

Table 1 Platinum concentration in the NIPP groups and the systemic intravenous administration group

	Platinum			
	1 Bolus (A)	2 Boluses (B)	3 Boluses (C)	4 Boluses (D)
Plasma pelvic to systemic exposure ratio (SD) during NIPP	15.5 (9.1):1.0	16.0 (3.2):1.0	19.3 (8.4):1.0	-
Plasma drug concentrations (SD)				
Maximum pelvic concentration (mg/l)				
In the arterial site	75.0 (15.5)	55.8 (7.3)	38.2 (5.6)	-
In the venous site	59.7 (15.8)	38.9 (7.4)	29.2 (4.3)	10.4 (0.9) ^a
Average of pelvic concentration				
In the arterial site	43.6 (9.0)	37.9 (2.0)	28.3 (1.6)	-
In the venous site	37.5 (10.8)	29.4 (4.2)	23.4 (1.8)	8.0 (1.4) ^a
Pelvic concentration at end of NIPP				
In the arterial site	27.0 (9.0)	26.0 (2.2)	30.7 (4.7)	-
In the venous site	21.7 (9.0)	23.0 (4.7)	27.2 (3.5)	8.8 (1.3) ^a
Systemic venous concentration				
Maximum	3.8 (1.6)	3.1 (0.4)	2.3 (0.8)	10.4 (0.9)
Average	3.2 (1.3)	2.2 (0.4)	1.5 (0.6)	8.4 (1.4)

^a The systemic platinum concentrations in group D are used as synonymous with the pelvic venous concentrations

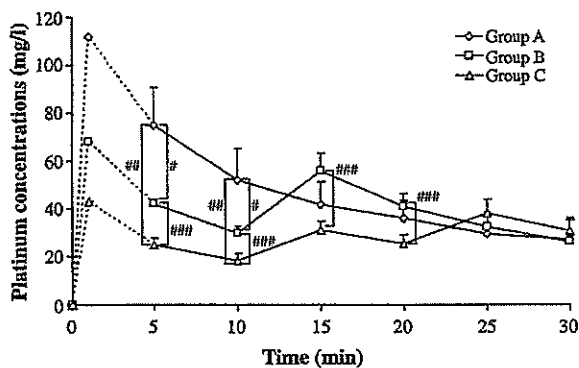


Fig. 2 Comparison of the pelvic arterial platinum concentrations when the bolus time was one (group A), two (group B) and three (group C). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$

platinum concentration was 37.5 (10.8) mg/l in group A, 29.4 (4.2) mg/l in group B and 23.4 (1.8) mg/l in group C. The maximum platinum concentrations in group A in the pelvic circulation on the arterial or venous sides were significantly ($P < 0.05$) higher than those in groups B and C. Those in group B were significantly ($P < 0.05$) higher than those in group C. The average platinum concentrations (based on the serum concentration-time relationship from 0 to 30 min after the start of drug perfusion) in group A were significantly ($P < 0.05$) higher than those in group C, but there were no significant differences between groups A and B, or between groups B and C. With regard to platinum concentration on the arterial side, although that in group A was significantly higher than that in group B ($P < 0.05$) or C ($P < 0.01$) until 10 min after the start of NIPP, that in group B tended to be higher than that in group A after 15 min and was significantly ($P < 0.001$)

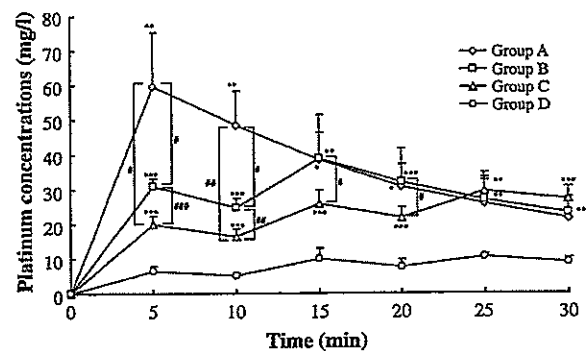


Fig. 3 Comparison of the pelvic venous platinum concentrations among four groups. The systemic platinum concentrations in group D are used as synonymous with the pelvic venous concentrations. Comparison among NIPP groups (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$). Comparison of NIPP groups versus group D (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

higher than that group C until 20 min after the start of NIPP. With regard to platinum concentrations on the venous side, that in group A was significantly ($P < 0.05$) higher than that in group B or C until 10 min after the start of NIPP, that in group B was significantly ($P < 0.05$) higher than that in group C until 20 min after the start of NIPP. If the systemic platinum concentrations in group D were the same as the pelvic venous concentrations, these platinum concentrations were significantly lower than those in group A ($P < 0.05$) until 20 min after the start of NIPP, B ($P < 0.01$), or C ($P < 0.01$) during NIPP. The serum platinum concentration in group D was three times lower than that in the pelvic venous circulation in group C.

Serum plasma platinum concentrations in the systemic circulation

On the other hand, the maximum plasma platinum concentrations in the systemic venous circulation (Table 1; Fig. 4) were 3.8 (1.6) mg/l in group A, 3.1 (0.4) mg/l in group B, 2.3 (0.8) mg/l in group C and 10.4 (0.9) mg/l in group D. The average platinum concentrations were 3.2 (1.3) mg/l in group A, 2.2 (0.4) mg/l in group B, 1.5 (0.6) mg/l in group C and 8.0 (1.4) mg/l in group D. The systemic platinum concentration in group D was significantly higher than that in group A at 5 ($P < 0.01$), 15 ($P < 0.05$), 25 ($P < 0.001$) and 30 min ($P < 0.01$), B ($P < 0.05$), or C ($P < 0.05$) during NIPP and was five times higher than that in the systemic circulation in group C. However, there were no significant differences among NIPP groups, at least within the limited number of pigs employed.

Plasma pelvic to systemic exposure ratio during NIPP

The plasma pelvic to systemic exposure ratio (Table 1) was 15.5 (9.1):1.0 in group A, 16.0 (3.2):1.0 in group B and 19.3 (8.4):1.0 in group C. There were no significant differences among the three NIPP groups. However, there was a tendency for systemic leakage to increase as the platinum concentration in the pelvic circulation increased.

Discussion

The aims of regional chemotherapy are to increase drug efficacy in the treated area by creating a locally highly drug concentration and to avoid systemic toxicity by decreasing the degree of systemic drug exposure.

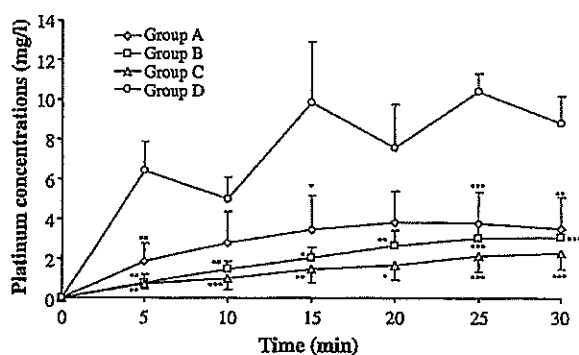


Fig. 4 Comparison of systemic venous platinum concentrations among four groups. Comparison among NIPP groups ($^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$ and $^{###}P < 0.001$). Comparison of NIPP groups versus group D ($^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$)

IPP is the only regional perfusion technique that permits delivery of a drug into the pelvic circulation at a higher concentration than in the systemic circulation. However, leakage of anticancer drugs can easily occur from the pelvic into the systemic circulation during IPP (Lawrence et al. 1961, 1963; Wile et al. 1985, 1987; Collins 1989; Turk et al. 1993; Wanebo and Belliveau 1999; Wanebo et al. 1996; Belliveau et al. 2005). To realize the full potential of IPP therapy, we devised a novel IPP technique that allowed control of the negative-balance in-out flow rate, thus reducing drug leakage into the systemic circulation. This NIPP technique makes it possible to dramatically decrease drug leakage from the pelvic into the systemic circulation (Murata et al. 2005). To optimize the performance of NIPP therapy, it is necessary to acquire data about the correlation between the method of administration and the concentrations of platinum in the pelvic and systemic circulation.

As expected, the serum plasma platinum concentration in the pelvic circulation on both the arterial and venous sides tended to increase as the anticancer agent bolus time decreased. On the other hand, the serum plasma platinum concentration in the systemic circulation tended to increase as the bolus time decreased. A significant difference was observed between groups A and B, or between A and C until 10 min after the start of NIPP and between groups B and C until 20 min after the start of NIPP. As for the systemic platinum concentration in group D, it was significantly higher than that in NIPP groups during NIPP and was five times higher than that in group C with the same three boluses. However, there were no significant differences among NIPP groups, at least within the limited number of pigs employed. If the systemic platinum concentration in group D was the same as the pelvic venous concentration, then this platinum concentration was significantly lower than that in NIPP groups during NIPP. The serum platinum concentration in group D was three times lower than that in the pelvic venous circulation in group C. Our present results suggest that a high dose of anticancer agent can be used for NIPP therapy without increasing the severity of complications. Consequently, the serum platinum concentration in the pelvic circulation was much higher than achievable by systemic chemotherapy. Thus, the full potential of IPP therapy will be realized if the NIPP method is used.

The most interesting result of this study was that the plasma pelvic to systemic exposure ratio was 15.5 (9.1):1.0 in group A, 16.0 (3.2):1.0 in group B and 19.3 (8.4):1.0 in group C, there being no significant differences among the three NIPP groups. This suggests that the bolus times for NIPP therapy can be chosen

according to the various situations of the patients, such as the type of tumor, tumor size, grading of malignancy, or general condition, especially renal function under conditions of hydronephrosis. For example, three or more boluses can be chosen for patients with renal dysfunction, or one or two boluses can be chosen depending on tumor size or grading of malignancy in patients whose general condition is good.

In summary, NIPP allows a high concentration of anticancer drug to be delivered into the pelvic circulation, while maintaining a low concentration in the systemic circulation. The plasma platinum concentration in the pelvic circulation tended to increase as the bolus time of the anticancer agent decreased. On the other hand, the platinum concentration in the systemic circulation tended to increase as the bolus time decreased. There were no significant differences in the plasma pelvic to systemic exposure ratio among bolus times. These results suggest that bolus times in NIPP therapy can be chosen according to various situations in individual patients. Based on the above findings and additional isolated dialysis of anticancer agents in the pelvic cavity after NIPP therapy (Murata et al. 2005), we have performed NIPP therapy in patients with inoperable or recurrent cancer and obtained good control of tumor progression.

Acknowledgments This study was supported by a grant from the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer, the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the Organization for Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) and the Grant-in-Aid for Cancer Research (1, 14-5) from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

References

- Austen WA, Monaco AP, Richardson GS, Baker WH, Shaw RS, Raker JW (1959) Treatments of malignant pelvic tumors by extracorporeal perfusion with chemotherapeutic agents. *N Engl J Med* 261:1037-1045
- Belliveau JF, Arevalo E, Griffin H, Wanebo HJ (2005) Isolated pelvic perfusion: plasma pharmacokinetics depend primarily on drug dosage and not the type of drug. *Cancer Chemother Pharmacol* 55:318-322
- Collins JM (1989) Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 2:498-504
- Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN (1958) Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 148:616-632
- Guadagni S, Aigner KR, Palumbo G, Cantore M, Fiorentini G, Pozzone T, Deraco M, Clerico M, Chaudhuri PK (1998) Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stopflow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. *J Clin Pharmacol* 38(10):936-44
- Lawrence W Jr, Kuehn P, Mori S (1961) Regional perfusion of the pelvis: considerations of the leakage problem. *Surgery* 50:248-259
- Lawrence W Jr, Clarkson B, Kim M, Clapp P, Randall HT (1963) Regional perfusion of pelvis and abdomen by an indirect technique. *Cancer* 16:567-582
- Murata S, Tajima H, Kusakai G, Kumazaki T, Abe Y, Onozawa S, Komada Y, Kondo Y, Kimata Y, Hiimeno S, Satake M (2005) Reduction of drug leakage by negative-balance isolated pelvic perfusion: correlation between leakage and in-out flow rate in a pig model. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:575-580
- Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S (1961) Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia. *Surgery* 50:260-265
- Stehlin JS, Clark RL, White EC (1960) Regional chemotherapy for cancer: experience with 116 perfusions. *Ann Surg* 151:605-619
- Turk PS, Belliveau JF, Darnowski JW, Weinberg MC, Leenen L, Wanebo HJ (1993) Isolated pelvic perfusion for unresectable cancer using a balloon occlusion technique. *Arch Surg* 128:533-539
- Wanebo HJ, Belliveau JF (1999) A pharmacokinetic model and clinical pharmacology of cis-platinum, 5-fluorouracil and mitomycin-C in isolated pelvic perfusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 43:427-434
- Wanebo HJ, Chung MD, Levy AI, Turk PS, Vezeridis MP, Belliveau JF (1996) Preoperative therapy for advanced pelvic malignancy by isolated pelvic perfusion with the balloon occlusion technique. *Ann Surg Oncol* 3:295-303
- Wanebo HJ, Belliveau JF, Begossi G, Levy A. (2003) Isolated chemotherapeutic perfusion of the pelvis for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 5:508-514
- Watkins E Jr, Hering AC, Luna R, Adams HD (1960) The use of intravascular balloon catheters for isolation of the pelvic bed during pump oxygenator perfusion of cancer chemotherapeutic agents. *Surg Gynecol Obstet* 111:464-468
- Wile AG, Smolin M (1987) Hyperthermic pelvic isolation-perfusion in the treatment of refractory pelvic cancer. *Arch Surg* 122:1321-1325
- Wile AG, Stemmer EA, Andrews PA, Murphy MP, Abramson IS, Howell SB (1985) Pharmacokinetics of 5-fluorouracil during hyperthermic pelvic isolation-perfusion. *J Clin Oncol* 3:849-852

Innovative Therapeutic Development of Isolated Liver Perfusion: Applicability to the Treatment of Hepatic Malignancy

Satoru Murata^{1,2}, Hiroyuki Tajima^{1,2}, Yutaka Abe^{1,2}, Shiro Onozawa^{1,2},
Fumio Uchiyama¹, Tatsuo Kumazaki¹ and Kazuhiro Nomura³

¹Departments of Radiology, Nippon Medical School

²Center for Advanced Medical Technology, Nippon Medical School

³National Cancer Center Hospital

Purpose

To evaluate the effect of total isolated liver perfusion on hepatic circulation and the feasibility of a percutaneous approach in a pig model.

Materials and Methods

In twenty-five pigs undergoing total isolated liver perfusion (Fig. 1), the unilateral common femoral artery and the bilateral common femoral veins and the right jugular vein were exposed through a cut-down incision, and sheaths (8 Fr., 12 Fr., 9 Fr. and 9 Fr. each) were inserted into each of them. The thyrocervical artery was exposed, and a 5 Fr. cannula sheath was inserted to monitor blood pressure during the procedure. Arterial blood pressure were recorded before, and 0, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after the start of perfusion. Catheters were placed in the proper hepatic artery and the inferior vena cava (IVC). The portal vein branch was punctured by a PTCD needle under ultrasonographic guidance, and a 12 Fr. sheath was inserted. Then, a balloon catheter was inserted into the portal vein trunk. We developed two kinds of balloon catheters, a first version (n=19) and a second version (n=6). They had specially designed side arms to allow high flow and to keep the pressure in the pump-system low during withdrawal and return of the blood through the catheter. After systemic heparinization (120U/kg), balloons were used to occlude the proper hepatic and the portal vein trunk and the infrahepatic and suprahepatic IVC. Blood was withdrawn from the portal vein with one rotary pump (120ml/min) and returned to the proper hepatic artery (120ml/min) with contrast medium or cisplatin (2.5mg/kg) through the balloon catheter with another rotary pump. To maintain blood pressure blood was withdrawn from the infrahepatic IVC with one rotary pump and returned to the jugular vein through the sheath with another rotary pump. Blood was withdrawn from the superior mesenteric vein and returned to the jugular vein through the sheath with a rotary pump. Perfusion was carried out for 30 min.

Results

The 19 pigs with the first version of the balloon catheter were hemodynamically unstable. It was impossible to assess the effect of the new isolated liver perfusion system. The remaining 6 pigs with the second version of

Development of Isolated Liver Perfusion

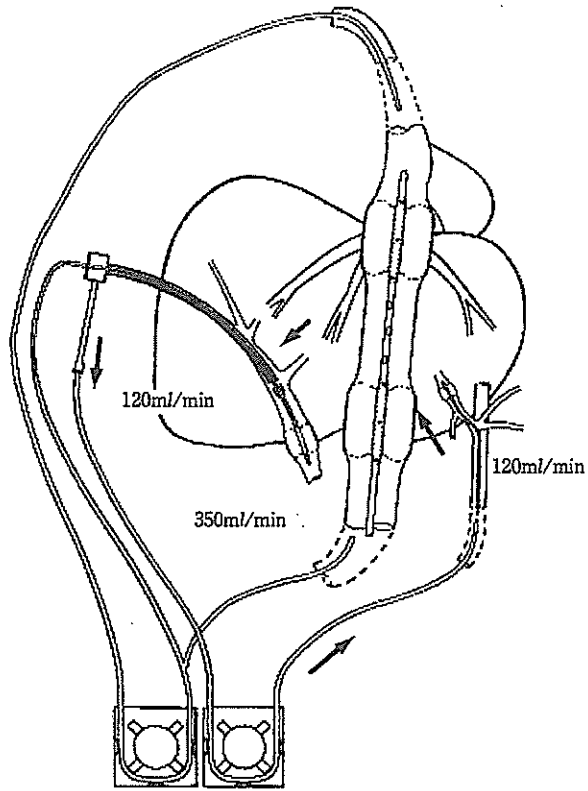


Fig. 1. Illustration of new isolated liver perfusion

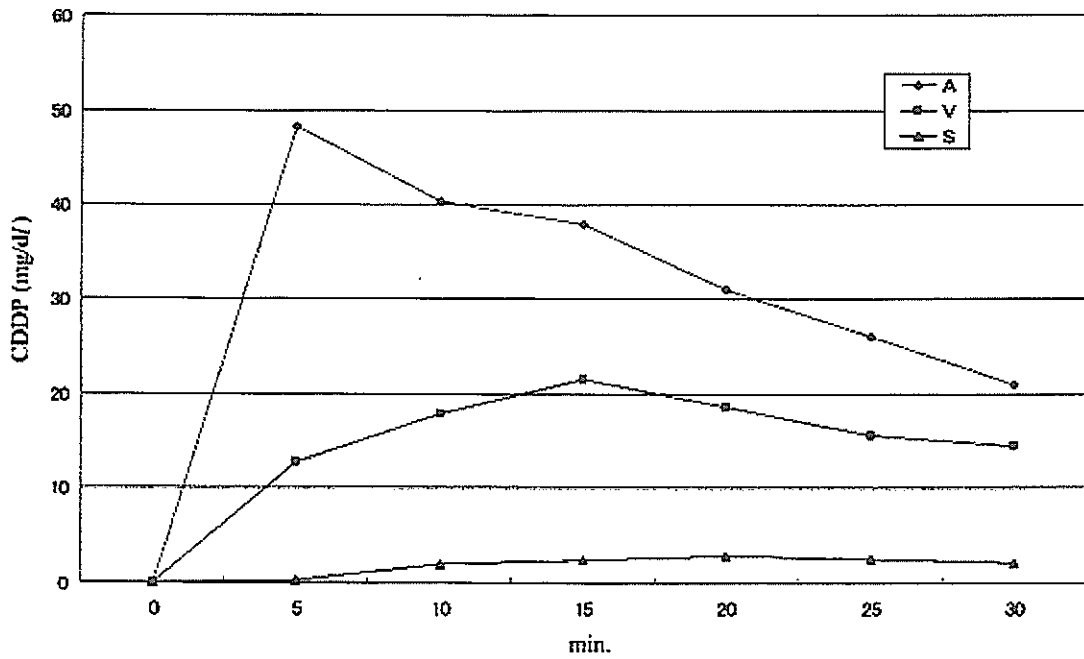


Fig. 2 Concentration of CDDP

the balloon catheter were hemodynamically stable. During complete occlusion of hepatic veins contrast medium was seen to drain in a reverse direction into the portal vein in 6 pigs. Collateral vessels could not be demonstrated. Concentrations of cisplatin in the hepatic artery, the portal vein, and the systemic circulation are shown in Fig. 2.

Conclusion

Total isolated perfusion accomplished by occlusion of the IVC and the portal vein in combination with aspiration applied in the portal circulation results in rapid and extensive arteriportal shunting without visualization of collateral vessels. This percutaneous approach is technically feasible, but its hemodynamic safety must be evaluated before clinical application.

第20回 ● がんについての市民公開講演会 (2006年6月3日)

がん医療の進歩

～過去・現在・未来～

野村和弘

国立がんセンター中央病院 前院長, 現 東京労災病院 院長

野村和弘(のむら・がずひろ) 1967年東京大学医学部卒。1972年東京大学医学部脳神経外科教室助手。1973年国立がんセンター病院脳神経外科医員。1975年から米国州立カリフォルニア大学脳神経外科脳腫瘍研究センター留学を経て1999年国立がんセンター中央病院副院長, 2002年同院病院長。2006年春より東京労災病院院長。専門の脳神経外科領域のみならず, 日本のがん医療の進歩のために多方面で活躍。

がん医療は、日々ものすごい勢いで進歩しています。われわれ「がん専門」と称している医療者でも、ちょっと勉強を怠ると乗り遅れてしまうような事態が生じているくらいです。しかし、「温故知新」というのはがん医療においても大事なことで、過去があってこそ現在がある、そして未来が発展する、という観点から、今日のテーマを立てさせていただきました。広範なテーマではありませんので、少しずついろいろな分野を垣間見ていこうと考えていますが、それによって皆さんの、がん医療に対する知識が少しでも増え、がん医療に対して興味を持っていただけたら幸いと思います。

§ 1 がんとは？

●がんの死亡率

この講演会シリーズでも「がんとは何か？」については、さまざまなアプローチからの説明があったと思いますが、簡単におさらいしてみたいと思います。

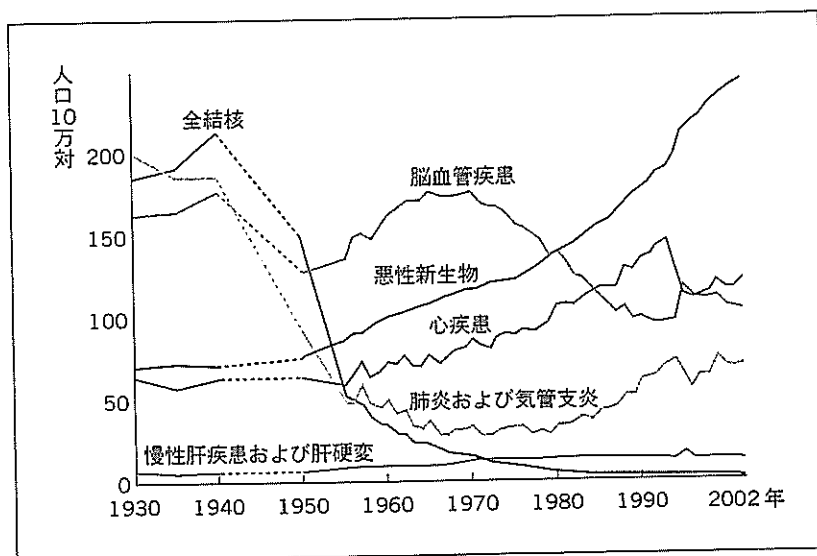


図1 死亡率の推移

図1は日本で亡くなる方の死亡原因を示すグラフです。「がんは恐ろしい、恐ろしい」と言っているうちに、1981年に死亡原因としてがんが一番多くなってしまいました。このグラフは「人口10万人に対する比」で書かれています。高齢化社会と言われる現在、がんにかかりやすい状況の方は年々増加していますが、2003年の統計では32万人の方ががんで亡くなっており、新幹線のぞみの乗客数である1300人とほぼ同数の方々が、毎日がんで亡くなっていることになります。

●がん発生のメカニズム

図2に「がん化のメカニズム」を示します。私たちのからだをかたちづくる細胞の1個1個には「核」と呼ばれるものがあり、この中に「DNA」、いわゆる遺伝子が入っています。この遺伝子の情報が細胞が分裂しても受け継がれることで、ヒトはヒト、サルはサルというかたちで生物は形成されます。この情報の中にはもっと細かいものも含まれており、たとえば「皮膚になれ」という指令を受けると、きちんと皮膚となるべき場所で、皮膚の細胞として形成されます。正常な場合は秩序正しく細胞は分裂・増殖していくのですが、さまざまな発がん物質——紫外線であったり、たばこであったり——は細胞の遺伝子に傷をつけてしまいます。生物のからだは大変よくできており、ちょっとやそっとの遺伝子の傷は治してしまい、仮に治せない場合でもその細胞は死んでし

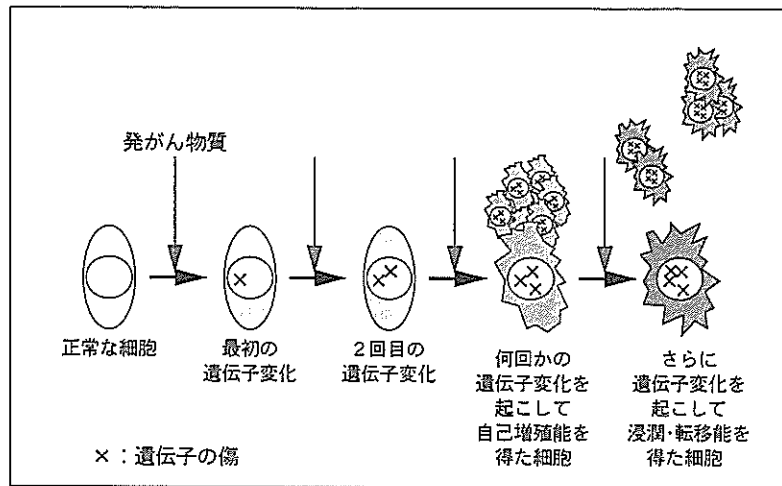


図2 がん化のメカニズム ([資料4] より引用)

まって（細胞死），遺伝子を受け継ぐことができません。死んだ細胞の部分に新しい細胞ができ，それを補ってあげなければいけません。

ところが，なかには遺伝子に損傷が生じても頑張ってしまう細胞がある。遺伝子そのものに変化が起き，不死身の細胞になってしまい，外から何のコントロールも受けずにどんどん増えていってしまう（自己増殖）。そうした細胞ががん細胞で，それがその場所だけにとどまらず，他の臓器にじわじわ拡がったり（浸潤），リンパ液や血液などに乗って転移したりする。こうした力を備えた細胞が増えてしまうと，正常な組織に対して悪影響を及ぼすと同時に，これを叩く術（すべ）が非常に制限されてしまいます。

図3は，組織レベルでそのプロセスをみたものです。たとえば正常な皮膚であれば，そこで細胞はきれいに並んでいます。そこに発がん物質により遺伝子に傷害を受けたおかしな細胞が増えてくると，自己増殖して周りの組織を破壊したり，外へ出て行くような異常な組織になってしまいます。

がんが進行し，浸潤や転移を起こしてしまうと治療は困難になりますが，早期にがんを見つければ，それだけからだにやさしい治療でがんを治すことができます。がんセンターでは2004年「がん予防・検診研究センター」を設立しましたが，これはそのところをもう一度考え直そうとする施設です。このことについてはまた後ほどお話をさせていただきます。

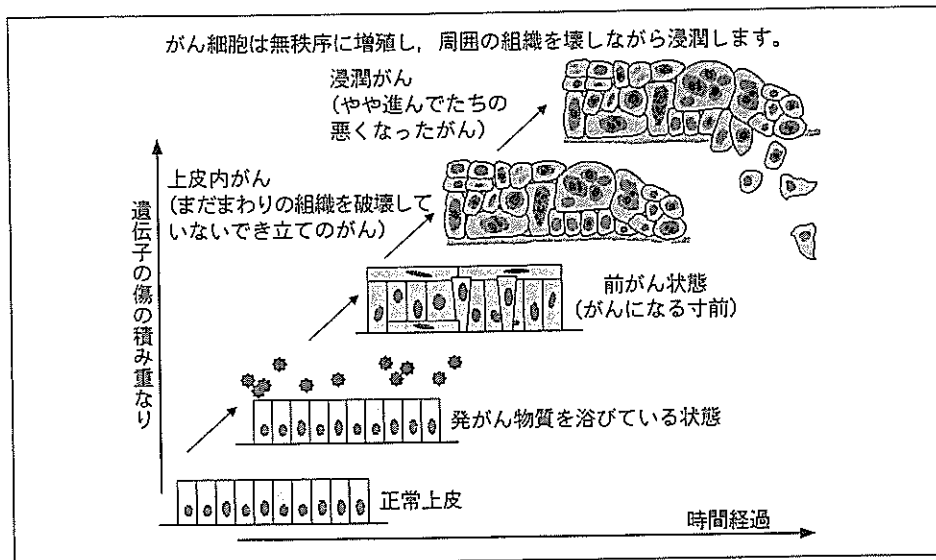


図3 組織レベルでのがん化の進展 ([資料3] より引用)

●臓器レベルでのがんの発生

大腸がんの発生を例として、もう一度いまの話を振り返ってみましょう (図4)。胃や食道などの消化管はみな似たような構造なのですが、大腸は壁が5層に分かれています。一番内側(食べたものが消化される側)は「粘膜」、その周りに少し硬い「粘膜筋板」があり、その外側に「粘膜下層」、「筋膜」、「漿膜部」があります。大腸がんは、この「粘膜」にとどまっている段階で治療してしまえば、再発率は1%程度と、ほとんど治ってしまいます。

大腸がんの検診などで「ポリープ」という言葉を耳にされた方もいらっしゃると思いますが、粘膜の上に「いぼ」のように飛び出た「腺腫」のことをポリープと呼びます。ポリープも遺伝子の異常から生じるものですが、さらに1つ、2つと遺伝子異常が加わると、悪性化してがんになる可能性も高くなってきます。一方、飛び出ないタイプの大腸がんもあり、潰瘍のような状況で、どんどん下に入っていきます。余談ですが、日本ではこうしたタイプのがんもずいぶん前から見つけており、早期の治療であれば治すことができると主張していたのですが、当初海外では「そういうことはあり得ない」と否定的だったのです。最近ようやく、米国等でも、日本で言っていることが正しいと納得されてきました。

実は、私もポリープの大腸がんでした。「便潜血検査」を受けると血が混ざっており、精密検査を行いました。ファイバーで検査するとポリープのがんがあ

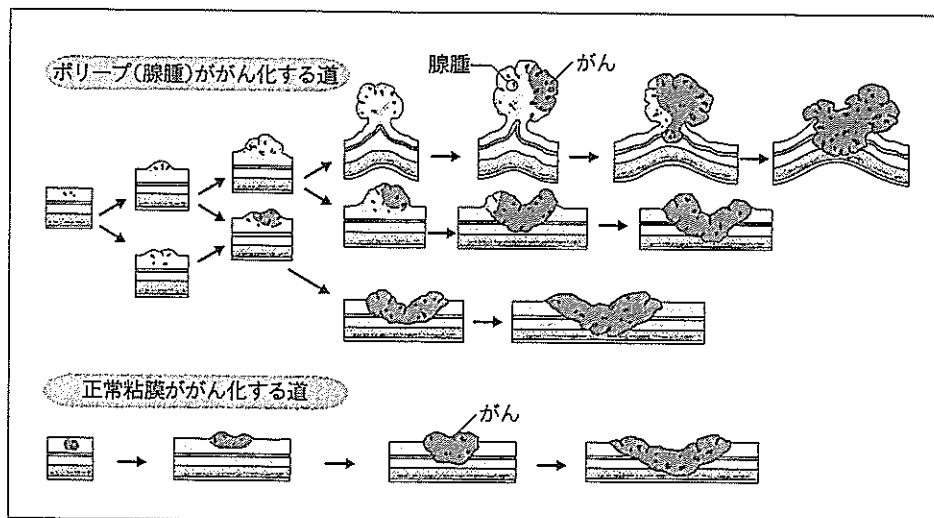


図4 大腸がんの発生 ([資料1] より引用)

り、この場合はお腹を切らなくても、内視鏡で見ながらループ状の電気を通すワイヤーでくるくると回し、焼き切ってしまう。あとに潰瘍は残りますが、粘膜の潰瘍はすぐに治りますから、次の日にはもう知らん顔して診療に当たることができる状況でした。

§2 切って治すがん治療の進歩～10年前の手術、現在の手術、将来の外科

ここまで「がんとは何か？」について、発生のメカニズムからお話しましたが、ここからは、そのがんをどう治してきたのかの歴史についてお話しします。まず手術療法など、「切って治す」治療法についてご説明します。

かつての、江戸時代までの手術は、4、5人で患者さんを押さえつけて行うようなものでした。そこに、皆さんご存じの華岡清洲が、1805年「曼陀羅華（まんだらげ）」という生薬を作って、世界に先駆けて全身麻酔下で乳がんの摘出術を行いました。その後、15～20年くらいたって、海外で気管麻酔による全身麻酔が行われています。

● 10年前の手術と現在の手術

がんの手術については、ほんの10年前までは、「がんがありそうなところ、細胞が飛んでいそうなところは全部切って取る」という発想で手術法が開発されてきました。胃がんであれば胃を2/3くらい取ってしまう。がんが目で見え

る範囲のさらに5センチくらい先まで取ることで、再発を防ごうという考え方は、それだけ胃を取ってしまえば、手術後に患者さんにいろいろな後遺症が残ります。「ダンピング症候群」という言葉を耳にされた方もおられると存じますが、胃切除後、食後に冷や汗やめまい、あるいは腹痛などの症状が起こることがあります。そういう問題が生じて、とにかく命を助けることを最優先にして、再発が生じない術式を一生懸命考えて行ってきました。

そうした治療を繰り返すうちに、手術で切り取った、患者さんの貴重な胃がんの標本が残ります。何千もの標本を検討するうちに、先ほどご説明したように「粘膜層にとどまっているがんでは、1%も再発がない」というようなことが明らかになってきました。逆に言えば、手術をしても、1%弱だけれども再発はある。そうであれば、それほど大きく切除しなくても、がんがあるところだけ取ってしまえばいいのではないかと。リスクとして同じくらいであれば、患者さんのからだにやさしい治療のほうがいいという考え方が、だんだん知られるようになってきました。そうした検討から、胃がんであれば胃がんが、どの範囲まで進行していれば、どの程度の切除や治療が妥当なのかということが徐々に明らかになっていったのです。

●内視鏡的治療の発展

私の大腸がんの治療もそうでしたが、お腹をメスで開かなくても可能な「内視鏡的治療」が、そうした検討の中から登場してきました。内視鏡でのぞきながら、さまざまな治療器具を内視鏡と同様に挿入して、がんの部分を取り取ってしまいます。私の大腸がんのように「ポリープ」様のものであれば「切除しやすそう」というのは何となくご理解いただけると思いますが、中には難しいかたちのがんもあります。そこから、さまざまな工夫がなされてきました。

まず、内視鏡によるがんの早期発見の工夫としては、がんが見えやすいように染色するという方法が考えられました。がん組織も極めて早期には、正常の粘膜にまぎれてしまい、はっきり見えないことがあります。そこに色素を用いてがんを着色することで、内視鏡の画像でもはっきりとがん組織が分かるようになります。

また、ポリープ様ではない、平べったいがんも存在します。そうした場合は、がん組織の下に食塩水を注入し、がんを浮き上がらせて、内視鏡で切除しやすいようにします。また、大きながん組織を剥ぎ取る時に、胃に穴が開いてしまつては大変です。そこで通常の電気メスの先にシリコンのポールを付けて、

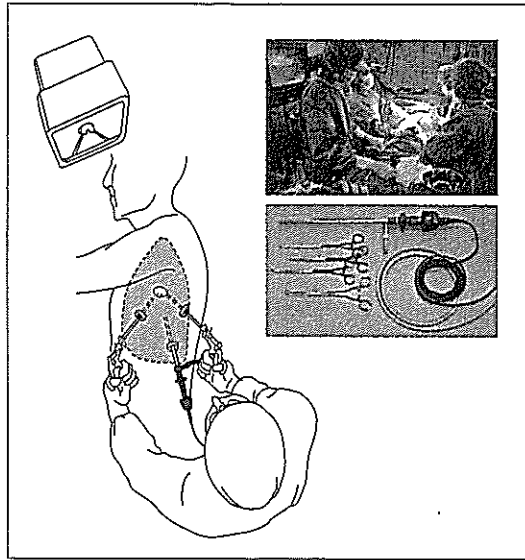


図5 体腔鏡手術による肺がんの縮小手術
 ([資料2]より引用)

胃に穴が開かないような工夫をしたメスをがんセンターの医師が考えました。このような工夫を積み重ねることにより、より安全に内視鏡的治療が行えるようになってきました。

●体腔鏡による治療

胃の場合は、「口」という「穴」から治療器具を入れて、治療することができます。では、それができないような臓器のがんはどうするのか。

たとえば肺がんの手術は、40～50センチもからだを開いて、術者の手が入るように肋骨も切り取って行うものです。ですから、術後も患者さんは、少なくとも切った肋骨が治るまでベッドにいる必要がありました。そこに登場したのが「体腔鏡」(肺は胸にありますから「胸腔鏡」と呼ばれます)です(図5)。3カ所に小さな穴を開け、その1つに内視鏡を入れて、別の穴からは柄の長い手術器具を挿入し、モニタの画面を見ながら治療を行います。手を入れなくてもすみすから、穴は小さいものでいいのですが、外から操作するわけですから、高度な技術が要求されます。その技術を習得する必要はありますが、患者さんの負担は極めて少なく、手術後3～4日もすれば退院できます。がんセンターでこの治療を行った患者さんは、治療の次の日にはもう歩いています。リハビリを早く行ったほうが日常生活の復帰も早期に可能となります。

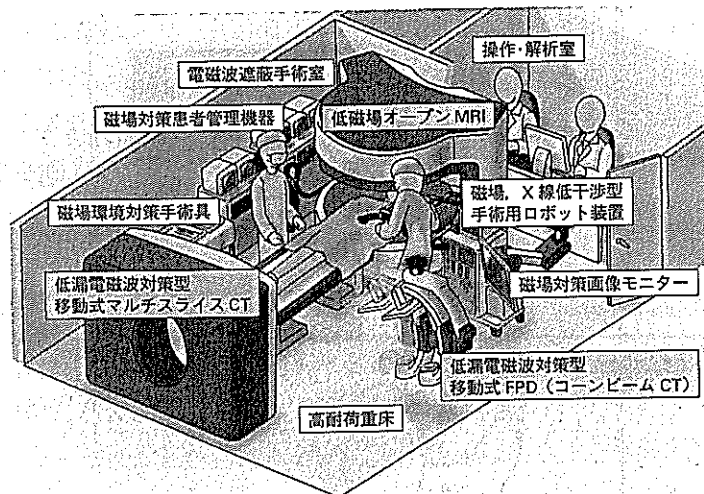


図6 近未来の手術室（初期構築手術場環境）

●外科手術のこれから

胃がんが見つかったら、胃全摘術や胃の2/3を切り取るような手術が当たり前であったのは、ほんの10年ほど前のことです。その後、多くの研究が進むことで、内視鏡や体腔鏡による治療が可能となりました。では、ここまで進んだ外科の治療がこれからどう展開していくのか。

まず「手術名人の技術均てん化」があります。手術というのは皆さんご想像のように、術者の熟練の度合いに左右される側面があり、手術が極めて上手な外科医が「ゴッド・ハンド（神の手）」と呼ばれるようなこともあります。しかし、手術を受ける人のみんながその外科医のところに行ったら、その人はもう手いっぱい治療ができません。ですから、名人ではなくても、あるいはたくさん手術経験を踏まなくても、普通の技術を身につけさえすれば、「名人」と呼ばれる人と同じ水準の手術ができる。こうした技術を開発する必要があります。その方法として、1つはロボット技術の導入があり、もう1つはナビゲーター、コンピュータを使っての画像解析の技術をフルに用いて、より安全に手術を行おうということで、現在研究が進められています。

たとえば骨盤の中の臓器を手術するとします。骨盤内には膀胱も直腸も、いろいろな消化管が複雑に存在します。その奥を手術しようとする、その前にある臓器を押し分けて入っていく必要があります。ですから、まず大きく開ける必要があるのですが、「名人」と呼ばれる人は、それを極力小さくすることができます。血管を傷つけると大出血を起こしますから、指を入っただけで、

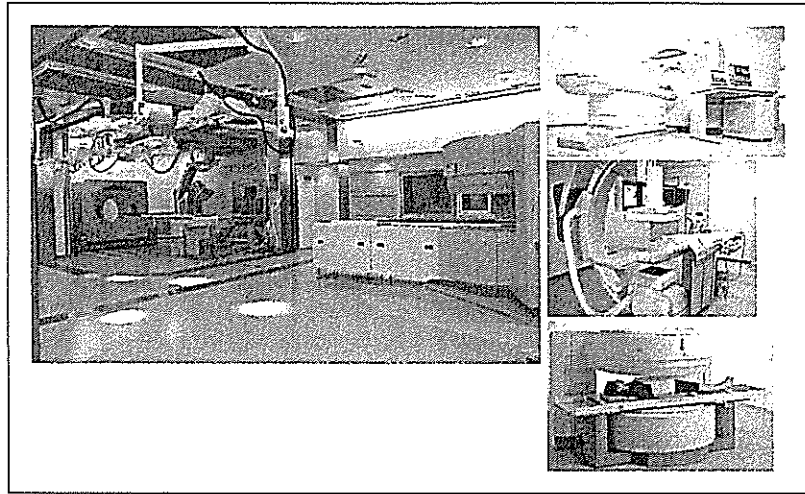


図7 国立がんセンターに設置されたMRX手術室

目で見ずにその血管をとらえて、出血しないようにクリップを入れて縛る。これも名人でなければできないことで、たくさんの経験を積み習得できる技術です。しかし、コンピュータの画像によって、手術で傷をつけてはいけない血管や神経を把握できれば、ある程度の技術さえあれば、名人でなくても安全な手術ができる。そういう方向に外科手術は進んでいくと思います。

がんセンターの小林寿光博士が2年ほど前に考案した「軟性内視鏡」という概念の治療機器（手術用ロボット装置）があります。もうすぐ実践に使えるところまで研究が進んできていますが、いままで曲げることができなかった機器を、柔らかい素材で作ることで曲げられるようになっています。こうした発想で作ったさまざまな機器を内視鏡で操作できるようになれば、より安全で、しかも治癒率の高い手術ができると考えられます。

図6は未来の手術室を予想したのですが、ロボットのアームを入れ、コンピュータで画像を作りながら操作していく。どんな臓器があって、どんな危険なものがあるかを把握しながら、安心してがんを摘出できるという環境です。しかし、そこまでにはさまざまな技術開発が必要です。たとえば画像を作る、皆さんもご存じの「MRI」という装置は、ものすごい磁気を出します。手術に用いる機器は、そうした磁気への対策がなされていないと、適切な画像を得ることができません。がんセンターで2005年8月に「MRX手術室」という新しい手術室をつくりました（図7）。そこには「コーンビームCT」と呼ばれる、レントゲン透視ができ、しかも立体にものが見えるという新しいCTや、

全身の臓器を撮影して立体像として見せることのできるヘリカルCT、「オープンMRI」と呼ばれる、手術台が入るようなスタイルのMRIが導入されています。こうした新しいイメージング・システムをそろえた手術場をつくることで、どのようにしたら安全で、からだにやさしい手術ができるかを工夫しているわけです。

§ 3 切らずに行うがん治療の進歩

次に「切らずに行う治療」についてお話したいと思います。ただし、放射線治療については、先ほど池田先生からご説明がありましたので割愛させていただき、化学療法（お薬による治療）を中心に説明したいと思います。

●これまでの化学療法

池田先生のお話から、放射線治療というのはがんを「焼き切る」という治療法ではなく、DNAに作用し、正常細胞とがん細胞の性質のわずかな差を標的とした治療法であることがご理解いただけたと存じます。実は化学療法も同様で、正常細胞とがん細胞の、わずかな薬剤の感受性の差を利用して治療するものです。がん細胞の薬剤に対する感受性が正常細胞よりもちょっと高いという差を利用してがんをやっつけようということです。これも放射線治療と同様に、化学療法の場合でも、がんの種類によって感受性は異なります。抗がん剤の感受性が高いがんの代表にセミノーマがありますが、正常組織に影響を与えず、がん細胞にだけ感受性が高い（がん特異性が高い）という抗がん剤はそれほど多くありません。

また、手術や放射線治療は「局所治療」と呼ばれており、がん組織が存在する部位にのみ治療を施すものです。一方、化学療法は、経口や点滴で投与することになりますから、患者さんの全身に作用します。正常細胞とのわずかな差を狙うのが化学療法ですから、副作用も全身的に現れてしまう可能性が高くあります。つまり、化学療法はじゅうたん爆撃のようなもので、これをからだ全体にやったのではたまりません。

ですから、正常細胞に影響を与えず、がんだけに作用するような薬物を開発することが、化学療法の大きな課題なのです。

●分子標的治療薬

近年、新しい発想の薬物が登場しつつあります。ヒトゲノムの解明に伴い、細胞の細かい働きが徐々に解明されてきました。そうした研究からがんに特殊なものを細胞レベル・分子レベルで捉え、その部分にのみ作用する薬を開発することが盛んに行われています。こうした発想で作られた薬物を「分子標的治療薬」と呼んでいます。

正常の細胞であれば、皮膚なら皮膚の、腸粘膜であれば腸粘膜の特性に則して、秩序正しく分化し、増えていきます。がん細胞は、そうした正常細胞が変異することで、正常細胞と異なる異常な分化・増殖をするわけですから、そうしたがん細胞特有の異常なシステムを細胞・分子レベルで解明し、そこをターゲットにすることにより、がん細胞を死滅させたり、増殖できないようにするのが分子標的薬です。

こうした研究が発展することで、化学療法にも「テーラーメイド」の治療が可能になります。ある患者さんのがん組織をDNA解析すると、そのパターンがたとえば「パターン3」だったとします。投与可能な薬剤がA, B, C, D, Eとある場合、「パターン3であれば、BとEという薬剤の組み合わせに感受性がある、すなわち効果がある」ということになれば、それを選んで患者さんに投与することが可能です。

現時点では、個々の患者さんが持つがん組織が、ある抗がん剤に対して明らかに感受性があるのか、ないのかが明確にならない状態で、その抗がん剤を投与せざるを得ない側面があります。結果として、化学療法が有効な患者さんもあれば、効果を示さない患者さんもあるということになります。しかし、その患者さん個々のがん細胞の違いは何なのかが事前に分かれば、無意味であるばかりか、副作用まで生じてしまうような化学療法を事前に知ることができ、回避することが可能となります。

分子標的治療薬のひとつの例として、「ハーセプチン」があります。細胞には、ある信号をキャッチすることで、「増えろ」と命令が与えられるような仕組みがあり、その「キャッチする」部分を「受容体（レセプター）」と呼ぶのですが、ある種の乳がんの細胞には、そのレセプターが大量に存在し、結果として正常細胞に比して増殖しやすい性格の細胞となってしまいます。ハーセプチンは、その受容体に「合い鍵」のようなかたちで先回りして入り込み、それを塞いでしまうような作用をします。それまでの抗がん剤にはない発想で開発されたもので、かなり期待も高く、実際ハーセプチンにより転移が消失し

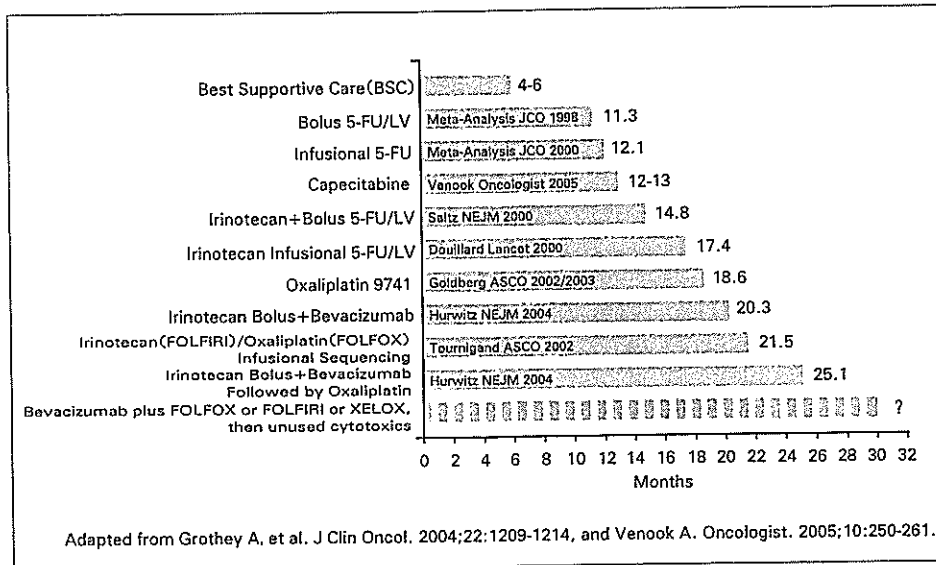


図8 多剤併用抗がん剤治療の効果：Overall Survival (Months)

てしまうような効果を示した患者さんもおられます。

このハーセプチンの治療を行う中で、どのような患者さんの乳がんにはこの薬の効果が、どのような患者さんには効果が低いのかも分かってきました。これまで乳がんに対してはホルモン療法（抗がん剤とは異なりますが、これもお薬による治療です）が効果を示す場合が多く、このホルモン感受性の高い乳がんでは治療の余地があったのですが、これが効果を示さない場合はお手上げに近い状況だったのです。ところがハーセプチンは、ホルモン感受性が低く、「HER2 タンパク」と呼ばれるものの感受性が高いという性格の乳がんにも効果を示すことが分かってきました。これまでは手の打ちようがなかった、ホルモン療法が効かない乳がんに対して効果を示す薬が登場したことは、患者さんにとって大きな朗報であると思います。

●多剤併用抗がん剤治療

化学療法は、多くの場合、手術ができないような進行がんで適応となるものです。図8は、進行した大腸がんに対する抗がん剤の治療成績（生存率）をグラフにしたもので、かつては進行大腸がんの患者さんは4～6カ月くらいしか存命していませんでしたが、2004年では25カ月存命しています。もちろん平均ですから、中には「ほとんど治った」という方もおられますし、「数カ月しか生存できなかった」という方も含まれます。この成績が十分なものとは考

えておりませんが、さまざまな抗がん剤を組み合わせることにより、徐々に抗がん剤の治療成績も向上しています。これにお話した分子標的薬が加わることで、さらに患者さんが元気にしていただける時間が増やせるのではないかと考えられ、いままさまざまな治療法・投与法が検討されています。

●免疫療法

がんという病気に対しては、ヒトにそもそも備わっている「免疫力」を活用することが有効ではないかと考えられますから、免疫療法もさまざまなものが検討されてきました。

ヒトの免疫機能を強くする方法として、免疫を担う細胞（免疫担当細胞）を活性化するということが、種々のものについて検討されてきましたが、そのうち「樹状細胞」と呼ばれるものが免疫機能の鍵となる司令塔細胞なのではないかということで、研究が進んでいます。現時点では、樹状細胞そのものの活性化だけでは効果が弱いことが分かっており、現在、司令塔としての機能を十分に活用するため、免疫担当細胞の力をさらに増強させるべく基礎研究が進められています。

また、免疫療法のひとつとして「造血幹細胞移植」があります。幹細胞移植（骨髄移植）は、血液のがん（白血病）や悪性リンパ腫に対する治療法として行われてきましたが、その副作用として「移植片対宿主病（GVHD）」が問題となっていました。他人の骨髄を移植することで、免疫反応により皮膚にブツブツやただれが生じたり、下痢をするといった症状が生じます。ところがこうしたGVHDがある程度生じた患者さんで、むしろ白血病などのがんに対する治療効果が高いことが分かってきました。そこで、これまで副作用と考えられていたこの免疫反応を、むしろ治療に利用できるのではないかという発想で検討が進みました。

従来の幹細胞移植は、放射線治療や大量化学療法を伴う、患者さんにとってはかなりきつい治療方法で、高齢者では行えないような治療でした。しかし、免疫反応の効果に着目することで、そうした大量の抗がん剤を用いないやり方でも有効なのではないかと考えられ、「軽い幹細胞移植」という意味で「ミニ移植」と呼ばれ、実際に治療を行っています。当初はやはり幹細胞移植が高い効果を示す血液がんが対象の中心でしたが、腎臓がんや大腸がんが肺に転移したというような「固形がん」の患者さんに対しても効果があることが分かり、現在さまざまな方法が検討されています。

表1 国立がんセンターがん予防・検診研究センター
でのがん検出率 (2004. 2. 1～2005. 1. 31)

	がん症例数	検査件数	がん検出率
食道がん	7	3730	0.19%
胃がん	35	3730	0.94%
大腸がん	46	3797	1.21%
肺がん	31	3764	0.82%
乳がん	14	1714	0.82%
前立腺がん	24	2044	1.17%
その他*	34	3730	0.91%
合計*	191	3792	5.04%

*: 肉腫を含む

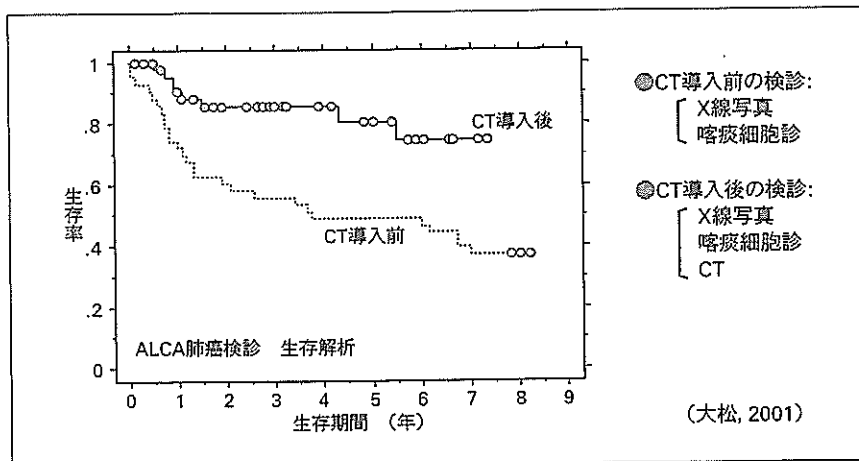


図9 CT検診で発見された肺がん症例の生存曲線
 (「東京から肺がんをなくす会」の、CT導入前後の比較)

§ 4 がんには勝つには?～早期診断のための機器の進歩

以上、がんの治療法についてのさまざまな進歩についてお話してきましたが、やはり進行がんの状況ではどうしても治療法が制限され、治癒が困難になります。しかし、早期がんに対する成績がかなり向上してきたことから、「がんの早期診断」の重要性がより高まり、現在がんセンターでも力を入れている分野となっています。

2年前(2004年)、国立がんセンターに「がん予防・検診研究センター」がで