

肺癌検診と治療への展望

Mass-screening for lung cancer and perspective of treatment

清水 英治^{*1} 中西 啓文^{*1} 中村 廣繁^{*2} 山家 武^{*3} 長田 昭夫^{*4}

1. はじめに

日本における平成 13 年の肺癌死亡者数は 55,028 人と癌死の中でも最も多いものであったが、これからも増え続け 15 年後にはその数が約 2 倍になると予測されている。肺癌一次予防として取りうる最も有効な手段は喫煙対策である。間質性肺炎患者の 20~50% に肺癌が合併することや食事や栄養との関係も知られており、気道からだけでなく、流血中から由来する発癌因子、発癌抑制因子の関与も推定されている。

2. 肺癌検診

肺癌検診は肺癌死の二次予防の重要な対策として日本社会に普及し、年間約 700 万人の住民が検診を受けている。しかし、肺癌死亡者数は年々増加しており、平成 13 年の日本における肺癌死亡は癌死の首位を占め、2 位の胃癌との差はさらに開いている。肺癌罹患者数に占める死亡者の割合は推計 85% であり、胃癌の 47%、大腸癌の 37% と比較し、難治癌であることも増加理由のひとつである。肺は血管やリンパ管が豊富であり、肺癌細胞は全身に転移をし易い。微小転移を考慮すると現在検診で発見される肺癌でも約 70% は既に全身性疾患であることが推測される。さらに早期の肺癌を発見できる方法の開発に加え微小転移に有効な全身治療の開発が肺癌検診の有

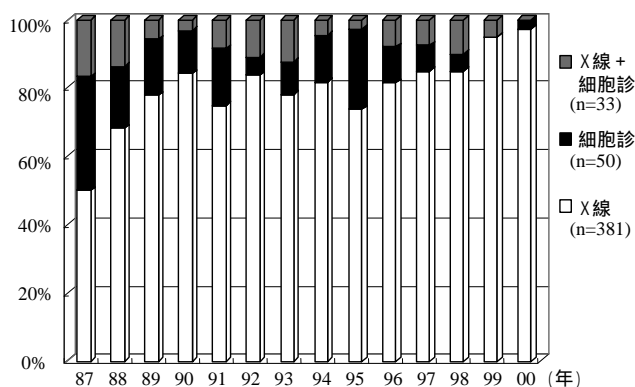


図 1. 原発性肺癌の診断方法の年次推移

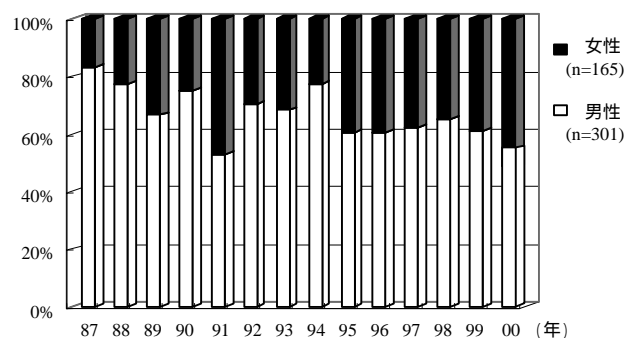


図 2. 原発性肺癌の性差の年次推移

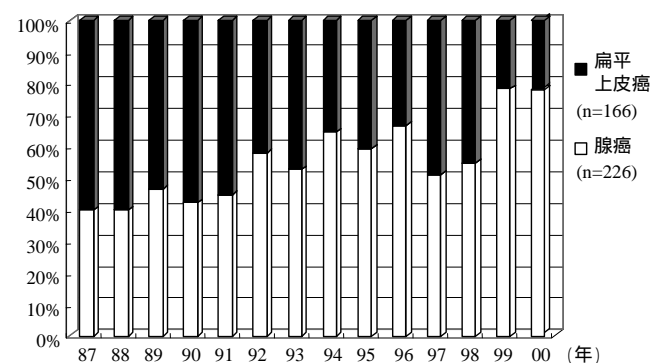


図 3. 原発性肺癌の組織型の年次推移

^{*1} 鳥取大学医学部 呼吸器内科
683-8504 米子市西町 36-1

^{*3} 鳥取県立中央病院
680-0901 鳥取市江津 730

^{*2} 国立米子病院 呼吸器外科
683-8518 米子市車尾 1293-1

^{*4} 鳥取県健康対策協議会
680-0055 鳥取市戎町 36-1

用性を高めることになる。

最近の傾向として中枢気管支発生の肺癌が減少し、末梢発生の肺癌比率が増加しており、喀痰細胞診で発見される症例の著しい減少が認められる。鳥取県肺癌検診で発見された肺癌の診断方法の推移を図1に示す。また、女性肺癌比率の増加(図2)と腺癌比率の増加(図3)もみられている。このような変化に対応して、CTによる肺癌検診が普及しつつある。

3. 病理分類と分子異常

化学療法や放射線療法に対する反応性の相違より、肺癌は15~20%を占める小細胞癌と腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等を含む非小細胞癌に分類されている。非小細胞癌では正常上皮細胞より癌細胞に変化する中間段階(前癌状態)としての扁平上皮化生や異型性腺腫様過形成が知られているが、小細胞癌では前癌病変は未だ明らかにされていない。小細胞癌では神経内分泌腫瘍としての性格を有するが、大細胞癌にも神経内分泌の性格をもつ大細胞神経内分泌癌があり、典型的カルチノイドや非典型的カルチノイドとともに神経内分泌腫瘍というカテゴリーもつくられている。小細胞癌と非小細胞癌は臨床的・形態学的特性だけでなく、細胞培養形態、細胞外間質成分・増殖因子に対する反応性さらに遺伝子異常という点でも相違を示している。肺癌ではアポトーシス関連遺伝子としてp53、Bcl-2が、細胞周期関連遺伝子としてRB、p16、cyclin D1、CDK4、Kip 1の遺伝子異常が知られている。また、転写調節因子としてMycが、シグナル伝達因子としてK-rasが、増殖因子受容体としてEGFR、c-erbB2、c-kitの異常が知られている。これらの遺伝子発現異常には点突然変異、欠失、増幅、過剰発現、プロモーター領域のCpGメチル化による発現抑制などがある。これらの異常がアポトーシス抑制、細胞周期制御不能に働くことが肺癌の病態に密接

に関係している。これらの異常の中でMyc、Bcl-2、c-kit、RBは小細胞癌にEGFR、c-erbB2、K-ras、cyclin D1、p16は非小細胞癌で異常の頻度が高い。c-erbB2、RB、p53の異常と化学療法への反応性の関係が示されている。

4. 治療

臨床病期I期を除いて、小細胞癌の治療はetoposide+cisplatinによる化学療法が治療の中心となる。表1に臨床病期別に肺小細胞癌の治療指針を示す。限局型(LD)では放射線併用で10~30%の5年生存率が得られている。進展型(ED)ではetoposide+irinotecanも標準的治療の一つと考えられている。非小細胞癌では臨床病期I期、II期では外科切除が治療の中心となる。III期の治療は施設により様々で、化学療法、放射線治療、手術療法が組み合わされた併用治療が行われている。表2に肺非小細胞癌の治療指針を示す。IV期非小細胞癌に対しては通常表3に示すようにプラチナ製剤と新規抗癌剤の併用化学療法が行われるが、高齢者やPSの悪い患者には新規

表1. 小細胞肺癌実地治療のコンセンサス

I期	外科切除後cisplatin+etoposide
限局型(LD)	cisplatin+etoposideと胸部放射線多分割照射同時併用療法(1.5Gy BID, 45Gy)完全寛解例(CR)では予防的全脳照射(PCI)
進展型(ED)	cisplatin+etoposideまたはcisplatin+irinotecan(CPT-11)

表2. 非小細胞肺癌の治療指針

切除可能癌	
0期	手術療法 PDT
IA期	手術療法
IB期 IIA期 IIB期	手術療法 術後化学療法
局所進行癌	
IIIA	術前化学療法+手術療法 放射線化学療法
IIIB	放射線化学療法 手術療法
遠隔転移癌	
IV期	化学療法 分子標的治療薬

表 3. 非小細胞肺癌の化学療法

cisplatin+paclitaxel
cisplatin+gemcitabine
cisplatin+decetaxel
carboplatin+paclitaxel
cisplatin+irinotecan
cisplatin+navelbine

表 4. 癌治療の標的分子

癌遺伝子産物 / 細胞内シグナル伝達
チロシンキナーゼ Ras Cキナーゼ
増殖因子と受容体
EGF HGF PDGF
ホルモン受容体
転写因子
DNA複製・修復
テロメア・テロメラーゼ
細胞周期 / 癌抑制遺伝子
サイクリン依存性キナーゼ p53 RB
細胞骨格
転移・浸潤
メタロプロテアーゼ Rho
血管新生
VEGFとその受容体 エンドスタチン
サイトカイン
耐性因子
MDR MRP
アポトーシス
Bcl-2 p53

表 5. 分子標的治療薬剤

MMP阻害剤	marimastat, prinomastat
血管新生阻害薬	BAY12-9566
抗VEGF抗体	Avastin
EGF受容体(erbB1)阻害剤	ZD1839 (IRESSA), CP-358, PKI166
EGF受容体阻害抗体	C225, ABX-EGF, ICR62
Her2/neu(erbB2)抗体	Herceptin
c-kit阻害剤	STI571
CDK阻害剤	UCN-01

抗癌剤が単剤投与されている。

近年の基礎的な研究成果により肺癌の分子異常が明らかになった結果、癌遺伝子産物 / 細胞内シグナル伝達、増殖因子と受容体、ホルモン受容体、転写因子、DNA複製・修復、細胞周期 / 癌抑制遺伝子、細胞骨格、転移・浸潤、血管新生、耐性因子、アポトーシスなどに関連する分子が肺癌の分子標的治療の候補として登場してきた。表4に癌治療の標的分子 candidate を示す。現在様々な分子標的治療薬が前臨床、臨床試験、実地医療の段階にある。表5に分子標的治療薬剤の代表的なものを示す。最近、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブの肺非小細胞癌への有効性が明らかとなり、臨床使用が可能となっている。

文献

1. 清水 英治, 櫃田 豊: 癌遺伝子 内科学書 (改訂第6版) 島田 馨編 . pp89-94 中山書店 2002.
2. Shimizu E and Sone S: Tumor suppressor genes in human lung cancer. J Med Invest 44: 9-18, 1997.