

最終講義



肺がん、間質性肺炎、そして医学教育
Lung cancer, interstitial pneumonia and
medical education

吉村明修
Akinobu YOSHIMURA

東京医科大学病院臨床腫瘍科
Department of Clinical Oncology, Tokyo Medical University Hospital

はじめに

私は、1982年3月に日本医科大学を卒業、同年6月に日本医科大学呼吸器内科学に入局し、肺癌を主体とした呼吸器疾患、悪性腫瘍の診療、研究に従事してきました。仁井谷久暢教授のご指導の下、腫瘍免疫の研究と新規抗がん薬の開発を、工藤翔二教授の下では間質性肺炎、弦間昭彦教授の下では肺癌の分子生物学についてご指導いただきました。その間、日本医科大学教育推進室に配属され、学部教育にも従事しました。

2012年5月1日に東京医科大学病院臨床腫瘍科科長、外来化学療法センター部部長に赴任し、がん診療では、がん薬物療法の実施、コンサルテーションに従事し、外来化学療法センターの運営に携わるとともに、がん診療連携会議をはじめとして、院内レジメン登録推進WG、化学療法手順および安全管理WGなどの運営にも携って参りました。

本稿では、「肺がん、間質性肺炎、そして医学教育」というタイトルで、私の医師として歩んできた道をお話したいと思います。

1. 肺がん化学療法とCT検診

日本医科大学呼吸器内科は、1970年高山弘平教授により開設された臨床病理学講座を起源としています¹⁾。1981年仁井谷久暢先生が国立がんセンターから教授として着任し、呼吸器疾患、特に肺悪性腫瘍の診療、研究の歴史が始まりました。また、1992年には臨床病理学講座から内科学第四講座に改称されています。

仁井谷先生の下では、新規抗がん薬の開発、臨床試験の企画・運営に従事しました。1984年にはCisplatinが登場し、1990年代になると第3世代の抗がん薬と言われるCPT-11、Vinorelbine、Gemcitabine、TS-1、Paclitaxel、Docetaxelが相次いで開発され肺癌化学療法に導入されました。前四剤については、日本医科大学呼吸器内科は、第1相試験から参加しました。自分自身はFK973、Edatrexate (10-EdAM)、E7010などの他の新規抗がん薬の開発を担当しましたが、残念ながら有効性あるいは毒性のために第2相試験に進むことはできませんでした²⁻⁴⁾。しかし、ライフワークとして臨床試験は継続し、現在はNPO 東京がん化学療法研究会 (TCOG) に副理事長として参画し、TCOGでは、肺癌だけで

*本論文は令和5年3月10日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：肺がん化学療法、肺がんCT検診、間質性肺炎、医学教育

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院臨床腫瘍科)

TEL : 03-3342-6111 (内線 2161) FAX : 03-3342-6211

なく消化管がんの第3相試験も実施しています⁵⁻¹²⁾。1990年代から肺がん検診のより有効な手段を求めて、低線量CTによる肺がん検診の実用化が検討されました。日本医科大学呼吸器内科は、放射線医学総合研究所、財団法人荒川区がん予防センターとの共同研究として、1996年6月から12月にかけて期間限定で、低線量CTによる肺がん1次検診（らせんCTによる集団肺癌検診システムの開発・評価に関する研究）を実施しました。対象はこの期間に荒川区がん予防センターでCR検診とCT検診の両者を受診した1,880名です。CT検診ではこの中から8例の肺がんが発見され（発見率0.43%）、従来のCR検診では2例の肺がんが発見され（発見率0.11%）、明らかに肺がんの検出に関してはCT検診が優れている結果が示されました¹³⁾。CT検診で発見された肺がんは、10 mm以下の小型肺癌、淡いスリガラス影、下行大動脈、骨などと重なりにより結節影を確認できないことなどが特徴でした（Figure 1）。

2001年から、厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究（鈴木・中山班）（CT肺癌検診有効性コホート研究）が開始されました。本コホート研究の全体登録者数は131,654名でしたが、我々は荒川区のデータ（CT検診群1,869名、通常検診群9,488名）をもって本研究に参加しました。2008年の総括・分担報告遺書では、性別・年齢・喫煙指数を調整した肺がん・全死因死亡ハザード比では、非喫煙群において、通常検診群と比べてCT検診は66%の肺がん死亡減少（0.34 (0.17-0.70)）が認められ、最も優れた効果が示されました¹⁴⁾。

その間、欧米でも肺がんCT検診の有効性を検証する無作為化比較対照試験が行われ、米国と欧州で

行われた2つの大規模な無作為化比較試験によって、重喫煙者において低線量CT検診群は対照群に対して有意な肺癌死亡率減少効果を示しました¹⁵⁾¹⁶⁾。日本で実施された肺がんCT検診では、非喫煙者あるいは軽喫煙者に認められるすりガラス陰影を示す末梢発生腺癌が特徴的とされていましたが、現状では非喫煙者あるいは軽喫煙者に対する肺がんCT検診の有効性を判断する材料となる無作為化比較試験の報告はありません。そこで、現在日本において、これらを対象とした無作為化比較試験が、AMED研究として行われています¹⁷⁾。

2. 肺がんと間質性肺炎

1994年工藤翔二先生が教授として着任し、肺悪性腫瘍のみならず、びまん性肺疾患、呼吸不全、さらに、呼吸器感染症などの診療も広く行うようになり、呼吸器内科として充実した診療体制が完成されました¹⁾。

特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症（*Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF*）は10~30%に肺癌を合併し、その相対リスクは7~14倍とされています。また、肺癌の合併は、急性増悪、慢性呼吸不全に次いでIPFの死因の第3位とされ、臨床的に予後を規定する重要な因子とされています。

そこで、IPFに高率に肺癌を合併する分子生物学的メカニズムを検討しました。3番染色体短腕に存在するがん抑制遺伝子は肺癌発生の *gatekeepers* の可能性が高いこと、IPFの *metaplasia* 病巣は肺癌発生の研究のよい標的となりうることから、*Fragile Histidine Triad (FHIT)* 遺伝子に着目して研究を行いました¹⁸⁾。IPFの *metaplasia* 病巣から得られた74検体中45検体（73%）で *FHIT* のLOHが認められました。一方、肺線維症のない肺の検体46検体が

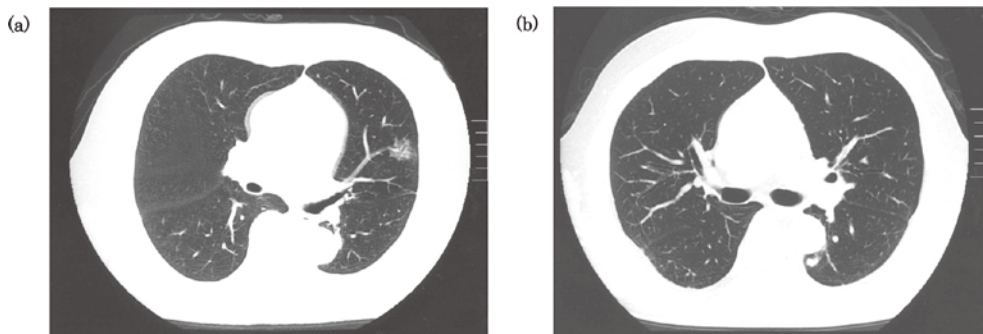


Figure 1 Lung cancer detected by CT screening¹³⁾

Ground glass opacities (GGO), defined as increasing density in lung attenuation that did not obscure the underlying vascular markings (a) and solid tumor behind the descending aorta (b).

らはわずか8検体(17%)でした($p<0.0001$)。これらは、FISH、免疫組織染色でも確認され、*FHIT*のアレル欠失はIPFにおける肺癌の発症に関連する可能性が示唆されました¹⁸⁾。同様にがん抑制遺伝子の*Smat4*においても肺癌の発症に関連する可能性が示されました¹⁹⁾。

特発性肺線維症(IPF)合併肺癌の臨床における問題点は、がん治療によりIPFが急性増悪をきたすことです。前述したように急性増悪はIPFの死因の第1位で、その死亡率は80%以上にも及びます(Figure 2)。自験例64例について、がん治療による急性増の実態を検討したところ、45例が化学療法、放射線療法、外科治療のいずれかの治療が行われていましたが、6例(13%)に急性増悪が起り、内5例が3か月以内に死亡していることがわかりまし

た。また、化学療法については、23例中2例(9%)に急性増悪が認められました²⁰⁾。

さらに、化学療法による急性増悪を詳細に検討するために、厚生省班会議の事業のひとつとして、臨床情報、画像情報等が整備されている抗がん薬の治療中に発生した抗がん剤による間質性肺炎13例について検討しました²¹⁾。当時は、薬剤性間質性肺炎の分類は確立していなかったため、臨床情報に基づいて、急性型を急性間質性肺炎型、器質化肺炎型、好酸球性肺炎型に分類しました(Table 1)。その結果、それぞれ5例、6例、2例が分類されました。急性間質性肺炎型(病理学的にはびまん性肺胞傷害と考えられる)を示したものは5例全例が死亡しました。この5例のうち3例はIPFを合併しており、IPFは抗がん剤による重篤あるいは致命的な肺傷害

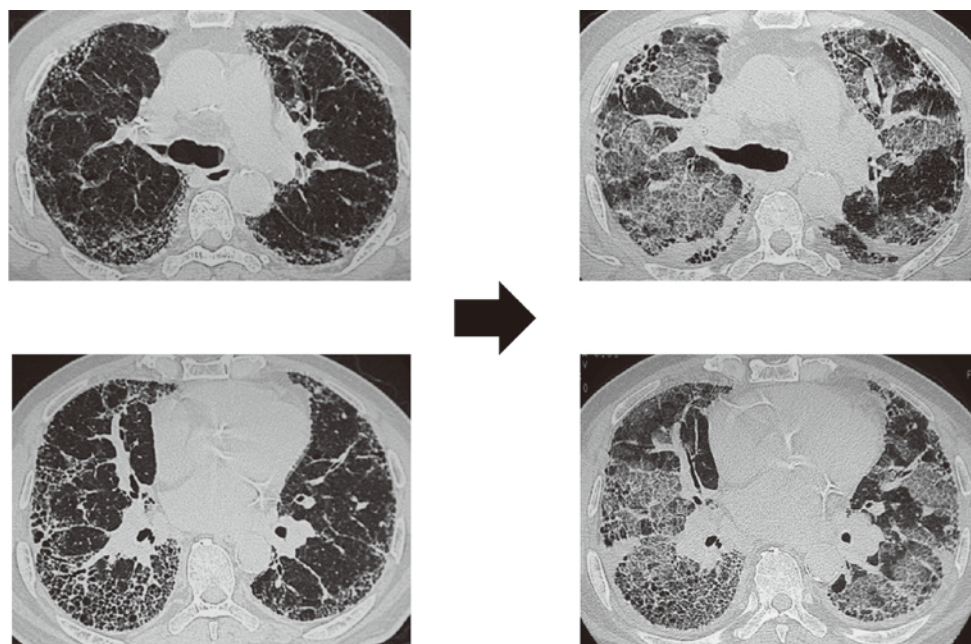


Figure 2 Typical CT findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis
The CT shows newly developing diffuse or multifocal alveolar opacity.

Table 1 Pathological Classification of Drug-Induced Lung Disease

1. Interstitial pneumonia
 - (1) Chronic interstitial pneumonia (CIP), Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
 - (2) Eosinophilic pneumonia (EP)
 - (3) Organizing pneumonia (OP)
 - (4) Diffuse alveolar damage (DAD)
 - (5) Hypersensitivity pneumonia (HP), Granulomatous inflammation
2. Pulmonary hemorrhage
3. Pulmonary hypertension
4. Pulmonary edema
5. Pulmonary veno-occlusive disease

Myers JL. : Pathology of drug-induced lung disease. in Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease (3rd ed.), 1997, partially modified.

の危険因子の可能性が示されましたが、統計学的に証明されたわけではありません²¹⁾。

2002年8月、非小細胞肺癌に対し分子標的治療薬ゲフィチニブが発売されました。まもなく薬剤性間質性肺炎により百名以上の死亡例が報告され、社会的にも大きな問題となりました。直ちに専門家会議による現状報告、続いてプロスペクティブ調査(特別調査)が実施され、間質性肺炎(IPF)が危険因子のひとつである可能性が示されました。

さらに、間質性肺炎(IPF)を含めて危険因子を明確にするために、日本人を対象にコホート研究が開始され、私は review board の一人として参加し数百例の薬剤性間質性肺炎の臨床像、CT画像を経験することができました。その結果、ゲフィチニブと抗がん薬は薬剤性間質性肺炎発症について共通の危険因子を有している、ゲフィチニブは抗がん薬に比して約3倍の薬剤性間質性肺炎発症の危険を有する、間質性肺炎(肺線維症)はその程度により5倍から25倍の危険を有することが、統計学的に明らかにされました²²⁾。

3. 医学教育

日本医科大学在職中には教育推進室に配属され、主として学部教育に携わりました。学内教育における企画、運営および支援、ファカルティ・ディベロップメントの企画運営、医師国家試験対策の企画立案および実施などの業務に従事しました。シミュレーション教育、模擬患者さんにご協力いただいた医療面接には力を注ぎました²³⁻²⁵⁾。特に、模擬患者養成講座を設置し、大学独自に模擬患者さんを養成し、

模擬患者さんには医療面接実習、OSCE (Objective Structured Clinical Examination) の患者役をお願いし学部教育にご協力いただきました。また、シミュレーション教育は学部だけでなく、研修医を対象とした教育プログラムを開講し広く実践的なトレーニングも行ってきました (Figure 3)²⁶⁾²⁷⁾。

本学に赴任してからは、2015年からカリキュラム委員会委員を拝命しております。2012年からは、大学院教育として、文部科学省事業「がんプロ」を2期10年に渡り事務局として運営に尽力いたしました。東京医科大学病院ではがん薬物療法専門医取得のための教育プログラムがないため、がん薬物療法専門医を独自に養成することができませんでした。そこで、新たに実習も含めた教育プログラムを策定し運用しました。現時点で4名がプログラムを終了し、2名が専門医を取得いたしております。

おわりに

2019年10月から、がんゲノム医療を導入いたしました。まったく右も左もわからないところから、何とか軌道にのせることができました。遺伝子診療センターの稲垣先生の活躍、呼吸器外科・甲状腺外科の池田先生、分子病理学の黒田先生、病理診断学の長尾先生はじめ多くの先生方のご協力の賜物と感謝しています。

日本医大での経験を活かし、微力ながら東京医科大学に貢献することができたことに充実感を覚えています。今までご指導ご協力いただいた先生方、関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

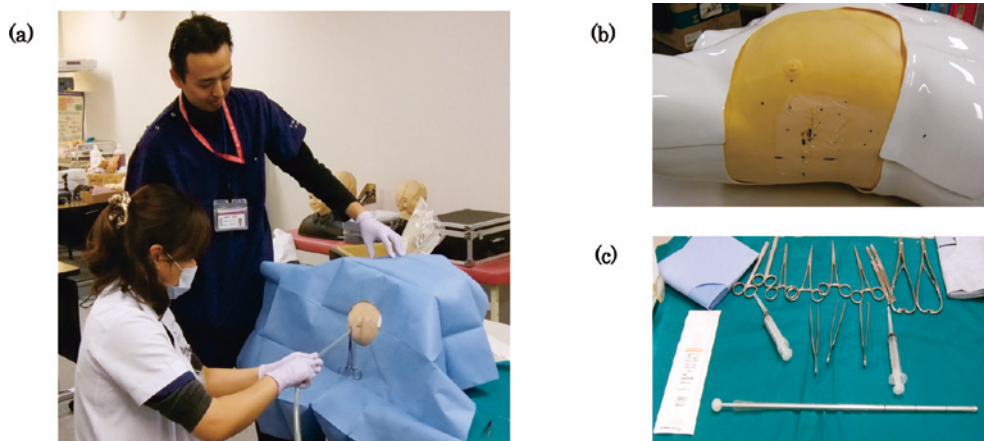


Figure 3 Training Session in a Clinical Simulation Laboratory for the Acquisition of Clinical Skills by Newly Recruited Medical Interns²⁷⁾
Scenes of training session of chest tube drainage (a), chest drain simulator (b) and real surgical instruments (c)

文 献

- 1) 日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野ホームページ (<https://pmo-nms.jp/about-us/history/>)
- 2) 吉村明修、仁井谷久暢、涌井 昭、他：新規抗癌抗生物質 FK973 の臨床第 I 相試験。日本癌治療学会誌 **26** : 1016-1025, 1991
- 3) 福岡正博、吉村明修、古瀬清行、他：Edatrexate (10-EdAM) の臨床第 I 相試験。日本癌治療学会誌 **29** : 1906-1916, 1994
- 4) Yamamoto K, Noda K, Yoshimura A, et al. : Phase I study of E7010. *Cancer Chemother Pharmacol* **42** : 127-134, 1998
- 5) Yoshimura A, Gemma A, Fukuoka M, et al. : Chemotherapy versus chemotherapy plus biological response modifiers (PSK) in adenocarcinoma of the lung ; In relation to quality of life. *J Chemother* **4** : 524-526, 1991
- 6) 吉村明修、弦間昭彦、吉森浩三、他：原発性非小細胞肺癌に対するシスプラチン・カルボプラチン併用第 I 相試験。肺癌 **32** : 827-835, 1992
- 7) Yoshimura A, Noro R, Miyana A, et al. : Combination Chemotherapy of Alternating Etoposide and Carboplatin with Weekly Administration of Irinotecan and Cisplatin in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* **32** : 4473-4478, 2012
- 8) Noro R, Yoshimura A, Yamamoto K, et al. : Alternating Chemotherapy with Amrubicin Plus Cisplatin and Weekly Administration of Irinotecan Plus Cisplatin for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* **33** : 1117-1123, 2013
- 9) 東京がん化学療法研究会ホームページ (<https://tcog.jp/>)
- 10) Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. : Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer : the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **22** (2) : 254-661, 2004
- 11) Kubota K, Sakai H, Katakami N, et al. : A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : TCOG0701 CATS trial. *Ann Oncol* **26** (7) : 1401-1408, 2015
- 12) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al. : S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE) : a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* **29** (3) : 624-631, 2018
- 13) 吉村明修、安藤真弘、工藤翔二、他：低線量らせん CT による肺癌 1 次検診のパイロット・スタディー。肺癌 **40** : 99-105, 2000
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 (第 3 次対がん総合戦略研究事業) 革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究 (研究代表者 中山富雄)。平成 20 年度総括・分担報告書
- 15) The National Lung Screening Trial Research Team : Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* **365** : 395-409, 2011
- 16) Koning HJ, Aalst CM, Jong PA, et al. : Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* **382** : 503-513, 2020
- 17) 肺がん CT 検診の比較試験 : JECS Study ホームページ (<http://jecs-study.jp/index.html>)
- 18) Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, et al. : Aberrations in the *Fragile Histidine Triad (FHIT)* Gene in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cancer Res* **61** (23) : 8527-8533, 2001
- 19) Takenaka K., Gemma A, Yoshimura A, et al. : Reduced transcription of the Smad4 gene during pulmonary carcinogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* **2** : 73-80, 2009
- 20) 竹中 圭、吉村明修、岡野哲也、他：特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌における肺癌治療に伴う IIP 急性増悪の検討。肺癌 **39** (7) : 955-962, 1999
- 21) 吉村明修、工藤翔二、石岡伸一、他：抗がん剤による肺傷害と特発性間質性肺炎の急性増悪。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成 10 年度研究報告書 : p 61-64
- 22) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. : Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer : a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* **177** (12) : 1348-1357, 2008
- 23) 吉村明修、志村敏郎、阿曾亮子、他：臨床実習前準備教育におけるシミュレーターを使用した効率的な臨床技能実習。医学教育 **40** : 185-189, 2009
- 24) 吉村明修、志村敏郎：第 1 部 現状と振り返り 3 卒前教育技法 2) シミュレーター。医学教育白書 : 44-46, 2010
- 25) 志村敏郎、吉井文均、吉村明修、他：医学部・医科大学における模擬患者・標準模擬患者養成および参加型教育に関する実態調査。第 16 期日本医学教育学会教材開発・SP 委員会。医学教育 **42** : 29-35, 2011
- 26) Yoshimura A, Shimura T, Aso R, et al. : A Training Session in a Clinical Simulation Laboratory for the Acquisition of Clinical Skills by Newly-Recruited Medical Interns. *J Nippon Med Sch* **75** (6) : 361-363, 2008
- 27) Yoshimura A, Kosaihiro S, Morimoto T, et al. : An Effective Training Program of Chest Tube Drainage for Medical Interns in a Clinical Simulation Laboratory. *J Nippon Med Sch* **79** : 403-408, 2012