出され、それぞれの遺伝子異常を標的とした新薬が続々と開発されつつあります。中でもALK 遺伝子異常を標的としたクリゾチニブは臨床試験で大きな効果が示され、早くに日常臨床で使えるようになることが期待されます。今後、更なる薬剤の進歩によって、患者さん個々のがんの状態に合わせた治療の個別化が更に進み、肺がんがたとえ治癒しなくても天寿が全うできるまで付き合っていく病気になる日が来ることを期待されます。

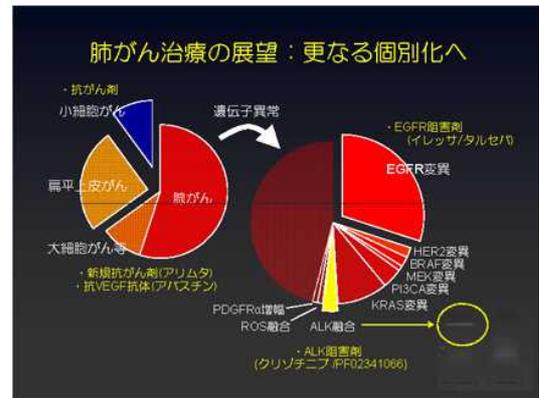


図40.pdf