

呼吸器疾患
診断治療アプローチ

3

肺 癌

総編集 三嶋理晃
専門編集 高橋和久

Advanced Approach to
Respiratory Practice

中山書店

序

肺癌における近年の診断と治療の進歩は目を見張るものがある。診断についてはドライバー変異が次々と見つかり遺伝子診断の重要性が強調されている。遺伝子診断は、薬と紐づけされているコンパニオン診断薬、有効性を示唆する補助診断薬（コンプリメンタリー診断薬）から最近では次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的遺伝子解析、いわゆるクリニカルシーケンスの時代に突入しようとしている。さらに血液診断（liquid biopsy）が臨床導入されその検査侵襲の少なさから急速に広まっている。

肺癌の治療もここ数年で飛躍的な進歩を遂げている。外科治療で特筆すべきことはCT画像所見に基づき小型肺腺癌の術式が選択されつつある点である。すなわち腫瘍内のsolid結節のサイズがより予後を反映することが明らかになり、第8版のTNM分類ではsolid結節を基準としたT因子に変更になった。また、N2症例はsingle stationからbulky N2まできわめてヘテロな集団であり、N2症例に対する最適な集学的治療については意見が分かれる。

放射線治療においては呼吸同調を併用した高精度放射線治療の技術の進歩が顕著であり、小型肺癌に対する外科治療との比較試験も行われている。

進行・再発非小細胞肺癌の薬物治療に関してはここ10年の原因遺伝子の同定と阻害薬の臨床導入などにより、いわゆる個別化治療、precision medicineが多くの施設で導入されており、半年に一度、薬物治療のガイドラインが改訂されるなど進歩が早い。EGFRあるいはALK陽性の肺癌に関しては、各々EGFR-TKI、ALK-TKIが複数承認され上市されている。また、最近、腺癌の1%に陽性であるROS1 rearrangementに対してもクリゾチニブが使用可能になった。さらには、BRAFの遺伝子異常も同定され、阻害薬が使用可能になっている。これら分子標的治療薬の登場により、IV期非小細胞肺癌の予後は飛躍的に改善した。一方、これら分子標的治療薬は1年前後で耐性になることが知られ、その耐性克服は臨床的に急務である。2年前にEGFR-TKIの約半数の耐性に関与するT790M遺伝子変異に対する特異的阻害薬である第3世代のEGFR-TKIであるオシメルチニブが登場し高い臨床的有用性を発揮している。しかし同薬も1年程度で耐性となりその後の治療については一定の見解がない。

2年ほど前から進行非小細胞肺癌に免疫チェックポイント阻害薬が承認され、2次治療（ニボルマブ、ペンブロリズマブ）で高い効果を示している。さらにはPD-L1強陽性例に対して1次治療でペンブロリズマブが使用可能となった。免疫チェックポイント阻害薬は2次治療での奏効率は20%前後だが長期生存例も多くみられ5年生存率が16%と報告されている。今後は、PD-L1以外の効果予測因子の同定が待たれるとともに、従来の殺細胞性抗癌薬や分子標的治療薬ではみられなかった「免疫関連有害事象」の対応に対して、代謝内分泌科、消化器内科、皮膚科などの多科連携の重要性も強調されるようになってきた。

新しい血管新生阻害薬であるラムシルマブもドセタキセルとの併用2次治療で使用可能となった。しかしながら、このような非小細胞肺癌に対する目覚ましい治療の進歩が見られるのに対して、小細胞肺癌に関する治療の進歩はまだまだ乏しいのが現実である。

また、緩和ケアのより早期からの導入が患者予後とQOLの向上に寄与していることも強調したい。

最後に、昨今の抗悪性腫瘍薬はいずれも高額であり医療費の高騰が問題となっており、その対応が議論されている。

今回『肺癌』を上梓するにあたり、上記のようなテーマに沿って詳細な解説を試みた。日本を代表するオピニオンリーダーの先生方に最新の肺癌診断、治療についてご執筆いただいた。本書がこれから呼吸器科医を目指す若手のみならず専門医にとっても有用であることを期待している。

2018年1月

高橋和久

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

CONTENTS

1章 肺癌の全体像と現況

肺癌の疫学	堀芽久美, 片野田耕太	2
原発性肺癌の病理組織分類	石川雄一, 二宮浩範	5
原発性肺癌における遺伝子異常	谷田部恭	13
原発性肺癌の病因	島津太一, 津金昌一郎	18

2章 原発性肺癌の診断

画像診断

胸部単純X線撮影	酒井文和	28
胸部CT	飛野和則	41
アイソトープ診断	村上康二	55
MRI	鈴木一廣	61

病理診断

細胞診断	廣島健三	66
組織診断	坂下信悟, 野口雅之	70
遺伝子診断	西尾和人, 坂井和子	77
Column clinical sequencing	永井宏樹, 武藤 学	82
血液診断—liquid biopsy	荒金尚子	83
Mini Lecture second biopsy	野崎 要, 瀬戸貴司	89

診断方法

気管支鏡	浅野文祐	92
Mini Lecture 気管支鏡の最新のナビゲーションシステムについて	浅野文祐	96
胸腔鏡	石井芳樹	100
CTガイド下生検	白石昭彦	104
超音波ガイド下生検	関谷充晃	108
腫瘍マーカー	久金 翔, 清家正博	113

CONTENTS

バイオマーカー	十合晋作, 高橋和久	118
---------------	------------	-----

病期診断

TNM分類	中島 淳	126
-------------	------	-----

3章 原発性肺癌の治療方針

治療のアルゴリズム—日本肺癌学会	赤松弘朗, 山本信之	136
治療のアルゴリズム—NCCN	新井誠人, 滝口裕一	142
肺癌の個別化治療	高野夏希, 西尾誠人	148
Debate コンパニオン診断薬	萩原弘一	156
肺癌の集学的治療	堀之内秀仁	157
高齢者肺癌	大橋圭明, 久保寿夫, 木浦勝行	163
併存症合併肺癌—間質性肺炎を中心に	岸 一馬	169
oncologic emergency に対する対応	村木慶子, 津端由佳里, 磯部 威	174

4章 原発性肺癌治療の実践

手術療法	坂入祐一, 吉野一郎	184
Column da Vinci手術	河野 匡	191
放射線療法	唐澤克之	193
薬物療法		
分子標的治療薬	高 遼, 高橋和久	201
殺細胞性抗癌薬	米嶋康臣, 岡本 勇	208
血管新生阻害薬	原田大二郎, 野上尚之	216
免疫チェックポイント阻害薬	高濱隆幸, 中川和彦	224
その他の免疫療法	後藤重則	230
非小細胞肺癌の1次治療	峯岸裕司, 弦間昭彦	235
Mini Lecture oligometastasis	津谷康大, 岡田守人	246
非小細胞肺癌の2次治療以降の治療	齋藤良太, 井上 彰	248
Mini Lecture beyond PD	東内理恵, 里内美弥子	260
小細胞肺癌の1次治療	梅村茂樹	262
小細胞肺癌の2次治療以降の治療	村上晴泰	268

内視鏡治療

PDT	前原幸夫, 池田徳彦	273
ステント	前原幸夫, 池田徳彦	277
その他の内視鏡治療	半田 寛, 峯下昌道	281
支持療法	豆鞆伸昭, 高橋利明	285
先進医療	唐澤久美子	293

5章 緩和ケアとインフォームドコンセント

緩和ケアの考え方	三宅 智	300
疼痛緩和	野里洵子, 三宅 智	305
精神的ケア	菅野康二	310
インフォームドコンセント	久保田馨	317

6章 肺癌の予防対策

肺癌検診	新井誠人, 滝口裕一	324
禁煙指導	嶋田奈緒子, 瀬山邦明	330
化学予防	武藤倫弘, 藤井 元, 津金昌一郎	335

7章 肺癌治療の費用対効果

肺癌治療の費用対効果	後藤 悌	340
------------------	------	-----

付録 肺癌治療薬一覧表	松本直久	348
付録 肺癌診療に役立つガイドラインと関連webサイト		354
索引		356