

進化している肺がん治療

がんはいまや日本人の私たちにとって身近な病気ではありますが、その中でも「肺がん」は死亡率の高い難治性がんとして知られています。肺がんの治療は病期（ステージ）によって選択肢は異なります。手術困難な進行したがんには薬物療法による内科的治療が選択されますが、近年では多くの新薬の登場とともに治療薬が進化しており、生活の質や予後の改善につながることを期待されています。そこで今回は知っておきたい「進化している肺がんの治療」についてお話したいと思います。



呼吸器内科 部長 田村 智宏

専門は呼吸器内科一般、日本呼吸器学会呼吸器専門医、日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医、日本内科学会総合内科専門医

手強い病気ではありますが、呼吸器内科では多職種と一丸となり、「肺がん」に向き合い、日々診療を重ねています。

がん全般について

「がんとは何でしょうか？」

正常な細胞から発生した異常な細胞のかたまりで、無秩序に増殖し、周囲にしみ出るように広がったり（浸潤）、リンパや血流に乗って体のあちこちに広がったり（転移）するものです。周囲の組織を破壊することで様々な症状を引き起こすほか、倦怠感や体重減少（悪液質）も来します。

「がんの原因」

がん細胞は、正常な細胞の遺伝子に2個から10個程度の傷がつくことにより発生します。遺伝子に傷をつけてしまう重要な原因の一つがタバコです。近年、がんの発生や進行に直接的な役割を果たす様々な「ドライバー遺伝子」の存在が明らかにされ、治療標的として様々な薬剤が開発されています。

肺がん全般について

「肺がんの症状と検診」

特別な症状がある訳ではなく、無症状のことも多いため、定期的な検診を受けることが大切です。胸部X線と喀痰細胞診により、肺がんを早期発見し、治療介入を行うことで死亡を減らす効果が確認されています。CTを用いた検診は、特に重喫煙者の中老年の方で有用であることが分かっています。

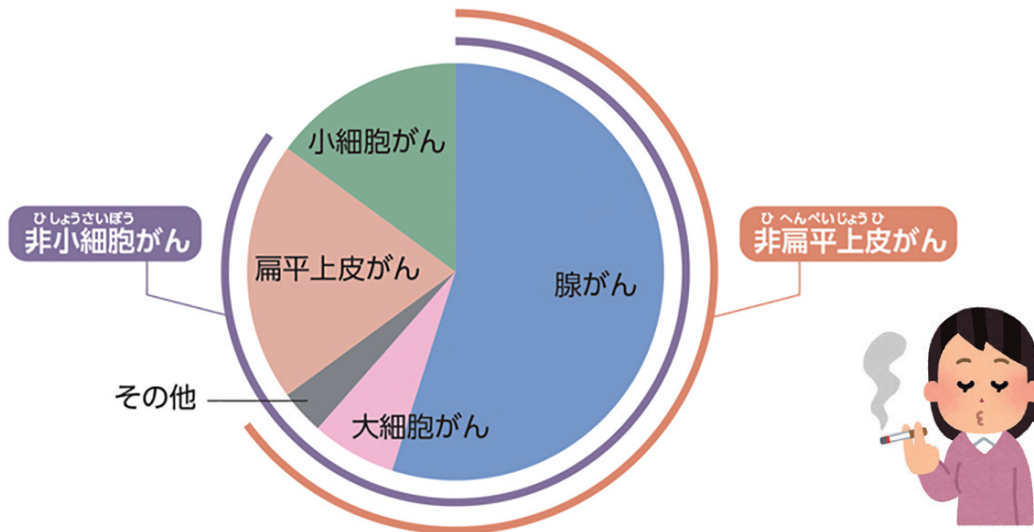
肺がんの種類

非小細胞肺がんへんせいじょうひと小細胞肺がんせんに分けられ、性質が大きく異なります。

非小細胞肺がんはさらに腺がんせん、扁平上皮がんへんぺいじょうひ、大細胞がんなどに分類されます。腺がんが最も多く、非喫煙者の女性にもしばしば見られ、症状が出にくい特徴があります。大細胞がんなどと合わせて「非扁平上皮がんへんぺいじょうひ」と括弧することもあります。扁平上皮がんは喫煙との関連が大きく、咳や血痰などの症状が現れやすい特徴があります。

小細胞肺がんは、喫煙との関連が大きく、進行が速く、転移・再発しやすい特徴があります。

【日本における肺がんの病理組織分類】



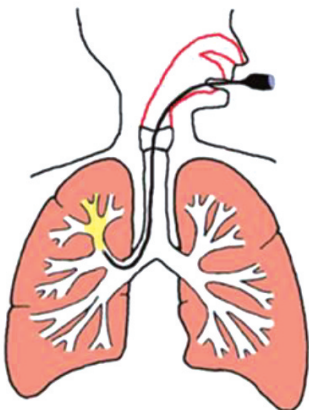
出典：日本肺癌学会編「患者さんのための肺がんガイドブック2021年度版」

図：日本における肺がん病理組織分類.p18 金原出版

肺がんの検査

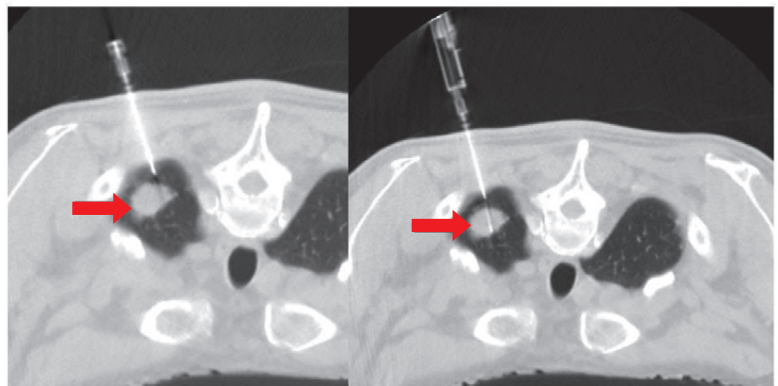
- PET/CTやMRIなどの画像検査 →がんの広がり进行评估するために行う検査
- 気管支鏡検査やCTガイド下生検 →組織を採取し、がんの種類や性質を知るために行う検査

【気管支鏡検査】



(日本呼吸器内視鏡学会「気管支鏡による検査・治療Q&A(改訂版)」より)

【CTガイド下生検】



CTを撮像しながら腫瘍(矢印)をめがけ徐々に生検針を進めています。

生検針が腫瘍(矢印)に命中したことを確認します。

(日本IVR学会ウェブサイト>パンフレットのご案内>その他のIVR>CTガイド下生検より引用)

【肺がんの治療手段】

治療手段としては、

1. 手術で肺がんを取り除く外科的治療
 2. 患部に放射線を当てる放射線療法
 3. 抗がん剤をはじめとした薬物療法
- が3本柱です。また、つらさをやわらげるための緩和ケアも並行して進めます。

【肺がんの病期と治療選択】

がんの広がり具合を「病期」によって分類し、適切な治療を選択します。

病期は大きくⅠ～Ⅳの4段階評価で、数字が大きくなるほど進行しています。

Ⅰ期：リンパ節転移が無い

Ⅱ期：がんと同じ側のリンパ節転移がある

Ⅲ期：リンパ節転移が広範囲におよんでいる

Ⅳ期：遠隔転移を伴っている

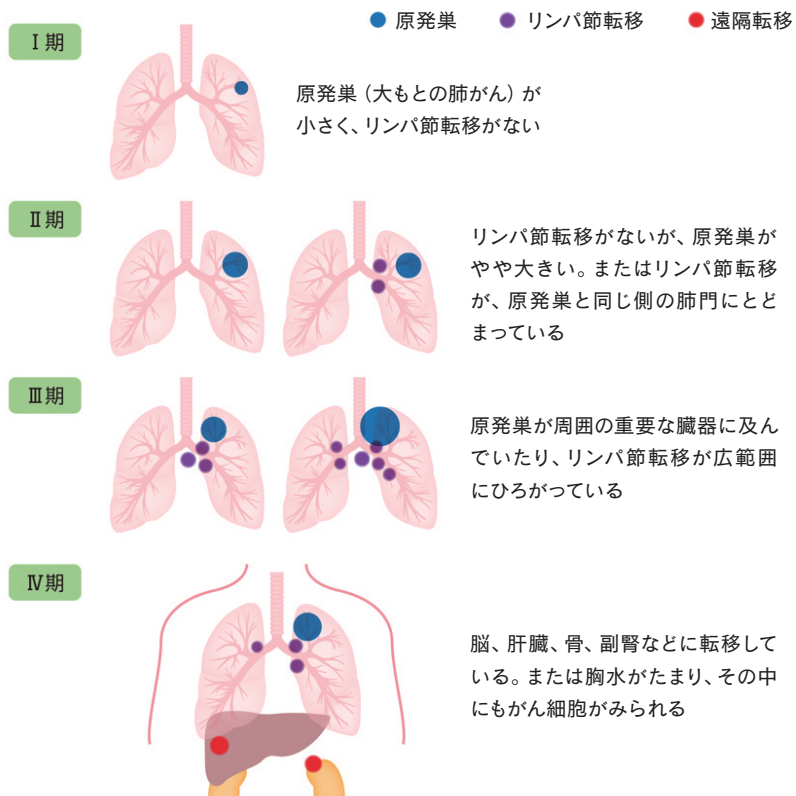
また、**小細胞肺がん**では、**限局型**と**進展型**と言う分類も用いられます。がんの範囲が片側の肺とリンパ節に限られている場合(おおむねⅢ期まで)を限局型、それ以上に広がっている場合を進展型と言います。

【肺がんの治療】



出典：日本肺癌学会編「患者さんのための肺がんガイドブック2021年度版」
図：肺がんの治療.p70 金原出版

肺がんの臨床病期（ステージ）



原発巣の大きさやひろがり、リンパ節へのひろがり、転移の状況により、ⅠA1、ⅠA2、ⅠA3、ⅠB、ⅡA、ⅡB、ⅢA、ⅢB、ⅢC、ⅣA、ⅣBとさらに細かく分けられます。

出典：日本肺癌学会編「患者さんのための肺がんガイドブック2021年度版」
図：肺がんの臨床病期（ステージ）.p74 金原出版

Ⅰ 病期ごとの非小細胞肺癌治療

I～II期	完治を目指した手術が第一。手術に耐えられないと判断された場合には放射線療法を行うことがある。完治する可能性を高めるため、手術のあとに抗がん剤などの薬物療法を行うことがある。
III期	完治を目指して手術、放射線療法、薬物療法を組み合わせた集学的治療が勧められる。残念ながら再発も多い。
IV期	現在の医学では完治は困難と考えられている。がんに伴う症状をやわらげながら、できるだけ長く元気に過ごすことを治療の目標とし、薬物療法が中心となる。

Ⅱ 病期ごとの小細胞肺癌の治療

限局型	完治を目指して薬物療法と放射線治療を組み合わせた集学的治療が勧められる。ごく初期の方では手術後に化学療法を行うこともある。
進展型	現在の医学では完治は困難。がんに伴う症状をやわらげながら、できるだけ長く元気に過ごすことを治療の目標とし、薬物療法が勧められる。

Ⅲ 治療に耐えられるかどうかの判断

肺癌は高齢の方に多く、大きな負担を伴う治療に耐えられるかどうか慎重に判断する必要があります。この際に最も重視されるのが「パフォーマンスステータス (Performance status: PS)」です。次表の通り簡便な指標ですが、治療効果や合併症のリスクを予測するのに非常に有用であることが多くの研究で確かめられています。

スコア	患者の状態
PS0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
PS1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業を行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
PS2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
PS3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
PS4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

※一般に、PS0～1あれば問題なく積極的治療が可能で、PS3～4では緩和ケアに専念することが勧められます。

肺癌の内科治療

IV期非小細胞肺癌・進展型小細胞肺癌に対する化学療法について ……………

Ⅳ 治療に当たって

遠隔転移を伴うIV期の肺癌は、現在の医学では完治は困難と考えられています。薬物療法でがんの縮小を図ることで、症状をやわらげ、できるだけ長く元気に過ごすことを目指します。治療と生活の折り合いをつけつつ、残された時間を有効に使う心構えが大切です。

Ⅴ 標準治療は最新かつ最良の治療です

肺癌の標準治療は、大規模な臨床試験でより長生きできる治療効果が科学的に確かめられた、最新かつ最良の治療です。標準治療の指標となるガイドラインが整備され常に更新されており、日本肺癌学会のウェブサイトよりどなたでも閲覧可能です。

肺癌の治療経過は人それぞれバラツキが大きく、治療も日々進歩しているため、臨床試験の成績をそのまま「余命」として当てはめられる訳ではありません。

肺がんの化学療法で用いられる治療薬

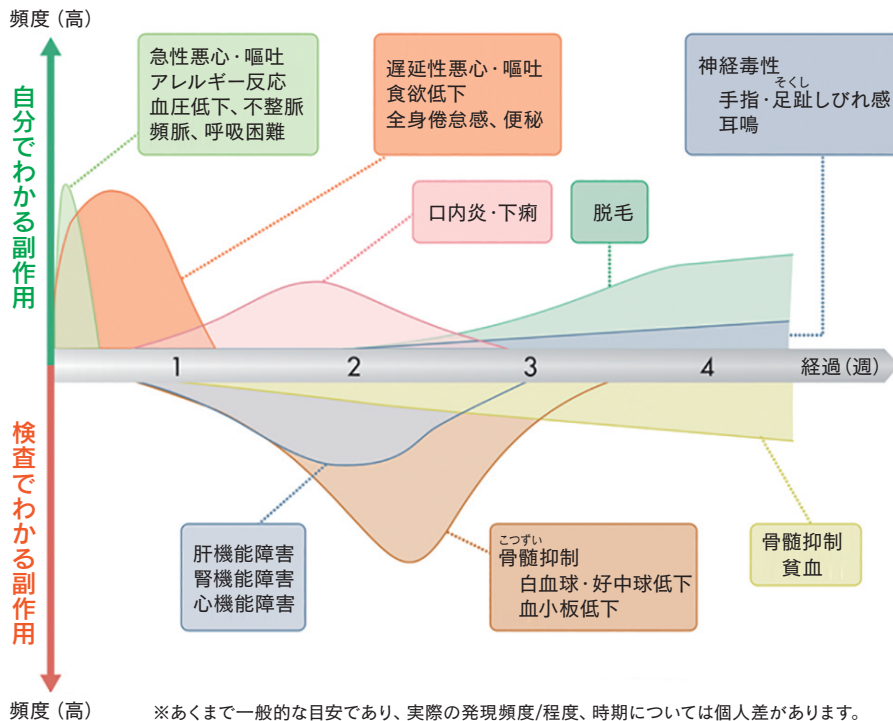
細胞障害性抗がん剤

いわゆる「抗がん剤」として知られている、最も歴史のある薬です。がんの性質は問わず、細胞の増殖や分裂を阻害することでがんを縮めます。

肺がんでは、2種類の抗がん剤を併用し、3～4週間隔で4コース投薬する治療が一般的です。3～4割の方で腫瘍縮小効果が、3～4割の方で腫瘍増大を一旦遅らせる効果が期待されます。

がん細胞を狙い撃ちできるわけではなく、正常な細胞にも作用してしまうため、嘔気・嘔吐・便秘などの消化器症状、免疫力低下・出血傾向・貧血などの骨髄抑制、脱毛などの副作用が避けられません。一般的な副作用の経過は下の図の通りです。

【抗がん剤の主な副作用と発現時期の目安】



出典：国立がん研究センター がん情報サービス「化学療法全般について」

分子標的治療薬

がんの発生や進行に直接的な役割を果たす様々な「ドライバー遺伝子」が検出された場合に有効な治療です。ドライバー遺伝子を狙い撃ちして働きを阻止することで、がん細胞の増殖を抑えます。

肺がんでは、EGFR遺伝子変異が腺がんの約50%の方で見つかるほか、KRAS変異が約10%、ALK融合遺伝子、MET遺伝子変異、RET融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、BRAF遺伝子変異、NTRK融合遺伝子などが各1～数%の方で検出され、それぞれ対応する分子標的治療薬があります。いずれも内服薬で、効果が続く限り外来で継続します。

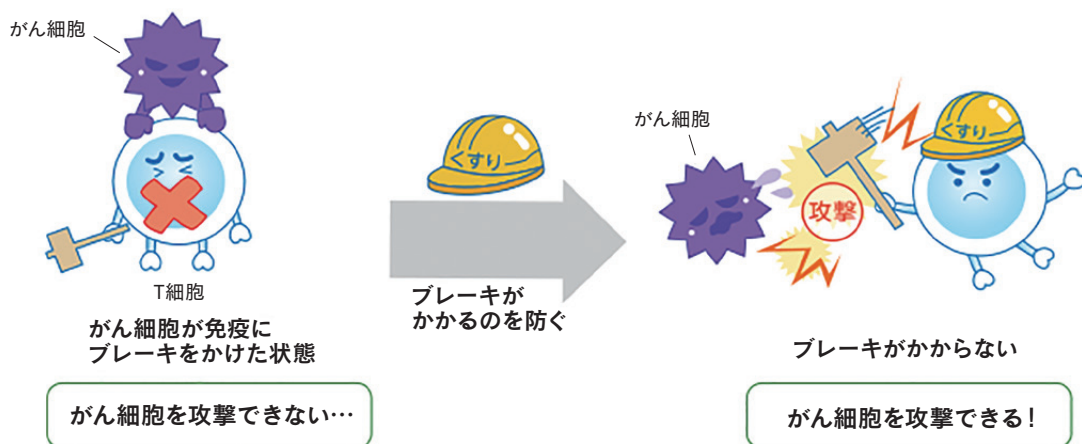
最も代表的な分子標的治療薬は、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるオシメルチニブ(タグリッソ®)です。EGFR遺伝子変異のある肺腺癌の方では、7～8割で腫瘍縮小が得られる効果的な治療薬ですが、皮疹や下痢などの特徴的な副作用があり、また間質性肺炎などの命に係わる重篤な副作用にも注意が必要です。

免疫チェックポイント阻害薬

免疫ががん細胞を攻撃する力を保つようにする薬です。がん細胞は、Tリンパ球などの免疫細胞にブレーキをかけて攻撃を逃れていますが、この経路をブロックすることでブレーキを緩め、腫瘍の縮小を図ります。

肺がんでは、PD-1抗体やPD-L1抗体などが使用されます。腫瘍細胞にPD-L1蛋白が多く存在している場合に効果が期待されます。細胞傷害性抗がん剤や他の免疫チェックポイント阻害薬（CTLA-4抗体）を併用する治療も行われます。1～2割の方で効果が長期間続く特徴があります。

免疫のブレーキが利かなくなることによる様々な有害事象が知られています。1割程度の方で甲状腺ホルモンが出なくなってしまう甲状腺機能低下症が起こるほか、あらゆる臓器で思わぬ副作用が出現する可能性があります。予測が困難で症状も分かりにくいものが多く、ときに致命的でもあり、注意が必要です。



出典：国立がん研究センター がん情報サービス

血管新生阻害薬

がん細胞が成るために必要な新しい血管が作られるのを妨げ、がん細胞を兵糧攻めにする薬です。肺がんでは、他の薬剤と併用することで効果を発揮します。

治療効果を高めてくれる一方で、かつけつ 咯血や消化管穿孔せんこうなどの重篤な副作用も報告されており、効果とリスクを十分に検討することが必要です。

治療薬の選択・組み合わせ

非小細胞肺がんの場合

ドライバー遺伝子が検出された場合、対応する分子標的治療薬の内服が第一です。外来で内服治療が可能です。

ドライバー遺伝子が検出されなかった場合、細胞傷害性抗がん剤、免疫チェックポイント阻害薬、血管新生阻害薬を組み合わせた点滴治療を行います。がんの性質や広がり、範囲、症状、年齢や全身状態、合併症などにより適切な組み合わせを選択します。初めての治療は入院で行うことが多いですが、副作用が軽ければ、その後は外来化学療法センターで継続することが可能です。

小細胞肺がんの場合

細胞傷害性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用が第一です。

これまでの治療成績とこれから

IV期非小細胞肺癌に対する内科治療は、1990年代までは細胞傷害性抗がん剤しか選択肢が無く、全生存期間の中央値(OS)は1年程度でした。これは、抗がん剤治療を行うことで半数の方が1年以上生きることが出来たことを意味します。2000年代に入り分子標的薬が登場すると、ドライバー遺伝子変異のある方であればOS3年程度が期待できるようになりました。2010年代には免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示され、ドライバー遺伝子変異が検出されなかった方でも年単位のOSが報告されるようになってきました。これらの治療薬の組み合わせや新規の薬剤開発、個別化医療の推進により、更なる治療成績の向上が期待されています。

進展型小細胞肺癌に対する内科治療は、細胞傷害性抗がん剤しか選択肢が無く、OS1年程度の時代が数十年続いていましたが、近年ようやく免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果が認められ、治療成績の向上が期待されています。



進行肺癌は、現在でも予後の厳しい病気の一つです。一方で、近年では目覚ましい治療の進歩が続いており、標準治療も続々と変化しています。人それぞれ個別化された治療が選択できるようになってきており、最適な治療をご提案できるように今後も努めて参ります。



田村先生からひとこと

面会禁止

ご理解とご協力を
お願いいたします



**新型コロナウイルス感染防止対策のため、
当面の間、原則すべての面会を禁止します。**

【病院から連絡を受けて面会に来られた皆様へ】

病棟入口で看護スタッフに声をかけてください。

- ①マスクを着用してください。
- ②アルコール消毒剤で手指消毒してください。
- ③検温・体調チェックを行います。
- ④面会者リストへご記入ください。

※面会者のチェック時内容により、面会できない場合があります。

【衣類等の交換について】

洗濯物や物品の受け渡し等については、病棟入口においてスタッフがご預かりいたします。