

OPINIONS 退任して気づいたこと

日高病院
臨床腫瘍科

生越 喬二



早いもので、東海大学を退任して3年が過ぎました。

退任してまず気づいたことは、研究費の申請には年齢制限があり、申請できないということでした。いろいろやりたいアイデアが見つかったので研究費を獲得したいと思っていたのですが、どこも申請が不可能で、製薬会社も例外ではありませんでした。当然といえば当然ですが、私に一般社会常識がなかったとつくづく思うと同時に、現役時代にもっと研究をしなければいけないことをつくづく思いました。しかし、調べてみると日高病院でも科学研究費を申請できることがわかり、本年度は頑張って申請をしようと思っている昨今です。

日高病院のような一般病院でもできることは何かを模索する3年でした。東海大学の時代に医局員から言われた一言が日高病院に赴任する一因にもなっているからです。若手の医師から「先生は一般病院に赴任しても研究業績を上げるように言われますが、先生はずっと大学病院におられたから、研究業績を残せたのではないのでしょうか。一般病院に出向させられる私たちは、その病院でできる研究業績は微々たるものです」と。この言葉が私の耳に残り、退任した後は、慶應大学、東海大学の関連施設ではないところに就職し、私ができることがあるか考えてみたいと思いました。縁あって日高病院（以前にも書きましたが、外科の後には Cancer Treatment として放射線治療に係わってみたい、Cancer Diagnosis として PETCT に係わってみたいという目標がありました。幸運にも日高病院には最先端の IMRT と PETCT 機器がありました）に就職したのですが、日高病院に博士号を取りたい意欲のある若手外科医師がいたこと、直腸癌に対して日高病院は群大外科（桑野、浅尾教授）と術前温熱化学放射

線の治験が開始されていたこと、電磁波（RF）温熱療法の機器があり、病院内の医師は誰も興味を示していなく、担当者がいなく、私が担当することになったこと、担当する前のデータを放射線技師の方々が保存していたことなどの幸運がありました。温熱療法に関しては、1980年代（世界的にも注目されていた時代）、東海大学の時代に、食道癌の Endothermia で少し、工学部との共同研究で NEC から5,000万円近い研究費を頂き、数年間 in vitro, in vivo 実験を行っていました。当時から腫瘍内温度を測定することが不可能であり、私は RF の non-thermal effect に興味を持ち、動物実験ではある程度の抗腫瘍効果は認められたのですが、評価されませんでした。その結果は工学部の4～5人の方々の修士論文になりました。今でいう、携帯電話の影響などを検討していたことになり、一度、通産省から呼ばれてヒトには悪い影響はないという実験結果を示したことがあります。それから10年以上たって、携帯電話の影響が公表されたようです。私はまったく知りませんでした。いずれにせよ、再度温熱療法に関与するとは夢にも思いませんでした。約30年間のブランクを埋めるべく、少し文献などをあさりましたが、この領域はまったく進歩しておらず（Device が日本では1社しか発売されていない）、驚きの連続でした。原因は2005年から2007年に International Agency of Atomic Energy (IAEA) が行った randomized controlled study がごとく失敗であったことにあるようでした。

現在の温熱療法に対する私の考えを述べさせていただくと、下記のようにまとめることができます。

温熱療法が第4の癌治療になるためには、2つの問題をクリアしなければいけな

いと考えました。

1. 科学的な再現性のあるデータを示すこと（すべての癌治療法に必須）

- (1) 治療法の標準化—Reference Pointを示す。
- (2) 出力と熱との関係。生体内（癌細胞内）温度測定が困難であるので代用を考える。

2. RFによる合併症—Hot Spot現象—治療の継続、出力Upが障害される

- (1) 予防。
- (2) 発生予測。予測式を作成する。

そこで、日高に赴任して始めたことは、温熱療法施行5回の標準化、合併症（output limiting symptoms）予測、予防、および体表皮膚温度の測定でした。以前より太ったヒトは合併症がおりやすいといわれていたので、治療前のCT画像より脂肪量を測定し、初回治療ではそれによって出力を上げる速度を決定し、軽度な合併症が発現した段階で100W出力を下げ、その出力を2回目以降の適切出力として、2回目以降、治療開始から50分間照射しました。この方法の安全性も確立し、その結果、合併症予測式が完成しました。次期 trial（2015年5月以降）では合併症を発生しない温熱治療法として確立する予定でいます。

上記のような、温熱療法（Neothermia と称しています）からわかったことは、低出力群では、組織学的 pCR が認められない。合併症を発生しない人では、PD が少なく、合併症を発生した人では多い。温度上昇した症例、しない症例でも pCR が認められている。ということでした。以上より、合併症を発生しない RF 温熱治療法を確立する意義があると考えました。

さらに興味あることは、一般的に、集学的治療とは、現在行われている外科療法、放射線療法、化学療法などの癌の治療法を効果的に組み合わせることにより、治療成績を向上させようとするものと理解されていますが、RF 温熱療法（filter として）を集学的治療に加えることによって、化学


放射線治療の問題点があぶりだせたことです。温熱療法には RF の影響（Wave の stimulation）とヒト体内温度（Host thermal dose effect）の二面性が考えられます。今まで『集学的治療』という言葉には、このような概念はなかったかと思えます。そういう意味で、化学療法、放射線療法効果予測をするためにも、温熱制御機構を再度検討する意義が見い出せました。詳細は文献に譲りますが^{1, 2)}、温熱療法、化学療法、放射線療法の Non-responder、一般的な意味での集学的療法の Responder、温熱の demerit、merit 効果を示す患者群の同定、分類が、RF 温熱療法の合併症予測式から見い出せる可能性が解りました。

さらに、私にとって温熱療法を研究できたことは、今まで HLA 研究（正常遺伝子）で癌治療効果予測を目指すことができるといい続けた理由、言葉ではどのように話していいか困っていた点が見つかりました。分子標的治療では、多分私という reference point はその分子であると理解できますが、患者さん全員ではなく一部の患者さんの reference point であると考えられます。また、腫瘍の多様性の面から考えると、さらに一部の癌細胞の reference point にすぎないと考えられます。私が目指しているもの、目指してきたものは、患者さん個人々の reference point であつたと思うようになりました（現役時代では恥ずかしながら説明できませんでした）。患者（癌、良性疾患の）治療の個性化（個別化）を行うための Reference point（reference point という英語が、私の考えている概念かどうか、私にはまだ確証はありません。かなり近い概念だと思いますが、日本語での適切な言葉はまだ見つかりません。この記事を読まれた日本癌病態治療研究会会員諸兄のご意見をお寄せください）を遺伝子（私の場合には HLA 遺伝子）で求めようとしていたのではないかということに気づきました。現在、全世界で行われている、Randomized Controlled Trial（水戸黄門の印籠のように突きつけられていますが、heterogeneous gene の国ではしかたないとは思

ますが) でき、このような同じ Reference point を持った母集団で行われることで、初めて本来目的としている再現性を示す科学的なデータになると考えています。メスの限界、化学療法の限界を感じながら退任をし、将来、Deviceとしてメスを置かなければいけないことを考えていました。現在では日高病院でその新しい Device を、放射線療法機器、温熱療法機器に変えて、新しい概念の集学的治療にめぐり合い、この年齢になっても新しい発見に遭遇していることを若者のように胸ときめかしている日々を送っています。

文献

- 1) Shoji H, et al. Does standardization of radiofrequency hyperthermia benefit patients with malignancies? *Annals of Cancer Research and Therapy* 22, 28-35, 2014.
- 2) Shoji H, et al. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Medicine* 9 FEB 2015 | DOI: 10.1002/cam4.431, 2014.



持続型G-CSF製剤

処方箋医薬品[®] 薬価基準収載

ジーラスト[®]皮下注 3.6mg

G-LASTA[®] Subcutaneous Injection ペグフィルグラステム(遺伝子増強剤)注射液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町一丁目6番1号 〒100-8185

www.kksmile.com

■ 効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

2014年11月作成
©登録商標