

肺がんの診断と治療について

1. 肺の役割と肺がんの疫学的情報

肺は胸部左右の胸腔内にあり、呼吸により体内に酸素を取り込み、二酸化炭素を排出するための生命維持に関わる重要な臓器です。喉から肺の奥に空気を通る気道（気管・気管支）は、まずは気管が左右に分岐し、右肺気管支は上葉、中葉、下葉の3肺葉に分枝、左肺気管支は上葉と下葉の2肺葉に分枝し、次に肺葉気管支は区域気管支に分かれ、右肺は計10区域、左は計8区域から構成されます（図1 肺葉と肺区域、日本肺癌学会患者さんのための肺がんガイドブックより引用）。さらに末梢に向かって気管支は分岐し、最末端では空気中（吸気）の酸素を血液へ逆に血液中の二酸化炭素を空気（呼気）へ交換する肺胞となります。

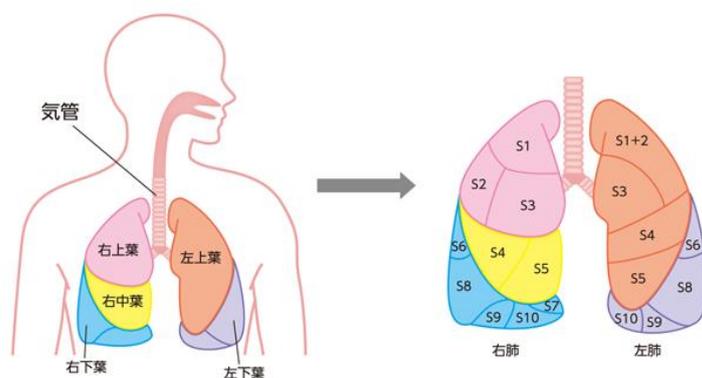


図1 肺葉と肺区域

肺を構成する細胞から発生するがんを肺がんといいます。喫煙、大気汚染、石綿などが原因とされており、特に喫煙は4~5倍そのリスクを上げます。

本邦のデータによれば、2018年の肺がん罹患患者数は12万人で、大腸、胃に次ぐ3位（男性4位、女性3位）、2020年の肺がん死亡者数は7万5千人で、1位（男性1位、女性2位）である。

2. 肺がんの種類

肺がんは大きく非小細胞がんと小細胞がんの2つの種類（組織型と言います）分けられ、前者が80~85%、後者が15~20%の頻度です。さらに非小細胞がんは、腺がん(40~50%)、扁平上皮がん(30~35%)、大細胞がん(<10%)に分れます。肺がんはこれら組織型により、喫煙との関係、がんの発生しやすい場所、がんの大きくなるスピード、転移・再発のしやすさ、治療方針などが異なるため、検体検査によって組織型を決めることは重要です（表1）。

表1：肺がんの組織型と特徴（国立がん研究センターがん情報サービスより引用、一部改変）

	組織型分類	発生しやすい部位	特徴
非小細胞肺がん	腺がん	肺野	最も頻度が高い
			非喫煙者にも発生する
			増殖が緩徐なものから速いものまで様々
	扁平上皮がん	肺門・肺野	咳、血痰などの症状が出やすい
			喫煙者に多い
	大細胞がん	肺野	増殖が速い
小細胞がん	小細胞がん	肺門・肺野	増殖が速い
			早期より転移しやすい
			喫煙者に多い

3. 症状

早期の段階では、通常、症状はほとんどありません。進行すると、咳、痰、血痰、胸痛、呼吸苦、嘔声（声かれ）などの呼吸器症状が出現しますが、がんの転移先である臓器症状（脳転移による頭痛、めまい、麻痺や、骨転移による痛み、骨折）が契機に肺がんが見つかることも稀ではありません。

4. 検査

画像検査、検体検査、バイオマーカー検査などが行われます。

1) 画像検査

胸部X線検査は、肺がんを疑うような陰影があるか否かを調べる最も簡便な検査で、がん検診にも用いられます。

胸部CT検査は、胸部X線検査で異常陰影があるときに精査するときに行います。肺がんを疑う陰影の有無に加え、肺がんであるならば大きさ、性質、周囲への広がりなどチェックします。周囲のリンパ節転移の有無や肺血管の走行をみるために造影CT検査を行う場合もあります。肺がんか否かを詳細に検討するために精度の高い高分解能CT検査や、肺がん検診用のX線被爆を低くした低線量CT検査があります。

PET/CT検査は、がん細胞の代謝能が高いことを利用したがん病巣を検出する検査で、がんの広がりや転移の有無を診る病期診断に用います。

他に、脳転移にはMRI検査、骨転移には骨シンチグラフィ検査を行うことがあります。

2) 検体検査

肺がんか否か、がんとすればどのような組織型か、薬物治療対象の肺がんならば薬剤効果予測や薬剤選択の指標となるバイオマーカー（後述）を調べるために、がんが疑われる部位から細胞や組織を採取する検査です。検体を顕微鏡下で観察（病理検査）し、がん細胞が確認されれば肺がんと確定診断されます。検体は手術で採取する以外に、気管支鏡検査、経皮的針生検などがあり、血痰例では喀痰内に含まれるがん細胞の有無を検査する喀痰細胞診があります。

3) バイオマーカー検査

肺がんに関連した生体内のたんぱく質（多くはがん細胞から産生される）やがん遺伝子には、がんの病状変化や治療効果の指標となるものがあり、血液や検体（前述）を用いて検査を行います。

血液では、腫瘍マーカーといわれるもので、非小細胞肺がんでは CEA、SCC、CYFRA21-1 など、小細胞肺がんでは ProGRP、NSE が測定されます。

肺がん組織検体を用いた検査では、肺がんの発生や増殖に関わるがん遺伝子に変異（ドライバー遺伝子変異）があるかを調べるがん遺伝子検査があり、特に肺腺がんでは EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子など幾つかの遺伝子検査を行い、その治療薬剤選択の指標となり、近年は大変重要な情報となります。さらに免疫チェックポイント阻害剤の適応や効果予測に PD-L1 検査があり、ドライバー遺伝子情報と同様に治療上大変重要な情報となります。

5. 病期と治療方針

肺がんの広がり・進行度（病期、ステージと言います）は0～IV期に分かれ、TNM分類(UICC-第8版)に沿って決まります。Tはがんの発生した原発巣の大きさや広がりを示し（程度により Tis~T4 に分類されています）、Nはリンパ節転移の有無や程度(N0~N3)、Mは肺以外臓器の転移の有無や程度で決まります（程度により M1a~M1c）。大まかには、0期は上皮内がんや非浸潤がん、I期は原発巣のみにとどまっている、II期は肺内リンパ節に転移を認める、または大きさが3cm以上、III期は縦隔リンパ節に転移を認める、または肺周囲の臓器にがんが直接に広がっている、IV期はがん性胸水や、対側肺、肺外臓器に転移（脳、骨、肝臓、副腎などが代表的な転移臓器）をみとめるとなっています（表2）。

表 2：肺がんの病期分類（日本肺癌学会肺癌取り扱い規約より引用）

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
Tis	0						
T1mi	IA1						
T1a		II B	III A	III B	IV A	IV B	
T1b	IA2						
T1c	IA3						
T2a	IB						
T2b	II A						
T3	II B	III A	III B	III C			
T4							

0 期：上皮内がんや非浸潤がん

I 期：程度より IA1~IA3 （背景が柿色）

II 期：程度より IIA~IIB （背景が淡緑色）

III 期：程度より IIIA~IIIC （背景が黄色）

IV 期：程度より IVA~IVB （背景が淡紫色）

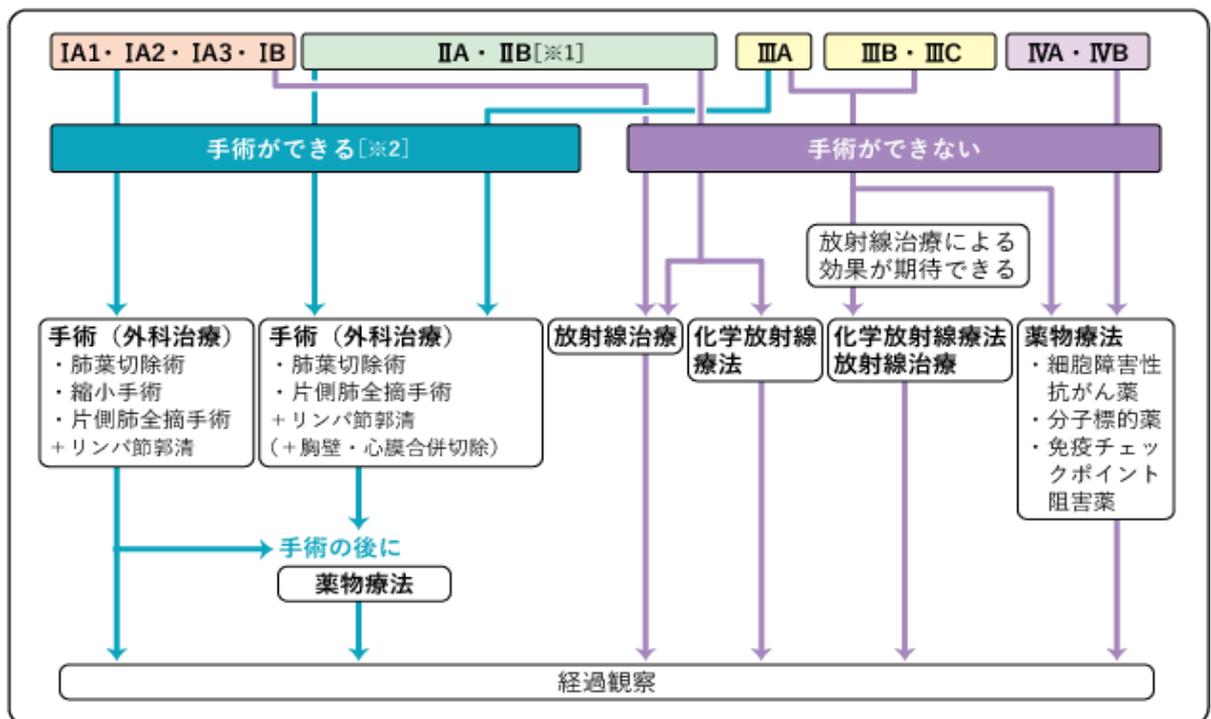
小細胞がんについては早期より転移しやすいため、前述の病期分類に加え、限局型（I 期~III 期）と進展型（IV 期）の別の病期分類を用いることがあります。

肺がんの治療方針は、前述の組織型と病期以外に、身体的体力の状態：体調（体の状態、一般には Performance Status, PS で評価されます。表 3）、併存症の有無（特に心機能や肺機能に関わる重篤な併存症の有無）、年齢などや、社会的背景など：患者さんやご家族の治療に対する同意、理解度、治療環境などで決められます。

表3 Performance Status の分類 (国立がん研究センターがん情報サービスより引用)
Performance Status (PS)

0	まったく問題なく活動できる。発症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	まったく動けない。自分の身の回りのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

病期による大まかな治療法の選択は図2に示しています。



※1 IIBの肺尖部胸壁浸潤がんの場合は、IIIA期の治療に準じる。
※2 体の状態による。

図2：病期別の非小細胞肺癌治療の選択（国立がん研究センターがん情報サービスより引用）

6. 治療法

肺癌に対する積極的な治療法は、「手術」、「放射線治療」、「薬物療法」の3種に大別されます。治療法の選択は、前述のように組織型、病期、体の状態（身体的体力）、社会的背景などで決まります。一方、積極的治療が困難な場合には、「緩和ケア」療法が選ばれます。

最近では、より良い治療効果を得られるように複数の治療法を組み合わせる集学的治療を選択される場合があります。例えば手術＋薬物治療、放射線治療＋薬物療法などが重要な治療戦略となっています。例えば肺尖部胸壁浸潤肺癌では、手術＋放射線治療＋薬物療法の集学的治療が行われることがあります。

1) 手術（外科治療）

肺の切除範囲は、標準手術としてがんが発生している肺葉を切除（上葉切除、下葉切除など）とがんの転移の可能性がある領域のリンパ節の切除を行います（リンパ節郭清）。がんが片肺全体に進展している場合には、片肺全葉を摘出する一側肺全摘術もあります。

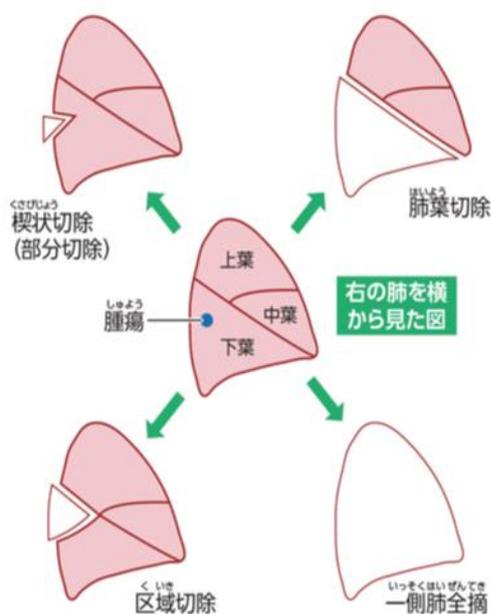


図3：肺癌に対する肺切除方法（日本肺癌学会 患者さんのための肺癌ガイドブックより引用）

実際には、腫瘍が肺以外の周囲臓器に進展しているためそれらの臓器を含めて合併切除する拡大手術や、逆に早期の肺がんや体の状態により肺葉切除では耐えられない場合には区域切除や楔状切除（これらを縮小手術といいます）が行われることもあります（図3）。

手術時の胸腔へのアプローチについては、従来の 15cm 以上の皮膚切開のもと肋骨の間を開胸器を用いて開胸して手術を行う標準開胸手術と、主な切開創は 8cm 以下にとどめ胸腔鏡を用いてテレビモニターで観察しながら手術を行う胸腔鏡下手術(Video-assisted thoracic surgery, VATS)があります。なお後者にはテレビモニターの観察下で手術する完全鏡視下手術とテレビモニターと切開創からの両方を併用観察しながら手術する胸腔鏡補助下手術（いわゆるハイブリッド手術）があります。加えて最近では、ロボットを用いた胸腔鏡下手術(Robot-assisted thoracic surgery, RATS)を導入している施設もあります。これらのアプローチに長所と短所があり、しかもがんの進展度、胸腔内の癒着程度、肺の血管走行異常の有無、患者さんの体調・病状などにより選ばれますが、術中に変更されることもあります。当センターでは、胸腔鏡下手術(VATS)を標準として、標準開胸手術を適宜選択しています（図4）。



図4：肺がんに対する胸腔鏡下手術

手術時間は2～4時間程度が標準です。手術時に胸腔ドレーン（管）が装着されますが、術後数日で抜去されます。入院期間は1週間程度。元気な患者さんは手術翌日から歩行も可能です。

肺切除を行えば、その副作用として肺活量が減少します。そのため肺炎を合併しやすくなります。その予防には、手術前後に呼吸訓練のリハビリが大切です。喫煙者では、手術前より禁煙は必須となります。

2) 放射線治療

放射線のがん病巣に照射して死滅させる治療方法で、手術ががん病巣を摘出することと同様に、局所治療（対象のがん病巣のみを治療）の一つです。ゆえに転移の認めるあるいは可能性がある肺がんには、薬物療法を組み合わせる必要があり、集学的治療を行う必要があります。がん

病巣を含めた臓器を摘出する手術とは異なり侵襲度が低い（手術創の疼痛も発生しない）長所があります。

治療用放射線には、X線（リニアック）や粒子線として陽子線や重粒子線が用いられることもあります。さらに近年はがん病巣に集中して照射ができるように治療装置にも工夫がなされ、治療装置を回転しながら正確に照射できる3次元原体照射や、照射する範囲をコンピューターで調整しながら（その装置はマルチリーフコリメーターと呼ばれます）正確に照射する強度変調照射（IMRT やトモセラピーと呼ばれるます）、さらに放射線を多方向から集中させて照射する定位照射（SRS、ピンポイント照射と呼ばれます、図5）などが開発されて高精度な放射線治療が行われるようになりました。なおガンマナイフはコバルト60線源から出る γ 線を用いて定位照射する装置で、がんの小病巣に集中して照射ができるものです。

放射線治療には、病巣のがん細胞を死滅させ治癒を目指す根治的放射線治療と、がん細胞を減らして疼痛などの症状を和らげることを目指した緩和的放射線治療の2種があります。肺癌に対する代表的な治療適応として、以下ようになります。

1. 早期の非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療

何らかの理由で手術ができない早期の非小細胞肺癌（I期）に対して、根治的放射線治療が行われます。

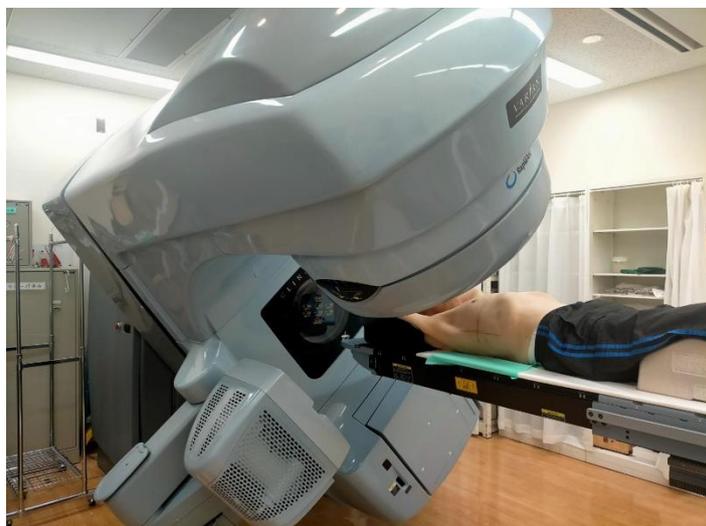


図5：肺癌に対する定位放射線治療

2. リンパ節転移のある病期III期の非小細胞肺癌に対する根治的化学放射線治療

縦隔のリンパ節転移を認める非小細胞肺癌で、手術で完全切除ができない場合や手術が体力的にできない患者さんには、抗がん剤と放射線治療を併用した治療が選択されます。最近

は、さらに免疫チェックポイント阻害剤を加えた治療が行われます。

3. 緩和的放射線治療

がんにより症状が出ているところに対し、症状を和らげるための放射線治療です。骨転移による疼痛や、脳転移に対する症状緩和などが代表的です。

4. 肺がん脳転移に対する放射線治療

照射法として、少数の転移巣の場合は定位放射線治療（いわゆるピンポイント照射）を行いますが、多数転移巣の場合には脳全体に照射を行う全脳照射が行われます。

5. 限局型小細胞肺がんに対する放射線治療

胸腔内に病変が限局している限局型小細胞癌に対しては、抗がん剤治療と放射線治療の併用した化学放射線治療が行われます。

肺がんに対する放射線治療中にみられる副作用として、放射線の当たった皮膚の炎症、食道炎などに加え、肺の障害（放射線肺臓炎）があります。肺臓炎は、咳が少し出る程度から、発熱、呼吸苦を伴って重症化する場合もあり、注意が必要です。特に肺臓炎は、放射線治療後数カ月から数年して発症する場合もあるため、治療後の定期的な診察をうける必要があります。

3. 薬物療法

肺がんに対する薬物療法は、近年、最も進歩した分野で、次々と新しい薬物が開発されるため、そのレジメン（薬物の種類、投与量、他の治療法との組み合わせ、手順などの投与計画）は毎年更新されていますので、注意が必要です。

薬物療法は手術や放射線治療の局所治療（該当病巣のみの治療）とは異なり静脈注射あるいは経口内服による治療で、指摘されたがん病巣に加え潜在的な転移病巣を含めた全身療法です。その目的はがんの進行を抑える、症状を和らげることですが、近年では根治も期待できる薬物も開発されています。

以下に薬物の種類について解説します。

1. 薬物の種類（表4、日本肺癌学会 肺がん治療に使用される薬剤一覧、一部改変し引用）

i. 抗がん剤（細胞障害性抗がん薬）

従来から用いられている細胞分裂や細胞増殖を阻害する薬物で、非小細胞がんに対しては、プラチナ（白金）製剤と言われるシスプラチンやカルボプラチン、タキサン系抗がん剤と言われるパクリタキセル、アルブミン懸濁型パクリタキセルやドセタキセル、ビンカルカロイド系抗がん剤であるビノレルビン、その他にゲムシタビン、ペメトレキセド、S-1（エスワン）などがあり、小細胞がんには、プラチナ製剤に加え、エトポシド、イリノテカン、アムルピシン、ノギテカンなどが用いられます。

抗がん剤はプラチナ製剤とタキサン系抗がん剤やビノレルビン、ゲムシタビンまたはペメトレキセドなど 2 種類の組み合わせた併用療法（例：シスプラチンとビノレルビン、カルボプチンとパクリタキセルなど）が標準的な投与方法ですが、プラチナ製剤以外の単剤（例：ドセタキセル単剤、S-1 単剤など）で用いられることもあります。

ii. 分子標的薬

遺伝子検査の項目で前述しましたが、非小細胞肺癌（特に肺腺がん）にはドライバー遺伝子変異を有するがんでは、そのドライバー変異部位（分子）を阻害する薬剤が開発され、分子標的薬と言われます。抗がん剤とは異なり、がん細胞により特異的に作用すると考えられ、ドライバー遺伝子変異に対応してその阻害剤である分子標的薬が選択投与されます。表 4 に分子標的薬の一覧を示しますが、がん細胞内の増殖に関わる分子を阻害する薬剤（薬剤名が「---ニブ」と名付け）と細胞膜にある増殖に関わる分子を阻害する薬剤（薬剤名が「---マブ」と名付け）の 2 種に分けられ、前者には経口剤が多いです。

がんの増殖進展にはがん細胞への酸素や栄養を供給する血管が新生されることが必要です（血管新生阻害剤）。この血管が新生されるのを阻害することでがんの増殖を抑える（がんの栄養血管を阻害し、増殖を抑える「兵糧攻め」といわれる）抗体薬剤としてベバシズマブやラムシズマブが開発されており、通常は他の薬物と併用して用いられます（ドセタキセル+ラムシルバムなど）。

iii. 免疫チェックポイント阻害剤

免疫療法は、古くからがん細胞を攻撃する免疫細胞や抗体を増やして免疫力を高める治療法として研究され、健康食品の摂取、ワクチン療法、非特異的免疫賦活療法、養子免疫療法などが試みられてきましたが、未だ科学的根拠に乏しく十分に検証された治療法ではありません。

一方、免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞がリンパ球などの免疫細胞の攻撃を逃れる仕組み（ブレーキ）を阻害する薬剤として開発され、2015 年にニボルマムがわが国で初めて承認され、その開発に携わる本庶佑先生が 2018 年にノーベル賞を受賞したのは大変有名です。ブレーキ役を担っているのが主にリンパ球側に発現する PD-1 蛋白と主にごん細胞側に発現する PD-L1 蛋白で、この両者が結合することで免疫のブレーキがかかってしまう仕組みに対し、PD-1 抗体または PD-L1 抗体などの薬剤（免疫チェックポイント阻害剤）を作成してブレーキを阻害することで免疫力の回復が可能となるものです。現在、さらに新しいブレーキ役の蛋白に対する免疫チェックポイント阻害剤（抗 CTLA-4 抗体など）も開発され、表 4 に示します。

現在は、抗がん剤や放射線治療と併用されるレジメンも数多く臨床では用いられています。

表4 肺がんで用いられる薬物（日本肺癌学会より一部改変し、引用）			
	一般名	商品名	分類
抗がん剤（細胞障害性抗がん剤）	シスプラチン	ランダ、プリプラチン	プラチナ（白金）製剤
	カルボプラチン	パラプラチン	
	ネダプラチン	アクブラ	
	ペメトレキセド	アリムタ	葉酸代謝拮抗剤
	テガフル・ウラシル配合剤	ユーエフティ	ピリミジン代謝拮抗剤
	テガフル・ギメシール・オテランルカリウム配合剤（S-1）	ティーエスワン	
	ゲムシタピン	ジェムザール	
	アムルピシン	カルセド	トポイソメラーゼII型阻害剤
	ビノレルビン	ナベルビン	微小管阻害剤（ビンカルカロイド）
	パクリタキセル	タキソール	微小管阻害剤（タキサン）
	アルブミン懸濁型パクリタキセル	アブラキサソ	
	ドセタキセル	タキソテール	
	イリノテカン	トポテシンカンプト	トポイソメラーゼI型阻害剤
	ノギテカン	ハイカムチン	
エトポシド	ラステット、ペブシド	トポイソメラーゼII型阻害剤	
分子標的薬	ゲフィチニブ	イレッサ	EGFR阻害剤
	エルロチニブ	タルセバ	
	アファチニブ	ジオトリフ	
	オシメルチニブ	タグリッソ	
	ダコミチニブ	ビジンプロ	
	クリゾチニブ	ザーコリ	ROS1/ALK阻害剤
	アレクチニブ	アレセンサ	ALK阻害剤
	セリチニブ	ジカデア	
	ロルラチニブ	ローレブナ	
	ダブラフェニブ	タフィンラー	BRAF阻害剤
	トラメチニブ	メキニスト	MEK阻害剤
	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	ROS1/TRK阻害剤
	ラロトレクチニブ	ヴァイトラックビ	TRK阻害剤
	テボチニブ	テブミトコ	MET阻害剤
	カプチニブ	タブレクタ	
	セルベルカチニブ	レットヴィモ	RET阻害剤
	ソトラシブ	ルマケラス	KRAS阻害剤
	ベバシズマブ	アバステン	血管新生阻害剤
	ラムシルマブ	サイラムザ	
	ネシツムマブ	ポートラーザ	
トラスツズマブ	エンハーツ	抗HER-2抗体	
免疫チェックポイント阻害剤	ニボルマブ	オプジーボ	抗PD-1抗体
	ペンブロリズマブ	キイトルーダ	
	アテゾリズマブ	テセントリック	抗PD-L1抗体
	デュルバルマブ	イミフィンジ	
	イピリムマブ	ヤーボイ	抗CTLA-4抗体
	トレメリムマブ	イジユド	

4. 周術期治療（周術期補助療法）

根治的的外科治療に加え、手術または術後に（これを周術期と言います）薬物療法や放射線治療を追加することで、がんの再発や転移の危険性を減らし治療成績のさらなる向上を目指す試みが行われています。例えば、外科治療単独に対し、手術前に薬物療法を加えたり

(術前補助療法)、術後に薬物療法を加えたり(術後補助療法)や、放射線治療についても手術前や術後に行ったり、さらに放射線と薬物療法を併用した治療を追加するもので、「周術期治療」や「周術期補助療法」と言われます。ただしこれらは、ある病期に限定した患者さんを対象とした臨床試験で行われた結果に基づいてその有効性が示された治療法ですので、本来の単独治療より副作用も懸念されるため、十分な理解が必要です。

主な補助療法を表*に示すが、近年は薬物療法では分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤を含むレジメンも開発されておりその治療成績治療の向上が期待されます。

7. 肺がんの予防と検診

1. 肺がんの予防(1次予防)

喫煙者が非喫煙者に比べ、男性で4.4倍、女性で2.8倍肺がん罹患しやすいことから、禁煙が最大の予防です。若年からの喫煙や、喫煙量が多いことも肺がん罹患一層を高めますので注意が必要です。なお喫煙者は、禁煙することで10年後には肺がん罹患のリスクを半分程度下げることが可能とされています。非喫煙者は周囲に流れるタバコの煙を吸うこと1.2倍罹患が高まるとされており、タバコの煙を避けることは必要です。

2. 肺がん検診

40歳以上は、年1回の肺がん検診を受けることが推奨され、市町村による対策型検診(住民検診)では、一部の自己負担で検診を受けることができます。

検診の内容は、問診、胸部X線と喀痰細胞診(50歳以上で、喫煙指数が600以上:喫煙指数とは一日本数×喫煙年数で算出)です。

近年、低線量胸部CT検査の検診への導入について話題となっています。本CT検査により肺がん死亡率の低下を示した証拠(科学的根拠)が不十分のため、対策型検診(住民検診)には実施されていません。しかし、喫煙者を対象とした低線量CT検査の有効性(死亡率低下)については報告が示されるようになってきています。従って、対策型でない任意型検診(人間ドックやがん検診のオプションとしての検査)では受けることは可能です。

3. 肺がん検診を受ける際の注意点

がん検診のメリットは、がんにも関わらず早期発見、早期治療によるがん死亡の回避です。従って、「要精査」と判定されれば、必ず精密検査を受けましょう。肺がんの場合には、胸部CT検査、気管支鏡検査などがあります。

一方、デメリット(不利益)もあります。がんが疑われたが、がんでなかった場合で、「過剰診断」による「偽陽性」となることです。結果的に不必要であった検査や治療が

行われるわけで、CT 検査の放射線被爆や、気管支鏡検査や手術（試験切除）は一定の侵襲があります。一旦がんが疑われたわけで、心理的影響もあります。また、肺がん検診は 100%の精度でがんを発見できるわけありません。検出感度以下の小さいサイズの肺がんの発見は限界があります。

(2023.12 作成)