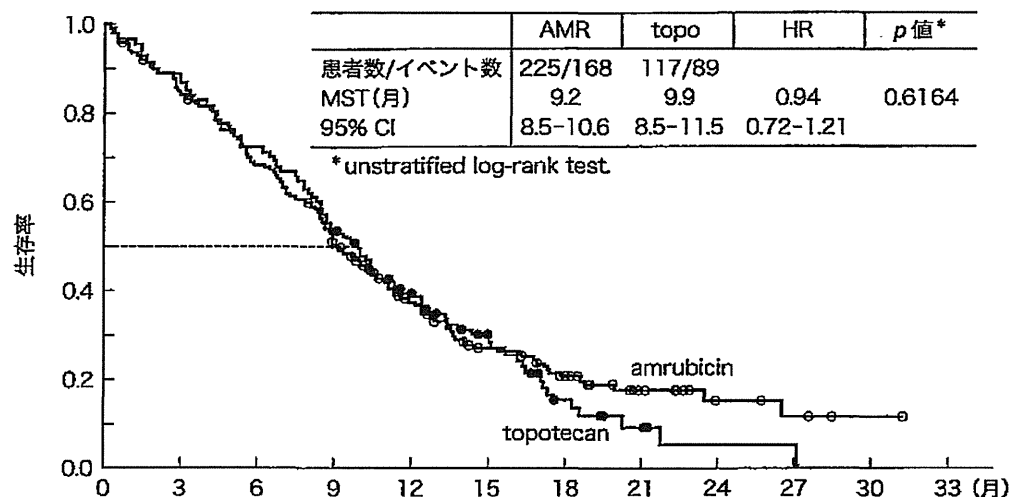


sensitive patients



refractory patients

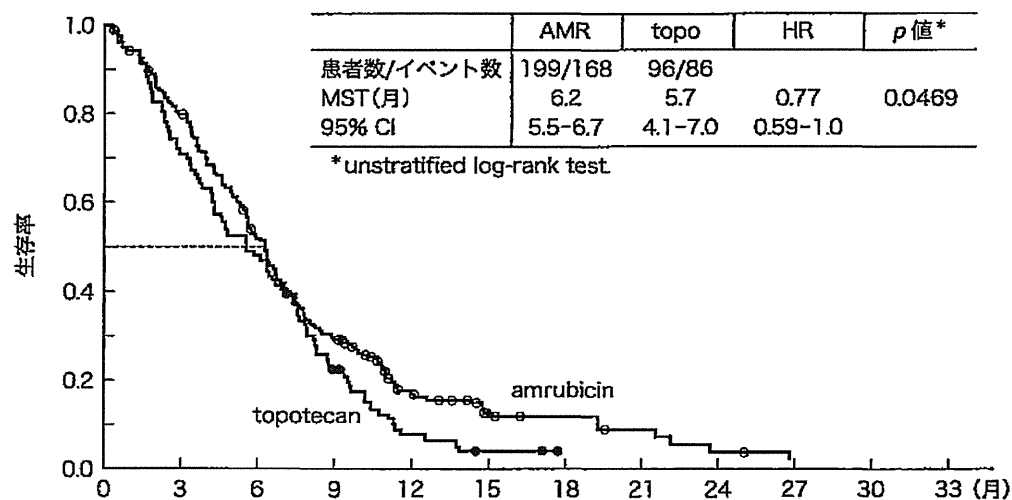


Fig. 2. AMR 群と NGT 群の無作為化第III相試験 (ACT-1 試験) のサブセット解析

transferase 阻害薬などが試みられてきたが、現時点で報告されている成績は有効性に乏しい<sup>15)</sup>。

おわりに●

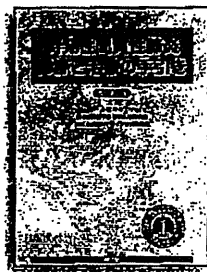
初期治療導入時において sensitive に、あるいは refractory に再発するかは予測困難であり、再発時には治療抵抗性かつ進行性の経過となることから時機を逸することなく (PS 低下や oncology emergency などを避けること)、限られた治療選択

肢を使い切ることが予後改善につながるものと考えられる。新規薬剤や遺伝子プロファイルに基づく治療が開発されているが、生存効果の延長が認められた治療はないのが現状である。近年、非小細胞肺癌では維持療法の有用性が示唆されており、小細胞肺癌でも同様の治療戦略の見直しが必要なのかもしれない。

文 献

- 1) Ardizzoni A et al : Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer : a phase II study in patients with refractory and sensitive disease : The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 15 : 2090, 1997
- 2) Kim YH et al : Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. Cancer 113 : 2518, 2008
- 3) Owonikoko TK et al : A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 7 : 866, 2012
- 4) O'Brien ME et al : Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24 : 5441, 2006
- 5) Wakuda K et al : Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer. J Clin Oncol 30 [Suppl] : abstr 7088, 2012
- 6) Takeda K et al : A phase II study of topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 4 : 224, 2003
- 7) ハイカムチン注射用 1.1 mg. 医薬品インタビューフォーム, 2011年2月
- 8) Eckardt JR et al : Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25 : 2086, 2007
- 9) Kato T et al : Phase II trial of amrubicin in patients with previously treated small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 24 [Suppl] : abstr 7061, 2006
- 10) Onoda S et al : Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer : Thoracic Oncology Research Group Study 0301. J Clin Oncol 24 : 5448, 2006
- 11) Kaira K et al : A phase II study of amrubicin, a synthetic 9-aminoanthracycline, in patients with previously treated lung cancer. Lung Cancer 69 : 99, 2010
- 12) Inoue A et al : Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer : North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. J Clin Oncol 26 : 5401, 2008
- 13) Ettinger DS et al : Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. J Clin Oncol 28 : 2598, 2010
- 14) Jotte R et al : Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 29 [Suppl] : abstr 7000, 2011
- 15) Kim YH, Mishima M : Second-line chemotherapy for small-cell lung cancer (SCLC). Cancer Treat Rev 37 : 143, 2011
- 16) Goto K et al : Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. Br J Cancer 91 : 659, 2004

南江堂



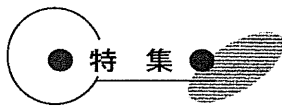
■ 専門家が全体像と各病型を詳しく解説。「一般内科医のための診療アウトライン」の項を新設

## 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第2版)

編集 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患  
診断・治療ガイドライン作成委員会

■ A4変型判・136頁 2011.3. ISBN978-4-524-26388-2  
定価 3,990円 (本体 3,800円+税5%)

2012  
internal medicine



## 肺癌治療と骨転移マネジメント

三浦 理<sup>\*1</sup> 各務 博<sup>\*1</sup> 西條 康夫<sup>\*2</sup>〔*Jpn J Cancer Chemother* 39(8):1183-1186, August, 2012〕

**Management of Bone Metastasis Originating from Lung Cancer: Satoru Miura <sup>\*1</sup>, Hiroshi Kagamu <sup>\*1</sup> and Yasuo Saijyo <sup>\*2</sup>**  
 (<sup>\*1</sup>Dept. of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, <sup>\*2</sup>Dept. of Medical Oncology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences)

**Summary**

The preceding molecular target therapies have prolonged the life expectancy of many lung cancer patients, and some lung cancer patients have become long-term survivors. On the other hand, the proportion of patients who suffer from complications with bone metastasis and skeletal-related events (SRE) is increasing. Through management of bone metastasis, the preservation of quality of life and functional independence can be better maintained. Zoledronic acid and denosumab are usable in clinical practice; However, there are many problems in regard to treatments for bone metastasis. Lung cancer patients should be treated with bone metastasis with the coordinating cooperation between orthopedists, radiotherapists and dental surgeons. **Key words:** Lung cancer, Bone metastasis, Zoledronic acid, Denosumab, **Corresponding author:** Satoru Miura, Department of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

**要旨** 肺癌患者では、分子標的治療薬の導入などに伴い長期生存例も経験されるようになった。その一方で、その経過中に骨転移を合併する頻度、脊髄圧迫などの重篤な skeletal related events (SRE) を合併する頻度は増加しており、QOL維持が命題である進行期肺癌治療においてその対策は重要な課題である。近年、抗骨転移治療薬としてゾレドロン酸に加えデノスマブが臨床導入され、治療法は着実に進歩しているものの、まだまだ課題は多い。肺癌に直面する医師は、整形外科、放射線科、歯科、口腔外科との横の連携をより強め、患者のQOLを最大限維持できるように骨転移の診療に当たる必要がある。

**はじめに**

近年、肺癌に対する化学療法法の進歩は著しく、ゲフィチニブやエルロチニブ、クリゾチニブなどの分子標的治療薬の臨床導入が進み、適切な患者と治療選択により長期生存例が多く経験されるようになった。ただし、劇的な奏効が得られるこれらの治療によっても、進行期肺癌患者で治癒を得られることはまれであり、治療の主たる目的が quality of life (QOL) の維持であることに変わりはない。肺癌患者において長期生存例が増えるにつれ、骨転移を合併する患者の頻度は増加していることが予想される。骨転移は疼痛や病的骨折、神経障害などによりQOLを障害する可能性の高い合併症であり、肺癌治療にかかわるスタッフにとってそのマネジメントを熟知す

ることは非常に重要である。

**I. 肺癌と骨転移**

肺癌患者の約3人に1人が骨転移を合併するとされ、さらに骨転移で発見された癌の約1/3が肺癌であるとも報告されており、肺癌診療において骨転移のマネジメントは非常に重要な位置を占める<sup>1,2)</sup>。肺癌の骨転移においては荷重骨である脊椎転移(42%)の頻度が最も多く、疼痛の他、病的骨折による脊髄圧迫など重篤な合併症を起こしやすいことが特徴である<sup>3)</sup>。骨転移により起こる様々な有害事象を骨関連事象(skeletal related events: SRE)と呼び、放射線治療を要する骨病変の増悪、整形外科的手術、病的骨折、脊髄圧迫および高カルシウム(Ca)血症がSREに含まれる。わが国における進行期非

\*1 新潟大学医歯学総合病院・第二内科

\*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科・腫瘍学分野

小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした 259 例の retrospective な検討では、全経過で 30.4% (70 例) に骨転移を認め、そのうち 50% (35 例) の患者で SRE を発症している<sup>4)</sup>。SRE は QOL を著しく低下させ予後不良となることから、この SRE を減少させることが骨転移治療の重要なエンドポイントとなっている。

## II. 骨転移に対する治療

骨転移のうち最も頻度が多い症状として疼痛があげられ、肺癌骨転移症例の約 80% に認められると報告されている<sup>5)</sup>。疼痛緩和にはまず鎮痛薬が用いられる。癌疼痛においては NSAIDs やオピオイドをラダーに沿って投与するが、骨転移痛は炎症を伴うためにオピオイド単剤ではなく、NSAIDs やステロイド剤などの抗炎症治療を積極的に併用することが推奨されている。さらに、最も除痛が期待できる治療は放射線治療である。約 60% で疼痛緩和が可能で、約 25% で完全な除痛が得られると報告されており、緩和照射として 20 Gy/5 Fr, 30 Gy/10 Fr などの分割照射が行われる場合が多い<sup>6)</sup>。8 Gy/1 Fr などの単回照射も疼痛緩和効果は同等であることが示されており、期待生存期間が短い場合や連日の治療が困難な場合などに適応になる<sup>7)</sup>。また、純  $\beta$  線放出核種であるストロンチウム-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) による疼痛緩和治療も限られた施設で実施可能である。 $^{89}\text{Sr}$  は Ca 代謝が亢進した骨転移部位に選択的に集積して、腫瘍細胞、破骨細胞、造骨細胞に作用し骨転移痛の緩和をもたらす<sup>8)</sup>。一般的な適応は標準的鎮痛薬では除痛が不十分で、外部放射線療法による治療が困難な多発性の造骨転移であるが、一過性の骨痛増強や骨髄抑制などの副作用もあるため、適応の検討は慎重に行う必要がある。

骨転移に伴う病的骨折や直接浸潤による脊髄圧迫症状は、緊急に対応が必要な SRE の一つであり、肺癌診療を行う上で多く経験される oncogenic emergency の一つでもある。速やかに脊髄圧迫を除去するための処置として放射線療法の外に、外科的な除圧術が選択肢としてあげられる。その有効性を示す報告は少ないものの、年齢が若く不全麻痺の状態で除圧により症状の改善が期待できるなどの状況が整えば、外科的除圧術も検討されるので積極的に整形外科と連携することが肝要である<sup>9,10)</sup>。

骨転移治療のもう一つの核をなすものとして抗骨転移治療薬があり、主に SRE の抑制、骨転移痛の軽減や高 Ca 血症の治療薬として用いられる。骨転移の薬物療法を理解するためには、正常な骨リモデリングと骨転移に伴う骨微小環境の悪循環について知る必要がある。正常な骨形成には、血液幹細胞から分化する破骨細胞と、間葉系幹細胞から分化する骨芽細胞が重要な役割を担って

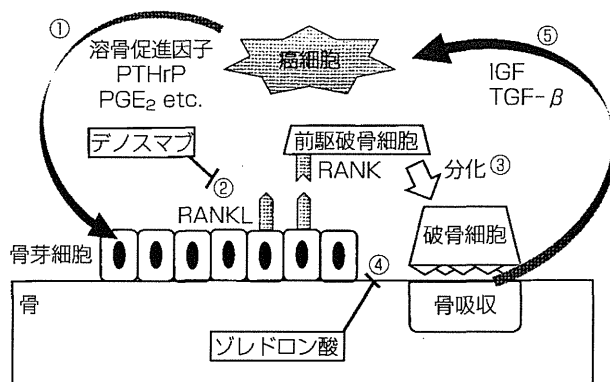


図 1 癌細胞による骨微小環境の悪循環

- ① 癌細胞は PTHrP や PGE<sub>2</sub> といった溶骨促進因子を放出し、骨芽細胞の RANKL 発現を誘導する。
- ② RANKL は前駆破骨細胞の RANK に結合。
- ③ 前駆破骨細胞から破骨細胞への分化を促進する。
- ④ 活性化された破骨細胞は骨吸収を促進し、癌細胞が生存するためのスペースを確保する。
- ⑤ 骨吸収により骨に蓄積されていた IGF, TGF- $\beta$  などを利用してさらに癌細胞は活性化する。ゾレドロン酸は破骨細胞の働きを抑えて、骨吸収を抑制する。デノスマブは RANKL の働きを抑えて、破骨細胞への分化、活性化を抑制する。

いる。正常な状態においては破骨細胞が骨を吸収し、骨に蓄積しているインスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor: IGF) やトランスフォーミング増殖因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ : TGF- $\beta$ ) などの増殖因子を骨髄内に放出し、隣在する骨芽細胞の骨形成を助ける。同時に骨芽細胞は膜結合性サイトカイン NF- $\kappa$ B 活性化受容体リガンド (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand: RANKL) を産生し破骨細胞への分化を促進する。これら一連の流れを骨のリモデリングと呼ぶ。この環境に癌細胞が侵入すると、IGF や TGF- $\beta$  は癌細胞の増殖、生存に利用されるようになり、骨芽細胞の働きが低下する。さらに癌細胞は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone related peptide: PTHrP) やプロスタグランジン E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>: PGE<sub>2</sub>) などの骨吸収促進性サイトカインを産生することで、骨芽細胞を刺激して RANKL の発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収を亢進して自らが増殖、生存するためのスペースを確保する (図 1)。骨転移に対する薬物療法はこれら骨微小環境内の悪循環を断ち切り、癌骨転移の進展を抑制することにより SRE を減少させることが目的である。

現在、骨転移治療薬はビスホスホネート (BP) と抗 RANKL 抗体の二つに大分される。BP はピロリン酸の類似体で強力な破骨細胞の抑制効果をもち、肺癌骨転移に対してはゾレドロン酸がわが国で唯一適応を取得し頻用されている。さらに、2012 年 1 月に抗 RANKL 抗体であるデノスマブが製造承認を取得し、実地臨床に導入さ

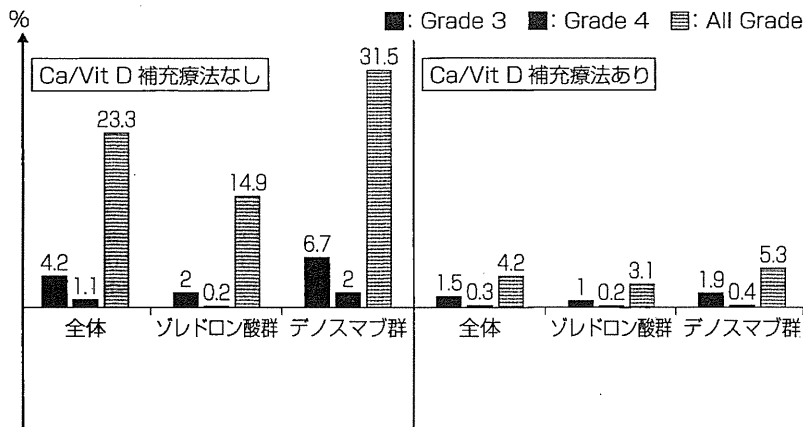


図 2

表 1<sup>16)</sup>

	ゾレドロン酸	デノスマブ	p-value
投与方法	点滴静注 15分 3~4週ごと	皮下注射 4週ごと	
腎機能	補正が必要	補正は不要 Ccr 30 mL/min 以上投与可*	
薬価	32,354	45,155	
副作用 (all Grade)			
発熱	20.7%	15.8%	0.001
低Ca血症	5.8%	10.8%	NA
BRONJ**			1.0
1年	0.6%	0.5%	
2年	0.9%	1.1%	
3年	1.3%	1.1%	
Grade 3~5			
急性期反応***	14.5%	6.9%	<0.001
腎機能障害	10.9%	8.3%	0.07

\*: 第Ⅲ相試験による適格規準が Ccr 30 mL/min 以上

\*\* : Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: BP 関連顎骨壊死

\*\*\*: 発熱, 全身倦怠感, 関節痛などを含む

れた。RANKLは前述したように破骨細胞の分化、活性化に必須のサイトカインであり、癌細胞による骨微小環境変化において重要な役割を果たしている。このサイトカインの抑制による良好なSRE抑制効果が報告されており、今後が期待されている。

### Ⅲ. ゾレドロン酸とデノスマブの肺癌に対するエビデンス

ゾレドロン酸は肺癌をはじめとする固形癌の骨転移に対して、すでに有効性が確立している薬剤である。乳癌および前立腺癌を除く骨転移を有する固形癌患者773例(NSCLC 378人/50%, 小細胞肺癌 58人/8%)を対象としたゾレドロン酸とプラセボを比較する第Ⅲ相試験が報告されている<sup>11,12)</sup>。主要評価項目であるSRE発現率はゾレドロン酸4mg投与群で38.9%, プラセボ群で48.0%とゾレドロン酸で有意に抑制されることが示され (p=

0.039), SRE発現までの期間を約3か月間有意に延長すること(236日 vs 155日), SREの発症を36%減少させることも同時に証明されている。この試験の結果から「日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン2010年版」においてもグレードBで推奨されている<sup>13)</sup>。さらに, 上記第Ⅲ相試験のサブセット解析においては, SREの既往がある患者に対して特にゾレドロン酸の効果が高い(SREリスク31%減少, p=0.009)ことが示されている<sup>14)</sup>。また, 骨代謝マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen: NTX)が高値(64 nmol/mmol Cr以上)の患者は, 低値の患者と比較してSREのリスクが高い傾向にあり(RR: 1.64, p=0.068), 同時に死亡リスクが有意に高い(RR: 2.39, p=0.001)ことが報告されている<sup>15)</sup>。この高リスク群に対してBPを投与することにより, 有意に生存期間を改善することが示唆されている(RR: 0.65,

95% CI: 0.45-0.95,  $p=0.025$ )。これらはあくまでも retrospective なサブセット解析であるが、これら SRE の高リスク群に対してはゾレドロン酸投与を積極的に行うことが推奨される。

デノスマブは RANKL に特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、2012 年に承認された新規の抗骨転移治療薬である。乳癌および前立腺癌以外の固形癌骨転移患者、または多発性骨髄腫患者 1,776 例を対象としたゾレドロン酸 4 mg, 3 週ごとと、デノスマブ 120 mg, 4 週ごとの無作為比較第Ⅲ相試験が報告されている<sup>16)</sup>。NSCLC 患者 702 例 (39.5%) を含む対象患者において、主要評価項目である初回 SRE 発現までの期間にて、ゾレドロン酸との非劣性が証明された (20.6 か月 vs 16.3 か月, HR: 0.84, 95% CI: 0.71-0.98, 非劣性  $p=0.0007$ , 優越性  $p=0.06$ )。その他全生存期間などにおいて両薬剤の差はなく、この結果をもってデノスマブは実地臨床に導入されることとなった。

ゾレドロン酸、デノスマブの特徴を表 1 にまとめた。投与方法、腎機能による補正の有無、薬価、副作用頻度などが両薬剤の違いとしてあげられ、これらを基に今後使い分けをしていくことになる。副作用の面で見ると、発熱などの急性期反応や腎機能障害の頻度がデノスマブで低い傾向にある一方で、低 Ca 血症の頻度が有意に多いことが報告されている。低 Ca 血症の予防として Ca 製剤とビタミン (Vit) D 製剤の内服が海外のガイドラインでは推奨されており、予防内服により低 Ca 血症の頻度を減少できることがわかっている (図 2)。しかし、低 Ca 血症は臨床的に問題となることは少なく、Ca 製剤と Vit D 製剤の適切な補充量などの検討がほとんどなされていないことなどから、全例をルーチンに投与すべきかはまだ検討の余地がある。また、抗骨転移治療薬で問題とされる副作用として顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) がある。長期間 BP を使用した症例で、侵襲的歯科治療を受けた患者において発症しやすいとされる病態であるが、その詳細についてはまだ不明な部分が多く、適切な予防法、治療法も確立していない。第Ⅲ相試験の結果からはデノスマブでも少なくとも同等の頻度で発症することが予想されるため、従来と同様に口腔内環境を整えたり、歯科医との連携を行ったりすることで対応していくことが重要である。

### おわりに

肺癌患者では、その経過中に骨転移を発症する頻度や脊髄圧迫などの重篤な SRE を合併する頻度が多く、その対策は肺癌を治療するスタッフにとって重要な問題である。骨転移に対してはゾレドロン酸やデノスマブなど

の抗骨転移治療薬を効果的に用いると同時に、整形外科、放射線治療科、歯科、口腔外科と積極的に連携しながら治療に当たる必要がある。

### 文 献

- 1) Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 2): 6243s-6249s, 2006.
- 2) Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, et al: Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 86(3): 533-537, 1999.
- 3) Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, et al: Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 466(3): 729-736, 2008.
- 4) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al: Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 57(2): 229-232, 2007.
- 5) Kosteva J and Langer C: The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 20(2): 155-161, 2008.
- 6) Chow E, Harris K, Fan G, et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25(11): 1423-1436, 2007.
- 7) Anderson PR and Coia LR: Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 10(3): 191-199, 2000.
- 8) Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 6(6): 392-400, 2005.
- 9) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al: Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 28(22): 3597-3604, 2010.
- 10) Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al: Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(5): 431-435, 2009.
- 11) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21(16): 3150-3157, 2003.
- 12) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100(12): 2613-2621, 2004.
- 13) 日本肺癌学会ガイドライン/編: IV 期末治療非小細胞肺癌。肺癌診療ガイドライン 2010 年度版, 2011.
- 14) Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, et al: Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 6(3): 170-174, 2004.
- 15) Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al: Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 3(3): 228-236, 2008.
- 16) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9): 1125-1132, 2011.

綜 説

# 日本におけるがん医療政策と がん薬物療法の進歩



新潟大学医学部総合医学教育センター腫瘍学分野  
西 條 康 夫

初めに

日本人の死因の第一位が悪性新生物になってから久しい。その後、多くの関係者の努力にも関わらず、悪性新生物が死因の一位でありつづけ、今後もその地位は変わらないと予想されている。がん死が増えたもっとも大きな原因は、日本人が長生きになったことに異論はない。しかしながら、疫学のデータを見ると別の側面が浮かび上がる。つまり、男性は1960年代より年齢調整罹患率および死亡率が1995年ころまで漸増し、その後共に減少傾向を示している。女性は1960年代より年齢調整罹患率および死亡率共に低下しているのである。つまり、がん年齢調整死亡率の減少は罹患率

低下と一致し、がんの診断・治療の進歩があまり死亡率の減少に寄与していないことが分かる。これには肺癌や膵臓がんを初めとする難治癌の増加も大きく影響しているが、やはり日本のがん診療体制に問題があり、抜本的な改革が必要なことは明らかである。

「がん対策基本法」制定後の国および地方自治体における「がん対策推進基本計画」

2006年に議員立法として「がん対策基本法」が制定され、2007年に施行された。本法律は第一章 総則、第二章 がん対策推進基本計画等、第三章 基本的施策（第一節 がんの予防及び早期

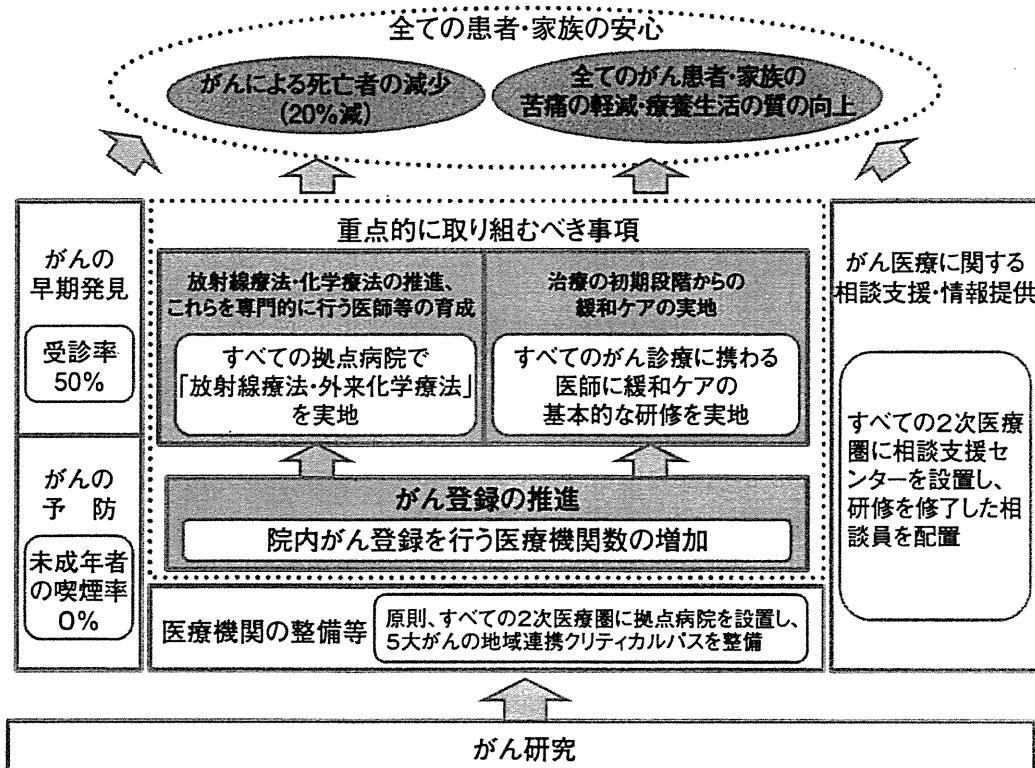


図1 がん対策推進基本計画（厚生労働省 HP より改変）

発見の推進 第二節 がん医療の均てん化の促進等 第三節 研究の推進等)、第四章 がん対策推進協議会からなる。

この法律の施行を踏まえ、2007年厚生労働省において「がん対策推進基本計画」が策定されている<sup>1)</sup>。この計画では2つの目標が策定された。1) がんによる死亡者数の減少(20%)と、2) 全てのがん患者・家族の苦痛の軽減・療養生活の質の向上である。この2つの目標達成のための個別目標として、がん予防(喫煙率の低下)、がんの早期発見(がん検診受診率50%)、医療機関の整備(がん診療連携拠点病院、地域連携クリティカルパス)、がん医療(放射線療法及び化学療法の推進並びに医療従事者の育成、緩和ケア、在宅医療、診療ガイドラインの作成)、がん医療に関する相談支援及び情報提供、がん登録、がん研究の個別目標が策定された。特に重点的に取り組むべき課題として、①放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成、②治療の初期段階からの緩和ケアの実施、③がん登録の推進が選択されている(図1)。

新潟県においても2007年「新潟県がん対策推進計画」が策定され、重点課題として、上記3課題の他に、県独自の重点課題として「肺がん・胃がん・“女性のがん”予防の推進」が取り上げられている<sup>2)</sup>。

都道府県・地域がん診療連携拠点病院整備と役割  
がん診療体制の一層の充実と質の高いがん医療の均てん化を目的として、2001年より「地域がん

診療拠点病院」の整備が開始され、2006年には指定要件が一部変更になり、名称も「地域がん診療拠点病院」から「地域がん診療連携拠点病院」へと名称変更になると共に、各都道府県に概ね1か所「都道府県がん診療連携拠点病院」が追加され、更には相談支援センターの設置も規定された。

2007年に策定された「がん対策推進基本計画」の中の個別目標の中に、「医療機関の整備等」が盛り込まれ、原則としてすべての2次医療圏において「がん診療拠点病院」の設置が目標として掲げられ、現在397か所の医療機関が指定されている。新潟県においては、都道府県がん診療連携拠点病院として県立がんセンター新潟病院が、地域がん診療連携拠点病として県立新発田病院、新潟大学医歯学総合病院、新潟市民病院、済生会新潟第二病院、長岡赤十字病院、長岡中央総合病院、県立中央病院、および新潟労災病院が指定を受けている。

「がん診療連携拠点病院」の指定以来、指定要件が逐次見直され機能強化が図られる一方、2006年から診療報酬においても加算が認められ、インセンティブからも配慮がなされるようになった。

2008年3月の厚生労働省健康局長通知「がん診療連携拠点病院の整備について」に指定要件が規定されており、これが現在のがん診療拠点病院の役割と考えられる(図2)。

診療機能として ①5大がん(乳がん、肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん)およびその医療機関が専門とするがんについて、キャンサーボードを設置し、多診療科に渡る手術・放射線・化学療法

厚生労働省健康局長通知 「がん診療連携拠点病院の整備について」 【2008年3月】	
新規	義務化
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ キャンサーボードの設置</li> <li>・ 化学療法レジメン審査・管理委員会</li> <li>・ 緩和ケアを専門とする医師・看護師の配置</li> <li>・ 患者サロンの設置</li> <li>・ 国立がん研究センターでの研修を受けた相談支援センター相談員・がん登録専任実務者の配置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5大がんのクリティカルパスの整備</li> <li>・ 地域連携クリティカルパスの整備</li> <li>・ 外来化学療法室の設置と専門看護師の配置</li> <li>・ 専門薬剤師の配置</li> <li>・ がん医療に携わる医師を対象とした緩和ケア研修の実施</li> <li>・ 地域の診療従事者も参加する合同カンファレンスの開催</li> </ul>

図2 がん診療連携拠点病院の整備



を含めた集学的治療の実施、②緊急体制が取れかつ審査委員会が組織的に管理する外来化学療法の実施、③緩和ケアチーム体制による緩和ケアの実施、④他施設からのがん患者受け入れと治療終了後の地域連携パスを含めた病病・病診連携体制の確立、⑤セカンドオピニオンの実施、が挙げられる。

診療従事者として、専門的な知識と技術を持つ医師（放射線、化学療法、緩和ケア）、病理医、専従の放射線技師および専任の放射線技術者、がん化学療法の専任薬剤師および専任看護師の配置が求められている。

施設として、放射線治療機器の設置、外来化学療法室の設置、白血病を治療する場合無菌室の設置、がん患者およびその家族が悩みを語り合う場の設置（がんサロンなど）が求められている。

研修の実施体制として、地域の医師を対象としたがんの早期診断および緩和ケアの研修、地域の医師を含む医療従事者も参加する合同カンファレンスの開催が求められている。情報の提供体制として、国立がん研究センターによる研修を修了した相談支援員1名以上を配置した相談支援センターの設置、国立がん研究センターの研修を修了した専任の登録員を配置し院内がん登録を実施することが求められている。

### 日本のがん診療の問題点

5大がんを初めとする固形腫瘍の治療は、大きく外科治療、放射線治療、およびがん薬物療法（化学療法）に分けられる。近年、放射線治療技術の進歩および分子標的治療薬の登場で、がん治療における放射線治療やがん薬物療法の比重が大きくなっている。しかしながら、これら放射線治療やがん薬物療法を行う専門医が絶対的に不足しているという構造的な問題が日本には存在する。

日本において、長らく外科医が固形腫瘍治療の中心的役割を担ってきており、現在も変わりはない。しかしながら、がん薬物療法を積極的に行う内科医の絶対的不足の結果、再発してからも多くのがん患者に対し外科医ががん薬物療法を実施しているという事態に至っている。多くの内科医は診断や非悪性疾患の治療、または内視鏡的治療を専門とすることが大部分であり、がん薬物療法を

積極的に行う内科医は少ないのが現状である。特に、5大がんの中で、乳がん、胃がん、および大腸がんのがん薬物療法を担う内科医が少ない。

がん薬物療法はこの10年で急速に進歩し、毎年新たな薬剤が臨床の場に登場している。このような様々な薬剤を効果的かつ安全に患者に使用するには、がん薬物療法を専門に行う医師が必要となってくる。日本臨床腫瘍学会では、このような現状を踏まえ、2006年より臓器横断的ながん薬物療法を行う「がん薬物療法専門医」制度を制定し、腫瘍内科医の養成を推進している。現在まで712名がこの専門医を取得し、新潟県に13名の専門医がいるが、私を除くほとんどは血液内科医や呼吸器内科医として診療を行っている状況である。

一方、放射線治療医の数も圧倒的に少ない。強度変調放射線療法（IMRT）や定位放射線治療（SRT）のなどの進歩もあり、放射線治療を受ける患者はここ10年で2倍になっており、欧米の状況を考えると今後も放射線治療を受ける患者は増加することが明らかである。日本放射線腫瘍学会（JASTRO）専門医を含む約1,100名の放射線治療専門医がいるに過ぎない。また、がん診療のチーム医療を推進していくには、緩和医療医、がん専門薬剤師、がん看護専門看護師なども必要となってくる。

### がんプロフェッショナル養成プラン（第1期、2期）

「がん対策推進基本計画」において、がんを横断的・集学的に診療できる医療人の養成を図ることが急務とされた。また、近年の高度化したがん医療に対応するため、医師に加え、看護師・薬剤師等の各種医療人が参画しチーム医療を実践していかなければならない。これらを踏まえ、文部科学省では2007年から2011年まで5年間に渡り、がん医療の担い手となる高度な知識・技術を持つがん専門の医師、看護師、薬剤師および物理士などのがんの特化した医療人の養成を行う大学の取組に対して支援を行う「がんプロフェッショナル養成プラン」が実施された<sup>3)</sup>。本プログラムでは、①がん医療に携わる専門医師養成コース、②がん医療に携わる専門の医師以外の医療スタッフ養成コース、③がん医療に携わる専門医師の研修コー

スの3コースの設置が義務付けられている。このプログラムは大学単独ではなく、複数の大学が連携して取り組み、全国で18プログラム94大学が参加した。

本プログラムは大学院教育の中で行われ、がんを横断的・集学的に診療することができ、高い臨床能力と研究能力を併せ持った医師養成コースを選択した医師は、学位を取得すると共に、放射線療法、がん薬物療法、緩和ケアに関わる学会の専門医あるいは認定医の資格取得を目指している。医師以外のがん専門医療スタッフ養成として、同様に大学院学位取得と合わせて専門資格取得をめざし、がん看護専門看護師、がん薬物療法専門薬剤師、医学物理士および放射線治療品質管理師の養成が行われた。

この取組を通して、がん専門医療人の養成が組織的に行われると同時に、関連学会においても専門医制度が確立された（放射線治療専門医、緩和医療専門医）。また、この取組を契機として一部の大学には腫瘍内科や放射線腫瘍科などの講座が新設された。実際、筆者は第1期がんプロの初年度に、弘前大学医学部に新設された腫瘍内科学講座に赴任し、がんプロ事業の実施に関わった。新潟大学は、順天堂大学を含む5大学で本事業を行ったが、取組の遅れもあり十分な成果を残せず終了している。

2012年から第2期として「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」が5年計画で開始された<sup>4)</sup>。本事業の目的は、複数の大学がそれぞれの個性や特色、得意分野を活かしながら相互に連携・補完して教育を活性化し、がん専門医療人養成のための拠点を構築し、優れたがん専門医療人の育成をすることである。コースは、①がん教育改革によるがん専門医療人養成に重点を置くコース、②地域がん医療に貢献するがん専門医療人養成に重点を置くコース、③がん研究者養成に重点を置くコースがある。また、本事業経費で、医学部医学科に臓器横断的な講座（放射線治療学、臨床腫瘍学、緩和医療学）を新設することが可能となっている。全国で15プログラムが採択され、新潟大学は、東北大学、山形大学および福島県立医科大学と連携し、主として②に取り組むこととした。また、がん診療において早期からの緩和ケアの介

入が課題とされる中、緩和医療専門医の不足が顕著であるため本学においては「緩和医療学分野」を新設し、専任准教授を配置することにより、緩和ケアを担当する医療人養成にも取り組むこととした。

### がん薬物療法の進歩と役割の拡大

固形腫瘍におけるがん薬物療法の歴史は手術療法や放射線療法に比べ歴史が浅い。1946年に悪性リンパ腫に対しナイトロジェンマスタードが使われたのががん薬物療法の最初であり、まだ60年しか経っていない。その後、所謂抗がん剤（殺細胞薬）が開発され、様々ながん腫に使用されてきた。初期に開発された代謝拮抗剤やフッ化ピリミジン系薬剤は現在でも主要な薬剤として頻用されている。しかしながら、造血器腫瘍や一部の固形腫瘍を除けば、がん薬物療法の効果は極めて限定的であった。図3に示すように、多くの固形腫瘍において、がん薬物療法の延命効果は認めるがその効果は小さく、症状緩和やQOLの維持も治療目的となるもの（C群）だった。事実5大がんのうち、胃がんや非小細胞肺癌では1990年代までその延命効果は証明されなかった。しかしながら、従来の殺細胞薬の開発に加えて分子標的薬の開発、また支持療法の進歩（制吐剤、G-CSF等）により、ほとんど全ての固形腫瘍で治療成績の向上が見られている。特に大腸がんでは、ここ10年で中央生存期間が約2倍に伸びている。その結果、C群とされていたがん腫は現在B群とほぼ同様となっている。D群の悪性黒色腫や甲状腺がんにおいても、欧米で開発中の分子標的薬により生存期間の延長が示され、日本においても遠くない時期に使用可能となると予想される。

このようながん薬物療法の進歩により、がん薬物療法の対象となるがん腫が拡大している。従来、再発・進行期のがん腫に対してがん薬物療法がおこなわれてきた。しかしながら、近年のがん薬物療法の進歩により、術前・術後のがん薬物療法を追加することにより、再発リスクの軽減が多くの固形腫瘍における臨床試験で証明された。その結果、固形腫瘍の多くで術前・術後のがん薬物療法が実施されている。特に5大がんにおいては肝がんを除く乳がん・胃がん・肺がん・大腸がんが術

後薬物療法が標準治療として広く実施されている<sup>5)</sup>。

がん薬物療法は、リスクが伴うことから従来入院治療が行われてきた。一方、再発・進行期がん患者の予後は限られているため、可能な限り外来での治療が望まれる。「がん対策推進基本計画」にも、すべてのがん診療連携拠点病院での外来化学療法の実施が求められている。事実、支持療法の進歩や外来で治療可能な治療薬やレジメンの開発により、一部を除くほとんどのがん薬物療法が外来で実施可能となっている。現在では、がん診療連携拠点病院のみならず、準拠点病院や一般病院でも広く外来化学療法が実施されるようになった。

### 分子標的薬によるがん薬物療法の飛躍的進歩と多様化する有害事象

がんに対する知見の集積の結果、がんの増殖や進展に関わる重要な分子が明らかとなるとともに、がんの特異的な遺伝子異常や融合遺伝子が次々と明らかとなった。この結果、これら分子を標的とする薬剤が開発され、この薬剤は従来の抗がん剤とは別に分子標的薬と呼ばれる。1990年代から開発が本格化し、図に示すように、造血器腫

瘍ばかりでなく多くの固形腫瘍に対して効果のある分子標的薬が開発された(図4)。分子標的薬は、小分子化合物と抗体医薬に分類される。小分子化合物の中で、例えば、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブにより5年生存率は飛躍的に改善し治療法が完全に変わった。また、今まで有効な治療薬はほとんどなかった腎がんに対して、抗血管新生薬であるスニチニブやソラフェニブ、mTOR阻害剤であるテムシロリムスなどが開発された。抗体医薬として、抗HER2抗体であるトラスツマブはHER2陽性の乳がんのみならず胃がんにも効果を示す。抗EGFR抗体であるセツキシマブとパニツムマブは大腸がんに対し効果を発揮する。これら分子標的薬は、変異遺伝子や融合遺伝子による変異タンパクや高発現しているタンパクを標的としている。よって、従来のように疾患による薬剤やレジメンの選択ではなく、遺伝子変異や標的分子の発現の有無を検索し、分子標的薬の適応を決める必要がある。

非小細胞肺癌においてはEGFR遺伝子変異陽性例に対しゲフィチニブを使用し<sup>6)</sup>、大腸がんにおいてはk-ras遺伝子変異陰性例(つまり野生型)に対して抗EGFR抗体を使用することが義務付けられている。

<p><b>A群：治療が期待できる</b>            急性骨髄性白血病            急性リンパ性白血病            Hodgkin リンパ腫            非Hodgkin リンパ腫 (中・高悪性度)            胚細胞腫瘍            絨毛がん</p>	<p><b>C群：症状改善が期待できる</b>            軟部組織腫瘍            頭頸部がん            食道がん            子宮がん            非小細胞肺癌            胃がん            前立腺がん            膵がん 肝がん            脳腫瘍            腎がん</p>
<p><b>B群：延命が期待できる</b>            乳がん            卵巣がん            小細胞肺癌            大腸がん            多発性骨髄腫            膀胱がん            非Hodgkin リンパ腫 (低悪性度)            慢性骨髄性白血病            骨肉腫</p>	<p><b>D群：抗がん剤の効果はあまり期待できない</b>            悪性黒色腫            甲状腺がん</p>



図3 各種悪性腫瘍に対するがん薬物療法の有効性

従来の殺細胞薬は、殺細胞効果から薬剤が開発されたため、多くはDNAや微小管に作用するものが多く、その結果有害事象も骨髄抑制や末梢神経障害といったものが主であった。分子標的薬は、その標的がEGFシグナル、血管新生、マルチキナーゼ、プロテアーゼ、表面抗原と多様である。その結果、従来とは全く異なる有害事象が出現する。皮疹、血栓塞栓症、高血圧、甲状腺機能低下、肺傷害など様々であり、従来の殺細胞薬に比べて有害事象が軽度であるわけではないので、分子標的薬の使用には、十分な知識と経験が必要である。

### まとめ

残念ながら日本におけるがん患者は今後も増加が予想されている。がん死を減らすには予防と共に早期発見や治療成績の向上が必要不可欠である。そのためには、日本のがん診療体制の確立・改善とともに、がん診療を専門とする多職種医療人の養成が必要である。がん薬物療法は、分子標的薬の出現により大きく治療成績が向上し、治療適応の決定には遺伝子診断などが臨床の場に導入されている。今後も新薬の開発によりがん薬物療法の進歩が期待される。

### 参考文献

- 1) 厚生労働省. 「がん対策推進基本計画」の策定について.  
〈<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>〉. (閲覧2012年5月17日)
- 2) 新潟県. 「新潟県がん対策推進計画」を策定しました.  
〈<http://www.pref.niigata.lg.jp/kenko/1217527273157.html>〉. (閲覧2012年5月17日)
- 3) 新木一弘: がんプロフェッショナル養成プランの進捗状況. 腫瘍内科 2011; 7: 1-9.
- 4) 文部科学省. 「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」の選定結果について.  
〈[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/boshu/detail/1319081.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1319081.htm)〉. (閲覧2012年5月17日)
- 5) 津端由佳里、田村研治: 術後補助化学療法の考え方と有用性. 臨床腫瘍プラクティス 2012; 8: 4-7.
- 6) 日本肺癌学会. 「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン(2010年版)」.  
〈[http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=2](http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=2)〉. (閲覧2012年5月17日)

薬剤	薬剤構造	標的分子	標的分子局在場所	標的分子の機能	適応(有望)
Bevacizumab	抗体	VEGF	細胞外	増殖因子	大腸、乳腺、肺、(腎、卵巣)
Cetuximab	抗体	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	大腸、(頭頸部)
Panitumumab	抗体	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	大腸
Gefitinib	小分子	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	肺
Erlotinib	小分子	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	肺、膵
Trastuzumab	抗体	HER2	細胞膜	増殖因子受容体	乳腺、胃
Lapatinib	小分子	HER2	細胞膜	増殖因子受容体	乳腺、(胃)
Imatinib	小分子	Bcr-Abl KIT PDGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達、増殖因子受容体	CML、GIST
Dasatinib	小分子	Bcr-Abl KIT PDGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達、増殖因子受容体	CML、GIST
Sunitinib	小分子	VEGFR KIT FLT3	細胞膜	増殖因子受容体	腎、GIST
Sorafenib	小分子	RAF B-RAF VEGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達	腎、肝
Rituximab	抗体	CD20	細胞膜	分化抗原	B細胞リンパ腫
Ibritumomab	抗体	CD20	細胞膜	分化抗原	B細胞リンパ腫
Bortezomib	小分子	Proteasome	細胞質	タンパク質分解	多発性骨髄腫
Temsirolimus	小分子	mTOR	細胞質	細胞内シグナル伝達	腎
Vorinostat	小分子	HDAC	核内	ヒストン脱アセチル化	CTCL

図4 日本において使用されている分子標的薬

抗がん剤による肺毒性は致死的呼吸不全に進行することが稀でないため、早期の診断と治療が重要である。日本人は欧米と比較して肺毒性の発症頻度が高いと報告されている。

### 1. 肺毒性の発生機序とパターン

薬剤が肺障害を起こす機序は、肺組織を直接傷害する場合と免疫反応によるものに大別される。抗がん剤の場合は、肺胞上皮細胞・毛細血管などが直接傷害されて間質性肺炎あるいはその進行による線維化が起こりやすいといわれる。併用薬との相乗作用で毒性が誘発される場合もある。肺毒性の臨床病型を表1に示す。このなかで間質性肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎を薬剤性間質性肺炎という。

### 2. 原因となる薬剤とリスクの回避

ほとんど全ての抗がん剤は肺毒性を起こす可能性がある。リスク因子が明らかになっている薬剤もある。プレオマイシンは投与総量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ を超えるとリスクが高くなる。ゲフィチニブでは既存の間質性肺炎の存在、喫煙歴あり、肺がんの診断から肺障害発症までが短期間、PS2以上、正常肺占有率の低下、高齢者、心血管系合併症保有、などがリスクを高める<sup>2)</sup>。

### 3. 症状と診断 (図1)

肺毒性の症状は発熱(微熱を含む)、咳、呼吸困難が主な症状である。

診断には単純胸部写真が基本である。抗がん剤治療前に撮影したものとの比較読影が重要で、必要に応じてCTを撮影する。CTでも診断が困難な場合があり、判断に迷う場合は呼吸器専門医にコンサルトする。また抗がん剤治療中も少なくとも月1回は胸部単純写真を撮るべきである。特にゲフィチニブなどは

表 1 肺毒性の臨床病型

主な病変部位	臨床病型	組織診断
肺胞・間質領域病変	急性呼吸遠迫症候群 / 急性肺損傷 (ARDS/ALI)	びまん性肺胞障害 (DAD)
	特発性間質性肺炎	
	急性間質性肺炎	びまん性肺胞障害 (DAD)
	特発性肺線維症	通常型間質性肺炎 (UIP)
	非特異性間質性肺炎	非特異性間質性肺炎 (NSIP)
	剝離性間質性肺炎	剝離性間質性肺炎 (DIP)
	特発性器質化肺炎	器質化肺炎 (OP)
	リンパ球性間質性肺炎	リンパ球性間質性肺炎 (LIP)
	好酸球性肺炎	好酸球性肺炎 (EP)
	過敏性肺炎	過敏性肺炎 (HP)
	肉芽腫性間質性肺炎	肉芽腫性間質性肺炎
	肺水腫	肺水腫
	Capillary leak syndrome	肺水腫
	肺胞蛋白症	肺胞蛋白症
	肺胞出血	肺胞出血
気道病変	気管支喘息	気管支喘息
	閉塞性細気管支炎症候群	閉塞性細気管支炎
	狭窄性細気管支炎症候群	狭窄性細気管支炎
血管病変	血管炎	血管炎
	肺高血圧症	肺高血圧症
	肺静脈閉塞症	肺静脈閉塞症
胸膜病変	胸膜炎・胸水	胸膜炎・胸水

臨床病型は非薬剤性疾患における類似病態で分類したものである。

臨床病型と組織診断は必ずしも1対1対応しない。

この表では重要なものに略号を付けた。

びまん性におきる肺障害を総称して間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) とよぶことがある。

[略号]

ARDS: acute respiratory distress syndrome, ALI: acute lung injury, DAD: diffuse alveolar damage, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: non-specific interstitial pneumonia, DIP: desquamating interstitial pneumonia, organizing pneumonia, LIP: lymphocytic interstitial pneumonia, EP: eosinophilic pneumonia, HP: hypersensitivity pneumonia

[文献1を参照して作成]

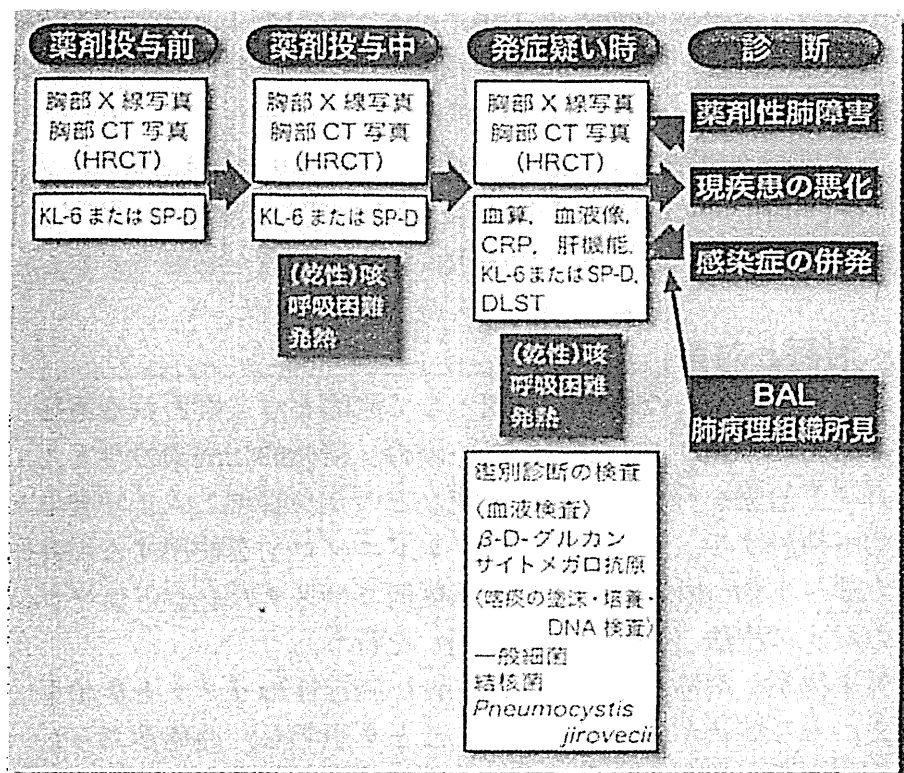


図1 薬剤性肺障害の診断 [文献1を参照して作成]

投与初期に肺毒性が発症しやすいため、投与4週間目までは毎週のX線撮影が望ましい。

軽微な間質性肺炎はX線単純写真よりも聴診で fine crackles を聴取するほうが早期に病変を検出することができる。逆にがん性リンパ管症では画像の激しさの割に聴診所見に乏しいことがある。また経皮酸素飽和度は測定が容易で肺毒性を疑う場合は積極的に測定する。

間質性肺炎のマーカーとして有名なものにKL-6がある。KL-6は細菌性肺炎では原則として上昇しない(ニューモシスチス肺炎などでは上昇する)。既存の間質性肺炎がある場合は月1回定期的に検査を続けるべきである。血中サーファクタント蛋白D (SP-D)も保険収載されているがKL-6との同時測定はできず、両者の使い分けも確立していないため、一般的にはKL-6で評価を行う。

抗がん剤治療中に肺病変が起こる原因はさまざまである。感染症、輸液や心毒性のある薬剤による心不全などを鑑別する必



要がある。気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage : BAL) は感染症 (特にニューモシスチス肺炎, 結核など) との鑑別診断に有用である。ただし病態を悪化させる場合もあり, 専門医による施行が望ましい。抗がん剤での薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) は陽性率が低く, 偽陽性も偽陰性も起こるため解釈には十分注意が必要である。

#### 4. 治療と対策

肺毒性が出現した場合, 原則として原因として疑われる薬剤をただちに中止する。改善がない場合, 積極的に酸素投与とステロイド治療を行う。適切な補液などの全身管理と人工呼吸の適応も検討する。ステロイドはプレドニゾンを使用する場合で 0.5 ~ 1.0mg/kg/day 投与, 重症例ではメチルプレドニゾンのパルス療法 (1g/day, 3日間) を行う。

外来抗がん剤治療に際しては患者に肺毒性のリスクと症状を伝え, もし症状があれば連絡することを説明し, 連絡があった場合の対応をあらかじめマニュアル化する。

#### 5. 分子標的治療薬における肺毒性

最近, 腎細胞がんなどを適応として mTOR 阻害薬 (エベロリムス, テムシロリムス) が承認された。同阻害薬使用患者の 20 ~ 30% と高率に間質性肺障害が発生するが, 多くは無症候性で軽微なものである。従来の薬剤と異なり, グレード I にとどまる場合は減量・中止することなく治療を継続するべきとされている。慢性骨髄性白血病などに用いるチロシンキナーゼ阻害薬 (ダサチニブ) による胸水貯留でも, 軽度の場合はやはり中止せず利尿薬やステロイド治療で経過をみるのが推奨されている。

#### 文 献

- 1) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会 編: 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン, メディカルレビュー社, pp 9-10, 2006
- 2) 貫和敏博 他: 日脚 69 : 537-51, 2010

石田 卓 (福島県立医科大学 呼吸器内科・臨床腫瘍センター)



原 著

## 集検喀痰細胞診で発見された喉頭癌と早期中心型肺癌の細胞像の比較検討

立原 素子<sup>1)</sup> 神尾 淳子<sup>2)</sup> 佐藤 丈晴<sup>2)</sup> 室井 祥江<sup>2)</sup>

柴田 眞一<sup>2)</sup> 森村 豊<sup>3)</sup> 石田 卓<sup>1)</sup> 棟方 充<sup>1)</sup>

福島県立医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 財団法人福島県保健衛生協会病理診断課<sup>2)</sup>,

財団法人慈山会医学研究所付属坪井病院産婦人科<sup>3)</sup>

目的：集団検診（集検）喀痰細胞診により咽喉頭癌が発見されることがある。今回、集検喀痰細胞診で発見された喉頭癌と早期中心型肺癌の細胞像を比較検討した。

方法：1994～2006年度に集検喀痰細胞診をきっかけに発見された喉頭癌8例と早期中心型肺癌14例を対象とした。標本から高度異型扁平上皮細胞および扁平上皮癌細胞を抽出し、細胞の染色性・大きさ・形状・光輝性の有無・細胞辺縁の性状・核数・核形・核クロマチン量を観察し両群間で統計学的に比較検討した。

成績：両群ともクロマチンの増量は軽度、核異型の弱い中小型で、細胞質がオレンジ色細胞・イエロー色細胞が合わせて約9割を占めた。喉頭癌は、光輝性のないオレンジ色の細胞が多く、一方、早期中心型肺癌では、光輝性のあるイエロー色細胞の出現が有意に多かった。ROC曲線（receiver operating characteristics curve）での検討では、光輝性のないオレンジ色細胞がオレンジ色細胞全体の84%以上を占める場合、喉頭癌である確率は感度100%、特異度100%であった。

結論：喉頭癌と早期中心型肺癌では、喀痰細胞診で異なる細胞所見を呈していた。これらの細胞像に着目することで喉頭癌の早期発見に寄与できる可能性が示唆された。

**Key words** : Laryngeal cancer, Sputum cytology, Lung cancer, Squamous cell carcinoma, Mass screening

### I. はじめに

集検喀痰細胞診は中心型肺癌の早期発見を目的としたものであるが、咽喉頭領域の癌の発見も少なからず経験される<sup>1~9)</sup>。今回、集検喀痰細胞診で発見された喉頭癌と早期中心型肺癌の細胞像の差異を比較検討した。

### II. 対象および方法

対象：1994～2006年度に福島県保健衛生協会で実施した集検喀痰細胞診12万1,914件のうち174例に癌が発見され（10万対比146.1）、その9.2%にあたる25例が上気道由来の癌であった。これらのうち、下記の定義を満たし細胞評価が可能な喉頭癌8例と早期中心型肺癌14例を今回

Comparison of cytological features between laryngeal cancer and early bronchial lung cancer detected in sputum cytology

Motoko TACHIHARA<sup>1)</sup>, M. D., Junko KAMIO<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Fumiharu SATO<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Yoshie MUROI<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Shinichi SHIBATA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Yutaka MORIMURA<sup>3)</sup>, M. D., Takashi ISHIDA<sup>1)</sup>, M. D., F. I. A. C., Mitsuru MUNAKATA<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima

<sup>2)</sup>Laboratory for Clinical Cytology, Fukushima Preservative Service Association of Health

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Department of Obstetrics and Gynecology, Jizankai Medical Institute, Tsuboi Hospital

論文別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町7の5の2 神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学分野 立原素子

平成22年9月17日受付

平成23年5月30日受理

の検討の対象とした。なお、組織型はすべて扁平上皮癌で、細胞像は確定診断された年度の標本で検討した。

喉頭癌は喉頭を原発とする上皮性悪性腫瘍で、組織学的に診断された症例と定義した。早期中心型肺癌については、「肺癌取扱い規約第6版」<sup>10)</sup>の「内視鏡的基準」に基づき、気管から亜区域枝までに限局し、リンパ節および遠隔転移がなく、病巣の長径が2 cm 以下で病巣の末梢辺縁が可視できるものと定義した。症例の臨床情報は、診断治療を行った医療機関への調査用紙の送付回収で行った。喉頭癌の詳細なT因子は必ずしも得られなかったが、8例中7例が放射線単独治療をされていることより、多くの症例がTis~T1の早期であったと推測された。

方法—標本作製と判定—：YM液保存3日間蓄痰法で採取された検体を用い、パバニコロウ染色を行った。細胞検査士会の細胞診標本作製マニュアル（呼吸器）<sup>11)</sup>に準じて、塗末面を新聞紙の上において字が読み取れる位の一定の厚さ（400倍で1視野中の上皮細胞は90個程度）で標本作製を行った。

パバニコロウ染色は、喀痰細胞診のスクリーニングや判定に適する方法として、近らのA法<sup>12)</sup>に準じて、OG-6は4分、EA-50は7分、核分別は1%塩酸70%エタノールを使用し、さらにOG-6染色直後に1%酢酸・リンタングステン酸液を1分通すことにより細胞質の色調が出るようにした。

判定および指導区分は日本肺癌学会の「肺癌取扱い規約第6版」<sup>10)</sup>に基づき、鏡検は呼吸器専任細胞検査士3名が対物40倍で行い、1例につき6枚作製した標本から、高度異型扁平上皮細胞および扁平上皮癌細胞を抽出した。

方法—観察細胞所見—：当施設で以前報告した分類<sup>13)</sup>とほぼ同様の基準で、細胞の染色性・大きさ・形状・光輝性の有無・細胞辺縁の性状・核数・核形・核クロマチン量につき下記のように分類した。

1) 細胞質の染色性：オレンジ色細胞 (orange cell, Photo.1 5)), イエロー色細胞 (yellow cell, Photo.1 3)), ライトグリーン好性細胞 (LG-philic cell), 多染性細胞 (polychromatic cell) の4つに分類した。

2) 大きさ：マイクロメーターで長径を計測し、20.0  $\mu\text{m}$  未満を小型 (small), 20.0~35.0  $\mu\text{m}$  未満を中型 (medium), 35.0  $\mu\text{m}$  以上を大型 (large) とした。

3) 形状：細胞辺縁が滑らかな類円形 (round) と辺縁一部が鋭な多角形 (polygonal) と、有尾状などの奇形は不整形 (bizarre) の3つに分類した。

4) 光輝性：近ら<sup>12)</sup>の方法に準じて記録し、あるなしの2つに分類した。

5) 細胞辺縁の性状：細胞質の厚さより切り立ち (sheer,

Photo.1 8)), 明瞭 (clear, Photo.1 5)), 不明瞭 (unclear, Photo.1 6)) の3つに分類した。厚い細胞質の辺縁に太い影がみえるものを切り立ち、細胞質が厚く細胞辺縁が明瞭なものを明瞭、細胞質が非薄で細胞辺縁が明瞭でないものを不明瞭とした。

6) 核数：単核 (mononuclear) と2核以上の多核 (multinuclear) に分類した。

7) 核形：楕円形を含む核辺縁が滑らかな類円形 (round), 凹凸が目立ち不自然な切れ込みがある不整形 (irregular) および破碎 (fragmentation) に分類した。

8) 核クロマチン量：軽度 (fine), 中等度 (moderate), 高度 (dense) の3分類とし、中等度は増量が明瞭なもので好中球の核の染色性と同程度の核濃染とし、それより薄いものを軽度、濃いものを高度とした。

方法—統計学的処理—：まず、1) の細胞質の染色性につき、各症例ごとに出現割合として算出し、その平均値を喉頭癌群 (n=8) と早期中心型肺癌群 (n=14, 以下、肺癌群) の2群間で比較検討した。次に細胞質の染色別に、各症例ごとの2~8) の細胞特性につき同様に出現割合を算出し、その後2群間の比較検討を行った。これらの統計学的検討はMann-WhitneyのU検定、多重ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。またROC曲線 (receiver operating characteristics curve) を作成し、感度・特異度の最適なカットオフ値の検討を追加した。なお上記の統計学的処理はSPSS version 16.0を使用した。

### III. 結 果

両群とも症例はすべて男性であった。年齢および喫煙指数の中央値 (範囲) は、喉頭癌群/肺癌群の順にそれぞれ、74歳 (66~82歳)/67.5歳 (62~77歳)、喫煙指数は900 (640~1,120)/900 (460~1,500) であった。プレバート6枚全体に出現した症例ごとの高度異型扁平上皮細胞および扁平上皮癌細胞の細胞数の中央値は、喉頭癌群92個 (18~112, ただし1例はプレバート2枚のみの観察), 早期中心型肺癌群110個 (52~117) であり、総出現細胞数は喉頭癌群657個、早期中心型肺癌群1,365個であった。

両群ともライトグリーン好性細胞の出現は、約10%以下であった。喉頭癌群ではオレンジ色細胞が、肺癌群ではイエロー色細胞が有意に多く出現していた (Photo.1, Table 1)。オレンジ色細胞、イエロー色細胞別に、さらなる細胞所見の比較検討を行った (Table 2, 3)。両群とも中小型細胞の出現が多いものの、喉頭癌では大型のオレンジ色細胞の出現が有意にみられた。肺癌群はオレンジ色・イエロー色細胞ともに光輝性を呈する細胞が有意に多かったが、喉

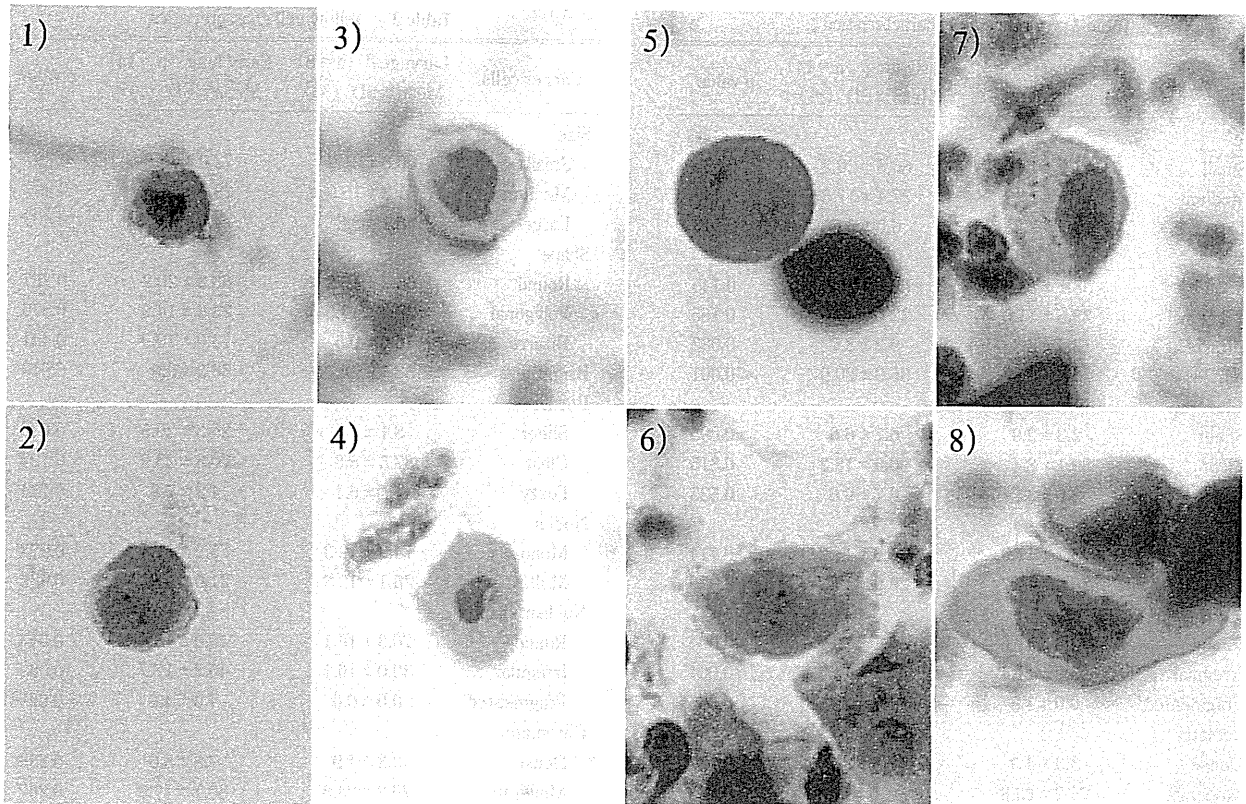


Photo. 1 1)-4) Small cell 1)-2) Laryngeal 3)-4) Early lung. 5)-8) Medium cell. 5)-6) Laryngeal. 7)-8) Early lung. (Pap. staining, × 100)

Table 1 Comparison by staining properties

Cancer cells	Laryngeal (n=8)	Early lung (n=14)	p value
	Mean ± SD (%)	Mean ± SD (%)	
Orange	60.4 ± 9.6	42.0 ± 16.4	0.013
Yellow	28.0 ± 10.2	49.2 ± 16.3	0.002
LG-philic	9.5 ± 6.7	7.4 ± 14.5	0.110
Polychromatic	2.2 ± 2.9	0.8 ± 1.0	0.297

頭癌群では光輝性を持つオレンジ色・イエロー色細胞は少なく、特にオレンジ色細胞は6.1%しか光輝性を有していなかった。喉頭癌ではオレンジ色・イエロー色細胞とも、核は類円型ものが有意に多かった。

次に、喉頭癌は、光輝性のないオレンジ色細胞の出現が有意であることより、喉頭癌の①オレンジ色細胞とイエロー色細胞の出現の割合、②オレンジ色細胞の光輝性の割合につき、ROC 曲線にて感度・特異度のカットオフ値の検討を行った。オレンジ色細胞が高度異型扁平上皮細胞および扁平上皮癌細胞全体の53%以上出現している場合、喉頭癌である感度・特異度はそれぞれ87.5%、71.4%であった (Fig. 1)。また光輝性のないオレンジ色細胞がオレンジ色細胞全体の84%以上を占める場合に喉頭癌である感度は

100%、特異度は100%であった。

#### IV. 考 察

喀痰細胞診は、検診における肺癌スクリーニングとして、非侵襲的で他の検査法では代用できない重要な位置を占めている。肺癌も咽喉頭癌も、喫煙が共通の発癌危険因子であり、集検喀痰細胞診の対象である肺癌の high risk 群は咽喉頭癌の high risk 群となりうることから、咽喉頭癌は喀痰細胞診による検診で見出されることもある<sup>1-9)</sup>。過去の報告では、喀痰細胞診で見出された癌の約12.5~20%が咽喉頭癌由来の悪性腫瘍であった<sup>1-9)</sup>。われわれの今回の検討では、集検で見出された癌の9.2%を咽喉頭癌が占めていた。胸部X線写真で異常がなく喀痰細胞診で陽性であった症例は、通常、中心型肺癌が第一に疑われる。しかし、気管支鏡検査などの精査を行っても確定診断に至らない症例は、咽喉頭癌を鑑別疾患にあげ、早めに咽喉頭領域の検索を行うことが望ましい<sup>5,6,14,15)</sup>。われわれは、以前、咽喉頭癌・早期肺癌の集検喀痰細胞診の像を報告した<sup>13,16-18)</sup>が、喀痰細胞診の段階で、肺癌が咽喉頭癌か推測できれば、臨床側に重要な情報提供ができると考え、過去の症例を比較

Table 2 Orange cell characteristics

Cancer cells	Laryngeal (n=8) Mean ± SD (%)	Early lung (n=14) Mean ± SD (%)	p value
Size			
Small	48.0 ± 19.5	66.8 ± 20.2	0.035
Medium	37.5 ± 14.3	27.4 ± 17.5	0.145
Large	14.5 ± 7.2	6.0 ± 5.6	0.013
Shape			
Round	58.1 ± 11.6	68.8 ± 20.5	0.145
Polygonal	28.5 ± 11.0	22.0 ± 19.5	0.165
Bizarre	13.4 ± 6.3	9.2 ± 8.7	0.082
Brightness	6.1 ± 5.9	36.9 ± 20.9	<0.001
Border			
Sheer	2.3 ± 2.9	6.7 ± 6.6	0.095
Clear	89.1 ± 8.4	90.6 ± 18.2	0.815
Fuzzy	8.6 ± 8.2	6.7 ± 9.6	0.525
Nuclei			
Mono	73.1 ± 11.9	71.3 ± 14.7	0.714
Multi	26.3 ± 11.7	26.9 ± 14.3	0.920
Nuclear shape			
Round	73.5 ± 11.6	54.1 ± 13.7	0.004
Irregular	25.9 ± 11.4	44.1 ± 14.2	0.004
Fragmented	0.6 ± 1.3	1.7 ± 2.3	0.365
Chromatin			
Dense	3.3 ± 4.9	7.8 ± 8.7	0.127
Moderate	76.2 ± 23.8	80.1 ± 17.3	0.868
Fine	20.2 ± 24.5	10.3 ± 17.5	0.024

Table 3 Yellow cell characteristics

Cancer cells	Laryngeal (n=8) Mean ± SD (%)	Early lung (n=14) Mean ± SD (%)	p value
Size			
Small	60.6 ± 21.9	72.0 ± 13.8	0.297
Medium	31.3 ± 15.9	23.6 ± 11.6	0.297
Large	8.1 ± 8.2	4.4 ± 3.4	0.402
Shape			
Round	55.2 ± 16.2	63.3 ± 20.2	0.267
Polygonal	28.2 ± 17.5	23.7 ± 14.9	0.570
Bizarre	16.6 ± 9.5	13.0 ± 10.9	0.441
Brightness	58.1 ± 24.1	88.2 ± 9.0	0.010
Border			
Sheer	8.1 ± 7.4	25.3 ± 20.5	0.020
Clear	87.5 ± 8.8	70.3 ± 23.9	0.127
Fuzzy	4.4 ± 6.1	4.3 ± 7.8	0.714
Nuclei			
Mono	74.8 ± 12.3	75.2 ± 11.5	0.973
Multi	25.1 ± 12.3	21.0 ± 9.6	0.482
Nuclear shape			
Round	70.3 ± 16.1	48.9 ± 15.6	0.013
Irregular	30.0 ± 16.1	46.2 ± 17.7	0.082
Fragmented	0.0 ± 0.0	4.0 ± 4.9	0.059
Chromatin			
Dense	3.3 ± 4.9	7.8 ± 8.6	0.238
Moderate	76.2 ± 23.8	80.1 ± 17.3	0.267
Fine	20.3 ± 24.5	10.3 ± 17.5	0.570

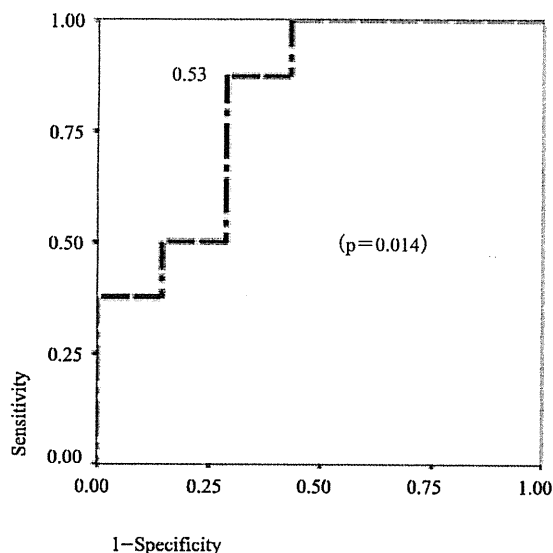


Fig. 1 ROC curve based on orange cell rate in severely atypical and squamous cancer cells in laryngeal cancer.

検討した。

まず両群に共通する特徴としては、オレンジ色細胞やイエロー色細胞の中小型細胞の出現が大半を占め、クロマチン増量は軽度から中等度で、核異型が弱い細胞が多くを占めていた。斎藤らは、気管支原発早期扁平上皮癌の72%はオレンジ色・イエロー色細胞といったオレンジG好性細胞であったと報告している<sup>19)</sup>。一方、松田らは、喉頭癌の70%はオレンジG好性細胞であると報告しており<sup>20)</sup>、また南雲らも、咽喉頭癌はオレンジG好性の強い角化を有する細胞が多く出現しやすく、クロマチンの増量は軽度で異型が弱いと報告している<sup>8)</sup>。いずれも早期中心型肺癌および咽喉頭癌はオレンジG好性細胞が出現しやすいとの報告だが、多く出現するオレンジG好性細胞の中でも、さらに特徴的な細胞所見を得るべく、今回、両群の統計学的比較検討を初めて行った。

喉頭癌は、オレンジ色細胞が多く出現していたが、その中で光輝性を有するものは約6%と少なかった。一方、早期中心型肺癌では、イエロー色の小型細胞が有意に多く出現していたが、オレンジ色・イエロー色細胞ともに光輝性を有し、その細胞所見が喉頭癌と異なることが統計学的に明らかとなった。なぜ喉頭癌でオレンジ色細胞が多く、肺