

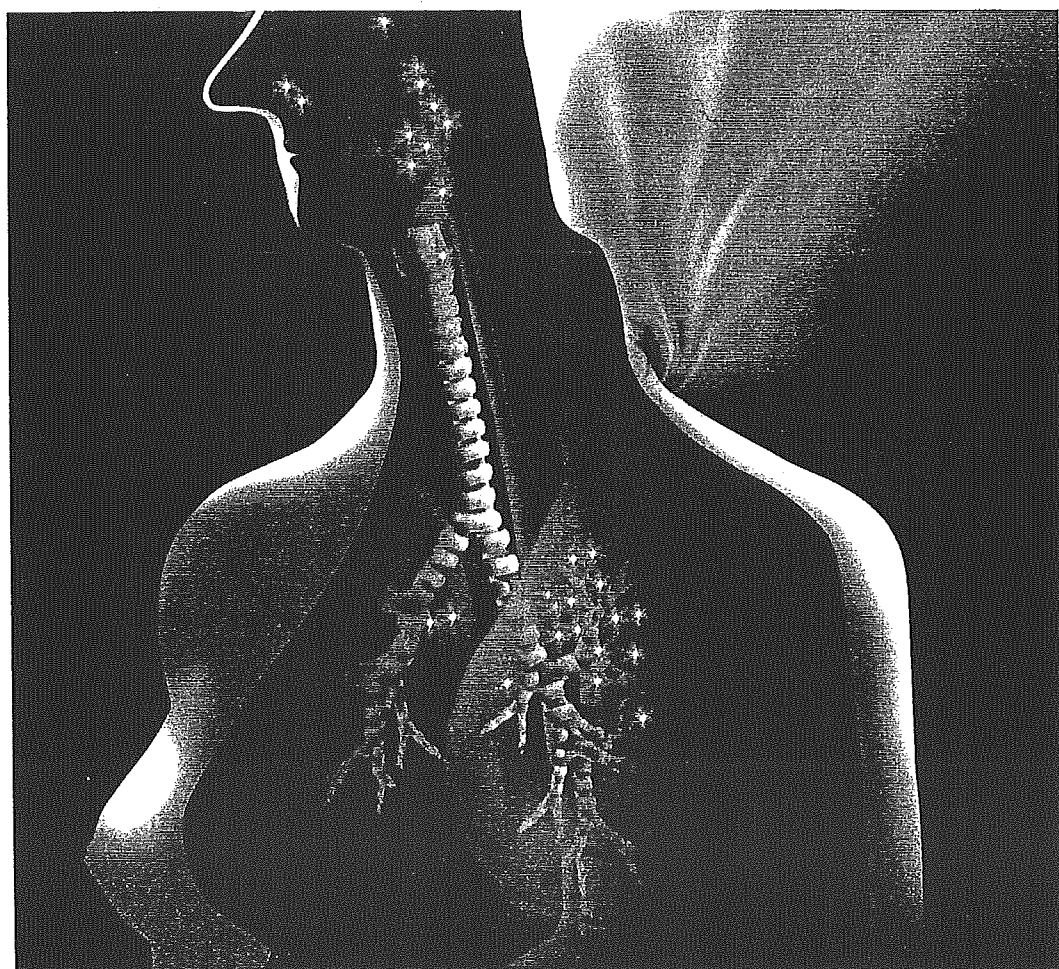
先端医療シリーズ26 呼吸器外科

# 呼吸器外科の 最新医療

監修 末舂恵一・人見滋樹

編集委員 加藤治文・小林紘一・近藤 丘・清水信義

白日高歩・和田洋巳



先端医療技術研究所

4.2.1 切除範囲	115	4.4 実際の手術手順	116
4.2.2 吻合部血流	115	4.5 術後管理	118
4.2.3 吻合部張力	116	4.6 気管分岐部再建の価値	118
4.3 開胸アプローチ	116		
<b>5. 血管形成</b>			白石武史、白日高歩 …120
5.1 はじめに	120	5.5.1 背景	121
5.2 適応	120	5.5.2 手技	122
5.3 術前治療	120	5.6 肺動脈合併切除再建	123
5.4 大動脈合併切除	120	5.6.1 背景	123
5.4.1 背景	120	5.6.2 手技	123
5.4.2 手技	120	5.7 まとめ	123
5.5 上大静脈切除合併再建	121		
<b>6. 気管狭窄に対する気管形成術とステント療法</b>			小林絃一、澤藤 誠 …125
6.1 はじめに	125	6.3.1 適応	127
6.2 気管形成術	125	6.3.2 各種ステントの特徴と選択	127
6.2.1 症例	125	6.3.3 挿入手技	127
6.2.2 結果	125	6.3.4 症例	127
6.3 ステント療法	126	6.4 おわりに	128

## 第5章 肺癌の外科成績向上の戦略

<b>1. 癌遺伝子治療</b>			貫和敏博 …130
1.1 はじめに	130	1.4.2 全身治療として抗血管新生効果を 増強する	132
1.2 癌治療における癌遺伝子治療の位置	130	1.4.3 全身性治療としての免疫増強と樹状細胞	134
1.3 肺癌遺伝子治療の臨床試験 (日本では臨床研究)	131	1.5 遺伝子導入をめぐる最近の臨床試験諸問題	134
1.4 癌遺伝子治療の preclinical な 動物モデル実験	131	1.6 癌遺伝子治療の今後	135
1.4.1 局所治療としての殺細胞効果を 増強する	131		
<b>2. 末梢小型肺癌の発見法</b>			金子昌弘 …136
2.1 はじめに	136	2.5 CT 検診で発見された陰影の取り扱い	138
2.2 末梢肺癌の発見方法	136	2.6 肺癌 CT 検診の今後	140
2.3 胸部 X 線による検診	136	2.7 まとめ	140
2.4 低線量 CT による検診	137		
<b>3. 肺癌のトランスレーショナルリサーチ</b>			中川正嗣、田中文啓、和田洋巳 …142
3.1 はじめに	142	3.4 非小細胞肺癌術後補助療法としての テガフル・ウラシル (UFT <sup>®</sup> )	145
3.2 分子標的薬剤ゲフィチニブ (イレッサ <sup>®</sup> ) の非小細胞肺癌に対する効果	143	3.5 考察	146
3.3 ティラパザミンの非小細胞肺癌に対する 効果	144		
<b>4. 肺癌の外来化学療法</b>			柳原一広 …149
4.1 はじめに	149	4.2.1 補助化学療法の必要性	149
4.2 補助化学療法	149	4.2.2 補助化学療法の位置付け	149

## 2. 末梢小型肺癌の発見法

### 2.1 はじめに

肺癌に限らず、癌に対する外科治療は、早期である程有効であることは明らかで、肺癌においても、より早期の手術例の割合が増えれば、手術成績が向上するのは当然である。

肺癌は区域気管支より中枢から発生する肺門部癌と、末梢から発生する肺野末梢部癌に分類されており、肺門部癌は比較的早期の時期においても血痰などの自覚症状を呈することが多いが、末梢部癌は末期になるまで自覚症状が出ることは少なく、症状による早期発見は困難で、画像診断での早期発見が重要である。

治療法に関して、肺門部癌は、喀痰細胞診などにより極めて早期に発見した場合には、気管支腔内からのレーザー照射や小線源による腔内放射線治療により、肺機能を損なうことなく治療することも可能であり、外科的な切除の対象にならないことも少なくない。一方、小型の末梢部肺癌に関しては、局所的な放射線治療も試みられてはいるが、設備や技術も限られており、一般的ではなく、また気管支鏡や針生検でも組織学的な確定診断が困難なことも少なくなく、診断を兼ねての開胸生検から引き続いて切除が行われる例が多い。従って、末梢の小型肺癌の診断と治療の中で外科手術の果たす役割は極めて大きいと考えられる。

### 2.2 末梢肺癌の発見方法

末梢部の早期の肺癌は、前述のように自覚症状により早期に発見することは不可能で、喀痰細胞診が陽性になる頻度も極めて低いため、定期健康診断、人間ドック、肺癌検診或いは高血圧など他疾患の経過観察のX線やCT撮影による画像診断で発見される。

肺癌検診は自治体や企業の検診、会員制の肺癌検診組織、人間ドックなどのいくつかの形式で行われている。自治体の肺癌検診は、1987年から老人保健法の中に取り入れられたことにより、全国のほとんどの自治体において行われている。自治体での肺癌検診では、結核検診で撮影した間接フィルムを再利用し、40歳以上の男女についての再読影と、50歳以上で喫煙指数600以上の高危険群に対して喀痰細胞診を追加する形で行われている。

職域の検診でも自治体の検診と同様に正面1枚の間

接フィルムで撮影が行われているところが多いが、人間ドックや会員制検診では正面のみ或いは正側2枚の直接撮影が行われている場合が多い。

また、10年程前からは画像診断の精度向上のためにCTの導入も進められ、人間ドックなどを中心に普及している。

日本肺癌学会の肺癌集団検診委員会で定めている肺癌検診の読影方法は、2名以上の医師によるダブルチェックと、異常が疑われた場合には前回との比較読影を行うことを義務づけている。また判定基準としては、A, B, C, D, Eの分類が用いられており、Aは撮影条件が不良で再撮影を必要とする例、Bは全く異常を認めない、Cは陳旧性病変のみ、Dは肺癌以外の精査を必要とする病変で、更に4種類に分類され、D1は結核の疑いが強い例、D2は結核以外の炎症を疑う例、D3は循環器疾患、D4は前記以外の疾患、例えば縦隔腫瘍、胸壁腫瘍など、Eは肺癌を疑う例で、E1は肺癌を否定できない程度、E2は積極的に肺癌を疑う例と、それぞれ定義されている<sup>1)</sup>。

### 2.3 胸部X線による検診

胸部X線による呼吸器の検診は戦前の結核検診から始まり、戦後の光工学技術の急速な進歩により間接撮影の画質も著しく向上し、全国的に普及した。特に、戦後の結核予防法により全ての国民が定期的に胸部X線検査を受けることが義務づけられてから、普及に拍車がかかった。

その後、結核は検診やツベルクリン反応の普及で早期発見が可能になり、BCGによる予防や抗結核薬の開発、栄養状態の改善などにもなって急速に減少してきた。しかし、それと入れ替わるように肺癌の罹患、死亡が増加し、結核検診も実質的には肺癌検診となってきた。このような状況をふまえ1987年からは老人保健法の中にも取り入れられ、正式に肺癌検診として行われるようになった。

また当初は35mmであった間接フィルムも70mm、100mmと大型化し、装置もレンズ方式からミラー方式に改良され、高圧撮影や蛍光板、フィルムの改良により直接撮影と匹敵する画質が得られるようになった。

しかし胸部X線の場合には肋骨や肺血管影の重なり

や、肺門、縦隔、横隔膜によって死角になる部分も多く、その読影には名人芸的な要素が必要であった。そのため、誰が読影しても一定の精度が得られるようにするために、フィルムのデジタル化による診断支援システムや、前回の画像との経時的なサブトラクションシステムの研究も行われたが、画期的な精度向上には結びつかなかった<sup>3)</sup>。

一方、通常のフィルムの代わりにイメージングプレートを使用して撮影するCRシステムが開発され、これも肺癌検診に導入された。CRの場合同時に高圧撮影と低圧撮影を行うことも可能になる。低圧撮影では肋骨などの骨陰影が明瞭に描出されるので、2枚の画像で引き算を行うと肋骨を消し去った画像を得ることができ、これをエネルギーサブトラクションと呼んでいる<sup>2)</sup>。

エネルギーサブトラクションは実際の検診現場でも使用され、一定の成果を上げることができたが、画期的な精度向上には結びつかず、全国的な普及には至らなかった。

肺癌検診の効果の証明方法にはいくつかの方法があるが、最も正確な方法は無作為比較試験 (RCT) であるとされている。この方法により欧米ではいくつかの研究が行われているが、いずれも有効性を証明できなかった。中でも最も良くデザインされた研究がメイヨークリニックの研究で、1万人の喫煙男性を2群に分け、一方では年3回X線撮影と喀痰細胞診を6年間行い、他方では年1回のチェックを勧めるに留め比較したところ、肺癌の発見率は検診群の方が多かったが死亡数では差がみられなかった<sup>3)</sup>。

検診群に肺癌症例が多かった理由として、当該研究の担当者らは Over diagnosis と考えており、肺癌ではあるにしても生命予後を規定しないような癌を診断治療しているために患者数が多くなるが、実際に死亡原因となるような肺癌症例については予後を改善していないと結論している。しかし肺癌患者数自体に両群で差があったと考え、検診は有効であったとする見方や、非検診群も実際にはかなり検診を受けており、完全な意味での RCT になっていなかったとする意見や、有意差を検定するには参加者数が少なかったとする意見もあり、評価は一定しておらず、再度全米的に極めて大規模な RCT が進行中である。

本邦では前述のように既に結核検診が行われていたので、非受診群を設定しての RCT を行うことはできないために、次善の策として症例対照研究が数回にわたって行われた。この研究は、肺癌による死亡者を症

例とし、1名の症例に対し同性で年齢、喫煙歴、居住歴の似通った5名程度の健常者を選びこれを対照群とし、それぞれの集団での検診受診歴を遡って調査するもので、両群の検診受診歴が等しければ検診には効果がないことになり、対照群の方がより高率に受診していれば効果があることになる。この方法では RCT と異なり本人の意志で検診受診または非受診が決まるので、いわゆる self selection bias は除くことはできないが、lead time bias や length bias は取り除くことが可能とされ、信頼できる方法と考えられている。

最も初期に全国的に行った研究では、差がみられたが統計学的な有意差には至らなかった<sup>4)</sup>。その後神奈川県藤沢市、平塚市の個別検診では明らかな有意差が認められた<sup>5)</sup>。さらに宮城県、新潟県、群馬県、岡山県において集団検診での大規模な症例対照研究が行われた。いずれの県においても対照群において検診受診率は高く、群馬県を除いた3県では統計学的な有意差をもって検診の効果が証明された<sup>6)</sup>。但しこれらの3県は全県をあげて熱心に癌検診に取り組んでいる地域で、全国の全ての肺癌検診がこの3県と同様に有効であるかどうかは不明である。群馬県で有意差が証明できなかった理由としては、喀痰細胞診がほとんど行われていなかったことと、全県での調査ができず一部の地域のみになってしまったので、症例の数が少なく95%信頼区間の幅が広がってしまったためと考えられている。欧米では証明できず本邦で証明できた理由としては、時代的な変化による診断精度の相違などが考えられている。

## 2.4 低線量 CT による検診

このように現行の肺癌検診も定められた方法を遵守し慎重に行えば、肺癌による死亡減少効果があることは明らかになったが、他の臓器の検診に比べその程度は低く、より精度の高い検診方法が模索されていた。CTはその開発当初から、濃度分解能に優れ非常に淡い陰影も検出できることと、死角が少ないことから微小な結節を発見する能力に優れていることは知られていたが、処理能力や被曝量、撮影費用の高さなどから検診への応用は不可能と考えられていた。

しかし高速らせん CT 撮影 (ヘリカル撮影、スパイラル撮影) の技術が完成し、更に被曝量を下げても肺野の読影には支障がないことも明らかになり肺癌検診への応用が可能になった<sup>7,8)</sup>。当初は精検の第1段階として導入されスループットの検討などが行われ、ついで実際の1次検診への導入がはかられた。

1次検診として当初は対癌10ヵ年総合戦略の森山班を中心として、会員制の肺癌検診組織である「東京から肺がんをなくす会」(ALCA)での施設検診に1993年から導入された<sup>10)</sup>。ついで放射線医学総合研究所と結核予防会千葉県支部との共同研究でCT装置搭載の検診車が開発され、住民肺癌検診へのCTの導入が進められた<sup>11)</sup>。その後各地で人間ドック形式や、会員制の検診にCTは導入され、また自治体での検診においても長野県<sup>12)</sup>や愛媛県、大阪府でも導入され、日立製作所<sup>13)</sup>をはじめとして企業の職員およびその家族の検診にも低線量高速らせんCTの検診が導入されている。

日本でのCT検診の成功を受けて、欧米でも各地でCTによる検診が行われている。欧米の場合もともと肺癌検診が行われていなかったので、研究の要素が非常に強く、全て研究費でカバーして行われており、またいくつかのRCTも企画され実際に開始されている。

## 2.5 CT検診で発見された陰影の取り扱い

肺野末梢の肺癌の確定診断は、一般的にはX線透視下での気管支鏡での生検、あるいは、X線またはCTガイドでの経皮的な針生検によって行われている。しかし1cm前後の微小な陰影に対しては、X線透視で位置を確認するのは困難で気管支鏡検査では診断は不可能と考えられ、CT透視下気管支鏡検査も開発されたがまだ一般的ではない<sup>14)</sup>。

CTガイド針生検の診断能は比較的高いが、気胸の合併率が高く、極めて稀ではあるが、致死的な空気塞

栓も報告されており、また穿刺部位への癌の播種も時に認められる。このような微小な肺癌は適切に切除が行われれば100%に近い治療成績が見込まれるのであるから、術前の検査の合併症をできるだけ少なくしなくては、微小陰影の発見そのものが無意味などころか有害なものになってしまう。

従って、CTのみで指摘されるような陰影に対しては、気管支鏡や針生検での確定診断にこだわるよりも、高分解能CTによる所見の分析や嚴重な経過観察による経時的な変化の観察により、悪性が疑われる場合には積極的に開胸生検により診断と同時に治療も行うべきと考えている。

胸部X線写真で陰影を指摘できず検診での低線量らせんCTでのみ発見される陰影は、極めて淡い限局性の浸潤様陰影と微小な結節状の陰影(Solid type)に大別できる。淡い陰影については2mm前後での高分解能CT撮影を行うと、全てが淡い陰影からなり内部の血管が透見できる、いわゆるすりガラス状陰影(GGA)からなるpure GGA Typeと、GGAとその一部に充実性の濃度の高い部分を有するMixed Typeに分類されることが多い。

図5.2.1に示すようなPure GGA Typeの陰影は極軽微な肺炎、あるいは前癌状態と考えられている異型腺腫様過形成(AAH)、または野口分類のA Typeの腺癌のいずれかと考えられる。肺炎の場合通常2~3ヵ月で陰影が消失することが多いが、稀には6ヵ月程度かかる場合も認められる。消失しない場合はAAHまたは腺癌と考えられるが、この両者の鑑別は困難で、最

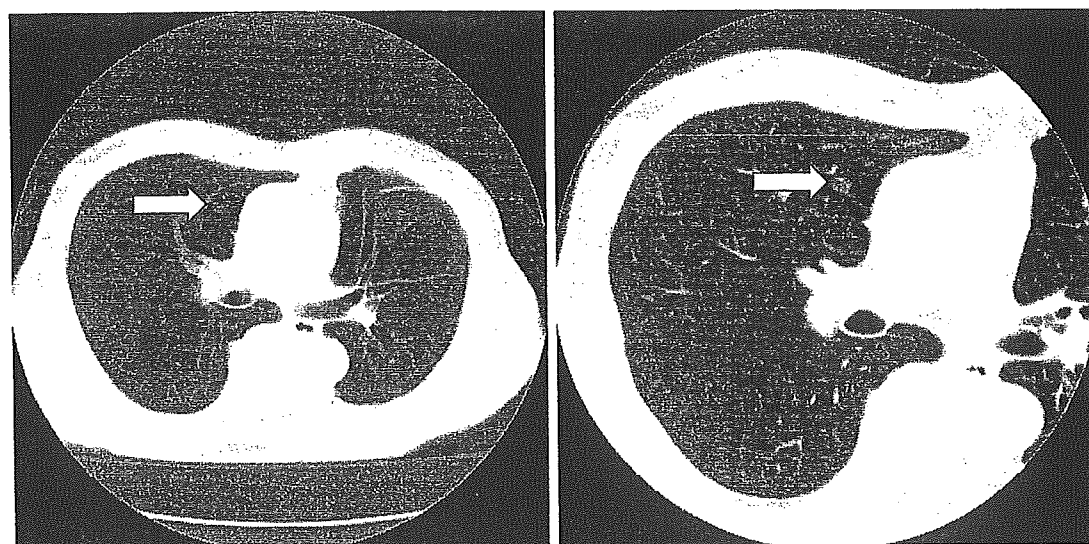


図5.2.1 Pure GGA Typeの陰影

左の検診CTの画面では右S3bの末梢に極めて淡い限局性の陰影を認める。右の高分解能CT画像では全体に均一な円形のすりガラス状陰影(GGA)を認めた。1年間の経過観察を行ったが増大なく、腺癌が否定できないため開胸生検を行った。11mmの野口分類A typeの腺癌であった。



近話題になっている PET でも陽性になることはほとんどなく、鑑別診断は困難とされている。経時的な変化が唯一の決め手になることもあるが、腺癌としても一般に発育は極めて緩徐で年単位での比較で増大がやっと証明されることも少なくない。野口らの報告やその後の追試でも 2cm 以下で切除が行われれば完治することがほぼ証明されているので、緊急に精査、治療を行う必要はなく、定期的な経過観察を確実に行うことが重要と考えられる。

図 5.2.2 に示す Mixed type の陰影は肺炎の治癒過程の場合もあるが、野口分類の B または C Type の腺癌の

可能性が極めて高い。野口の C Type は A type に比較し明らかに予後不良であるので、長期に経過観察を行うのは適切ではない。炎症の場合は短期間に縮小するので、2~3 ヶ月経過を見て縮小がなければ、開胸生検まで行って確定診断をつけるべきである。中心部の充実性の部分は病的には瘢痕であり、この瘢痕形成の強いタイプの腺癌では、見かけ上明らかな増大がなくても周囲の正常組織の引き込みが強くなる場合がある。全体的な大きさが不変でも、周囲の肺血管の関与が強くなったり、全体的な濃度が上昇したり、充実性の部分が増大した場合には悪性と考えて対処する必要

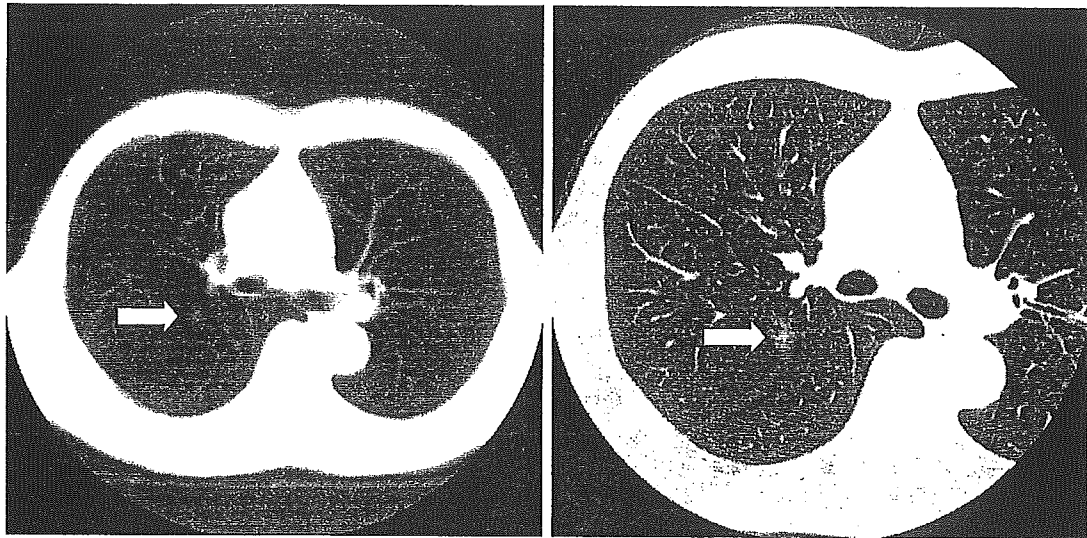


図 5.2.2 Mixed Type の陰影

右の検診画像では右上葉 S2a に淡い限局性の陰影を認める。左の高分解能 CT では、葉間に接して中心分に充実性の部分を有するすりガラス影を認める。極めて僅かな胸膜の陥入も認め開胸生検が行われた。15mm の野口 C Type の腺癌であった。

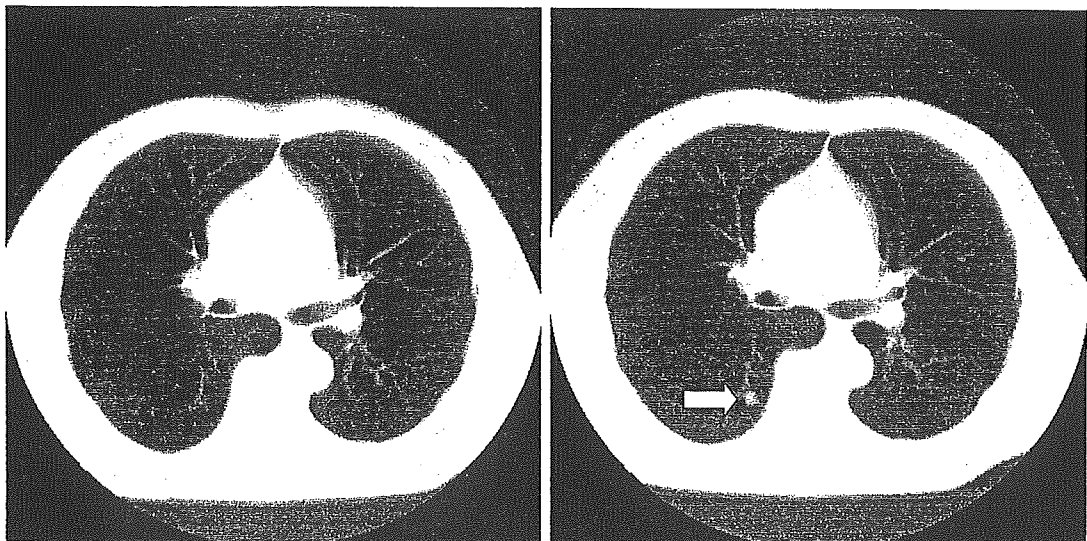


図 5.2.3 Solid Type の陰影

左の発見1年前の画像では全く異常を指摘できないが、1年後の右の画像では右 S6 に充実性の陰影を認める。CT ガイドでの気管支鏡検査で扁平上皮癌が証明され、右 S6 の区域切除が行われた。10mm の T1N0M0 扁平上皮癌であった。

がある。

図 5.2.3 に示す Solid Type の陰影の大半は炎症性の肉芽腫などの良性の結節であるが、肺癌の場合には末梢発生の扁平上皮癌、小細胞癌、低分化腺癌など予後不良の症例が多い。確定診断が困難な場合には 1～2 ヶ月毎の嚴重な経過観察を行い、多少とも増大傾向があれば開胸生検を行うべきと考える。また経年的な検診により、新たに出現したこのような充実性の陰影を認めた場合、特に重喫煙者であれば末梢発生の高悪性度の腫瘍の可能性が高いので、術前の確定診断にこだわることなく開胸生検にて確認すべきである。一方このような充実性の癌の場合は PET が陽性になる率が高いので、迷った場合には参考にすべきと考える。

## 2.6 肺癌 CT 検診の今後

微小肺癌を確実に発見し、切除することにより肺癌の治療成績は確実に向上すると考えられているが、そのためには CT 検診の全国的な普及が不可欠である。精度の高い CT 検診を全国的に普及するためには解決すべきいくつかの問題が存在する。

第 1 には全国的な調査研究の組織の存在であり、第 2 にはその効果の証明、第 3 にはより精度の高い検診システムの提供と考えられる。

全国的な調査研究組織としては、1994 に放射線医学総合研究所の館野らが中心になって設立した「胸部 CT 検診研究会」があり、年 1 回の学術総会、およびセミナーを開催し学術雑誌を年 3 号発行している。また同会の精度管理委員会（委員長：中山富雄）では毎年全国調査を行っており、2002 年には 17 施設からの報告があり、受診数は 35,677 件で、発見肺癌数は 120 例（10 万人対 336.4）、手術例の 75.8% は病期 I であったと報告されている。

個々の施設からも多くの学会誌などに報告されているが、一般的に初回例では肺癌の発見率は 10 万対 500 人前後になることも少なくなく、また病期 I 期の占める率も 80% 前後の施設が多い。経年受診の場合は、発見率は低下するが病期 I 期の率はさらに上昇することが期待される。長期の生存率を出せる施設は少ないが、ALCA のデータでは 5 年生存率は 80% 近い値になっている<sup>14)</sup>。

CT 検診の効果の証明には、肺癌発見率の向上や、発見肺癌中の早期例の増加、発見肺癌の予後の向上などが挙げられるが、最も確かな方法は検診受診による肺癌死亡の減少と考えられている。

前述のように通常の間接写真と喀痰細胞診での有効

性については症例対照研究により証明されたが、これはかなりの率でその検診が普及していないと使うことができない。従って欧米では RCT による研究が進められている。本邦でも RCT の実施は検討されたが予算的な面から不可能とされ、その他の方法で現在 3 つの研究グループでの研究が進行している<sup>15-17)</sup>。

一方、CT 検診を行う場合には画像の枚数が多いことにより読影医の負担が増すことが指摘されており、診断支援システム (CAD) の導入が不可欠と考えられている<sup>18)</sup>。特に最近の CT 装置の進歩は著しく、検診にもマルチスライス CT が導入され<sup>19)</sup>、全肺を 2mm 幅程度で 1 回の息止めの間に撮影することも可能になってきており、1 枚ごとにフィルムにして読影することは不可能になりつつある。また最近 PET の普及も急速に進んでいる。PET と CT を組み合わせた装置の開発も進められており、病巣の発見だけでなく質的な診断までも含めた総合的な診断が一度に可能になることも考えられる。

## 2.7 まとめ

末梢発生肺癌の治療成績向上のためには、より早期での発見例を増やすことが必要である。このタイプの肺癌は早期には自覚症状が出ないために検診の画像診断での発見が必要である、検診方法は 100mm の間接フィルムが一般的で、その効果も本邦の症例対照研究で証明されている。

しかしその発見効果は他の臓器の検診より不良で、その精度向上のために CT の導入が進められている。CT の導入により、通常の間接フィルムの数倍の頻度で肺癌は発見でき、その病期も 80% 前後は I 期で、5 年生存率も 80% と良好である。今後は発見された病変の取り扱い方法の標準化、より客観的な有効性の証明、CT および周辺機器の進歩に対応した診断方法の確立などの問題の解決が必要と考えられている。

## 文献

- 1) 日本肺癌学会集団検診委員会：肺癌集団検診の手びき、臨床・病理 肺癌取り扱い規約改訂第 5 版、金原出版、東京、p 160-177, 1999
- 2) 金子昌弘、江口研二、池田茂人、ほか：新技術を応用した肺癌の早期発見。Medicina 28: 434-438, 1991
- 3) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al: Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med 28: 746-750, 1986
- 4) Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al: A case-control

- study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer* **50**: 230-237, 1992
- 5) Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al: Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kangawa, Japan. *Lung Cancer* **25**: 77-85, 1999
  - 6) Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: for case-control studies in Japan. *Lung Cancer* **41**: 29-36, 2003
  - 7) Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, et al: Feasibility study of helical-volume CT for detection of peripheral lung nodules (abstr). *Radiology* **185**: 353, 1992
  - 8) Mori K, Sasagawa M, Moriyama N, et al: Detection of nodular lesions in lung using helical CT: comparison of fast couch speed technique with conventional CT. *Jpn J Clin Oncol* **24**: 252-257, 1994
  - 9) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al: Peripheral Lung Cancer: Screening and Detection with Low-Dose Spiral CT versus Radiography. *Radiology* **201**: 798-802, 1996
  - 10) 長尾啓一、潤間隆宏、鈴木公典、ほか: CT 肺癌検診の現状 — らせん CT 検診車による肺癌検診集団検診の現状。日胸 **58**: S101-106, 1999
  - 11) Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* **351**: 1242-1245, 1998
  - 12) Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT. *CHEST* **122**: 15-20, 2002
  - 13) 小林寿光、金子昌弘: X線透視下に位置の確認できない末梢肺病変に対する Computed Tomography ガイド下気管支鏡検査。気管支学 **19**: 4-8, 1997
  - 14) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol* **20**: 911-920, 2002
  - 15) 鈴木隆一郎: 肺癌 CT 検診の有効性評価研究班について。胸部 CT 検診 **9**: 238-241, 2002
  - 16) 土屋了介: CT による新たな肺がん罹患率・高危険度群の解明に関する研究。胸部 CT 検診 **9**: 234-237, 2002
  - 17) 金子昌弘: 特別報告 — 低線量 CT による肺がん検診の有用性に関する研究。胸部 CT 検診 **9**: 231-233, 2002
  - 18) 仁木 登: CT 肺癌検診の現状 — ヘリカル CT 像を用いた肺がん診断支援システム。日胸 **58**: S123-S128, 1999
  - 19) 町田 優、瀬尾弘司、河合 寛、ほか: Multidetector-row CT を用いた肺癌一次検診の試み。胸部 CT 検診 **8**: 124-127, 2001
- (金子昌弘)



編著

松江寛人  
廣田映五

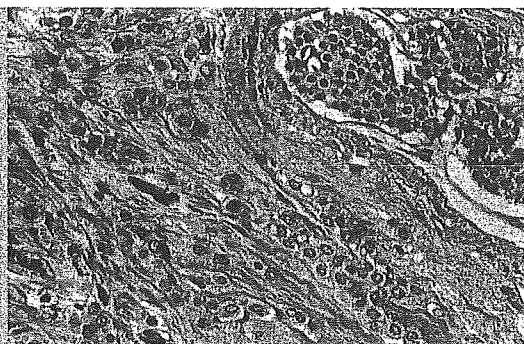
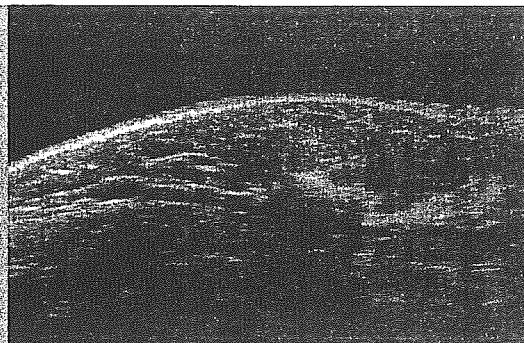
執筆

松江寛人  
廣田映五  
村松幸男  
宮川國久  
田仲 隆  
岩下淨明

# 乳腺画像

X線・超音波と病理

# 診断法



# Ⅲ. X線診断の基礎と要点

## 1. 正常乳房のX線像

乳房は皮膚、脂肪組織、乳腺組織、結合組織、リンパ組織、血管、神経などのさまざまな組織より構成されているが、X線マンモグラフィによってそれらの組織をかなりの程度まで鑑別することができる。乳房X線像では乳房内の各種組織はX線吸収性の高低により白黒の濃淡として描出されるので、陰影の形態や濃淡から組織を推定することができる。乳腺組織は、X線吸収性が高いためX線像では高濃度陰影として白く描出され、脂肪組織はX線透過性が高いため乳腺組織よりも低濃度陰影として黒く描出される。このため、乳房X線像では乳腺組織や脂肪組織を同定することは極めて容易である。また、脂肪組織は皮下に豊富に分布し、乳腺組織は皮下の脂肪組織より深部に存在し、淡いスリガラス状や小結節・顆粒状陰影を呈することからも識別される。乳管そのものは通常の撮影法では描出されない。しかし、乳管の拡張が顕著な場合や嚢状の変化を呈している場合は密な結節状や索状影として描出される。

乳房を支持する役割を果たす結合組織は、乳腺組織と同様にX線吸収性が高いため高濃度陰影として描出される。このため、実際には乳腺組織の陰影と結合組織の陰影を濃度だけで区別することが困難なことがある。しかし、結合組織は線維が多いので線状、索状に描出される。特に乳腺組織から皮下の結合組織に移行するCooper靭帯は特徴的なテント状陰影を呈するので同定は容易である。

乳房X線像で描出される血管は主に皮下の静脈である。高齢化とともに脂肪組織が増え、蛇行して走行するヒモ状の陰影として描出される。また、石灰化するとさらに明瞭な管腔像となる。

皮膚は乳房の辺縁陰影として通常1mm前後の幅を有する弧状陰影として描出され、乳輪部の皮膚陰影は正常でも他の部位よりも幅が厚く描出される。さらに、炎症が皮膚に及ぶ場合や炎症性乳癌の場合には皮膚の肥厚は著しくなる。

乳房に分布する神経は描出されない。そのほか、乳腺組織下に存在する胸筋は高濃度陰影として描出される。

乳房の腫瘍性病変は脂肪成分に富む腫瘤を除きいずれも高濃度陰影を呈するので、その診断にあたっては乳腺陰影と鑑別することが大変重要である。一般に、加齢により乳腺が高度に退縮し脂肪化した乳房では腫瘤陰影は明瞭に描出されるので、診断は極めて容易である。しかし、20歳前後の若年者や妊娠期・授乳期で乳腺の発達著しい場合には、乳腺は密な高濃度陰影すなわちdense breastを呈するので、腫瘤陰影の診断は極めて困難となる。

このようにX線マンモグラフィによる乳腺疾患の診断は、乳腺の発達度もしくは退縮度に強く影響されるので、まず乳房のX線解剖を熟知し、いろいろな撮影

表 1—乳腺腫瘍の X 線診断基準

	形状 shape	辺縁～周囲 border, surrounding	内部 internal	石灰化巣 calcification	皮膚 skin
良 性 benign	整 regular 円 round 楕 円 oval 分 葉 lobulated	平 滑 smooth	中濃度 iso 均 一 homogeneous	単 発 single 粗 大 coarse 多発円形 multiple round	不 変 non change
悪 性 malignant	不 整 irregular 星芒状 starlike 岩石状 stonelike 蟹 状 crablike	不 整 irregular 凹 凸 uneven, ragged ボケ像 obscure 放射状突起 spicula 棘状突起 tentacle	高濃度 high 不均一 non homogeneous	多 発 numerous 大 小 variable 星芒状 starlike 線 状 linear	肥 厚 thickening 陥 凹 retraction 乳頭陥凹 nipple retraction

法によって描出された乳腺陰影と病巣部の陰影を鑑別することが重要である。

## 2. 乳腺腫瘍の X 線診断

乳腺腫瘍はさまざまな異常陰影として描出されるが、その主な所見は全体の形状、辺縁と周囲の性状、内部の変化、石灰化像、皮膚の変化である。X 線では腫瘍の形態や辺縁の変化を明瞭に描出することができる。それに反して内部に関してはそれぞれの変化に応じた X 線吸収の差が少ないために、超音波ほどの情報が得られない。しかし、腫瘍内の微細な石灰化巣を鮮明に描出するのは X 線の特徴である。形状や辺縁の所見が診断に重要となるが、実際にはすべての所見を総合して良・悪性の鑑別診断をする(表 1, 図 1)。

### A. 形 状

腫瘍はさまざまな形態を呈する。一般的には良性の腫瘍は圧排性に発育するので、円形や楕円形などの整った形を示すが、発育の仕方によっては類円形や分葉形となる。一方、悪性の腫瘍は不整な形を呈する。乳癌の多くは破壊浸潤性に増殖するが、組織によっては圧排性に発育するものもあり、また二次的変化を伴うので、それらが混在して表現の難しいさまざまな不整な形(蟹状、岩石状、星芒状、花弁状など)となる。

著しく不整な形の乳癌は容易に診断することができるが、類円形を呈する髓様癌や粘液癌や、花弁のような分葉形を呈する葉状腫瘍は良・悪性の鑑別が困難となることがある。





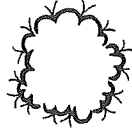


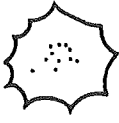

	良 性	悪 性
1. 腫瘍の形態	 (類円形)  (分葉状)	 (spiculated)  (tentacle)  (spiculated and ragged)  (ragged)
2. 腫瘍の辺縁の性状	平 滑	不 整
3. 腫瘍陰影の濃淡	均 一	不均一
4. 随伴する石灰化像の形状	 粗 大	 微 細 

図 1 — 腫瘍性病変の鑑別診断

## B. 辺 縁 像

辺縁像は腫瘍の最も外側の所見で、腫瘍の発育と関係している。良性腫瘍は圧排性に発育し、周囲の正常組織と明瞭に境される。また、腫瘍によっては皮膜を形成するので辺縁は平滑となる。悪性腫瘍は周囲の乳腺組織や間質に浸潤して増殖するので、辺縁は不規則、不整となり、また、周囲乳腺との境界が不明瞭になることもある。

凹凸不整像：浸潤性に増殖した結果、悪性腫瘍の辺縁は凹凸不整となる。多くの乳癌にみられる所見である。大きな乳癌や浸潤の著しい乳癌では鋸歯状を呈するものもあり、逆に小さな乳癌や浸潤の少ないものでは微小凹凸不整の辺縁像を呈することもある。

ボケ像：辺縁の輪郭が不明瞭でボケている所見のことをいい、やはり癌の浸潤を意味するが、特に辺縁の浸潤性変化が少ない場合にみられる。しかし、良性腫瘍でも周囲の乳腺組織が密に存在するとボケ像がみられることがあるので乳癌の所見と区別が必要となる。この場合の鑑別診断には圧迫スポット撮影が有効で、平滑な辺縁が描出されれば良性である。

突起：腫瘍の辺縁から周辺に突起する所見のことで、スピキュラという。突起は間質に浸潤するときに形成される線維性変化で、腫瘍内部から辺縁の外方に連続して伸びている。短い突起や周辺に放射状に突起するものがあり、長いものでは棘状に突起するものもある。これらは乳癌特有の所見で、硬癌の組織が存在する乳癌では必ず認められる。乳癌の50%以上にみられるので乳癌診断の決め手になる重要な所見である。また、浸潤性小葉癌にも認められることがある。

## C. 内部像

乳腺腫瘍は低電圧のX線に対して高吸収で、正常乳腺とほとんど差のない高濃度の像となる。そのため乳腺が密に存在する場合、その中に存在する腫瘍を描出することが困難なことがある。また、各種の腫瘍にはX線吸収値にあまり差がないので、診断するにあたって内部の情報は期待できない。しかし、一般的に良性腫瘍のほうが濃度は低く均一で、悪性は濃度が高く不均一である。強い圧迫撮影で、周囲の乳腺組織より病変の濃度が低くなるのは嚢胞、あまり変化のないのは線維腺腫、濃度が高く鮮明になるのは乳癌である。

## D. 石灰化像

X線マンモグラフィの石灰化像は乳腺疾患を診断するうえで極めて重要な所見である。実際に石灰化は乳癌をはじめ良性の病変である線維腺腫、乳腺症、嚢胞などにも随伴するので、鑑別診断するのに役に立つ。石灰化像による良・悪性の鑑別診断は、腫瘤像の有無、石灰化像の分布と配列、個々の石灰化像の大きさや形状などの所見を総合的に判定して行われる。

乳癌の石灰化像は、非常に微小で大小不同があり(100～500ミクロン)、かつ密集する傾向が認められ、乳管内進展の乳癌では乳頭の方向に線状に配列している。形はさまざまで奇異な形状のものが多く、また辺縁はギザギザしている。これらの石灰化像は乳癌特有のものであり、病理学的には癌巣内の乳管や間質の壊死物質に石灰沈着したものである。乳癌の診断にとって重要な所見であり、診断の指標になっている。したがって、触知しない乳癌のほとんどはX線マンモグラフィの石灰化像によって発見されているのである。

良性病変の石灰化像は、主に線維腺腫、乳腺症、乳頭腫にみられるが、いずれも乳癌の石灰化像とは異なる所見である。

線維腺腫の石灰像は極めて大きく、不整な形状を呈するので乳癌の石灰化像と区別するのに何ら問題はないが、しばしば良・悪性の鑑別に窮するのは乳腺症状に伴う石灰化像である。異型性終末乳管増生、閉塞腺症を示す乳腺症や異型性乳頭腫では、ときに石灰化像を随伴することがある。これらの石灰化像が微小なのは乳癌の石灰化像と同じであるが、乳癌より大きく、均等な大きさで均一な円形のものも多く、散在性に認められる(切除標本の石灰化巣のX線像の項を参照)。

しかし実際には、形状や分布などが乳癌の石灰化像に類似するボーダーラインの症例があり、良・悪性の鑑別が困難なことがある。その場合には生検による診断が必要となる。

## 3. 乳管造影所見

乳管は通常のマンモグラフィでは描出されないもので、異常な乳頭分泌があっても診断ができないことがある。そこで乳頭の異常分泌の診断には普通細胞診が行われる。しかし、細胞診の癌正診率は63.1%と決して高くないので、確定診断のためにしばしば生検を施行される。この場合、異常分泌の原因と考えられる乳管

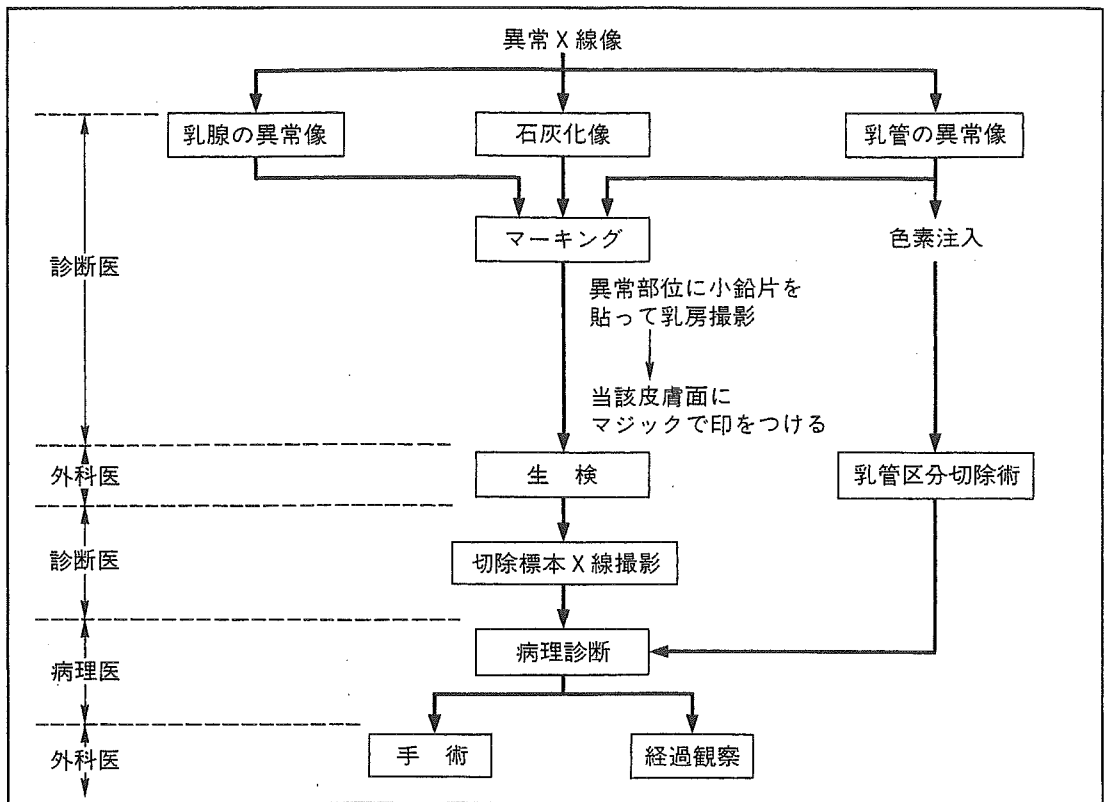


図2—触知不能癌の診断

内の腫瘍を同定する必要がある、それには乳管造影検査は大変役に立つ検査法である。

乳管内に認められる陰影欠損像は乳管内腫瘍すなわち乳頭腫の存在を示唆する所見である。分岐した数本の乳管の断裂像と断裂乳管の末梢に再造影像が認められる場合は乳癌が疑われる。また、乳管の断裂部に微細な悪性石灰化像が認められる場合には癌と診断することができる(乳管造影による診断の項を参照)。

#### 4. 触知不能癌診断

触診では異常がなく、X線マンモグラフィや超音波などの画像診断法で初めて診断される乳癌を臨床的に触知不能癌という。一般に、マンモグラフィでは触知不能癌は微細石灰化像や異常な乳腺像、乳管造影による乳管断裂像、乳管内腫瘍像などから診断される。なかでも、悪性石灰化像は触知不能癌を発見するうえで極めて重要な所見である。

触知不能癌の診断には診断医、外科医、病理医の協力のもとに図2に示すごとき手順を踏んで行われる。悪性が疑われる石灰化像がマンモグラフィで発見されたら、診断医は異常部位に小鉛片を貼って乳房撮影し、石灰化巣が存在する当該皮膚面にマジックインキで印をつけ、生検の部位と範囲を決定する。外科医はそれに基づいて生検し、診断医は生検材料に対して軟X線撮影を行い、石灰化巣の有無を確認する。石灰化巣が確認されれば病理医はそれを5mm幅で細片にし、診断医はさらに軟X線撮影を行って石灰化巣が含まれる切片およびその位置を確



表2—ステレオガイド下マンモトーム生検とその手順

ステレオガイド下マンモトーム生検は、ステレオ撮影した乳房X線像から石灰化病変の座標を同定し、それをガイドとしてターゲットを確実に生検する方法である。

手順：

- ① まず初めに術前の乳房X線像を観察して目的の石灰化病変が圧迫板のウィンドウ (5×5 cm) に入るように乳房を固定する。
- ② 正面像をステレオ撮影し、石灰化病変のターゲットを行い、その座標を同定する。
- ③ 表面および深部の局所麻酔後、メスで皮膚に小切開を加える。
- ④ 座標をガイドとして病変の近傍まで手で生検用のプローブを進める。
- ⑤ 再度のステレオ撮影を行い、ターゲット病変に対するプローブの方向を確認する。
- ⑥ プローブを刺入して最終目標の座標まで進める。
- ⑦ 再度のステレオ撮影を行い、病変とプローブ開口部の位置関係を確認して生検を行う。その際に開口部の方向を変えて複数の検体を採取する。
- ⑧ 検体の撮影を行い、石灰化病変が採取されているか否かを確認する。
- ⑨ 単純にプローブを抜去するか、プローブの開口部からマーカーを病変部に留置してから抜去する。
- ⑩ プローブの刺入部を圧迫止血する。

認する。病理医は石灰化巣が存在する切片を中心に癌巣の有無を組織学的に検索する。このような手順を踏んで初めて触知不能癌の診断が可能となる。腫瘤陰影を伴わず、微細石灰化像のみの所見によって診断される触知不能癌には、組織学的に予後良好な非浸潤癌や早期の小浸潤癌が多く含まれるのでその診断的意義は極めて高い。

しかし、新たに開発された生検用装置を備えた X 線マンモグラフィ装置を使用している施設では、前記の方法は必要ではなくステレオガイド下マンモトーム生検を行う (表 2)。

乳管内腫瘍の同定も同様に触診では不可能である。乳管内腫瘍の診断は乳管造影によって行われるが、乳管内腫瘍を確実に切除するには乳管内に色素を注入するとよい。この処置により外科医は乳管内の色素を目印に腫瘍が存在する乳管を系統的に切除できるからである。乳管造影によって初めて診断される乳癌には微細石灰化像によって診断される乳癌と同様に早期の非浸潤癌が含まれることが多いので、乳頭分泌のある症例に対する乳管造影検査は重要である。

## 5. マンモグラム判定のためのカテゴリー分類について

日本医学放射線学会と日本放射線技術学会によって編纂された「マンモグラフィガイドライン」では、マンモグラム読影に際して、その判定にカテゴリー分類を用いることを推奨している

マンモグラムは悪性の可能性を考慮して表 3 のカテゴリーに分類する。

カテゴリー 3 以上は要精査とする。

MOOK 2004-2005

# 肺癌の臨床

【監修】

- 加藤 治文 東京医科大学外科学第一  
西條 長宏 国立がんセンター東病院  
福岡 正博 近畿大学医学部腫瘍内科学  
小林 紘一 慶應義塾大学医学部呼吸器外科学  
海老原善郎 前東京医科大学病理学第二  
井内 康輝 広島大学医歯薬学総合研究科病理学  
早川 和重 北里大学医学部放射線科学

*Epidemiology*

*Detection*

*Diagnosis*

*Treatments*

Clinics of Lung

□ 疫学

□ 発見

□ 診断

■ 治療

生物学・分子標的治療

# 分子マーカー EGFR 遺伝子変異の発見の衝撃

## はじめに

肺がんや分子標的治療の研究者にとって、2004年の最大の話題はなんといっても肺がんのEGFR遺伝子 (Epidermal Growth Factor Receptor; 上皮成長因子受容体) の突然変異とゲフィチニブ (Iressa<sup>®</sup>) 感受性の関連であった。本稿では今最もホットな肺がんの分子マーカーであるEGFR遺伝子変異について、現時点での知見を整理し、臨床応用への問題点などを考察したい。

### ①…EGFR 遺伝子

上皮成長因子 (EGF) は1960年にマウス顎下腺抽出中のマウスの眼裂と歯牙の発生を促進する活性として発見され1972年に構造が決定された。1980年になり抗体を用いてEGFRが精製され、そのトリプシン消化ペプチド断片についてアミノ酸配列が決定された。この結果これらの断片のいくつかは東京大学の山本雅らが解読していたトリ赤芽球症ウイルスの癌遺伝子 v-erbB の遺伝子配列と一致していることが明らかとなった。すなわち、v-erbB はEGFRのアミノ側とカルボキシル側の細胞外ドメインが欠損したものであり、EGFの結合なしにチロシンキナーゼ (TK) 活性が発現していると考えられている。ちなみに肺がんで高率に認められるエクソン19の欠失やL858Rなどのような変異はv-erbBにはない。

リガンドであるEGF, TGF $\alpha$ , Epregrulin,  $\beta$ cellulin, HB-EGF, amphiregulinなどがEGFRの細胞外ドメインに結合すると、EGFRとホモダイマーを形成したり、同じファミリーに属する、erbB2/HER2, erbB3/HER3, erbB4/HER4とヘテロダイマーを形成する。しかし、EGFRのホモダイマーはあまり細胞分裂促進活性は強くなく、erbB2とのヘテロダイマーの活性が高い。すると、細胞内ドメインのTKはお互いのチロシン残基をリン酸化して活性化される。その結果、シグナルは主に、RAS-MAPK経路、PI3K-AKT経路、STAT経路などに伝えられ、がん細胞の増殖、アポトーシスの回避、血管新生、転移などに寄与すると考えられている<sup>1,2)</sup>。リガンドとerbBダイマー、さらに下流経路の組み合わせはかなりの数におよびこのネットワークがどのように使われるかは複雑なものである<sup>2)</sup>。EGFRの過剰発現は種々の腫瘍で高頻度に認められ、肺がんを初めとする腫瘍の治療における分子標的として注目された。

### ②…EGFR 特異的チロシンキナーゼ阻害剤

ゲフィチニブ (Iressa<sup>®</sup>) やエルロチニブ (Tarceva<sup>®</sup>) はEGFR特異的TK阻害剤であり、EGFR自己リン酸化部位でのATPの結合を競合的に阻害する<sup>3)</sup>。臨床的には化学療法等の濃厚な前治療歴があっても、投与開始後1カ月以内にドラマチックな臨床所見や画像の改善が得られる症例がある一方、全く反応しない症例やさらには有害事象として致命的な急性肺障害を起こす症例がある。したがって、どの症例に投与すべきか、感受性の予測因子が強く求められ、世界中で多くの研究が行われたが、当初最も期待された

表 1 EGFR 遺伝子突然変異と臨床病理学的因子との関連のまとめ

Study	Total Mutation (No.)	Mutation (%)	Ethnicity (No.)	Mutation (%)	Gender (No.)	Mutation (%)	Smoking (No.)	Mutation (%)	Histology (No.)	Mutation (%)
Paez	119	16(13)	Japanese (58)	15(26)	Male (74)	7(9)	NA	NA	Adeno. (70)	15(21)
			Non-Japanese (61)	1(2)	Female (45)	9(20)			Others (49)	1(2)
Lynch	25	2(8)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Adeno. (22)	2(9)
Pao	96	11(11)	Japanese (0)	0	NA	NA	NS(15)	7(47)	Adeno. (72)	11(15)
			Non-Japanese (96)	11(11)					S(81)	4(5)
Kosaka	277	111(40)	Japanese (277)	111(40)	Male (159)	41(26)	NS(115)	76(66)	Adeno. (224)	110(49)
			Non-Japanese (0)	0	Female (118)	70(59)			S(162)	34(21)
Total	517	140(27)	Japanese (335)	126(38)	Male (233)	48(21)	NS(130)	83(64)	Adeno. (388)	138(36)
			Non-Japanese (157)	12(8)	Female (163)	79(48)			S(243)	38(16)

Abbreviations: NA=not available; NS=never-smoker; S=smoker; Adeno.=adenocarcinoma

EGFR 発現量と奏効の関連は否定された<sup>4)</sup>。最近では遺伝子発現プロファイリングを用いた解析も行われた。しかしながら、日本人、女性、非喫煙者、腺癌といった患者群に奏効例が多いという臨床的観察<sup>5,6)</sup>を超える発見には至っていなかった。

2004年4月の終わりに、ボストンの2つのグループはそれぞれ *New Engl J Med* 誌<sup>7)</sup>と *Science* 誌<sup>8)</sup>に肺がんの症例の一部に EGFR 遺伝子変異が存在し、このような症例は EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の感受性が高いことを報告し大きな注目を引いた。その後、9月のはじめには *Proc Natl Acad Sci* 誌にニューヨークのグループからの発表が続いた<sup>9)</sup>。われわれも5月の初めから解析を開始し、7月にはおよそ300例の解析を終了した<sup>10,11)</sup>。

### ③…EGFR 遺伝子変異と臨床的因子との関連

表1にこれら4つの研究における EGFR 遺伝子変異頻度を人種、性別、喫煙歴、組織型別に示した。表に示すとおり、日本人 (38%)、非日本人 (8%)、男性 (21%)、女性 (48%)、非喫煙者 (64%)、喫煙者 (16%)、腺癌 (36%)、非腺癌 (2%) で、日本人非喫煙者の女性腺癌患者に高頻度であり、これはゲフィチニブの感受性が高いポピュレーションとよく一致する。ところで、今あげた4つの特質はお互いに強く関係しているため、どの因子が最も EGFR 変異に関連しているのかは不明である。このため、われわれは logistic regression model を用いた多変量解析を行ったが、腺癌、女性、非喫煙では腺癌と非喫煙が独立で性差は有意でないという興味深い結果を得た<sup>10)</sup>。このことは、もし非喫煙者に限るとわれわれの集団での EGFR 変異は男性で 16/17 (94%)、女性で 60/98 (61%) と男性の方がむしろ変異が高いということを反映している。

また、米国人と日本人の頻度差はまず Paez らの報告で注目を引いたが、このことにも喫煙が大きく関係していると考えている。すなわち、われわれの症例では男性の非喫煙者は 10%、女性は 83% であるのに対し、たとえば Koblinsky によると、米国での肺がん患者における非喫煙者の割合は男性で 6%、女性で 15% で<sup>12)</sup>特に女性での差が顕著であり、これが EGFR 遺伝子変異に強く関わっている可能性がある。これま

表 2 肺がんにおける EGFR 変異の部位とその頻度

Exon	Mutation class	Mutation	Amino acid sequence	1vnc <sup>1</sup>	Japan <sup>2</sup>	US <sup>3</sup>	Pr <sup>4</sup>	Krisina <sup>5</sup>	Total	
		Vnid type	8 9 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2 3							
	point mutation	E709H+G719C G719C G719S G719A	K H T E F F K K I K V L C S G A F K E T E F F K K I K V L C S G A F K E T E F F K K I K V L C S G A F K E T E F F K K I K V L A S S G A F	1	1	1		1	4	
		Vnid type	9 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2							
	inDeletion	a) isomole deletion	delE746-A750 delL747-752 delL747-752 delS752-759	K I P V A I K E - - - - T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - * P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T - - - - - - - L D E A Y V M A S V D N P	2 1 2	10		6 1	25 3 2	43 4 2
		b) deletion + point mutation	delL747-A750, T751P delL747-752, P753S delL747-P753, E746V	K I P V A I K E - - - - P S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - - O K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - - - - P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P			1		1 1	2
		c) deletion + insertion	delE746-T751, insE delE746-A750, insRP delE746-T751, insVA delE746-752, insA delL747-751, insD delL747-752, insDH delL747-A750, insP delL747-P753, insS delA750-759, insS	K I P V A I K E - - - - I S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - V A S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - A P P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - O S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - O H P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - P T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E - - - - S K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E - - - - - S L D E A Y V M A S V D N P				1	1 1 1 1 1 1 1 10 1	1 1 1 1 1 1 4 12 1
		ininsertion	I744insKIPVAL D751insEAFQ A757insTLA V759insASV D760GinsY S768i+V769i	K I P V A I I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A S V D N P K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A I D N P					1 1 1 1 1	1 1 1 1
		inpoint mutation	S768i+V769i	K I P V A I K E L R E A T S P K A N K E I L D E A Y V M A I D N P					1	
		Vnid type	4 5 6 7 8 9 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1 2							
	inpoint mutation at codon 858	L858R L858R+S768I L858R+R776C L858R+T790M	V H R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G R A K L L G A E E K E T H A E E V H R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G R A K L L G A E E K E T H A E E V H R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G R A K L L G A E E K E T H A E E V H R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G R A K L L G A E E K E T H A E E	3	3	2	13	46	67	
		in rare point mutations	H805L L861Q	V L R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G L A K L L G A E E K E T H A E E V H R D L A A R N V L V K T P O H V K I T D F G L A K L L G A E E K E T H A E E	1			1	1	2
					11	15	7	24	111	168

数字は置換されたアミノ酸を示す。四角で囲まれたアミノ酸は挿入されたもの。

で記載された肺がんにおける遺伝子変化は *K-ras* 遺伝子変異<sup>13)</sup>, *p53* 遺伝子変異<sup>14)</sup>, 染色体3番の LOH<sup>15)</sup>のどれをとっても喫煙者に高頻度で、したがって肺がんは分子生物学的にも色濃く喫煙の悪影響を示していた。*EGFR* 遺伝子変異は初めて発見された、非喫煙者に高頻度な遺伝子異常であり、増加傾向にある女性非喫煙者肺がんの病因にせまるものとしての意義は大きい。台湾では女性非喫煙者の肺がんの原因としてパピローマウイルスの感染<sup>16)</sup>や中華料理の調理油の蒸気<sup>17)</sup>などが注目されているが、これらと *EGFR* 遺伝子変異の関連は興味深い点である。いずれにしろ、*EGFR* 遺伝子変異を起こす原因が解明されれば、それはそのまま有効な肺がん予防策に結びつくことを意味する。

その他われわれの224例の腺癌においてその他の臨床的因子との関連を検討してみると、年齢やステージとは関連がなかったが、高中分化の腫瘍は低分化のものより変異の頻度が高かった。また、臨床経過中ゲフィチニブを投与された症例を除いて、予後への関与をみてみたが、統計学的な有意差は認められなかった<sup>10)</sup>。

### ④…EGFR 遺伝子変異の種類

表2にこれらの4つの研究で発見された168の *EGFR* 遺伝子変異の部位と種類を示す。変異は大きくエクソン18の点突然変異、エクソン19の欠失変異、エクソン20の挿入変異、エクソン21の点突然変異の4種に大別できる。

この中で特に頻度が高いものはエクソン19のコードン746~750を中心とする部位の欠失変異(82例, 49%)と、エクソン21のコードン858においてTからGへのtransversionが起こった結果、ロイシンからアルギニンに変化する(L858R)点突然変異(71例, 42%)で、この2つで90%以上を占める(図1)。図2にこれらの突然変異のクロマトグラムを示す。この他にまれな点突然変異が少数認められ、いくつかの複数の変異を認める症例が存在するが、多くはL858Rと合併することが多く、興味深いことは先にあげた4種類は決して重複することがないということである。

エクソン18の変異はコードン719に比較的多発するが(7例, 4%)、塩基変化のパターンは一定ではなく、変異の結果としてシステイン、セリン、アラニンに変わるものがある。エクソン19の変異はコードン746~750を中心としており、欠失に点突然変異を伴うものや、挿入変異を伴うものなど、表2には17種類あ



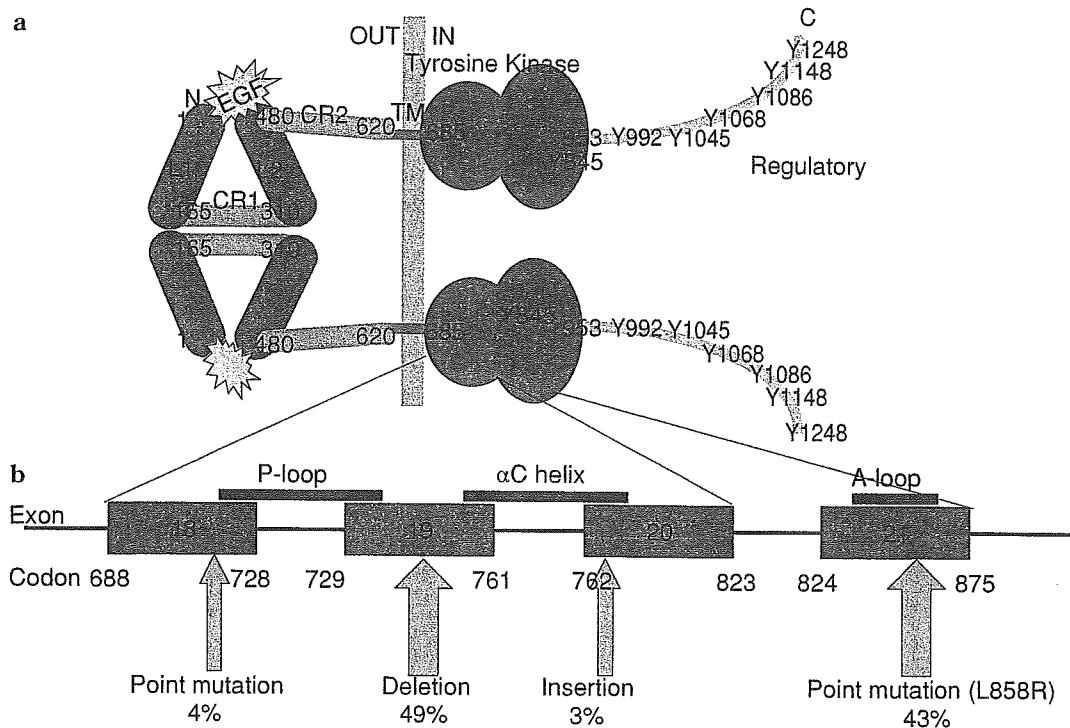


図1 EGFR分子と突然変異分布

- a : EGF が L1 (Large EGF Binding domain 1) と L2 に結合することで細胞外の立体構造が変化し二量体が形成されることを示す。チロシンキナーゼドメインは Y で示したチロシンキナーゼをリン酸化する。CR: Cysteine-rich domain, TM: Transmembrane domain.
- b : 表 2 の突然変異がどの部位に存在するかを示す。エクソン 19 の欠失変異とエクソン 21 の L858R で 92% をしめる (文献 18, 19 も参考に作成)。

る。しかし、いずれの欠失も 3 塩基の倍数であるため、フレームシフトは 1 例もない。また、すべての欠失に共通しているアミノ酸はないが、例外的な 2 例をのぞけばすべて L747~A750 の 4 アミノ酸を共通して欠いている。エクソン 20 には 4 例の挿入変異と 1 例の点突然変異を認めた。

われわれは実験の材料として病理医によって macrodissect された凍結標本から抽出した RNA を cDNA に変換して塩基配列を決定した。EGFR 遺伝子変異は activating mutation とされており、野生型のアレルが残っていても活性を発揮するものと考えられている。われわれの経験では変異症例の約 30% においてはほとんど変異型の波のみを検出する症例がある。これらの症例では、変異型の増幅か、野生型の欠失などが起こっていることが考えられ、臨床経過への影響が興味深い。

## ⑤…EGFR 遺伝子突然変異のタンパク構造にもたらす影響 (図 3)

EGFR TK ドメインは 2 つの類球型の C および N-lobe からなっている。小さい方の N-lobe には  $\beta$  シート構造が多く、よく保存された  $\alpha$ C ヘリックスがあり、立体構造の変化や活性化に関連している。一方 C-lobe は多くのヘリックス構造から成っている。ATP はこの両 lobe の間の隙間 (cleft) にはまりこみ、N-lobe 中の P ループ (phosphate binding) のすぐ下に位置するようになる。C-lobe 中の Activation loop は下流タンパクの結合部位である。

エクソン 19 の欠失変異とエクソン 20 の挿入変異は  $\alpha$ C ヘリックスの上下流に位置し、ともに N-lobe を ATP binding cleft を狭くする方向への立体構造変化を起こすと Gazdar らは最近の総説で述べている<sup>19)</sup>。これによって ATP やゲフィチニブはより強力に結合するようになると思われる。一方、L858R は activation loop の安定化をもたらすと考えられている。