
総 説

肺がんの最新の診断と治療

樋 田 豊 明*

はじめに

肺がんの増加は著しく、5万人以上の患者さんが毎年死亡し、5年後には10万人以上の死亡が予測されている。肺がんの原因として最も影響が大きいのはタバコで、男性の肺がんの70%、女性の肺がんの25%はタバコが原因と考えられている。タバコ以外の要因としてアスベスト、ヒ素、クロムなどを扱う職業に長く従事した職業歴、また、大気汚染、肺線維症や肺気腫などの慢性肺疾患の存在、高脂肪摂取、遺伝的素因なども肺がんの発生に関連するものと考えられている。肺がんの制圧のためには、診断機器の発達に伴って可能となった早期診断・早期治療に加えて、基礎研究で培われた、がんの本体をターゲットとした治療法の開発、治療の個別化が重要と考えられている。本稿では現在行なわれている肺がんの診断と内科治療について紹介する。

1. 肺がんの診断

肺がんの診断法として、肺がんの存在をスクリーニングする胸部単純X線写真、喀痰検査、胸部CT検査、肺がんの確定を行う気管支鏡検査、CTガイド下・超音波ガイド下生検検査、肺がんの進行度や転移の有無を調べる頭部MRI検査、胸部・腹部CT検査、骨シンチグラフィ検査、PET（positron emission tomography）検査などがある。

胸部単純X線写真では骨、心臓・血管、横隔

膜など肺と重なる部位は慎重な読影が必要であり、また、気管支の表面に発生する早期扁平上皮がんではX線写真に写らない場合がほとんどで、喀痰中のがん細胞を調べる喀痰細胞診検査や気管支鏡検査が必要である。血液検査ではCEA、CYFRA、ProGRPなど肺がん関連腫瘍マーカーを調べることが多いが、早期がんでの陽性率は低く、また進行がんでも陽性を示さないものもあり、あくまで補助診断の一つである。胸部CT検査では異常影の性状や広がり、肺門・縦隔リンパ節の腫大など詳しく検査する。

肺がんの確定には、気管支鏡検査やCTガイド下・超音波ガイド下生検検査を行い確定する。気管支鏡検査では気管支内腔の観察と、肺がんの診断を確定するための細胞・組織採取を行い、縦隔リンパ節転移の診断には気管支からの超音波内視鏡による診断が有効な場合があり、また細い気管支までの到達が可能な細径気管支鏡も用いられ診断率が向上している。しかし肺がんの中には気管支との直接の交通がないものも多く存在し、その場合にはCT検査を行い胸部の表面から針を穿刺し、病変部位にヒットしていることを確認後に組織の採取を行うCTガイド下生検や、食道に接した縦隔リンパ節の質的診断には食道からの超音波検査を行い、リンパ節を確認後に安全に縦隔リンパ節の生検を行う方法も行われている。これらの比較的簡便な検査で診断のつかないケースでは、全身麻酔下胸腔鏡や縦隔鏡検査などを行って組織を採取することがある。

治療方針決定のためには、肺がんの広がりを調べる病期診断が必要で、肺がんの転移しやすいリ

*愛知県がんセンター中央病院 呼吸器内科部長
(ひだ とよあき)

ンパ節・脳・骨・肝臓・副腎などを精査する胸部・腹部CT検査、頭部MRI検査、骨シンチグラフィ検査や、全身のがんの影響部位を検出可能なPET検査を行い、肺がんの病期を決め治療方針を決定している。

2. 肺がんの治療

肺がんの治療は、外科手術、抗がん剤による化学療法、放射線療法が3本柱とされているが、内科の治療としての化学療法の占める割合が大きくなっている。その理由は早い時期より肺がんは転移をすることが多く、全身療法としての化学療法が多くの症例に必要なためであり、手術に関しても、化学療法を組み合わせ併用する有用性が国内外の大規模臨床試験で示されている。難治性の肺がんであるが、最近の分子生物学の進歩により肺がんの発生や増殖のメカニズムについて急速に知見が蓄積されており、がん細胞の増殖を抑える分子標的剤による新しい治療法も開発されてきている。ここでは、肺がんの内科的治療について述べる。

(1)小細胞肺がんの治療

小細胞肺がん (small cell lung cancer; SCLC) は、原発性肺がんのうち約15-20%を占める。SCLCは非小細胞肺がん (non-small cell lung cancer; NSCLC) と比較して腫瘍の増殖速度が速く、早期にリンパ行性、血行性に進展し、リンパ節転移や脳、骨、肝などに遠隔転移を来しやすい、きわめて悪性度の高い組織型である。しかしその反面、化学療法や放射線療法に対し感受性が高く、NSCLCとは著しく異なる臨床上的特性を有する。SCLCでは、悪性腫瘍の病期分類として一般的に用いられるTNM分類よりも、根治照射の適応や予後の観点から限局型 (limited disease; LD) と進展型 (extensive disease; ED) とに分ける病期分類が使用されることが多い。LDは腫瘍が片側胸郭内・同側肺門リンパ節・両側縦隔リンパ節・両側鎖骨上窩リンパ節に限局するものであり、EDはLDの範囲を越えて進展したものと定義され

る。

SCLCの治療成績は化学療法および放射線療法の導入により進歩がみられたものの、1981年に International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) のワークショップでSCLC治療の State of the Art が示され、奏効率 (CR率) はLDで80% (50%)、EDで75% (25%)、生存期間中央値はLDで14カ月、EDで7カ月、3年生存率はLDで15-20%、EDで0%と、決して満足のいく成績ではなかった。しかし、近年種々の治療法が検討されLDでは化学療法+放射線療法の併用、EDでは新規抗がん剤を含む化学療法により奏効率に大きな変化は見られないが生存期間中央値はLDで20-27カ月、EDで9-13カ月程度見込まれるようになった。こうした治療法の進歩には Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん内科グループにおいて実施された多施設共同臨床試験が世界的に大きなインパクトを与えた (JCOG9104, 9511)¹⁻²⁾。さらに、日本で開発された薬剤であるアムルピシンの小細胞肺がんに対する有効性も示されており、臨床試験による今後の検討が期待されている。

1)限局型

1960年代におこなわれた手術と胸部放射線との無作為化比較試験の結果、胸部放射線群で有意な生存期間の延長が報告された。その後1970年代に胸部放射線にアジュバントとして化学療法を追加することにより生存期間の延長が得られる一方、化学療法の進歩により化学療法単独と化学療法+胸部放射線併用との比較試験がおこなわれ、それらのメタアナリシスにより化学療法と胸部放射線の併用療法が標準的治療として確立された。

これまでに化学療法と胸部放射線の併用療法に関し適切な併用方法、時期を決定するためにいくつかの臨床試験が行われた。JCOGがおこなったシスプラチン (CDDP) +エトポシド (ETP) 併用化学療法と胸部放射線同時併用と化学療法後に放射線を併用する逐次併用との比較試験 (JCOG 9104) では、同時併用群で統計学的有意差が得ら

れなかったが、明らかな生存期間の延長が認められた（生存期間中央値27.2カ月 vs 19.7カ月、 $p=0.097$ ）。ほかにカナダ、ユーゴスラビアで行われた試験でも早期同時併用で良好な成績が得られており、標準的と考えられている。

現在 JCOG ではこの CDDP/ETP+胸部放射線治療後に、CDDP/ETP を続ける群と後述する進展型で良好な治療成績が得られたシスプラチン（CDDP）+イリノテカン（CPT-11）併用化学療法にかえて化学療法を行う群との無作為化第Ⅲ相試験（JCOG0202）が行われている。

2) 進展型

1960年代にシクロホスファミド（CPA）が進展型の生存期間を2倍に延長することが示され、1970年代に多剤併用療法が展開され、CPA+ドキソルピシン（DXR）+ビンクリスチン（VCR）3剤併用療法（CAV）が一般的治療法として確立された。1980年代にCDDP、ETPが登場し、CAVにETPをくわえるCAVEやCDDP/ETP、CAVとCDDP/ETPの交替療法などが行われ、これらの治療成績はほぼ同等であるとされた。なおCAV後の再発例にCDDP/ETPは40-50%の奏効率であったのに対し、CDDP/ETP後の再発例にCAVは15%以下の奏効率であったことや、CDDP/ETPがもっとも治療期間が短いことから、CDDP/ETPが近年の臨床試験の対照群として頻用されている。

JCOGではCDDP/ETP vs CDDP/CPT-11の第Ⅲ相試験（JCOG9511）を行い、その結果CDDP/CPT-11はCDDP/ETPに比べ有意に生存期間を延長することが報告された（生存期間中央値12.8カ月 vs 9.4カ月）。現在この試験の追試が米国で行われている。

小細胞肺がんの治療成績をさらに向上させるためには、新しい抗がん剤の導入、放射線治療の工夫、分子標的治療法の評価、手術療法の意義など課題が山積みされている。小細胞肺がんの治療法は着実に進歩しているものの現状では決して満足できるものではなく、科学的に計画された臨床試

験による新たな治療法の開発が期待されている。

(2) 非小細胞肺がんの治療

肺がん全体の80%以上を占める非小細胞肺がん（Non-small cell lung cancer: NSCLC）には、四大組織型のうちの小細胞肺がん以外の腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんその他のまれな組織型が含まれる。一括して非小細胞がんと呼ばれるのは、各組織型の生物学的背景、治療方法（限局していれば外科的切除の対象であることなど）、治療効果、予後に大差がないことによる。

非小細胞肺がんは臨床病期に基づいて手術療法、放射線療法と化学療法の単独あるいは併用で治療される。議論の分かれる点も未だ多く、現時点でコンセンサスの得られている内容を記述する。

I期とⅡ期とT3N1M0のⅢA期に対しては、手術（外科治療）が治癒の期待できる最も有効な局所治療である。

2004年にNew England Journal of Medicine（NEJM）に掲載された術後補助化学療法に関する2つの論文により、IB期の肺腺がんに対するUFTの内服あるいはIB期からⅢA期までに対するシスプラチン（CDDP）を含む2剤併用術後補助化学療法は生存率を改善することが報告された。術後補助放射線治療はI期とⅡ期の非小細胞肺がんに対しては毒性が強く生存率を下げるため行うべきではないとされている。CDDPを含む術前化学療法に関しては、小規模臨床試験でその有効性が証明されており、特にⅢA期よりもIB期Ⅱ期でその傾向が強い。また、術前と術後の化学療法の有効性の比較試験も欧米で進行中である。術前同時併用化学放射線療法は、パンコースト型肺がんに対して手術単独より有効であると2003年の米国癌治療学会（ASCO）で報告されているが、ⅢA期非小細胞肺がんに対しての評価は定まっていない。

切除不能Ⅲ期非小細胞がんに対する化学療法同時併用の放射線治療による集学的治療は放射線食道炎の副作用頻度を上げるものの5年生存率を放

射線単独治療の約5%から約15~20%へ向上させた。放射線治療の方法と時期、抗がん剤の選択などについては、未だ定まっていない。

遠隔転移を有する進行非小細胞がんの化学療法に関しては、1995年の British Medical Journal に掲載されたメタ・アナリシス³⁾により、CDDPを含む併用化学療法が best supportive care よりも生存期間の改善があると明らかにされて以来、さらなる延命効果をもつ併用化学療法の探索が行われてきた。1990年代に次々と市場に出されたタキソール、タキソテル、ジェムザール、ナベルピン、CPT-11の新規抗がん剤とCDDPあるいはカルボプラチンのプラチナ系抗がん剤を含む7つの抗がん剤の様々な組み合わせの併用化学療法により生存期間中央値は確実に延長してきている。上記の新規抗がん剤とプラチナ系抗がん剤の様々な組み合わせの併用化学療法が行われ、CDDP+

新規抗がん剤の2剤併用療法が、単剤治療やCDDP+旧抗がん剤あるいは新規抗がん剤+新規抗がん剤より優れているということが明らかになった。しかしながら、CDDP+新規抗がん剤の2剤併用療法の効果は、期待に反して頭打ちにあり、CDDP+旧抗がん剤や新規抗がん剤+新規抗がん剤あるいは3剤併用との比較において差があってもわずかである。また、表1にはECOGで行われたCDDP+Taxol、CDDP+Gemcitabine、CDDP+Taxotere、CBDCA+Taxolの比較試験の結果を示したが、この組み合わせの中で明らかに優れたレジメンはない⁴⁾。日本からは、CDDP+CPT-11を対照治療群としてCBDCA+Taxol、CDDP+Gemcitabine、CDDP+vinorelbineの4群を比較する非劣性試験として行われたFACS研の結果が2004年の米国癌治療学会で報告されたが、ほとんど差はなかった。

表1 進行非小細胞がんにおけるCDDP+TAX, CDDP+GEM, CDDP+TXT, CBDCA+TAXの比較試験 (ECOG1594)

投与方法・投与量	症例数	奏効率 (%)	TTP (月)	平均生存期間 (月)	1年生存率 (%)
CDDP: 75mg/m ² D1 TAX: 135mg/m ² /24h D1, 3週毎	288	21	3.4	7.8	31
CDDP: 100mg/m ² D1 GEM: 1000mg/m ² D1, 8, 3週毎	288	22	4.2†	8.1	36
CDDP: 75mg/m ² D1 TAT: 75mg/m ² D1, 3週毎	289	17	3.7	7.4	31
CBDCA: AUC=6, D1 TAX: 225mg/m ² D1, 3週毎	290	17	3.1	8.1	34

† P=0.001 by the log-rank test, CDDP+TAXとの比較
Schiller JH, et. al: NEJM 346: 92-98, 2002

(3)神経内分泌腫瘍の治療

大細胞神経内分泌がんという新概念がWHO分類に追加され、1999年版から大細胞がんの亜型として記載されている。ロゼットの形成など神経内分泌がんとしての特徴がみられ、免疫染色にて神経内分泌顆粒が証明される腫瘍であるが、大細胞神経内分泌がんという分類が必要かどうかは、この腫瘍が化学療法に感受性であるか否かにかかっており、感受性であれば小細胞肺がんの亜型に、

感受性がなければ大細胞がんの亜型とすべきとも考えられている。現時点では、小細胞がんに準じた化学療法が行われている。

(4)がん性胸膜炎の治療

肺がんに伴うがん性胸膜炎の治療法の選択においては、組織型の因子があり、化学療法に高感受性の小細胞肺がんであれば呼吸困難が重度でなければ化学療法を先行するのが一般的である。した

がって胸腔ドレナージは多くの場合非小細胞肺がんが対象となる。

肺が胸水により虚脱している場合、虚脱している期間が長くなると胸水排除後の肺の再膨張に支障をきたすことがあるため早めの対処が必要である。胸腔ドレナージを行い、胸水の完全な排液と肺の再膨張を胸部レントゲン写真で確認し、胸膜癒着術を施行する。胸膜癒着術による胸水のコントロールは、投与薬剤による直接的な抗腫瘍効果によりもたらされるというよりは、胸膜の化学的刺激による炎症性変化の結果もたらされるとする考え方が一般的である。胸膜癒着に使用される薬剤は、非抗がん剤では、日本においてはピシバニール（OK432）⁵⁾、欧米においてはテトラサイクリン、タルクが多く用いられてきた。抗がん剤の使用は、胸膜癒着効果のほか、抗腫瘍効果を狙って使われるが、真の作用機序は不明ことが多い。抗がん剤としては、ブレオマイシン、アドリアマイシン、マイトマイシンC、シスプラチンなどが試みられてきた。等張性シスプラチン溶液に比べ、低張性シスプラチン溶液は高い抗腫瘍効果を発揮するとの結果より、シスプラチンを蒸留水とともに胸腔内に投与したhypotonic cisplatin療法も報告されている。その他、温熱療法を併用した局所温熱化学療法も試みられている。

(5)分子標的治療薬を用いた治療

近年の分子生物学的研究の進歩により、肺がんの臨床病態、分子病態が明らかにされ

つつあり、その分子異常を標的とした治療薬の開発が行われている。分子標的治療薬とは、がんの増殖進展などに関わる分子に対して特異的な作用を有する物質を選択、デザインすることにより創造されるものであり、増殖因子やそのレセプター、シグナル伝達分子、細胞周期関連分子、アポトーシス関連分子、薬剤耐性関連分子、血管新生関連分子、浸潤・転移に関連する分子などを標的として開発されている⁶⁾。

こういった分子標的治療薬は、ひとつの主要な遺伝子突然変異が決定要因となるような疾患、例

表2 肺がんに対する主な分子標的治療薬

分類	薬剤	標的分子
<u>EGFR family 阻害</u> 低分子化合物	Gefitinib (商品名 Iressa) Erlotinib (商品名 Tarceva) EKB569 PKI166 GW2016 CI1033	EGFR EGFR EGFR EGFR/HER 2 EGFR/HER 2 EGFR,HER2,3,4 (pan-ErbB)
抗体	Cetuximab (IMC-C225) ABX-EGF Trastuzumab (商品名 Herceptin)	EGFR EGFR HER 2
<u>Ras 関連阻害</u>	R115773 SCH66336 L778123 ISIS2503	ファルネシルトランスフェラーゼ ファルネシルトランスフェラーゼ ファルネシルトランスフェラーゼ Ras (H-ras アンチセンス)
<u>血管新生阻害</u> 低分子化合物	SU5416 ZD6474 PTK787 SU101 SU6668	VEGFR VEGFR VEGFR PDGFR VEGFR, PDGFR, bFGFR
抗体	Bevacizumab (商品名 Avastin)	VEGF
その他の血管阻害剤	Neovastat Angiostatin Endostatin ZD6126 Thalidomide	VEGF/MMP 抑制, angiostatin 増強 血管内皮増殖阻害 血管内皮増殖阻害 既存血管内皮傷害 (チューブリン阻害)
<u>COX-2 選択的阻害</u>	Celecoxib	COX-2
<u>その他</u>	ISIS3521 Bexarotene RSR-13 G3139 TLK286 BB10901 CI-994 ISIS5321 UCN-01 E7070 Flavopiridol	PKC α (合成レチノイド) (放射線増感剤) Bcl-2 アンチセンス GST- π CD56 Histone deacetylase Raf PKC,CDK CDK CDK

えば、慢性骨髄性白血病では、この病気に特徴的である Ph 染色体由来の Bcr-Abl 融合遺伝子産物のチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤イマチニブのように劇的な効果が期待されるが、一方、多くの遺伝子異常の蓄積により発生する肺がんは、多くの標的が存在するものと理解され、このことは、がん細胞の増殖に関し、情報伝達経路に細胞増殖を担う代替経路が存在し、代替経路の役割しだいでは分子標的治療薬により得られる効果が変わってくることも予想されている。現在、明らかにされつつある肺がんのさまざまな分子異常が分子標的治療の候補として検討されているが、最も効率的に肺がん細胞を抑制できる分子標的治療薬の併用、従来の治療法との併用、さらに、分子標的治療を行う場合に効果が期待される症例の個別化も今後の課題になってくるものと考えられる。表2に肺がんに対する主な分子標的治療薬について示しているが、肺がんに対して注目されており、臨床応用が試みられている分子標的治療薬について述べる。

1) EGFR 阻害薬

上皮成長因子受容体 (EGFR) は非小細胞肺がんを含め多くの悪性腫瘍で過剰発現し、腫瘍の増殖に関与している事が明らかにされている。この EGFR をターゲットにした分子標的治療薬の開発が行われており、最も開発が進んでいる EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は、経口で活性を有する低分子の quinazoline 系分子である Gefitinib (商品名イレッサ) および Erlotinib (商品名タルセバ) である。Gefitinib は日本において、2002年7月、非小細胞肺がんを適応症として世界ではじめて承認され、米国では、少なくとも2つの化学療法レジメンによる治療後、再発、進行した非小細胞肺がんに対する治療薬 (3rd line の薬剤) として FDA から認可された。一方、細胞膜外 EGF レセプターに結合し、リガンド (EGF) との結合を阻害する大分子の抗体として、cetuximab や ABX-EGF などの抗 EGFR 抗体がある。

a. Gefitinib (Gefitinib)

経口の EGFR チロシンキナーゼの選択的阻害剤である Gefitinib は手術不能又は再発非小細胞肺がんを適応症として承認され、今後の非小細胞肺がんに対しての重要な治療手段として期待されている。受容体型チロシンキナーゼのひとつである EGFR は、EGF などの増殖因子が結合する細胞外ドメインとチロシンキナーゼ部位を有する細胞内ドメインを持つ細胞膜貫通型の受容体であり、通常 EGFR は非活性化状態では、リン酸化を受けにくい一量体で存在している。EGFR は EGF などの増殖因子が結合すると二量体を形成し、細胞内のチロシンキナーゼ ATP 結合部位に ATP が結合することで自己リン酸化 (活性化) する。このリン酸化により PI 3K や Ras などのタンパク質が連鎖的にリン酸化され、増殖シグナルが核へと伝えられる。Gefitinib はチロシンキナーゼ ATP 結合部位に特異的に結合することで、EGFR の自己リン酸化を阻害し、がん増殖のシグナル伝達を遮断するものと考えられている。

Gefitinib の有効性と安全性を評価し推奨投与量の決定を目的に IDEAL 1、2 の2つの第II相臨床試験が大規模無作為二重盲検法にて行われたが、IDEAL 1、2 の結果から、Gefitinib は、前治療のある進行非小細胞肺がんに対し腫瘍縮小効果を有すること、投与2週以内に高い確率で症状改善をもたらすこと、有害事象の観点から 250mg/日の方が 500mg/日よりも優れ、有効性は同等であることが示された (日本人の参加した IDEAL 1 では約20%の奏効率、約40%の症状改善率が認められた)⁷⁾。また、奏効に関与する因子として PS (0-1 vs 2)、組織型 (腺がん vs その他)、性別 (女性 vs 男性)、化学療法・放射線療法・手術療法以外の前治療 (有り vs 無し) が挙げられている。有害事象として、皮疹、下痢、悪心、肝機能障害等が見られているが、既存の細胞障害性薬剤に見られる脱毛、神経毒性、また好中球減少などの血液毒性はあまり見られていない。しかしながら、Gefitinib の一般臨床への導入後、多くの症例で使用されるのに伴い急性肺

障害、間質性肺炎の報告がなされており、使用に際しては抗がん剤に準じ、肺がん専門医による慎重投与が必要であるとされている。欧米での大規模第Ⅲ相臨床試験 INTACT 1、2 の2つの試験結果が公表され、抗がん剤とゲフィチニブの同時併用における生存期間延長に対するベネフィットはこの試験では無かったことが報告されている。INTACT トライアルで、ゲフィチニブの上乗せ効果が得られなかったことには、いくつかの理由が考えられており、EGFR 系の阻害が不十分であった可能性、適切な患者が選択されなかった可能性（対象患者を選択する必要性）、EGFR 阻害薬は化学療法との相加的効果をもたないという可能性などいろいろ推測されているが、今後ゲフィチニブの有益な使用方法についての評価が必要である。

2004年に、EGFR のチロシキナーゼ部位に遺伝子変異のある症例でゲフィチニブが奏効し、変異のない野生型は奏効しにくいとする報告がなされた⁸⁻⁹⁾。実際この遺伝子変異を有している症例として、日本人、女性、腺がん、非喫煙者が頻度が高いとされ、臨床上での奏効因子と関連していた。現在、この報告を検証する前向き試験が行われている。さらに、EGFR 変異を有する肺がん症例はゲフィチニブに高い感受性を示すが、その後の耐性出現が大きな問題であり、最近 EGFR 遺伝子の二次的な T790M 変異が耐性獲得の一つの要因であると報告されている¹⁰⁾。

b. エルロチニブ

エルロチニブはゲフィチニブと同様に EGFR に選択性をもって、ATP に競合的に拮抗し阻害する薬剤である。非小細胞肺癌における海外でのエルロチニブの第Ⅱ相試験では、プラチナ製剤による既治療の EGFR 陽性患者57例を対象としてエルロチニブ150mg/日を投与した結果、奏効率12.3%、平均生存期間37週、1年生存率40%の結果が報告されており、有害事象は、ゲフィチニブと同様、皮疹、下痢が見られている。この結果をうけ、単剤投与試験、及び化学療法との併用試

験が第Ⅲ相試験として行われた。単剤の試験としてはエルロチニブ単剤 vs best supportive care であり、エルロチニブは有意に生存期間の延長を示した。一方、化学療法との併用試験ではカルボプラチン・パクリタキセルにエルロチニブ on/off、シスプラチン・ゲムシタビンにエルロチニブ on/off、ゲムシタビンにエルロチニブ on/off の3つの trial があり450-1200例規模で行われたが、化学療法単独と比べ生存期間の延長は認められなかった。日本では、第Ⅱ相試験が終了し、その解析が行われている。

c. その他の低分子化合物

その他の低分子チロシキナーゼ阻害剤として、EKB569、PKI166、GW2016、CI-1033などがあり、CI-1033は、すべての ErbB (pan-ErbB) を標的として HER 1 から HER 4 まで広く阻害し、また、EGFR/ErbB 2 の両方を標的とする薬剤として PKI166、GW2016がある。

d. 抗体

現在開発中の EGFR を阻害する抗体には、cetuximab (IMC-C225)、ABX-EGF などがあり、EGFR に対するマウス/ヒトキメラ抗体である IMC-C225は、頭頸部がんに対する放射線療法との併用試験において良好な成績が報告され、また大腸がんでは CPT-11 との併用にて腫瘍縮小効果が観察されている。再発性非小細胞肺癌では IMC-C225 とドセタキセル併用の効果、安全性が報告されている。日本ではヒト化抗体である EMD72000 の第Ⅱ相試験が開始予定である。

乳がんですでに承認されているヒト化抗体である HER 2/neu (ErbB 2) 抗体 (トラスツズマブ) の未治療非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験では、選択基準として、免疫組織学的染色、あるいは ELISA 法を用いた HER 2/neu 陽性患者を選択し、シスプラチン、ゲムシタビン併用療法にトラスツズマブを加えた治療を行い、奏効率38%、1年生存率67%と有望視される結果も得られている。また、ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group) では、HER2/neu 過剰発現症例に対してカルボプラチン／パクリタキセルにトラスツズマブを併用し良好な結果を得ている。しかしながら、HER2/neu の過剰発現は肺がんでは10～15%であり、患者選択に關しての検討が必要である。

2) 血管新生阻害薬

がんの増大には酸素や栄養を運ぶ血管の新生が必須であり、血管新生因子として、vascular endothelial growth factor (VEGF)、basic fibroblast growth factor (bFGF)、platelet-derived endothelial cell growth factor (PDGF)、interleukin-8 など多くの分子が知られている。これらの因子は腫瘍細胞のみならずマクロファージや血管内皮細胞などの宿主細胞からも産生される。血管新生阻害薬は腫瘍が増大する際に誘導される血管新生に關与する分子を標的にした薬剤であり、抗 VEGF 抗体や VEGF 受容体阻害薬などがある。VEGF は血管形成に關与しており、VEGF に対するヒト化抗体である bevacizumab は、抗がん剤との併用第Ⅱ相試験で、中心型の扁平上皮がんで致死的な咯血が認められた為、第Ⅲ相試験では扁平上皮がんを除外して施行された。ECOG では、扁平上皮がんを除いた化学療法未治療非小細胞肺がん症例を対象に、カルボプラチン・パクリタキセルに bevacizumab on/off の第Ⅱ/Ⅲ相試験 (E-4599) が行われ、bevacizumab の生存期間延長への寄与が証明されている。

一方、低分子化合物による VEGF 受容体のチロシンキナーゼ阻害剤として、SU5416、ZD6474、PTK787等が開発されている。SU5416は VEGF-2 のチロシンキナーゼを阻害するキノロン誘導体であり、非小細胞肺がん、胸腺腫での腫瘍縮小効果も見られており、また、VEGF がその増殖に關与していることが示唆されている悪性胸膜中皮腫に対しての効果も報告されている。また、SU6668は VEGF、PDGF、bFGF の各受容体を標的とした経口剤として開発されている。その他、血管新生阻害薬として、angiostatin、endostatin、

neovastat、thalidomide などが、また、既存血管を標的にしたチュブリン重合阻害薬として ZD6126の臨床試験も行われている。

3) シクロオキシゲナーゼ (COX)-2

選択的阻害薬

アラキドン酸代謝の触媒酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 は肺腺がんで過剰発現し、浸潤やリンパ節転移との関連性が示唆されている。肺がんを高発現している COX に対してのアプローチは、COX をターゲットとする非ステロイド性抗炎症剤と肺がんとの関連性について1994年にアスピリン服用により肺がんの発生が低くなるとの疫学調査結果が初めて報告されてから精力的に行われている。COX-2 の過剰発現は、肺がんを含めた多くのがんで予後因子になることが示されており、がんの増殖との間に密接な関連性が報告されている。この COX-2 をターゲットとした阻害薬によるがんの増殖抑制効果を期待して、COX-2 選択的阻害薬の開発が進んでいる。COX-2 選択的阻害薬による肺がんの増殖抑制は、in vitro の実験系では臨床的到達可能濃度域でも観察され、また高転移性肺がん細胞株を用いた検討では増殖抑制に要するよりもはるかに低濃度で、運動能、浸潤能の抑制効果が得られている。さらに、抗がん剤に COX-2 選択的阻害薬を併用することにより抗がん剤の効果を増強する結果も得られている。効果増強メカニズムとして、抗がん剤によりダメージを受けたがん細胞が生存に有利な COX-2 の発現を増強し、それを阻害薬が抑える可能性も示唆されている。in vivo においては腫瘍に対する直接作用に加えて、血管新生阻害作用の関与も報告されている¹¹⁾。

これらの基礎的検討結果をうけて、抗がん剤、放射線治療により発現が上昇する COX-2 を抑えるとの strategyのもと、現在、化学療法に COX-2 阻害薬を併用する試験、放射線治療に COX-2 阻害薬を併用する試験、化学療法・放射線治療に COX-2 阻害薬を併用する試験、他の分子標的剤との併用療法、さらに、chemoprevention

trial も行われている。

4) その他の分子標的治療薬

PKC α 阻害剤である ISIS3521 (Affinitak) の進行非小細胞肺がんを対象とした第 I / II 相試験において ISIS3521 はカルボプラチン、パクリタキセルとの併用投与で、48 例の評価可能症例中、奏効率は 48%、生存期間中央値 15.9 カ月の良好な成績を示した。しかしながら、未治療進行非小細胞肺がんを対象としたカルボプラチン / パクリタキセルに ISIS3521 on/off の比較試験では、残念ながらベネフィットは得られなかった (生存期間中央値 10 カ月 vs 9.7 カ月)。一方、合成レチノイドである Bexarotene を用いた未治療の III B / IV 期非小細胞肺がんに対する第 II 相試験では、シスプラチン / ビノレルビンに bexarotene を加えて、奏効率 25%、生存期間中央値 14 カ月という良好な成績が得られており、進行非小細胞肺がんの維持療法としての有用性も報告されている。毒性としては落屑、白血球減少、アミラーゼ上昇、高ビリルビン血症と下痢が報告されている。放射線の効果増強を意図した薬剤としての RSR-13 は、未治療切除不能肺がん (II B, III A 期) を対象とした臨床試験で、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法後に、放射線治療 (総線量 64 Gy / 32 fractions) との併用が行われ、奏効率は 88.6% で、うち CR 9.1%、1 年、2 年生存率はそれぞれ 68%、43% と良好な結果も得られている。

その他、ワクチン療法としては、小細胞肺がんを対象に、ガングリオシドやガストリンに対するワクチン療法が試みられており、また、非小細胞肺がんに対する GVAX の第 II 相臨床試験では、III B / IV 期の非小細胞肺がんに対してワクチン単独療法で、奏効率 9%、1 年生存率 41% と有望な結果も報告されている。

肺がんに対する分子標的治療は大きな進歩を遂げつつあるが、最近の臨床試験の結果からは、必ずしも分子標的治療薬が万能薬ではなく、その有効性に限界も見られ、今後は臨床試験を通して他の分子標的治療薬や従来の治療法との併用療法を

評価すると共に、それぞれの症例のがん細胞にとって重要なシグナル伝達経路の解析をゲノミクス、プロテオミクスの技術を駆使して行い、個々の症例に、より有効な治療が施行される事が望まれている。

おわりに

化学療法の進歩により肺がん治療成績の向上がみられているが、まだ十分とは言えない。最近の分子生物学的手法を用いた肺がん解析の進歩により、肺がんの増殖、転移に関連した分子標的をターゲットにした治療薬、治療法の開発が進んでおり、今後の発展が期待される。

【文 献】

- 1) Takada, M., et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*, 15, 3054 - 3060, 2002.
- 2) Noda K et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346 : 85 - 91, 2002.
- 3) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 : 899 - 909, 1995.
- 4) Schiller JH, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346 : 92 - 98, 2002.
- 5) Yoshida K et al. Randomized phase II of three intrapleural therapy regimens in non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion: Japan clinical oncology group study (JCOG9515). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 : 339a, 2001 (Abstr)
- 6) 樋田豊明 分子標的治療. 癌の臨床, 49 : 1107 - 1117, 2003.
- 7) Fukuoka, M., et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21 : 2237 - 2246, 2003.
- 8) Lynch TJ, 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.

- 9) Paez JG, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304 : 1497 - 1500, 2004.
- 10) Kobayashi, et al. EGFR mutation and resistance of non - small cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med, 352 : 786 - 792, 2005.
- 11) 樋田豊明. 肺癌における COX - 2 発現と選択的阻害剤の臨床応用. 日本臨床 62 : 1357 - 1362, 2004.