

【第84回生涯教育講座】

# 呼吸器病学のパラダイムシフトと 呼吸器生活習慣病対策の重要性

いそ 儀	べ 部	たけし 威	かん 神	だ 田	ひびき 響
たお 峠	おか 岡	やす 康	ゆき 幸		

キーワード：肺癌，慢性閉塞性肺疾患，呼吸器生活習慣病

## 要 旨

増加の一途をたどる肺癌は今世紀，呼吸器内科医，臨床腫瘍医の取り組むべき最重要課題の一つである。特にゲフィチニブなどの分子標的治療薬によって，より特異的，選択的で毒性の少ない治療が開発されつつあり，肺癌を個別化し慢性疾患として捉える日も近い。喫煙対策が非常に遅れているわが国において，2020年には慢性閉塞性肺疾患が死亡原因の第4位に位置することが予想されている。一方で，早期診断に必要なスパイロメトリーは普及せず，国民の本疾患の危険性の認識も不十分である。今後は禁煙と急増しつつある本疾患の啓発を行っていくことが，呼吸器内科医の重要な任務である。

## はじめに

呼吸器疾患を年齢から分類すると，比較的若い年代から認められる気管支喘息，中年層から発症する睡眠時無呼吸症候群，特発性間質性肺炎，高齢になるにつれ増加する肺癌，慢性閉塞性肺疾患（以下COPD），全年齢で認められる肺炎に大別される（図1）。

昭和期の呼吸器病学は，感染症，なかでも肺結核と共に診断学，治療学の進歩をとげた。その変革期は1990年代に生じ，まず，増加の一途をた

どっていた肺癌が，1998年のがん死亡原因の第一位となった。また，入院患者の多くを占めたびまん性汎細気管支炎が，マクロライド少量長期投与という画期的な治療法によって，重症例と発症率が急速に低下した。また，吸入ステロイドの普及

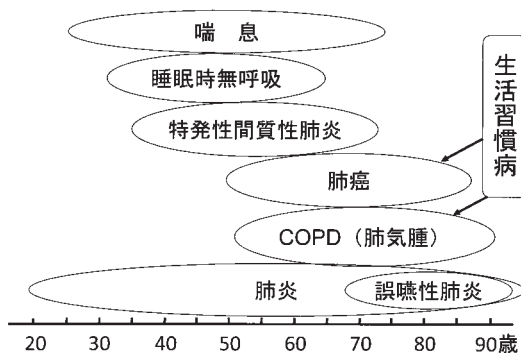


図1 呼吸器疾患の年齢分布

Takeshi ISOBE et al.

島根大学医学部内科学講座がん化学療法教育学  
(呼吸器・化学療法内科)

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

と共に、入院を要する重症気管支喘息発作の頻度も低下した。人口の高齢化によって、感染症学や呼吸器病学では対応困難な特殊な全身病、かつ老年病である誤嚥性肺炎の発生頻度が増加し、高齢化が進む地方部では、大学病院においても誤嚥性肺炎患者が常時入院病床の一部を占めるという事態が発生している。現在、当大学病院の呼吸器・化学療法内科においても、入院患者の70%が肺癌、残りを高齢者肺炎、種々の呼吸器疾患（多くは慢性閉塞性肺疾患）に伴う呼吸不全患者が占めている。一方で、これらの呼吸器患者のほとんどは喫煙者であり、肺機能検査や胸部CT検査を行うと程度の差はあれ、慢性閉塞性肺疾患（いわゆる肺気腫）に合致する所見を有する。したがって、21世紀の呼吸器病学は喫煙習慣と人口の高齢化をベースにした、呼吸器生活習慣病と呼ぶべき2つの疾患 1) 肺癌、2) 慢性閉塞性肺疾患の予防、早期診断と治療に取り組む必要がある。特に、肺癌対策として呼吸器内科医に加えて臨床腫瘍医の育成が重要となり、現在がんプロフェッショナル養成プランという文部科学省主導の専門医養成プランが全国の医学部で推進されており、島根大学でも、鳥取大学、広島大学と連携し、『銀の道で結ぶがん医療人養成コンソーシアム』を展開している。

## 1) 肺癌

### ① 診断

肺癌死亡率の推移は男女ともに70歳以上の高齢者での増加が顕著であり、今後は喫煙対策とともに高齢者肺癌の治療について検討が必要となる。肺癌の組織型については男女ともに腺癌が増加の傾向にあるが、その一因としてタバコのライト化とフィルター付のタバコの普及によってタバコの

煙を深く吸入するため、発癌物質が肺胞領域まで到達することが考えられている<sup>1)</sup>。肺癌は複数の遺伝子異常の蓄積によって引き起こされることが明らかとなり、ヒト肺癌の組織を用いて、癌遺伝子、癌抑制遺伝子、増殖因子、血管新生などの種々の分子生物学的な変化が予後に与える影響について検討された<sup>2)</sup>。メタ解析を行っても肺癌領域において、1) 感度、特異度が高い、2) 治療効果に対応した変動を示す、といった要項を満たす分子マーカーはいまだに同定されていない<sup>3,4)</sup>。一方で治療効果予測因子として、EGFR (Epidermal growth factor receptor) が注目されている。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は女性、腺癌、アジア人といった特定の対象で効果を認めるが、なかでもEGFRの細胞内に位置するチロシンキナーゼドメインにおける突然変異を有する症例では、変異の部位によって著効する症例がある<sup>5)</sup>。なお、EGFR遺伝子の突然変異を調べる検査は、「悪性腫瘍遺伝子検査」(2,000点)として保険適用でき、肺癌組織や細胞を採取すれば検診可能である。

肺癌の早期発見のためには検診が重要と考えられるが、欧米で行われた大規模無作為比較試験では検診の有用性が証明されなかった<sup>6)</sup>。一方、日本では4つの地域で行われた症例対照研究によって有意な死亡率の低下を認めたため、地方自治体や個別での肺癌検診が行われている。検診の意義は治療可能な肺癌を発見することにあるが、胸部単純X線写真で発見される肺癌は多くが末梢発生の肺腺癌である。肺腺癌は組織学的に既存の肺胞構造を置換しつつ増殖する腫瘍と、非置換性に増殖する2群に分類され、前者はさらに腫瘍内に線維化巣を認めない(Aタイプ)、肺胞虚脱型の線維化巣を認める(Bタイプ)、線維芽細胞の

増生を認める (Cタイプ) の3亜型に分類される (図2)。予後についての検討を加えると、Aタイプ、Bタイプでは5年生存率が100%であるのに対して、Cタイプでは75%であり、小型肺腺癌のなかで腫瘍内に線維芽細胞の増生を認めない肺胞上皮置換性に増殖するものは、きわめて予後が良好であることが明らかとなった<sup>7)</sup>。これらの予後良好な末梢型の肺腺癌は、通常の胸部単純X線写真では陰影が淡いことと、腫瘍径が小さいために指摘しがたいことがほとんどであり、濃度分解能に優れるCTが肺癌検診の1次検診に導入された。被ばく量を低下させるため、低線量のエックス線で行われるCT検診については、現時点では死亡率減少効果を判断する根拠が不十分で今後、効果を検証する調査が必要である。当科では、JA島根厚生連が今年度から開始する高速らせんCT搭載検診車を用いた胸部検診の読影、精度管理を担当する。島根県内では初の取り組みであり、本検診では後述する慢性閉塞性肺疾患の早期発見のためにスパイロメトリーを併用することも新しい取り組みの一つである。

## ② 治療

肺癌は病期分類によって予後と治療指針が決定される。外科手術や放射線治療と異なり、抗癌薬は全身療法であることから、局所の制御と遠隔転移の制御が同時に可能である。肺癌は診断時に指摘することができない微小転移を既に有している可能性が高いため、全身療法としての抗癌薬治療が予後の改善には必要不可欠である。1990年代に臨床試験が行われた抗癌薬は第三世代抗癌薬 (以下、新規抗癌薬) と呼ばれ、それ以前の薬剤 (以下旧薬) である Mitomycin C, Vindesine, Vinblastine, Ifosfamide, Etoposide と区別される。現在日本で承認されている新規抗癌薬を薬効

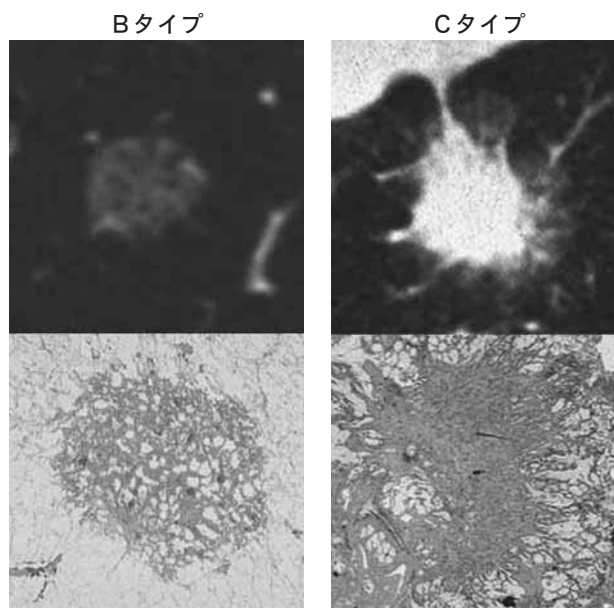


図2：野口分類のCT-病理像

肺胞虚脱型の線維化巣を認める腺癌症例 (Bタイプ)  
線維芽細胞の増生を認める腺癌症例 (Cタイプ)

別に示した (表1)。新規抗癌薬は単剤での奏効率が20%以上と高く、比較試験の結果、単剤治療においてもシスプラチン+旧薬の併用療法と同等の効果と生存期間が得られた。そのため、多くの研究者が新規抗癌薬を用いた併用療法の臨床試験に取り組んできた。併用の方法としては、プラチナ製剤との組み合わせによる2剤併用とさらに1剤加えた3剤併用、または新規抗癌薬同士の併用などがある。これらの治療によってもたらされた進行肺癌の治療成績の進歩は著しく、切除不能進行非小細胞肺癌の生存期間は20年前に比して2倍に延長した。現在、非常に多くの治療レジメンがあり、外来通院治療が可能である。当科の外来通院治療51例の平均生存期間は22カ月と2年に迫る状態である (図3)。一方、いずれの治療方法が最も優れているのかについて多くの比較試験が行われたが、プラチナ製剤とどの新規抗癌薬を併用しても、奏効率は20-35%、平均生存期間は7-9ヶ月と差が無いことが判明した<sup>8,9)</sup>。すなわち、

表1 第三世代(新規)抗癌薬

一般名	略号	商品名	製薬会社	作用機序
Docetaxel	TXT	タキソテール	アベンティス ファーマ	微小管重合促進
Paclitaxel	PTX	タキソール	プリストル・マイ ヤーズスクイブ	微小管重合促進
Vinorelbine	VNR	ナベルビン	協和発酵	微小管重合阻害
Gemcitabine	GEM	ジェムザール	イーライリリー	DNA合成阻害
Irinotecan	CPT-11	トポテシン カンプト	第一 ヤクルト	DNAトポイソメラーゼI 阻害薬
Pemetrexed	MTA	アリムタ	イーライリリー	代謝拮抗薬

殺細胞性の抗癌薬を用いた治療は組み合わせ、多剤併用、増量などを行っても、生存には差がなく治療成績がプラトーに達したと言える。従って、肺癌治療は従来の殺細胞性の抗癌薬から分子標的治療薬へのパラダイムシフトを必要としている。現在、研究者の分子標的薬への関心は急速に高まっているが、その最大の理由の一つはほとんどの分子標的薬が骨髄毒性を持たないため、full doseの化学療法、あるいは放射線治療との併用が可能であることや、ゲフィチニブやグリベックのように、単剤でも劇的な効果を示す症例があることがあげられる。肺癌分子標的薬領域の特筆すべき臨床試験の結果として、アジアで行われた治療歴のない進行非小細胞肺癌のファーストライン治療で患者を選別して、ゲフィチニブを単剤投与する初めての第Ⅲ相試験 IPASS (IRESSA Pan-Asian Study) がある<sup>10)</sup>。IPASS 試験には化学療法の治療歴のない非喫煙で、腺癌、ステージ3B、4期のアジア人非小細胞肺癌患者1,217人が登録された。ゲフィチニブを毎日250mg投与する群(609人)とカルボプラチン(AUC5または6)/パクリタキセル(200mg/m<sup>2</sup>)を併用投与

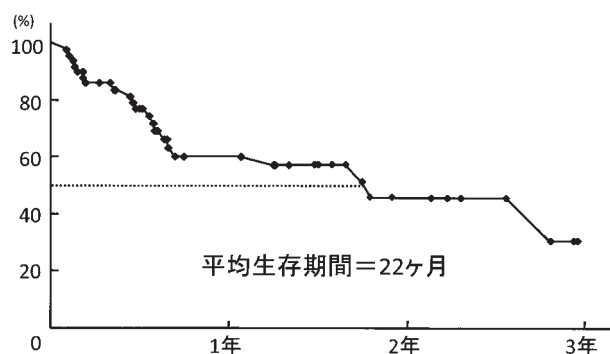


図3 肺癌外来化学療法患者生存曲線  
(2005年から2008年)

対象は51症例、年齢は48から84歳(中央値=70歳)、ⅢB/Ⅳ期が75%。生存期間中央値は22カ月。

する群(608人)に無作為に分けられた。試験の結果、ゲフィチニブ投与群がカルボプラチン/パクリタキセル投与群に比べて、無増悪生存で優れることが明らかとなった。ハザード比は0.741(95%信頼区間 0.651-0.845 P<0.0001)だった。無増悪生存は最初の6カ月はカルボプラチン/パクリタキセル投与群が上回っていたが、次の16カ月はゲフィチニブ群が上回った。バイオマーカーに基づくサブグループ解析では、無増悪生存期間はEGFR遺伝子変異陽性患者ではゲフィチニブ

群が化学療法群に比べ有意に長く (HR 0.48, 95% CI 0.36~0.64,  $p < 0.0001$ ), EGFR 遺伝子変異陰性患者では化学療法群がゲフィチニブ群に比べ有意に長い (HR 2.85, 95% CI 2.05~3.98,  $p < 0.0001$ ) ことが示された。肺腺癌症例では EGFR の変異を検討し, ファーストライン治療の選択肢としてゲフィチニブの単剤治療を考慮すべきと考えられる, 治療のパラダイムシフトをもたらす結果である。分子標的治療薬を中心とし, 従来の殺細胞効果を有する抗癌薬とうまく組み合わせることで, 肺癌を高血圧や糖尿病などの慢性疾患と同様に外来で治療することが, 呼吸器内科, 臨床腫瘍医の目標である。

## 2) 慢性閉塞性肺疾患

### ① 診断

COPD は喫煙という生活習慣がもたらす21世紀最大の生活習慣病である。その根拠は, 日本における COPD 疫学調査 NICE study (Nippon COPD Epidemiology Study) において, 40歳以上の成人の COPD 有病率は8.5%であったという点にある<sup>11)</sup>。この値から, 40歳以上の日本人の約530万人が COPD に罹患していると推測され, 糖尿病患者が750万人であることからいかにこの疾患の罹患率が高いかが想像されよう。高血圧, 糖尿病, 高脂血症などの他の生活習慣病は日常診療の一環として行われる諸検査から診断, あるいは疑いをもたれることがほとんどである。一方, COPD の診断はスパイロメトリーによって行われるため, 人間ドックや入院時の検査としてスパイロメトリーが一般化されていない現状においては, そのほとんどは見落とされている可能性が高い。前述の NICE study では実際に COPD と診断を受けているものはわずかに5%であった。し

たがって, COPD を見落とさないためには, 医療従事者がこの疾患が決して稀な疾患ではないことを念頭に日常診療を行う必要がある。我々は, 島根県の一般医院受診者における COPD の罹患率を推定する目的で, 協力を得られた一般医院に臨床検査技師とスパイロメトリーの装置を派遣し, COPD と診断されていない40歳以上で, 一般病院を他疾患で受診した, あるいは検査を希望した方に肺機能検査を実施する疫学調査を進めているところである。

また, スパイロメトリーがない, 一般のプライマリーケア医にも COPD のスクリーニングが可能なように作成された, 問診のみから COPD を拾い上げる方法がプライマリーケア医と呼吸器専門医で組織された IPAG (International Primary Care Airways Group) から報告されている (表2)。この質問票が COPD を診断する感度は0.821, 特異度は0.647と報告されている。また, 呼吸器疾患の既往歴のある患者を COPD と喘息に鑑別する鑑別診断質問票もあり, 感度0.821, 特異度0.637と臨床的な有用性が確認されている<sup>13)</sup>。40歳以上で喫煙歴がある成人には, COPD の可能性を考慮し, 積極的にこの質問票を使用することが望まれる。

### ② 治療

2006年に GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) のガイドラインが改定され, 「COPD は予防と治療が可能な疾患である」との疾患概念が取り入れられたことは非常に印象的であった。現在, 治療の主役は吸入抗コリン薬, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬, 吸入ステロイドである。COPD の治療を行う際に, 長時間作用型吸入抗コリン薬であるチオトロピウム (商品名: スピリーバ) は画期的な薬剤で, 気管支平滑

表2 IPAG 問診表

質問	選択肢	ポイント
1 あなたの年齢はいくつですか？	40-49 歳	0
	50-59 歳	4
	60-69 歳	8
	70 歳以上	10
2 1日に何本くらい、タバコを吸いますか？ (1日のタバコ数/20本)×喫煙年数 過去に吸っていた場合も計算	0-14	0
	15-24	2
	25-49	3
	50 以上	7
3 あなたの身長、体重からBMIを計算してください BMI = 体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup>	BMI <25.4	5
	BMI 25.4-29.7	1
	BMI >29.7	0
4 天候により、せきがひどくなることがありますか？	はい、天候によりひどくなることがあります	3
	いいえ、天候は関係ありません	0
	せきは出ません	0
5 風邪をひいていないのに痰がからむことがありますか？	はい	3
	いいえ	0
6 朝起きてすぐに痰がからむことがよくありますか？	はい	0
	いいえ	3
7 喘鳴(ゼイゼイ、ヒューヒュー)がよくありますか？	いいえ、ありません	0
	時々、もしくはよくあります	4
8 今現在(もしくは今まで)アレルギーの症状はありますか？	はい	0
	いいえ	3

筋の M3 受容体からの解離が遅く 1 回の吸入で作用が 24 時間持続する。また、 $\beta_2$  刺激薬、吸入ステロイドの合剤であるフルチカゾン / サルメテロール (商品名: アドエア) は、1 日 1 回の吸入で済むことと、( $\beta_2$  刺激薬、吸入ステロイドの) 相乗的な臨床効果が得られることで注目される薬剤である。

UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) は、COPD 患者に長時間作用型吸入抗コリン薬であるチオトロピウムを 4 年間にわたって吸入してもらい、呼吸機能や増悪、死亡、健康関連 QOL などを評価項目としたプラセボ対照二重盲

検大規模臨床試験である<sup>14)</sup>。日本を含む 37 カ国から 5,993 人の COPD 患者が登録され、チオトロピウム投与群 (2,987 人) あるいは対照群 (3,006 人) のいずれかに無作為に割り付けられた。本試験では、試験薬である吸入抗コリン薬を除き、 $\beta_2$  刺激薬、吸入ステロイドの使用が認められた実地臨床に則した状況での介入試験である点が注目される。本試験の結果であるが、プライマリーエンドポイントであった FEV1 の低下率については、その抑制効果が認められなかったものの、(1) 4 年間にわたり COPD 患者の呼吸機能や QOL を改善し、増悪を減少させる、(2) COPD 患者の死亡率を低下させる、(3) 4 年間にわたって重篤な

有害事象を増やさなかったという点から、COPDの必須治療薬として吸入抗コリン薬の地位を確立したと言える。

$\beta_2$ 刺激薬、吸入ステロイドの合剤については、TORCH試験が挙げられる<sup>15)</sup>。本試験には、約6,000人の中等症以上のCOPD患者が登録され、プラセボ群、吸入ステロイド薬のフルチカゾン群、長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬 (LABA) のサルメテロール群、吸入ステロイド薬/LABA 併用群の4群に無作為に分け、3年間にわたってCOPD患者の生命予後を検討した。主要エンドポイントであった3年全死亡率は、併用群のほうがプラセボ群より低かった (12.6%対15.2%) が、その差は統計的有意性の境界上 ( $P=0.052$ ) にあった。LABA (13.5%) の死亡率は併用群とプラセボ群の死亡率の間であったが、吸入ステロイド単独群 (16%) の死亡率はプラセボ群の死亡率よりわずかに高かった。同様に、併用群およびLABA単独群ではCOPD増悪による入院率が低下したが、吸入ステロイド単独群では低下しなかった。これら3つの実薬群はプラセボ群よりもCOPDの増悪を予防し、その中で併用群がもっとも優れていた。ステロイド群で肺炎の発生率がLABA単独群とプラセボ群よりも高かったことは今後注意を払う必要がある。本試験の結果、ステロイドと $\beta_2$ 刺激薬の合剤はCOPDの増悪と入院率を有意に低下させ、COPD患者における新たな治療選

択肢となる、注目すべき結果である。

以上の比較試験の結果を加味すると、まずCOPDに対する気管支拡張作用を有する薬剤の第一選択薬は、吸入抗コリン薬チオトロピウムであり、気管支拡張効果が不足していれば $\beta_2$ 刺激薬を追加することになる。また、増悪抑制が必要な状態であれば吸入ステロイド薬あるいはLABA/吸入ステロイド合剤を加えることが推奨される。

## おわりに

2020年の時点で、日本の死亡原因の第5位が肺炎、4位がCOPD、1位が悪性腫瘍 (悪性腫瘍の中では肺癌が1位) になると予測されている。21世紀のがん治療はがん分子標的治療の導入により大変革を遂げつつあり、治療薬として新たに加わった分子標的薬の有用性が次第に確率しつつある。われわれは常に分子標的薬の more specific, selective and less-toxic というコンセプトを念頭に置き、それぞれの標的に応じた、患者選択、適正な使用量と投与期間、といった新たな手法の下で分子標的薬の評価を行う必要がある。また、COPDは喫煙という生活習慣に関連した21世紀の国民生活習慣病である。一般にはいまだなじみの薄い本疾患を肺癌と同レベルまで日本全体に浸透させ、診断、治療、予防対策をたてることが急務となっている。

## 文 献

- 1) WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1580-1586, 1997.
- 2) Isobe T, Hiyama K, Yoshida Y, et al. Prognostic significance of p53 and ras gene abnormalities in lung adenocarcinoma patients with stage I disease after curative resection. *Jpn J Cancer Res* 85:1240-1246, 1994.
- 3) Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung

- cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 92 :131-139, 2005.
- 4) Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 6 :4055-4063, 2000.
  - 5) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 350: 2129-2139, 2004.
  - 6) Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, et al. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 98:748-756, 2006.
  - 7) Noguchi, M., Morikawa, A., Kawasaki, M., et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*, 75: 2844-2852, 1995.
  - 8) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
  - 9) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 18:317-323, 2007.
  - 10) Mok T. Phase III, Randomised, Open-Label, First-Line Study Of Gefitinib Vs Carboplatin/Paclitaxel (C/P) In Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), Presented at the European Society of Medical Oncology meeting, Stockholm. Abs LBA2. 2008.
  - 11) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*. 9:458-65, 2004.
  - 12) [http://www.jrs.or.jp/home/modules/glsn/index.php?content\\_id=5](http://www.jrs.or.jp/home/modules/glsn/index.php?content_id=5)
  - 13) Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert, RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* 129: 1531-1539, 2006.
  - 14) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. UPLIFT Study Investigators. *N Engl J Med*. 359: 1543-1554, 2008.
  - 15) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 356:775-789, 2007.