

肺がんと遺伝子

日本大学板橋病院呼吸器内科教育医長

辻野 一郎

(聞き手 池脇克則)

肺がんと遺伝子についてご教示ください。

<東京都勤務医>

池脇 辻野先生、肺がんといいますと、がんによる死因の第1位ですね。

辻野 そうです。肺がんは全世界でもかなり注目されていて、年間160万人ぐらい、がん全体の12~13%で、世界のナンバーワンキラーといわれています。日本では毎年6万人、最近では7万人ぐらい、全体の18~19%で、ちょっと言い方は変ですけども、15~20人ぐらいに1人は肺がんで死亡する。決して珍しい病気ではなくなっております。

池脇 のちほど、先生に新しい治療法についても紹介していただきますが、がんの中でも発見が遅れたり、あるいは治療効果が低いことが死亡率を上げていると考えてよろしいですか。

辻野 おっしゃるとおりです。

池脇 肺がんの遺伝性に関して簡単にまとめていただきたいのですが。

辻野 肺がんの遺伝性というのは、これは証明はされておりません。ただ、家族歴というのが非常に重要で、家族内にがんの発症があると、そうでない家族と比べると明らかにがんの発症の確率が高くなるといわれています。

池脇 そうすると、あながち遺伝しないとも言い切れないわけですね。

辻野 そうですね。遺伝に関しては証明されていないのですが、家族歴に関してはそのようにいわれております。ただ、一つ言えるのは、肺がんに限らず、がん全体がそうなのですけれども、現在では遺伝子、すなわちDNAの異常の病気であるというふうに認識されております。

もう少しお話しさせていただきますと、最近、肺がんでは発がんの原因となるような特定の遺伝子異常が相次いで見つかっておりまして、この遺伝子

異常が見つかったおかげで、新しい治療法、分子標的薬のことなのですけれども、その導入を含めて、肺がんの診療が劇的に変わってきております。

池脇 私も含めて、肺がんに関して素人の先生方も多いと思いますので、がんの分類に関しても簡単に教えてください。

辻野 肺がんの分類ですけれども、肺がんは大きく分けまして、小細胞肺がんと非小細胞肺がんに分かれます。このように分類するのは、小細胞肺がんは血液系腫瘍と同じように、抗がん剤と放射線療法がよく効くからです。非小細胞肺がんには扁平上皮がん、腺がん、大細胞がんが入ります。最近、治療反応性から扁平上皮型の非小細胞肺がんと非扁平上皮型の小細胞肺がんとに、また分類することが多くなってきています。

池脇 がんの診断、検査に関しては、どうなのでしょう。

辻野 一般的には肺がんの診断というのは、存在診断と病期診断という2通りが必要です。

存在診断というのは、がんそのものの検出です。このためには、喀痰検査とか気管支鏡検査、あるいは経皮的な肺生検などが必要です。

病期診断というのは、これは進行度です。どのくらい進行しているかという診断で、画像検査が中心となります。画像検査としては、胸部CT、MRI、頭

部MRI、CT、腹部CT、エコー、骨シンチグラムなどがが必要です。時にはPET検査も有用です。あと、補助診断としましては、腫瘍マーカーの検査も非常に有用であります。

池脇 以前にも腫瘍マーカーということに関してお話をうかがったときに、スクリーニングとしての意味はないけれども、治療の経過を追うときに腫瘍マーカーが有用だという意味合いだったのですけれども、肺がんに関してもそういう理解でよろしいのでしょうか。

辻野 結構です。

池脇 治療に関しては、手術、抗がん剤治療、放射線療法ということですね。

辻野 大きく分けまして、先生がおっしゃるように、治療は手術、化学療法、放射線療法、これらは単独であったりとか、様々な組み合わせで治療を行います。大切なのは治療方法の決定方法でして、4つのファクターで私たちは評価しているのですけれども、1つ目は肺がんの種類、すなわち組織型です。2つ目は進行度、すなわち臨床病期です。3つ目は年齢、4つ目は全身状態。これは肺がんで特殊な言い方をしますが、パフォーマンスステータスという元気度のスケールを使います。この4つを総合的に判断して治療方針を決定していきます。

ただ、一般的には小細胞肺がんは化学療法、もしくは化学・放射線療法が

第一選択になりますし、非小細胞肺がんでは、腫瘍が小さくて転移がなければ、手術を第一選択としていることが多いです。

池脇 そのあたり、大きな違いということになりますね。

辻野 はい。

池脇 遺伝子異常と治療ということに関しては、小細胞肺がんではなくて、非小細胞肺がんということなのでしょうが、新しい知見を教えてください。

辻野 私の今回の話も非小細胞肺がんのでことが中心になりますけれども、新しい検査と治療ということで、先ほど肺がんの遺伝子異常という話をしましたが、何が重要であるかといいますと、分子標的薬、この薬が効くということにつながっているのです。

特に、上皮成長因子受容体（EGFR）に、遺伝子変異の有無を見極めるのが極めて重要です。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤、略してEGFR-TKIという分子標的薬が、この遺伝子変異のある肺がん患者さんの実に6～8割の方に非常に有効です。しかも、時には劇的に効くと認識していただいてよいと思います。

この遺伝子変異のあるなしというのを見極めるというのは、患者さんの治療反応性、その後の治療選択性や、当然患者さんの予後を左右しますので、最近では非小細胞肺がんの場合は、どの施設も必ずといっていいほど、可

能な限りEGFRの遺伝子変異の有無を検査しています。検体としては、組織とか細胞をきちんと得られる侵襲的なものがベストなのですが、無理ならば、喀痰や胸水でもよいので、がん細胞さえ手に入れば、可能な限り検査に提出していただきたいと思います。当然、保険適用にもなっていますので。

池脇 これは非小細胞肺がんでの一般的な検査で、治療方針を立てる際にも非常に重要ということですね。

辻野 その通りです。

池脇 それ以外にもあるのでしょうか。

辻野 日本人が見つけた、略語なのですけれども、EML4ALKという癒合遺伝子ですが、これが非常に強力な発がんプロモーターでして、腺がんの5%に見られます。ただ、若年者の非常に進行の早い肺腺がん、特に若年女性に関していうと、かなり高頻度に認められます。この場合は、ALK阻害剤というものが非常に有効でありまして、今、臨床試験の段階に入っております。

池脇 これはEML4とALKという別々の遺伝子が癒合したということですか。

辻野 そうです。

池脇 そもそも癒合が起こるというのはどういうことなのでしょう。

辻野 癒合が起きるというのは、染色体上で本来一緒にあるべきものではないのでしょうかけれども、別々の染色

体上にあるものが、いつの日か、特殊な状況でくっついてしまう。

池脇 いわゆる突然変異のようなもので、通常は排除されるようなものが増殖して、がんに結びつくということです。これに関しても、治療薬は開発されているのでしょうか。

辻野 今、全世界的にALKの阻害剤が開発されておりまして、日本でも実際的に使われ出しております。

池脇 もう臨床の場で使っているのですか。

辻野 実臨床ではそんな簡単には使えないような状況ですが、そのうち続々と使われるようになると思います。

池脇 それ以外の、がん治療に関して、何か新しい治療法はありますか。

辻野 先ほど言いましたEGFRの遺伝子変異というのはすごく有名になっていますが、遺伝子変異がないような方の治療法も開発されておりまして、最近よく使われております抗がん剤のある種のもの、扁平上皮型の小細胞肺癌によく効く。扁平上皮がんには効かないというふうになっていますので、有効性に差があります。そうい

う意味からも非扁平上皮型の小細胞肺癌という認識の仕方を今後していただきたいと思っております。

池脇 いろいろな意味で治療法の進歩があるにもかかわらず、世界的には死因のナンバーワンということで、まだまだがんの中でも予後の悪いがんですが、辻野先生から最後にメッセージはありますか。

辻野 先ほど遺伝子変異のこともお話ししましたが、肺癌患者さんはどんどん増えておりますし、死亡者数もどんどん増えております。治療法は確かにより方向に、それから細分化されていくのですが、実際、患者さんと相対したときは、肺癌のリスクのある方、例えば喫煙者であるとか、高齢者であるとか、咳と痰が止まらないというような方は、迷わず胸部レントゲン写真を撮ってください。何か迷うようでしたら、必ずCTをチェックするか、もしくは専門医にすぐ相談していただくというのが一番肝要なことであろうかと思えます。

池脇 どうもありがとうございます。