専門性を要する難治性呼吸器疾患

1) 肺癌診療の進歩

～高齢者肺癌を見逃さないために～

磯部 威

津端 由佳里

栗本 典昭

Key words Lung cancer, precision medicine, geriatric oncology

はじめに

我が国において、肺癌は死亡数が第1位であり、2014年のデータでは年間死亡数は約75,000人と、憂慮されるべき現状であるうえに、今後も増加が予想されている。2012年の高齢肺癌罹患患者数は、男性で65歳以上が79%、75歳以上が48%を占め、女性で65歳以上が78%、75歳以上が50%を占める。日本で高齢者を対象とした臨床試験を実施すると、登録される患者のおよそ3/4が75歳以上であったことから、「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版」（日本肺癌学会、2017年）では、切除不能・転移再発非小細胞肺癌の高齢者の定義を75歳以上と規定している。従来、切除不能・進行再発高齢肺癌患者に対して実施する化学療法の目標はquality of life (QOL) の維持であり、患者にとって、投与する抗癌薬がbest supportive care

と比較しQOLをより高く維持することが可能であると判断される場合に、薬物療法が考慮され得るとされてきた。しかしながら、肺癌の基礎的な研究が進歩し、さまざまな分子標的治療薬が開発・使用されるようになったことに起因し、我が国の肺癌患者の予後は高齢者も含め飛躍的に改善してきている。その主たる要因は、単一の遺伝子変異によって癌化するドライバー遺伝子の同定、なかでも上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異の発見とその治療薬の開発にある。さらに、肺癌の領域で最も注目を浴びている免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : CPI) の有効性により、治療の目標がQOL維持から生存期間の延長へとシフトした。これらの薬剤は、脱毛、消化器毒性、骨髄抑制等従来の抗癌薬で高頻度に認められた毒性が少ない点が特徴である。よって、高齢肺癌患者に

島根大学内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学

The 45th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine : Respiratory diseases to general physician ~ the present situation and problems in super-aged society ; 3. Intractable respiratory disease requiring expertise ; 1) Recent progress of the lung cancer : precision medicine of the elderly lung cancer.

Takeshi Isobe, Yukari Tsubata and Noriaki Kurimoto : Division of Medical Oncology & Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Shimane University, Japan.

図1 拡大して片肺を比較

対する内科的治療の有用性についての意識改革が行われる必要があることを強調したい。

1. 肺癌の診断

医療の現場にデジタル画像が急速に普及し、胸部単純X線写真はフィルムをシャーカステンで読影することはなくなりつつある。読影の際には過去のX線写真との比較読影が重要である。デジタル画像は濃度やコントラストの調節に加え、画像の位置調節・拡大等が可能である。比較読影の際には、高精細モニターを用い、肺野全体を比較するのではなく、右肺と右肺といったように、片肺毎に比較する方法が推奨される(図1)。肺癌の危険因子である喫煙者、年齢(50歳以上)、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、気腫性嚢胞、肺線維症、職業歴(アスベスト)、家族歴、肺結核が背景にある患者では、継続的に画

像検査を行うことが推奨される。

また、肺癌の診断に欠かせない気管支鏡検査が急速な進歩を遂げている。栗本らが発表したガイドシース併用気管支腔内超音波断層法(endobronchial ultrasonography with a guide sheath: EBUS-GS)は肺末梢病変の新たな診断法である。末梢病変へ到達するための正確な気管支のルートを、事前にCT(computed tomography)を用いた枝読みを行うことで確認し、細径気管支鏡で末梢の病巣に近づき、ガイドシースを被せた超音波プローブで病変に到達したことを確認後、プローブのみを抜き残したガイドシースに生検鉗子等を挿入し、細胞組織を採取する¹⁾。通常のX線透視下のみでの検査では、肺末梢病変の診断率は対象病変の大きさが2 cm以下になると約30%とされているが、EBUS-GSを導入することで診断率が著明に向上し、2 cm以下の病変においても85%前後の診断率となっている²⁾。また、繰り返しの生検が可

図2 多元的呼吸器疾患としての肺癌

ACO: asthma-COPD overlap,
CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema

能であり、複数の組織検体からの遺伝子情報の検索が可能となる。南らの報告では、検査中の患者の苦痛を軽減するための鎮静方法が進歩し、気管支鏡検査を終えた患者のうち、7割が「もう一度検査を受けてもよい」と回答している³⁾。

2. 多元的になった肺癌診療

喫煙あるいは受動喫煙、PM2.5等の環境因子による慢性気道炎症の存在と加齢(aging)は密接に関連している(図2)。喫煙によって惹起される慢性気道炎症は、加齢と共にCOPDを発症する。一部の患者ではさらに線維化を合併し、気腫合併肺線維症(combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE)を発症する。COPD、肺線維症、CPFEは、いずれも肺癌の高危険群である。COPDにおける発癌のメカニズムとして、肺の慢性炎症によって生じた細気管支上皮や肺胞の障害(破壊)の組織修復を担当する気管支肺胞幹細胞(bronchiolo-alveolar stem cells: BASC)が正常細胞への分化ではなく、癌細胞に転化する可能性が指摘されている⁴⁾。COPD-LUCSS(COPD LUnG Cancer Screening Score)は、COPD患者における肺癌のスクリーニングスコアを構築したもので、年齢、BMI(body mass index)、喫煙量、気腫の存在の4項目をスコア化し、COPD患者において肺癌の高危険群を特定

表1 COPD患者における肺癌発症高危険群の推定

スコア化項目	
・BMI<25	1点
・Pack-years>60	2点
・Age>60	3点
・Radiological emphysema (+)	4点

危険度のカテゴリー	
肺がん低危険群	0~6点
肺がん高危険群	7~10点

する有用なツールである(表1)。このスコアを用いて高リスク患者を低リスク患者と比較すると、いずれのコホートにおいても肺癌のリスクが3.5倍高かった⁵⁾。CTで経過観察を行うときに画像上注目すべきは、COPDに合併する肺癌は、のう胞の外側、内側、のう胞壁に沿って進展する場合があるという点であり(図3)、比較読影による早期発見が重要となる。間質性肺炎に合併する肺癌は、蜂巣肺と正常肺の境界部分、蜂巣肺の内部、のう胞性変化を置換して進展するタイプがあり(図3)、注意が必要である。肺癌高危険群となる高齢者慢性呼吸器疾患患者の経過観察方法は、気腫性病変を有する患者、COPD、肺線維症、COPD-LUCSSスコアを参考にし、年に1度、胸部CT(可能であれば低線量CT)を撮影して経年比較する(図4)。腫瘍マーカー(CEA、シフラ、proGRP)と間質性肺炎マーカー(KL-6、SP-D、SP-A)を測定し、診断過程の早期から禁煙指導、背景にある慢性呼吸器疾患の治療を開始する。このような多元的な慢性呼吸器疾患としてのアプローチによって、呼吸機能のみでなく、全身状態が改善し、肺癌を発症した際、確定診断後の治療選択の幅が広がる可能性がある。

図3 先行肺病変としてのCOPD，肺線維症に合併する肺癌の進展様式

図4 COPD・IPF 患者の経過観察方法

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis,
HRCT: high-resolution computed tomography,
CAT: computed axial tomography

3. 肺癌治療の進歩

切除不能・転移再発非小細胞肺癌の治療は、「肺癌診療ガイドライン2016年版」（日本肺癌学会）では、まずは扁平上皮癌か非扁平上皮癌かを組織学的に分類した後、EGFR遺伝子変異等のドライバー遺伝子変異の有無とPD-L1（pro-

grammed death ligand 1）の発現を検索し、その結果に基づいた治療が推奨される（図5）。このEGFR遺伝子変異もしくはEML4-ALK融合遺伝子等のdriver gene mutationを有する患者においては、暦年齢で治療方針が変わることはない^{6,7)}。さらに、EGFR阻害薬使用中の獲得耐性のうち、約60%を占めるEx20 T790M遺伝子変異に対する新しいEGFR-TKI (tyrosine kinase inhibitor) であるオシメルチニブが使用可能となった。高齢であっても、EGFR-TKIを上手くバトンタッチしながら治療を継続することで、長期的な症状コントロール及びQOLの維持が可能となっている。また、肺癌の領域で現在最も注目を浴びているCPIは細胞障害性Tリンパ球の腫瘍免疫を抑制するPD-1 (programmed cell death 1)/PD-L1シグナルを阻害することで腫瘍免疫を賦活化させ、抗腫瘍効果を発揮する。非小細胞肺癌に初めて承認された抗PD-1抗体であるニボルマブは、非小細胞肺癌の二次治療の標準療法であるドセタキセルと比較し、扁平上皮癌 (CheckMate

図5 非小細胞肺癌治療のパラダイムシフト

017試験), 非扁平上皮癌 (CheckMate 057 試験), どちらの組織型でも有意な生存期間の延長を示した⁸⁾。さらに, ペムブロリズマブはPD-L1 高発現 (50%以上) の患者において, EGFR及びALK変異陰性の非小細胞肺癌の1次治療として, 従来標準的治療であったプラチナ併用抗癌薬を大きく凌駕する有効性が確認された⁹⁾。高齢肺癌患者のみを対象としたCPIの臨床試験は存在しないが, Singhらは2016年の米国臨床腫瘍学会で, ニボルマブの投与を受けた肺癌, 腎細胞癌, メラノーマの計1,030症例のうち, 65歳以上の414症例のデータベースから抽出した高齢癌患者を後方視的に解析し, 免疫抑制薬の使用を必要とした免疫関連有害事象の発現頻度には大きな差を認めなかった (65歳未満42%, 65歳以上47%) が, 有害事象のprofileには若干違いがあり, 65歳未満と比較して大腸炎, 腎機能低下及び皮疹が多く, 肺炎と肝機能障害が少なかったことを報告した。一方で, 有効性に関しては, CPIを使用した9つの臨床試験のシステムティックレビューで, 高齢者群と若年者群共に生存期間を延長しており, 2つの群に差がないことが示されている。CPIの適正医療推進のため

には, 薬剤費の観点からも効果予測因子となるバイオマーカーの同定は不可欠であるが, 特に高齢者においては, 免疫関連有害事象の発現頻度の予測因子解明が求められており, 最終的には患者個人の免疫状態評価に基づく個別化マネジメントプロトコルが作成され, より有効で安全なCPIの使用法の確立が望まれる。

4. 高齢者肺癌の適正治療を指向して

日本では, 老年医学の専門医のなかで, がん領域を特に専門とする医師が欧米諸国と比較し極端に少なく, 診療科として老年科が設置されていないがん診療連携拠点病院が非常に多い。従って, 実臨床では, 暦年齢が高齢であることのみを理由に, 不適切に治療の強度を下げるunder treatmentや, 化学療法のリスクを考慮せずに若年者と同様の治療を実施するover treatmentが行われているケースも少なくないと予想される (図6)。高齢がん患者の治療方針決定方法については, 「NCCN guidelines® Older adult oncology version 2. 2017」に詳細が記載されている。同ガイドラインによると, 初めにその患

図 6 高齢者肺癌治療の問題点

表 2 GA ツールの一覧

GA ツール・項目		内容
脆弱性のスクリーニング	G8	14 項目からなる栄養状態の評価
	TRST	5 項目からなる ADL の評価
	VES-13	13 項目からなる ADL の評価
CGA	ADL	身体的機能評価
	IADL	身体的機能評価（特に道具を用いた）
	MMSE	認知機能評価
	TGUG	椅子から立ち上がって 3 m 往復（身体的機能評価）
化学療法リスク		CCI, CARG, CRASH, MAX-2 等
社会的・金銭的サポート		キーパーソンの確認, 保険の確認

者の予後予測を行い、その後に自身の病状の理解と治療方針の決定及び受け入れが可能であるか認知機能を評価し、患者と治療のゴールについて話し合い、治療希望を確認したうえで、化学療法を行う場合にはリスクアセスメントを実施するよう、フローチャートを用いて解説されている。高齢者機能評価（geriatric assessment：GA）については、各ドメイン（身体機能、認知機能、栄養状態、ポリファーマシー、併存症）別に、有用性の報告されているGAツールの紹介を含めて解説されており、参照されたい（表2）。そのなかで、認知機能に何らかの問題があった場合には、認知機能評価の経験がある老年科医等にコンサルトするよう勧められており、ま

た、高齢がん患者のケアは、腫瘍内科医と老年科医が協力してプランニングすることが患者の利益につながると記載されている。日常診療では、まずは、G8、VES（Vulnerable Elders Survey）-13等のスクリーニングツールで脆弱性を確認し、高齢者総合的機能評価（comprehensive GA：CGA）実施が必要な症例を拾い上げる。CGAの結果、老年科医へ紹介する等の何らかの介入の必要性の有無を検討し、化学療法を実施する場合にはCRASH score等を用いてリスクを評価することが高齢者のがん医療では重要である¹⁰⁾。

おわりに

昨今の肺癌診療の進歩はめざましく、75歳以上の高齢肺癌患者に対する治療の目的も、QOL維持から生存期間延長へ変化している。今後は、多様性に富む集団である高齢肺癌患者をどのように評価し、安全に治療を実施するかに関して、いかにエビデンスを積み重ねるかということが、適正医療の指向には欠かせないテーマとなるであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：磯部 威；講演料（アストラゼネカ、ファイザー、ベーリンガーインゲルハイム）、研究費・助成金（ベーリンガーインゲルハイム）

文献

- 1) 栗本典昭, 森田克彦：末梢病変を捉える 気管支鏡“枝読み”術, 医学書院, 東京, 2015.
- 2) Kurimoto N, et al : Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. Chest 126 : 959-965, 2004.
- 3) Minami D, et al : Safety and discomfort during bronchoscopy performed under sedation with fentanyl and midazolam : a prospective study. Jpn J Clin Oncol 46 : 871-874, 2016.
- 4) Houghton AM, et al : Common origins of lung cancer and COPD. Nat Med 14 : 1023-1024, 2008.
- 5) de-Torres JP, et al : Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. Am J Respir Crit Care Med 191 : 285-291, 2015.
- 6) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362 : 2380-2388, 2010.
- 7) Mitsudomi T, et al : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11 : 121-128, 2010.
- 8) Brahmer J, et al : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373 : 123-135, 2015.
- 9) Reck M, et al : Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375 : 1823-1833, 2016.
- 10) 津端由佳里, 磯部 威：肺がん（切除不能・転移再発非小細胞肺癌）. Geriatr Med 54 : 1247-1251, 2016.