

表12 化学療法に併用する制吐療法の例

○高度催吐性化学療法；シスプラチン併用化学療法

1日目

アプレピタント 125 mg 内服

5-HT₃拮抗薬点滴静注(パロノセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロンなど)

デキサメタゾン 9.9 mg 点滴静注

2～3日目

アプレピタント 80 mg 内服

デキサメタゾン 8 mg 内服

4(～5)日目

デキサメタゾン 8 mg 内服

○中等度催吐性化学療法；カルボプラチンやイリノテカンを含む治療

1日目

アプレピタント 125 mg 内服*

5-HT₃拮抗薬点滴静注(パロノセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロンなど)

デキサメタゾン 4.95 mg 点滴静注*

2～3日目

アプレピタント 80 mg 内服*

デキサメタゾン 4 mg 内服*

*アプレピタントはオプション

アプレピタントを用いない場合は

デキサメタゾンを1日目9.9 mgに

2～3日目8 mgに増量する。

○低度催吐性化学療法；ゲムシタビン単剤、トセタキセル単剤など

1日目

デキサメタゾン 6.6 mg 点滴静注

制吐薬適正使用ガイドライン(日本癌治療学会編)より抜粋

予測性嘔吐(治療開始前)の3種類に分類される。一方、抗腫瘍薬にも、催吐性の強いものや比較的弱いものがある。CDDPは高度催吐性薬剤、CBDCAとCPT-11は中等度催吐性薬剤、GEM、DTX、PTX、VP-16などは低度催吐性薬剤と分類される。使用する抗腫瘍薬の催吐性によって、悪心嘔吐のリスクを評価し、それに応じた制吐療法を実施することが重要である。ニューロキニン受容体拮抗薬のアプレピタントと新世代5-HT₃拮抗薬のパロノセトロンは遅発性の悪心嘔吐の制御に特に有用であることが証明されている。日本癌治療学会のガイドラインに基づいた制吐療法の処方例を示す(表12)。

E 放射線治療のオプション ……………

標準的な胸部放射線治療は1日1回2 Gy、週5日の単純分割照射法で60(～66) Gyの治療が行われる。従来の胸部放射線治療は二次元治療計画に基づいた予防的リ

ンパ節領域照射(elective nodal irradiation；ENI)が一般的であった。近年ではPET-CTによる病変部の正確な把握、三次元治療計画などに基づいて、照射野をしばった病巣部照射野放射線治療(involved field radiation therapy；IFRT)が行われるようになり、病変部に対する線量の増量が試みられている。

放射線治療は癌細胞だけでなく正常細胞にもダメージを与えるが、回復は正常細胞の方が早く4～6時間で照射後の亜致死障害から回復する。このことを利用し治療効果を高めるために、1日に2～3回の照射を行う過分割照射法が開発された。一回あたりの照射量によって過分割照射法(1.2 Gy/回、1日2回)、加速分割照射法(1.8～2.0 Gy/回、1日2回)、加速過分割照射法(1.5 Gy/回、1日2回)などがある。加速過分割照射法は限局型小細胞癌の標準的治療の中で用いられる。非小細胞肺癌におい

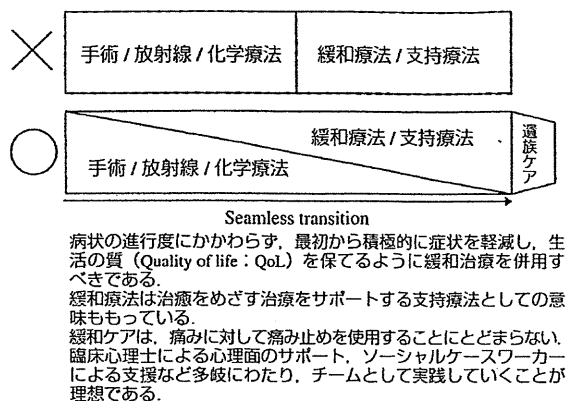


図 14 緩和ケアのありかた(WHO 2002)

でも、過分割照射法の有用性について検討が進められている。過分割照射法では単純分割照射法に比し高い治療効果が期待できる一方、正常組織に与える影響も大きく、食道炎などの有害事象の増強が問題となることがある。

照射技術の進歩によって、病変部に安全に集中して治療を行うことができるようになった結果、早期癌に対する放射線治療の局所制御率は極めて高いものとなっている。何らかの理由で手術ができない早期の非小細胞肺癌症例では、定位照射による胸部放射線治療が積極的に検討される。

肺癌では脳転移が高い頻度で認められる。転移性脳腫瘍の原発巣として、肺癌は最多を占めている。症状を有する脳転移に対しては放射線治療が積極的に用いられる。大きさが3 cm程度まで、数が3個程度までであれば、γナイフなどを用いた定位放射線治療も検討される。それ以上の病変の場合には原則として全脳照射が用いられる。なお、単発で病巣が5 cm以上と大きく、症状が比較的急速に進行する場合などでは脳転移の切除も検討される。

陽子線治療や重粒子線治療は、病変部への放射線エネルギーの集中が可能であること、酸素濃度の低い腫瘍組織にも有効であることなどから期待されている新しい治療法である。これらの治療は、治療装置に高額投資が必要で、治療施設は限られてお

り、保険適用は認められていない。

F 緩和ケア

1) 概要

緩和ケアとは生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して疾患の早期より身体的・心理的・社会的・スピリチュアルな問題に関してきちんとした評価を行い、それが障害とならないように予防したり対処したりすることで Quality of life (生活の質・生命の質) を改善することである。

何らかの症状を自覚した、あるいは癌と診断されたその瞬間から、患者には必ず何らかの痛みが伴うとされる。痛み自体は本人にしか分からないものであるが、周囲はその存在に十分配慮することが必要である。緩和ケアは、病状進行に伴い、積極的な治療の適応がなくなった後、終末期を安楽に過ごせるように開始していくものではなく、早期から積極的な治療とともに開始併用していくべきであること (Seamless transition) が WHO によって示されている (図 14)。

身体的な痛みを包括的に評価するためには、痛みの原因と痛みの強さ、部位、性状、パターン、誘因などを適切に評価する必要がある。痛みの強さについて、最強の痛みを10、痛みがない状況を0として、患者自身に評価してもらう NRS (Numeric rating scale) が有用である。また、痛みの強さによって疼痛治療を段階的に追加していく WHO 方式が有用である (図 15)。

2) 痛みの種類と対処法

身体的な痛みには体性痛、内臓痛、神経障害性疼痛がある。

①体性痛；骨転移局所の痛みや手術創部痛などのように比較的局在が明らかであり、体動によって増強する。NSAIDをはじめとする非オピオイド系の薬剤とオピオイド系薬剤が有効である。突出痛に対しては鎮痛薬追加による適切なレスキューを行うことが重要である。また、骨転移

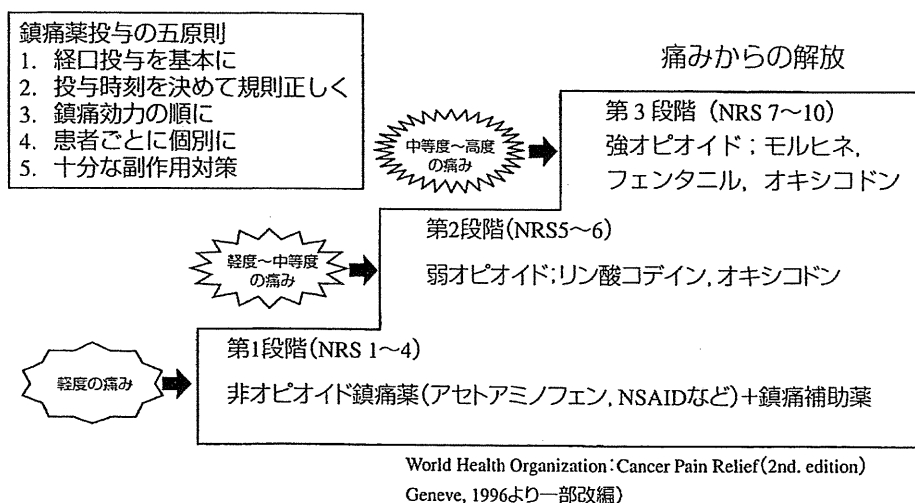


図15 WHO方式癌性疼痛治療

による痛みに対しては緩和照射が有効である。

②内臓痛；食道，胃，大腸などの管腔臓器の閉塞や肝臓・腎臓などの被膜に及ぶ病変による痛みなどで，局在が分かりにくく，深く押されるような痛みや不快感と表現される。内臓痛に対してはオピオイドの効果が期待できる。

③神経障害性疼痛；脊椎転移の硬膜外進展などによる脊髄圧迫，パクリタキセルなどによる末梢神経障害，癌の腕神経叢へ浸潤などで認められ，しびれや電気のはしるような痛みなどと表現される。神経障害性疼痛に対しては非オピオイド系薬剤やオピオイド系薬剤の効果はあまり期待できないが，鎮痛補助薬が有効な場合がある。鋭く刺すような痛みにはガバペンチンなどの抗痙攣薬，しびれる，しめつけられる，やけるような痛みにはカルバマゼピンなどの抗うつ薬，腹膜炎による腹満感などにはメキシチレンなどの抗不整脈薬が用いられる。

非オピオイド系薬剤のうち，アセトアミノフェンは1,200～2,400mg程度まで使用可能であるが，肝機能障害に注意する。またNSAIDは，腎機能障害や胃粘膜障害に注意する。弱オピオイド系薬剤のペンタジン(ペンタジン[®])，ソセゴン[®]やブプレノ

ルフィン(レペタン[®])は，一定量以上投与しても効果は頭打ちとなるため，癌の疼痛コントロールには向かない。オピオイド系薬剤にはモルヒネ，オキシコドン，フェンタニルの3種があり，内服薬，注射薬，坐薬，貼付薬がある。オピオイド系薬剤には吐き気や便秘など様々な副作用がある。吐き気や便秘はモルヒネで強い傾向がある。吐き気に対してはプロクロルペラジン(ノバミン[®])，メトクロプラミド(プリンペラン[®])，ドンペリドン(ナウゼリン[®])などが有効の場合がある。便秘に対しては，酸化マグネシウム，センノシド(プルセニド[®])などで対処する。活性代謝物やレセプター親和性の差を利用して副作用を軽減，鎮痛効果を改善することを目的にオピオイドローテーションが行われる。処方例を示す(表13)。

3) 呼吸困難の対処と鎮静

進行期～終末期の肺癌では高い頻度で呼吸困難感の訴えがある。呼吸困難感の程度は低酸素血症の重症度とは必ずしも相関しない。対策としてはモルヒネが第一選択であり，抗不安薬としてロラゼパム(ワイパックス[®])，ジアゼパム(セルシン[®])などが併用される。治癒が見込めない病態で治療抵抗性の耐え難い苦痛があり，生命予後が2～3週以下の場合などでは，鎮静が検討

表 13 疼痛コントロールの例

腰椎転移による腰背部痛に対して

コルセットを作製し、緩和照射を開始した。

また骨折のリスクを軽減する目的でプレドロン酸(ソメタ[®])を投与した。

処方 1) セレコキシブ(セレコックス[®])200 mg 2×朝夕食後

突出痛に対してロキソプロフェン(ロキソニン[®])60 mg を頓用

胃・十二指腸粘膜保護を目的にミソプロストール(サイトテック[®])800 μg 朝昼夕食後、眠前

処方 2) セレコキシブを 400 mg まで増量

処方 3) 硫酸モルヒネ除放錠(MS コンチン[®])20 mg、2×朝夕食後を追加

便秘に対して酸化マグネシウム 1.5 g 3×毎食後を併用

レスキュードーズとして塩酸モルヒネ液(オブゾ[®])5 mg を設定し、ベースのモルヒネを漸増

▼ 処方 4) MS コンチンを 120 mg/日まで増量したところ、強い吐き気が出現し、フロクロルペラジン(ノバミン[®])、メトクロプラミド(プリンペラン[®])で対処したが軽快せず。食事摂取にも影響がでたため、オキシコドン徐放錠(オキシコンチン[®])80 mg 2×朝夕食後に変更し、レスキュードーズもオキシコドン散(オキノーム[®])10 mg に変更したところ、吐き気は治まり疼痛コントロールも良好となった。

左肺尖部腫瘍に伴う、頸部から左上肢に放散する、さすような、しびれるような痛みに対して

▼ 処方 1) ×ロキシガム(モニヒック[®])10 mg 1 日 1 回朝食後

胃・十二指腸粘膜保護を目的にミソプロストール(サイトテック[®])800 μg 朝昼夕食後、眠前

処方 2) ガバペンチン(ガバペン[®])200 mg 1×眠前併用開始し、1週間ほどでやや痛みの軽減あり

▼ 処方 3) ガバペンを 400 mg 1×眠前に増量したところ、さらに軽減が認められた。

される。鎮静とは、苦痛緩和を目的として患者の意識を低下させる薬物を投与すること、あるいは苦痛緩和のために投与した薬物によって生じた意識の低下を意図的に維持することである。半減期が短く、即効性が高いことからミダゾラム(ドルミカム[®])がよく用いられる。0.2～1.0 mg/時 持続静注、皮下注で開始し漸増の上、20～40 mg/日で維持する。

5 重要な合併症とその対処

A 腫瘍随伴症候群(Paraneoplastic syndrome)

癌患者に認められる症状のうち、腫瘍による直接浸潤や機械的圧迫、閉塞などで生じる症状以外の、全身症状または遠隔症状を呈する病態を腫瘍随伴症候群と呼ぶ(表 14)。肺癌では 10～20% に腫瘍随伴症候群を合併するとされる。腫瘍随伴症候群は原発巣の発見に先行して初発症状として認められることも多く、患者の QOL に大き

く影響する。特異的な治療を要する場合があります。診断と治療の遅れが重篤な事態を招きうる。頻度の高い腫瘍随伴症候群に関して理解しておくことが重要である。

1) 神経症候群

癌細胞に関連して産生される抗体が、正常細胞、特に神経細胞に発現している抗原に交差反応することによって起こる。神経症候群は小細胞肺癌で認められることが多い。代表的なものにランバート・イートン症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS)がある。筋力低下を示す病態として鑑別にあがる重症筋無力症(myasthenia gravis; MG)との比較を表に示す(表 15)。腫瘍随伴性小脳変性症では癌細胞に対する高 Yo 抗体が小脳プルキンエ細胞に交差反応し、四肢の運動失調、構音障害、めまい、眼球振盪などの症状を起こす。腫瘍随伴性辺縁系脳炎では抗 Hu 抗体が認められ、記憶障害、認知症、幻覚などの症状を呈することが多い。

2) 内分泌症候群

● SIADH (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion) では癌細胞が産生する抗利尿ホルモン (ADH) により腎集合管における水の再吸収が亢進し、体内に水分が貯留する。その結果、循環血漿量が増加し、糸球体濾過量の増加やレニン・アルドステロン系の抑制、心房性 Na 利尿ペプチドの分泌亢進などを介して尿中 Na 排泄は持続し、低 Na 血症が進行する。

表 14 腫瘍随伴症候群の分類

神経筋症候群	Lambert-Eaton 症候群 腫瘍随伴性小脳変性症 腫瘍随伴性辺縁系脳炎 腫瘍随伴性網膜症
内分泌症候群	ADH 不適合分泌症候群 (SIADH) 高カルシウム血症 異所性 ACTH 産生腫瘍
皮膚、骨関節症状	ばち状指、肥大性骨関節症
血液症候群	白血球増多症状、DIC
その他	皮膚筋炎、多発筋炎、腫瘍熱、ネフローゼなど

SIADH の原因の約 60% を小細胞肺癌が占めるが、非小細胞肺癌や悪性リンパ腫でも認められることがある。進行につれ、倦怠感、悪心・嘔吐、頭痛、食思不振、筋肉痛などが出現し、血清 $\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$ になると傾眠、昏睡、痙攣、意識障害等の重篤な中枢神経症状を呈する。診断基準と治療方針を示す (表 16)。

● 高カルシウム血症；悪性腫瘍全体の 10～20% に高カルシウム血症が認められる。骨転移が認められなくても、癌細胞が産生する副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTH-rP) により高カルシウム血症をきたすことがある。血液中のカルシウムの約半分はアルブミンと結合しており、遊離カルシウム値が重要である。癌患者では栄養状態低下のために血清アルブミンがしばしば 4 g/dL 未満に低下している。その場合は遊離カルシウムを正當に評価するために、血清補正 Ca 濃度 (mg/dL) = 血清総 Ca 濃度 (mg/dL) + $[4 - \text{血清アルブミン濃度} (\text{g/dL})]$ によって補正を行う。補正 Ca 濃度が 12 mg/dL 以下の場合には症状はほとんどないか、あ

表 15 LEMS と MG の比較

	LEMS	MG
男女比	3:1	1:2
好発年齢	50～70代	<10, 30～40代女性, 40～50代男性
基礎疾患	60～70% に SCLC	15% に胸腺腫
初発症状	歩行障害、口渇、インポテンツ	複視、易疲労感、近位筋優位の筋力低下
筋電図所見	Waxing 高頻度反復刺激で振幅漸増	Waning 低頻度反復刺激で振幅漸減
抗体	抗 VGCC 抗体 (80% 以上で検出)	抗 AChR 抗体 (全身型で 80%、眼筋型で 50～60% 検出)
治療	SCLC の化学療法、ステロイド、血漿交換、免疫グロブリン、3,4-ジアミノピリジン	胸腺腫の手術/化学療法、抗コリンエステラーゼ阻害薬、ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換、免疫グロブリン
予後など	LEMS 合併 SCLC は SCLC の中では比較的経過が緩徐	MG 自体は適切な治療により 80% 以上の確率で軽快する

表 16 SIADH の診断基準

厚生労働省 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 2010年改訂

I. 主症状

1. 特異的ではないが、倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈しやすい。
2. 脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135 mEq/L を下回る。
2. 血漿バソプレシン値：血清ナトリウムが 135 mEq/L 未満で、血漿バソプレシン値が測定感度以上である。
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は 300 mOsm/kg を上回る。
5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/L 以上である。
6. 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2 mg/dL 以下である。
7. 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾールは 6 µg/dL 以上である。

III. 参考所見

1. 原疾患の診断が確定していることが診断上の参考となる。
2. 血漿レニン活性は 5 ng/mL/時以下であることが多い。
3. 血清尿酸値は 5 mg/dL 以下であることが多い。
4. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

【診断基準】 確実例：IIで1～7の所見があり、かつ脱水の所見を認めないもの。【鑑別診断】 低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフロローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐

SIADH の治療

次のいずれか(組み合わせも含む)の治療法を選択する。

1. 原疾患の治療を行う。
2. 1日の総水分摂取量を体重 1kg 当たり 15～20 mL に制限する。
3. 食塩を経口的または非経口的に 1日 200 mEq 以上投与する。
4. 重症低ナトリウム血症(120 mEq/L 以下)で中枢神経症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合はフロセミドを随時 10～20 mg 静脈内に投与し、尿中ナトリウム排泄量に相当する 3% 食塩水を投与する。その際、橋中心髄鞘崩壊を防止するために 1日の血清ナトリウム濃度上昇は 10 mEq/L 以下とする。
5. 異所性バソプレシン産生腫瘍に原因し、既存の治療で効果不十分な場合に限り、成人にはモザバプタン塩酸塩錠(フィズリン®)1日1回1錠 30 mg 食後に経口投与する。投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。
6. デメクロサイクリン(レタマイシン®)を1日 600～1,200 mg 経口投与する。

でも軽微であることが多い。食欲不振、全身倦怠感などに始まり、14 mg/dL 以上で記憶障害、傾眠、昏迷、といった中枢神経症状や腎機能障害、さらに 16 mg/dL 以上では昏睡状態や急性腎不全のおそれがあり、緊急対応が必要となる。高 Ca 血症に伴う脱水の是正を目的とした補液が重要である。治療の概要を示す(表 17)。

●異所性 ACTH 産生腫瘍

癌細胞が ACTH あるいは ACTH 様物質を産生することによってクッシング症候群を呈する。異所性 ACTH 産生腫瘍の約半数は肺癌が占める。高血圧症、高血糖、浮腫、低 K 血症、筋力低下などが認められるが中心性肥満や満月様顔貌はあまり認められない。診断は血中の ACTH 高値、尿中

表 17 高カルシウム血症の治療

1. 心機能や腎機能に留意した上で生理食塩水を 200～300 mL/時で点滴静注する。
2. 脱水がある程度補正された後は、尿中 Na 排泄を促進するとともに、Na 付加に伴う心臓への負担を軽減する目的でループ利尿薬の投与を行う。サイアザイド系利尿薬は Ca 排泄を抑制することから禁忌である。
3. ソレドロン酸をはじめとするビスホスホネート製剤は破骨細胞による骨吸収を強力に抑制することで高 Ca 血症の是正に有用である。一度の投与で 2～4 週間にわたり効果が持続するが、作用の発現までに数日間を要する。また副作用として顎骨壊死、発熱、筋肉痛、頭痛などの可能性があり、注意を要する。発熱や筋肉痛には NSAID が有効である。
4. カルシトニン製剤はビスホスホネート製剤と同様の作用機序であるが、即効性があり、投与後 4 時間ほどで作用が発現してくる。高 Ca 血症の速やかな是正が必要な時に用いられる。
5. ステロイド剤は腸管からの Ca の吸収を抑制する作用があり、高 Ca 血症の治療に用いられることがある。

D

腫瘍性疾患

17-OHCS 高値、デキサメサゾン抑制試験不応性、下垂体腺腫の否定などでなされる。治療は原病の治療とともに、副腎皮質ステロイドホルモンの産生抑制薬(ミトタン、メチラポンなど)が使用される。ACTH 産生腫瘍は、化学療法に耐性のことが多く、化学療法中に重症感染症や消化性潰瘍を合併することもある。

B Oncological emergency ……………

肺癌に伴う緊急の処置を必要とする病態のうち、代表的なものについて述べる。

1) 胸水

進行期肺癌ではしばしば胸水の貯留を認める。胸部単純 X 線立位正面像で胸水貯留が指摘できる場合は 500 mL 以上の貯留が考えられる。試験穿刺で滲出性の胸水であった場合、悪性の胸水が考えられる。中等量以上の胸水貯留ではドレナージを検討する(p.315 参照)。

2) 心嚢水

心嚢は胸腔に比し狭いスペースであるため、200 mL ほどの貯留でも心機能に影響を与え、呼吸困難、起座呼吸、頻脈など心タンポナーデの症状を呈しうる。症状がある場合にはわずかな量のドレナージでも症状はかなり改善する。超音波検査でエコーフリースペースが 10 mm 以上あれば穿刺

が可能と考えられる。穿刺は通常、剣状突起の左縁から 45 度の角度で左肩甲骨の下端を目指して行うことが多い。貯留が不均一である場合などは心尖部からのアプローチを試みることもある。心臓穿刺、不整脈、気胸などの致死的な合併症の可能性があるので、熟練した指導者のもと、心臓モニターを装着し、超音波ガイド下に実施すべき手技である。心嚢水も胸水と同様に再貯留の可能性があり、9 Fr 程度のカテーテルを留置して持続ドレナージを行い、プレオマイシンなどによる癒着術を試みることがある。穿刺ドレナージでも難治性の場合、全身状態や予後を考慮した上で、局所麻酔下剣状突起下心膜開窓術などの外科的な処置を行うことがある。

3) 気管・主気管支閉塞

肺癌では、気管～気管支内腫瘍や縦隔リンパ節転移によって気管や気管支が閉塞をきたすことがある。本病態は呼吸困難、呼吸不全に直結し、生命を脅かすため、迅速な対応が必要となる。手術による対応が不可能な場合、YAG レーザー治療、アルゴンプラズマ凝固法などの高周波治療、放射線治療などが検討される。レーザー治療は区域気管支よりも中枢の太い気管支の狭窄が適応と考えられる。これらの治療で

表 18 気道閉塞に対するステント留置の適応

1. 腫瘍の進行性局所増大により気道の確保が難しく、その他の治療法の適応がない場合
2. 癌浸潤による気管-気管支痙など不安定な気道状態を呈する場合
3. 狭窄度 50% 以上でありフローボリューム曲線で気流制限を呈するか、呼吸困難などの症状を呈する場合
4. 推定生存期間が 4 週間以上見込まれる場合
5. ステント留置によって明らかに気流制限改善などの肺機能的改善が見込まれる場合
6. 医学経済面でコストベネフィットが期待できる場合

宮澤輝臣：肺癌のすべて(文光堂)2003 366

改善が認められなかったり、再発を繰り返したりする場合にはステントの留置を検討する。ステントにはシリコン製、金属製とそのハイブリッド型のものがあり、その形状にも様々なものがある。ステント留置は、安全を期するために全身麻酔下に硬性気管支鏡を用いて行うことが原則である。自己拡張型の金属ステントやハイブリッド型ステントの中には、局所麻酔下に通常の気管支鏡で留置可能なものもあり、全身麻酔が不可能な場合に使用される。ステントは異物であるために、挿入後の喀痰排出困難、肉芽形成による最狭窄などの問題が高い確率で起こりうる。留置の適応、必要性に関して、留置後の状況予測も含めた慎重な検討が必要である。ステント留置の適応を示す(表 18)。

4) 癌性髄膜腫症

癌性髄膜腫症は腫瘍の血行性播種、転移性中枢病変からの直接浸潤などによって脳軟膜やくも膜下腔などに癌細胞が播種性に広がる病態である。脳実質への転移を伴っている場合が多く、腺癌、小細胞癌で比較的よく認められる。癌細胞が脳脊髄腔を播種性に進展する病態のため、その症状は、下肢麻痺や失禁のほか、下肢の感覚障害、筋力低下、疼痛、頭痛、吐き気、意識障害、複視など多彩である。癌性髄膜腫症は極めて進行した難治性の病態であり、無治療で経過をみた場合の生存期間中央値は 4～6 週間である。髄液検査にて脳脊髄液中に癌

細胞を検出することで診断できるが、初回検査での陽性率は 50% 程度であり、検出率をあげるためには 3 回までは検査を繰り返す意義があるとされる。髄液中の蛋白高値、糖低値、髄液圧上昇などは癌性髄膜腫症の参考所見である。画像検査では造影 MRI 検査が診断に有用で、髄膜の薄い造影効果を伴う肥厚像、脳圧亢進による脳室拡大などが認められる場合がある。急性白血病などの血液疾患で実施される抗腫瘍薬の髄注療法は、肺癌においては効果が乏しい。放射線治療としては全脳(全脊髄)照射が検討される。

5) 上大静脈症候群

腫瘍によって上大静脈が圧排されるために頭部や上肢からの心臓への血液還流が障害され、顔面や上肢が浮腫をきたす病態である。比較的慢性の経過の場合は肋間静脈、椎骨静脈、傍椎骨静脈などを経て奇静脈にいたるシャントが形成される。急性の経過で重症の場合には、浮腫の他、頭痛、意識障害、咳、喘鳴、起坐呼吸などの症状も認められる。治療としては放射線治療や化学療法により、圧排の原因となっている腫瘍の縮小を目指すことが基本である。浮腫の軽減を目的に利尿剤を投与することがある。これらの治療の適応や効果がなかった場合に血管内ステント留置が考慮される。

6) 脊髄圧迫

腫瘍の脊椎骨への転移が硬膜外まで進展し、脊髄を圧迫することにより、その脊髄

レベルに応じて痛み、運動麻痺、知覚鈍麻、膀胱直腸障害などの症状を呈する病態である。麻痺を認め急速に進行する場合は、予後を考慮した上で、歩行能などの機能維持を目的に、椎弓切除術、後方徐圧固定術などの緊急手術を行うことがある。最も重要なことは、本病態が疑われた場合、速やかに

にMRIなどの画像検査を行って整形外科医に相談することである。手術の適応がない場合には放射線治療が実施され、痛みの軽減や、歩行能の保持が期待できる。本症において大量のステロイドが併用されることがあるが、明確なエビデンスはない。

文献

- 1) Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909
- 2) Schiller J, *et al.* : *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 92-98
- 3) Ohe Y, *et al.* : *Ann Oncol.* 2007 ; 18 : 317-323
- 4) Mok T, *et al.* : *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 947-957
- 5) Mitsudomi T, *et al.* : *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 121-128
- 6) Maemondo M, *et al.* : *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 947-957
- 7) Scagliotti GV, *et al.* : *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 3543-3551.
- 8) Sandler A, *et al.* : *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-2540
- 9) Lynch T, *et al.* : *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-2139
- 10) Soda M, *et al.* : *Nature* 2007 ; 448 : 561-566
- 11) Turrisi AT 3rd, *et al.* : *N Engl J Med.* 1999 ; 340 : 265-271.
- 12) Noda K, *et al.* : *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 85-91.

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 田中洋史, 吉澤弘久

D

腫瘍性疾患

肺癌診療

Q&A

一つ上を行く診療の実践

【編著】弦間昭彦 日本医科大学主任教授



中外医学社

本邦の人口の高齢化は急速に進行しており、2015年には65歳以上の人口比率は約27%に達するとされている。全肺癌の15%を占める小細胞肺癌は喫煙率の低下に伴い減少傾向にあるが、実臨床の場で、高齢者小細胞肺癌患者を診療する機会は多い。高齢者肺癌の治療上の大きな問題点は、慢性閉塞性疾患、虚血性心疾患、脳血管障害、代謝性疾患など、なんらかの内科的合併症を有する症例が多くを占め、これら合併症例では治療の毒性が増強されることにある。小細胞肺癌の化学療法に対する感受性はきわめて高いことから、高齢や poor-risk 例であっても、延命や症状緩和、Quality of Life (QOL) の改善を得られる可能性が十分にあることを念頭において、最善の治療法を選択すべきである。

1 経口エトポシド単剤療法

高齢や poor-risk 例に対して、毒性の軽減を主眼においた経口エトポシドの単剤療法が複数の第II相試験として実施された。奏効率53～84%、生存期間中央値は4.6～16カ月と比較的良好であったことから、経口エトポシド連続投与が汎用されていた¹⁻³⁾。しかし、エトポシド+ピンクリスチンまたはシクロフォスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチン(CAV)との比較⁴⁾、CAV/シスプラチン+エトポシド(PE)交代療法との比較第III相試験⁵⁾ではこれら併用化学療法に比べて有意に劣っていたことから、経口エトポシド単剤療法は推奨されない。

2 併用化学療法

大規模比較試験により、高齢者や poor-risk 症例においても併用化学療法の優位性が示されたが、その生存期間中央値(MST)はたかだか6～7カ月であり、治療成績の改善を目指した複数のII相試験が実施された。PE療法は1990年代初頭には小細胞肺癌 Fit patient に対しての標準的治療としての地位が確立されていたが、高齢者や poor-risk 症例への適用ではシスプラチンの毒性が問題となる。高齢者では腎機能や心機能が低下した症例が多いため、多量の補液を必要とせず、腎毒性がシスプラチンに比べて軽いカルボプラチンにエトポシドを併用した第II相試験が多数実施された(表1)。これらII相試験での奏効率は59～81%、MSTは進展型症例においても10カ月前後と良好な成績が示された⁶⁻¹¹⁾。一方で、シスプラチンの毒性軽減の方法として、分割投与方法についても検討が行われた。シスプラチン分割投与+エトポシド療法(SPE: split doses of PE)の第II相試験では高齢者や poor-risk 例に対しても、安全に実施可能で有効であることが示された^{12,13)}。

3 高齢者小細胞肺癌の標準的治療

高齢者や poor-risk 症例に対して、毒性軽減を試みた2つの併用療法、つまりカルボプラチン+エ

表1 Carboplatin + Etoposide 併用化学療法第II相試験

author	適格条件	regimen	症例数	奏効率 (%)		MST (月)		治験関連死 (%)
				PR	CR	LD	ED	
Carney, 1995 ⁶⁾	65歳以上 PS 3-4	Carboplatin (300mg/m ²) 経口 Etoposide (200mg × 5)	70	51	28	10		2
Evans, 1995 ⁷⁾	65歳以上 ED 合併症のある LD	Carboplatin (150mg/m ² × 2) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 7)	47	37	23	13.6	10.4	8
Matsui, 1998 ⁸⁾	70歳以上 PS 0-3	Carboplatin (Egorin 式) 経口 Etoposide (40mg/m ² × 14)	38	75	6	15.1	8.6	6
Okamoto, 1999 ⁹⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) Etoposide (100mg/m ² × 3)	36	6	69	11.6	10.1	3
Larive, 2002 ¹⁰⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 5)	26	59		9		9
Quoix, 2001 ¹¹⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 3)	31	7	66	8.6	7.3	3

トポシド (CE) 療法と SPE 療法を比較する第 III 相試験が本邦で実施された (JCOG 9702)¹⁴⁾。70 歳以上の高齢者、PS3 の進展型小細胞肺癌を対象に、SPE 療法群 (シスプラチン 25mg/m² days 1~3, エトポシド 80mg/m² days 1~3) または CE 療法群 (カルボプラチン AUC5, エトポシド 80mg/m² days 1~3) に 220 例が割り付けられた。年齢中央値 74 歳、70 歳以上が 92 % と大部分を占め、70 歳未満 PS3 の症例は 8 % であった。4 コース完遂率は (CE 群/SPE 群) 63 %/67 % で治療関連死は CE 群 3 例、SPE 群 1 例であった。Grade 3 以上の毒性は、白血球減少、好中球減少、貧血、感染、悪心嘔吐に関しては両群で差がなかった。カルボプラチンの用量規制毒性である血小板減少は CE 群で 63 %、SPE 群 16 % と CE 群で有意に高頻度であったが、問題となる出血症状は両群で認められていない。奏効率は両群とも 73 %、無増悪生存期間は CE 群 5.3 カ月、SPE 群 4.7 カ月、生存期間中央値と 1 年生存率は CE 群 10.6 カ月/41 %、SPE 群 9.8 カ月/35 % でいずれも有意差なしの結果であった (図 1)。症状緩和スコアもモニターされているが、改善度は CE 群 63 %、SPE 群 55 % で有意差を認めない。この試験では G-CSF の予防投与を推奨し、両群で約半数の症例で投与されている。実地医療での CE 療法では G-CSF の予防投与を推奨している。これらの結果から、SPE 療法に加え CE 療法も高齢者小細胞肺癌進展型に適用可能と考えられる。

まとめ

これまでの臨床試験は暦年齢により高齢者を定義して行われてきている。暦年齢での定義では、実際には非常に heterogeneous な集団を対象とすることになるため、臨床試験から得られた結果の解釈や実臨床への直接の応用が難しい。個々の症例での PS や臓器機能、合併症の有無を十分に把握し、慎重に治療の選択を行うべきである。今後は、より明確に高齢者を定義するために、高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment: CGA) などの指標を積極的に導入し、真に高齢者として定義すべき target population を明確にすることが重要であると思われる。

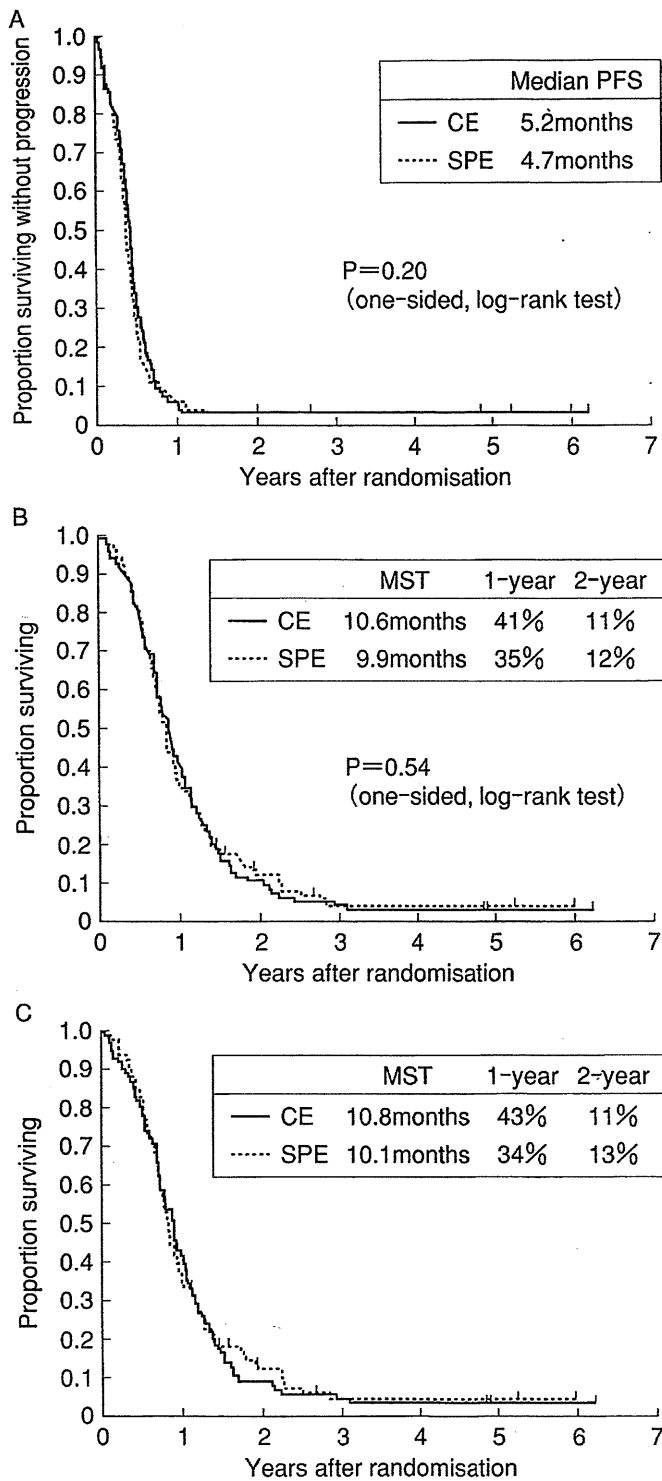


図1 JCOG9702 の生存曲線

A: 無増悪生存期間曲線 (n = 220)

B: 全生存期間曲線 (n = 220)

C: 70歳以上でPS0-2症例の全生存期間曲線 (n = 202)

文献

- 1) Smit EF, Carney DN, Harford P, et al. A phase II study of oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *Thorax*. 1989; 44(8): 631-3.
- 2) Carney DN, Grogan L, Smit EF, et al. Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol*. 1990; 17(1 Suppl 2): 49-53.
- 3) Keane M, Carney DN. Treatment for elderly patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9 (Suppl 1): S91.
- 4) Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet*. 1996; 348(9027): 563-6.

- 5) Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(8): 577-80.
- 6) Carney DN. Carboplatin/etoposide combination chemotherapy in the treatment of poor prognosis patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995; 12 Suppl 3: S77-83.
- 7) Evans WK, Radwi A, Tomiak E, et al. Oral etoposide and carboplatin. Effective therapy for elderly patients with small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 1995; 18(2): 149-55.
- 8) Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, et al. Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77(11): 1961-5.
- 9) Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(11): 3540-5.
- 10) Larive S, Bombaron P, Riou R, et al. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer.* 2002; 35(1): 1-7.
- 11) Quoix E, Breton JL, Daniel C, et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 957-62.
- 12) Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10): 3323-8.
- 13) Westeel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5): 1940-7.
- 14) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer.* 2007; 97(2): 162-9.

〈吉澤弘久〉

1 腎機能障害の存在を見極める

腎機能障害を有する肺癌患者に対しての化学療法は、薬剤の体内動態が完全に解明されておらず、投与基準、投与量、投与回数などのコンセンサスは明確でない。腎機能低下例では、薬剤の排泄遅延により有害事象が増強する可能性があり、適切な投与可否判断、投与薬剤の厳密な選択を行わなければならない。また、投与量、投与期間にも細心の注意が必要である。

肺癌患者には70歳以上の高齢者も多い。高齢者は腎機能障害を有していることが多い。しかし、腎機能が低下していても血清クレアチニン値が上昇しないこともあるため、特に注意が必要である。クレアチニンクリアランス (Ccr) は糸球体濾過量 (GFR) の指標としてよく用いられる。臨床で最も頻用されているのは、血清中の内因子物質の定量、年齢などのデータを利用してCcrを換算するCockcroft-Gaultの換算式である。しかし、高齢者では、Cockcroft-Gaultの換算式は24時間法で測定したCcrよりも高く算出されることが多く、さらにCcrはGFRを過小評価するとされている。これは、高齢者では運動量、肉摂取量が減少するためにクレアチニンの生成量が低下するためと考えられる¹⁾。こうした理由により高齢者では潜在的に腎機能障害を有する可能性があるため、確実な評価が求められる。特に、肺癌患者が治療関連死に至る場合、腎機能障害による薬剤排泄遅延が一因であることが少なくないことを承知しておくべきである。

2 腎排泄率の高い薬剤、腎排泄率の低い薬剤を把握する

肺癌で使用される薬剤には当然ながら腎排泄率の高い薬剤と低い薬剤があり、これを把握しなければならぬ²⁾。

腎排泄率が比較的高い薬剤としては、プラチナ製剤 (シスプラチンやカルボプラチン)、エトキシド、ティーエスワンがあげられる。腎排泄型薬剤は腎機能障害を有する患者では投与量の是正が必要である。しかしながら、腎機能に応じた投与量設定が確立されているのはカルボプラチンのみであり (Calvertの式)、その他の薬剤に関しては規定がない。

シスプラチン、ティーエスワンは添付文書上、重篤な腎障害を有する患者に対しての投与禁忌を明確に表示している。シスプラチンは、尿細管上皮細胞内に移行した後に蓄積し、近位尿細管終末部を障害するとされる³⁾。その対策のため、シスプラチン投与期間は大量補液を必要とするが、Ccrが30ml/min未満の患者では原則として使用を避けるべきである。前述の通り、シスプラチンには投与量修正の基準はないが、目安として、Ccrが60ml/minでは最大投与量の75%、45ml/minでは50%に減量するのが妥当である。シスプラチンを含むレジメンを選択する場合は血清クレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN)、Ccrなどの腎機能検査を定期的に行うことが望ましい。ただし、簡便に測定可能な血清クレアチニン値は即時的な指標にならないとの報告³⁾もある。早期の尿細管障害を把握する

ためには、 β_2 -ミクログロブリンや腎尿細管酵素 NAG が参考となる。ティーエスワンでは、腎機能障害が高度な場合、フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇することが知られている。

これらに対して腎排泄率の低い薬剤としてはドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタピン、ピノレルピン、イリノテカンなどがあげられる。特に、タキサン系の2剤は腎排泄率が少ない。このため、慢性腎不全を有する非小細胞癌患者に対してのパクリタキセル単剤治療は有害事象が少ないといった報告が散見される。原則としてパクリタキセルは減量が不要とされている⁴⁾。その他の腎排泄率の低い薬剤についても、基本的に投与の修正を必要としない場合が多いが、十分な検証結果の報告は少なく、慎重な投与が必要である。

新たな EBM の観点より使用頻度が増加しているペメトレキセドについては今後の検討がまたれる。しかし、腎機能障害患者での投与例でペメトレキセドに起因したと考えられる死亡が報告されており、重度腎機能障害患者には投与しないことが望ましいとの記載がすでにある。

3 維持透析患者の扱いはどうすべきか？

近年、慢性腎不全による維持透析患者の増加により、透析施行患者において肺癌が発見される症例が増加している。透析患者における化学療法の導入基準は明確でない。しかし、PS が良好であり、なおかつ小細胞癌のように治療効果を十分に見込める場合には可能な限り治療を行いたい、当然 EBM は確立していない。

小細胞肺癌透析患者に対するシスプラチンとイリノテカンに関しての報告は本邦にいくつかある。例えば、シスプラチン、イリノテカンに関しては共に減量が必要なかったとの報告もある⁵⁾。また、本邦で2000年以降に透析患者にカルボプラチン+エトポシドを使用した小細胞肺癌の報告例は少なくとも16例あり、QOLを落とさずに効果が期待できる可能性が示唆される⁶⁾。また、透析患者に対するカルボプラチン使用に関しては、Calvertの式でGFRを0として算出された投与量を用いるのが妥当であるという報告がある⁷⁾。

非小細胞癌透析患者に対する化学療法のエビデンスは乏しい。後述の通り、分子標的薬の効果を見込める場合はまだしも、エビデンスのあるプラチナ併用療法の導入の明確な基準はない。透析前にシスプラチンを投与し、血中濃度を測定しながら治療を継続した例など、単発の症例報告は散見されるが、いずれも少ない症例での忍容性について議論しているに過ぎない。そうしたなかで一般的に知られているのは、前述の通り、維持透析患者においてもパクリタキセルは特に減量の必要がないことである。筆者らの施設でも非小細胞癌患者に対し、希望に合わせてパクリタキセル単剤治療を導入した例があるが、副作用は認めなかった。予後の評価は難しいが、治療によるQOLの低下はなかった。

他の薬剤においても維持透析患者に対してのカスタマイズされた投与法の報告が多数あるが、やはりどれも少ない症例数での検討である。こうした各症例報告を集約したとしても、結論として、コンセンサスを得るには不十分といわざるを得ない。そうしたいわばEBMの確立していない治療を行うにあたっては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

4 分子標的薬は安全に使用できるか？

腎機能障害を有する患者でもEGFR遺伝子変異陽性であれば、ゲフィチニブやエルロチニブの使用は基本的には可能と考える。添付文書では、クレアチニンの上昇がゲフィチニブでは1%未満、

エルロチニブでは10%未満であるという報告にとどまり、腎機能障害のある患者への制限の記載はない。ただし、慢性腎不全患者に対する投与の文献的考察は少なく、安全性は確立されていない。加えては、重篤な下痢症状から脱水を契機に急性腎不全に至った報告もあり、間接的な腎機能の悪化には注意を要する。

また、非扁平上皮癌患者に対するベバシズマブに関しては、蛋白尿の出現の可能性があるが、基本的には腎機能障害のある患者への制限はないとされる。

5 さらなる腎機能悪化を回避する

慎重な検討をもとに腎機能障害のある患者に化学療法を施行したとしても、結果的に腎機能を助長させる可能性があることは常に念頭におかなければならない。例えば、小細胞癌患者に化学療法を施行した場合、腫瘍崩壊症候群(TLS)を生じる可能性がある。治療前の腫瘍量が多い場合に発生することが多く、高カリウム血症、高リン血症、高尿酸血症などの代謝異常を生じる。化学療法開始後比較的早期に生じ、急性腎不全に至る。そのため、腎機能障害のある患者に合併すると特に致死的となる。十分な補液によって予防する他ない。

こうした急激な腎機能の悪化に対する確実な治療法はない。早期発見と原因薬剤の中止、十分な輸液による対症療法を個々に行い、必要に応じて透析を導入する。強く危惧される症例では化学療法そのものを強く勧めるべきではないが、患者の希望にあわせて行う場合には特に十分なインフォームド・コンセントを行うべきである。

■文献

- 1) Sawhney R, Sehl M, Naeim A, et al. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part 1. *Cancer J.* 2005; 11: 449-60.
- 2) Kintzel PE, Dorr RT, et al. *Cancer Treat Rev.* Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. 1995; 21(1): 33-64.
- 3) Daugaard G, et al. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 44: 164-72.
- 4) Rowinsky EK, Donehower RC, et al. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med.* 1995; 332: 1004-14.
- 5) 石田 晃, 望月博史, 他. 維持透析中の肺癌患者におけるシスプラチン+イリノテカン併用化学療法: 第I相試験. *肺癌.* 2005; 45: 548.
- 6) 安田利奈子, 猶木克彦, 他. 血液透析下にカルボプラチンとエトポシドによる併用化学療法を行った小細胞肺癌の1例. *呼吸と循環.* 2009; 57: 963-68.
- 7) Watanabe M, Aoki Y, et al. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002; 84(2): 335-8.

〈武内 進 弦間昭彦〉

呼吸器内視鏡診断総論

呼吸器疾患の臨床を専門とする医師にとって、呼吸器内視鏡（気管支鏡、胸腔鏡など）は不可欠な検査となっている。特に、気管支鏡は生理的な経路を辿るアプローチであり、日常臨床で毎日のように施行されている検査といえる。しかし、肺という臓器の複雑な構造、末梢気管支の細い直径、壁の薄さなど、対象の特殊性から、種々の制限を受けており、型通りの検査では、末梢肺病変の診断において、明確な所見が得られず確定診断に至らぬ場合も多い。また、中枢性病変でも、気管支は壁を越えた病変の進展が比較的容易で、その正確な評価はしばしば必要とされるが、その判断に苦渋する状況に遭遇する。本書では、このような状況における一歩踏み込んだ判断に焦点を当てて概説する。

日常臨床においては、末梢肺野病変を診断する際、他の確定診断方法に比して合併症の少ない気管支鏡検査を用いる場合が多い。末梢肺を主座とする疾患における問題点は、診断の決め手となるはずの組織検体が、気管支鏡検査で得る場合、不十分である場合が多いことにある。その原因は、

前述のような肺という複雑な構造を有した対象臓器の特殊性による場合が多いと考えられるが、びまん性肺疾患においては、広範囲な病変と病変の不均一性に起因する場合も多い。あまり高度な線維化部位ではなく平均的な病変を生検することが必要である。常にこの「病変の不均一性」の問題点を念頭において、得られた試料の病理学的解釈と他の臨床所見を含めた総合的判断が要求される。したがって、気管支鏡検査で得られる試料の限界を考慮し、「その限界を踏まえ、胸腔鏡や開胸による生検の適応など、その後どう対応するか」が問われる。末梢結節影については、肺という複雑な構造を有した対象を乗り越えるため、種々の技術革新が試みられている。

中枢気管支における病変については、前述のような中枢気管支に発生した病変の壁内外への進展や壁外病変の気管支への進展など、直接的な観察ができない病変や観察が難解な病変の評価において、近年、技術の大きな進歩があった。その進歩をどう活用するかは、焦点の当てられるべきテーマである。

呼吸器内視鏡検査による標本採取方法

標本採取のための呼吸器内視鏡検査には、表1のように気管支鏡、胸腔鏡、縦隔鏡などを用いた方法がある。特に、気管支鏡検査を用いた標本採取には、種々の方法が工夫されている。気管支粘膜生検、経気管支肺生検、気管支洗浄、気管支肺胞洗浄、経気管支穿刺、経気管支鏡的マイクロサンプリング法などを必要とする試料や疾患により選択する。気管支内異物や出血などの際には、標本採取は、異物の状況や出血の程度により判断しなければならない。

気管支肺胞洗浄（BAL）の適応については、まず、びまん性肺疾患の診断があげられる。肺胞

蛋白症、肺胞微石症、好酸球性肉芽腫症、ニューモシスチス肺炎などの感染症、悪性疾患などは確

表1 呼吸器内視鏡検査による標本採取方法

- ・ 気管支鏡検査を用いた標本採取
 - 気管支粘膜生検 trans-bronchial biopsy
 - 経気管支肺生検 trans-bronchial lung biopsy (TBLB)
 - 気管支洗浄
 - 気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL)
 - 経気管支穿刺 trans-bronchial aspiration biopsy
 - 経気管支鏡的マイクロサンプリング法 bronchoscopic microsampling (BMS)
- ・ 胸腔鏡検査を用いた標本採取
- ・ 縦隔鏡検査を用いた標本採取

定診断に至る可能性が高い。過敏性肺炎、サルコイドーシス、好酸球性肺炎などでは、細胞の分析は臨床診断に役立つ貴重な情報となる(表2)。評価は、細胞成分と液性成分よりなされるが、液性成分分析で疾患特異性の確立したものは肺胞蛋白症などに限られている。

胸腔鏡は、開胸に代わる方法として急速に普及した。特に、びまん性肺疾患や内科的診断の難しい結節影に有用である。縦隔鏡は、気管分岐部より上部の前部縦隔病変の生検のため施行される。その他、呼吸器内視鏡を用いない標本採取方法として、CT下針生検や開胸生検が用いられ、その適応の判断が重要である。

表2 BALによる鑑別診断

確定診断
肺癌, 悪性リンパ腫, 白血病 : Papanicolaou染色による悪性細胞 肺感染症(ニューモシス肺炎, 真菌症, 結核など) : 起因菌・病原体の分離, PCR分析, 塵肺: 石棉症(アスベスト小体), その他吸入粉塵 肺胞蛋白症: PAS陽性顆粒物質の検出と特徴的液性成分 肺胞出血: 赤血球と貪食したマクロファージ
補助的診断
好酸球性肉芽腫症 CD1陽性細胞の増加 Birbeck顆粒細胞証明(電顕) 好酸球性肺炎: 好酸球の増加 サルコイドーシス : CD4/CD8比>1, 中等度のリンパ球増加 過敏性肺炎: CD4/CD8比<1, リンパ球著増 器質性肺炎(OP): リンパ球増加 特発性肺線維症(IPF): 好中球増加 ARDS: 好中球増加

標本採取部位の選択

気管支粘膜生検では、可視できる所見のある部位が標本採取部位である。病理学的所見を考慮し、壊死部位だけの生検は避ける。TBLBでは末梢の結節の場合、透視下で所見のある部位が標本採取部位である。末梢のびまん性肺疾患の場合、多くは病変が肺全体にわたるが、分布は斑状であることが多い。部位によりその病変の程度は

異なり、前述のように平均的な陰影の部位を選択する。できれば、異なる陰影の部位を複数生検する。BALでは中葉が病変に含まれる場合、同部での標本採取を選択すれば回収率が高い。しかし、慢性炎症の存在する可能性が高いことは念頭に置かねばならない。次に回収しやすい部位は、一般的には下葉の前部区域である。

標本採取方法の選択

— high resolution CTなど画像, 血清学的, 核酸検査の進歩を踏まえて—

末梢肺生検標本は、組織学的構成要素の各々が評価される検体が理想である。その異常は実質内分布や、時間的要素を加味して解釈する。したがって、その標本量は多めに越したことはない。しかし、患者側のデメリットを考慮すると、日常的にはできる限り、侵襲の少ない検査法を選択すべきである。その実際を示すことが、本書の目的の1つであり、詳細は各論に記載されているため、ここでは概論を述べる。

内視鏡検査により、悪性細胞、病原菌、特殊物質などが得られた場合、確定診断となる。したがって、悪性腫瘍、感染症、肺胞蛋白症、塵肺は、

侵襲の少ない気管支鏡による標本採取がまず選択される。また、肺胞微石症、肺アミロイドーシス、リンパ脈管筋腫症などのように、一部の所見がほぼ全体を代表するような比較的均一な疾病は、気管支鏡による病理標本で確定診断が可能である。病歴から異物の吸入を原因として疑う状況ならば、異物の解析を行う。また、感染症では、想定される病原体に対応した培養や核酸検査、悪性腫瘍では、核酸検査などが重要な臨床的意味を有するようになっており、これらの検査方法、処理方法の基礎知識は必須の知識となってきた。

また、肉芽腫などの病変やシリコーシスなどの

表3 一般的標本採取方法の適応

TBLB	
1) 悪性腫瘍	5) 肺アミロイドーシス
2) 感染症	6) リンパ脈管筋腫症
3) 肺胞蛋白症	7) 塵肺
4) 肺胞微石症	
臨床所見と併せてTBLBで有用な所見が得られる疾患	
1) サルコイドーシス, 慢性ペリリウム肺, 過敏性肺炎	4) 肺好酸球性肉芽腫症 5) Wegener肉芽腫症 6) 肺血鉄症
2) 塵肺	7) Intravascular broncho- alveolar tumor
3) 好酸球性肺炎	
TBLBで確定診断に有用な所見が得られにくい疾患	
1) 特発性間質性肺炎, 膠原病肺	3) びまん性汎細気管支炎 4) リンパ増殖性肺疾患
2) 閉塞性細気管支炎	

一部の塵肺、好酸球性肺炎などは、その臨床像を加えることにより、ほぼ確定診断に近い診断が得られる。好酸球性肉芽腫では、Langerhans細胞を多数認め画像などの特徴が加われば、この疾患に特異的所見と判断できる。Wegener肉芽腫症についても、病理像とANCAの値や画像上の特徴より総合的に判断できる場合が多い。

特発性間質性肺炎、膠原病肺、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、リンパ増殖性肺疾患などは、気管支鏡による標本採取のみで確定診断することは難しい。特発性間質性肺炎、膠原病肺、慢性過敏性肺炎、アスベスト肺などでは、類似した病理所見を示す場合があり、臨床検査値、画像所見を含む臨床所見を関連づけることが重要である。慢性好酸球性肺炎、びまん性汎細気管支炎などは、気管支鏡で診断できる場合もあるが、診断がつかない場合も多い。

しかし、近年、high resolution CT (HR-CT) など画像と血清学的検査の進歩により、これらの臨床情報を加味することにより、特発性肺線維症、膠原病肺、慢性好酸球性肺炎、びまん性汎細気管支炎などは確定診断に近づいた診断が可能な場合がある。びまん性汎細気管支炎は、治療効果も参考になる。一方、その際、慢性好酸球性肺炎などは、使用薬剤選択の副作用を踏まえ感染症の鑑別は重要である。このように、従来の成書に記載されてきた開胸生検の適応に比し、現在では臨床上の判断を踏まえ、その適応は狭められている。しかし一方で、胸腔鏡手技の発達により、比較的多量の標本採取も容易になりつつある。治療方針や予後に大きな影響をもたらす診断の不明確さが残る状況、有効であるはずの治療に不応であるなど経過が典型的でない状況などの場合、躊躇せず、多量の標本採取に踏み切るべきである。

また、末梢結節影などの病変に対するアプローチの技術的進歩であるが、さまざまなナビゲーションシステムが開発されている。CTガイド下気管支鏡、極細径気管支鏡、超音波ガイドシース、屈曲シース、3Dガイドナビゲーションなどがあげられる。

中枢気管支病変は、気管支粘膜生検による。この際、中枢気管支に発生した病変の壁内外への進展の評価は難しい。蛍光気管支鏡や超音波内視鏡などの適応を考慮するべきである。壁外病変やその気管支への進展なども、評価が難しく、生検や吸引の部位や方法の決定に超音波内視鏡などの適応を考慮するべきである。

呼吸器内視鏡検査標本の評価と検査法の限界

呼吸器内視鏡検査標本の評価の際、まず、「その標本が適切かどうか」が問われる。末梢肺病変を診断する目的で行われた生検で気管支粘膜や正常肺胞のみが採取されていた場合、その標本が不適切であることは明らかである。問題は、非特異的な炎症細胞浸潤や線維化の評価である。末梢結節陰影の場合、その本態か周囲病変かの評価は難解である。CT下針生検など、より病変到達度の高い採取方法の採用や経過などの臨床情報の追加が必要となる。びまん性疾患の場合、細胞浸潤や

線維化の存在部位や分布の評価は通常容易ではない。詳細な臨床経過との比較検討で試料の所見の意義を評価する。一般的に、非特異的な炎症細胞浸潤や線維化所見は、炎症性変化や傷害の存在を示している。特異的所見を認めない原因として、疾患の程度が軽度の場合、回復時期の場合、採取量が不十分である場合などが想定される。このような場合、臨床医は、「より多量の標本採取の適応とするか」、「確定診断のないまま経験的に治療を決定するか」の判断に迫られる。免疫抑制症例