

表 1 肺癌(肺の悪性上皮性腫瘍)の WHO 分類

1.2 Preinvasive lesions; 前浸潤性病変	
1.2.1 Squamous dysplasia, Carcinoma in situ	扁平上皮異形成, 上皮内(扁平上皮)癌
1.2.2 Atypical adenomatous hyperplasia	異型腺腫様過形成(AAH)
1.2.3 Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成(DIPNECH)
1.3 Malignant; 悪性病変	
1.3.1 Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
Variants 1.3.1.1 Papillary	乳頭型
1.3.1.2 Clear cell	淡明細胞型
1.3.1.3 Small cell	小細胞型
1.3.1.4 Basaloid	類基底細胞型
1.3.2 Small cell carcinoma	小細胞癌
Variants 1.3.2.1 Combined small cell carcinoma	混合型小細胞癌
1.3.3 Adenocarcinoma	腺癌
1.3.3.1 Acinar	腺房型
1.3.3.2 Papillary	乳頭型
1.3.3.3 Bronchioloalveolar carcinoma	細気管支肺胞上皮癌
1.3.3.3.1 Non-mucinous	粘液非産生性
1.3.3.3.2 Mucinous	粘液産生性
1.3.3.3.3 Mixed mucinous and non-mucinous or indeterminate cell type	粘液産生性・非産生性混合型あるいは不確定型
1.3.3.4 Solid adenocarcinoma with mucin	粘液産生充実型腺癌
1.3.3.5 Adenocarcinoma with mixed subtypes	混合型腺癌
1.3.3.6 Variants	特殊型
1.3.3.6.1 Well-differentiated fetal adenocarcinoma	高分化胎児型腺癌
1.3.3.6.2 Mucinous ("colloid") adenocarcinoma	膠様(コロイド)腺癌
1.3.3.6.3 Mucinous cystadenocarcinoma	粘液嚢胞腺癌
1.3.3.6.4 Signet-ring adenocarcinoma	印環細胞癌
1.3.3.6.5 Clear cell adenocarcinoma	淡明細胞腺癌
1.3.4 Large cell carcinoma	大細胞癌
Variants 1.3.4.1 Large cell neuroendocrine carcinoma	大細胞神経内分泌癌
1.3.4.1.1 Combined large cell neuroendocrine carcinoma	混合型大細胞神経内分泌癌
1.3.4.2 Basaloid carcinoma	類基底細胞癌
1.3.4.3 Lymphoepithelioma-like carcinoma	リンパ上皮腫様癌
1.3.4.4 Clear cell carcinoma	淡明細胞癌
1.3.4.5 Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	ラプトイド形質を伴う大細胞癌
1.3.5 Adenosquamous carcinoma	腺扁平上皮癌
1.3.6 Carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements	多形, 肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
1.3.6.1 Carcinoma with spindle and/or giant cells	紡錘細胞あるいは巨細胞を含む癌
1.3.6.1.1 Pleomorphic carcinoma	多形癌
1.3.6.1.2 Spindle cell carcinoma	紡錘細胞癌
1.3.6.1.3 Giant cell carcinoma	巨細胞癌
1.3.6.2 Carcinosarcoma	癌肉腫
1.3.6.3 Pulmonary blastoma	肺芽腫
1.3.6.4 Others	その他
1.3.7 Carcinoid tumours	カルチノイド腫瘍
1.3.7.1 Typical carcinoid	(定型的)カルチノイド
1.3.7.2 Atypical carcinoid	非定型的カルチノイド
1.3.8 Carcinomas of salivary-gland type	唾液腺型癌
1.3.8.1 Mucoepidermoid carcinoma	粘表皮癌
1.3.8.2 Adenoid cystic carcinoma	腺様嚢胞癌
1.3.8.3 Others	その他
1.3.9 Unclassified carcinoma	分類不能癌

D  
腫瘍性疾患

## 2 組織型

### A 概要

肺癌には多彩な組織型が存在する。日本肺癌学会による肺癌取扱い規約が2010年10月に改訂され(改訂第7版), WHO分類に準拠する病理診断の指針が示された(表1)。肺癌の代表的な組織は腺癌, 扁平上皮癌, 大細胞癌, 小細胞癌である。従来, 小細胞癌以外の肺癌については, 治療方針に大きな違いがないことから, 非小細胞肺癌としてまとめられてきた。しかし, 近年, 扁平上皮癌とそれ以外の癌, 特に腺癌では, 治療薬の効果や副作用の発現に違いがあることが判明した。そのため非小細胞肺癌の中でも, 扁平上皮癌と非扁平上皮癌に分けて治療方針を考えるようになった。各組織像の画像所見と病理所見の例を示す。

### B 腺癌

近年増加傾向にあり, 肺癌全体の50～

60%を占め, 最も頻度が高い。組織学的には腺管への分化, あるいは粘液の産生が認められる。サブタイプとして腺房型, 乳頭型, 細気管支肺胞上皮型, 粘液産生充実型, 混合型などがある。1つの病変に複数のサブタイプが認められることも多い(図1)。肺の末梢で発生し, 初期段階では自覚症状に乏しいことが多い。しかし, 細気管支肺胞上皮型では肺胞壁にそって腫瘍細胞が増生するため, 肺炎様の陰影と症状を呈することがあり, 注意が必要である。腫瘍マーカーではCEA, SLXが上昇することがある。腺癌では, EGFRやK-ras, EML4-ALKなど, 発癌に関連する遺伝子異常の種類により, 病態や選択すべき治療が異なる。

### C 扁平上皮癌

喫煙との因果関係が強く, 肺癌全体の25～30%を占める。肺門部の発生が多く, 気道の閉塞により, 咳や血痰などの自覚症

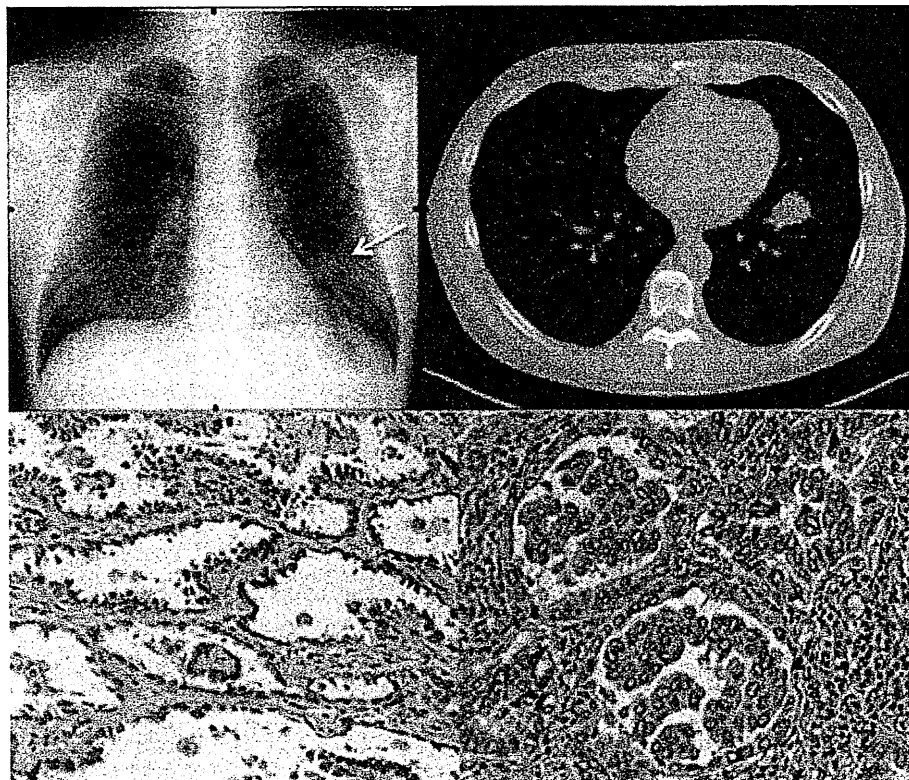


図1 非小細胞肺癌(腺癌)

50代, 男性。検診発見, 組織像では肺胞隔壁に沿った癌細胞の増殖(左下図: 細気管支肺胞上皮型)と乳頭状の癌細胞の増殖(右下図)の混在を認める。

c-T2aNOMO, IB期, 手術後, UFTによる術後補助化学療法

## D

## 腫瘍性疾患

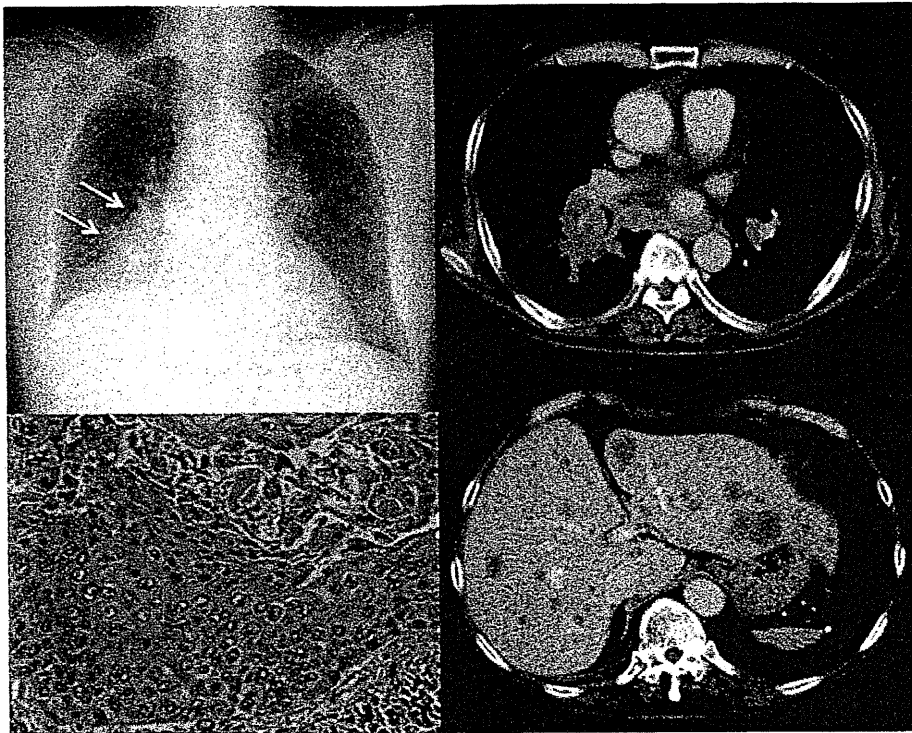


図2 非小細胞肺癌(扁平上皮癌)

60代, 男性. 血痰で発症した扁平上皮癌. 組織像では角化傾向が認められ, 壊死を伴っている. 画像では, 右肺下葉中樞側が病変により閉塞し無気肺を呈している. 多発肝転移を認め, c-T2N3M1b, Stage IV, プラチナ併用化学療法(CDDP + GEM)

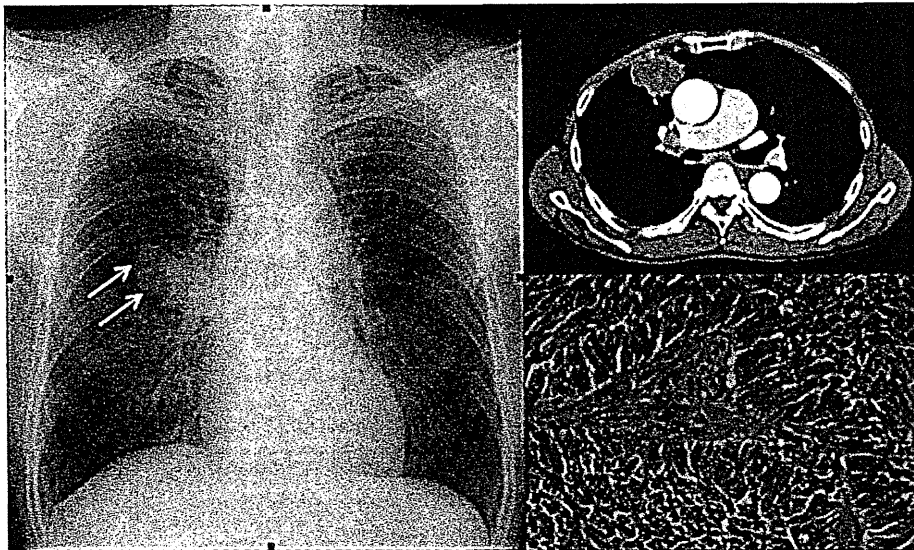


図3 非小細胞肺癌(大細胞癌)

70代, 男性. 検診発見, 組織像では比較的大型で紡錘形の細胞増生が認められる. 神経内分泌マーカーは陰性であり大細胞神経内分泌癌とは診断されなかった. c-T2bN2M0, Stage IIIA, 手術後, CDDP + VNRによる術後補助化学療法

状が比較的現れやすい. 喀痰細胞診が診断に有用であることも多い. 組織学的には細胞の角化, あるいは細胞間橋を示し, 壊死

をきたしやすい(図2). 腫瘍の増大に伴い中心部の壊死が進行すると空洞性病変を呈する. 腫瘍マーカーではSCC, CYFRAが

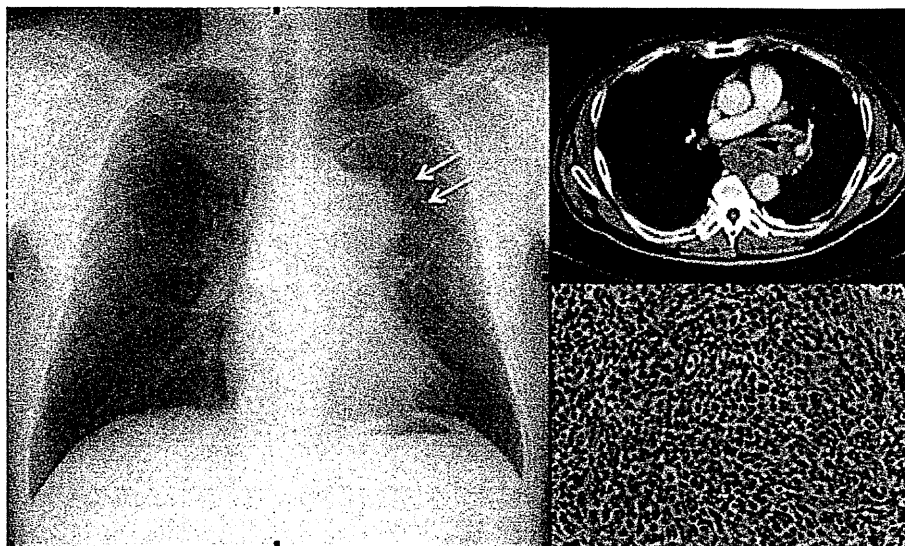


図4 小細胞肺癌(限局型)

60代, 男性. 咳で発症した小細胞肺癌, 限局型. 組織像では小型で細胞質に乏しい細胞の集簇が認められる. 画像では左肺門部の腫瘤により気管~左主気管支の圧排が認められる. 気管への浸潤があり c-T4N2M0, III B 期. CDDP + VP16 療法と加速過分割法による胸部放射線療法の同時併用療法.

上昇することがある.

#### D 大細胞癌

肺癌全体の5%程度を占める. 組織学的には比較的大型の細胞からなり, 腺管構造・扁平上皮への分化が認められず, 小細胞癌の細胞学的特徴を欠く未分化な癌である(図3). サブタイプの1つである大細胞神経内分泌癌は, CD 56, synaptophysin, chromogranin といった神経内分泌細胞のマーカーが陽性で, 小細胞肺癌に類似した病態を示すことがあるので注意が必要である.

#### E 小細胞癌

肺癌全体の約10~15%を占める. 肺門部での発生が多く, 進行が極めて早いため, 咳や痰などの症状から発見されることが多い. また, 早期から遠隔転移をきたしやすい. 一方で, 化学療法や放射線療法に対する反応性が高く, 治療方針は他の組織型と異なる. 組織学的には細胞質が乏しい小型の円形~卵円形の細胞の集簇を認める(図4). 神経内分泌細胞のマーカーが陽性であることが多い. 腫瘍マーカーとしてはNSE, ProGRPが用いられる. 特にProGRPの特異度は高く, 有用である.

## 3 診断

### A 症状

肺癌の初発症状は咳や痰といった感冒様症状であることが多く, 長引く感冒様症状がある場合には肺癌を疑うことが重要である. 加えて血痰や胸痛, 息切れなどの症状がある場合には, 肺癌の可能性をより強く疑うべきである. 喫煙歴の他, アスベスト曝露歴, 間質性肺炎などの呼吸器疾患は肺癌のリスクであり, 病歴聴取時に特に留意する. 肺癌は, 他臓器に転移を起こしやすい癌であることから, 転移先の症状, 例えば脊椎転移による腰背部痛, 脳転移による頭痛や視野異常などの症状で発見されることも少なくない. 脳転移で発症した症例を示す. 50歳代女性, 車の自損事故を繰り返したことから視野異常の存在が判明し, 全身精査の結果, 肺癌(腺癌)の転移性脳腫瘍と診断された症例である(図5). 本症例では呼吸器症状は全くなかった. また, 後述する腫瘍随伴症候群で認められる電解質異常による症状や神経症状を契機に肺癌と診断される場合もある.

D  
腫瘍性疾患

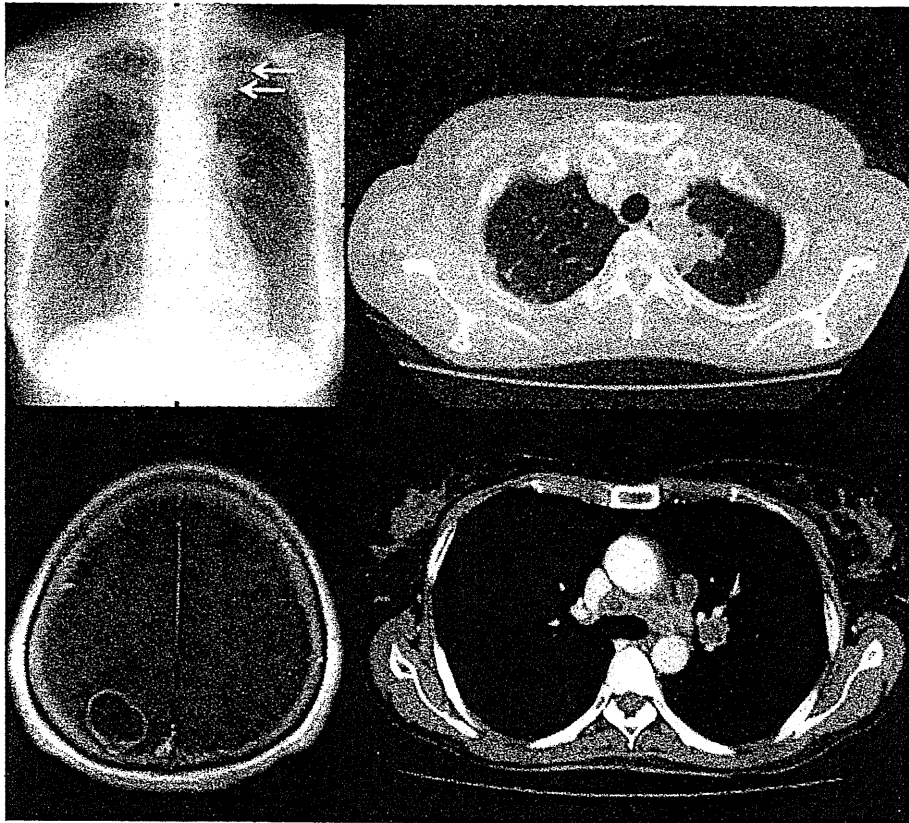


図5 非小細胞肺癌(腺癌)

50代, 女性. 車を運転中に事故を繰り返し視野異常を指摘されたことをきっかけに脳腫瘍が発覚した症例. 肺癌(腺癌)からの転移性腫瘍と診断され c-T2aN3M1b, Stage IV. 脳転移手術後, 全脳照射を実施. 活性型 EGFR 遺伝子変異陽性にてゲフィチニブによる治療を実施

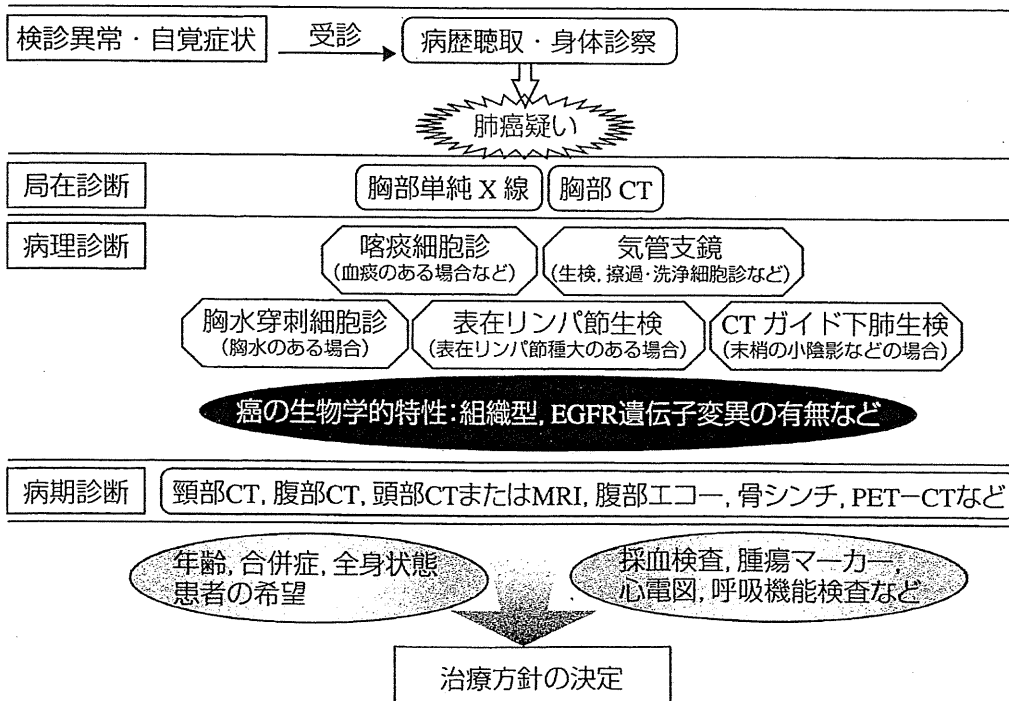


図6 肺癌の診断～治療方針決定の流れ

## B 診断の流れ

肺癌の診断は存在診断→病理診断→病期診断と進めていく(図6).

### 1) 局在診断

胸部単純X線写真と胸部CT検査にて実施する。CTでは胸膜播種や周囲組織への浸潤の有無のほか、造影検査によって縦隔～肺門リンパ節の腫大について評価する。

### 2) 病理診断

喀痰排出があり、特に血痰が認められるような場合には喀痰細胞診を実施する。喀痰排出がない、または喀痰細胞診で診断がつかない場合には気管支鏡検査を行う(p.281参照)。その他、状況に応じて、表在リンパ節の経皮生検、胸水細胞診、CTガイド下肺生検(p.294, 298, 300参照)などで診断する。近年では、肺癌の組織型や遺伝子型などの生物学的特性が治療方針に影響を与えることも多い。特に、後述するEGFR遺伝子変異についての検査は細胞診検体や術後組織標本でも可能である。気管支鏡検査で採取した細胞診検体の一部を保存し、病理診断後にEGFR遺伝子変異検査に提出する方法を示す(図7)。

### 3) 病期診断

縦隔～肺門リンパ節腫大の評価は病期分類や治療方針の決定に大きな影響を与えるが、CTや縦隔鏡検査による評価には限界がある。近年導入された超音波気管支鏡による腫大リンパ節の針生検法は感度・特異度ともに高く、有用な検査法であり、縦隔鏡検査にとって代わりつつある(p.696参照)。遠隔転移の検索は、腹部CT、骨シンチ、頭部CTまたはMRI等で行う。CTやMRIは、転移病巣描出の精度を上げるため、禁忌でない限り造影検査を実施すべきである。腫瘍性病変が悪性かどうかの判定にPET検査が有用な場合がある。PET検査は潜在性の転移病巣の検出や、治療効果判定への応用が検討されている(第6章B参照)。

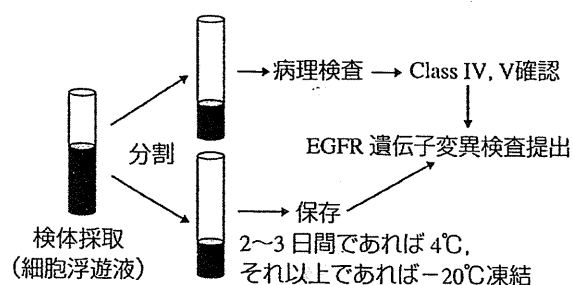


図7 細胞診検体のEGFR遺伝子変異検査提供

## C 腫瘍マーカー

主な肺癌の腫瘍マーカーを示す(表2)。これらの検査の感度は20～60%と様々である。複数のマーカーを併せて調べることで、低い感度のある程度克服することができる。それぞれのマーカーで癌以外に疑陽性を呈する状態が報告されている。特にCEAは、加齢や喫煙のほか、糖尿病や肝硬変、肺結核などで高値となりうるが、良性疾患で正常値の2倍以上の値となることは稀である。また、ICTP(1型コラーゲンC末端テロペプチド)は骨吸収の過程で血中に放出される骨基質由来のペプチドであり、肺癌をはじめ、乳癌、前立腺癌などにおける骨転移で上昇し、病勢を反映する。

## D 結核との鑑別

肺癌の診断において、時に結核との鑑別や合併が問題となることがある。癌患者では免疫力や栄養状態の低下により、健常者に比し易感染性の状態と考えられる。過去に結核罹患の既往がある場合、肺癌の発症に伴い病状が再燃する可能性もある。画像上、結核の合併を示唆する所見；例えば病変の石灰化や主病変周囲の衛星病変がある場合には、活動性結核の可能性を念頭に喀痰や気管支鏡下採取検体を抗酸菌培養検査に積極的に提出すべきである。結核の診断については、末梢血リンパ球を用いたクオンティフェロン検査等の補助診断法も導入されている。しかしそのような補助診断法で陽性結果がでて、活動性の結核なのか既感染なのかの特定は難しい。結核の診断

表2 肺癌の腫瘍マーカー

マーカー	正常値	感度 (肺癌 全体)	特異度 (肺癌 全体)	感度 (組織型別)	肺癌以外	良性疾患
CEA	$\leq 5$ ng/mL (EIA) $\leq 2.5$ ng/mL (RIA)	約 50%	89%	60% (腺癌)	消化器癌、乳 癌、卵巣癌、子 宮癌	糖尿病、肝炎、 肝硬変、膵炎、 腎不全、肺結 核、間質性肺 炎、喫煙など
SLX	$\leq 38$ U/mL (RIA)	約 30%	83%	40~50% (腺癌)	消化器癌、卵巣 癌	肺炎、間質性肺 炎、気管支拡張 症などの慢性呼 吸器疾患など
SCC	$\leq 2$ ng/mL (EIA) $\leq 1.5$ ng/mL (RIA)	約 25%	93%	約 60% (扁平上皮癌)	食道癌、子宮頸 癌、頭頸部癌	乾癬、天疱瘡、 腎不全、重症の 呼吸器疾患など
CYFRA	$\leq 3.5$ ng/mL (EIA) $\leq 2.0$ ng/mL (RIA)	50~60%	87%	60~80% (扁平上皮癌)	消化器癌、子宮 頸癌	肺結核、肺炎、 肺膿瘍、間質性 肺炎など
NSE	$\leq 10$ ng/mL (RIA)	約 30%	94%	約 60% (小細胞癌)	甲状腺髄様癌、 神経芽細胞腫、 褐色細胞腫など	脳血管障害、脳 腫瘍、溶血など
ProGRP	$< 46$ pg/mL (血清) $< 70$ pg/mL (血漿) (EIA)	約 25%	97%	約 60% (小細胞癌)	甲状腺髄様癌	腎不全

は菌体の検出が基本であり、強く疑われる場合には、繰り返しの培養検査提出を心がけるべきである (p.33, 351, 433 参照)。

## 4 治療

肺癌の治療方針は病理診断や病期診断の結果、必ずしも自動的に決定されるものではない。患者の年齢、全身状態、合併症、希望などを考慮し、採血や呼吸機能検査などによる主要臓器機能評価をふまえ、最新のエビデンスに照らしながら慎重に検討すべきものである。各種ガイドラインは適宜改訂され、オンラインアクセス可能なものも多い。

### A ステージ分類と治療の方法 ……

肺癌の病期分類は腫瘍の大きさや状態(T因子)、リンパ節転移の有無、状態(N因子)、遠隔転移の有無、状態(M因子)によって決定される。肺癌のTNM分類は、日本の症例約7,000例を含む全世界の100,000例以上のデータの解析をふまえて2009年に改訂された (p.30 参照)。TNM分類第7版では過去のデータをもとに、治療方針や予後の違いを反映したものとなっており、第6版からの改訂のポイントは以下の通りである。

- ①T因子：2 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm の区切りが設けられ、細分化された。

表3 非小細胞肺癌の病期別治療方針

I A 期	手術療法
I B 期	手術療法+術後補助化学療法
II A 期	手術療法+術後補助化学療法
II B 期	手術療法+術後補助化学療法
III A 期	手術療法+術後補助化学療法 化学療法+放射線療法+手術療法 化学療法+放射線療法
III B 期	化学療法+放射線療法 化学療法
IV 期	化学療法

また、同一肺葉内転移(従来 T4)が T3、同側肺他葉内転移(従来 M1)が T4 とされた。

- ②N 因子；新しいリンパ節マップが採用された(p.30 参照)。
- ③M 因子；胸膜播種、悪性胸水、悪性心嚢水(従来 T4)と対側肺転移(従来 M1)を M1a、他臓器転移(従来 M1)を M1b として細分化された。

## B 非小細胞肺癌の治療方針 ……………

### 1) 概要

I 期、II 期の非小細胞肺癌では手術療法が標準的な治療法として推奨される。80 歳以上の高齢であっても、自立し、理解力があり、心臓、腎臓、肺、肝臓などの主要臓器機能が保たれている場合には手術療法が選択可能である。III 期については病態に応じて手術療法、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われる。75 歳以下の場合、術後 I B ~ III A 期では術後補助化学療法が検討される。IV 期については化学療法を中心として、症状緩和を目的とした放射線療法が適宜実施される(表 3)。わが国における肺癌 13,010 例の手術症例の検討では、全体の 5 年生存率は 61.4% と報告されている。非小細胞肺癌の術後病期別の治療成績を示す(図 8)。

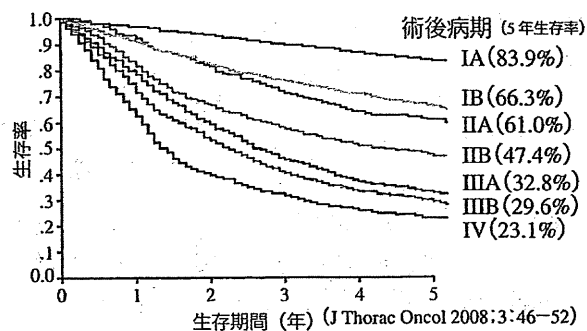


図 8 わが国の非小細胞肺癌術後生存曲線 (1999 年に手術を受けた 13,010 例の追跡調査)

### 2) 病期別治療方針

0 期；喀痰細胞診または気管支洗浄細胞診で悪性細胞を認めるが、画像上、あるいは気管支鏡で原発腫瘍の局在同定ができない場合を Tx, TxN0M0 を潜伏癌(潜在癌)と定義する。悪性細胞の局在を確認できるが、病巣が気管支上皮内にとどまっていると考えられる場合を Tis, TisN0M0 を 0 期と定義する。0 期では、手術療法や光線力学的治療法(photodynamic therapy: PDT)の適応が考えられる。重喫煙者では 0 期の病巣が多発することがあり注意が必要である。

I 期；手術療法；肺葉切除と肺門・縦隔リンパ節郭清が基本である。呼吸機能上の問題等で肺葉切除に耐えられないと考えられる場合に区域切除や部分切除などの縮小手術が行われることがある。合併症など、何らかの理由で手術が不可能な I 期の非小細胞肺癌に対しては、定位照射法などによる根治的胸部放射線療法が行われ、手術療法に匹敵する治療成績が報告されている。

II 期；手術療法；肺葉切除と肺門・縦隔リンパ節郭清が基本である。合併症など、何らかの理由で手術が不可能な II 期の非小細胞肺癌に対しては、根治的放射線療法の適応がある。

III 期；III 期の非小細胞肺癌は局所進展型の非小細胞肺癌と呼ばれる。臨床的に多様な病態が含まれ、その治療方針は多岐にわたる。根治も可能な病態が含まれ、治療方針



は慎重に検討されなければならない。ⅢA期に関しては手術が可能かどうか、ⅢB期に関しては根治的な放射線治療が可能かどうかの判断が特に重要である。

ⅢA期；T3N1症例では手術療法が積極的に行われる。T1～3N2症例では、縦隔リンパ節腫大が1か所にとどまる場合に手術療法も考慮される。手術適応のないⅢA期の非小細胞肺癌ではプラチナ併用2剤による化学療法と胸部放射線療法の併用が勧められる。化学療法と放射線療法の併用方法としては、75歳未満の全身状態良好な症例では同時併用が勧められ、75歳以上では化学療法先行後の放射線療法(逐次療法)が勧められる。化学療法が困難な場合には次善の策として根治的胸部放射線療法を検討する。一方、当初手術不可能と判断されたT4N0～1症例において、化学放射線療法により病変の縮小を認め手術可能と判断された場合、手術が有用な場合がある。症例毎に慎重な検討が必要である。放射線療法に併用する化学療法としては、シスプラチ

ン(CDDP)+ビノレルビン(VNR)、カルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX)、CDDP+ドセタキセル(DTX)による治療などが行われる。ゲムシタビン(GEM)と胸部放射線治療の同時併用は、重篤な食道炎や間質性肺炎のリスクがあり、禁忌である。また、イリノテカン(CPT-11)と胸部放射線治療との同時併用も間質性肺炎のリスクがあり避けるべきである。ペメトレキセド(PEM)と胸部放射線治療の同時併用については現在検討が進められている。胸部放射線療法としては現在1日1回2Gyで総量60～66Gyの治療を行う。局所進行非小細胞肺癌に対する化学療法と放射線療法の同時併用療法の奏効率は70%前後、生存期間中央値は20～24か月程度である。現状では、本治療により20～30%は治癒するが70～80%は再発する。再発形式としては遠隔転移再発と局所再発がそれぞれ半数を占めている。

ⅢB期；基本的に手術適応のない場合が多い。リンパ節転移が対側縦隔と両側鎖骨

表4 抗腫瘍薬とバイオマーカー

抗腫瘍薬	バイオマーカー	概要
シスプラチン、カルボプラチン	ERCC1 (excision repair cross-complementation group1)	ERCC1が高発現→プラチナ系薬剤に耐性である可能性が高い。
ゲムシタビン	RRM1 (regulatory subunit of ribonucleotide reductase.1)	RPM1が高発現→ゲムシタビンに耐性である可能性が高い。
ペメトレキセド	TS (thymidylate synthase)	腺癌ではTS活性が相対的に低い→ペメトレキセドの効果が高い。
ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン	Class III beta-tubulin	Class III beta-tubulinが高発現→ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビンに耐性である可能性が高い。
イリノテカン	UGT1A1 遺伝子多型	UGT1A1*28、UGT1A1*6などの多型を示す場合は、イリノテカンの代謝が遅延し、その副作用が増強する。
ゲフィチニブ、エルロチニブ	EGFR 遺伝子変異 MET 増幅	EGFR 遺伝子変異； Exon 19 deletion, Exon 21 L858R など→EGFR-TKI 高感受性、Exon 20 T790M →EGFR-TKI 耐性 MET 増幅→EGFR-TKI 耐性

上までの範囲で、照射野が一側肺の50%を超えない場合、根治的放射線治療が可能と考えられる。その場合は、ⅢA期に準じて化学療法と放射線療法の併用療法を検討する。根治照射が不可能と考えられる場合は次項に示すⅣ期に準じて全身化学療法を検討する。

Ⅳ期：手術不能、根治照射不能な進行期非小細胞肺癌で全身状態が良好の場合には、化学療法によって生存期間の延長とともに生活の質 Quality of life(QOL)の改善が期待できる<sup>1)</sup>。一方で化学療法には様々な副作用があり、その程度によっては生命を脅かす事態になりうる。実施にあたっては、最新のエビデンスを理解した上で、治療に

より予測される患者さんの利益と不利益について慎重に検討する必要がある。Ⅳ期では脳や骨への転移がしばしば認められることから、これらによる症状を緩和する目的で放射線治療を行う。骨転移が認められる場合、ゾレドロン酸(ゾメタ<sup>®</sup>)などのビスホスホネート製剤投与により、骨折などのリスク軽減が期待できる。なお、Ⅳ期の中で単発の脳転移、あるいは副腎転移のみが認められ、原発巣が手術可能な場合に、両者を切除することで良好な結果が得られる可能性がある。

3) 術後補助化学療法について

75歳以下の術後患者を対象とした複数の臨床試験により術後補助化学療法の有用性

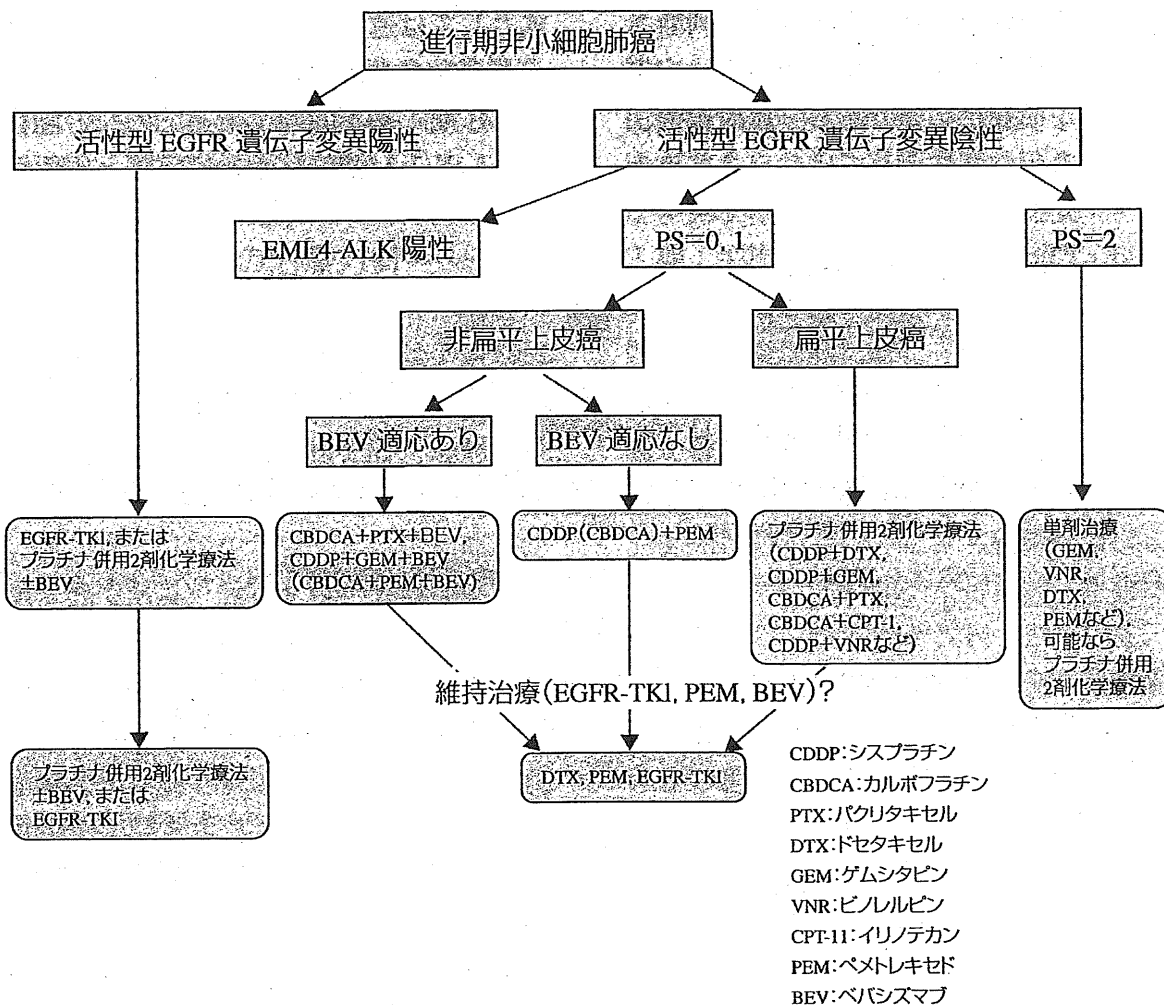


図9 進行非小細胞肺癌に対する化学療法

が明らかにされている。術後IB期ではUFTによる治療を2年間行うことにより5年生存率で11%の改善が期待できる。また、術後IB～ⅢA期において、プラチナベースの2剤併用補助化学療法により5年生存率で4～15%の改善が期待できる。レジメンとしてはCDDP + VNR療法に関する報告が多い。現状では術後IB期ではUFT内服治療、術後Ⅱ～ⅢA期ではプラチナ併用化学療法による術後補助療法を実施することが標準的と考えられる。しかし、術後補助化学療法は生存期間延長の可

能性というメリットの反面、副作用による治療関連死や晩期毒性などのデメリットもある。最近では抗腫瘍薬の治療効果予測因子として、様々なバイオマーカーが明らかにされている(表4)。そのような情報に基づいた術後補助化学療法の最適化が期待されている。

#### 4) 進行期非小細胞肺癌に対する化学療法の考え方

従来、進行期非小細胞肺癌に対する標準的な化学療法の基本はプラチナ併用化学療法(CDDPあるいはCBDCAのいずれか一

表5 非小細胞肺癌に対する化学療法の例

#### Ⅲ期局所進行非小細胞肺癌に対する放射線化学療法

- CDDP + VNR : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + VNR 20 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 4週ごと  
胸部放射線治療 : 化学療法のDay2以降, 2 Gy/日, 週5日, 合計60 Gy
- CDDP + DTX : CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8) + DTX 40 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 4週ごと  
胸部放射線治療 : 化学療法のDay1以降, 2 Gy/日, 週5日, 合計60 Gy

#### 根治照射の適応のないⅢ期およびⅣ期非小細胞肺癌

- CDDP + DTX : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + DTX 60 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと
- CDDP + GEM : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 3週ごと
- CDDP + VNR : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + VNR 25 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 3週ごと
- CDDP + CPT11 : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + CPT11 60 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8,15), 4週ごと
- CDDP + PEM : CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + PEM 500 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと
- CBDCA + PTX : CBDCA(AUC = 6)(Day1) + PTX 200 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと
- CBDCA + PTX + BEV : CBDCA(AUC = 6)(Day1) + PTX 200 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + BEV 15 mg/kg(Day1), 3週ごと  
(非扁平上皮癌, 咯血のない患者, 脳転移のない患者など)
- ゲフィチニブ : 250 mg/日(活性型EGFR遺伝子変異を有する場合)

#### 二次化学療法

- DTX : 60 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと
- PEM : 500 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと
- ゲフィチニブ : 250 mg/日 内服
- エルロチニブ : 150 mg/日 内服

#### 術後補助化学療法(術後4週をめぐりに開始する)

- UFT : 250 mg/m<sup>2</sup>/日 内服, 2年間
- CDDP + VNR : CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>(Day1) + VNR 25 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 3(←4)週ごと, 4コースまで

#### 高齢者

- VNR : 25 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 3週ごと
- GEM : 1,000 mg/m<sup>2</sup>(Day1,8), 3週ごと
- DTX : 60 mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週ごと

方と、DTX, PTX, GEM, PEM, CPT-11, VNR のうちのいずれか1つを組み合わせた2剤併用療法)であった。治療効果と安全性が確認できる場合、4～6コースの治療を行い、その奏効率(病変の大きさが3割以上縮小する確率)と生存期間中央値はそれぞれ20～30%、11～14か月であった<sup>2,3)</sup>。一方で、近年の分子標的治療薬導入と多くの臨床試験の結果、癌の生物学的特性などに基づいて症例毎に最適な治療を選択するという、治療のオーダーメイドの流れが加速している。2010年末時点でのわが国における進行期非小細胞肺癌に対する化学療法のプロチャートを示す(図9)。重要な点は下記である。

- ①活性型 EGFR 遺伝子変異の有無について積極的に検索し、同変異が陽性的場合は EGFR-TKI による治療を早い段階(初回治療あるいは二次治療など)で使用する<sup>4,6)</sup>。
- ②PEM は GEM や DTX に比し、非扁平上皮癌においてより高い有効性が示されており、組織型に基づいた薬剤の選択を

考慮する<sup>7)</sup>。

- ③ベバシズマブ(BEV)は非扁平上皮癌において、プラチナ併用化学療法に上乗せをすることで高い奏効率と生存期間の延長が期待できる<sup>8)</sup>。一次治療から使用が検討されるべき薬剤であるが、出血のリスクのために、扁平上皮癌、喀血の既往のある場合は禁忌、脳転移のある場合も原則禁忌とされている。また、空洞性病変、大血管への浸潤などが認められる場合にも、出血のリスクに関して慎重な検討が必要である。

実際の治療内容例を示す(表5, 図10, 11, 12)。

#### 5) EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の使い方について

EGFR は細胞膜貫通型受容体蛋白質であり、多くの固形癌で過剰発現し、予後不良因子とされている。非小細胞肺癌では40～80%にEGFRの過剰発現が認められる。EGFRの活性化によるシグナル伝達を制御して癌の進行を抑制するために、EGFRの細胞内ドメインに存在するチロシンキナー

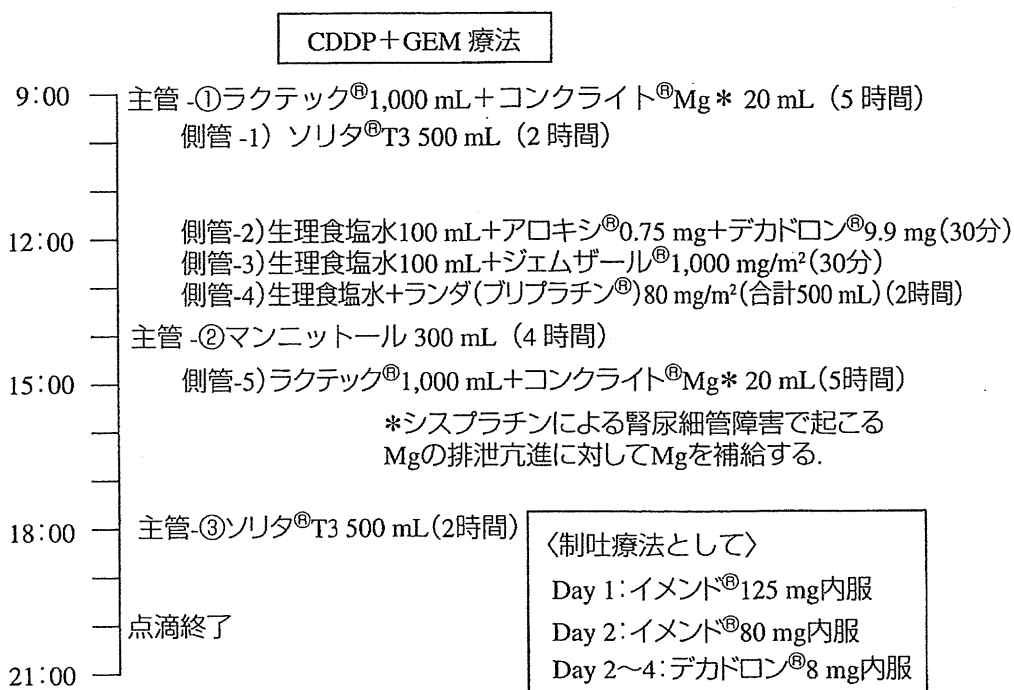


図10 CDDP + GEM 療法

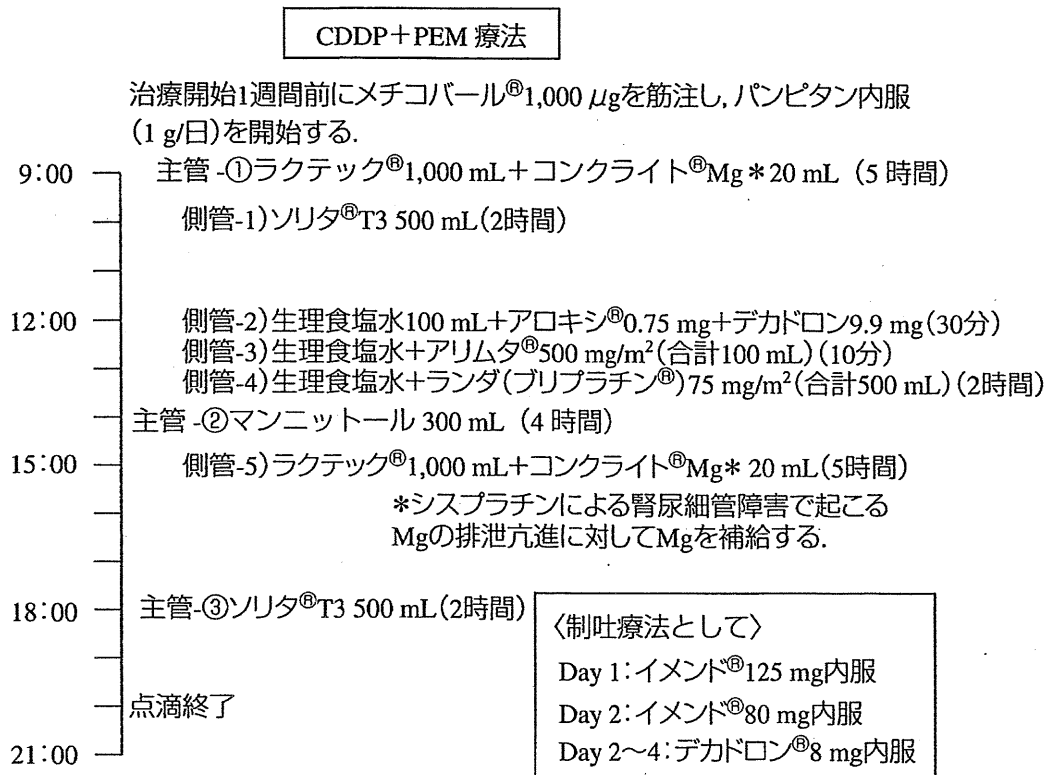


図11 CDDP + PEM 療法

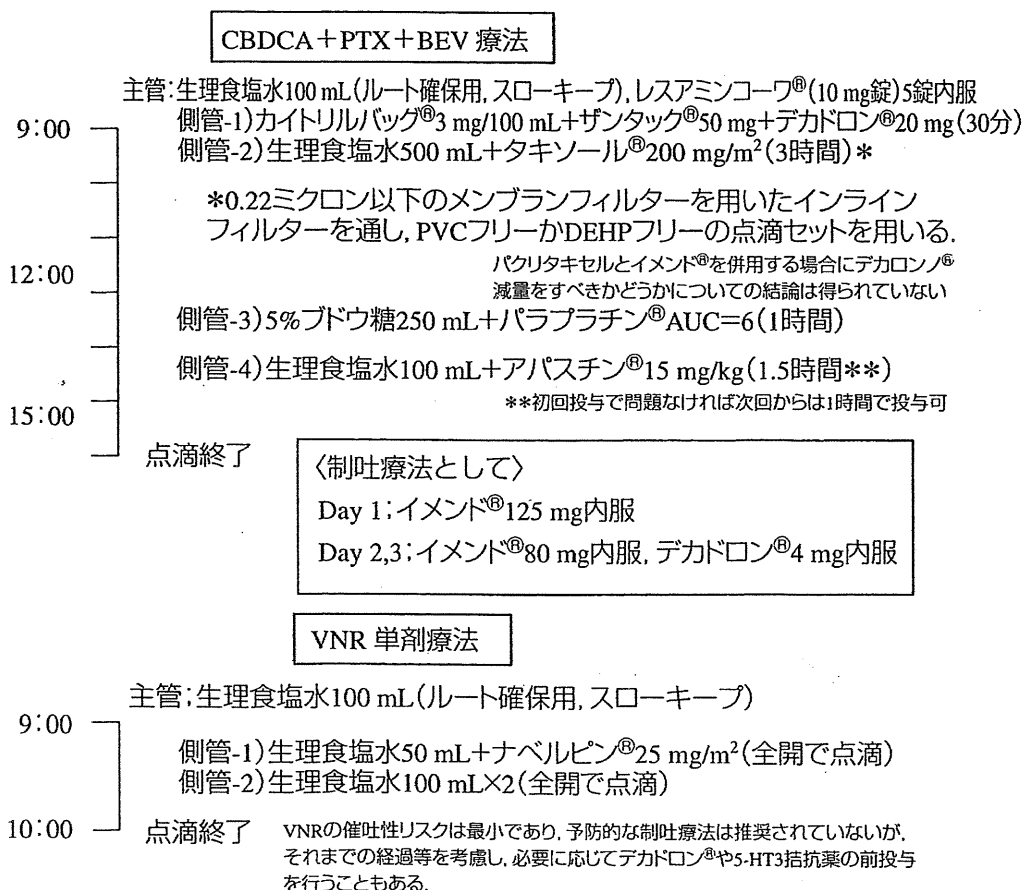


図12 CBDCA + PTX + BEV 療法

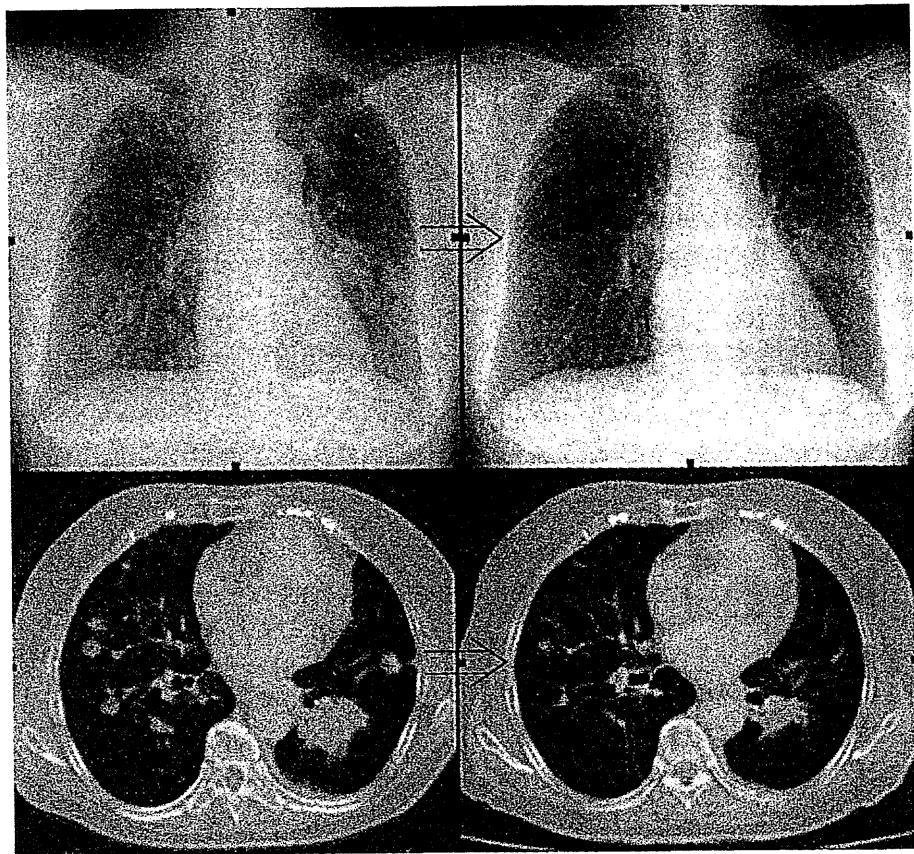


図 13 非小細胞肺癌(腺癌)

70代, 女性. 咳を主訴に受診し, 胸部多発腫瘤影を指摘された. 精査の結果, 腺癌, c-T4N0M1b, IV期, と診断された. 活性型 EGFR 遺伝子変異陽性 (Exon19 deletion)にてゲフィチニブによる治療を開始したところ 2週間で病変の明らかな縮小を認めた.

ぜの選択的, 可逆的な阻害薬; EGFR-TKI が開発され, 現在ゲフィチニブとエルロチニブが使用可能である. 一部の患者において EGFR-TKI の劇的な治療効果が認められたことをきっかけに, EGFR-TKI の奏効性と強い相関のある活性型 EGFR 遺伝子変異が同定された<sup>9)</sup>. この活性型 EGFR 遺伝子変異にはエクソン 19 の欠失変異とエクソン 21 の点突然変異(L 858 R など)などがあり, 東アジア人, 女性, 腺癌, 非喫煙者といった臨床的背景をもつ場合に高い頻度で認められる. わが国では世界に先駆けて EGFR 遺伝子変異検査が保険適用となっている. 活性型 EGFR 遺伝子変異を有する場合, 進行期非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI の奏効率と生存期間中央値は, それぞれ 70% 以上, 24 ~ 30 か

月である. EGFR-TKI 奏効例を提示する (図 13).

近年, 活性型 EGFR 遺伝子変異を有する患者の初回治療で EGFR-TKI とプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相臨床試験の結果が報告された(表 6). いずれの試験でも EGFR-TKI を初回治療で用いることにより無増悪生存期間の有意な延長が認められた. 一方で, 生存期間についてはこれまでのところ, いずれの臨床試験でも有意な差は示されていない<sup>46)</sup>. 重要なことは活性型 EGFR 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対して EGFR-TKI による治療を早い段階(一次治療か二次治療など)で実施することである.

EGFR-TKI の副作用の中で最も注意を要するものは間質性肺疾患である. 間質性

表6 活性型 EGFR 遺伝子変異陽性例に対して EGFR-TKI を初回化学療法で用いた臨床試験

試験名	レジメン	患者数	PFS	OS
IPASS <sup>a)</sup>	ゲフィチニブ	132	23.5%*	21.6か月
(subset)	CBDCA + PTX	129	5.4%*	21.9か月
			(P < 0.001)	
NEJ002 <sup>b)</sup>	ゲフィチニブ	114	10.8か月	30.5か月
	CBDCA + PTX	114	5.4か月	23.6か月
			(P < 0.001)	(P = 0.31)
WJTOG 3405 <sup>c)</sup>	ゲフィチニブ	86	9.2か月	報告なし
	CDDP + DXT	86	6.3か月	
			(P < 0.0001)	

PFS : Progression-free survival, 無増悪生存期間

OS : Overall survival, 全生存期間

\* 12か月の時点で病状増悪を認めない確率

肺疾患の発症リスクとしては、喫煙、PS不良、既存の間質性肺疾患合併などがあげられ、治療開始1~2か月以内の発症が多い。微熱や息切れ、乾性咳といった症状が始まることが多く、そのような症状を見逃さないことが重要である。間質性肺炎の徴候が認められた場合には、EGFR-TKI投与を中止し、胸部CTや血液ガス検査などによる診断を試みる。治療としてはステロイドパルス療法などが試みられる。間質性肺疾患以外の副作用としては肝障害、皮疹、下痢などが挙げられる。これらの副作用は減量または休薬による軽快が期待できる。

EGFR-TKIでは、従来の抗腫瘍薬に比し骨髄抑制はほとんど認められず、悪心・嘔吐も軽微である。このことから、従来は化学療法の適応外であった高齢者やPS不良の症例に対しても、活性型EGFR遺伝子変異を有する場合にはEGFR-TKIによる治療を検討すべきである。一方、活性型EGFR遺伝子変異を有する場合にEGFR-TKIの有効性は高いが、数か月から1~2年以内に耐性が現れてくる。その背景にEGFR遺伝子の二次的な変異(エクソン20の点突然変異 T 790 M)やMETの増強が

あることなどが明らかにされている。現在、耐性を克服するための研究が進められている。

エルロチニブはゲフィチニブと異なり、扁平上皮癌症例や活性型EGFR遺伝子変異を有さない症例でも効果が認められるなど、患者背景によらず一定の治療効果が期待できる。さらに、ゲフィチニブに耐性となった後にエルロチニブを用いた場合、一定の効果が期待できるとの見解もある。副作用としての間質性肺疾患のリスクは両者で差がないが、皮疹はエルロチニブでやや強い傾向がある。これらの差異には、エルロチニブでは最大耐用量150mgが推奨用量とされた一方、ゲフィチニブでは最大耐用量700mgよりも少ない250mgが推奨用量とされたことが関与している可能性がある。活性化型EGFR遺伝子変異陽性例に対して初回治療でEGFR-TKIを用いることに関するこれまでのエビデンスの多くは、ゲフィチニブを用いた臨床試験によるものである。両者の効果を直接比較する臨床試験が現在複数実施されており、その結果から、両者の使い分けに一定の指針ができることを期待する。

## 6) ベバシズマブ (BEV) について

癌が一定の大きさを超えて増大するためには、腫瘍局所の血管新生が必要である。癌細胞は自らが血管内皮細胞成長因子 (Vascular endothelial growth factor ; VEGF) を産生し、血管新生を促進している。VEGF の過剰発現は非小細胞肺癌をはじめ多くの癌の予後不良因子である。BEV は腫瘍局所の血管新生を阻害して腫瘍増大を抑制することを目的に開発された VEGF-A に対するヒト化モノクローナル中和抗体である。CBDCA + PTX + BEV の併用療法によって無増悪生存期間と全生存期間の延長が示されている<sup>8)</sup>。治験時に扁平上皮癌症例において致死的な出血が有意に多く認められたことから、本薬剤の適応は非扁平上皮癌に限定されている。また、出血のリスクから、脳転移症例、空洞性病変を有する症例、大血管に広く接する中枢側の病変を有する症例などは原則禁忌、または慎重投与とされている。出血以外の副作用として、高血圧症や蛋白尿の可能性がある。BEV は極めて高い腫瘍縮小効果が期待でき、禁忌事項のない症例では使用を検討すべき薬剤である。一方で、治療効果と相関するバイオマーカーの発見が期待されている。

## 7) その他の分子標的治療薬：

肺癌の治療における新たな分子標的として EML4-ALK が大きな注目を集めている。EML4-ALK は微小管会合蛋白質 EML4 と受容体型チロシンキナーゼ ALK が融合した活性型チロシンキナーゼである。両者はもともと 2 番染色体短腕の近い部位に別々に存在しているが、何らかの原因で両者が逆位に結合したものが EML4-ALK である。EML4-ALK の発現は非小細胞肺癌の 4～5% に認められ、特定の肺癌発症に本質的な役割を果たしていることが 2007 年に明らかにされた<sup>10)</sup>。EML4-ALK が認められる非小細胞肺癌は、比較的若年の症

例で、急速進行性の腺癌が多いことが示されている。EML4-ALK 発現非小細胞肺癌では ALK チロシンキナーゼ阻害薬が極めて高い抗腫瘍効果を示すことが海外の臨床試験で示されており、大きな期待を集めている。その他、EGFR, MET, IGF などを標的とした新たな治療薬の臨床試験が数多く進められている。

## 8) 維持療法について

進行期非小細胞肺癌の初回化学療法後に、治療を中断せず、何らかの治療を継続する治療戦略を維持療法とよぶ。CDDP + PEM 療法後の PEM による維持療法や、プラチナ併用化学療法後のエルロチニブによる維持療法の有用性などが示唆されている。2010 年末の時点で、維持療法は標準的治療として確立されたものではなく、その可否について検討が行われている。

## 9) 二次治療以降の治療について

進行期非小細胞肺癌に対する初回化学療法 (プラチナ併用 2 剤化学療法) の奏効率は 20～30% である。初回治療が有効でない症例、初回治療奏効後に再発した症例に対する化学療法は二次治療と呼ばれる。標準的な二次治療は DTX, PEM, ゲフィチニブ、エルロチニブによる単剤治療であり、その奏効率は 10% 程度、生存期間中央値は 4～8 か月程度である。三次治療以降については患者さんの全身状態や臓器機能が良好であることを前提に、原則として単剤での治療を検討する。海外のガイドラインでは、組織型や患者背景によらず一定の効果が期待でき、骨髄抑制や悪心嘔吐などの副作用が軽微であることからエルロチニブによる治療があげられている。一般的に治療ラインが進むほど、期待される奏効率は低下していく傾向にあり、患者さんの利益と不利益に関して、より慎重な検討が必要になる。

## 10) 高齢者肺癌の治療について

肺癌はもともと高齢者での発症が多いが、



近年、人口の高齢化を背景に高齢者肺癌の増加が目立っている。高齢者では主要臓器機能の低下、合併症の増加などのために治療上の制約を受ける可能性がある。現状では、75(70)歳以上の全身状態良好な進行期非小細胞肺癌症例に対しては、VNR、GEM、DTXのいずれかによる単剤治療が標準的な治療である。その奏効率はおおむね20%程度で生存期間中央値は、6～14か月である。しかし、高齢であってもプラチナ併用化学療法が可能で、その効果が期待できる場合もあると考えられる。高齢者は一般的に個人差が大きく、暦年齢だけで治療方針を決定することには限界がある。高齢者の評価を、暦年齢だけでなく、PS、合併症の有無、認知機能など多彩な項目で行い、治療法選択に活かそうとする試みが進められている。

表7 小細胞肺癌の治療方針

限局型	手術療法+術後補助化学療法(1期) 化学療法+放射線療法
進展型	化学療法

表8 小細胞肺癌に対する化学療法の例

限局型小細胞肺癌	○ CDDP + VP-16 : CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> (Day1) + VP-16 100 mg/m <sup>2</sup> (Day1～3), 3週ごと 胸部放射線治療 : 化学療法の日2以降, 1.5 Gy × 2回/日, 週5日, 合計45 Gy
進展型小細胞肺癌	○ CDDP + CRT-11 : CDDP 60 mg/m <sup>2</sup> (Day1) + CRT-11 60 mg/m <sup>2</sup> (Day1, 8, 15), 4週ごと ○ CDDP + VP-16 : CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> (Day1) + VP-16 100 mg/m <sup>2</sup> (Day1～3), 3週ごと ○ CBDCA + VP-16 : CBDCA (AUC = 5)(Day1) + VP-16 100 mg/m <sup>2</sup> (Day1～3), 3週ごと (高齢者やPS不良例など)
再発小細胞肺癌	○ Amrubicin : 45 mg/m <sup>2</sup> (Day1～3), 3週ごと ○ Nogitecan : 1.0 mg/m <sup>2</sup> (Day1～5), 3週ごと

## C 小細胞肺癌の治療方針 ……………

## 1) 概略

小細胞肺癌は極めて進行が早い一方で、化学療法と放射線療法の奏効性が高い。病変が一侧胸郭内と対側縦隔リンパ節転移、両側鎖骨上リンパ節転移までにとどまっております。根治照射が可能な場合を限局型小細胞肺癌、限局型を超えて進展している場合を進展型小細胞肺癌と定義し、それぞれ治療方針が異なる。(表7, 8)また、後述するランバート・イトン症候群などの特徴的な腫瘍随伴症候群を呈することがある。

## 2) 限局型小細胞肺癌の治療

限局型小細胞肺癌は化学療法と放射線治療を併用することにより根治の可能性がある。化学療法としては、CDDP + エトポシド(VP-16)療法を4コース、また、放射線治療としては加速過分割法によって1.5 Gyを1日2回、合計で45 Gy実施することが標準的な治療法である<sup>11)</sup>。両者の併用療法については、治療の早期から同時に併用することが重要である。本治療による奏効率は約80%、生存期間中央値は20か月前後、5年生存率は25%前後と考えられる。同時併用療法が困難と判断される場合には化学療法→放射線療法の逐次療法を行う。これ

表9 RECISTによる治療効果の評価

1. 病変を測定可能病変と測定不能病変に分類する。
2. 測定可能病変の中から主要なものとして、1臓器あたり最大2病変まで、合計で最大5病変までを標的的病変とする。標的的病変以外の病変は非標的的病変とする。
3. 治療前後の画像を比較し、標的的病変、非標的的病変それぞれについての効果を測定する。
4. 下記のように総合効果判定を行う。 Eur J Cancer 2009 ; 45 : 228-247

標的的病変の効果	非標的的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	CR/PD以外、またはNE	なし	PR
PR	PD以外、またはNE	なし	PR
SD	PD以外、またはNE	なし	SD
NE	PD以外	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR : Complete response 完全奏効(病変の消失)

PR : Partial response 部分奏効(病変長径和 30% 以上の縮小)

SD : Stable disease 安定(CR, PR 以外の状況, 非標的的病変ではSDを用いない)

PD : Progressive disease 進行(病変長径和 20% 以上の増加, または明らかな増悪)

NE : Not evaluable 評価不能

らの治療で完全寛解が得られた場合は、予防的全脳照射をすることによって、生存期間のさらなる延長が期待できることが示されている。一方、他疾患経過中に偶然発見された場合などで、リンパ節転移や遠隔転移が認められずI期の小細胞肺癌と診断されることがあり、その場合は手術療法も検討される。ただし、そのような場合であっても、潜在性の転移を有する可能性を考慮し、術後の補助化学療法を積極的に実施すべきであると考えられている。

### 3) 進展型小細胞肺癌の治療

進展型小細胞肺癌の治療の基本は全身化学療法である。使用レジメンとしては、CDDP + VP 16による治療が標準的治療とされてきたが、わが国における臨床試験で、CDDP + VP-16療法とCDDP + CPT-11療法が比較され、後者の治療成績が勝る結果が示された<sup>12)</sup>。その後海外でも

追試が行われ、CDDP + CPT-11療法はCDDP + VP-16療法に比し、遜色のない治療法であることが証明された。進展型小細胞肺癌は現在のところ根治困難な病態ではあるが、治療奏効率は高い。そのため全身状態不良例や高齢症例の場合でも、化学療法の可能性を検討すべきである。そのような場合、CDDPは腎毒性や消化器毒性が比較的強いことから、CBDCAが代用される。また、進展型小細胞肺癌で化学療法奏効後、予防的全脳照射を行うことによって生存期間の延長が期待できることが海外より報告された。現在わが国でこの結果を検証する第Ⅲ相臨床試験が進行中である。

### 4) 再発小細胞肺癌の治療

小細胞肺癌は化学療法、放射線療法への感受性が高いが、高い確率で再発する。初回治療奏効後、3か月以上の期間において再発した場合、初回治療と同様のレジメン

を含む化学療法の効果が期待でき、sensitive relapse という。一方、初回治療無効例や初回治療終了後3か月以内に再発した場合は、その後の化学療法に抵抗性であることが多く refractory relapse という。Sensitive relapse に対して初回と同様の薬剤を選択する場合を除き、再発小細胞肺癌に対する標準的な二次治療はノギテカン単剤による治療である。その他、アムルピシン単剤による治療も有効である。CPT-11、VP-16は初回治療で用いられなかった場合に選択可能である。PTXやGEMは臨床試験において小細胞肺癌に対する有効性が示されているが、わが国では保険適応とされていない。小細胞肺癌に対して効果が確認された分子標的治療薬はこれまでのところなく、検討が続けられている。

## D 化学療法の治療効果評価と副作用対策について .....

### 1) 治療効果の評価

肺癌などの固形腫瘍に対する治療効果

の評価を標準化する目的で RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) が用いられる(表9)。RECISTでは、全ての病変を測定可能病変と測定不能病変に分ける。骨転移や胸水などは測定不能病変となる。さらに、測定可能病変の中から主要なものを1臓器あたり2病変まで、合計で5病変まで選択して標的病変とし、病変の長径和を求める。標的病変以外の病変を非標的病変とし、標的病変と非標的病変のそれぞれについて治療前後の評価を行い、総合判定をする。CR (complete response 完全寛解) や PR (Partial response 部分奏効) が確定するためには少なくとも4週以上にわたって同様の状態が持続していることが必要とされる。治療方針の継続、中止、変更は、RECISTの判定結果に加え、副作用や患者さんの希望も考慮して総合的に判断する。

### 2) 副作用の評価

化学療法は表10に示すように様々な副

表10 抗腫瘍薬の副作用

特に留意すべき副作用/ワンポイントアドバイス

骨髄抑制	シスプラチン: 腎障害, 悪心嘔吐, 聴力毒性
悪心嘔吐	腎尿管障害によって Mg 排泄亢進~低 Mg 血症に至る可能性があり, 点滴内に Mg 製剤を追加する
食欲低下	カルボプラチン: Cavert 式: $AUC \times (GFR + 25)$ で投与量算出, AUC は通常 5~6
下痢	GFR を 24h Cr <sub>2</sub> で代用する時は体表面積補正を行わない
便秘	パクリタキセル: アナフィラキシーに対するステロイド, 抗ヒスタミン薬などの前投薬が必要
腎障害	末梢神経障害, 筋肉痛, 関節痛に対して, NSAID が時に有効
肝障害	ドセタキセル: 浮腫, アナフィラキシー
肺障害	ゲムシタピシン: 血小板減少が目立つ, 脱毛は少ない
心臓障害	イリノテカン: 下痢
神経障害	ヒノレルピン: 血管炎(短時間で投与後, 生理食塩水でフラッシュする), 神経障害
脱毛	ベメトレキセド: 葉酸/ビタミンの前投与が必要, 皮疹を認めた場合は次回からステロイド予防投与を考慮する
血管炎	ベバシズマブ: 出血, 高血圧, 蛋白尿
皮膚障害	UFT, TS-1: 粘膜障害
前身倦怠感	ゲライチニブ, エルロチニブ: 間質性肺疾患, 肝障害, 皮膚障害
味覚障害	エトボシド: アナフィラキシー
など	アムルピシン: 間質性肺疾患, 心毒性, 肝障害

表 11 発熱性好中球減少のリスク分類と抗菌薬治療の実際

MASCC score	スコア	
症状の程度(いずれか1つを選択)		
症状なし	5	・ 26 点満点で 21 点以上を低リスクと判断し 経口抗菌薬による治療を考慮する。 シプロフロキサシンまたは レボフロキサシンのいずれか単独、 ±アモキシシリン/クラブラン酸
軽い症状	5	
中等度以上の症状	3	
血圧低下なし	5	・ 20 点以下は高リスクと判断し、抗菌薬静 脈内投与を考慮する。 セフィピム セフトジジム カルバペネム ピペラシリン/タゾバクタム
慢性閉塞性肺疾患なし	4	
固形癌である、あるいは真菌感染を有さない	4	・ 下記のようなリスクがある場合は当初から バンコマイシンなどの併用を検討する ・ 中心静脈カテーテル感染が疑われる ・ メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やペニ シリン耐性肺炎球菌の保菌者 ・ 血液培養でグラム陽性球菌陽性 ・ 血行状態不安定(ショックなど) ・ 粘膜障害が強い ・ ST 合剤やキノロン系薬剤の予防投与あり
脱水なし	3	
発熱発症時には入院していなかった	3	
年齢 60 歳未満	2	

J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3038-3051

作用を引き起こす(表 10)。副作用の程度には個人差や薬剤による差がある。化学療法の副作用を客観的に評価するための指標として、CTCAE (Common terminology criteria for adverse events) が用いられる。CTCAE の項目は多岐にわたり、多様な副作用をカバーしている (p.62 参照)。副作用の客観的な評価は、治療を受ける患者の安全性の確保において極めて重要である。また、臨床試験においても、治療効果とともに安全性の評価が求められる。

### 3) 骨髄抑制の対処法

化学療法では骨髄抑制によって白血球減少、貧血、血小板減少をきたす。薬剤による差や個人差があるが血球減少のピークは治療後 10～14 日前後であることが多い。好中球が減少し、特に  $500/\mu\text{L}$  以下となると感染のリスクが高くなる。感染合併に伴い、1 回の検温で  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱/または 1 時間以上持続する  $37.5^\circ\text{C}$  以上の発熱を呈し、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  未満の場合/または  $1,000/\mu\text{L}$  未満で  $500/\mu\text{L}$  未満に減少することが予測される場合を発熱性好中球減少とよぶ。発熱性好中球減少が認められた場合、

全身の診察と血液培養、喀痰培養、尿培養提出などによって、感染巣の検索を行うべきである。また表 11 のように患者のリスクを評価し、治療方針を検討する。治療にもかかわらず 7 日以上発熱が持続する場合には真菌感染の可能性を念頭に置く必要がある。発熱性好中球減少に対して、抗菌薬とともに顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用することで、感染症死の減少や入院期間の短縮が期待できる。貧血に対しては  $\text{Hb } 7.0 \text{ g/dL}$  をめどに赤血球輸血を実施する。比較的急速に進行する場合や、息切れ・倦怠感などの症状が目立つ場合にはより早い時期に輸血を検討すべきである。血小板減少については  $10,000/\mu\text{L}$  以上では重篤な出血のリスクは少ないと報告されている。実臨床では  $20,000/\mu\text{L}$  をめどに血小板輸血を実施する。

### 4) 悪心嘔吐の対策

化学療法に伴う悪心嘔吐のコントロールは治療を安全に円滑に進める上で大変重要である。化学療法に伴う悪心嘔吐はその発現時期によって①急性期(治療開始 24 時間以内)、②遅発期(治療開始 2～5 日)、③