



## 進行非小細胞肺癌の病態、予後の変遷

学習院大学経済学部 教授

代理発表者：国立がんセンター東病院病棟部 6B病棟医長

南部 鶴彦

久保田 馨

### 【スライド-1】

進行非小細胞肺癌の病態、予後の変遷に関して発表いたします。

### 【スライド-2】

まず、この研究の背景ですが、我が国では年間約100万人が死亡していますが、その3分の1、32万人が癌による死亡で、約20年間は死亡の第1位です。

肺癌の死亡は癌死亡の中の第1位であり、年間約6万人が死亡し、今後も増加が予測されています。欧米諸国でも同様に、肺癌が癌死亡の第1位です。世界的に大きな健康問題です。

肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分類されます。小細胞肺癌は約15%ですが、ほぼ全例が喫煙者です。非小細胞肺癌はまた、腺癌、扁平上皮癌、その他に分類されます。腺癌と扁平上皮癌が主な組織型です。この扁平上皮癌は、ほぼ全例が喫煙者で、腺癌の約75%が喫煙者です。

肺癌による症状で発見された場合は、多くが切除不能のⅢ期、Ⅳ期の進行癌です。切除不能のⅢ期、Ⅳ期の非小細胞肺癌の治療ですが、根治的な放射線の照射が可能な期例では、化学療法と放射線療法の併用療法が標準的な治療となっています。

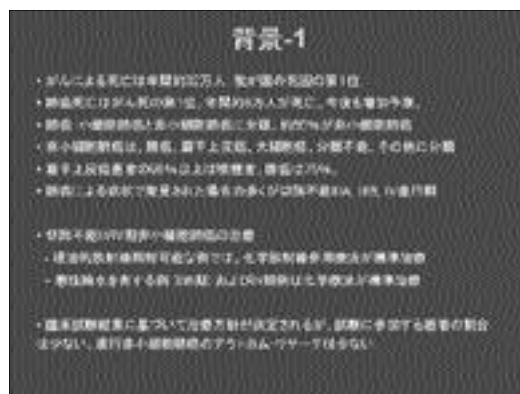
悪性胸水を有するⅢ期およびⅣ期例には、化学療法が標準治療となっています。

現在は、臨床試験の結果に基づいて、一般診療でも治療の方針が決定されますが、実際臨床試験に参加する患者の割合は非常に少なく、また進行非小細胞肺癌のアウトカムリサーチは非常に数少ないのが現状です。特に我が国では癌登録というシステムがなく、非小細胞肺癌のアウトカムに関するデータが非常に少ないのです。

### スライド-1



### スライド-2



【スライド-3】

これは20世紀の米国におけるタバコ消費量と肺癌死亡率をみたものですが、20世紀の初頭は紙巻きタバコの消費量が非常に少なかったのですが、20世紀前半の医学の教科書には「肺の腫瘍というのは極めて珍しい病気である」と記載されております。

その後、特に第1次世界大戦、第2次世界大戦で、タバコの消費量が非常に増えました。それから約30～40年遅れて肺癌の死亡率が増えてまいります。

米国においては、州ごとにタバコの規制は異なりますが、受動喫煙の害の防止も含めたタバコのコントロールが米国ではかなり早期に進みました。1人あたりのタバコの消費量が減少しますと、それから30～40年遅れて肺癌の死亡率が減少するという傾向にあります。

【スライド-4】

今回対象とした非小細胞肺癌の B、 期の治療の簡単な歴史的経緯を示します。1980年代から90年代の前半にかけては、世界中でシスプラチンを含む化学療法と緩和治療の比較試験が十数件行われました。その結果、シスプラチンを含む化学療法において、統計学的に有意な延命効果と症状の改善効果、QOLの改善が示されました。

1980年代から90年代にかけて、我が国においては、シスプラチン+ビンデシン、これにマイトマイシンCを加えたり加えなかったりという、第2世代といわれていますが、これが標準的な化学療法のレジメンでした。

私が所属しています国立がんセンター東病院は、これは柏市に存在する病院ですが、1992年7月に開院いたしました。

1994年にイリノテカンが承認されました。

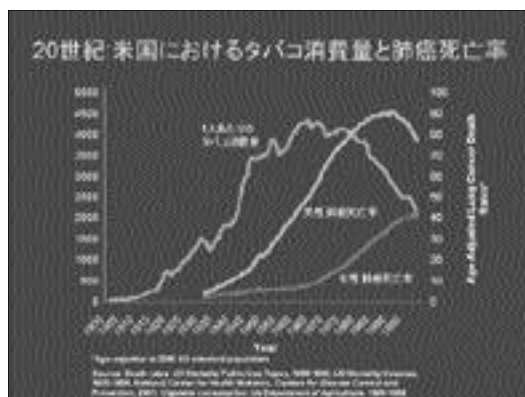
1997年にドセタキセルが発売されました。

1999年には、ビノレルビン、パクリタキセル、ゲムシタピンが承認発売されました。これらの5種類の薬剤が、肺癌治療における第3世代の抗がん剤と言われております。

2000年代から現在においては、シスプラチン・・・これはプラチナ製剤ですが、これと第3世代の抗がん剤を組み合わせた併用療法が、標準的な化学療法レジメンとなっています。

2002年7月にはゲフィチニブ（イレッサ<sup>TM</sup>）が世界に先駆けて承認されました。これは通常の抗がん剤に認められるような脱毛、白血球減少、嘔気・嘔吐等の副作用が

スライド-3



スライド-4



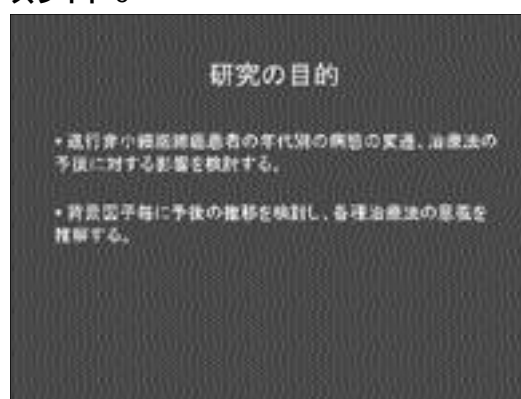
少なく、劇的に奏効する例があることから、発売前は夢の薬のようにメディアで騒がれました。しかし、発売後、間質性肺炎による死亡例が報告され、大きな社会問題となりました。日本人も含めた東洋人、それから非喫煙者、腺癌、女性で、有効率が高いことが示されています。

しかし、我が国では生存期間を指標としたイレッサ™有り・無しの比較試験は行われていませんので、イレッサ™が生存に寄与するかどうかは、日本人でははっきりしていません。

#### 【スライド-5】

今回の研究の目的ですが、進行非小細胞肺癌患者の年代別の病態の変遷、治療法の予後に対する影響を検討する、そして、背景因子ごとに予後の推移を検討して、各種治療法の意義を推察することです。

スライド-5



#### 【スライド-6】

方法は、国立がんセンター東病院呼吸器科肺癌データベースを用い、非切除、期非小細胞肺癌患者 2,134 例を抽出しました。

年代ごと、1992 年 7 月～1997 年 12 月 (A)、98 年 1 月～2001 年 12 月 (B)、2002 年 1 月～2004 年 6 月 (C) の 3 群に分け、各群の背景、治療法、背景因子別の予後の変化について検討しました。

検討した因子は年齢、性別、組織型、喫煙歴、病期、Performance status、治療法です。

スライド-6



#### 【スライド-7】

背景因子ですが、患者数は全体で 2,134 例、1992 年～1997 年が 768 例、次が 773 例、2002 年以降が 593 例です。

性別は、男性が約 75 % で、年代ごとにあまり大きな差はありません。年齢の中央値が 63 から 64 歳。非喫煙者の割合が 18 から 20 % でした。組織型別には、腺癌の割合が約 65 %、扁平上皮癌が約 25 % 程度です。

Performance status で 3 は、身の回りのことはある程度できますが、一日の半分

スライド-7

結果

患者数 (N=2134)

	A: 1992.7-1997.12	B: 1998.1-2001.12	C: 2002.1-2004.6
年齢 (歳)	768	773	593
性別 (n (%))	746 (97.1)	749 (97.0)	579 (97.6)
年齢中央値 (range)	63 (57-65)	63 (53-66)	64 (52-66)
がん歴 (n (%))	18	18	26
Performance status (n (%))			
0/10	1166 (11)	1475 (19)	2366 (4)
2/3	70	91	49
組織型 (n (%))			
腺癌	47	66	40
扁平上皮癌	26	24	21
未分化	2	1	1
病期 (n (%))			
IIIa	19	40	11
IIIb	33	33	33
IV	33	37	38

以上臥床している。PS4 が身の回りのことも出来なくて、ほぼ寝たきりということですが、この割合は、最近の方がやや減っています。

それから病期別には A 期が約 10 %、B 期が 33 ~ 35 %、C 期が 55 ~ 57 % で、背景因子別には大きな差はないことがわかりました。

#### 【スライド-8】

年代別の初回治療ですが、化学療法が行われた例は、最初は 47 %、次は 60 %、最近は 74 % で、年代ごとに増加しています。

それから、放射線治療単独はかなり減っています。症状緩和のみの例も明らかに減っています。それから、化学放射線療法が約 15 % 程度です。

#### 【スライド-9】

化学療法が行われた例は年代ごとにかなり増えています。

第 3 世代の抗がん剤を使用した例も、98 年以降はかなり増加しています。上皮成長因子阻害剤、イレッサ<sup>TM</sup> が投与された例は、2002 年以降は約 40 % でした。非喫煙者だけみますと 60 % 程度に投与されております。

#### 【スライド-10】

全生存期間は、年代ごとに明らかに改善していることがわかります。生存期間の中央値が A 群は 8 ヶ月でしたが、C 群は全体で 10 ヶ月、1 年生存率がそれぞれ A 群 31 %、B 群 36 %、C 群 44 % となっています。

#### 【スライド-11】

性別では、もともと女性の方が予後はいいのですが、A 群 10 ヶ月から C 群 15 ヶ

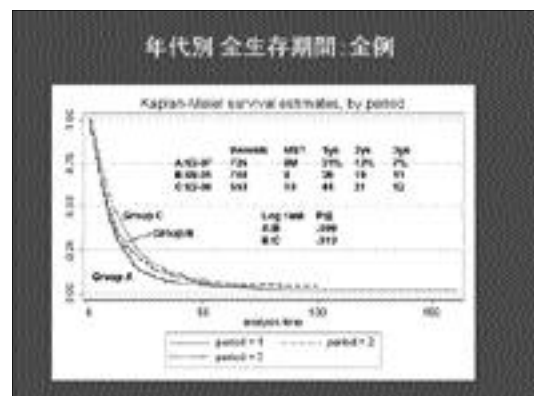
#### スライド-8

	A: 1982-1997	B: 1998-2001	C: 2002-2004
患者数	766	770	693
化学療法 (%)	47	60	74
化学療法以外の治療 (%)	5	3.4	6.7
化学療法単独 (%)	12	14	16
放射線治療単独 (%)	63	9	2
化学療法併用 (%)	29	16	8

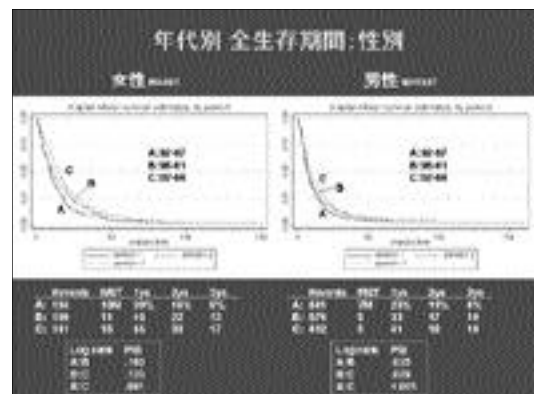
#### スライド-9

	A: 1982-1997	B: 1998-2001	C: 2002-2004
患者数	766	770	693
化学療法併用 (%)	677 (89)	578 (75)	539 (78)
化学療法単独 (%)	117 (15)	462 (60)	516 (74)
放射線治療単独 (%)	5 (0.6)	43 (5.6)	19 (2.7)
化学療法併用放射線療法 (%)	3 (0.4)	67 (8.7)	218 (31)

#### スライド-10



#### スライド-11



月、男性の場合はA群7ヶ月からC群9ヶ月と年代毎に改善しています。

# 【スライド-12】

喫煙歴別には、特にC群で非喫煙者の改善が著しいことがわかります。喫煙者は年代ごとに徐々に改善されています。

# 【スライド-13】

組織型別には、腺癌において、特にC群で生存期間がかなり改善しています。扁平上皮癌では、年代毎の改善は殆どみられないことがわかります。

# 【スライド-14】

COXの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行いますと、交差項として女性かつ非喫煙者を共変量として用いますと、リスクが約77%になり、全体のリスクからみまると、約13%下がっていることがわかります。これはイレッサ™による効果であると推察されます。

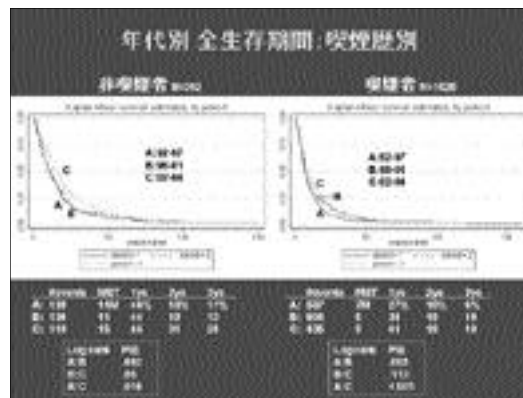
# 【スライド-15】

まとめますと、進行非小細胞肺癌の背景因子は先ほど話したとおりです。

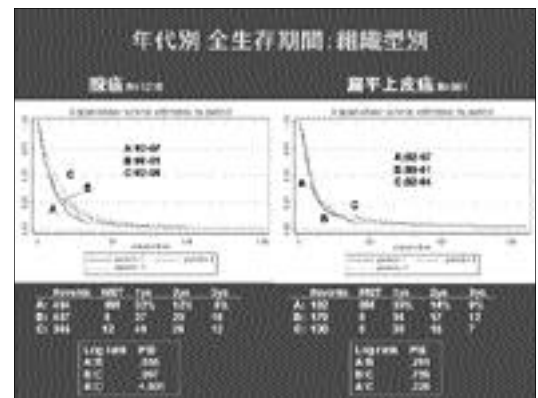
年代ごとに予後の改善を認めました。

特に非喫煙者、女性、腺癌での改善が著しいことが分りました。

スライド-12



スライド-13



スライド-14

COX比例ハザードモデルを用いた多変量解析結果  
1992-1997 vs 2001-2004

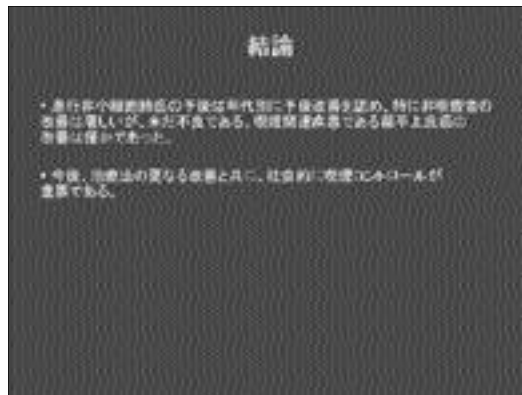
因子	Odds	P-value
Performance status		
1	1.565	<.001
2	3.471	<.001
3	8.155	<.001
4	4.455	<.001
喫煙歴		
< 10年	0.944	0.176
性別	0.940	0.304
年齢	1.009	0.001
年代: 2001-2004	0.897	0.004
女性かつ非喫煙者 (交互項)	0.779	0.003

スライド-15

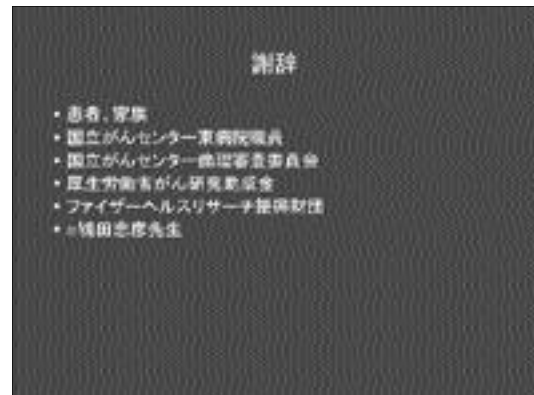
まとめ

- 進行非小細胞肺癌の背景因子は、年代中央値53-64歳、男性70%、非喫煙者の割合25%、肺がん55%、扁平上皮癌25%、IV期5%で年代別に大きな変化は認めなかった。
- 年代別に化学療法施行割合、第3世代抗がん剤割合が増加していた。2002年以降は約4割以上が第3世代抗がん剤(イレッサ)が投与されていた。
- 1992-1997、1998-2000、2001-2004の3期間で全例の予後は年代別に改善していた。
- 背景因子別には、女性、非喫煙者、腺癌での改善が著しく、喫煙者では扁平上皮癌(イレッサ)治療割合で顕著な改善は認めなかった。扁平上皮癌では年代による予後改善が認められていない。
- 化学療法は年代で予後改善に寄与しと推察される。特に非喫煙者の予後改善に関しては、扁平上皮癌(イレッサ)の投与が強く推察される。

スライド-16



スライド-17



化学療法の進歩が予後改善に寄与したと推察されます。特に、非喫煙者の予後改善に関しては、イレッサ™の意義が強く推察されます。

【スライド-16】

結論ですが、進行非小細胞肺癌の予後は年代別に改善を認めています。特に非喫煙者の改善は著しいのですが、未だ予後不良な疾患です。

喫煙関連疾患である扁平上皮癌の改善は極めて僅かでした。

今後も、さらに効果的な薬剤の開発を含めた治療法の更なる改善が重要ですが、最も重要なことは、社会的な喫煙のコントロールです。

【スライド-17】

今回の検討に関し、患者、家族、患者家族のケアにあたった国立がんセンター東病院の職員、また、この研究を審査いただいた倫理審査委員会、がん研究助成金、ファイザーヘルスリサーチ振興財団、それからこの研究をサポートしていただきました故鶴田忠彦先生にお礼申し上げます。

どうも有り難うございました。