

第4版

# 肺癌診療 Q&A

一つ上を行く診療の実践

日本医科大学学長 弦間昭彦【編集】

中外医学社

# 第4版 刊行に際して

「肺癌診療 Q & A 一つ上を行く診療の実際」第1版が刊行されて12年が過ぎました。多くの皆様のご好評をいただき、大規模な改訂を行った第2版、第3版を刊行しましたが、変わらぬご評価を頂き、この度、第4版を出版することとなりました。

**刊行目的 1 「肺癌取扱い規約」改訂と「肺癌診療ガイドライン」改訂から生まれる疑問に答える**

**刊行目的 2 新概念や新技術、エビデンスの少ない診療ポイントなどに対する気鋭の医師たちの「個人的見解」を紹介する**

というユニークなコンセプトで、ガイドラインなどには記載できない、しかし、臨床現場に真に参考になる知見を得ていただくことを本書の特徴とさせていただき版を重ねてきました。この方針を維持し、下記のような新しい項目変更とともに、著者の変更を含め、各項に関する最新の知見をしっかりと加えていただく編集をさせていただきました。

本書では、

- 『分子診断』では、項目を大幅に拡充し、日本肺癌学会バイオマーカー委員で、手引きなどの中心メンバーを務めた気鋭の先生方に執筆をお願いしました。
- 『肺癌検診のガイドラインの改定』における改定点
- 『AI 画像診断』の進歩の状況
- 『肺癌腫瘍マーカー』『中皮腫腫瘍マーカー』の新たな動き
- 『周術期化学療法』の新たな展開
- 『区域切除』の適応
- 『取扱規約手術記載』の変更点
- 『ロボット支援手術』
- 『パンデミック状況下の治療』
- 『化学放射線併用療法後の免疫チェックポイント阻害薬投与を想定した照射プラン』の注意点
- 『肺癌診療ガイドライン』の今後予想される変更点
- 『オシメルチニブ耐性腫瘍』の治療
- 『高齢者薬物療法』の展開
- 『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン』の変更点
- 『新薬の薬剤性肺障害』

など、最近話題となっている内容にフォーカスを当て、その進歩している部分に多く生まれる疑問に対し、気鋭の皆様へ、エビデンスを超えた説明をいただきました。また、我々が迷う「答えにくい」Question をぶつけさせていただきましたが、素晴らしいご解答が集まりました。最近の急速な肺癌診

療の進歩から生まれる「迷い点」を深く考察する一冊になったと確信しております。  
執筆者の方々には、その内容の深さに、ただ、感謝するばかりであります。

最後に繰り返しになりますが、今回の出版に際しまして、執筆者の皆様には最新の情報や豊富な経験を織り込んで執筆頂きました。この場を借りて、御礼申し上げます。

幅広い皆様にご活用いただき、皆様の「一つ上を行く診療の実践」のお役に立てることを願います。

2023年10月

日本医科大学 学長 弦間 昭彦

## 新分類では、上皮内腺癌および肺炎様の腺癌は、どのように分類されますか？

### 1 細気管支肺胞上皮癌から上皮内腺癌へ

癌細胞が肺胞を裏打ちしながら這うように広がる癌は、以前は細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma: BAC) とよばれていた。当初は肺胞を這う成分が目立つ癌がこのようによばれ、浸潤部分があるかどうかは顧慮されなかった。そのため、1980年代までは、「歯肉転移をきたした細気管支肺胞上皮癌の1例」が発表されることもあった。その後 BAC は、浸潤部分がなく、肺胞を這う成分のみからなる腺癌を指すものとされたが、「転移をきたした細気管支肺胞上皮癌」という表現に矛盾を感じない論者が多かったため、2015年のWHO分類では、上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ: AIS) という名称に変更となった。現行の2021年分類でも、AISが使われている。古い文献を読む場合、名称の変更に留意する必要がある。なお、in situ という用語は、一般に基底膜を破っていない、という意味で使うことがほとんどであるが、一部（特に消化管）では、粘膜内に限局している、という意味で使うこともあるので注意が必要である。

肺の AIS とは、癌細胞が肺胞を裏打ちするように増殖する非浸潤性の腺癌で、このような増殖の仕方を lepidic な（置換性の）増殖とよんでいる。Lepidic とは鱗状というのが原義で、鱗のように1層に付着していることからこの語が選ばれたのであろう。AIS は、名前の通り in situ で基底膜を破っていないから転移がないことはもちろん、脈管侵襲、胸膜・小葉間・気管支周囲などへの間質浸潤、および腫瘍内部での線維芽細胞の増生を伴う明瞭な癒痕形成（≒浸潤）などが条件となる。従来は、少くらい浸潤部分があっても、大部分が lepidic であれば BAC と診断されることもあったので、上記のような「歯肉転移例」も生じたのであろうが、現在では、厳密に浸潤のないものを AIS とよぶことになっている。

### 2 上皮内腺癌の判定基準

肺の AIS を診断する場合、基底膜を破っているかどうかよりは、lepidic な増殖をしているかどうかという事実が重要である。というのは、肺胞上皮細胞の基底膜は、胞隔の毛細血管の基底膜と融合しており、がんの浸潤のメルクマールとしての「基底膜を破っているか否か」という所見は、AIS の判定基準として現実的ではないからである。そこで、上皮内癌の定義として、lepidic な広がりが重要となるのである。このようながんは、肺に特有なものであり、他の臓器の AIS とは異なっている。その意味で、bronchioloalveolar という用語は適切であったが、廃止となったのは残念である。非浸潤癌であるということが周知された時点で、bronchioloalveolar carcinoma という用語を再び使うのも一案であると、筆者は考える。

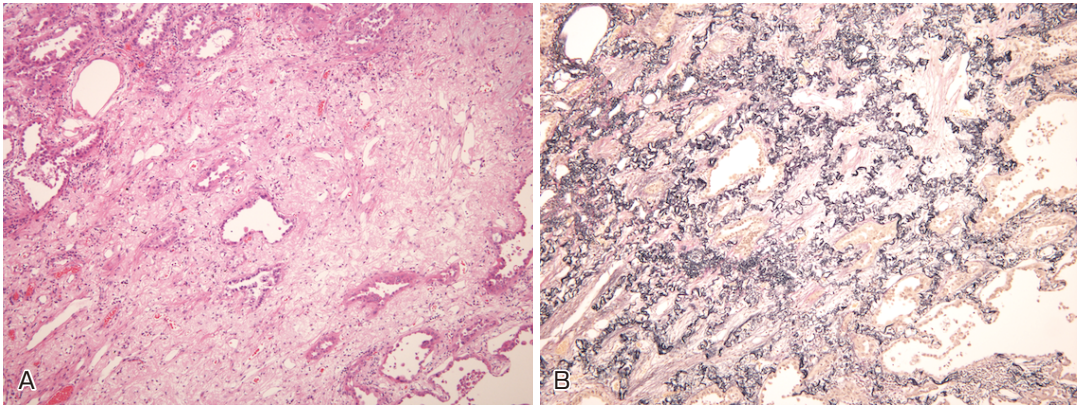


図1 硬化型上皮内腺癌（sclerosing AIS）の組織像（元の対物倍率×10）

- A: HE 像: 一見、癒痕に見えるが、増生している線維は疎であり、肺胞が破壊された結果としての癒痕ではない。  
 B: 弾性線維染色（EVG）での像。肺胞の網目様の構造が保たれている。

### 3 硬化型上皮内腺癌

上皮内腺癌には、胞隔の線維性肥厚がかなり進んで、切れ方によっては肺胞が疎な線維性組織に埋まって見えるものがある。このような早期の腺癌のパターンは、野口 type B として記載された<sup>1)</sup>。病理診断名としては、sclerosing bronchioloalveolar carcinoma（硬化型細気管支肺胞上皮癌）とよばれた<sup>2)</sup>。現在なら、sclerosing adenocarcinoma in situ（硬化型上皮内腺癌）とよぶところである。HE 像では、癒痕のように見えるが、線維化は疎な線維からなっており、EVG 染色で見ると肺胞の構造は保たれ、膠原線維は出現しておらず肺胞が破壊された場合の明瞭な癒痕とは異なっている（図1）。

### 4 粘液型上皮内腺癌

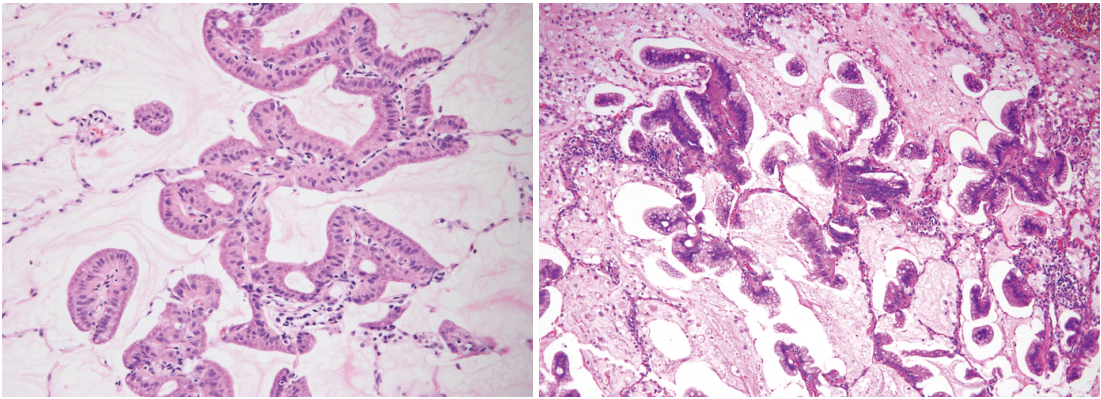
肺の AIS は、粘液型と非粘液型（およびその混合型）に分けられる。AIS の定義、詳しい解説は他項を参考にさせていただきとし、本項では AIS の粘液型について、肺炎様の腺癌との関連について記載する。

粘液型 AIS は、肺の AIS 中の 7% しかない比較的稀な腫瘍で<sup>3)</sup>、肺胞を這うように増殖する goblet（杯）細胞ないし円柱細胞からなり、粘液が肺胞内を充填するように産生され、粘液結節（粘液プール）を形成している。粘液結節の形成は必須ではなく、腫瘍細胞の細胞質内に粘液を認めればよい。粘液結節内を房状の腫瘍細胞塊が一点で肺胞に付着しつつ散在することもある（図2）。腫瘍の大きさは、他の粘液癌でもそうであるが、粘液の方が腫瘍細胞より広く分布している場合には、腫瘍細胞の広がり範囲ではなく、粘液の広がりとするのが一般的である。これは、断端に腫瘍細胞が見られなくとも、粘液が残っていれば粘液癌は再発する、という事実に基づく。一つの肺に多発性に粘液結節が形成されることがあり、経気道性の転移であると信じられている。

### 5 肺炎様の腺癌と粘液型上皮内腺癌

以前は、肺炎様に広がった腺癌を、粘液型 BAC と呼称していた。しかし、よく調べてみると、肺炎様に広がった腺癌のほとんどすべてで一部に浸潤部分があることが判明し、粘液型 AIS とはよばなくなった。そこで、2015 年の WHO 分類から、以前の粘液型 BAC は、浸潤性粘液性腺癌（invasive mucin-





**図2** 粘液型上皮内腺癌（粘液型 AIS）の組織像（左）および浸潤性粘液性腺癌（invasive mucinous adenocarcinoma, IMA; 以前の粘液性 BAC）の lepidic な広がりを示す部分の像（右）

左の図では、非粘液型の AIS と同様に、軽度の胞隔の肥厚と肺胞を裏打ちする形での癌細胞の置換性増殖が特徴的である。右の IMA の辺縁部における置換性増殖の部分では、非連続性に房状の癌細胞塊が粘液結節内を広がっているが、粘液型 AIS および IMA の辺縁部における特徴的なパターンである。

nous adenocarcinoma: IMA) として、浸潤癌の一部に入れることになった。この名称は、一般的な浸潤を有する粘液癌として提唱されたが、現実の運用面では、肺炎様の腺癌の別名のように使われてきた。肺炎様の腺癌は、図2の右の写真のような、肺胞内をスキップするように広がっていくという特徴をもつ、独特のがんであり、通常の構造の粘液癌が浸潤した場合と区別されるべきである。

そこで、2021年のWHO分類では、通常の腺癌（lepidic, papillary, acinar, micropapillary, solid）の方に“non-mucinous”をつけ invasive non-mucinous adenocarcinoma（浸潤性非粘液性腺癌）とよんで粘液癌と区別することとし、粘液産生を示す腺癌はすべて IMA の方に入れるようにした。しかし、浸潤性の粘液癌には肺炎様の腺癌以外にも、種々の癌が含まれるのに、WHO2021版の IMA の項の記載を見ると、主として従来肺炎様の腺癌の内容となっている。すなわち、肉眼写真（WHO2021の Fig. 1.61, 1.62）は肺炎様の腺癌のものであり、NRG 遺伝子の融合は肺炎様の腺癌の特徴である。このことは、粘液癌の分類が未だ完成していないことを示している。粘液癌には、ALK 肺癌のように、terminal respiratory unit (TRU) 型の癌もあり、肺炎様の腺癌も含めた総合的な解析が望まれる。

我々は、WHO2021分類を使うに際し、肺炎様の腺癌は、現行の IMA の一部であるものの、他の臓器にも見られる通常の腺癌ではなく、肺に特有な構造を示す一型であることを忘れるべきではない。

#### ■ 文献

- 1) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995; 75: 2844-52.
- 2) Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of Tumor pathology, 3rd series, Fascicle 13, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1995, p.1-554. (特に, p.206-の nonmucinous bronchioloalveolar carcinoma の稿)
- 3) Sato S, Motoi N, Hiramatsu M, et al. Pulmonary adenocarcinoma in situ: analyses of a large series with reference to smoking, driver mutations, and receptor tyrosine kinase pathway activation. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39: 912-21. (石川雄一 二宮浩範)

## 呼吸機能不良例に対する手術について工夫はありますか？

肺機能の基本的指標である肺気量を基準に外科治療の対象を並べると図1のようになる。

肺癌に対する肺切除の適応となる症例で呼吸機能不良例としては COPD 合併肺癌例と間質性肺炎合併肺癌があげられる。後者については別項で述べられるので、本稿では COPD 合併肺癌例について述べる。COPD 合併肺癌症例の手術における工夫として、手術適応症例の選択と周術期の合併症と管理について述べる。

### 1 手術適応症例選択における工夫

ACCPのガイドラインでは肺癌の術前機能評価として、全例でFEV<sub>1</sub>とDLcoを測定し術後の予測値を算定する。いずれかが基準値の60%以下であれば階段昇り試験やシャトルウォーク試験などの簡易運動負荷試験を行う、30%以下であればさらに心肺運動負荷試験(CPET)により最大酸素摂取量(VO<sub>2</sub>max)を測定して手術のリスクと適否を決めるとされている<sup>1)</sup>。この精密な検査の流れの主な対象がCOPD合併症例である。

%FEV<sub>1</sub>が30~40%未満であれば、術後に気管支鏡による気道の浄化を必要とする無気肺や肺炎のリスクが増す<sup>2)</sup>とされているので、手術適応の可否の入り口である%FEV<sub>1</sub>は重要な意味がある。GOLD IV(%FEV<sub>1</sub><30%)合併例は肺の破壊も高度の症例なので肺葉切除適応にはほぼなりえないが、GOLD IIに近いIII(30%≤%FEV<sub>1</sub><50%)からGOLD II(50%≤%FEV<sub>1</sub><80%)を合併例では手術適応の可能性はある。もし、初診時にスパイロメトリーでCOPD II以上と診断されるものの無治

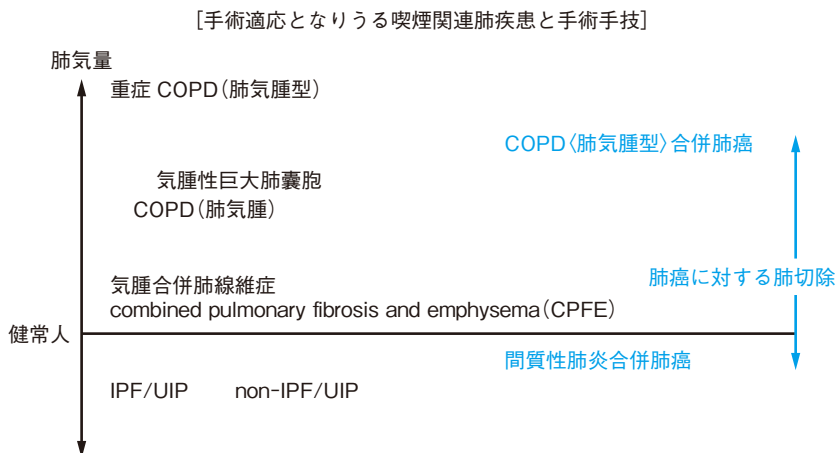


図1 肺気量を基準にした場合の肺切除対象例の位置

間質性肺炎合併症例の範囲がCOPD症例に比して狭いことに注意。

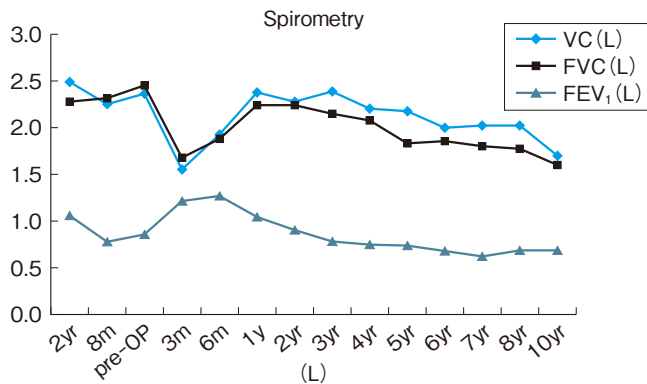
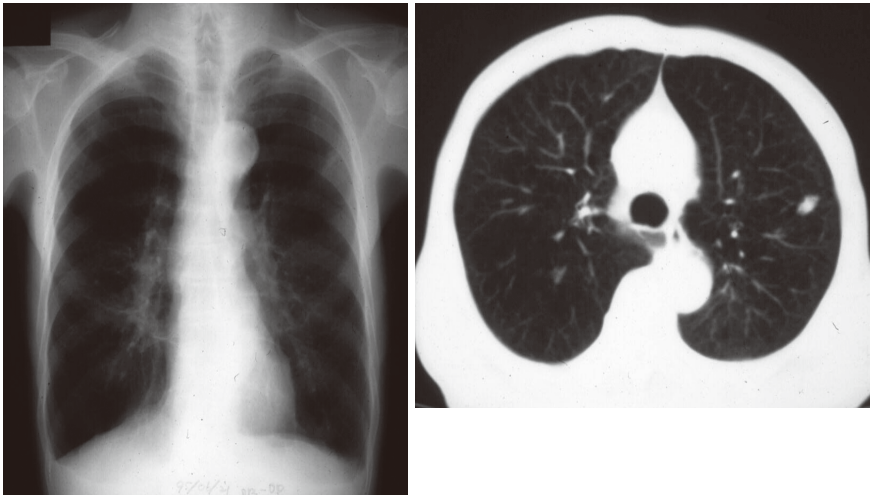


図 2a 手術適応例: 75 歳, 男性, COPD

1995 年, 平地ならマイペースで 20 分ほど歩行できるが坂道は息切れする COPD 例の左上葉に扁平上皮癌が出現した。肺は過膨張で, 両側上葉に気腫が認められた。FEV<sub>1</sub> は 0.86 L (46%) で, 左上葉切除後に予測される ppo%FEV<sub>1</sub> は 35% と低値であった。%DLco = 89% (Burrows の予測式) であり術後予測の %DLco は 68% であったが,  $\dot{V}O_2\max = 17$  mL/min/kg と良好に保たれていた。

術後に気道合併症が起こるリスクが高いが, 酸素摂取能は保たれていることから, 手術適応となった。左上下葉は分葉不全で肺門に炎症性リンパ節があり左肺動脈形成による左上葉切除となった。

術後は喀痰咯出不全による左下葉無気肺となり, 肺高血圧, 低酸素血症, 発作性心房性頻拍が発症したが, 気管支鏡による喀痰吸引+バグマスクによる換気補助にて改善し, 退院できた。

その後のスパイロメトリーは術後に FEV<sub>1</sub> が増加する LVRS 効果を示した。

### 3 手術中の注意

#### a) 低侵襲の術式と除痛

胸腔鏡補助下肺切除 (VATS) はかつての標準開胸術に比べて胸壁への侵襲が少なく術後在院日数の短縮と術後合併症が低減されるのでこれを選択する。なお, 肋間神経ブロック, 硬膜外カテーテルや胸膜外カテーテルにより除痛をはかる。