

# 白鳥

第180号

全国低肺機能者グループ  
東北白鳥会

〒980-0022  
仙台市青葉区五橋2-12-2  
仙台市福祉プラザ8F

## 医療情報誌



表紙の写真は藤村重文先生の作品です

東北白鳥会は、左記の項目の実施を切に要望します。

- ・内部障害者等級の見直しと福祉制度の向上
- ・肺移植の助成と医療費の保険適用
- ・保健所の呼吸器教室を制度化し全国実施
- ・訪問診療、看護、介護の充実とリハビリ指導
- ・呼吸療法士資格の設置と知識の普及
- ・禁煙普及・公共機関等の無煙化
- ・呼吸器科医師の増員と熟練医師の再任制
- ・通院サポート制度の確立
- ・低肺ホームの設置
- ・バルスオキシメーターの貸与
- ・呼吸不全者の三級医療費助成

地域の皆様のご理解とご支援により、一日も早い施策の実現を懇望致します。

### 目次

肺がん治療のいま..... 貫和敏博先生	1
肺がん市民公開講座 今もっとも増えている	
肺がんのお話..... 貫和敏博先生	6
NHKテレビ放送 松平さんCOPD克服	21
日野原重明先生のお話 生き生き生活十ヶ条	22
呼吸器リハビリテーション料が新設されます	25
新しい介護保険.....	28
在宅療養者の現在の災害についての	
知識・準備の状況や本人の不安の現状	
睡眠時無呼吸症候群 診療報酬改定	30
睡眠時無呼吸症候群 治療体験者の声	34
白鳥会の会報は素晴らしい	39
編集後記.....	41

会報「白鳥」は、赤い羽根共同募金の配分を受けて作成したものです。

## — 肺がん治療のいま —

東北大学加齢医学研究所

内科学最先端治療

呼吸器腫瘍研究分野

教授 貫和 敏博 先生

## ▷現在の研究テーマは？

難治性の呼吸器疾患全般です。私たちは臨床系研究分野で、肺がんや肺線維症など重い病気が多く、病棟で患者さんと向き合うことが、一日の大半を占めています。東北大学病院で私たちが担当しているのは遺伝子・呼吸器内科約三七床で、外来もほぼ毎日受け持ちます。

難治がん治療は、患者さんにとって吐き気やだるさを伴う非常につらい治療です。患者さんひとりひとりの症状や病気の段階に合わせた治療方法、使用する薬剤などを判断し、効果を出すことが大事な臨床現場の仕事です。また、積極的に患者さんが治療に専念してもらええる環境を作ることも大事な仕事です。

## ▷その研究はどのような疾患に関係しますか？

肺がん、肺線維症（間質性肺炎）、薬剤耐性の呼吸器感染

症など。症例としては少ないですが、現在問題の胸膜中皮腫も治療しています。

## ▷日々の研究は、

どのように進められていますか？

私どもは三つのグループで研究展開しています。一つは肺がんが対象の「がんグループ」、二つめは肺線維症を中心とする「炎症グループ」（ちなみに厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患研究班の班長も努めています）、三つめは「呼吸器感染症グループ」です。

私は赴任して二二年になりますが、この一〇年間は分子生物学、ゲノム研究が非常な展開をしました。一〇年前全ゲノムの解読は二〇三〇年頃と予想されていたのに、技術進歩で二一世紀に入るとヒトの全ゲノム解析は終了しました。現在それから派生するRNAやプロテオームへ研究が展開し、他方で臨床への応用が急速に進んでいます。

肺がんはこの一〇年間、新規抗がん剤が多数市販されました。これは細胞毒性製剤（がん細胞を殺すための抗ガン剤）です。しかし、これらを色々組み合わせても、治療成績に差がなく、また僅かしか治療成績が向上しないことが明らかになりました。

私が赴任した時、新技術として遺伝子導入をがん治療に応用しようと考えたのも、こうした従来の治療の行き詰まりを認識していたからです。アデノウイルスによるP53がん抑制遺伝子の遺伝子治療は、二人の患者様に臨床試験を実施し

ました。

この遺伝子導入という技術は、従来研究の困難であった「がん免疫」や「がん組織形成」という方向から治療法を開発できる可能性もあります。私たちはこの分野に大きな精力を注入し、成果を上げてきました。私たちは呼吸器内科医として「肺がん」ばかり診る腫瘍専門医ではなく、慢性炎症である肺線維症も診ています。これは強みでもあるのです。ですからいち早く抗ガン剤の肺への副作用を世界に報告できました。がん組織はがん細胞だけでできる訳ではありません。免疫細胞や血管の細胞が関与する炎症の場でもあるのです。言い換えれば「がん」と「炎症」は表と裏、背中合わせの世界なのです。この認識が我々の研究の大きな特徴です。

同時にこうした学問の急速な展開を理解できる臨床医を育てなければなりません。このためには、日常業務の症例検討会はみちろんのこと、研究所では月曜、火曜、水曜は朝七時三〇分から一時間、また昼休みは三〇分毎日、全員が医局に集まって、基礎のトップ・ジャーナルの勉強会も続けています。

▷どんな発見がありましたか？

臨床面では、前述のように期待の分子標的薬で肺に副作用がであることを報告しました。基礎研究面では、炎症を抑える遺伝子のノックアウトマウスで肺がん発生が抑制されることや、遺伝子治療のいくつかは特許申請をしています。

しかし「肺がん治療のいま」という点では、二〇〇四年四

月末に米国の研究所から報告された、肺腺がんに高頻度に見られる特徴的変異の話をする必要があります。これはがん研究者の目から鱗が落ちるような、今後に大きな影響を持つ発見です。

その前に分子標的薬のお話をします。先に述べた細胞毒性製剤は副作用が大きく、効果は頭打ちであるので、分子生物学で明らかになったがん細胞の性質に、直接作用する薬剤開発が進められました。がんの特徴的分子を標的とするので、「分子標的薬」と呼ばれます。

肺がんは「固形がん」に分類され、胃がんや大腸がんなど消化器がん同様薬の効果が弱い。しかしこれらのは、上皮増殖因子(EGF)という物質が、その生存や増殖に重要で、その受容体(EGFR)が多い。このEGF受容体にEGFが付くと、受容体の一部であるリン酸化酵素によりシグナルが核に伝えられ、がんの性質が強くなる。だから受容体リン酸化酵素阻害剤を開発すれば、がん治療になるのではないかと開発されたのがゲフィチニブ(市販名イレッサ)です。ところが予想に反して、効果がみられるのは肺がん、しかもほとんどが肺腺がんのみであるという臨床試験の結果でした。

この不思議な結果の解析に日本の研究者は、マイクローアレ技術で挑んだのですが、EGFRリン酸化酵素遺伝子の変異を予想して証明したのが米国研究者です。これは以下のような点で従来のがん研究に対してパラダイム・シフトであります。肺腺がん組織には、日本人も米国人も同じ変異が高頻度みられます。この変異のためシグナルが強く流れて、肺が

んは不死化しています。この変異受容体にイレッサは強く結合するので、変異ある肺腺がんこそ本当の標的 です。日本人、韓国人、台湾人などオリエンタルでは肺腺がんの約半分が、この変異を持っていきます（日本人では現在約一五〇〇〇人）。いいかえれば、理由は不明だが、肺がんの特徴ある変異には人種差（白人では約一〇％）があるという事になります。

確かに、倫理委員会の承諾を得て前もって調べ、その陽性の患者にイレッサを服用してもらおうと七〇〜八〇％が効果を示します。まさに夢の個別化医療が実現するのです。私は学生さん達には自分の現役中にこんな医者 の夢が実現するなど考えもしなかったと話しています。また同時に、病態の本当の姿が明らかにならないと、効果的治療は開発できないことをつくづく実感しています。

### ▷研究室の今後は？

主要な研究対象は肺がんと肺腺維症であることは変わりません。肺がんではお話ししたEGF受容体の変異とそれを標的とした治療を実地臨床で確立します。これには二つ問題点があります。一つは最初に効くのだが、途中から効かなくなる耐性の問題です。もう一つは副作用としての肺障害の克服です。後者は他薬剤でも問題となり、しかも日本人に多いことが指摘されています。これもゲノムの視点から解明すべき問題です。

最近肺にも細気管支領域に幹細胞（stem cell）が存在することが報告されました。肺がんは幹細胞が、がん

化したものとの考えもあるのです。今後の大きな研究展開が予想されます。今回肺腺がんではシグナル過剰が、がんの原因であり、その遮断によりがん細胞が死ぬことが明らかになりました。従来肺がん診断には、病理組織診断が必要でしたが、今回はそれに加えて、遺伝子変異の診断も必要になってきました。さらにはがん細胞内のシグナル経路（プロテオーム）診断が、臨床の現場にも要求される時代が来ると考えています。

### ▷臨床研究部門ということ、

苦勞したことはありませんか？

大きな問題として、人手が足りないということ です。医員や助手が病棟を診ています。これは初期研修義務化、後期研修で社会問題化しつつあります。日常要求の病棟に多くの人材が割かれ、しかも重症患者をケアすると、研究所の医局に戻って、夜や週末に研究といっても、よほどでないといけない状況があります。独立法人化を契機に、早く米国のようにclinical educatorが病棟、

PHYSICIAN SCIENTISTが研究と分業することが、ことに旧国立大学の内科系研究分野で必要です。また、競争的研究費獲得も大学教官の任務です。私の留学時代の同僚は、獲得した研究費の一部は大学に納めますが、臨床義務は年間三ヶ月で、九ヶ月は研究に専念しています。これに対抗する日本の大学の臨床系研究者は非常な努力をしているのです。

## ▷最後に一言

臨床は「現場（病気の表現型；症状、家族歴、職歴等の情報）」を知っている強みがあるという点です。つい最近も共同で、原因不明の病気の遺伝子がたった三家系を調査することにより同定できました。前述の目から鱗のECFR遺伝子変異と個別化医療といい、臨床医が基礎と臨床を連携できる時代が到来しようとしています。臨床医は患者と病気の「現場」にいます。ここにこそ治療法という解答のヒントがあるのです。この「現場」の重要性和「感性」が要求されるのが二一世紀のポストゲノム時代の医学・医療です。

## 〔用語解説〕

## ○肺がんの分野；

肺がんは大きく二つに分類されています。小細胞肺がんとは非小細胞肺がんです。小細胞肺がんとは、神経内分泌細胞由来のがんです。非小細胞肺がん（肺腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん）とはそれ以外のもので、由来もはっきりしていません。また、喫煙が発がんに関与するものは、小細胞肺がんと扁平上皮がんです。肺腺がんは全肺がんの半数近くで、たばこを吸わない人にも発生します。女性の肺がんは、ほとんど肺腺がんです。イレッサが効くのは、この肺がん患者の半分です。

## ○肺がんの進行；

肺がんは原発部にとどまらず、隣接部分への直接浸潤、リンパ系の經由、あるいは血管から血管を介して、よく脳などへ遠隔転移するので、全身病といってもいい病気です。そこで肺がんの拡がりの度合いをⅠ期～Ⅳ期に分類して、治療法選択の検討をします。肺がんが比較的限局している、Ⅰ～Ⅱa期までは外科切除が選ばれます。b遠隔転移のⅣ期は、内科的治療（主として化学療法）が選択されます。

## ○肺がんの診断；

肺がんは胸部X線写真の異常陰影として疑われ、専門医が細胞や組織の一部を生検して肺がんと確定診断します。肺の気管支はだんだん細くなるので、気管支鏡を使っても、太い気管支の一部までしか観察できません。

胃袋が全部観察できる胃カメラとは違います。現在はCT写真で原発巣やリンパ節腫大を調べ、PET/CTで遠隔転移も診断できます。それでも三分の二の患者は、見つかった時点で進行がんの状態です。

## ○肺線維症；

肺線維症とは、慢性型の間質性肺炎を指します。間質性肺炎は、肺胞と肺胞のあいだの間質に発生する炎症で、それにより肺が線維化して硬くなり、ガス交換という本来の肺の機能を失ってしまいます。

間質性肺炎の原因は判っておらず、国の難病に指定されている、進行性の呼吸器疾患です。

○アスベスト曝露と胸膜中皮腫；

石綿（アスベスト）とは天然の蛇紋岩系および角せん石系の線維状鉱物を指します。耐熱、耐腐食、耐磨耗性が高く、安価であるので、一般的な建材や工業製品に利用されています。アスベスト粉塵を吸入すると、肺に突き刺さり、胸膜を刺激して炎症を繰り返すので、数十年後胸膜の腫瘍を発生します。これが胸膜中皮腫です。

肺や心臓など胸腔内臓器は胸膜・心臓と呼ぶ膜で覆われています。この膜の上を覆っている細胞が中皮で、そこに発生する腫瘍を中皮腫と呼びます。肺がん患者の約五〇分の一程度です。今回は工場従業員のみでなく、周辺住民に発生した環境汚染が明らかになり、国も広く救済政策をとるようになります。新薬は審査中ですが、肺がん同様難治です。

○イレッサ：

肺がん治療で開発された最新の薬。上皮増殖因子（EGF）受容体にあるリン酸化酵素を阻害します。EGF受容体が関連するがんは色々ありますが、実際にイレッサの効果が見られるのは肺がん、肺がんの中でも特に肺腺がんだけに大きな効果があります。

なぜ肺腺がんの効果があるのかの理由が、EGF受容体変異が関連することが、最近の研究でわかってきています。変異ある人に効く、個別化医療の道が開けようとしています。

○EGF：

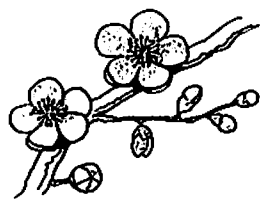
細胞が、外部からの刺激を細胞内に取り込むために、細胞

膜上に持っているタンパク質を、受容体といいます。EGFはそんな受容体に作用する因子の一つで、細胞増殖に係わっていることから、上皮増殖因子と呼ばれています。

このEGF受容体に変異が生じたとき、細胞内のシグナル伝達の偏りで細胞は不死化となり、それが細胞のがん化につながっていると考えられています。肺腺がんではEGF受容体に特徴ある変異が生じています。肺腺がんはほぼ五〇％にこのEGF受容体変異が起こっています。

○細胞死と不死化：

さいぼうには自分から死ぬプログラム（アポトーシス）があることが二〇世紀後半明らかになりました。遺伝子を研究すると、アポトーシスに関連する遺伝子と、これを防ぐ多くの遺伝子が存在することが明らかになりました。細胞ががん化する第一歩は増殖能力を得ることではなく、死なくなる（不死化）能力を獲得することだとの考えがあります。死なないうちに、多くの悪性遺伝子変化を手に入れ、がん化するのです。EGF受容体変異は、不死化の獲得と考えられています。



ウメ