

- 肺癌検診は 100 mm の間接撮影で、二重読影、比較読影が原則。
- 喫煙指数 600 以上の重喫煙者には喀痰細胞診を追加する。
- 規定の方法を遵守すれば現行の肺癌検診も死亡率減少効果がある。

がんをなくす会」に低線量 CT が会員制の検診に世界で初めて導入された²⁾。その後千葉県、長野県³⁾、愛媛県、大阪府などで自治体の検診に導入され、さらに日立では企業の検診にも導入されるようになった⁴⁾。

一方、欧米でも CT の効果は早くから注目されており、本邦と前後してニューヨークのコネル大学で CT での検診の研究が開始され⁵⁾、その後メイヨークリニックをはじめ大規模な研究的な CT 検診が始められている。

代表的な内外の報告をまとめると、肺癌の発見率は通常の検診に比べ数倍から 10 倍程度の発見率となり、その 80% 程度が I 期であり、その大半が切除可能で、予後もきわめて良好であることも示されているが、対象とする集団が喫煙者のみか否か、単発の検診か繰り返し検診かで成績は大きく異なる。

低線量 CT 検診の撮影条件は、電流は 30～50 mA、1 秒間に 2 cm 前後の移動で、15 秒程度の息止めの間に撮影が行われ、被曝量は通常の撮影の 1/10 程度に抑えられている。画像の再構成と観察は 1 cm ごとでフィルムによる観察が主であったが、最近ではマルチスライス CT の導入もすすみ、2 mm ごとの再構成でモニター診断も行われている。また診断の精度を上げ均一化するために、コンピュータによる診断支援システム (CAD) の開発や、専門の放射線技師によるスクリーニングも検討されている。

低線量 CT 検診の効果●

CT による肺癌検診の効果については、まだ始められてから 10 数年なので、明らかな死亡率減少効果を示す研究は行われていない。したがって前述の祖父江班では「I：対策型の検診への導入は勧められない」と評価されている¹⁾。しかし本

邦においては鈴木、中山による全国的なコホート研究が進められており、正式なデータの公表が待たれている。一方欧米においてはいくつかの RCT がすでにスタートしている。

本邦においても RCT の実施が検討されたが、莫大な研究費が必要となることから未だに行われていない。一方、日常の臨床の経験から明らかに効果のあると思われる方法に関して、それを行わせない群を設置して研究を行うことの倫理的な問題や、実際に人間ドックなどですでにかなり普及してしまった方法に関して、その受診を禁じることは不可能と思われ、本邦での実施はいずれにしてもむずかしいとする意見もある。

欧米の RCT は主に喫煙者を対象にしているもので、CT 検診になじまない小細胞肺癌も含まれるために、効果は低く評価される可能性も高い。また非喫煙者も対象に含む場合には、発育の遅い腺癌も含まれるので、その効果が現れるには少なくとも 10 数年は必要になる。さらに初回の検診では進行癌も含まれるので、これらを排除するためには、一定の間隔で繰り返し検診を行い、肺癌の発見が定常状態に達してからの評価が必要になる。

したがって、今後内外から CT 検診の効果に関する研究成果が報告されるが、対象者の特性、検診間隔などにも十分注意して評価する必要がある。単に結果のみが一人歩きをしないように監視する必要がある。

低線量 CT の今後●

CT の場合には、肺野や縦隔の異常陰影に加え、肺野のびまん性変化や骨密度、内臓脂肪について画像だけでなく定量的に評価することが可能になる。

これらを実際のデータで示すことにより、生活

- 低線量 CT での肺癌検診では 80% 前後が病期 IA 期で発見される。
- CT 検診はまだ研究段階なので精度管理を確実に行う必要がある。
- CT 検診では肺癌以外にも冠疾患、肺気腫、内臓脂肪も発見できる。

指導，特に禁煙指導の効果は高いと報告されている。喫煙は肺癌のみならず多部位の発癌や COPD や心筋梗塞，脳梗塞など多くの致命的な疾患に関与することが明らかになってきているので，CT 画像を元に禁煙指導を行い喫煙率を下げることは，関連するあらゆる疾患による死亡率を下げることになる。

低線量 CT 検診は，少ないとはいえ，通常の間接撮影の 10 倍程度の被曝量を与えるので，それに見合う効果を得るためには，利用できるデータはすべて利用し，受診者に還元することで，総合的な効果を高める必要があると思われる。

まとめ●

現行の肺癌検診も定められた基準を遵守して行えば一定の効果はあるが，他の癌検診に比べ有効性は低い。

精度向上のために低線量 CT の導入がはかられ，発見率や早期癌の占める率で著明な改善がみられるが，肺癌死亡数を低下させるかどうかの証明はまだされていない。

内外で RCT を含む有効性証明のための研究がスタートしているが，肺癌は喫煙や年齢による罹患率の変動が大きく，発育速度もきわめて多様な

ので，研究結果を評価するためには，その研究対象集団の特性にも十分な注意を払う必要がある。

低線量 CT の画像は肺癌の早期発見のみならず，多種の疾患のハイリスク群の抽出にも有効で，これらを対象にした禁煙指導の効果も大きいとされ，禁煙などの効果も含めた総合的な評価も必要と思われる。

文 献

- 1) 祖父江友孝ほか：有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン。平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班報告書
- 2) Kaneko, M., Eguchi, K., Ohmatsu, H. et al. : Peripheral lung cancer : Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201 : 798-802, 1996
- 3) Sone, S., Takashima, S., Li, F. et al. : Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351 : 1242-1245, 1998
- 4) Nawa, T., Nakagawa, T., Kusano, S. et al. : Lung cancer screening using low-dose spiral CT : results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122 : 15-20, 2002
- 5) Henschke, C. I., McCauley, D. I., Yankelevitz, D. F. et al. : Early Lung Cancer Action Project : overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354 : 99-105, 1999

特集 気管支鏡手技を用いた医療の最新動向

気管支鏡の歴史*

金子昌弘¹

はじめに

すべての医師にとって、病人の体内でどのような変化が起きているのかを知りたいというのは、永遠の願いであり、そのために古来多くの医師は患者の目や鼻、口を覗き、さらには直腸や膣から指を入れて観察するとともに、体を触りたたき、音を聞いてきた。

その後の産業革命前後の科学技術の進歩により、前者は内視鏡として進歩し、その後の光源の発達、グラスファイバーの進歩、超小型 CCD カメラの開発により電子スコープとなり、後者は X 線の発見により飛躍的な進歩を遂げ、その後の超音波、CT、MRI などの発展へとつながってきた。

これらの進歩は一見全く別の方向にも見えるが、最近では本来の人体の内部を、できるだけ非侵襲的に観察し治療したいという医師の願いを叶えるべく、両者の癒合した総合的な診断・治療の技術として新たな医療の分野を開拓しつつある。

硬性気管支鏡の進歩

前述のように、西洋医学においては人体の内部を覗くために様々な工夫が行われてきたが、適切な光源や麻酔薬が存在しなかったことなどにより、呼吸器においては喉頭より末梢の気道を観察することは困難であった。

1987年にドイツの Gustav Killian (1860～1921) は、1本の金属の管でできた Mackenzie 型の食道鏡をコカインでの麻酔の後に気管に挿入し、気管の異物の摘出に成功した。これが世界で最初に臨床的に用いられた気管支鏡とされている。その後、気管支鏡は気道異物を中心に使われていたが、外部の光源を額帯鏡で内部に導くので、内腔の十分な観察は困難で一般的な普及には至らなかった。

1904年には米国の Chevalier Jackson (1865～1958) が先端部分に超小型の電球を取り付けたジャクソン型気管支鏡を発表し、キリアン型よりも観察も容易なため欧米の耳鼻咽喉科医を中心に普及したが、操作に熟練を要し被験者の苦痛も多く一般には普及しなかった。

本邦では1907年に久保猪之吉が Killian の元から九州大学耳鼻科教授として帰国し、初めて気管支鏡の装置と技術がもたらされたが、前述のような理由で十分な普及には至らなかった。その後1934年には小野 譲が Jackson の元から帰国し聖路加国際病院と慶應義塾大学に着任した。

1949年に小野らは日本気管食道科学会を創立し、精力的にジャクソン型気管支鏡の技術の普及に努めた。当時はまだ結核の蔓延時期であり、X線写真では診断が困難な気管支結核の診断にも有用であることが認められ、耳鼻科医だけでなく結核を専門とする呼吸器外科医や一部の呼吸器内科

* History of the Bronchoscopy

¹ 国立がんセンター中央病院内視鏡部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) Masahiro Kaneko: Department of Endoscopy, National Cancer Center Hospital

医もこぞって、この技術を身につけるようになり、全国的に普及するようになった。

その後、1960年代初めから急速に進歩した日本の光学技術の進歩を取り入れて、千葉大学のグループはグラスファイバーによる強力な導光システムとレンズを組み合わせたテレスコープを開発した。これにより気管支鏡画像の記録性は著しく向上し、スチール写真の他に内腔の映画による動画の撮影も可能になった¹⁾。

一方、硬性気管支鏡の本体に関してめざましい進歩は見られなかったが、フランスのDumonは全身麻酔に容易に対応し、同氏が開発したデュモンステントの挿入に適したデュモン式硬性気管支鏡を発表し、現在全世界で一般的に使用されるようになっている^{2,3)}。

軟性気管支鏡の進歩

前述のように、戦後の日本の光学技術の著しい進歩を受けて硬性気管支鏡の分野では画質の向上が図られるとともに、消化器の分野では先端に超小型のカメラを内蔵した胃カメラが開発された。当初は非直視下で撮影していたが、更にグラスファイバーを組み込むことで内腔を確認しながら撮影できるようになり、ファイバースコープ付きの胃カメラができあがり、更に胃ファイバースコープとして完成した。

この動きを受けて1964年に池田茂人、坪井栄孝、堀江昌平の三氏が気管支用の軟性内視鏡作成のための研究会を発足したが、坪井は開業し、堀江はドイツに留学したために、池田が独自に研究を進めた。その結果、池田は気管支を観察するためにはまず直視であることと全体の太さ、長さ、レンズの焦点距離、グラスファイバーの太さと本数、チャンネルの太さなどの条件を定め、その結果を町田製作所とオリンパス光学に示し試作機の作成を依頼した。

当時のグラスファイバー付き胃カメラは太さも1cm前後あり、しかも側視であるために前方を見ることができなかった。しかし、内腔の細い気道では全体を細くするとともに直視である必要があり、より細く、しかも屈曲しても折れない丈夫なグラスファイバーを安定して作製する必要が

あった。

依頼した当初の技術ではこれらの条件をすべて満たすことはできなかったため、池田はメーカーの技術者とともに新たな技術開発を行い、1966年7月に町田製作所から試作第1号機が届いた。池田はこれを翌8月にコペンハーゲンで開かれた国際胸部疾患会議に持参し、撮影した画像を示すとともに1号機自体も披露し、これが軟性気管支鏡の最初の公開とされている⁴⁾。

前後してオリンパス光学の1号機も完成し、試行錯誤の結果、両メーカーから市販機が発表され瞬く間に全世界へと広がっていった。その後、国内の他のメーカーも参入し、気管支ファイバースコープは外径5mm程度の汎用機の他に、外径を6mm程度に太くし、グラスファイバーの本数を多くした観察および記録用と、逆に生検チャンネルを太く、あるいは2本にした処置用・治療用、一方、外径を細くし末梢気管支を観察するための細径あるいは極細径、ベッドサイドでの使用に適した外部の光源が不要なポータブルスコープなどと目的別に進化を遂げてきた。

硬性気管支鏡は操作に熟練を要し被験者の負担も大きいことから、一部の耳鼻咽喉科医および呼吸器外科医の間でのみ普及し、使用できる医師の数も限られ、また可視範囲も狭いことから適応となる患者数も多くはなかった。しかし、気管支ファイバースコープの開発により被験者の負担も減少し、可視範囲も飛躍的に広がり、また折からの肺癌患者の急増に伴い適応患者も増加し、呼吸器外科のみならず、呼吸器内科、放射線科、小児科、麻酔科など呼吸器に関連する多くの科の医師が使用するようになった。

気管支鏡を使用する医師が多く科にまたがるようになったことから、気管支鏡の関係者が一同に会して議論を戦わせる場が必要と考えられ、池田らは1978年春に日本気管支研究会を発足させた。この会はその後日本気管支学会、NPO法人日本呼吸器内視鏡学会として発展し、現在は会員数が5,000名を超える学会に成長して、総会の他にセミナーおよび専門医大会を定期的に開催し、技術の向上と普及に努めている。

一方、同年の秋に池田は世界気管支会議を開催

し、全世界から気管支鏡関係の研究者を招聘し東京で国際会議を開催した。その席上で世界気管支学会の創立が決議され、その後2年に1回の国際会議が世界の各地で開催されている。

関係する医師が増えるにつれ、診断の精度を高めるためにも、また若い医師の指導のためにも、内腔を多人数で観察する必要性が高まり、そのために接眼部にテレビカメラの接続が行われるようになったが、カメラが大きく操作の妨げになることも少なくなかった。その後、CCDなどの技術の進歩で超小型のカメラが開発されるようになり、これを接眼部に組み込んだスコープも開発されたが、更に超小型のCCDの開発により、先端部分にCCDカメラを内蔵した内視鏡が東京医科大学のグループを中心に開発された。これも当初は消化器用で外径が1cm前後あり、気道に用いることはできなかったが、更なる技術の進歩によりCCDカメラを組み込んだ気管支鏡が開発された。

この装置も、外部の光源から気管支腔内へはグラスファイバーで導光しているが、画像の観察にはグラスファイバーを用いずCCDを用いていることから、一般には気管支電子スコープあるいはビデオブロンコスコープと呼ばれ、最近は特に断らずに「気管支鏡」といえば気管支電子スコープを指すようになってきている。

電子スコープで用いられているCCDには白黒とカラーのチップがあるが、同じ大きさの場合カラーのチップを用いると画像が劣化するために、ほとんどの機種で白黒のチップを採用し、光源側から赤、緑、青の3色の光で交互に照明し、その3枚の画像を合成して1枚のカラー画像を作成する面順次という方法が用いられている。この方式では画質は向上するが、動きの激しい画像では色ずれあるいは色割れという現象が起きる欠点がある。

しかし、最近のカラーCCDはさらに小型化、高性能化が進み、一部ではカラーCCDを組み込んだ電子スコープも市販されている。この機種は単に色ずれがないだけでなく、光源側に複雑な制御機能を必要としなくなるので、光源やプロセッサも小型化し価格も安くなるというメリットも



図1 気管支ファイバースコープの開発者
池田茂人先生

ある。

今後の方向としては、外部光源として現在はキセノンランプなどの強力な光源が用いられているが、CCDの性能の向上などで、より弱い光源での観察も可能になると思われる。一方、光源としては、発光ダイオード(LED)の進歩が著しく、信号機や車のヘッドライトなど産業の分野では、あらゆる光源が急速にLEDに置き換わりつつある。より高感度のカラーCCDカメラと先端に超微小白色LEDを組み込むことにより、外部光源不要のポータブル電子スコープも近い将来可能になると考えられる。

画像の観察方法の進歩

前項では最も一般的に用いられている気管支鏡の本体の進歩の歴史と将来の予測について述べたが、内腔の観察に関しても通常の白色光以外にも多くの方法が導入され、一部ではかなり普及しているものもあり、更に新たな研究開発が進められている。これらを分類すると通常の白色光を用いる方法と、腫瘍あるいは正常組織から発生する蛍光を観察する方法、超音波など光以外を用いる方法とに分けることができる。

1. 白色光での観察

白色光を用いての研究としては、できるだけ拡大し、最終的に光学顕微鏡のレベルまで拡大し細胞を直接観察することにより病理組織学的な診断

まで行おうとする方法や、限られた波長の画像により血管や表面の上皮の構造を診断しようとする方法がある。それぞれ特殊な装置あるいは専用の気管支鏡が必要で一般的に行うことはできないが、被験者の負担は少なく将来の普及が期待される^{5,6)}。

2. 蛍光での観察

蛍光を観察する方法としては、初期にはヘマトポルフィリンをあらかじめ静脈注射し、これが集積した時期にレーザーを照射し、集積したヘマトポルフィリンから発する蛍光を観察する光線力学的診断(PDD)が用いられていたが、日光過敏の副作用もあり、現在では後述の光線力学的治療(PDT)の前段階として行われる以外には行われなくなっている⁷⁾。

診断に用いる場合には、近年は正常の気管支上皮から発する自家蛍光を観察する方法が主に使われている。当初は白色光での観察がファイバースコープでなくてはできないという問題や、装置の切り替えに手間がかかるなどの問題があったが、最近では通常の電子気管支鏡の画像で観察しながら瞬時に蛍光での観察が可能な装置が開発され、肺門部の早期癌の発見や進行癌の進展範囲の診断に効果を発揮している⁸⁾。

3. 超音波での観察

一方、最近では光ではなく超音波による観察も進歩しており、超音波装置にはラジアル型とコンベックス型がある。

ラジアル型の装置は、通常気管支鏡の鉗子孔から挿入して検査が可能で、気管支の長軸に対しての横断面の画像を得ることができ、気管支壁内に限局する早期癌の深達度や、肉眼では確認できない気管支外のリンパ節の腫大の程度なども診断することができる。また、更に最近では末梢肺野の病巣内に先端を挿入し病巣の性状の把握や生検時のガイドとしても使用されている⁹⁾。

コンベックス型の装置は、気管支の長軸に沿った断層像を得ることができるが、専用の気管支鏡が必要になる。この装置の場合は単に気管支壁外の状況を観察するだけでなく、リアルタイムに観察しながら生検ができる点が最大の利点である¹⁰⁾。

さらに全く新しい観察方法として、最近では optical coherence tomography(OCT)と呼ばれる観察方法も注目されている。これは眼科領域では以前から使用されていた方法であるが、光による断層像を得る方法で比較的小型の装置で、超音波よりはるかに高画質の像を得ることができ、今後の普及が期待されている¹¹⁾。

標本の採取方法の進歩

当初に述べたように、患者の体内の状態を知る方法として放射線やMRIなどのいわゆる画像診断と内視鏡は車の両輪のようなものであるが、画像診断に比べ内視鏡の最大の利点は検体の採取が可能である。画像診断の場合は特殊な部位や疾患を除いては、最終的な診断にはなり得ないが、内視鏡による組織診断は適確に病巣から標本を採取すれば、病理学的あるいは細菌学的に最終的な診断とすることが可能である。

気管支鏡の場合、可視範囲に所見が存在すれば、直視下に生検鉗子で生検を行うことはさほど困難ではない。しかし、病理学的な診断を必要とする呼吸器の疾患のうちで、気管支鏡の可視範囲に所見が認められる頻度は低く、特に最近ではCTの進歩などにより微小な肺野末梢の病変が多数発見されるようになり、肺野末梢病変からの確実な検体採取の方法が重要になってきている。

1. 末梢病変からの採取

末梢肺野の病変の確定診断のための標本採取の方法として、一般的にはX線透視で生検鉗子、キュレット、吸引生検針、ブラシなどを病巣内に誘導し、X線透視あるいは撮影で生検器具の先端が病巣内にあることを確認し、組織の採取が行われている。しかし、2 cm以下の病巣では通常のX線透視では病巣の把握が困難な場合も少なく、命中の精度も落ちることが知られている¹²⁾。

CTでのみ確認可能な末梢肺野病変を気管支鏡で確実に採取する方法としては、透視可能なCT装置を用いて鉗子を誘導する方法が開発され、高度先進医療としても認められ臨床的に行われている¹³⁾。さらに最近では、鉗子などの誘導を容易にするためにあらかじめ高分解能CTにより仮想的

な気管支鏡画像を作成し、その画像をもとに極細径気管支鏡を病巣の直近まで誘導する方法も開発され好成績が報告されている¹⁴⁾。

また、前述のように超音波を用いて鉗子を誘導する方法も開発されている。この方法ではラジアル型のエコー装置を用いるので直接生検はできないが、エコーのプロープにシースを被せておき、プロープを抜去した後にそのシースから生検鉗子を挿入して生検を行っている。リアルタイムに画像を確認でき、被曝もなく、シースを留置していれば何回でも繰り返し生検できるというメリットがある⁹⁾。

2. 肺門縦隔リンパ節の生検

一方、気管周囲および肺門部のリンパ節に関しては、気管支鏡では到達困難とされ、縦隔鏡や胸腔鏡での生検が行われることが多かったが、この部に関しても気道内腔からの針生検が行われるようになってきている。この部では縦隔や肺門の太い動静脈や大動脈とも病変が隣接している場合が少なくなく、気管分岐部下#7番リンパ節以外のリンパ節の生検は通常のX線透視のみではほとんど行われていない。しかし、これらの部においても超音波やCTでガイドすることにより、安全かつ確実な生検が行えるようになってきている^{10,15)}。超音波の場合には前述のコンベックス型の超音波気管支鏡が必要になるが、CTガイドの場合にはCT透視が可能な装置があれば、どこでも現有の機器だけで検査できるというメリットがある。

以前は本邦では、縦隔リンパ節の腫大のある臨床的N2肺癌に対しても、技術的に可能であれば切除が行われていたため、縦隔リンパ節の転移の有無を術前に病理学的に診断することの重要性は低かったが、最近では5年生存率が化学療法と変わらないことから、明らかなN2症例に対しては切除が行われなくなってきた。したがって、縦隔リンパ節に対する術前診断の重要性が増し、本法の重要性が高まっている。

気管支鏡による治療の進歩

初期の硬性気管支鏡は前述のように異物の除去が主な目的であったが、その後の疾病構造の変化

で結核の診断から肺癌の診断が主な使用目的となってきた。しかし、その後最新技術の導入により、再度新たな治療の分野が広がってきた。

気管支鏡による治療は4種類に大別できる。第1の分野は気道異物の除去であり、第2の分野は気道狭窄の解除であり、第3は肺門部早期癌の治療であり、第4は気道の閉塞である。

1. 気管支異物の治療

気管支異物は小児に多く、小児の場合は気管も細く軟性鏡を用いると気道が閉塞してしまうこと、必ず全身麻酔で行われることから、硬性気管支鏡が使われることが多い。また、成人の場合にも歯牙や歯科材料や釘その他の固い金属製の異物も多く、軟性鏡の生検鉗子では把持することが困難で、やはり硬性気管支鏡を使用することが望ましいとされてきた¹⁶⁾。

一方、軟性鏡では把持力が弱いことから、当初は粗大な気管支異物の除去は困難と思われ、むしろ治療的には手術後や高齢者の肺炎の場合の喀痰の吸引などに主として用いられてきた。食道癌や肺癌の手術後にしばしば術後の肺炎を起こすことがあり、気管支ファイバースコープの普及前は、しばしば気管切開を行い定期的な喀痰吸引が行われていたが、ベッドサイドで気管支鏡を行い喀痰が吸引できるようになり、胸部術後の気管切開は皆無に近くなった。

さらに、軟性気管支鏡についても鉗子の改良などによりかなり大きな異物でも成人の場合には摘出可能になり、硬性鏡を使用しないでの摘出例の報告も増加している¹⁷⁻²⁰⁾。

2. 気道狭窄の治療

気道狭窄の解除に関して、当初は硬性気管支鏡による削り取りや鉗子による摘除、プジーなどが行われていたが、その後各種のレーザーや電気メス、凍結など直接腫瘍などを縮小させる方法と、ステントを留置し内腔を確保する方法が開発された。

レーザーに関しては、初期には炭酸ガスレーザーが用いられたが、グラスファイバーでの導光が困難なので硬性鏡でのみ使用されていた。その後、アルゴンレーザー、Nd-YAGレーザーなどグラスファイバーでの導光が可能なレーザーが開

発され、更に最近では小型の装置で発生の可能な半導体レーザーを使用する施設が増加している²¹⁾。

拡張した気道の内腔を確保するためには内腔にステントの挿入が行われる。ステントにはシリコンを主体とするものと、金属のワイヤーを主体とするものが存在する。シリコンステントの場合にはそれ自体に拡張する機能がないので、あらかじめレーザーなどで十分に拡張を行い、その後に挿入する必要がある。肉厚なので軟性気管支鏡のチャンネルを通すことができず、硬性鏡を用いなくてはならない問題や、喀痰の排出が困難になる点や、密着が弱いと気道内で移動してしまうなどの問題はあるが、ステントの内側への腫瘍の増殖が確実に防止できる点や、気道の分岐や太さに合わせた形態のステントを選択できるメリットも大きく、さらに気管の動きに応じて内腔が変化し喀痰の排出を容易にしたステントも開発されている^{22,23)}。

金属ステントは形状記憶合金を編んでできており、折りたたんで狭窄部に挿入することで、それ自体の力で内腔を拡張することができるため、必ずしも挿入前にレーザーなどでの拡張を必要とせず、また軟性気管支鏡で比較的容易に挿入可能なことから、最近普及が著しい^{24~27)}。しかし、長期に挿入した場合には金属疲労による破損や、それによる周囲の血管の損傷なども報告されており、良性の気道狭窄には原則として使用すべきではないとされている。気管支上皮が保たれるので、喀痰の排出を妨げないというメリットがある反面、金属の網の目の間から腫瘍が内腔に再増殖する例もあり、その予防のためにはカバー付き金属ステントも作成されている。

3. 肺門部早期癌の治療

気管支鏡が手軽に使用されるようになり、またその精度も向上し、さらに肺癌検診への喀痰細胞診の導入などに伴って、胸部 X 線写真や CT でも異常を指摘できない扁平上皮癌の肺門部早期癌の症例も発見されるようになった。このような症例では、癌細胞の量は非常に少なくても発生部位が肺門部であるために手術的な治療を行う場合には一葉あるいは片肺の全摘を余儀なくされる場合

も少なくない。さらにこれらの扁平上皮癌では同時あるいは異時に多発することも知られており、微小な癌でありながら切除が不能になることも稀ではない。

このようなタイプの肺癌症例に対し、患者の QOL を保ちつつ治療する方法として、気管支鏡的な治療も行われている。この方法には 2 種類あり、一つはレーザー照射による方法であり、他は気管支内腔からの放射線腔内照射の方法である。

レーザーでの治療は光線力学的治療 (PDT) といわれ、ヘマトポルフィリンを静脈注射後 48~72 時間後に病巣部に波長が 630 nm のレーザー光を照射して行われる。ヘマトポルフィリンは腫瘍内に多く取り込まれており、この波長で照射されることにより光化学反応を起こし、その作用により腫瘍細胞を破壊すると考えられている²⁸⁾。腫瘍細胞が選択的に破壊されるメリットはあるが、光線の深達する深さが浅いので気管支軟骨より表層の腫瘍のみ治療可能で、それより深い場合には再発の可能性が極めて高くなり、適応症例は極めて限られてしまう。また、日光過敏の副作用が出るので治療後 2 週間程度は昼間の外出ができなくなるという問題もある。

気管支腔内からの放射線治療は、微小な放射線の線源を気管支腔内に誘導し行われるが、低線量率の線源を用いる方法と高線量率の線源を用いる方法がある。前者は治療に数日を要するので、一般には気管切開を置き、そこから線源を挿入し留置して治療を行い、治療中は周囲の被曝を避けるために放射線管理区域内での入院が必要になる。後者は数分の治療ですむが、周囲への被曝の影響も大きいので、あらかじめ模擬線源を挿入し、遠隔操作により模擬線源を実際の線源に入れ替える方法で治療が行われる。治療開始後の修正や位置の確認が困難になるので、線源の気道内での固定方法が重要になる^{29,30)}。

4. 気道の閉塞

異物にしても腫瘍にしても、一般的には気管支鏡による治療は気道の確保にあると考えられていたが、最近では逆に気管支を閉塞することによる治療も行われるようになってきている。正常肺を圧迫する巨大なプラや難治性の気胸、あるいは気管

支胸腔瘻に対して、その責任気管支あるいは瘻孔を、EWSと呼ばれる栓子または手作りの栓子で閉塞し治療する方法で、手軽に呼吸機能の改善に貢献する優れた方法として今後の進歩が期待されている³¹⁾。

まとめ

喉頭より末梢の気道を観察する方法として、気管支鏡はより細く、より柔らかく、そしてより鮮明な画像を得るために、その時々最先端の科学技術をいち早く取り入れて進化を続けてきており、今後もより一層の進歩が続くものと期待されている。

観察方法も、通常の白色光から拡大観察あるいはNBIと呼ばれる方法、蛍光観察、超音波その他と進歩し、末梢病巣あるいは肺門部リンパ節からの検体採取にしても通常のX線透視からCT透視、仮想内視鏡でのガイド、超音波ガイドと進歩してきている。

気管支鏡での治療も、当初の異物除去、喀痰吸引からレーザーでの焼灼、ステント挿入、光線力学的治療、気道閉塞による治療と進歩し、その適応疾患も広がりつつある。特に検体採取や治療の面においては、単に気管支鏡的な技術ではなく、放射線や超音波などの画像診断の最先端技術との融合により新しい分野の開拓が進んでいる。今後はその他の画像診断や治療法との癒合により、内視鏡、画像診断という枠にとらわれることなく、より確実かつ安全に診断治療を行える技術が開発されることが期待される。

文献

- 1) 嶋田晃一郎: 硬性気管支鏡. 気管支鏡所見の読み(日本気管支学会中部支部「気管支鏡所見の読み」編集委員会), 気管支鏡所見の読み 出版事務局, 名古屋, pp446-455, 2001
- 2) Dumon JF: Technique of safe laser surgery. *Lasers in Medical Science* 5: 171-180, 1990
- 3) 宮澤輝臣: 硬性気管支鏡. 気管支鏡 臨床医のためのテクニックと画像診断(日本気管支学会), 医学書院, 東京, pp207-214, 1998
- 4) Ikeda S: Atlas of Flexible Bronchofiberscopy. 医学書院, 東京, pp3-12, 1974
- 5) 宮津由香, 宮澤輝臣, 石田敦子, 他: 中心型早期肺癌における診断. 気管支学 27: 571-575, 2005
- 6) 渋谷 潔, 千代雅子, 中島崇裕, 他: 拡大気管支ビデオスコープを用いた squamous dysplasia における angiogenesis 解析. 気管支学 27: 592-595, 2005
- 7) 中西京子, 大崎能伸, 栗原真紀, 他: 光線力学的治療時の蛍光気管支鏡併用の試み. 気管支学 27: 576-579, 2005
- 8) 滝沢宏光, 近藤和也, 監崎孝一郎, 他: 光線力学療法後の蛍光気管支鏡所見についての検討. 気管支学 28: 341-346, 2006
- 9) 菊地英毅, 山崎浩一, 朝比奈肇, 他: 肺末梢病変に対するガイドシース併用気管支鏡内超音波断層法(EBUS-GS)の応用. 気管支学 27: 43-49, 2005
- 10) 安福和弘, 千代雅子, 山田義人, 他: 肺門・縦隔病変に対する超音波気管支鏡生検法—コンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下生検法の有用性について. 気管支学 27: 114-120, 2005
- 11) 長束美貴, 坪井正博, 林 和, 他: 気管支切除断端に対する OCT の有用性. 気管支学 28: 214, 2006
- 12) Schreiber G, McCrory DC: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 123: 115s-128s, 2003
- 13) 小林寿光, 土田敬明, 金子昌弘: CT ガイド下気管支鏡による末梢肺野病変の診断. 気管支学 27: 302-306, 2005
- 14) 浅野文祐, 松野祥彦, 竹市直子, 他: Virtual Bronchoscopy—極細経気管支鏡ナビゲーションとして. 気管支学 24: 433-438, 2002
- 15) 土田敬明, 金子昌弘, 小林寿光, 他: 縦隔・肺門部病変に対する CT ガイド気管支鏡生検. 気管支学 27: 110-113, 2005
- 16) 古川欣也, 岩崎賢太郎, 石田順造, 他: 開胸手術を回避しえた長期介在気管支異物に対する硬性気管支鏡下摘出術. 気管支学 27: 511-517, 2005
- 17) 金子公一, 赤石 亨, 中村聡美, 他: 気管支異物—最近の症例から. 気管支学 27: 518-523, 2005
- 18) 北口佐也子, 東田有智: 成人気管支異物の検討—最近経験した4症例をふまえて. 気管支学 27: 524-528, 2005
- 19) 清嶋護之, 朝戸裕二, 籾木孝之, 他: 当院における気道異物症例. 気管支学 27: 529-532, 2005
- 20) 清藤晃司, 細川芳文, 庄田利明, 他: 局麻下軟性気管支鏡による気管支異物の摘出について. 気管支学 27: 533-537, 2005
- 21) 神崎正人, 笹野 進, 井坂珠子, 他: 悪性腫瘍による中枢気道狭窄に対する気管支鏡下治療. 気管支学 27: 50-54, 2005
- 22) 横手薫美夫: 中枢気道狭窄に対する気管支鏡治療—Nd-YAG レーザーとステント. 気管支学 26: 126-131, 2004
- 23) 高木啓吾, 加藤信秀, 笹本修一, 他: 気道病変に対するシリコンステント療法の有効性と問題点. 気管支学 26: 138-144, 2004
- 24) 石渡俊次, 鈴木道明, 加藤雅子, 他: 当院における気管・気管支ステント留置例の検討. 気管支学 26: 113-

- 119, 2004
- 25) 岡林孝弘, 渋谷祐一, 濱田 円, 他: 悪性気道狭窄に対する気道ステント療法. 気管支学, 26: 120-125, 2004
- 26) 延山誠一, 川口知哉, 小牟田清, 他: 気道狭窄に対するDumon stentとUltraflex stent留置例における合併症の比較検討. 気管支学 26: 132-137, 2004
- 27) 伊藤真哉, 柳原一広, 長谷川誠紀, 他: 気道狭窄に対するSelf-Expanding Nitinol Stentの長期成績と問題点. 気管支学 26: 145-148, 2004
- 28) 古川欣也: 気管支鏡診断・治療の進歩. 光線力学的治療の進歩. 気管支学 26: 551-556, 2004
- 29) 不破信和, 森田皓三, 伊藤善之, 他: 192Iridium thin wireを用いた新しいアプリーケーターによる気管支癌17例の気管支腔内照射治療成績. 日放腫会誌 3: 1-8, 1991
- 30) 池田裕子, 田中正博, 松尾良一, 他: 肺門部早期肺癌に対する高線量腔内照射単独療法の治療成績. 臨床放射線 44: 1509-1514, 1999
- 31) 渡辺洋一, 松尾圭祐, 玉置明彦, 他: 難治性気胸, 気管支瘻に対するEWS(Endobronchial Watanabe Spigot)を用いた気管支充填術の有用性. 気管支学 23: 510-515, 2001

Outcomes of hepatic artery infusion therapy for hepatic metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters

S. Sameshima^{a,*}, H. Horikoshi^b, K. Motegi^c, S. Tomozawa^a, I. Hirayama^a,
T. Saito^a, T. Sawada^a

^a Department of Surgery, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takabayashi-nishi, Ota, Gunma 373-8550, Japan

^b Department of Diagnostic Radiology, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takabayashi-nishi, Ota, Gunma 373-8550, Japan

^c Department of Gastroenterology, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takabayashi-nishi, Ota, Gunma 373-8550, Japan

Accepted 12 February 2007

Available online 30 March 2007

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the safety and efficacy of hepatic artery infusion (HAI) of 5-fluorouracil (5FU) for patients with liver metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters.

Methods: Forty-two patients with liver metastases from colorectal carcinoma received radiological placement of infusion catheters using the distal fixation method. They received continuous HAI of 5FU 1000–1500 mg for 5 h weekly or biweekly. Tumor status was assessed by chest-abdominal computed tomography (CT) scan after every 10 infusions. Hepatic perfusion was checked by CT arteriography via the infusion port after every 10 infusions.

Results: Radiological placements of catheters were performed successfully in all cases. Each patient received an average of 36 treatments (range: 10–98). Catheter failure was found in 3 patients (7.1%). Nine incidents of grade 1 toxicity were observed in 8 patients (19.0%). There was a complete response in 6 patients, partial remission in 18, stable disease in 9, and progression of disease in 9 (response rate: 57.1%). Overall median survival time was 29.1 months. Using Cox's proportional hazard model, lymph node metastases in primary colorectal carcinoma and pre-treatment serum CEA affected overall survival ($P = 0.011$, $P = 0.005$).

Conclusions: HAI after radiological placement of infusion catheters is a safe and effective treatment particularly for patients with no lymph node metastasis in primary carcinoma or with a low pre-treatment serum CEA level.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Median survival time; Response rate; Toxicity; CEA; Lymph node metastases; Arteriography; Infusion port; Distal fixation method

Introduction

Hepatic metastasis is one of the serious events that determine the prognosis of patients with advanced colorectal carcinoma. Surgical resection alone can result in significant prolongation of survival in patients with favorable prognostic factors. The 5-year survival rate of patients who underwent resection of hepatic metastases was reported to be 30% to 40%.^{1,2} Chemotherapy is used to treat hepatic metastases in colorectal carcinoma patients when surgical resection cannot be performed. A number of phase 3 clinical trials have reported median survival times of nearly

20 months using combination chemotherapy with 5-fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), oxaliplatin or irinotecan for metastatic colorectal carcinomas.^{3–5} However, these systemic chemotherapy regimens cause a higher incidence of clinically significant toxicities and make it difficult for patients to continue with treatment.

Randomized trials evaluating hepatic artery infusion (HAI) therapy for the treatment of unresectable hepatic metastases have demonstrated higher response rates (31%–50%) than those achieved with systemic chemotherapy (8%–20%), but no survival benefit was reported.^{6,7} HAI offers a means for achieving high drug concentrations in liver metastases and low concentrations systemically.⁸ HAI results in a high response rate for local control and is associated with a very low incidence of toxicities.⁹ In

* Corresponding author. Tel.: +81 276 380 771; fax: +81 276 388 386.
E-mail address: shinsame@gunma-cc.jp (S. Sameshima).

order to obtain a sufficient therapeutic effect, HAI should be continued successfully without catheter failure. In most HAI studies, catheter placements were performed surgically. When placed surgically, catheter problems can result, which is one of the reasons why HAI was previously unsuccessful for improving survival. In 1992, a new radiological technique was developed in which a side-hole catheter is placed in the hepatic artery with the tip fixed in the gastroduodenal artery.¹⁰ With this technique, the risk of catheter failure and toxicity is reduced. It has also been reported that computed tomography (CT) arteriography via the infusion port is useful for detecting hepatic perfusion abnormalities during HAI.¹¹

Although hepatic metastases respond well to HAI treatment, extra-hepatic metastases or recurrence often appear and are important factors for defining the prognosis of HAI-treated patients. Since peripheral venous concentrations of 5FU are lower and plasma clearance rates are higher following HAI compared with a similar dose administered by intravenous infusion, HAI is less effective for controlling extra-hepatic metastases.¹² To maximize the therapeutic efficacy of HAI, patients who can benefit more from HAI than from systemic chemotherapy should be selected. However, prior studies of HAI have not identified the patient types for which HAI is indicated.

We placed infusion catheters for HAI radiologically in patients with liver metastases from colorectal carcinomas using the distal fixation method. Hepatic perfusion was checked by CT arteriography via the infusion port periodically. We administered 5FU by HAI as first-line therapy and examined the clinical safety and efficacy of HAI treatment. We also examined the status of liver metastases and the clinicohistological features of the primary colorectal carcinomas of HAI-treated patients in order to identify candidates most likely to benefit from HAI therapy.

Patients and methods

Patients

We included patients with liver metastases from colorectal carcinomas which were confirmed histologically. Their primary colorectal carcinomas were resected surgically between January 1998 and September 2005. Patients with extra-hepatic metastases, defined as pulmonary metastases or local recurrence, were excluded. Forty-two patients met the criteria and were enrolled in the study. Informed consent was obtained from all patients. HAI was started between November 1999 and October 2005. Response and survival rates were monitored for all patients.

Procedure of catheter placement

Catheter placements in the hepatic artery were done radiologically by interventional radiologists. The side-hole catheters were placed using the distal fixation method.¹⁰

The gastroduodenal artery and right gastric artery were embolized radiologically with coils before the catheter fixation. The tip of the catheter was fixed into the gastroduodenal artery and the side hole was placed in the common hepatic artery. The catheter was inserted via the right femoral artery and connected to the infusion port (Infuse-a-Port, Strato Medical Corp., Beverly, MA, USA). The port was implanted in the subcutaneous space.

Procedure of HAI

HAI treatment was performed weekly or biweekly at an outpatient chemotherapy room. 5FU (1000–1500 mg) was dissolved in 200 ml of physiological saline and packed into a portable infusion pump (INTERMATE LV 50 ml/h; Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL, USA). Before every injection, the catheter and the port were flushed with 5 ml saline. HAI was performed continuously for 5 h. The catheter and the port were filled with 5000 units of heparin after each infusion. Hepatic perfusion was assessed by CT arteriography via the infusion port after every 10 infusions. The treatments were discontinued when the therapeutic response was judged as progressing disease (PD) or catheter failure. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 was used to assess toxicity.¹³

Clinical response evaluation

Patients scheduled for HAI received a chest-abdominal CT scan before the start of treatment. Tumor status was assessed by chest-abdominal CT scan after every 10 infusions. The therapeutic response was evaluated according to RECEIST guideline.¹⁴ Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels were also measured before treatment and after every 10 infusions.

Survival and statistical analysis

Actuarial survival curves were computed by the Kaplan–Meier method. The survival rate results among the subgroups were analyzed by log-rank analysis. Cox's proportional hazard model was used to analyze differences in risk factors for survival using SPSS software version 14.0.

Results

Patients and treatments

Forty-two patients with liver metastases from colorectal carcinomas were enrolled for HAI treatment. The characteristics of the patients are shown in Table 1. Catheter placements in the hepatic artery and HAI treatments were performed successfully in all cases.

Each patient received an average of 36 treatments (range: 10–98). CT arteriography via the infusion port showed hepatic artery occlusion after 18 or 29 infusions

Table 1
Patients characteristic

Characteristic	No. of patients	Characteristic	No. of patients
Sex		pTNM of primary colorectal carcinoma	
Male	27	pT	
Female	15	pT1	0
Age (average)	65.8	pT2	0
Onset of liver metastases		pT3	39
Synchronous	26	pT4	3
Metachronous	16	pN	
Previous hepatectomy		pN0	12
Yes	3	pN1	16
No	39	pN2	14
No. of liver metastases		pM	
≤4	27	pM0	16
5 ≤ ≤9	7	pM1	26
≥10	8	Histology of primary colorectal carcinoma	
Serum CEA level		Well	13
≤50	23	Moderate	26
50 < ≤300	8	Poorly	2
>300	11	Mucinous	1

in 2 patients, and displacement of the catheter from the hepatic artery in 1 patient. These 3 patients (7.1%) discontinued the treatment. Collateral circulation from the right inferior phrenic artery to the liver was detected in 3 patients. They were embolized by coils radiologically in order to correct the intra-hepatic perfusion of 5FU and the treatments were restarted.

Toxicity

Nine incidents of grade 1 toxicity were observed in 8 patients. No grade 2–4 toxicity was observed. The rate of chemotherapy-related toxicity due to HAI was 19.0% (8/42).

Therapeutic response rate to HAI

We evaluated the therapeutic response to HAI by CT scanning according to RECEIST guidelines. Complete response (CR) in 6 patients, partial remission (PR) in 18 patients, stable disease (SD) in 9 patients, and PD in 9 patients were observed. The overall response rate was 57.1%. Extra-hepatic metastases appeared in 22 patients and in these cases HAI was switched to systemic chemotherapy.

In relation to lymph node involvement in primary colorectal carcinoma, the response rate was 66.7% in pN0, 50.0% in pN1, and 57.1% in pN2. The differences between groups were not statistically significant. No significant differences in the response rate were observed in relation to the histology of primary carcinomas or pre-treatment serum CEA levels. Thirty-three of 42 patients showed elevated (>5.0 ng/ml) serum CEA levels prior to treatment. A CEA decline of 50% or more in patients who had increased baseline CEA levels was observed in 26 patients (78.8%).

Survival of patients treated by HAI

The overall median survival time (MST) was 29.1 months. We examined survival rates in relation to lymph node involvement in primary colorectal carcinoma. MST was 50.1 months in pN0 and 23.2 months in pN1–2. The survival rate in patients with pN0 was significantly higher than in patients with pN1 or pN2 ($P = 0.011$) (Fig. 1). The survival curves did not differ significantly in relation to the number of hepatic metastases prior to treatment ($P = 0.60$). We also examined MST in relation to pre-treatment serum CEA levels. MST was 36.3 months in patients with serum CEA ≤50 ng/ml and 24.1 months in patients with serum CEA >50 ng/ml ($P = 0.01$). No significant difference was observed between the subgroups of patients with synchronous and metachronous liver metastases ($P = 0.33$). Furthermore, the histological features of the primary carcinoma did not differ significantly between the subgroups. Multivariate analysis showed lymph node metastases of primary colorectal carcinoma (pN) and pre-treatment serum CEA to be significant risk factors ($P = 0.017$ and $P = 0.004$, respectively) (Table 2).

Discussion

HAI and systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal carcinomas

We administered 5FU by HAI in patients with liver metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters using the distal fixation method. The overall response rate and MST were better than those of the systemic chemotherapy reported. Prior studies of systemic chemotherapy included patients who had extra-hepatic

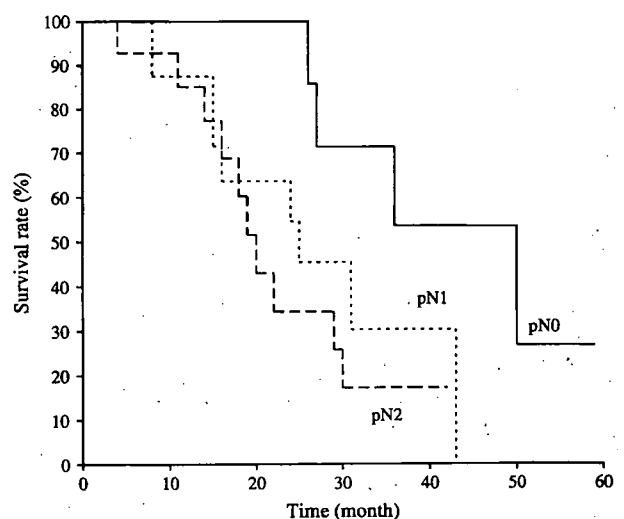


Figure 1. Survival curves according to pN stage of primary colorectal carcinoma. Significant differences were seen between pN0 and pN1 ($P < 0.001$) and between pN0 and pN2 ($P < 0.001$).

Table 2
Multivariate analysis of risk factors for overall survival

Risk factor	Hazard ratio	95% CI	P value
pN0 vs. pN1–2	4.50	1.31–15.47	0.017
Serum CEA ≤ 50 vs. >50	3.67	1.42–9.49	0.004

metastases or recurrences, and these patients had a worse prognosis than patients with hepatic metastases only. It is difficult to compare these results with our study, which did not include cases with extra-hepatic metastases. Kerr and associates reported a multicenter, randomized trial of HAI versus intravenous 5FU and LV for colorectal carcinoma liver metastases.¹⁵ There was no significant difference in MST or progression-free survival. However the HAI group received a median of only 2 cycles, because of catheter failure, compared with 8.5 cycles for the intravenous group. Recently, Kemeny and associates reported the results of a randomized trial comparison between HAI using floxuridine and systemic chemotherapy using 5FU and LV.¹⁶ Overall survival was significantly longer for HAI versus systemic treatment (median, 24.4 v 20 months). The median number of cycles received was 3 and 4 for the HAI and systemic arms, respectively. In cases where catheters are placed accurately and maintained without failure, the therapeutic response to HAI was deemed to be preferable for the treatment of liver metastases.

Successful HAI with new techniques

In order to continue HAI successfully without catheter failure, it is essential for interventional radiologists to be highly skilled in performing the procedure. When inserting the catheter, the branch vessels of the hepatic artery should be embolized accurately.¹⁷ Otherwise, 5FU can flow into the stomach or pancreas and cause toxicity, such as nausea and vomiting, which can lead the physician to discontinue treatment. CT arteriography via the infusion port is useful for detecting abnormal perfusion during HAI. Collateral circulation from extra-hepatic vessels to the liver during HAI should be also embolized radiologically in order to correct for variations in intra-hepatic perfusion of 5FU.¹⁸ The radiological placement of the catheter and careful follow-up using CT arteriography are essential for maintaining safe HAI.

Prognostic factors of HAI

MST was influenced by lymph node metastases of the primary colorectal carcinomas. Since HAI does not control extra-hepatic metastases, patients with lymph node metastases are not ideal candidates for HAI treatment but can be treated with systemic chemotherapy. Elevated CEA levels are indicative of advanced-stage liver metastases, as suggested by our finding that CEA levels influenced MST. The response rate was not influenced by histological features or lymph node metastases of primary colorectal

carcinomas in our study. Also, the response rate was not influenced by the synchronous/metachronous status of liver metastases, the number of hepatic metastases, or pre-treatment serum CEA levels. It has been reported that enzymes involved in 5FU metabolism, such as thymidine synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase, are important predictors of the therapeutic efficacy of 5FU.^{19,20}

Indications for HAI

In this study, we demonstrated that patients with pN0 in primary colorectal carcinoma or a lower serum CEA level before treatment exhibited the longest MSTs. These patients, therefore, are suitable candidates for HAI therapy. Because HAI resulted in a very low toxicity rate, it can be applied as second-line therapy for patients who have discontinued systemic chemotherapies due to toxicity but still have life-threatening liver metastases. In order to maximize the therapeutic effectiveness of HAI, it is important to continue HAI with well-controlled delivery of 5FU without catheter failure or toxicity.

Improvement of HAI

In order to improve the therapeutic efficacy of HAI, new approaches are developing in 2 directions. One of these approaches involves the use of new therapeutic agents.²¹ New combinations of 5FU, folinic acid, and interferon- α have been used with HAI and high tumor response rates have been reported.²² The other approach involves the use of HAI and systemic chemotherapy in combination.²³ Adjunctive systemic chemotherapy can compensate for one of the weaknesses of HAI; i.e., HAI is completely ineffective for the treatment of extra-hepatic metastases. However it has been reported that combined treatment with HAI and systemic 5FU did not improve survival compared with systemic fluorinated pyrimidine.²⁴ Further studies are needed to evaluate the effect of HAI and systemic chemotherapies in combination.

References

- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994 Oct;116(4):703–10 (discussion 10–1).
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995 Jan–Feb;19(1):59–71.
- de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Aug;18(16):2938–47.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):23–30.
- Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal

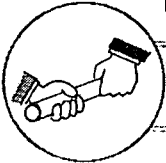
- cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005 Aug 1;23(22):4866–75.
6. Martin Jr JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 1990 Aug;125(8):1022–7.
 7. Kelly RJ, Kemeny NE, Leonard GD. Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005 Sep;5(3):166–74.
 8. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988 Oct;6(10):1653–64.
 9. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 6;88(5):252–8.
 10. Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2003 Jan;14(1):63–8.
 11. Seki H, Kimura M, Kamura T, Miura T, Yoshimura N, Sakai K. Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy: value of CT arteriography using an implantable port system. *J Comput Assist Tomogr* 1996 May–Jun;20(3):343–8.
 12. Goldberg JA, Kerr DJ, Watson DG, et al. The pharmacokinetics of 5-fluorouracil administered by arterial infusion in advanced colorectal hepatic metastases. *Br J Cancer* 1990 Jun;61(6):913–5.
 13. Institute NC. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0; 1999.
 14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb 2;92(3):205–16.
 15. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003 Feb 1;361(9355):368–73.
 16. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006 Mar 20;24(9):1395–403.
 17. Hohn DC, Stagg RJ, Price DC, Lewis BJ. Avoidance of gastroduodenal toxicity in patients receiving hepatic arterial 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *J Clin Oncol* 1985 Sep;3(9):1257–60.
 18. Sofocleous CT, Schubert J, Kemeny N, et al. Arterial embolization for salvage of hepatic artery infusion pumps. *J Vasc Interv Radiol* 2006 May;17(5):801–6.
 19. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000 Apr;6(4):1322–7.
 20. Inoue T, Hibi K, Nakayama G, et al. Expression level of thymidylate synthase is a good predictor of chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2005 Feb;40(2):143–7.
 21. Kern W, Beckert B, Lang N, et al. Phase I and pharmacokinetic study of hepatic arterial infusion with oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2001 May;12(5):599–603.
 22. Pohlen U, Mansmann U, Berger G, et al. Multicenter pilot study of 5-fluorouracil, folinic acid, interferon alpha-2b and degradable starch microspheres via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 2004 Sep–Oct;24(5B):3275–82.
 23. Link KH, Leder G, Pillasch J, et al. In vitro concentration response studies and in vitro phase II tests as the experimental basis for regional chemotherapeutic protocols. *Semin Surg Oncol* 1998 Apr–May;14(3):189–201.
 24. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, Mathur P, Quinn H. Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000 Aug;26(5):468–73.

医療地図の描き方



〈前号〉
キッコーマン総合病院
院長 久保田 芳晴

群馬県立がんセンター（群馬県太田市）
院長 澤田 俊夫



新病院開院と地域がん診療連携拠点病院としての役割

当院は、「鶴舞う形」の群馬県の嘴に位置する太田市にあり、利根川を挟んで埼玉県と、渡良瀬川を挟んで栃木県・茨城県と接しています。そんな地理的状况から、1972年の設立以来、群馬県のみならず北関東におけるがん診療の中核施設としての役割を担っています。2002年12月には地域がん診療連携拠点病院として認定され、本県がん医療の拠点施設としてがん医療の発展と均てん化に寄与。04年5月より運用を開始した「がんネット」を利用し、県内外はもとより、国内外の先進的医療施設との連携を図りつつ、高度がん専門病院としての役割と機能を発揮しています。同年12月には病院機能評価の認定も受け、将来的ながん医療・医学の発展や患者ニーズの変化に的確に対応する安全・安心ながんセンターを目指しています。

●新病院建設基本構想の策定

築20年以上が経過し、施設の老朽化が進んだこともあり、95年12月に「がんセンター新病院建設基本構想」が策定されました。その内容は、①がん専門病院の整備（小児科部門の移管、紹介率アップ、難治がんの治療・化学療法部門の充実）、②臨床研究・基礎研究機能の充実（研究所併設、疫学部門の整備）、③教育・研修機能の強化（人材確保、レジデント制度導入、若手医師・コメディカルの教育・研修の充実）、④情報化の推進（総合情報システム化、がんネット・地域情報ネットワークの構築）、⑤緩和ケア施設の整備（緩和ケア病棟の開設、在宅医療・在宅ケアの充実、QOLの尊重）、⑥快適な医療環境の確保（待ち時間短縮、スムーズな移動、働きやすい職場環境の整備、自然環境と緑の確

保）、⑦地域医療機関との連携（病病・病診連携、施設設備の共同利用）——などです。それから約12年が経過した07年5月7日、基本設計、実施設計、設計変更、入札・着工、約2年間の建設工事を経て、ようやく新病院の開院を迎えられました（外観は完成予想図）。研究機能（09年から重粒子線治療施設を群馬大学と共同利用）と緩和ケア（今後は緩和ケア施設整備の予定）の一部を除き、ほぼ実現できたと考えています。

●新病院の紹介

新病院は病床数332床〔一般病床313床、RI（放射線治療）病床3床、無菌病床6床、ICU10床〕で、旧病院比で54床増となります。1フロア2看護単位の7病棟構成（東西病棟）で、1看護単位45床の病棟です。個室割合は約30%を確保し、多床室はすべて4床室とし、個室感覚の広い病室（1床当たり8㎡以上）として整備。廊下も幅3m、病棟の長さは84mあり、広々としています。延床面積は約3万2200㎡の鉄筋コンクリート造りの7階建てで、免震構造の新病院に生まれ変わりました。病院職員が全力で新病院のあるべき姿を議論した結果といえます。この新病院整備にかかわれたことは職員一人ひとりにとって大きな喜びでもあり、誇りでもあると感じています。外壁には北関東の広大な平地に、麦の穂がたわわに実ったイメージを表した黄色のタイルを採用し、工事でも赤松や桜などの平地林の樹木をできるだけ残して行いました。建築JV（建築共同企業体）の皆様には大変苦勞をかけたことが、今年も無事、ソメイヨシノの満開を迎えることができました。各階のエレベーターホール前のフロア案内には群馬県内の草木を

デザイン化したパネルも掲示しています。

●新病院の機能

1階外来部門には通院治療センター（20床）を整備し、通院の化学療法の患者に対応します。完全予約制でプライバシーを確保した診察室（14ブース）も整備されています。2階には婦人科、泌尿器科、頭頸科などの専門外来10ブースを配置しました（合計24ブース）。広い吹き抜けのエントランスには1、2階を結ぶエスカレーターを配置し、ゆったりした待合いと臓器別外来のスペースを確保しましたが、さらに外来の待ち時間短縮への対応を目指します。今後、旧病院にはない完全にプライバシーが保たれた個室ブースで診療が行えますので、病院サイドとしても安堵しています。

また、病棟は採光に留意した個室感覚の病棟とし、快適・安全な入院環境（トイレ、食堂、廊下等）を確保しました。患者・家族とスタッフの動線を区別するため、エレベーターは患者・家族用2台、スタッフ用3台と切り離しました。RI病床3床は4階東病棟に、無菌病床6床は5階東病棟に、術中照射（モベトロン）や高度内視鏡手術に対応した手術室6室は中央診療棟に整備しました。診療部門別では、①放射線部門で、高度がん診断機能（PET-CT、3テスラMRI）と2台のリニアック治療機器（IMRTに対応）の整備、②内視鏡室で、EMR、ESD等に対応する化学療法・遺伝子検査の一層の充実、③口腔がん、高齢者がん患者の口腔ケア等に対応するための歯科口腔外科の新設——等を実施しました。また、医療安全、経営改善にさらに一層資するべく総合医療情報システム（電子カルテ）も導入します。現在、移転準備と電子カルテのリハーサルに大忙しです。

●地域がん診療連携拠点病院としての役割

08年4月から、「がん対策基本法」が施行されます。国や地方公共団体の責務が明文化され、総合的かつ計画的ながん対策の施行が義務付けられます。基本的施策として、①がん予防および早期発見の推進、②がん医療水準均てん化の促進、③がん研究の推進、また「がん対策推進アクションプラン2005」では4つの重点的・戦略的アプローチとして、①がん予防・早期発

見の推進、②がん医療水準均てん化の促進、③がん在宅療養・終末期医療の充実、④がん医療技術の開発振興——が掲げられています。



▲澤田俊夫氏

群馬県では都道府県のがん診療連携拠点病院として群馬大学が認定され、がん診療連携拠点病院の認定医療機関は10カ所になりました。また、群馬県にはがん対策協議会も設置され、がん診療連携拠点病院協議会の協力の下に、全県下でがん診療の均てん化、がん登録の普及、がん治療成績の向上に向けた取組みが進んでいます。国や県の役割、拠点病院、一般病院の役割、患者・家族の役割が有機的に結び付いて機能する群馬モデルを立ち上げたいと考えています。07年3月には第1回目の「群馬県におけるがん情報サービス向上に向けた地域懇話会」のシンポジウムが開催され、200名以上の県民（がん患者・家族）が参加して活発な討議が行われました。新病院では地域がん診療連携拠点病院としての各種機能の充実を図り、県民の要望に的確に応えるべく、総合相談支援センターを新設する予定です。

我が国では少子高齢化が進行し、男性は2人に1人が、女性は3人に1人ががんで亡くなる時代を迎えようとしています。複数の遺伝子の異常が重なり合って発生するとされているがんですが、いまだ原因は特定されていません。だからこそ、がん専門病院としてあらゆる診断・検査技術と治療手技を動員して、がんを制圧すべく日夜努力を重ねています。ハードウェアは申し分のないかたちで完成したので、次はこれを十分に使いこなし、がん専門医療を提供し、県民、市民に喜んでもらえるチーム医療、ソフトウェアの充実が必要であると考えています。この共通の目的に向かって今後とも職員一丸となって努力してまいります。

バトンに託して

【次号】→→→ 天目外科胃腸科医院 院長・天目純生
天目外科胃腸科医院は開院以来、栃木県宇都宮市を中心とした地域医療を担っています。院長は同県医師会の副会長でもあり、地域医療のリーダーの一人です。

資 料

資料編

目次

1. がん診療の経済的な負担に関するアンケート調査票	136
2. 調査結果	142
図 1. 自己負担額と償還・給付額	図 19. 現在の治療状況
図 2. 自己負担額と償還・給付額 (粒子線治療)	図 20. ジェネリック医薬品の利用状況
図 3. 自己負担額と償還・給付額 (前立腺がん)	図 21. ジェネリック医薬品利用の感想
図 4. 自己負担額と償還・給付額 (胃がん)	図 22. EQ-5D：移動の程度 病院の満足度
図 5. 自己負担額と償還・給付額 (乳がん)	図 23. EQ-5D：身の回りの管理
図 6. 自己負担額と償還・給付額 (肺がん)	図 24. EQ-5D：ふだんの活動
図 7. 自己負担額と償還・給付額 (大腸がん)	図 25. EQ-5D：痛み/不快感
図 8. 自己負担額と償還・給付額 (肝がん)	図 26. EQ-5D：不安/ふさぎ込み
図 9. 自己負担額と償還・給付額 (子宮がん)	図 27. 家族の迷惑
図 10. 経済的負担感	図 28. 家族の絆
図 11. 世帯の年収	図 29. 病院の満足度
図 12. 世帯の貯蓄額	図 30. 診察・治療の満足度
図 13. 世帯の借入額	図 31. 担当医への相談のしやすさ
図 14. 患者の個人収入	図 32. 世帯の年収の度数分布比較
図 15. 世帯の支出	図 33. 世帯の貯蓄額の度数分布比較
図 16. 治療中のがんの部位	図 34. 世帯の借入額の度数分布比較
図 17. 過去一年間に受けた治療	図 35. 個人収入の度数分布比較
図 18. 今回のがんが発見された理由	表 1. 各変数の基本統計量
	表 2. 経済的負担感の階層的重回帰分析
3. 医療費ナビゲーションシステム	163

がん診療の経済的な負担に関するアンケート調査

平成19年度 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

「がん医療経済と患者負担最小化に関する研究」

主任研究者：濃沼 信夫（東北大学教授）

分担研究者：岡本 直幸（神奈川県立がんセンター）

金子 昌弘（国立がんセンター中央病院）

澤田 俊夫（群馬県立がんセンター）

下妻晃二郎（立命館大学）

菱川 良夫（兵庫県立粒子線医療センター）

廣中 秀一（静岡県立静岡がんセンター）

＜調査の趣旨＞

このアンケートは、質が高く安全で、経済的な負担ができるだけ少ない、優れたがん医療の実践に向けた基礎資料を得ることを目的としています。

＜お願い＞

このアンケートは、がん診療を受けられている皆様を対象にしております。

日数や金額などをおたずねする項目では、過去の領収書などを参考にしながらお答え下さい。正確にわからない場合は、おおよそで結構です。ご本人が記載することが困難な場合は、ご家族の方に記載をお願い致します。また、経済的負担の重さを客観的に把握するために、収入や資産についても伺っております。

まことに恐れ入りますが、ご回答いただいた調査票は1週間程度で、ご返送下さい。返信用の封筒に切手はいりません。何とぞ、よろしくお願い申し上げます。

＜倫理的事項＞

調査票および返信用封筒にお名前を書いていただく必要はありません。ご回答は無記名のまま、統計的に処理されますので、個人が特定されることはありません。

なお、このアンケートは個人的な質問が含まれているため、

- 1) 答えにくい質問には回答しなくても構いません。
- 2) プライバシーの保護および人権は守られています。
- 3) アンケート調査に参加しなくても不利益は被りませんのでご安心下さい。

＜お問い合わせ先＞

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学大学院 医学系研究科 医療管理学分野
伊藤道哉、尾形倫明、三澤仁平、門馬靖武

TEL: 022-717-8128 FAX: 022-717-8130