

高齢者の肺癌

萩原 弘一

要 約 肺癌死亡者数は男性で一位、女性で二位と癌死の大きな割合を占めている。日本人全体の死亡原因の5%以上を占め、国民の18人に1人は肺癌で死亡している。肺癌死がこれほど多いのは、初診時に既に半数の患者で病変が手術不能なほど進行していること、さらに早期に全身に転移しやすいがんであり、手術ができてでも術後再発しやすいことが原因である。まず非高齢者を述べる。小細胞肺癌は新たな薬剤が登場していないが、限局型では化学放射線療法で治癒を目指す手法が一般的になっている。非小細胞肺癌では、第三世代抗癌剤とプラチナ製剤との組み合わせにより、2000年代に肺癌の標準療法が確立されたが、治療効果は決して十分なものではなかった。2002年に上市された分子標的薬は、この状況を大きく変えた。日本では薬剤性肺障害が社会問題になったが、薬剤性肺障害を起こしやすい患者を臨床背景からある程度推定できるように、さらにEGFR遺伝子変異陽性者にゲフィチニブ（イレッサ）が有効なことが第三相試験により明らかにされ、肺癌治療は分子生物学と表裏一体の分野となった。分子標的薬の標的分子としてALK融合遺伝子、ROS融合遺伝子、RET融合遺伝子が同定され、この分野はさらに発展が期待されている。さらに、ペメトレキセド（アリムタ）、ベバシツマブ（アバスタチン）など、新たな薬剤も登場し、治療成績が向上している。一方、高齢者の肺癌治療は、エビデンスは少ないものの、全身状態の良い患者に関しては非高齢者の治療が準用されるようになってきており、治療対象は拡大している。今後の発展が期待される。

Key words : 肺癌

(日老医誌 2014 ; 51 : 307-313)

はじめに

最初に肺癌を概観してみよう。

肺癌は国民衛生上大きな問題である。死亡者数は男性で一位、女性で大腸がんに次いで二位である(図1)。肺癌死亡者数は一貫して増加傾向で、2012年の死亡者合計は71,518名である。日本国民の全死亡者数が1,256,254名であることを考えると¹⁾、国民の18人に1人は肺癌で死亡していることになる。

図2はがん診療連携拠点病院における初診時の臨床病期の分布である。手術可能な病期はI期、II期、そしてIII期の一部なので、肺癌患者の半数は手術ができないほど進行して受診していることが分かる。さらに、最も初期の病期であるI期で発見されて手術しても、5年生存率は60~80%に留まる²⁾。他臓器癌のI期手術成績と比較するとかなり低い。肺癌細胞が全身に飛び散りやすく、再発しやすい癌であることが分かる。

高齢者の肺癌

肺癌は、加齢とともに著増する。図3は2012年の年齢階級別肺癌死亡数であり、各年齢での肺癌死亡者数を示している。肺癌罹患者数の50%、死亡者数の60%を75歳以上の患者が占める。肺癌は非高齢者にも見られるが、40歳以前の肺癌死亡者は非常に少ない。肺癌は主として高齢者の疾患と言って良い。

高 齢 者

従来、抗癌剤を用いた肺癌治療臨床試験は70歳以上を高齢者と見なして除外し、70歳以下を対象として行われてきた。しかし図3をみると、70歳以下の集団はむしろ少数集団であり、肺癌患者全体を代表しているとは言い難い。高齢者はさまざまな合併症を有しているため、70歳以上を対象として化学療法を行うと、合併症を増悪させる危険性がある。また、合併症により純粋な化学療法の効果を見にくくなる。このような理由で、70歳以下を対象として臨床試験が行われてきた。

では、実際はどのようなのだろうか。純粋に薬剤の効果を見る臨床試験の対象としては不適切かもしれないが、70

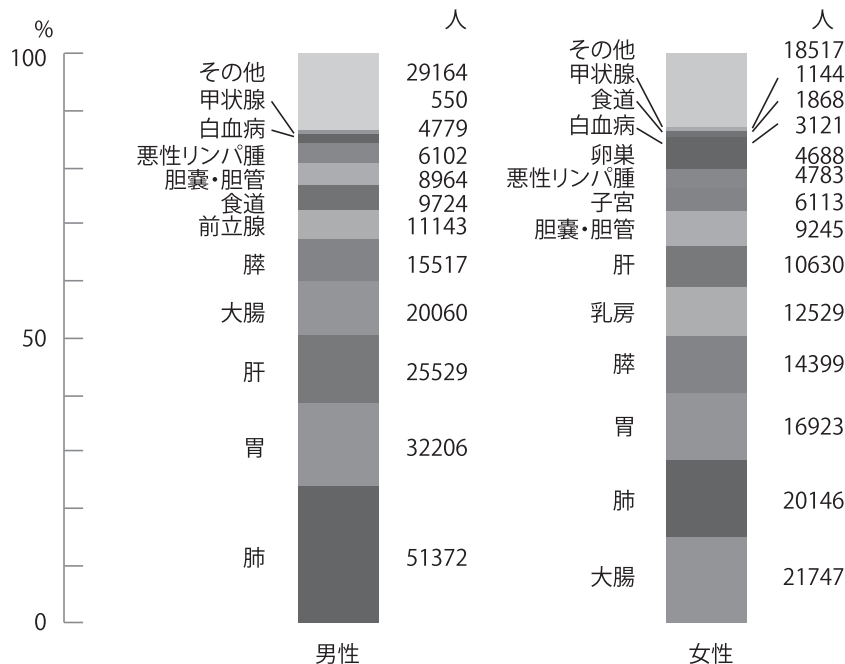


図1 部位別癌死亡数 (2012年)

国立がん研究センター がん対策情報センター (<http://www.ncc.go.jp/en/cis/index.html>) の図を改変

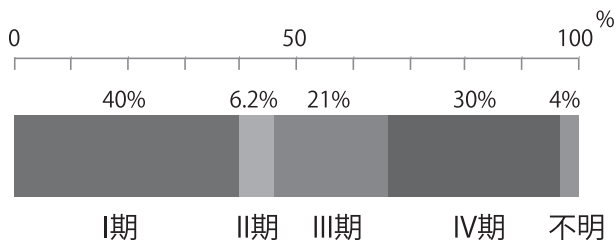


図2 がん診療連携拠点病院における初診時の臨床病期の分布 (2011年)

国立がん研究センター がん対策情報センター (<http://www.ncc.go.jp/en/cis/index.html>) の図を改変

歳以上の患者は肺癌化学療法で恩恵を受けられないのだろうか。合併症に対処しながら治療すれば、70歳以上の患者でも治療による利益を受けることができるのではないか。

肺癌の化学療法は何歳まで可能なのか。それを調べるため、さまざまな試みが行われている。65歳以上、以下で患者を分別した臨床試験で、年齢による治療効果の差は見られなかったという報告³⁾、80歳以上でも全身状態が良好な場合は、80歳以下と比較して治療効果、毒性に差が見られなかったとする報告⁴⁾がある。これらの結果、暦の上の年齢よりも実際の全身状態が重要とする考えが一般的となってきた。「暦年齢のみで化学療法の対象外とすべきでない」が現在主流の考え方である。この

ように、70歳以上の肺癌に対する知識が進歩し、70歳を境として治療方針を定義する根拠が乏しくなってきた。日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインも、2010年まで70歳以上を高齢者と定義していたが、2013年版では75歳以上に変更している。

非高齢者の肺癌と遺伝子

高齢者の肺癌と比較するために、非高齢者の肺癌を考えてみよう。

最近、肺癌の遺伝子解析が進み、肺癌発生に大きな影響を及ぼす遺伝子が明らかになってきた。発癌を強力に推進する遺伝子を driver gene と称する。Driver gene である変異 EGFR 遺伝子、BRAF 遺伝子、ALK 融合遺伝子、ROS 融合遺伝子、RET 融合遺伝子が発見され、これらの変異遺伝子を有する肺癌には当該遺伝子の阻害剤が著効することが明らかになった。変異 EGFR 遺伝子、ALK 融合遺伝子等を導入したマウスは、生後すぐに肺癌を発症する。マウスでは、これらの変異遺伝子のみで発癌することが分かる。

一般に、人間はマウスよりも細胞が悪性化しにくいとされる。マウスの細胞が癌化するに十分な数の異常癌遺伝子を細胞内に導入しても、ヒト細胞では癌化が見られないことがしばしばある。ヒトの発癌には数十におよぶ遺伝子変異が必要で、それらが蓄積した結果、癌が発生

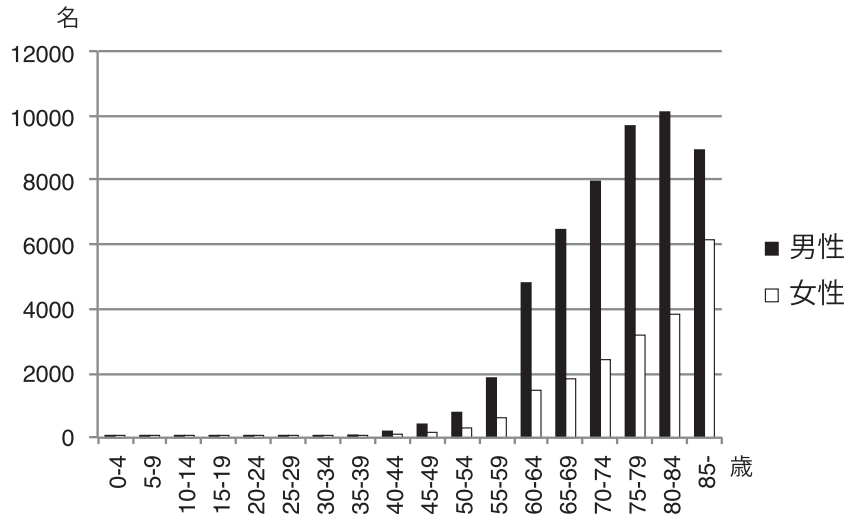


図3 年齢階級別肺癌死亡数 (2012年)

国立がん研究センター がん対策情報センター (<http://www.ncc.go.jp/en/cis/index.html>) の図を
 改変

するとされてきた。この場合、癌は高齢者に起こり、癌細胞を調べると多くの遺伝子変異が見つかるはずである。しかし、多数の遺伝子変化が起こらなくても、複数個の遺伝子変異の効果を一つの遺伝子変異で賄いさけるような、発癌性の非常に強い遺伝子変化が生じたら、癌が発生する可能性がある。30歳代、40歳代の肺癌患者には、変異EGFR遺伝子、ALK融合遺伝子が高齢者よりも高頻度に見つかる。発癌作用が小さい異常遺伝子の何倍もの発癌作用を変異EGFR遺伝子、ALK融合遺伝子が持っているなら、若年肺癌にこれらの異常遺伝子が多い理由も説明できるかもしれない。

興味深いことに、肺癌は30歳代以前の患者がごく少ない(図3)。もし、変異EGFR遺伝子、ALK融合遺伝子のようなdriver geneのみで発癌するならば、生後間もなく肺癌患者が発生しても不思議ではない。おそらく人間に肺癌が生じるためには、driver gene以外に、さらにいくつかの遺伝子変異が必要なのだろう。

高齢者の肺癌と遺伝子

喫煙者に生じる扁平上皮癌、小細胞癌は高齢者に多い。喫煙者ではタバコに含まれる発癌物質により遺伝子異常が生じ、年齢とともにそれが蓄積されて行くと考えられる。発癌効果のそれほど大きくない遺伝子異常が多数生じて発癌するという古典的モデルに良く合致する。

肺癌の治療 (非高齢者)

小細胞肺癌と非小細胞肺癌は性格が大きく異なる。本

稿では、ざっくりと一般的な事項を述べる。肺癌治療の詳細なガイドラインは日本肺癌学会のホームページに掲載されている (http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)。随時最新のものに置き換えられているので、最新のものを参照するようにしていただきたい。

小細胞肺癌 (非高齢者)

小細胞肺癌はごく早期に転移するため、外科療法の役割は限られている。Stage Iで手術可能な患者にのみ手術が行われる(図4)。一方、小細胞癌は化学療法薬感受性、放射線感受性が高く、積極的に化学療法、放射線療法が行われる。

小細胞肺癌は、限局型 (limited disease : LD)、進展型 (extensive disease : ED) に分けられる。どの範囲までを限局型とするか文献により相違がある。日本肺癌学会では、病変が同側胸郭内に加え、対側縦隔、対側鎖骨上窩リンパ節に限られており、悪性胸水、心嚢水の無いものを限局型としている。限局型では全病変を放射線照射野に含めることができるため、化学放射線療法を用い、治癒を目標として治療を計画する。完全寛解 (Complete response : CR) が得られた場合、予防的全脳照射 (Prophylactic cranial irradiation : PCI) を行う。小細胞癌は脳に再発することが多いので、治癒を目指すためにPCIは重要である。

一方進展型では、全ての病巣に放射線照射することができず、一部の病巣は化学療法単独治療しか行えない

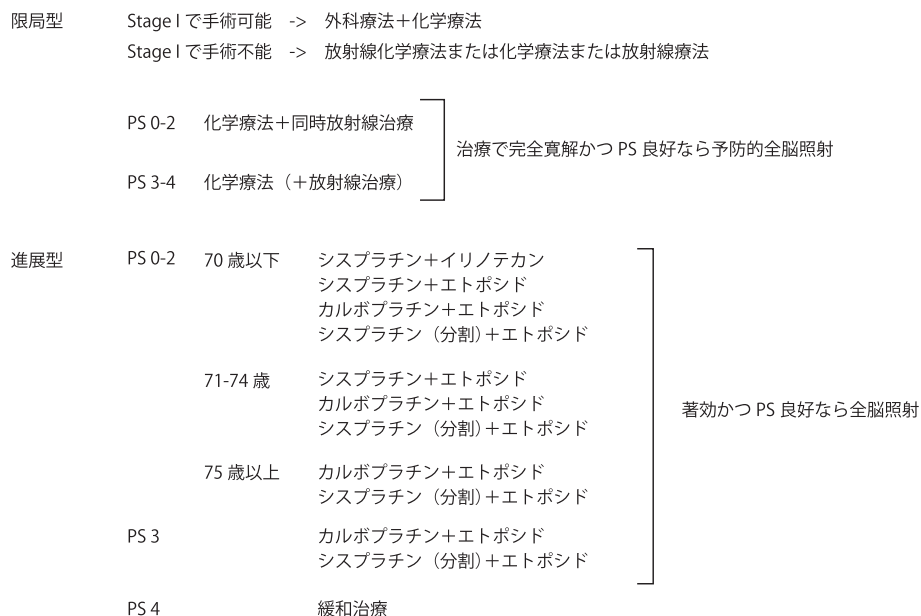


図4 小細胞肺癌の治療決定アルゴリズム
日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2013 年版による

表1 Performance status (<http://www.jcog.jp/>)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) のものが使用されている。

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

め、治癒は困難である。延命を目指して治療が行われる。

小細胞肺癌 (高齢者)

肺癌治療ガイドラインは、高齢者の限局型に関して、以下のように述べている。「限局型小細胞肺癌の治療目標は治癒である事から、暦年齢が高齢である事のみを理由に治療強度を減弱させるのは好ましくないが、同時併用の化学放射線療法 (シスプラチン, エトポシド併用療法を使用) はその毒性を鑑みると慎重に行う必要がある。全身状態や臓器機能など総合的に判断した上で、Performance status (PS: 表1) 不良例に準じた治療も選

択肢として検討される」。

小細胞肺癌は、無治療だと進展が早い場合が多く、また、上大静脈症候群など、早急な治療が必要な合併症を併発しやすい。そのため、進展型、PS 不良者、高齢者でも、積極的に治療を行う必要がある場合も多い。さらに、治療により PS が好転する症例も少なくない。図4のガイドラインが治療対象者を広範に設定している理由はここにある。

非小細胞肺癌 (非高齢者)

小細胞肺癌ほどではないが、非小細胞肺癌でも早期の

		75 歳未満	75 歳以上
EGFR 遺伝子変異 (+)	PS 0-1	EGFR-TKI 単剤 プラチナ製剤併用 ± ベバシツマブ プラチナ製剤併用 + 維持療法 非プラチナ製剤併用	ゲフィチニブ単剤 カルボプラチン併用 非プラチナ製剤単剤
	PS 2	EGFR-TKI 単剤 非プラチナ製剤単剤 プラチナ製剤併用	
	PS 3-4	ゲフィチニブ単剤	
ALK 融合遺伝子 (+)	PS 0-1	クリゾチニブ単剤 プラチナ製剤併用 ± ベバシツマブ プラチナ製剤併用 + 維持療法 非プラチナ製剤併用	クリゾチニブ単剤 カルボプラチン併用 非プラチナ製剤単剤
	PS 2	クリゾチニブ単剤 非プラチナ製剤単剤 プラチナ製剤併用	
	PS 3-4	緩和治療	
EGFR 遺伝子変異 (-) ALK 融合遺伝子 (-)	PS 0-1	プラチナ製剤併用 ± ベバシツマブ プラチナ製剤併用 + 維持療法 非プラチナ製剤併用	カルボプラチン併用 非プラチナ製剤単剤
	PS 2	非プラチナ製剤単剤 プラチナ製剤併用	
	PS 3-4	緩和治療	

図5 非小細胞肺癌の治療決定アルゴリズム
日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2013 年版による

転移は決して少なくない。しかし、癌細胞を全て外科的に切除できることが期待できる場合、すなわち IIIA 期の一部までは手術を行う。IA 期で腫瘍径が 2 cm 以下のごく早期の症例を除き、微小転移の存在を想定して術後化学療法を追加する。

病巣を全て切除する根治手術は困難だが、癌細胞を全て放射線照射野内に納めることができ、比較的安全に放射線照射を行える場合、放射線照射と化学療法投与を同時に行う化学放射線療法を行う。癌細胞が、外科的切除、放射線照射の範囲を超えて広がっている場合、全身化学療法を行う。

図5がIV期非小細胞肺癌に対する全身化学療法を決定するための、肺癌診療ガイドライン 2013 年版によるアルゴリズムである。例えば EGFR 変異陽性、PS0-1、75 歳未満では、大きく分けて 4 つの選択肢が示されている。

全身化学療法では、EGFR 遺伝子変異の有無、ALK 融合遺伝子の有無、扁平上皮癌か否かの 3 つの指標を考慮する。EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子が存在する症例では、EGFR 阻害薬、ALK 阻害薬が著効するため、薬剤性肺障害を注意しながら、これらの分子標的薬

を中心に治療を組み立てる。非扁平上皮癌ではペメトレキセド、ベバシツマブなど最近使用可能になった薬剤が有効なため、これらの薬剤の使用も考慮する。扁平上皮癌ではペメトレキセド、ベバシツマブの治療効果は悪く、有害事象も出やすいため、これらの薬剤は使用しない。

肺癌の治療（高齢者）

上記の非高齢者で行われる治療のどれが高齢者に有用で、どれが高齢者には強すぎるのか。現時点で、いまだデータは十分ではない。臨床試験の報告があるたびに、ガイドラインが書き換えられている。

高齢者に対する化学療法

「暦年齢のみで化学療法の対象外とすべきでない」とは言っても、ある程度の目安はある。現在、75 歳以下は通常の化学療法を行い、それ以上は薬剤数を減らす、薬剤量を減らすなどの変更を行うことが多い。

高齢者の治療法を決定するにあたり、最も重要な点は全身状態 (PS) である。PS により治療は大きく変わる。「暦年齢のみで化学療法の対象外とすべきでない」というのは、元気な高齢者には非高齢者に近い化学療法を

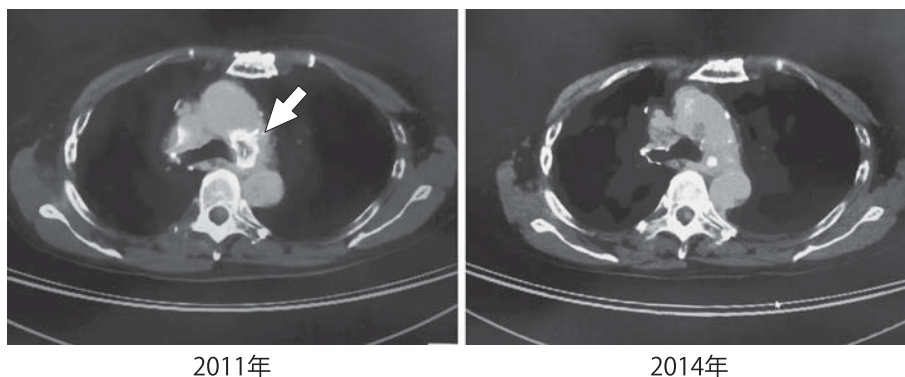


図6 高齢者肺癌の治療例

79歳：肺腺癌のため右上葉切除（pT2N2M0）。EGFR変異陽性。81歳（2011年）：PETにより縦隔リンパ節再発を診断。ゲフィチニブ投与によりリンパ節腫大は消退。84歳（2014年）：ゲフィチニブ継続投与中。再発は見られていない。

行っても良いのではないかと、ということ表現しようとしたものと考えて良い。

75歳以上でPS1の治療は、75歳未満より薬剤が一つ減る、というのが大まかな傾向である。図5では、75歳未満の治療に対応する75歳以上の治療が同じ高さになるように記載してある。

肺癌治療ガイドラインにはPS2以上の治療には年齢が記載されていない。高齢者のPS2以上に関しては、ほとんどデータが存在しない。75歳以上でPS2以上の場合、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子がある場合はEGFR阻害薬、ALK阻害薬による治療が行われることがあるが、それ以外は緩和治療になることが多い。

高齢者に対する分子標的治療

分子標的治療は、高齢者に対する全身化学療法の方識を大きく変えつつある。日本では、分子標的薬による薬剤性肺障害が他国と比べ高率に発生する⁵⁾。高齢は薬剤性肺障害の危険因子とされているため、それに対する注意が必要だが、それを除けば、分子標的治療薬は非高齢者と同程度の副作用で高齢者に投与できるものが多く、高齢者肺癌に対する有望な治療法になると考えられる(図6)。日本で行われたNEJ001試験⁶⁾は、高齢者やPS不良者に分子標的治療薬が有効であることを示した、画期的な試験であった。

高齢者に対する手術療法

外科手術前には、術前呼吸機能、安静時心電図を含む術前評価が行われる。これらの機能評価を十分に満たす症例が手術対象症例となる。呼吸機能値の代表的なものとして、術後予測一秒量が800 mL以上というものがある。

手術が行われた後の一秒量を、切除肺の量から推定する訳だが、普遍的な指標とまで確立されたものではなく、あくまで参考値とされる。

80歳以上の超高齢者でも、より若年の患者の手術成績と比較して遜色がないとする報告は多い。しかし、術後の機能低下、平均余命との兼ね合いなどがあり、個々の症例の状況を外科医が総合的に判断し、手術症例を決定している。

高齢者に対する放射線療法

高齢者に対する放射線療法についてのデータは多くはない。しかし、骨転移、脳転移、上大静脈症候群などに症状緩和の目的で広く放射線療法が使われている。さらに、肺癌診療ガイドラインにも、高齢者でも全身状態が良好であれば、化学放射線療法は選択肢の1つとして勧められると記載されるようになってきている。

近年、CTを用いて病巣を立体的に捉え、線量計算を標的体積ごとに計算する三次元放射線治療(three-dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT)が可能になった。これにより、末梢型I期非小細胞肺癌で定位放射線療法(stereotactic radiotherapy: SRT)を根治療法として施行することが可能になった。さまざまな合併症で手術不能な高齢者でも放射線で根治を目指す可能性が出てきたことになる。コンピュータ科学、CT技術の進歩により、放射線療法の可能性は近年大きく広がりがつつある。

おわりに

高齢者の肺癌を概観した。高齢者は肺癌患者の多数を占めるにもかかわらず、肺癌治療のエビデンスは少なく、

個々の症例を検討し治療を決定している部分が多い。しかし、分子標的薬の登場により、高齢者でも治療の対象となる患者は大きく増加した。さらに化学療法薬の副作用コントロール技術が向上したことより、殺細胞性抗癌剤の適応範囲も広がっている。今後の進歩が期待される。

文 献

- 1) 国民衛生の動向, 2013/2014年版, 厚生統計協会.
 - 2) 肺癌登録合同委員会: 肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 肺癌 2002; 42: 555-566.
 - 3) Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al.: Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol 2005; 23 (28): 6865-6872.
 - 4) Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, Dowlati A, Graham P, Chapman RA, et al.: Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. J Thorac Oncol 2007; 2 (6): 494-498.
 - 5) Azuma A, Kudoh S: High Prevalence of Drug-Induced Pneumonia in Japan. JMAJ 2007; 50 (5): 1-7.
 - 6) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al.: First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27 (9): 1394-1400.
-