

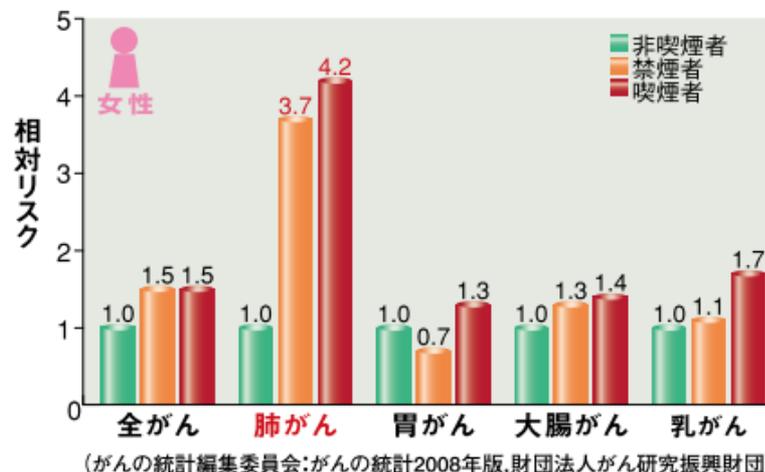
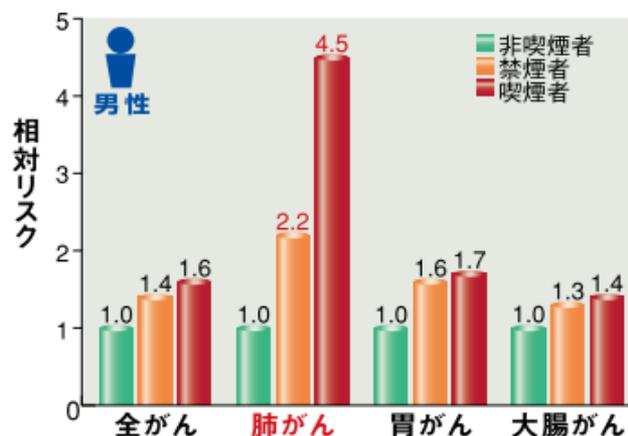
# 肺がんの最新の治療について

坂総合病院 呼吸器科 渡辺洋

# 肺がんの原因

肺がんの原因と深い関わりのあるのが喫煙習慣です。日本人を対象とした疫学研究(2006年)では、非喫煙者よりも喫煙者は、男性では4.5倍、女性では4.2倍、肺がんにかかる危険性が高いと報告されています。タバコを吸う本数が多いほど、あるいは喫煙期間が長いほど肺がんにかかりやすくなります。

## ■ 非喫煙者群のがん罹患リスクを1.0とした場合の禁煙者群および喫煙者群の相対リスク



## ■ 喫煙以外の要因



※最近では喫煙率が低下してきており、非喫煙者の肺癌が増えてきている。

# 肺がんの症状

肺がんの初期症状として、最も多くみられるのがしつこい咳です。胸の痛み、血痰、息切れ、呼吸時のゼーゼー音（喘鳴）、声のかすれ（嚙声）、顔や首のむくみなども一般的にみられる初期症状です。これに対して、後になって現れる症状には、食欲不振、体重減少、疲労感などがあります。

## ● しつこい咳



## ● 胸の痛み



## ● 痰／血痰



## ● 息切れ

## ● ゼーゼー音（喘鳴）

## ● 声のかすれ（嚙声）



## ● 倦怠感

## ● 食欲不振

## ● 体重減少



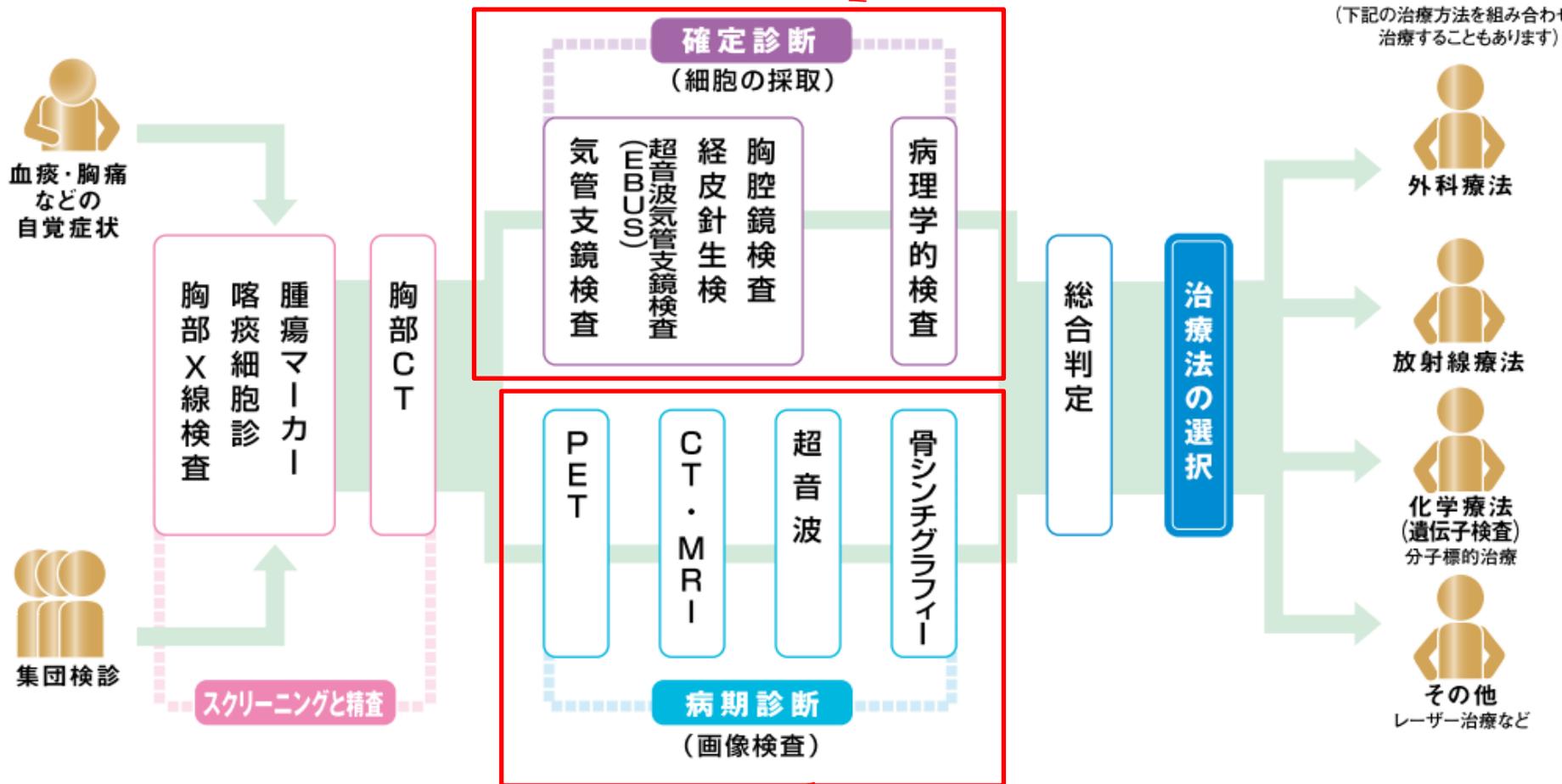
## ● クッシング症候群

中心性肥満  
満月様顔貌  
高血圧  
糖尿 など



# 検査・診断の流れ

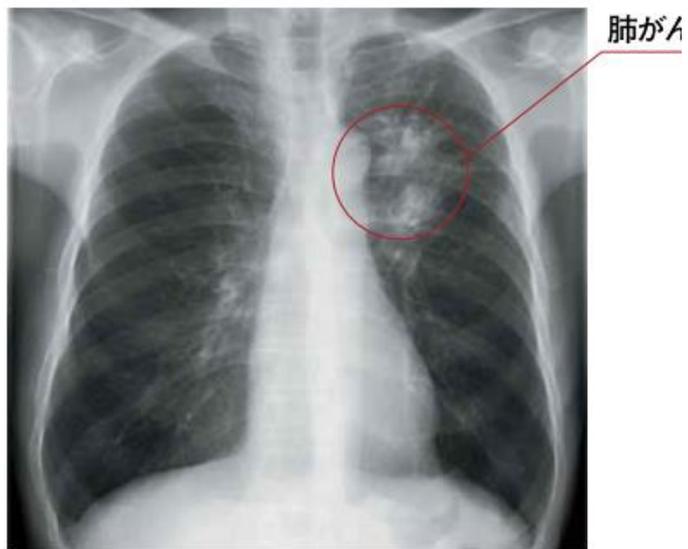
## ■ 診断のフローチャート



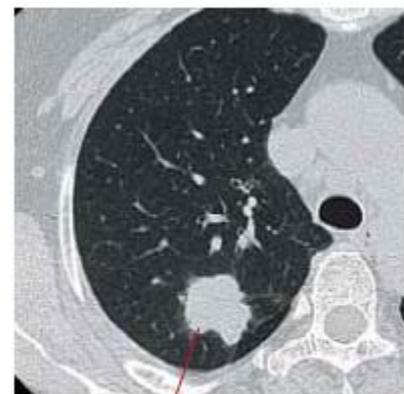
最も重要！！  
本当に癌なの？  
細胞の形は？  
遺伝子型は？

病期分類(進行度)の  
評価に必要

■ 胸部X線写真



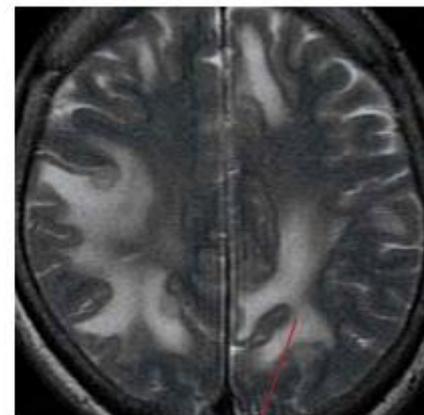
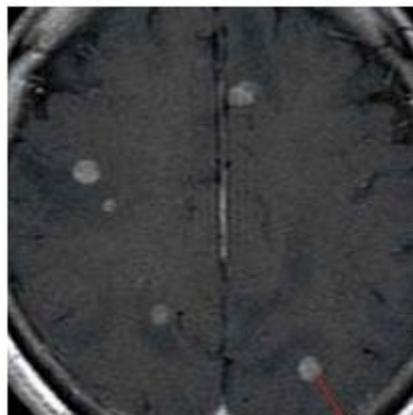
■ CT画像



■ PET画像



■ MRI画像



肺がんの脳転移(大脳)

周囲のむくみ

# 病期分類(TNM分類)

TtおよびM		N0	N1	N2	N3
第6版のTNM	第7版のTNM	病期	病期	病期	病期
T1 (≦ 3cm)	T1a (≦2cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b (>2-3 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 3cm)	T2a (>3-5cm)	IB	IIA(IIb)	IIIA	IIIB
	T2b (>5-7cm)	IIA(1B)	IIb	IIIA	IIIB
	T3 (>7cm)	IIb(1B)	IIIA(IIb)	IIIA	IIIB
T3 (浸潤)	T3	IIb	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (同一肺葉)	T3	IIb(IIb)	IIIA(IIb)	IIIA(IIb)	IIIB
T4 (伸展)	T4	IIIA(IIb)	IIIA(IIb)	IIIB	IIIB
M1 (同側肺)	T4	IIIA(IV)	IIIA(IV)	IIIB(IV)	IIIB(IV)
T4 (胸水)	M1a	IV(IIb)	IV(IIb)	IV(IIb)	IV(IIb)
M1 (対側肺)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

●T分類(原発巣の大きさ)  
数字が大きくなるほど進行している  
「T4」は手術はできない

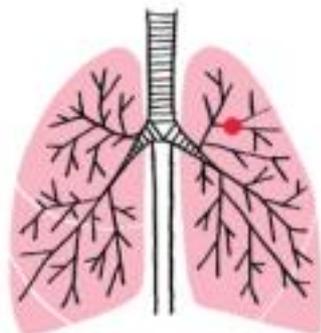
●N分類(リンパ節転移)  
数字が大きい  
→遠くのリンパ節に転移  
手術ができるのはN2の一部まで

●M分類(遠隔転移)  
⇒手術・放射線はできない

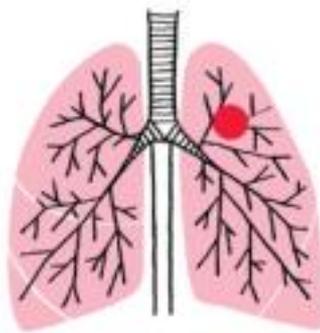
I 期、II 期、III 期、IV 期と表記します

**I期** がんが肺の中にとどまり、リンパ節への転移はない

**IA期** 腫瘍の大きさが3cm以下

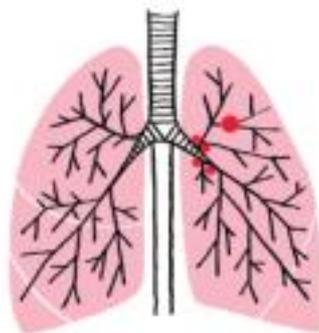


**IB期** 腫瘍の大きさが3~5cm以下

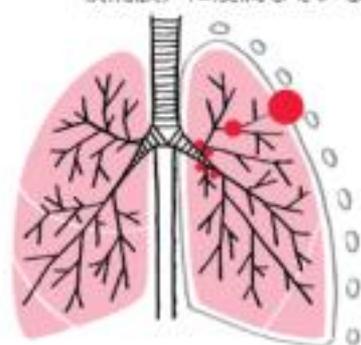


**II期** がんと同じ側の肺門リンパ節に転移している

**IIA期** 腫瘍の大きさが7cm以下



**IIB期** 腫瘍の大きさが5cm以上、または周りの組織（胸壁、横隔膜）に浸潤している



**III期** 肺の周りの組織や重要な臓器に浸潤している  
肺門リンパ節、縦隔リンパ節、首のつけ根のリンパ節に転移している

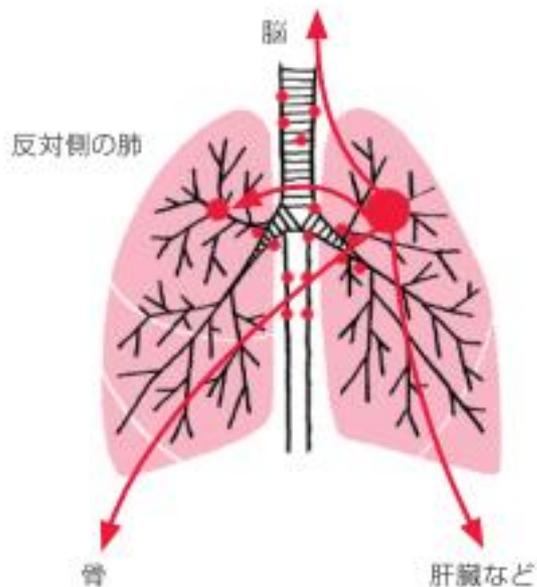
**IIIA期** がんと同じ側の縦隔リンパ節に転移している。肺の周りの組織（胸壁、横隔膜）に浸潤し、肺門リンパ節に転移している



**IIIB期** がんと反対側の縦隔リンパ節や肺門リンパ節、肺や首のつけ根のリンパ節に転移している。肺の周りの重要な臓器（心臓、大血管、気管、食道など）に浸潤している



**IV期** 肺の中の別の場所や骨や脳、肝臓、副腎などに転移している（遠隔転移）、胸水にがん細胞がみられる



# 肺癌の組織分類

肺癌の組織型	小細胞癌 (Sm)	非小細胞肺癌		
		扁平上皮癌 (Sq)	非扁平非小細胞癌	
			腺癌 (Ad)	大細胞癌 (Large)
進行の速さ	かなり速い	さまざま	さまざま	速い
割合	10%	25%	60%	5%
部位	肺門部が多い	肺門部が多い	肺野が多い	肺野が多い
喫煙との関連	重喫煙者のみ	重喫煙者のみ	あり (非喫煙者も)	あり
性別	男性が多い	男性が多い	比較的女性の割合が多い	男性が多い



化学療法が効きやすい  
未治療では予後は1-2か月



最近増えているタイプ

「癌細胞」の遺伝子を調べます  
⇒「当たり」ができれば、効果が高い薬が選択できます

## 遺伝子検査

がんは遺伝子の変異で発生しますし、人の体質は遺伝子で決定されます。そのため、肺がんの細胞や血液などの遺伝子を調べることで、抗がん剤の効果や副作用を予測する方法について、以前より検討されてきました。最近になり、数種類ではありますが、そのような遺伝子が報告されています。その遺伝子を調べることによって、特定の抗がん剤の副作用の有無を予測して回避したり、効果を予測することができます。

### ■ 肺がんの発生や副作用に関わる遺伝子の例

イージーエフアル  
● **EGFR**(上皮成長因子受容体)

肺がん細胞で調べます。  
その遺伝子変異を調べることで、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤という抗がん剤の効き目を予測することができます。

ユージーティワンエーワン  
● **UGT1A1**

血液で調べます。  
イリノテカン塩酸塩という抗がん剤の副作用を出やすくするといわれる遺伝子で、塩基配列に複数の型がある「遺伝子多型」の人は、白血球減少や激しい下痢などの重い副作用が出るリスクが高まることがあります。

アルク  
● **ALK**(未分化リンパ腫キナーゼ)

肺がん細胞で調べます。  
その遺伝子変異を調べることで、ALK阻害剤という抗がん剤の効き目を予測することができます。

## 治療方法の種類

### 局所療法

① 外科療法(手術) がん細胞を切って取り除く方法です。

② 放射線治療 X線などの放射線をがんに照射することで、がん細胞を攻撃する方法です。

### 全身療法

③ 化学療法 抗がん剤を使ってがん細胞の増殖を抑える治療法です。

④免疫チェックポイント阻害薬

### 対症療法

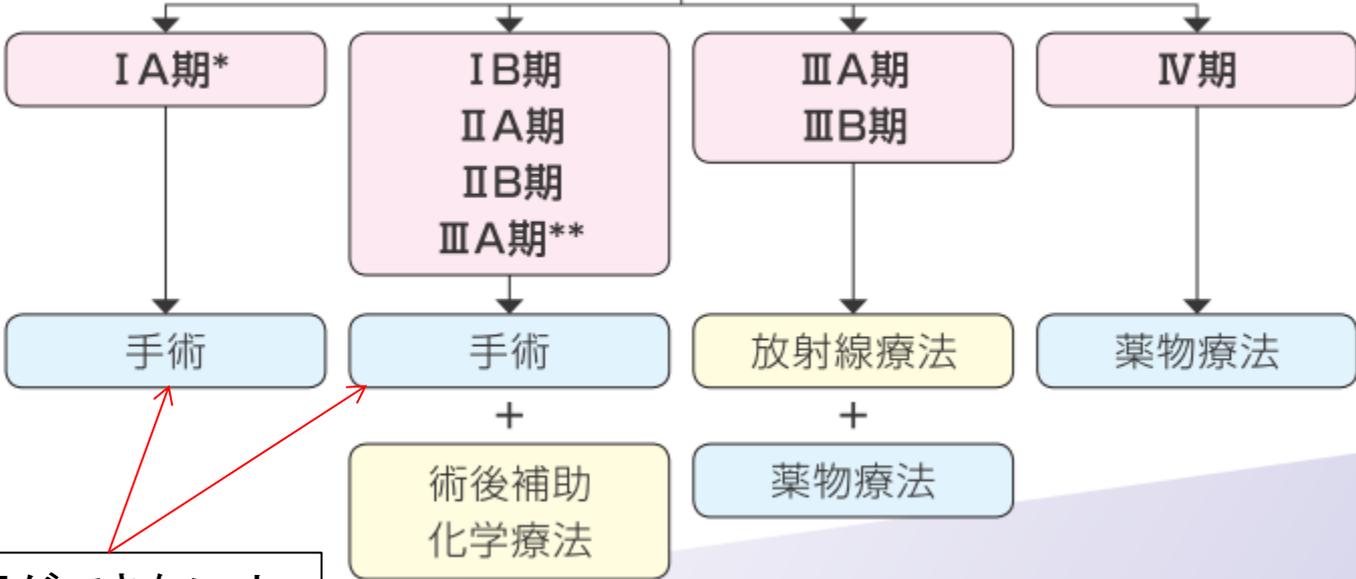
⑤ 緩和医療 がんに伴う症状(身体的な苦痛、精神的な苦痛)を和らげる治療です。

## <原則>

- ①>②>③=④の順で選択する  
→化学療法は最後の手段、手術ができる人は手術優先！
- 根治(治癒)は①②のみ可能 (①>②)
- ⑤は全ての治療に並行しておこなう(終末期だけではない)⇒予後も良くなる

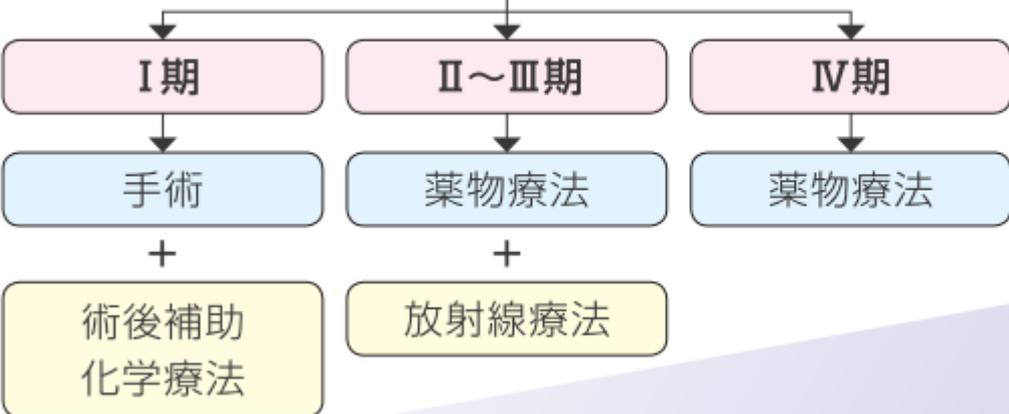


非小細胞肺癌



緩和ケア

小細胞肺癌



緩和ケア

# 外科療法 胸腔鏡手術

胸に3カ所ほど開けた小さな穴から胸腔鏡や手術器具を挿入し、モニター画像を見ながら、肺がんなどの切除や、肺や胸膜の組織・細胞の検査などを行います。傷が小さく手術後の痛みが少ないのが特長です。

## ■ 胸腔鏡手術の目的

### ○ 診断的手術

- 組織生検（診断確定）
- 縦隔リンパ節転移、主要臓器への浸潤、対側肺への転移、悪性胸水、胸膜播種の診断

### ○ 治療的手術

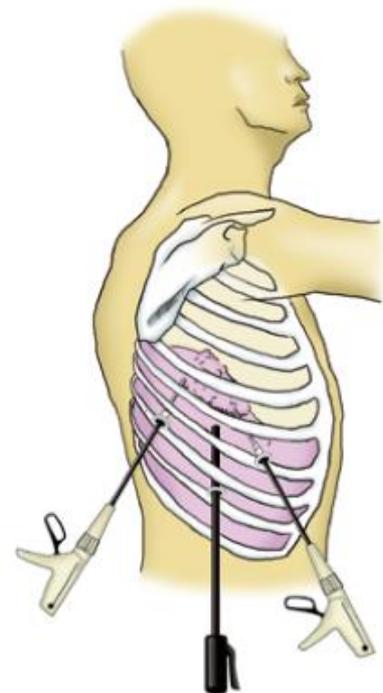
- 肺部分切除
- 区域切除
- 肺葉切除
- リンパ節郭清

## ■ 胸腔鏡手術



モニター画像で確認しながら手術を行います

## ■ 手術イメージ



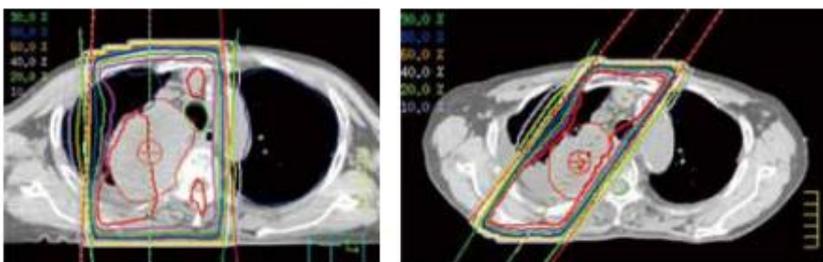
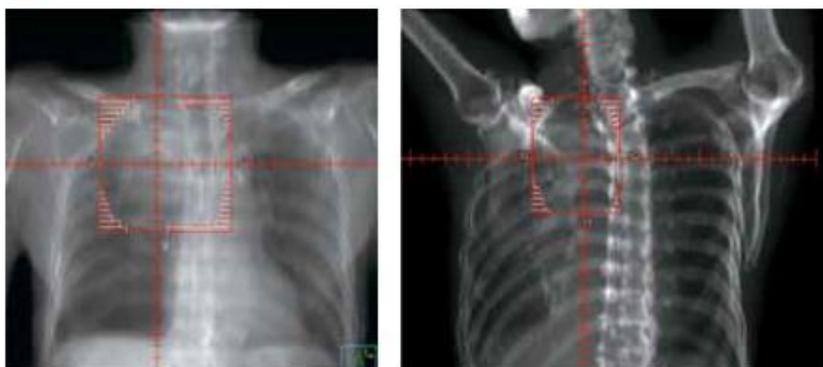
当院では、侵襲が少ない完全鏡視下手術を行っています。

# 放射線療法

## ■ 一般的な放射線治療(X線)

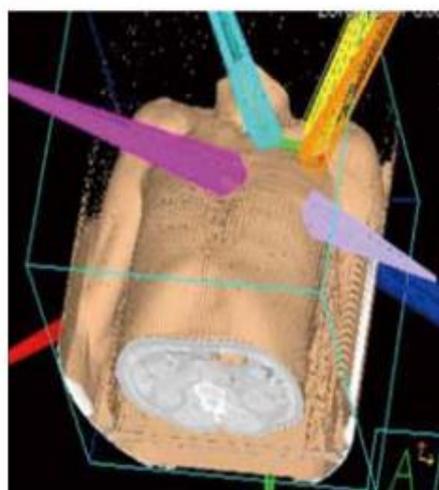
直線加速器(リニアック)から発生する高エネルギーのX線や電子線を用いて治療を行います。あらかじめ治療体位で撮影したCT画像をもとに病巣と正常組織を3次的に把握し、最適な照射範囲や方向、照射量などの治療計画を立てておく必要があります。

## ■ リニアック治療

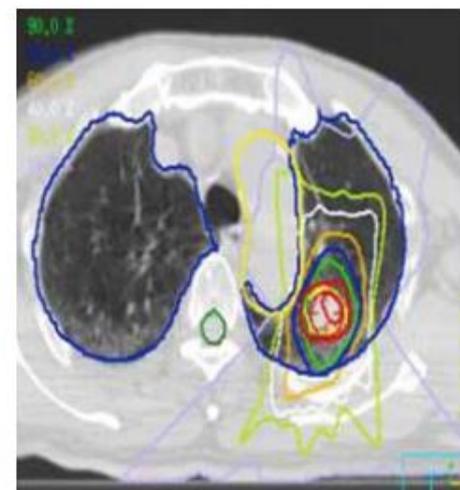


(治療例) 前後対向2門 40 Gy/20回/4週  
(治療例) 斜入対向2門 20 Gy/10回/2週

## ■ 定位放射線治療



7方向からのビームによる定位放射線治療



治療計画装置による線量分布図

定位放射線: 集中して「焼き切る」

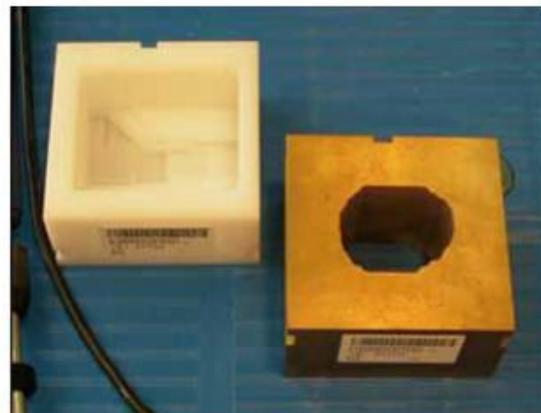
# 陽子線治療は保険適応がなく高額なので、あくまでオプション

## ■ 陽子線治療

一般に陽子線治療は集中性のよい陽子ビームを使い、病巣に高線量を照射することが可能で、がんのみを効率よく破壊できます。放射線の影響を受けやすい器官が周辺にあるがん病巣に対しても安全に照射することができます。手術ができないような高齢の患者さんでも治療を受けることができ、治療後の円滑な社会復帰が期待できます。肺の定位放射線治療は公的保険の対象ですが、先進医療である陽子線治療では公的医療保険は適用されません。医療機関にもよりますが、およそ240万円～260万円の照射に関わる費用が自己負担となります。



回転ガントリー照射室



陽子線が届く深さと照射範囲をコントロールするボラスやコリメータを患者さんごとに腫瘍の形状にあわせて作ります

適応となる肺がん	期 間	延べ照射回数	照射方法	照射に関わる費用
非小細胞肺がん 末梢型IA期	1日1回 週5日間で2週間程度	10回	1回線量 6.6-7 GyE 総線量 66-70 GyE	240万円 (先進医療に関わる部分)*
非小細胞肺がん 末梢型IBおよびIIA期の一部 (T2bN0M0)	1日1回 週5日間で4週間程度	20回	1回線量 4.0 GyE 総線量 80 GyE	260万円 (先進医療に関わる部分)*

\*照射回数・方法・費用は、医療機関により異なります。上記は、静岡がんセンターで治療を受ける場合の例です。

**※参考：定位放射線治療では保険診療3割負担で約20万円**

# 肺癌(Ⅳ期)の薬物治療

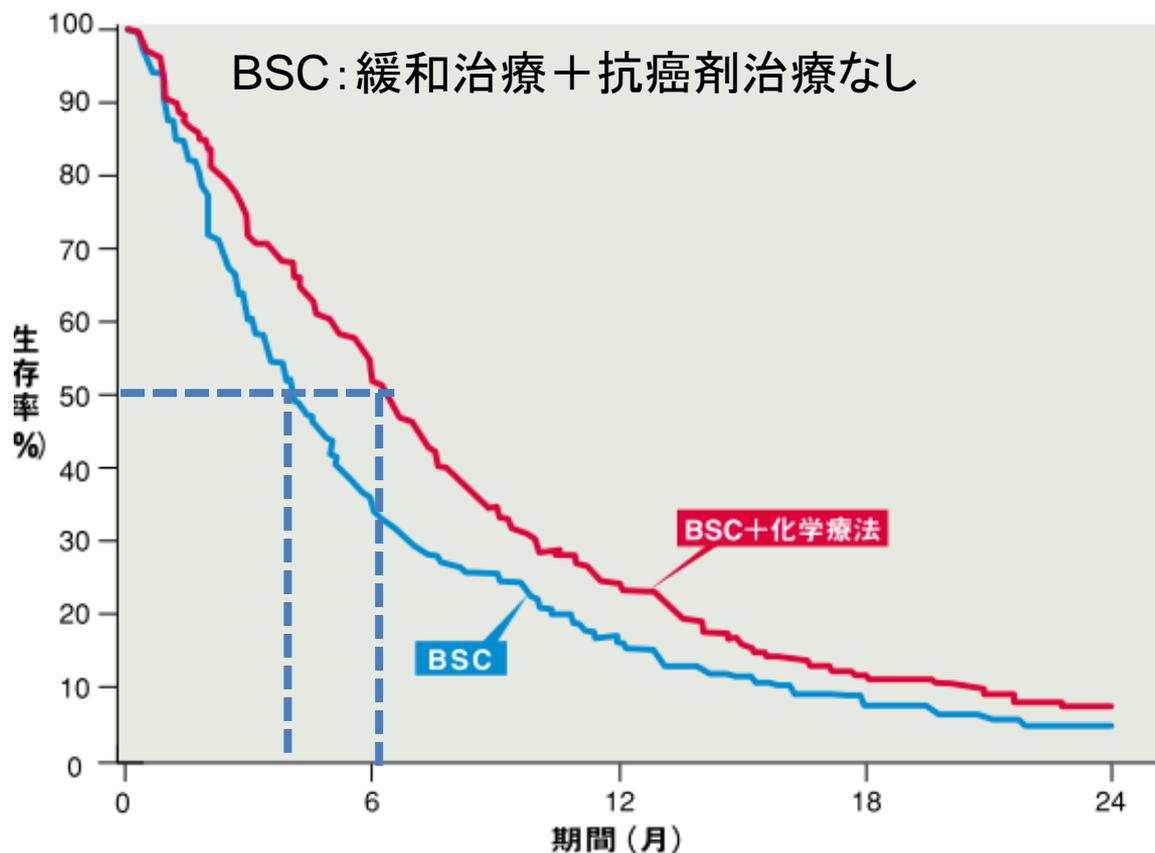
## <治療の原則>

- Ⅳ期の治療原則は化学療法＝抗がん剤
- 目的は、
  - 病気のコントロール＝「根治」ではない
  - できるだけ元気に長生きする
- 局所治療として補助的に放射線治療を追加することがあります
  - 抗癌剤が届きにくい脳転移
  - 骨転移の痛みのコントロール目的
  - 気管支狭窄による呼吸困難感の改善目的
  - などなど

ほんの10-15年前までは、非小細胞肺癌はすべて同じ病気として扱われていた

➡抗がん剤を組み合わせる

しかし、抗がん剤を使っても2か月ぐらいしか長生きできない  
しかも、どの抗がん剤を使っても、ほとんど同じ



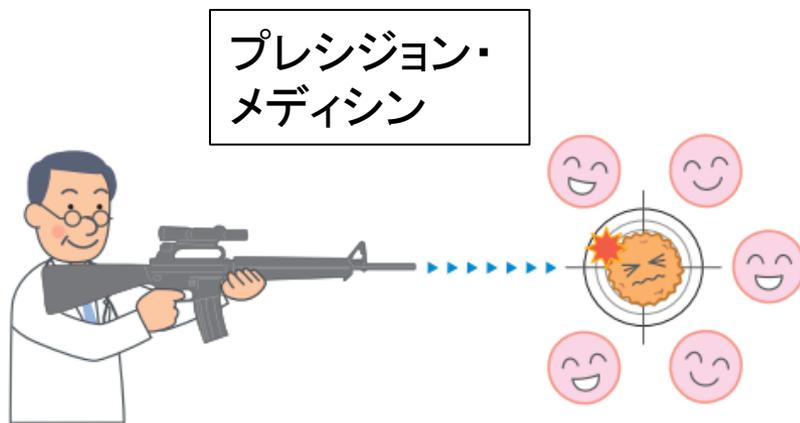
(Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group : BMJ311,899-909,1995)

# 最近は、プレジジョン・メディスン(Precision Medicine : 精密医療)の時代です！！

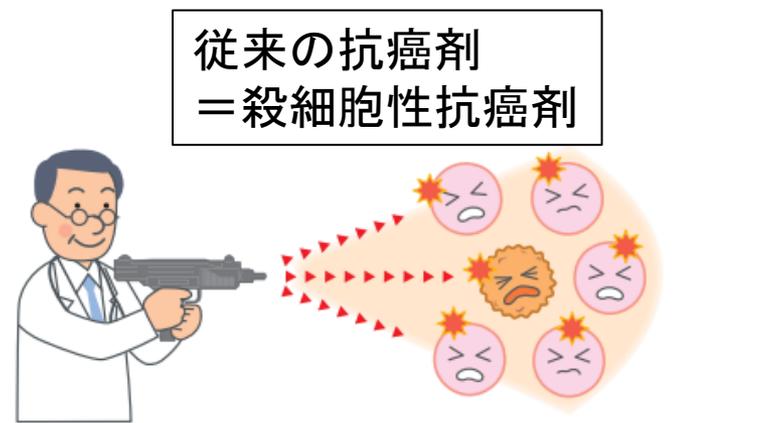
- 2015年1月にオバマ前アメリカ大統領が一般教書演説で提唱した。
- これまで平均的な患者向けにデザインされていた治療を、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々人の違いを考慮した予防や治療を確立するもの。
- 個別化医療(完全オーダーメイド)とは意味が異なり、遺伝子などで可能な限りグループ分けを行い、そのグループのタイプにあった治療を行う。

代表的なものとしては、

EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、PD-L1高発現 など



がんの増殖に関する特定の遺伝子をもった細胞を攻撃する



がん細胞だけでなく、正常細胞にも作用する

# EGFR遺伝子変異陽性肺癌

(プレジジョン・メディシンの代表例かつ先頭ランナー)

- EGFR: がん細胞の増殖に必要な信号を細胞内に伝える役割あり  
⇒この部分に変異があると、常にスイッチがONになってしまう
- EGFR遺伝子変異がある人は、腺癌の4割程度(喫煙者では1割程度)であり、アジア人、女性、非喫煙者が多い。
- この遺伝子を持っている人は、分子標的薬が効きやすい！！

通常の抗癌剤の奏効率: 30-40%程度

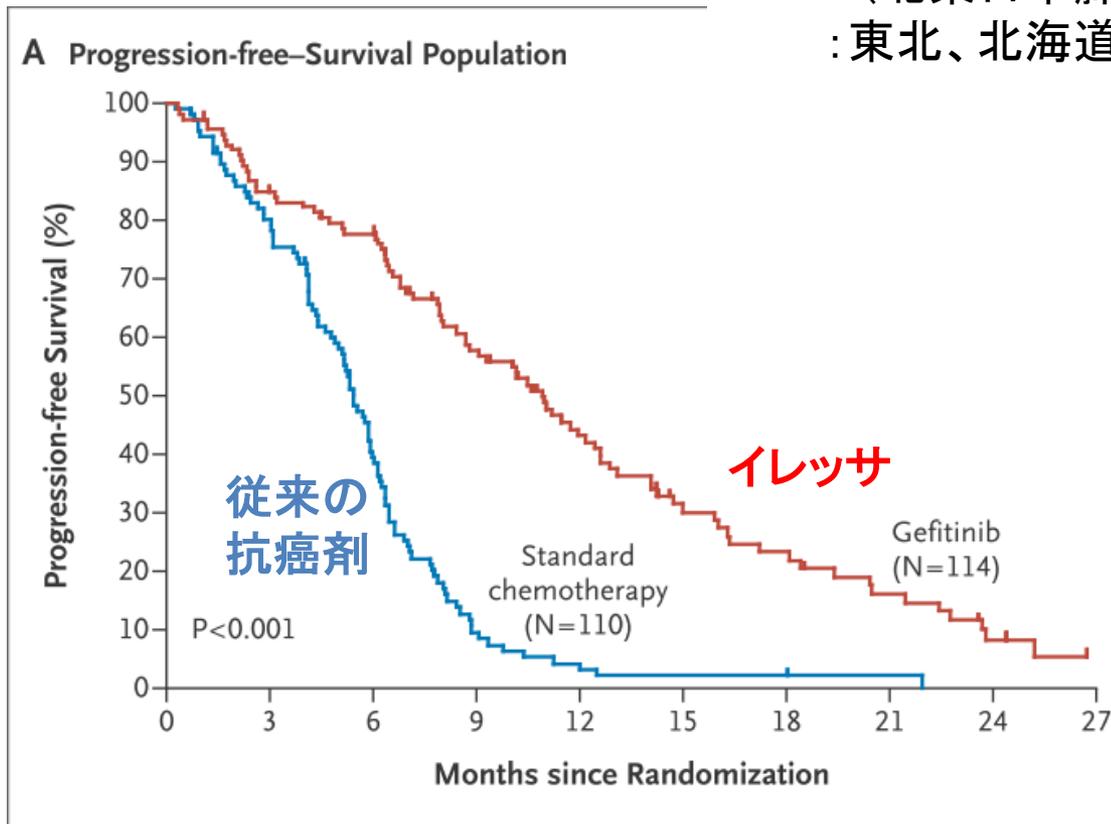
分子標的薬の奏効率: 60-80%程度

イレッサ  
タルセバ  
ジオトリフ



# NEJ002試験

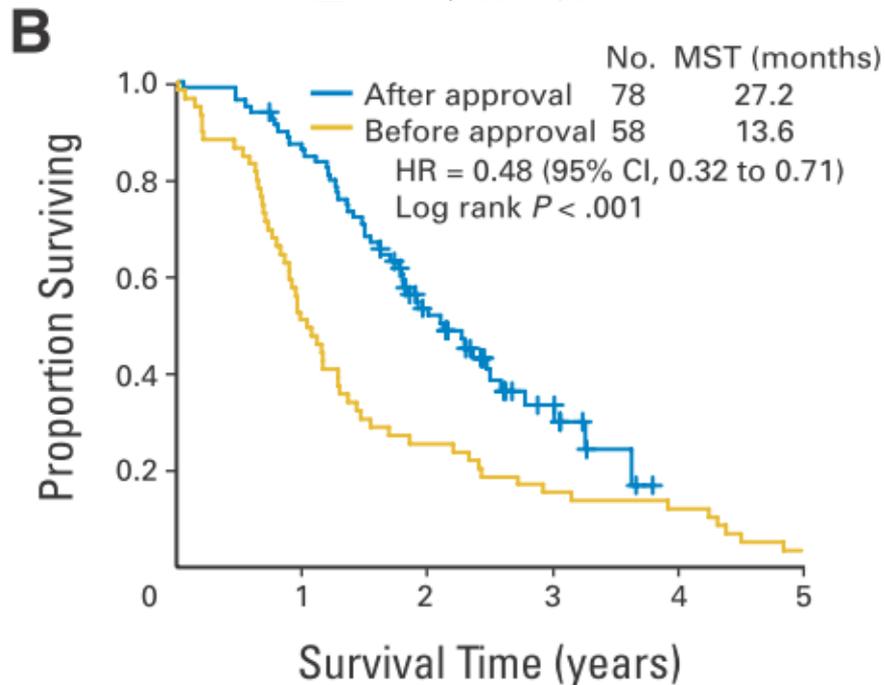
NEJ: North-East Japan  
(北東日本肺癌研究グループ)  
: 東北、北海道の病院が中心



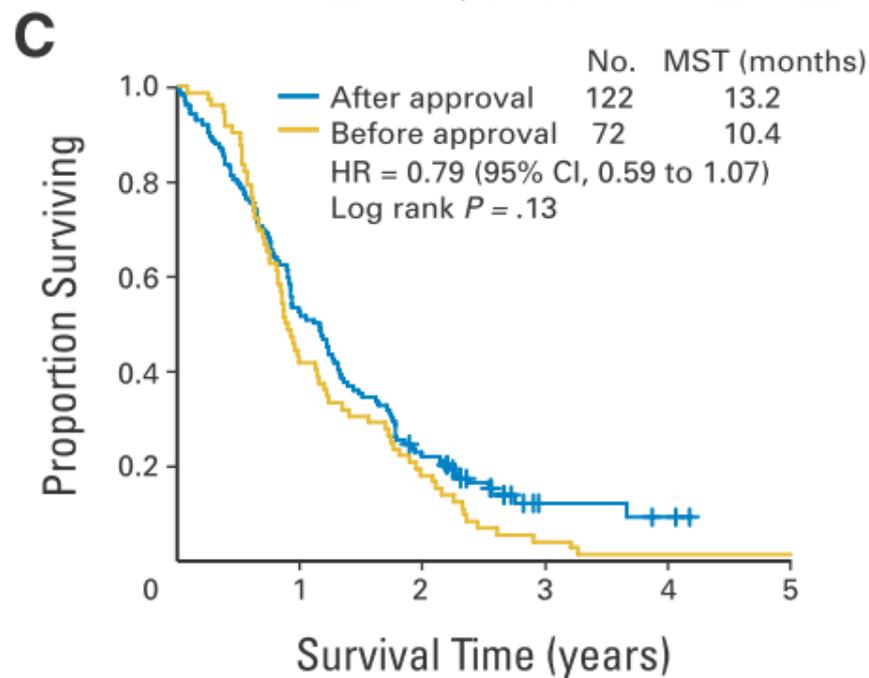
当院も参加した臨床試験で、EGFR変異陽性肺癌ではイレッサを優先して使うように、海外のガイドラインも改定されました！！

実際に、イレッサが発売されてから肺癌患者の予後は改善しています  
(EGFR遺伝子変異陽性例のみですが)

EGFR遺伝子変異陽性



EGFR遺伝子変異陰性=通常型



青: イレッサ発売後  
黄: イレッサ発売前

しかし、効果が高い薬でも、がん細胞は変化をすることで逃れてしまい、やがては効かなくなってしまう

(獲得耐性 → 癌細胞が生き残りのために変化する)

イレッサなどが効かなくなった患者さんの約半数で  
新たな遺伝子変異 (T790M) がみつかっています



薬が入り込む「鍵穴」の形状が変化している  
⇒薬が効かなくなる

新しい「鍵穴」に合った第3世代の薬剤  
(タグリッソ: 2016年6月発売)だと効果あり



分子標的薬の効果は高いですが、「夢の薬」  
では決してありません！！！！



重大な副作用として、  
「薬剤性肺炎」があり。

＜間質性肺炎の出やすい人＞  
元から間質性肺炎ある  
正常の肺が少ない  
喫煙者 など

※使うメリットがある患者さんを選び分けることが重要です！！！！  
※それでも、「抗がん剤」を使うのであれば、完全に副作用を避けることはできません。

# ALK陽性肺癌

- ALK:がん細胞の増殖に必要な信号を細胞内に伝える役割あり  
⇒この部分と他の遺伝子が融合すると、常にスイッチがONになってしまう
- 非小細胞肺癌の3-5%で見られる。



ザーコリ  
アレセンサ  
ジカディア



※最近の研究では、  
ザーコリ対アレセンサ  
で、アレセンサが圧  
勝!

# 免疫チェックポイント阻害薬

(オプジーボ／キイトルーダ)

体内では、毎日、多数の異型細胞（がん細胞）が発生していますが、免疫の力で排除されています  
➡排除できなくなると癌を発症！

免疫チェックポイント阻害薬と、巷で行われている「免疫療法」は全く別物です！！

がん細胞は、「がん」である目印を変化させたり、隠したり、免疫にブレーキをかけることで免疫から逃れるようになり、やがて増殖（大きくなる）するようになります。

がん細胞が免疫にブレーキをかける



これまでの免疫療法

アクセル

ブレーキ



新たながん免疫療法

アクセル

ブレーキ

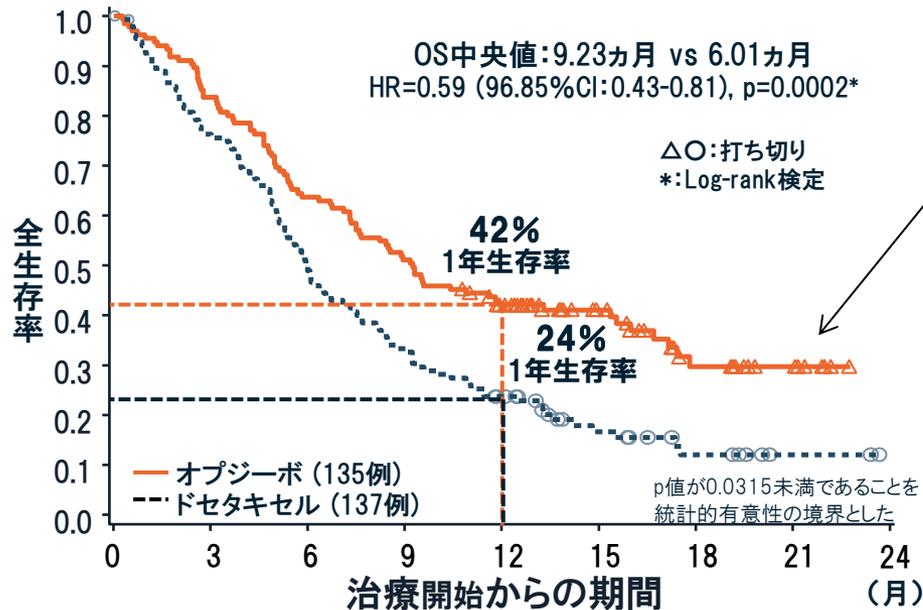


## 新しい免疫治療のイメージ

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫にかけられたブレーキを解除することで、免疫本来の力を活用する治療です。

# 免疫チェックポイント阻害薬 ニボルマブ(オプジーボ)

## CheckMate 017試験



かなりの長期生存が得られる人がいる

⇒免疫本来の力を活用している治療であり、「治癒」が目指せる可能性がある

しかし、効果があるのは2割程度  
(効かない人は全く効かない！！)

### ●薬剤費がかなり高額！！

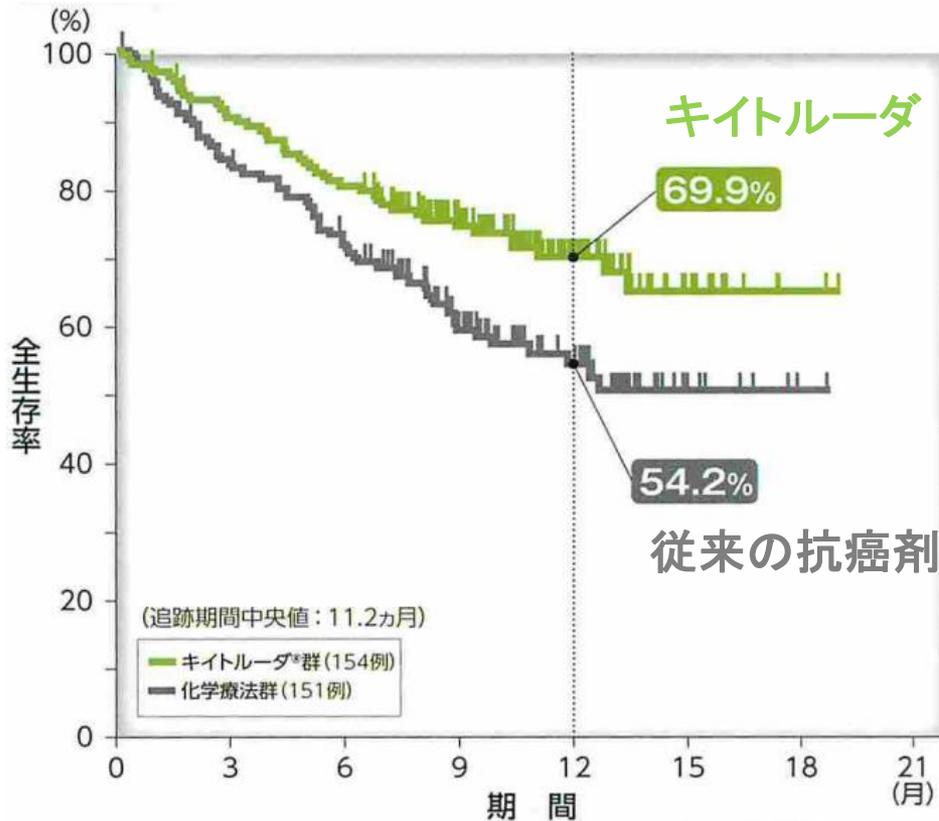
(1ヵ月300万円、1年では3500万円⇒最近、半額にされてしまいました)

### ●特殊な副作用(免疫関連副作用)がある

間質性肺炎、腸炎、甲状腺機能障害、1型糖尿病、重症筋無力症、下垂体機能障害など

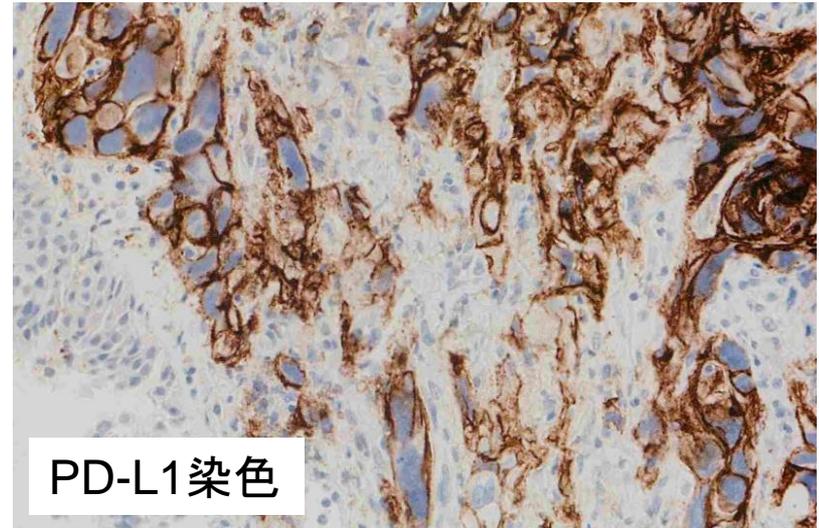
# 免疫チェックポイント阻害薬 ペムブロリズマブ(キイトルーダ)

## KEYNOTE-024試験



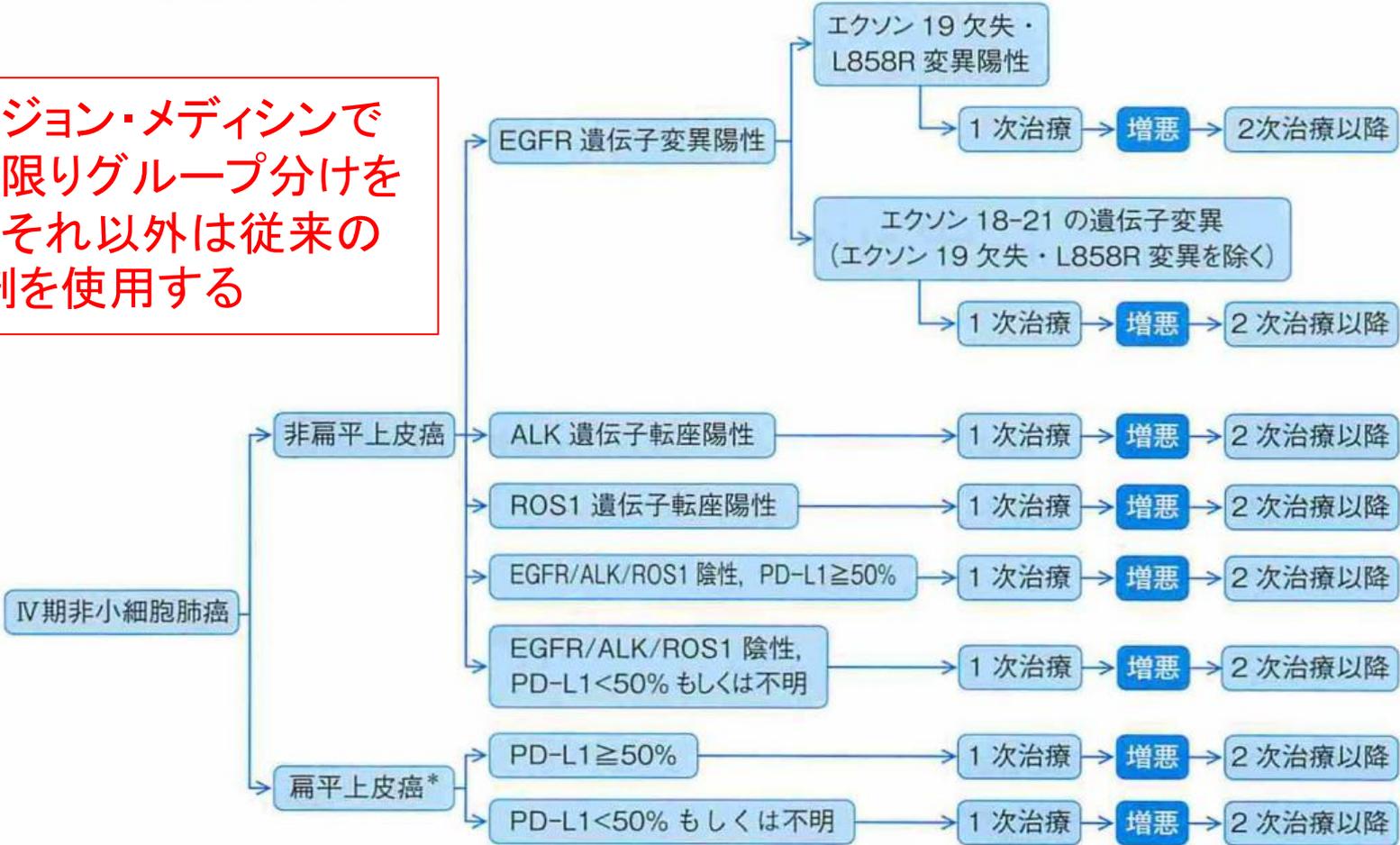
発売されたばかり！！  
(2017年2月現在)

キイトルーダもオプジーボもターゲットの免疫のブレーキは同じ(PD-1/PD-L1)  
➡癌細胞のPD-L1が多いと効きやすい  
➡プレジジョン・メディスンの一種



# IV期非小細胞肺癌の治療

プレジジョン・メディスンでできる限りグループ分けを行い、それ以外は従来の抗癌剤を使用する



\*EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子転座の検索は必須ではないが診断が生検や細胞診などの微量の検体の場合においては, 腺癌が含まれない組織でもEGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子転座の検索を考慮する。

\*EGFR 遺伝子変異陽性または ALK 遺伝子転座陽性の場合, 非扁平上皮癌の陽性の場合に準じて治療する。

しかし、既に最先端の医学ではプレジジョン・メディシンは更に進んでいます



2016/11/20放送

“がん治療革命”が始まった  
～プレジジョン・メディシンの衝撃～

## SCRUM-Japan

国立がんセンター東病院が中心となって全国の約200の医療機関と10数社の製薬会社が参画し、日本のがん患者さんの遺伝子異常に合った治療薬や診断薬の開発を目指す、世界最先端のプロジェクト

治療対象となる遺伝子異常が100個以上同定されており、いくつかは治療薬が実用段階に近づいています(臨床治験)

当院では、通常の検査で調べられる以外の遺伝子も積極的に検索しており、最先端の肺癌治療を提供しています

### LC-SCRUM-Japan 参加施設

Participating Institutions of LC-SCRUM-Japan

施設名	診療科名
<a href="#">仙台厚生病院</a>	呼吸器内科
<a href="#">東北大学病院</a>	呼吸器内科
<a href="#">坂総合病院</a>	呼吸器科