



## 肺がん W' Waves の目指すところ —医療費抑制と個別治療への挑戦—

加藤 治文<sup>1)</sup>、西村 俊秀<sup>2)</sup>

1) 新座志木中央総合病院 名誉院長、国際医療福祉大学大学院 教授、東京医科大学 名誉教授

2) 株式会社メディカルプロテオスコープ

医療崩壊が進む中、このたびの保険点数の改正で一息つくことができそうであるが、わが国の医療制度を根本的に見直す必要がある。わが国医療費の GDP 比は8.5%で先進諸国の中で最低と言っても過言ではなく医療費が不足しているのが現状である。わが国の総医療費は34兆円で、このたびの保険点数の改定はこの枠の中での調整が行われた。医療保険点数の増加分は主に薬価と医療機器価格の抑制が行われる。すでにわが国医療産業の脆弱化が起こっているにもかかわらずさらに厳しさを強いられる結果となりそうである。国産品に代わって多くの高額な外国製品がわが国に持ち込まれるようになってしまっているが、この現象はさらに拍車がかかりそうである。日本発の新薬の開発や医療機器の開発ができなくなってしまう危機感を覚える。医療産業の底辺は広く、延いては日本経済の低迷につながってしまう。このジレンマの解消にはせめて国際的水準程度の医療費総枠の増額が必要である。一方、わが国の高齢者社会による医療費の増加は避けられず、今後のわが国に適する医療の在り方を真剣に考える必要があり、新たな医療制度の構築を図る必要がある。しかしながら、わが国の総国家予算の1/3を占め、多額な予算であることには相違がないので、医療側は医療費抑制への努力を払わなければならないことは自明の論である。

増加する医療費の抑制をいかに図っていくかが今後わが国はもとより世界の重要な課題である。

例えば悪性腫瘍医療には多額の費用がかかるが、この目的の達成のためには病態を的確に捉えることができれば適正な医療が実現し、延いては医療費の適正化につながる。

これまでに多くの抗がん薬が開発されてきたが、その効果も徐々にではあるが確かなものになりつつある。しかしながら依然とその効果は限られたものであり、その反面副作用に悩まされる。そこで対薬剤患者選択が望まれるのである。何も抗がん薬剤に限られるに止まらず、診断から外科治療に至るまでさまざまな局面で“適切さ”が要求される。個別化治療の必要性が叫ばれて久しいが、この目標に向けて遺伝子解析、蛋白解析、代謝産物解析によって世界で鎬が削がられている。

本稿は、肺がんにおける蛋白研究で得られた一面を紹介し、本研究会の理念に沿った研究として医療費の削減を目的とした個別治療への方向性について記述したい。

### 1. 病理形態学への客観性

変容した生体組織の HE 染色に基づく現代病理学に免疫組織学が導入されて久しいが、依然として形態学と臨床像の隔たりが存在する。悪性腫瘍の予後因子に組織型と分化度が相関しているが、この解釈に多少なりとも矛盾が残る。著者らが2次元電気泳動(2DE)を用いて分子生物学的に蛋白質の出現を肺がんの組織型別に調べたところ

特徴ある定型的な蛋白出現が明らかになった。この蛋白は組織型や予後に反映し、I期肺腺がんでは定型的蛋白出現を示す群では予後（5年生存率94.1%）が良く、非定型的蛋白を示す群では予後（46.7%）が悪いことがわかった。また2DEパターンと組織型・分化度との関係を見ると、これらの蛋白群の出現が組織型と分化度に相関することが判明した。すなわち高分化度悪性腫瘍では定型的蛋白群に規定され、予後が良いことがわかるが、一方で100%の良好な予後が得られないのは、非定型的蛋白群の混入が見られるためかもしれない。形態学上高分化度と診断されても100%の予後が得られないのはこの根拠も一助となる可能性がある。

肺がんの病理診断上困難な症例に遭遇することは少なくないが、この中でも Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) は Large cell carcinoma (LCC)、Small cell carcinoma (SCC) との鑑別診断も例外ではない。教室ではこれら3組織型の鑑別診断の可能性をパラフィン包埋組織切片のレーザーマイクロダイセクションによるプロテオーム解析で調べた。その結果、44種の有望な蛋白から質量分析に基づくターゲット定量解析 (SRM) によってそれぞれの組織型に特徴的である蛋白を LCNEC に4種類、LCC に3種類、SCC に1種類、そして神経内分泌系に共通な7種類を見出した (第51回日本肺癌学会シンポジウム発表予定)。これにより困難な鑑別診断の一助となり得る。

## 2. 肺がん化学療法における患者選択の可能性

新規抗がん薬が開発されると、既存薬剤との比較に関する大規模臨床試験が行われ、その有効性が検証されれば、標準的治療に認定される。このように徐々にではあるが効果のあるがん化学療法薬剤が開発されつつあり、ガイドラインも刻々と整備されつつある。患者にとってはある程度の福音とはなるが、標準的治療といいつつもまだ満足のできるものではない。効果があるとしても一律使用によって多くの患者には効果がなく、ただ副

作用にのみ苦しめられることが少なくないことも現状である。そこで個別治療の必要性が叫ばれるのである。

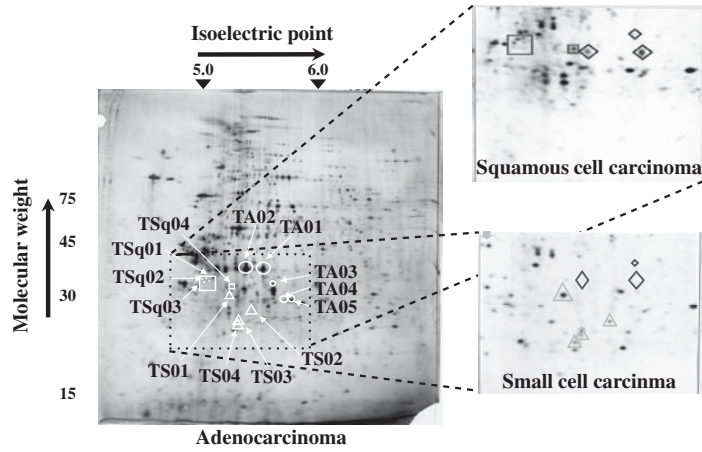
肺がんの分子標的治療薬である Gefitinib にはかなり多くの予後因子がわかりつつある。Positive EGFR mutation、腺がん、東洋人、女性、non-smoker などの条件を有した患者にはほぼ70%の効果が認められることが明らかにされ、患者選択が可能になりつつある。さらに残りの30%についてもなぜ効かないのか一層の研究が望まれる。一方では上記した予後因子の条件がなくても10%程度の有効性が認められるという。この10%の患者を見つけ出す努力も必要となろう。

遺伝子解析によって抗がん剤の効果的使用が進みつつある。例えば肺がん化学療法の有効性について、腫瘍マーカーである p53 の mutation がある患者には多くの薬剤が無効であること、K-ras mutation があると platinum 製剤が有効であるとか、HER-2 の発現が増加していると複数の薬剤が効かないとか、p27 発現増加が taxanes の効果を増幅させるとか、Beta tubulin の mutation があると taxanes が効かないとか、ERCC1 発現増強患者には platinum 製剤が効果を発揮しないことなどがわかってきた。

著者らは、非小細胞がんの抗がん薬の有効性を2次元電気泳動法で Reticulocalbin-1 と Glutathione-S-Transferase Pi (GST Pi) についてその蛋白機能を特に CDDP との関連で調べたが、CDDP 抵抗株では Reticulocalbin-1 が陰性で GST Pi が陽性であった。この両蛋白は CDDP の抵抗性に関与することが示唆され、臨床面における化学療法の効果と相関していることが判明した (図1、2、3)。

I期肺腺がんの術後 adjuvant は標準的治療として UFT の投与が推奨されているが<sup>1, 2)</sup>、著者らはさらに UFT の有用性について proteomic analysis を試みた。術後予後良好群と不良群との間で経口抗がん剤 (UFT) 服用群と非服用群で蛋白動態に差を認めた。その特徴的蛋白として Vimentin と Myosin が注目され、これらの蛋白の発現のない群では UFT の投与、非投与に関係な

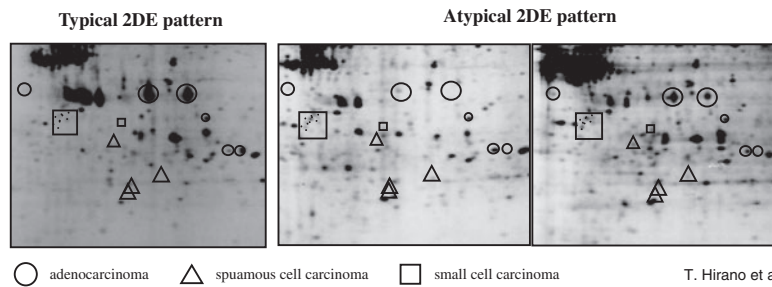
### 2-dimensional Polyacrylamide Gel Electrophoresis Findings of Primary Lung Cancer



T. Hirano et al.

図1. 原発性肺がんに発現する蛋白質。腺がん、扁平上皮がん、小細胞がんにも各々特徴的なスポットが見られる。

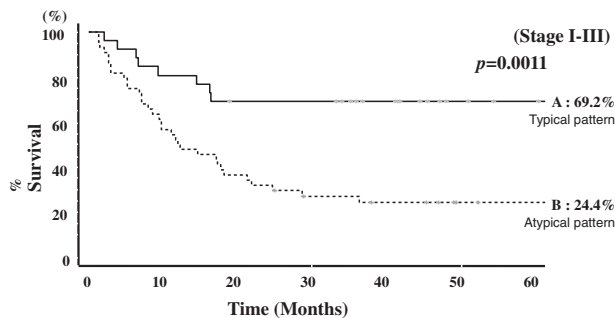
### 2 dimensional electrophoresis (2DE) patterns of primary lung adenocarcinoma



T. Hirano et al.

図2. 腺がんにも特徴的なスポットの分布によって定型 (typical pattern)、非定型 (atypical pattern) と分類した。

### Disease-free Survival Probability for Adenocarcinoma Cases with Typical and Atypical 2-DE Patterns



A : adenocarcinoma cases with typical 2-DE pattern (n=26)  
B : adenocarcinoma cases with atypical 2-DE pattern (n=44)

T. Hirano et al.

図3. 腺がんの予後に相関している。定型的蛋白分布を示す腺がんでは予後が良好。非定型的蛋白分布を示す腺がんでは予後が悪い。

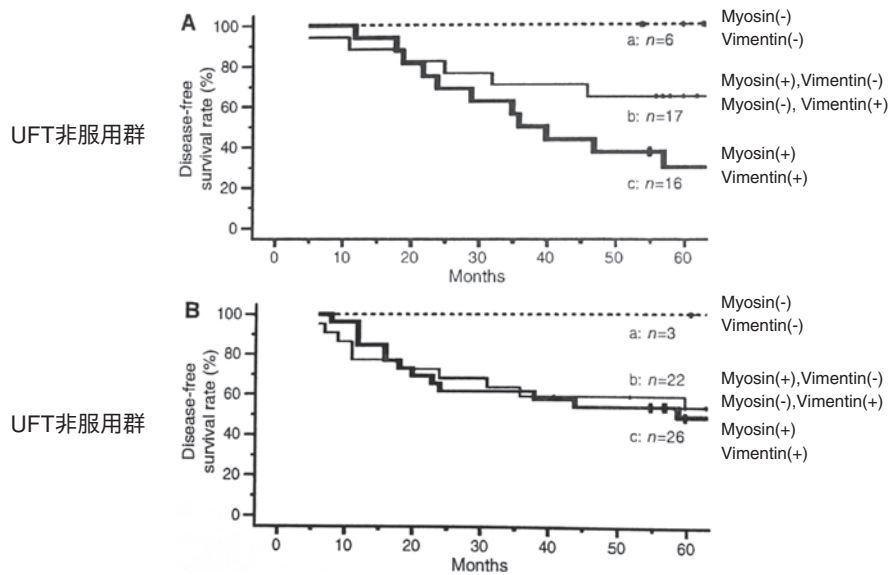


図4. Myosin、Vimentin共に陰性の場合にはUFT服用に関係なく100%生存している。両蛋白陽性群ではUFT服用群で予後良好の傾向が見られた。

く100%の予後が得られることが判明し、両蛋白発現群では予後が悪いことがわかり、UFT非服用群では予後がさらに悪く5生率31.3%、服用群では50%であった。このことから両蛋白陰性群では薬剤の投与は不要かもしれない(図4)。このようにI期腺がん術後の化学療法は個別化への第一歩の感触が得られ、今後さらに検討で術後肺がんの化学療法の適正化が成し遂げられる可能ができた<sup>3)</sup>。

分子化学的な追究による化学療法の洗練化が今後の適切な治療への方向性と考え、医療費医療費抑制政策の1つとしても、今後の医療行政に大きく貢献することにもなる。

### 3. 手術の適正化

肺がんの予後予測は、古くからTNM病期分類によって行われるが、昨年全面改定がなされた。しかしながら、依然として従来の矛盾点が解消されたわけではない。例えばIA期(2cm以下)肺がん術後で100%の予後が期待されると予測さ

れても早期再発や、術後病期III B期で再発が予測されても完治していることもある。一方I期手術ではリンパ節郭清を含む標準的肺葉切除が行われることが一般的であるが、リンパ節の転移率は0%から20%であって、80%以上は無駄なリンパ節郭清をしていることになる。上記矛盾のなぜかと術前のリンパ節転移予測が呼吸器外科医の最大な関心事である。

肺がんの標準的術式は、肺葉切除以上とリンパ節郭清であり、長らく採用されてきた。しかしながら近年CT検診に代表される画像診断の革新的進歩によって超微小肺がんの発見が珍しくなくなり、このような超微小肺がんに対する標準的肺葉切除の対応が不適合となってきた。

そこで著者らは、術後リンパ節転移陽性群と陰性群におけるリンパ節転移の根拠を得るべくIA期とIII A期肺がんの術後摘出標本を用いて、Laser microdissectionによる組織の蛋白解析を行った。これによって両者間に2~3の蛋白出現に差が見られた。Anterior gradient protein 2、Homolog (hAG-2) や S100-A9 は、III A期にI

A 期に比べ 4～10 倍ほど多く出現し、一方では Napsin-A はⅢA 期に比べⅠA 期に 6 倍多く出現しており、これらの蛋白群から新たな予後（リンパ節転移）の推定が可能になるかもしれない<sup>5, 6)</sup>。

まだ結論には至らないが、さらに症例を増やしての検討を予定している。

個別治療は、まだまだやっと研究の入り口に来たばかりであるが、新たな予後因子の開発がこの目的達成に必須である。

国民は安全で、低侵襲、高精度、安価な医療を望んでいる。この要望に対しても発見法、確定局在診断法、確定診断法などの開発も必要である。わが国では独自にこれらの技術開発を行い世界的にも評価されてきた。しかし前述したごとく、今や過去の遺物になりつつあり、多くのものが輸入に頼らざるを得ない状況に陥りつつある。わが国発の医療技術開発を急がなければならない。このためには医療費の増額は避けられないが、延いては国民の医療費抑制につながる。

#### 文献

- 1) Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M. et al. : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350 ; 17, 1713-1721, 2004.
- 2) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2005年版 日本肺癌学会編
- 3) Maeda, J., Hirano, T., Ogiwara, A. et al. : Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualization of postoperative therapy. *British Journal of Cancer* 98 ; 3, 596-603, 2008.
- 4) Staging Manual in Thoracic Oncology, International Association for the Study of Lung Cancer, 2009
- 5) Kawamura, T., Nomura, M., Tojo, H. et al.: Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues : (1) Stage-related protein candidates upon non-metastatic lung adenocarcinoma. *Journal of Proteomics* 73, 1089-1099, 2010.
- 6) Nishimura, T., Nomura, M., Tojo, H. et al. : Proteomic analysis of laser-microdissected paraffin-embedded tissues : (2) MRM assay for stage-related proteins upon non-metastatic lung adenocarcinoma. *Journal of Proteomics* 73, 1100-1110, 2010.

©Tezuka Productions



製造販売元  
**エーザイ株式会社**  
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10  
<http://www Eisai.co.jp>

商品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
☎0120-419-497 9～18時(土、日、祝日9～17時)

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については、添付文書をご参照ください

処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより使用すること  
プロトンポンプ阻害剤 [薬価基準収載]

パリエット®

錠10mg  
錠20mg

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉 [www.pariet.jp](http://www.pariet.jp)

PRT0903-42