金沢大学サテライト・プラザ　ミニ講演

日　時　平成１７年１月８日（土）

会　場　金沢大学サテライト・プラザ講義室　（金沢市西町教育研修館内）

講　師　高橋　豊（金沢大学がん研究所　助教授）

演　題　「がん休眠療法 2005　―がんと共存できる最新治療―」

はじめに

本日は，このようにたくさん集まっていただき，まことにありがとうございます。正月早々がんの話で問題かと思いましたが，「共存できる」ということで，できるだけ明るい話をさせていただきます。

「がん休眠療法 2005」というと大げさですが，この話は 1995 年に言い出してちょうど 10 年ということで，「2005」とつけさせていただきました。とにかくこの 10 年間やってきた話なのだということをご理解いただければ幸いです。

がんは完全に消して治癒する，これを目指して我々医者も研究者もやってきたわけですが，それが無理ならば，少しでも小さくして延命するという流れでがんの治療がなされてきました。これにだれも疑問を持たなかったわけです。しかし，がんの消滅と縮小は，確かに同じ流れですが，全く似て非なるものです。つまり，癌が少しでも残れば再発するということで，どうしても延命が十分ではないのです。そこで私が考えたのは，小さくするということだけではなく，休眠させる，要するに増殖を止めるといったことです。従来の小さくすることだけではなく，休眠させることによっても延命できることが分かってきたわけです。

両者の方法は全く違います。縮小は小さくすればするほど延命しますし，休眠は長ければ長いほど延命します。もう一つ重要なのは，休眠のほうが，がんという病気の本質に基づいた話になるということです。さらに，患者さんにとって楽で，安全で，またコストも安いという利点わかってきました。今日は，このようなことをぜひ皆さんにお伝えしたいと思っています。

休眠療法と延命

まず最初に延命期間とは何かについて考えてみたいと思います。例えば腫瘍が1センチで発見され，自然経過させて何もしないとどんどん大きくなり、約 10 センチ程度になると人は死に至ります。延命期間とは，この自然経過を何らかによって変化させて得られる期間

です。確かに腫瘍を小さくしますと，途中に戻りますから，大きくなるのが遅れまして，それが延命期間になります。

ところが，増殖を遅らせるだけでも，ずっと続きますと，かなり長い延命が得られます。ここが大きなポイントです。もっと分かりやすく言うと，例えば金沢から東京に向かって車で走っていて，途中で忘れ物に気がついて戻ると，東京に着く時間が遅れます。しかし，遅れる理由はそれだけではなく，例えば渋滞になって車が早く走れなくなる。その渋滞がずっと続きますと，もっと遅れます。こういった遅れということが，延命に相当するのです。この渋滞するような感じで治療するともっと楽に延命が得られるのではないかということを，私は言いたいのです。

がん休眠療法とは，延命とはどのように得られるかという研究から誕生した理論であり，ちょうど 10 年前に言い出した話です。縮小がいけないと言っているわけではなく，縮小だけではなく，がんの発育を止めたり，遅らせることによって延命を総合的に求めるということです。これまで縮小しかだめだとずっといわれてきましたので，大きな違いだと思います。

この方法は，楽で安全です。ただ，長期間必要だということがいえます。例えば，糖尿病や高血圧などの慢性疾患は，なかなか治りません。実は，病気の 70％は治癒しないといわれています。だからといって問題があるわけではなく，うまくつきあって共存しているうちに寿命がくれば，その病気を克服したことにもなるわけです。がんという病気をそのように考えていけば，一転して治療法も変わってきます。

一つ宣伝のようなことを言わせていただきますと，私は当初“Tumor Dormancy Therapy”と英語で発表をしましたが，これでは分かりにくいということで，日本語で「がん休眠療法」という名前をつけました。それぞれを著本にしたのですが、医者向けの本が 7000 部売れまして，講談社から出した『がん休眠法』という新書は2万部まで行き，まずまず皆さんに受け入れられたかと思います。学会の反響もけっこうありまして，講演もたくさんさせていただきました。また，今日お渡しした日経新聞や朝日新聞などを含めて，読売新聞や毎日新聞，地方紙に配信する共同通信でも3回ぐらい取り上げてもらいました。さらに，NHKでは「ためしてガッテン」という番組をはじめとして2回，テレビ東京，朝日放送，つい最近はHABにも出していただきました。それから文藝春秋をはじめ，週刊誌などの雑誌にもいろいろ出してもらっていますので，皆様にはかなりご理解いただけているのではないかと思います。

共存と継続

キーワードとしては，NHKでは「がんと共存」としていました。当初，私もこの共存という発想が果たして受け入れられるかどうか，心配していたのです。皆さんも，そうはいってもやはり治してほしいと思われるかもしれませんが，自分ががんになってしまいますと，かなり悲観的になるのです。要するに，治るか治らないかという選択肢では非常に苦しい。しかし，共存というもう一つの道があることで，かなりほっとされる面もあります。ぜひその辺を覚えていただければ，いざというときにも役立つのではないかと思います。最近の日経では，さらにこれを進め，「敵対から共存へ」，つまり，単にやっつけるだけではなく，共存を目指そうという話もあります

それから，「継続こそ力」，これはもう言い古されたことわざではありますが，かのイチロー選手の座右の銘がこの言葉です。イチローのような方がやはりこういう言葉を非常に大事にしていると思っていただくと，いかに継続が大事かということが分かっていただけるかと思います。

つまり，私の休眠療法のキーワードは「共存」と「継続」になります。

五木寛之さんの『大河の一滴』という有名な本があります。がんの研究者からがんについていろいろ聞いたあと，その感想を述べた本ですが，ただ怖いというだけでなく，「がんは悲鳴をあげながら暴走している哀れな細胞です。だれか止めてくれ，と叫びながら突っ走っている。（中略）必要なのは，細胞の暴走を制御し，コントロールしていく力，減速させる力です」とあります。こういう作家の発想にもなるということです。

もう一つ，1903 年に生まれて，つい2年前に生誕 100 周年を迎えられた吉田富三先生という，もし日本が戦争に負けていなければノーベル賞は間違いなく取ったくらいの有名な先生がいます。その先生のつい最近見つかった論文の中に，実はこういう言葉がありました。「殺すのではなく，過剰な増殖を抑えて，平和に共存する道を発見したい」。がんの本当に著名な先生が，もう 40～50 年前に言っておられたのです。私は最近，この吉田富三先生を「休眠療法のルーツ」と呼んでいます。

前置きが長くなりましたが，本日は，がんとは一体何かということを，なるべく簡単に説明します。そして，本質的な治療として，21 世紀の抗がん剤，分子標的治療が出てまいりましたので，ご紹介したいと思います。そして，とはいいましても，なかなかこれだけではだめだ，抗がん剤も決して捨てたものではないし，うまく使えば十分やっていける，ではどうすればいいのかというあたりを皆さんにご紹介したいと思っています。

ＤＮＡについて

まず，人体はどのように作られているかということからスタートしないと，がんは理解できません。実は，人体も1個の受精卵から2個，4個と，倍々に増加していきます。増加しながら臓器などいろいろなものに分化していく。そして，約 60 兆個になったときにこの増殖が停止し，ここで人間の体が形成されます。

しかし，あとから重要になってくるのですが，わずか 0.5％の約 3000 億個は，増殖を続けます。これは，白血球，髪の毛，消化管の粘膜といったものです。こういうものを全部調整しているのが遺伝子です。皆さんの遺伝子が，たった1個の細胞から人の体を全部作り上げる。そうしたすべてのことを遺伝子がやっているということです。

ですから，次に，遺伝子とは何かということを学ばなければならないことになります。当たり前ですが，人間から生まれた子供はやはり人間ですね。イヌはイヌです。そのように生物学的な情報を蓄積し，それを伝えるのが遺伝子なのです。これは 1940 年代の話です。そこで，世界じゅうの科学者が，情報の暗号文がどこかにあるはずだと考えました。その当時は何も分からなかったのですが，恐らくタンパクかDNA ではないかと予想されていました。タンパクというものは 20 個のアミノ酸から成っています。DNAは4個の塩基から成っています。結果的にはDNAが暗号文の担い手だったということが，この 50 年間で判明したわけです。

DNAは，ACGTという四つの塩基から構成されています。これは分かったのですが，どのような構造をしているのか，分かりませんでした。世界じゅうの科学者がいろいろな仮説を立てて研究して，ついに見つかったのが 1953 年です。50 年以上前ですが，ワトソンとクリックという方が二重螺旋構造というものを発見しました。テープを互い違いに巻いたような感じの形で，螺旋構造になっています。二つになるときは，それがほどけて，ほどけたものの一方がまたコピーされる，結果的に同じものがもう一つでき上がるというようにして，どんどん遺伝子の情報が伝わるということが分かったのです。

この方が，ジェームス・ワトソン先生です。たまたま私はこのワトソン先生がいらっしゃるコールドスプリングハーバー研究所に行ったときに，この写真を撮ったのです。まだ生きていらっしゃるのですね。二重螺旋を発見したのは 25 歳のときなので，50 年たってもまだ 75～76 歳ということですから，ご健在でした。

その後，DNA研究は飛躍的に発展しました。遺伝子組み換え技術，ゲノムプロジェクト，

生命診断・治療など，いろいろなものがどんどん発展していきました。ちょっと今日の話とはずれますが，少し紹介します。

例えば，遺伝子組み換え技術とは何かといいますと，これまでは多く収穫できるトウモロコシと病気に強いトウモロコシをかけて種を作っていました。その種をまいて作物を作っていたのです。これが，そういうことをしなくても，多く収穫できるという遺伝子と病気に強い遺伝子をそれぞれ組み換えることによって簡単にできるようになったということです。また，殺虫成分を有する作物の遺伝子を組み換えることによって，殺虫剤を使わなくてもいいようになる。あるいは，除草剤に耐性を持つ遺伝子を作ると，除草剤をまいても全然問題がない，周りの草だけが死んでしまうという作物ができます。それから，もっと簡単なのは，新しい食物ですね。例えばビタミンAを豊富に有する食べ物とか，こういったものがどんどんバイオテクノロジーでできるようになりました。これが遺伝子組み換えによる発展です。

ただ，遺伝子組み換えをすると何か怖いというイメージがありまして，皆さんもご存じだと思いますが，遺伝子組み換えは製品になっていないのが現状です。将来的に理解されていけば，こういう食物やいろいろなものが出てくると思います。こういうことができるようになったのだということを覚えていただきたいと思います。

ゲノムプロジェクトとは，先ほどの 31 億の塩基をすべて明らかにしようという試みでした。これは，アメリカ，イギリス，日本，ドイツあたりが中心になり，日本は染色体の 21 を担当しました。これは， 2000 年にクリントンとブレアがその概要版を発表し，2003 年，これは先ほどのワトソン先生が発見した 50 周年に向けて，ここでようやくできたということです。

その結果，分かったことは，人の遺伝子は3万 5000 あるということです。しかし，線虫とかハエでも2万とか1万 4000 あって，そんな差はないのではないかという感じがありますが，いろいろな機能などがありますので，数だけで単純には比較できませんが，一応こういうことが分かってきました。

話が分かりにくくなってきたと思いますが，もう一つ，遺伝子とゲノムの関係です。実はDNAは 31 億個の塩基が並んでいますが，これが3万 5000 個に分かれ，一つの遺伝子は塩基が5～7万個でできています。つまり，DNAとは3万 5000 の百科事典のようなものから成っているということです。もっと分かりやすく言いますと，このDNAとはパソコンの中に3万 5000 の書類が入っていて，その書類を組み合わせてみながらいろいろなものを作ってゆくのです。そして，それを一個一個の細胞が持っているというように理解していただければと思います。

その書類の内容は，TとAとGとCの文字が並んでいるということです。こんなもので本当に情報になるのかと皆さんは思われるかもしれませんが，今日私が写している情報や，音楽，あるいは映画，写真，これらはすべてデジタルです。デジタルは実は0と1のみから成っているのですね。先ほどの情報は4個です。人類が作ったものは0と1の2個です。つまり，体のほうが4個も使っているので複雑なことを説明できるということで，生体のほうが素晴らしい機能を持っているとも言えるかもしれません。このように，4 つの文字が並ぶだけでいろいろな情報が伝達できるということです。

面白いのは，共通の遺伝子の割合で，けっこう近いのです。チンパンジーに至っては99％共通しています。つまり，人間とチンパンジーの遺伝子は1％しか違わないのです。3万5000個だと350個しか違わないということになります。ヒトどうしを比べても99.9％同じだということです。また，進化をたどることにも使えるということで，DNAは，単に組み換え技術やがんへの応用などだけではなくて，こうしたことまで分かるということが分かってきて，大変素晴らしい話になってきました。

この次によく聞くのは，遺伝子診断です。今，横田めぐみさんの話で遺伝子判断ということが出てきましたが，遺伝子を細かく見ていきますと，遺伝子が10個，20個違うだけではなく，この遺伝子の中の塩基の配列が違いますので，一人一人分かってくるわけです。この前の横田めぐみさんの骨とは違うということも，この遺伝子診断で分かりました。

この遺伝子診断は，こういうことだけではなく，例えば遺伝的運命，つまり，こういう遺伝子があると乳がんになる，こういう遺伝子があると糖尿病になる，血圧が高くなる，アルツハイマーになるといったことがどんどん分かってきております。これは，実際には倫理的な問題としてまだ解決していません。つまり，生まれてすぐに「あなたはこういう病気になります」と言われても困るということで，この倫理的な問題は解決しなければなりませんが，今後こういったこともおいおい出てくると思います。

遺伝子異常とがん

がんに戻りますが，がんとは，遺伝子の異常が原因だということが分かってきたわけです。遺伝子異常とは何かといいますと，塩基が並んでいるのですが，この塩基がちょっと変わってしまうのです。例えば，「CC」が「AA」になる。そうすると，正常な遺伝子だったのががん遺伝子になってしまうのです。もちろん，ちょっと変わればすべてががん遺伝子になるのではなく，どこかの違いによってがん遺伝子になることがあるという意味です。

変わってしまう理由は，コピーを間違えたということです。コピーミスということはめったにないのですが，何度かやっているうちに1回ぐらいはミスをします。そのほかに発がん物質，あるいはウィルスなどが入ってきて，「CC」であったものを「AA」にしてしまうというように，間違えたことによって普通の遺伝子ががん遺伝子になってしまうというのが，がんの原因です。

ただ，1個ががん遺伝子になったからといってがんになるわけではありません。これが数個たまってくるとがんになります。これががんの特色です。1個や2個でなるわけではなく，蓄積されてなりますので，年がいけばいくほど，がんになりやすいのです。

これを分かりやすく説明すると，ビンゴのような感じです。ビンゴの穴が遺伝子異常あるいはがん遺伝子ということです。例えば 10 歳の方は全く穴がない。ところが，年がいくたびに遺伝子異常が増えて，ポンポンポンと抜けてくるわけですね。50 歳になるとだいぶ抜けてくるということで，危なくなってきました。皆さんを脅かすわけではないのですが，60 歳になるともうあちこちでリーチがかかって，いつがんになってもおかしくありません。

ただし，ビンゴというゲームをされたことがあると思いますが，早くリーチがかかったとしても，すぐに上がるわけではありません。ここはちょっと重要で，例えばタバコを吸っている人に「タバコをやめなさい」と言うと，「おれはがんになるなら、もうがんになっているからやめない」と言う人もいますが，そこでやめれば，リーチになっていても，上がるのが遅くなるかもしれません。そういうことをぜひ理解していただければと思います。がんの予防とは，がんの発生を遅らせるということだということを覚えていただければいいのではないかと思います。これががんの仕組みだということです。

もう一つ，遺伝的にがんにかかりやすい方がいらっしゃいます。これは，生まれつきビンゴの穴が開いていると理解していただければと思います。ですから，ほかの方より早くリーチがかかります。遺伝的にかかりやすい方の特徴は，若いときにがんになるのですね。

結局のところ，がんの予防とは，少しでもがんになる年齢を遅くするということです。60 歳を 70 歳，70 歳を 80 歳と遅くすることによって，寿命のあとにがんになる。死ぬときにどこかにがんがあっても別にいいということです。がんで死ぬことにはならないわけですから。このように考えていただきたいと思います。こうすれば，がんを克服することになると思います。

がんは結局，遺伝子異常の蓄積です。1個の細胞ががん化して，同じように2個，4個と増えていきます。がん細胞はいろいろな力を蓄えていて，転移や浸潤，増殖がどんどん進んでまいります。そして，人間の体にたくさんできて，人間を殺してしまう。ただ，人間を殺してしまうと同時にがんも死んでしまうわけですから，変な話なのです。これをまとめると、眠ってい

た細胞が目を覚まして暴れているという雰囲気がぴったりではないかと私は思っています。

数字的にいいますと，1個の細胞は 10μ（100 分の1㎜）です。そして，倍々になって，1cm ぐらいで今度は転移を起こします。転移とは，1個が複数個になるわけです。そのときに，1cm ならがん細胞が 10 億個あります。これが複数個になりながら，いちばん大きいものが10cm ぐらいになったときには1兆個，実際は転移が複数ありますから，実は5～6兆個にがん細胞が増えたことになります。先ほど人間の体の細胞の数は 60 兆個だと言いましたが，人間の体の 10％ががん細胞になると，大体人間は死んでしまうということになります。ですから，非常に数学的な話になりますが，とにかくがん細胞が5～6兆個になるまでの時間を遅らせればいいのです。そういう発想で考えていただければいいのではないかと思います。

がんにおける指数関数の怖さ

ここで，重要な倍々になる指数関数の怖さということを説明します。これは利子が利子を呼ぶ借金のようなものです。例えば年率 20％で 100 万円借り入れしますと，1年間では120 万ですが，5年めになりますと，感覚的には1年間に 20 万だから5年で 100 万，合計200 万だろうと思うのですが，利子が利子を生んで，実は248 万円になります。10 年になると 300 万という感覚ですが，実際は 619 万，20 年めになると，もう 500 万と思っていても3800 万になります。これが指数関数の怖さであり，イコールがんの怖さということになります。がんは倍，倍と大きくなるところが非常に特徴であり，しかも，それが怖いということです。

これを裏返しますと，今度は逆に縮小率に関する勘違いということにもなってきます。例えば 10cm の腫瘍があったとします。一次関数，普通の関数で言いますと，ちょうど真ん中は8cm になります。要するに体積が半分だということです。「指数関数だとちょうど真ん中はどうなりますか」という質問をしますと，なかなか答えが出ません。答えは，実は1㎜なのです。こんなに違うのです。この感覚のずれが，やはり勘違いになってくるのですね。

これは，どういうことかといいますと，「半分に縮小した」と言われると，皆さん，癌を全部殺すことを目的とした場合、その半分は達成したような気持ちになると思いますが，実はほんのちょっとなのです。これが，縮小してもなかなか大きく延命に影響しない理由です。例えば，金沢から新潟回りで東京に向かっているとして，もう越後湯沢まで来たかなと思っていたのに，実はまだ富山県に入ったかどうかぐらいだということです。それが，がんが小さくなるということに対する勘違いなのです。

分かりやすく言うと，半分などというのは大したことはないということです。「抗がん剤で半

分になった」と聞くと，すごく効いたと感じるかもしれませんが，実は大したことがない。それは私ども外科医がいちばんよく知っていまして，外科医がもし手術で半分摘出しても，何の意味もないということが分かっています。小さくするといいましても，半分ぐらいではだめなのだということは理解しなければいけません。

しかし，抗がん剤では半分にしかならないのです。だから，かの有名な近藤（誠）先生は「がんと闘うな」とおっしゃったのです。それなら民間療法に行ったほうがいいのではないかというようなことですね。そういう流れが出てくるのもしょうがないなという感じはあります。

しかし，私が「休眠療法」でいっているのは，もう一つ，増殖を止めるという方法があるということです。ここが非常に大きなポイントです。柳田邦男先生も，私の本の書評を書いてくれたときに，このことを書いてくださいました。つまり，「休眠療法とは近藤理論の『がんと闘うな』という迷い道の理論を抜け出す道だ。近藤理論はただ単に『がんと闘うな』と言うだけで，どうすればいいのかは言わなかった。がんと共存する，あるいはがんと和解しなさいということがもう一つの道だった」と。

話は戻りますが、先ほどがんの発生についてご説明しましたが，ではがんの本質的な治療とはどういうことになるのでしょうか。転移や増殖などが起こる原因となっている遺伝子が異常だということが分かっているので，その遺伝子を抑えるような治療をすれば戻るはずだ，これが分子標的治療というもので今，どんどん開発されています。つまり，目を覚まして暴れていたものを，もう一度眠らせるということです。こういった意味でも，休眠療法という名前は適しているのではないかと思っています。

決して小さくしてはいけないということではありません。始まったところに戻すのがいちばんいいのですが，そこまでではなくてもどこか途中まで戻る，あるいはそのまま止めることを目標にするのが，いちばん合理的な治療になるのではないかということです。それが分子標的治療ということで，次にその話をさせていただきます。

分子標的治療の紹介

21 世紀の抗がん剤とも呼ばれている分子標的治療ですが，これには現在がん増殖に関連する分子の遺伝子量を抑制するものと，がんの血管新生を抑える薬とがあります。乳がんのハーセプチン，肺がんのイレッサ，それから，白血病，消化管間質腫瘍（GIST）のグリベック，そして大腸がんのアバスチン，これはがんの血管新生を抑えるものですが，こういったものが次々と出てまいりました。

まず，グリベックがいちばん成功している薬です。これはKITという遺伝子を抑える薬です。毎日飲む薬です。症例をお見せします。この方は下血を主訴に来院しました。下血とは血液が便として出るということです。胃カメラ，大腸カメラをしましたが，胃も大腸も異常がない。そこで，めったに小腸には病気がないのですが，小腸のバリウム造影をしたところ，ポコンと隆起したものが出てきました。内視鏡で見ますと腫瘍が見つかり，ここから出血したということが分かったのです。残念ながら，この人は肝臓に転移が非常にたくさんありました。それを見ますと，この方の予後はもう3か月から半年ぐらいかなとだれもが感じるわけですが，出血がかなりひどかったので，ひとまず手術したところ，内視鏡で見えた部分は氷山の一角で，非常に大きな腫瘍がありました。術後の病理学的検索により、KITという遺伝子が陽性であることが証明できましたので，グリベックを使いました。そうしますと，肝臓の転移が全く同じ大きさで 1 年半以上推移したのです。このような場合，かつては（今でもそうかもしれませんが）「全然小さくなっていないため、全然効いていない」と言われていました。しかし，この方は3か月でもうだめだという人だったのですが，もう1年半以上ずっと大きさが変わらない。もちろん外来通院ですし、普通に会社に行って仕事をしておられますし，さらに薬は1日1回ただ飲むだけです。それで，これだけの効果があるのです。

こういう症例を，お医者さんも患者さんも経験してようやく，「これを休眠状態というのか」と分かってくださったようです。最近，こういった治療あるいは症例を経験して理解してくださった人も多いと思います。このような癌と共存している状態は，体には全く何の問題もありません。確かに気持ち悪いとは思いますが，そうは言ってもこのがんを消すことはできないのです。手術は不可能です。それなら，これでいいのではないかと。そのままずっと寿命までいけば，何の問題もないわけです。実際，肝機能自体はよくなっています。ですから，非常に素晴らしい効果というべきだと思います。

この薬剤のまとめでは、これまでこのGISTという病気では1年以内に死亡していた方が多かったのですが，飛躍的に向上して，1年で亡くなる方はほとんどいなくなりました。これは本当に大きな差であり，臨床試験をしたいのですが，あまりにも差があるのでできない状況になっています。つまり，あまりにも差がありすぎて，「あなたはこの薬を飲んでください」「あなたはこの薬を飲まないでください」とは言えないわけです。とにかく臨床試験ができないぐらい効いています。

とは言え，そんなにすごい特効薬ならば治るのかと普通は思うのですが，治った症例はほとんどありません。がんが消えているわけではありません。もう一つ面白いのは，小さくなった症例と先ほど私が示した症例の差がないのですね。まさに，私がずっと言ってきたことを証明してくれた感じを受けていまして，私自身はうれしく思っています。

ただ，こんなにうまくいく病気はなかなかないのです。それはなぜかといいますと，このGISTという病気は，増殖の関連遺伝子という遺伝子が，「スイッチが入る」と表現するのですが，そのスイッチがこのKITという遺伝子一つだけしかないために、これだけうまくいったのではないかといわれているのです。胃がん，大腸がん，肺がんなどの通常のがんでは，もっとスイッチがたくさんあるため，1個や2個ではだめなのではないかとも言われています。

乳がんではハーセプチンという薬がありまして，これはHER2という遺伝子を抑える薬です。この薬は，厳密にHER2の発現が高いものと低いものと分けて検討されています。見ていただきますと，高いものは効くのですが，低いものは効きません。これは当然ですが，残念ながらこのような投与方法は、他の薬では検討されておりません。ハーセプチンはHER2の発現が高くて初めて効きますので，これは当然の結果ですが，このように差がはっきりと出ています。

ことも分かってきました。。 分子標的治療の特徴として，効果は縮小よりもむしろ休眠，副作用は低い，標的とする遺伝子分子の発現の高い症例しか期待できないといったことがあげられます。ですから，その人，その人の発現の高い遺伝子を検索して，「あなたのがんはAとCの遺伝子の発現が高いから，それを抑える薬でいきましょう」ということが将来的な治療になるかもしれませんが，今そこまではまだいっていません。でも，近い将来かなり期待できるとは思います。そして，もう一つ，単独ではなかなか不十分で，抗がん剤の併用が必要だということも特徴ですので，これもぜひ覚えておいてください。

ここで、血管新生についてご紹介致します。血液は、栄養と酸素を運んでいます。それがないと，がん細胞は生きていけません。例えば，道があったとしますと，道の周りにしかがん細胞は生きていけないのです。道をどんどん作ってあげると，がん細胞はどんどん増えていく。それが血管新生の仕組みです。

実際の写真をお見せします。ウサギの角膜に血管新生因子を落としますと，そこから血管がどんどん伸びていきます。どんどん血管が作られてくるわけです。このように，血管新生という因子がありまして，それを使うと血管がどんどん集まってくるのですが，がん細胞がこれ

を利用して自分の増殖を高めているというのが，がんの特徴です。

私どもは，がん細胞をマリモのように球状にして培養して実験してみました。マリモというのは中の藻も生きていますが，がん細胞だと周囲の細胞以外は死んでしまうのです。周りの1～2mm，もっと少ないぐらいは生きているのですが，それ以外は全部死んでしまうのです。つまり，血管がないから栄養がいかないため，がん細胞が死んでしまう。このように，がん細胞は血管がないとすぐに死んでしまいます。

。血管新生とは、がん細胞から血管新生因子が産生されて，これが血管を作る細胞のレセプターに結びついて，血管が増え，がん細胞の転移や増殖を起こすといった仕組みです。おしべから花粉が出て，めしべにつくと考えていただいたら分かりやすいと思います。それなら，これを利用してがん細胞をやっつけようという治療がいろいろ考えられてきたわけです

私はたまたま大腸がんの血管新生を研究しているわけですが，私は初めてVEGFという名前の血管新生因子が大腸がんでは極めて強くかかわっていることを発見し、10 年前に発表しました。実は，これがもとになりまして，薬ができたのです。つまり，VEGFを標的とした場合，ここで中和するか，要するに花粉を中和する薬を作るか，あるいはレセプターを拮抗する，要するにめしべにほかのものをくっつけておいて花粉がつかないようにするといった治療法が考えられるわけです。この二つがいろいろ研究されたのですが，結果的に，中和する抗体のほうが成功を収めたというのが今回の結果です。

アメリカのデータでは，抗がん剤のみと，それにVEGFの抗体であるアバスチンという薬を加えた場合を比較しますと，平均生存期間が約5か月延びました。それから休眠期間も6か月から10か月，有効率も35から45％というように，かなり有効率が上がっています。好成績が出て，世界初の血管新生抑制剤ということで，アメリカでは昨年の2月にこのアバスチンが抗癌剤として認可されました。日本では，11 月から委員会を発足し，臨床試験がスタートし，来年あたりにこの薬が大腸がんで使えるようになるのではないかと思います。

ですから，皆さんが長生きしてくだされば くださるほどいい薬が出てくると考えていただきたいと思います。少しでも長くがんの発生を遅らせるような生活をしていただければ，さらにそれがいい薬の誕生に寄与しますので，そのように考えていただければ希望が持てるのではないでしょうか。

アバスチンの薬は大腸がんで保険が採用になった言いましたが，乳がんや胃がんでもか

なり期待できそうです。大腸がんの予防や再発の予防といったことにも使えそうで，私はその辺を今後研究していきたいと思っています。この薬は今後も期待できそうな気がしております。請うご期待というところですね。

この方が，血管新生を初めて世に示したフォークマン先生です。この方はアメリカのボストンの先生で，1997～98 年にアメリカのマスコミにたくさん出て，当時これで治ってしまうのではないかと言われて有名になった方です。このようについに薬にもなりましたし，もうすぐノーベル賞をもらえるのではないかというぐらいの先生です。その先生と，著書を交換したときの写真です。

そして，この方がVEGFを発見し，その抗体を作って，薬になるまでにしたナポレオン・フェラーラ（Ferrara）さんという方です。。奥さんは実は日本人で，生粋の大阪の方でした。普通に日本語をしゃべっていらっしゃって，非常に助かりましたが，こういう方々がいろいろ研究を進めてここまで来ているということです。

分子標的治療の特徴

まとめますと、分子標的治療は，がんが増殖を続ける原因となる分子が正常細胞よりもがん細胞に多く存在するために，副作用が低くて効果が高いのです。ここが非常に重要なポイントです。抗がん剤は，逆になっているのです。この分子標的治療は，がんががんたるゆえんのものを抑える薬ですから，非常にがんに特異的ですし，がんの本質的な治療になっているのです。ですから，けっこううまく治療がなされます。しかし効果は，がんを殺すことではなく，増殖を抑える，つまり休眠させることです。この二つをぜひ理解していただきたいと思います。

もう一つ，一部の人，つまり標的分子が高い人にしか効かないという特徴があります。そして，やはりオーダーメイド治療というか，乳がんに効くとか，大腸がんに効くという言い方ではなく，一人一人のがんの原因となっている遺伝子を明らかにして使っていくことになります。こうすれば，より選択的な治療ができるのではないかと思います。

最後に，抗がん剤の併用が不可欠です。最初に紹介したグリベックなどは要らないのですが，ほかのものではなかなか難しい，やはり抗がん剤は不可欠だということです。

ただ，問題は併用するときにどちらが中心になるのかということです。現在の抗がん剤治療の目的はがんを小さくすることですが，この分子標的治療は休眠させることが目的です。全く目的が違うものを併用するということは，非常に非効率的であることは言うまでもありませ

ん。では，どちらを中心にするのか。現在は抗がん剤が中心になっていますが，私はぜひ分子標的治療を中心に考えたほうがいいのではないかと思っているわけです。これだけがんに特異的な薬で，がんの本質的な治療なのですから，抗がん剤も分子標的治療と同じように使えばいい。これが，がん休眠療法的な抗がん剤治療の特徴で，その話を次にさせていただきます。

休眠治療的な抗がん剤治療

抗がん剤治療をどう改革すればいいかというと，分子標的治療と同じようにすればいいのではないか，これが私の言いたいことです。

抗がん剤とは，分子ではなくて分裂ということを標的にした薬剤です。名前は抗がん剤ですが，決してがんを治す薬ではありません。がんにも効く薬というだけで，分裂する細胞をすべて殺します。

先ほど，3000 億個の細胞は分裂していると述べました。しかも，がん細胞より早いものが多いのです。そうしますと，当然ながらこういう細胞をやっつけてしまいます。こうしたわずかではありますが人間が生きていくうえで不可欠な細胞をやっつけてしまうので，脱毛，下痢，嘔吐，吐き気の現象などにつながっていきます。要するに副作用と呼んでいますが，正常細胞に対する傷害を副作用と呼んでいるだけで，効果とは全く表裏一体のものです。それが抗がん剤の特徴なのです。これを理解しないとなかなか難しいのですが，抗がん剤は分裂という，がんもやっているけれども，正常細胞もやっているものを標的にしているから，こういうことが起こります。分子標的治療はがんに多く含まれているものを標的としていますから大丈夫なのですが，抗がん剤治療はどちらも標的にしてしまうので，そのようなことが起こるのです。

もう一つの違いは，分子標的治療は休眠が中心と言いましたが，抗がん剤は確かに十分な量が投与できればがんを殺すこともできますが，副作用のために十分な量が投与できないのも事実です。逆に十分な量が投与できる白血病では，俳優の渡辺謙さんのように治癒も可能だといえるわけです。では，どうすればいいか。私は，目的を「殺す」から「休眠」に変更すればいいと言っています。休眠に必要な抗がん剤の量は低いのです。その量であれば，投与可能です。もちろん副作用も軽くなります。だったらこういう治療をしたらいかがでしょうかと，今一生懸命に言っているのが実情です。

抗がん剤の歴史とその特性

抗がん剤の歴史を簡単に説明します。19 世紀から 20 世紀にかけて医学の発展によって，梅毒，細菌などが抗生物質というものによって克服されました。これは本当に画期的なことでした。

この流れで，では，がんも何とかできるのではないかということで，毒ガスで悪性リンパ腫が小さくなったというデータがありましたので，がんも抗生物質と同じように，いろいろな薬をやってみようということで，多くの抗がん剤が開発されました。その結果，白血病や睾丸腫瘍は確かに治ったのですが，固形がんではなかなか難しい，それでもどんどん量を増やせば大丈夫なのではないかということで，副作用を軽減する薬剤や，骨髄移植などを開発し，さらに投与量を増加することが可能になっていったのですが，治癒はなかなか難しいのが現状でした。例えば，乳がんでは約2～3倍の抗がん剤投与量で全世界で研究されましたが生存期間は延長しないというデータが出ました。このように，2倍，3倍ぐらいではだめだ，10 倍ぐらいなら，乳がんや胃がん，大腸がんでも治るかもしれませんが，10 倍にしたとたんに人間が死んでしまう，これでは話にならないということになります。これが抗がん剤です。

歴史的には，目標は「縮小なくして延命なし」，つまり治癒が本当なのだけれども，できなくても小さくすることが目標なのだということです。ただ，こういうことをやっていても，うまくいかなくて，80 年代ぐらいから，日本だけではなくアメリカでも批判的な意見がどんどんと出てきました。

抗生物質は，実は細菌とヒトの細胞の違いを利用した薬です。細菌とヒトの細胞には徹底的な違いがありますので，ある量で細菌を全部殺しますが，ヒトには何も障害を与えないということができたのです。だからこそ，抗生物質を使うときには「短時間で完全治癒」を目指します。

しかし，ヒトの正常細胞とがん細胞は，遺伝子のちょっとした違いでがん遺伝子になったわけですから，ほとんど違わないのです。そこが大きなポイントです。見た感じは違うのですが，実は遺伝子学的にはほとんど変わらないということで，抗生物質のようにはいきません。増殖しているということしか，がん細胞の特徴を見いだせなかったのです。だから，増殖している細胞を全部殺すというのが，先ほど言いました抗がん剤です。

繰り返しになりますが，3000 億個の正常細胞も増殖しており，しかも早いものが多いので，うまくいかない。これが，いつも抗がん剤治療の際にぶつかる壁なのです。これを解決する方法は，あるかもしれませんが，私はちょっと考えつきません。ですから，殺すことから共存

することに変える，これがいちばんの道かなと思っているわけです。

先ほども述べましたが、抗がん剤は，がんを特異的に殺すのではなくて，増殖の早い細胞を殺します。ですから骨髄，消化管粘膜，髪の毛でも，当然のように副作用として出てきます。がんに効く薬ではなくて，がんにも効く薬だということです。実は，日本の癌研究のリーダーであられます、国立がんセンターの名誉総長の杉村隆先生は，「抗がん剤とは，主作用が骨髄障害，消化管出血で，副作用ががんの縮小だ」というすごい言葉を残されています。ちょっと皮肉的な言葉にも聞こえるのですが，非常に深遠な意味を持っております。まさに，先ほどから何回も言っていますが，骨髄障害のほうが出やすく，がん縮小のほうは出にくいのです。私の話も結局こういった言葉がヒントになりまして，次にお話ししますような治療法を考え出したのです。 例えば，森の中にクマがたくさん出てきたとします。クマを全部殺そうとしても，クマを殺す薬剤を使うと，山の中のリスやほかの動物が全部死んでしまいますから，実質的には無理ですね。ロシアの劇場占拠事件では，エアコンから催涙ガスを注入しましたが，それによって一般客もたくさん死にました。テロリストと一般客は違わないのです。テロリストを殺して一般客だけ生かせるという薬はないわけですから。こういったことと同じだということを，ぜひ理解してください。そうしないと，抗がん剤治療はいい方向に進まないと私は思います。

言い方を変えますと，抗がん剤は効かないのではなくて，効く充分な量を投与できないのです。それでも可能な限り大量に投与したいといっているのが，今の抗がん剤治療です。私は，「効く」という意味を「増殖抑制」として，それが可能な量にすればいいのではないか，それならいけそうだという話をしているのです。

抗がん剤を使ったオーダーメイド治療

抗がん剤治療とは，実は種類と量しかないのです。何を使う，それをどれだけ使う，それしかないのです。現在，テーラーメイドとかオーダーメイドといわれていますが，ほとんど種類のみの話です。例えばテーラーメイド，オーダーメイドという言葉は洋服を作るときに使われますが，確かに自分に合う生地や色などもありますが，何といっても重要なのは大きさですね。大きさは量のことなのです。この量を全く考えないというのは，本当におかしな話です。皆さんも「どうして量を考えないの」と思うかもしれませんが，実際に医学界ではテーラーメイドといいますと，薬の種類の話になっています。私は一生懸命「量」の重要性を主張しております。

なぜ私が量にこだわっているかといいますと，「怖い，苦しい，効かない」という抗がん剤に対するイメージがありますね。私は3Kとかってに呼んでいるのですが，この原因は，抗がん剤そのものではなくて，量の設定法にあると思うのです。

アルコールを考えてみれば分かるのですが，皆さんもアルコールを飲まれると思います。アルコールでも，ウィスキーのボトルを1本飲めと言われると，怖いですね。自分のちょうどいい量を飲むということで，皆さんは満足していらっしゃると思います。かってに量を設定されると，楽しいものも苦しいものになってしまう，これは当然の話です。

しかし，一方でなぜ量が軽視されているかといいますと，実は，抗がん剤専門家の間では，最大耐用量といいまして、人間の限界の量ですが、これを基準に量を設定する方法の一しかないのです。このように、もう量が決まっていますので，量を変えるなどということは専門家の間ではありえないことになっています。

がん患者さんに点滴などで抗がん剤を打ちますが、その量は一体どのぐらいかといいますと，担当の先生が患者さんにちょうどいい量を処方してくださっていると思っているかもしれませんが，実はみんな一緒の量です。全員一緒なのです。ただ，体重と身長で違うだけですね。どんな状態でも，どんなに進行していても，調子が悪くてもよくても，全員同じ量が投与されます。その
理由は、投与量は一つに決まっているためです。

さらに複雑なのは，一方で多くの一般の医者は，「量なんて医者のさじかげんで投与するのは当然ではないか」とも言っているのです。このように、抗癌剤専門家と一般の医者とで、まったく異なる治療がなされている可能性が高いのが現状です。。

同じ抗がん剤でも，量が異なれば違う治療になります。また，さじかげんがだめという証拠もありません。「さじかげん」という言葉は，皆さんにとっては今やほとんど「いいかげん」という意味になるかもしれません。そこで，私は「さじかげん」という言葉を使わないようにしているのですが，要するに量をうまく調節することが重要になってくるということを言いたいのです。

ちなみに，最大耐用量がどのように決められているかを紹介しますと，「重篤な毒性が出るまで」ということで決めているのです。例えば，20 ㎎でスタートして3人に投与し，何もなければ次に 30mg に上げる。徐々に上げていって，50 ㎎で2例にひどい副作用が出るとここでストップですが，1例だともう3例追加して見て，それで2例以内だともう1回上げるといった形で，とにかくひどい副作用が出た人が半分を超えるまでという感じで決められているのです。 ここで，最大耐用量で投与する根拠ですが，まず「縮小なくして延命なし」と先ほど言

いましたように，縮小が唯一無二の目的となっています。。抗がん剤は濃度依存性だから，たくさん投与すれば投与するほど縮小します。そうであるなら，可能な限り沢山の量で、少しでも小さくするという治療が当たり前です。ここまでは何の問題もありません。

ところが，問題は，この方法では当然ながら、多くの患者さんに重篤な毒性が出ます。そのため長期間継続できないことがほとんどだということです。実際、患者さんの中には民間療法とか拒否ということになることも少なくありません。もう一つ重要なのは，例えば，この方法では，大体9〜15人程度で決定してしまいます。ですから，今決まっている量は，わずかな人数で決まった量なのです。これは，個人差がないという前提のもとでなされているのですが，実は，遺伝子の解析によりまして，抗癌剤の適量に個人差が完全にあることが分かってきています。個人差があると分かっているにもかかわらず，たったこれだけの人でしか決めていないということです。

どうしてこのような個人差が出るのかといいますと，これは簡単な話で，抗がん剤もアルコールと同じなのです。分解酵素が少ない人は，分解されませんから血中濃度が高くなるのですね。分解酵素が多いと，分解されますので低くなります。高くなった人は酔いやすい，つまり効きやすい。副作用も当然ひどいのですけれども，逆に低くなった人は酔いにくい，効きにくいというだけのことです。つまり，分解酵素が違うから個人差が出てくる。この分解酵素が違うということは，遺伝子学的に分かっています。これだけ分かっていて個人差を無視するというのはちょっと信じられないことだと私は個人的に思うのですが，いかがでしょうか。

あるべき抗がん剤治療の改革案として，患者一人一人に合わせた投与量，オーダーメイドといったことを考えること，もう一つ，休眠療法的な発想で，継続可能な量で共存化を目指す。この二つを考え合わせたようなことを考えていくのが私の改革の骨子です。

ここで私が考え出した方法が，最大継続可能量を個別化するという発想のものです。個別化とは，要するに一人一人に合わせるということです。継続可能とは，例えば運動ダイエットをする場合，いきなり 10km 走ってもすぐに疲れ切ってしまい，次はなかなか運動ができないかもしれません。それよりも，もっと続けられる運動をしたほうがいいと，だれでも思うでしょう。では，どの程度やればいいのか。やはり，毎日できるけれども，それでもぎりぎりいっぱい高める方法を考えていくでしょう。それと同じような形で，継続可能な最大の量ということです。英語ではリピータブル（Repeatable）という言葉を使っていますが，こういうものを考え出したのです。これはつい最近，英語の論文にもなりまして，今，臨床試験もやっています。

新しい投与量設定法に対する基本方針

いちばん大きなポイントは，その継続可能な最大の量をどうやって決めるのかということです。この方法を，しかも科学的に考えなければいけません。実は，継続できるかどうかは，毒性（副作用）で決定します。先ほど説明しましたように，現在の投与量の設定も毒性で決まっているのです。さらにもともと抗癌剤の抗腫瘍効果と毒性は同じで，表裏一体だといえます。このように，これだけの条件がそろっていますので，継続できる毒性を指標に，個人個人で投与量を決定することを基本方針としています。

例えばウォーキング･ダイエットのときに，「何とか隣の人としゃべれるぐらいの運動をしなさい」と聞いたことはないでしょうか。あれは，継続できる最大の運動量ということ意味しています。しゃべれるぐらいの運動量だけれども，楽にしゃべれたらちょっと足りない，何とかしゃべれるぐらいがちょうどいいのではないか。そういうときに，何か指標を作らないと，科学的な方法とはいえません。科学的とは，何も別に難しいことをいうのではなく，だれがやっても同じことができる普遍的な方法だと私は思います。つまり私の話を聞いただけで、だれかがやっても同じことができる，これが科学的ということだと思います。ですから，しっかりした普遍的な指標を作ることが最も重要なポイントになるわけです。

例えばイレッサという薬は，実は発疹という副作用が出ます。ただし，発疹ができたほうが効果は高いのです。副作用0は12％，1で34％，2が46％で，その生存期間はそれぞれ3か月，10か月，15か月とどんどん伸びています。

つまり，こういった分子標的治療でさえも，先ほどがん細胞しかないと言いましたが，それはちょっと言いすぎで，がん細胞にたくさんあるということで，正常細胞にも少しある。その少しあるものが，副作用として発疹に出てくるのですね。その発疹が出たら，がんにはよく効いている。これは，当然な話なのです。このように考えていくと，抗がん剤も同じように考えていけばいいのではないかと，私は申し上げております。

継続可能な副作用はどうだということで検討したところ，結果だけ言いますと，継続するためには副作用のグレードを1以下にとどめなくてはなりません。グレード0でなくてもいいのですが，やはりグレード2とか3，4はだめだ，1でないと継続できないということが分かったわけです。ちなみに，今の抗がん剤治療はグレード3～4を目指していますので，だいぶ差があることがお分かりいただけると思います。

副作用のグレードとはどういうことかといいますと，白血球減少や下痢，嘔吐，脱毛といっ

たものの程度で0から4に分けています。細かいことを言っていても大変なので，大体を言いますと，5が死亡です。0は何もない。その間を，1～4に分けているのです。1は軽そうに見えますが，とはいえやはり1でないとなかなか継続できないことが分かりました。グレード3～4ではとてもではないが継続できません。

では，今はなぜそこを目指しているのかというと，一気にバーンと投与してバーンと殺すということで，継続など全く考えていない抗がん剤治療ですから，グレード3～4を目指しているのです。私は継続を大事にしますから，グレード1を目標にする。そこが違うと考えていただければ分かると思います。

では，グレード1は一体どれくらいかといいますと，下痢は3回以内，嘔吐は1～2回，脱毛は枕につく程度。他も軽度で，白血球は 3000 以上。これくらいだと何とか我慢していただけるのではないでしょうかということなのです。しかも，これを指標にしてその人その人のちょうどいい量を決めていく，それが特徴です。

実際の方法としては，例えばゲムシタビンという抗がん剤を，普通は 1000mg からスタートさせていましたが，500 ㎎ぐらいからスタートさせる。そして，副作用がなければ 100mg アップさせて 600mg にする。それでグレード1ならばそのまま，グレード2ならば 400 ㎎に下げる。これを繰り返していくわけです。そうすると，基本的にはグレード1に収束していくのですね。そうするとグレード1になるような量になるという仕組みです。

何か難しいと思われるかもしれませんが，皆さんが自分のアルコールの適量をどう知ったかを思い出してみてください。恐らく，最初はコップ1杯のビールからスタートしたのではないでしょうか。もう昔のことで忘れたかもしれませんが，ようすを見ながら増やしたり減らしたりして，何となく自分の適量を知っていったのではないでしょうか。もちろん，泥酔ではなくてほろ酔い加減を目標にしたものではないでしょうか。

このような考え方で，抗がん剤を自分のちょうどいい量に決める。こうやって治療していけば，苦しくない治療ができ，しかも分子標的治療と同じような効果を期待できるような治療になるのではないかということを，現在考えています。

具体例

具体例を挙げますと，ある人は 400mg で全く大丈夫でした。500mg でも大丈夫で，600mg でグレード1になりました。そこで，今その量を投与しています。600mg がこの人のちょうどいいところだと考えました。非常にいい効果が出まして，うまくいった人です。

一方，次の方は，400mg でもう1が出て，次の週に2が出まして，結局 300mg になりました。かなり低い量です。でも，これがこの人の適量だということになります。この量でも，ちゃんと効いているのです。こんなに少ない量だから効かないのではないかと考えられるかもしれませんが，決してそうではないということです。

結果的に，300～700mg と，2倍以上の個人差があります。実際の投与量は，毎週ではなくて1週休みますので，平均 750mg という考え方から見ますと，だいぶ低い方がたくさんいらっしゃることが分かります。恐らく，600 ㎎，700 ㎎の方は従来法でもよかったかもしれませんが，500㎎以下の方は恐らく，従来法でいきますと副作用がひどく出て，「あなたはこの抗がん剤は向いていませんね」と言われて，もう治療がなされないということになっていたかもしれません。それが今の抗がん剤治療です。

世界の成績で比較しますと，縮小率はあまり差は大きくありませんが，平均生存期間は2倍近く延びています。1年生存期間も長期化しています。特に，6か月生存率が非常に延びていますが，これは落ちこぼれを出さないように，要するに，300㎎や400㎎がちょうどいい人もちゃんと治療していますから，言葉は悪いかもしれませんが，落ちこぼれが少ないわけです。それで，このように非常に高い率を示しているのではないかと思います。

こういった効果がしっかりと出て，しかも，当然ですが毒性はいちばん低いという結果が出ておりますので，非常に期待できるのではないかと考えられます。これは，今，臨床試験で確かめているところです。

もう一つの特徴は，そうは言ってもやはりたくさん投与した人が効くのでしょうと思われるかもしれませんが，たくさん投与した人と少ない人とに分けて例を出しますと，効果に差がないのです。本当かなと思うかもしれませんが，先ほどから何回も言っていますように，アルコールの例を挙げてみますと，宴会でビール1本しか飲まない人とビールを5本飲んだ人がいて，どちらも同じような酔い方をしているわけですね。会費は同じなのに5本飲む人と1本飲む人がいて，終わったあとは皆さん，満足している。差がないのです。それと同じだと考えていただければ，別に何の不思議もないということが分かると思います。このように，ちょうどいい量を個人個人に投与するということが，この抗がん剤治療のコツだと思っています。

普通に投与しますと，どうしてもフォローできないとか，副作用がひどいということで，どんどん「がん難民」になってしまうのですね。少数の患者にしか恩恵が出ないという治療になっているのが現在の治療なのです。しかし，基準を求めた治療をやっていきますと，ほとんど落ちこぼれることなく，がん難民を作ることなく，多くの患者に恩恵があるような治療になるの

ではないかと考えています。先ほど示した6か月生存率ですごく伸びたということは，これを意味しているのではないかと思います。

ついでに，少し横道にそれますが、今，教育の問題でどのレベルで授業すればいいかという話がありますね。例えばエリート教育をしますと，確かに優秀な人はいいですが，落ちこぼれを作るからだめだということで，ゆとり教育になりました。ゆとり教育にしますと，今度は，確かに落ちこぼれはいないのだけれども，成績のいい人が伸びない。だから，両方ともだめだという感じがありますが，私が言っているのは習熟度別の授業ということで，レベルを五つぐらいに分けておのおののレベルで授業すれば，ほとんどの生徒が落ちこぼれなく，十分可能性を発揮して成績が上がる。ちょっと言いすぎかもしれませんが，このような治療を目指しているということです。

実際に，従来法と私の方法の成績を比較してみますと，私の治療には，まずグレード1とか2という指標があります。すごく安全です。これは，患者さんにとっても，我々医者にとっても安全だということです。それから，思い副作用がほとんどありませんから，これは間違いなく楽です。継続性では，脱落しないで長期間続けることが可能です。それから，経済性においても，入院は必要がありません。全部外来で，最初から外来でいけます。副作用の出たときの，白血球を上げる薬などいろいろな薬もほとんど必要ありませんので，医療費もかなり安くなります。これだけ利点があるのですから，延命期間が同等以上であれば，間違いなく私の治療が勝つKとになります。 ただ，医学会の常識では，私だけの成績ではだめで、全国的なレベルで証明しなくてはいけない。ただ言っているだけではだめだということで，今現在，臨床試験を全国レベルでやっています。胃がんはもうすぐ終わります。悪性黒色腫や膵がんも今年中には終わります。乳がんは今始まったばかりですが，さらに，卵巣がん，子宮がん，前立腺がんとどんどん企画しておりまして，大きなこういった試験で今言ったことをぜひ証明していきたいと思っております。

臨床試験の経過例

一つ紹介しますと，がん集学治療研究財団で，一昨年8月に全国 50 施設でスタートして，もうすぐ終わる臨床試験があります。CPT－11とTS－1という二つの抗がん剤を使ったものです。治療中の副作用を検討し，次の投与をするときに用量を変えていくという方法を取

るものです。

CTP－11という抗がん剤は，これまでの方法では125mgを投与することになっています。それを，75 ㎎からから始めます。その理由は、75 ㎎では安全である可能性が高いためです。ここから初め、上げ下げしまして、25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mgのどれかに最終的に到達することになります。もしこれまでの方法の 125mg が良いとしたら、多くの人はここまで到達することになります。何人かの医師に予想してもらいますと，全部 125mg にいくとは思わないが，100mgぐらいが多いのではないか，そして 50mg や 25mg まで下がる人はほとんどいたにのではないかというのが大方の予想でした。しかし実際にやってみると，5段階に分布し、75mgの人がもっとも多いという結果になりました。125mgに到達したのは2例のみでした。 つまり，抗がん剤というものは，例えばある人は 100mg でも何でもないが，一方で50mgでもきつい人がいるということです。学会などでも、医者どうしで自分の経験では、この量がちょうど良いなどそれぞれ異なった量で発表され、討議されておりますが、彼らの量が一致しないのは、単に個人差があるということなのです。個人差があるのですから，個人差があるように投与するのが普通なのに，投与量を一定としていますので，こういう変なことが起きるわけです。ちゃんと一人一人に合わせたような抗がん剤の量を投与すれば，そういった問題は解決できるのです。

この結果の特徴は，投与量が下がった人の原因は，いずれもグレード3ということで，4はありませんでした。4はかなり危険だというレベルです。しかし，もしも125mgからスタートしますと，4になるということは当然起こってきます。25mgや50mgになった方たちは， 125mgからスタートすると4になった可能性が高く、死亡につながったかもしれません。。しかしこのようにやっていけば，グレード3でちゃんと止めることができます。ですから、非常に安全な方法だといえると思います。

ただ，効果はまだ出ていません。効果がこれまでの治療と同等以上であれば，この方法のほうがいいということになるわけです。この方法は、多少手間がかかるかもしれませんが，大した手間でもありませんし，よく効いて安全であれば，これをしない手はないと考えています。

投与量決定の今後

結局，一定の量を投与するのですが，人によって代謝の酵素が違うから，副作用のグレードが変わってくるのだということで，もう少し科学的にいきますと，毒性だけではなく，血中

濃度を測定することによってその人のちょうどいい量が分かる，代謝，解毒酵素の量を見ればちょうどいい量が分かる，さらに遺伝子多型が分かれば分かるということが，今後期待されると思います。

例えば，先ほどの例いいますと、まず75mgを投与して，血中濃度を測定します。そこで血中濃度が高い人は、75mgも必要ないということで、適量は恐らくもっと少ないほうにいくでしょう。逆に低い人は多いほうにいくでしょう。そういう予測ができるのではないかということです。あるいは，酵素の量や遺伝子多型からもこういったことができるかもしれません。そうすれば，こういうものを投与しなくても，初めから遺伝子多型を見て，「あなたはこういう遺伝子状態だから、この辺の量がちょうどいい」ということがいえるかもしれません。実際，アルコールに対する代謝酵素の遺伝子多型を見て，自分がどれだけ飲めるかを見極めようという実験がなされています。それと全く同じと思っていただければいいと思います。

がん「消滅」と「共存」の選択

簡単にまとめますと，がんの消滅を目指しますと，治療の中心は今までのように手術，しっかりした抗がん剤治療，放射線治療の三つになります。血管新生とか低用量化学療法，免疫療法といったものはこれらの補助にすぎませんでした。しかし，がんの休眠治療法を真ん中に置きますと，こういった治療こそが主役になるのです。 面白いのは，最近の研究でこれらの3つがお互いに非常に関連があることが分かってまいりました。つまり，抗がん剤をちょっとずつ投与しますと，血管新生を抑えたり，免疫を上げたりといったようなことも示されていて，研究的にも非常に面白いお話にもつながっております。

つい最近までは、休眠療法の考え方は理解できるものの、実際に延命につながるという証拠がないと言われてきました。しかし、この1、2年でその証拠が次々と出てきました。まず日本でよく使われている飲む抗がん剤で、小さくする力はほとんどないと酷評されてきたUFTという抗がん剤が、肺がんの再発予防に効いたとか，先ほどの血管新生を抑える薬のVEGF抗体が大腸がんに効いたこと，それから，日本で作られた免疫の治療剤が胃がんに続き大腸癌でも効いたといった科学的証拠が出てきまして、しっかりと延命が証明されてきました。

つまり，以上をまとめますと、がん治療には「共存」と「消滅」という二つの戦略があるということです。今までは消滅しか考えてこなかったのですが，そこに共存が加わりました。この共存という戦略の特徴は，何といっても継続性がいい，患者さんのQOLが大変いい，もう一

つ，これらを併用できるということです。消滅のほうの治療は，併用できません。手術と通常の化学療法は一緒にできません。ところが共存のほうはいつくかを併用しても全く問題がないという特徴を持っています　最も重要なのは，がんの種類，進行度に応じたこの2つの戦略を選択するということです。共存と消滅のどちらの戦略が最適なのか，選んでいくということなのです。白血病ならば，どんなに抗がん剤治療が苦しくても治るのですから，消滅を目指すべきです。胃がんでも早期とかまだ大した進行していないときは，手術で治るのですから，手術を選ぶべきです。しかし，遠隔転移しますと、治すことは大変難しくなります。手術でも、抗がん剤でも、あるいは2つを無理矢理組み合わせてもが難しいのです。こういた状況では，共存という戦略を選択する法が良いのではないか。このように考えていくことが，今後，重要なポイントになるのではないかと私は強く感じております。

この休眠療法は、決して抗がん剤治療だけではなく、がんの治療全体のことを言っているのです。これまではがんの消滅を目指したからこそ，大きな手術と強い抗がん剤治療をやってきたわけです。いちばんいいのが逸見政孝さんの例だと思いますが，大きな手術と強い抗がん剤で治療したわけですが，かえってよくなかったのは有名な話です。その逆に，休眠を目指せば，もっと患者に優しい手術，優しい抗がん剤治療によって、これまでより長い延命が得られるのではないかということです。これこそ私が目指している究極的な目的です。これが実現できそうだという感じをだいぶ受けてきました。

ただし，がん休眠療法とは画期的な方法なのではなく，がんの本質に即した治療法にすぎないと私は思っています。つまり，今までの治療法がおかしかったのであり、これを改善するきっかけになればと思っております。

まとめ

つまり，休眠療法とは，縮小しか考えてこなかったがん治療における，増殖抑制という新しい治療戦略なのです。がんと抗がん剤の本質を知れば，おのずと行き着く治療だと私は信じております。

分子標的治療とは休眠療法そのものであり，今後，こういった治療はどんどん出てくるでしょう。しかし，これだけではなかなか難しいので，抗がん剤も同じように考えておかないと治療には応用できないということで，抗がん剤治療も引き続き考えていただきたい。しかし，それをうまくやっていけば従来の治療よりもかなり人に優しい治療になります。またがんの進行度に

よって戦略や戦術を選択していけば，さらにがんの治療がそれほど苦しくなく，今までよりも長く生きることができて，うまくいけば寿命までもっていけるかもしれません。がんと引き分けにもっていくのです。サッカーなどスポーツでは引き分けは勝ちではありませんが，がんとの勝負は引き分けが勝ちです。そこをぜひ理解していただいて，がんに向かっていただければと思います。

以上で私の話を終わります。どうもありがとうございました（拍手）。

質疑応答

（質問1） 私は文藝春秋の「がん休眠療法」を最初から見ていて思っていたのですが，「不毛な二者択一」というところで，今のお話の中にもあった部分なのですが，個人差が無視されていると。これは，私のような素人からすると，なぜこの当たり前のことが今までなされてなくて，不毛な二者択一になってしまったのか，まとめのところにもあったように，がんの本質を見極めればおのずとそういった治療に行き着くはずなのに，そこに至っていないのは，日本の医療は貧しいのではないかと思ったのですが。

（高橋） これは日本だけではないのです。世界的なものでありまして，抗がん剤治療はまだ50 年しか歴史がないのですが，画一的なシステムが作り上げられてしまっていて，そこに合わないのです。システムはもう作り上げられていて，そこに矛盾するものですから，そこで変えられないという状況です。

（質問1） それを変えるには，やはり臨床試験をたくさんやって，全国規模のものがあれば，皆さん納得されるということですか。

（高橋） そうです。ただ，臨床試験をするときも，今はうまくいっていますが，始めるまでは大変でした。というのは，臨床試験をするために，そのシステムにある程度合わなくてはいけない。ある程度合わせながら臨床試験に持っていかなければいけなかったので，なかなかうまくできなかったのですが，この 10 年ぐらいで何とかここまで来たということです。あとは，流れに沿って進み，勝利が得られれば抗がん剤治療に革命を起こすことができると私は信じております。

（質問1） 先生のお名前どおり，医学界を豊かにしていただきたいと思います（笑）。今日のお話の中で，ビンゴゲームの例えがいちばん分かりやすかったのですが，もし僕もビンゴゲームで上がったら（がんにかかったら），実験台に使ってください。ありがとうございました。

（質問2） がんとの共存ということを考えるうえで，抗がん剤の使用で，抗がん剤の種類の選択ではなく，大事なのは量である，そういう理解でよろしいでしょうか。

（高橋） そうですね。

（質問2） 分かりました。ありがとうございます。

（質問3） がんになったときに，自分が入院した病院で「私はこの休眠療法をしてほしい」と患者からお医者様に言うことはできるのでしょうか。

（高橋） それが実はいちばん苦しい問題でして，毎日，そういうメールやファクス，手紙を受けているのですが，やはり，今，医学的にはエビデンス（証拠）がないとだめなことになっていまして，私の話はまだそれがありません。まだないということで，なかなかできないと言われてしまうのです。ですから，金沢大学の医学部附属病院に来ていただければ結構です（笑）。ただし，医学部の付属病院に来られても，今のところ私のところに来ないとできません（笑）。私は別に，「私独自の治療だ」と言って治療したいということは考えていません。私は，抗がん剤治療を全部変えたいと思ってやっているのです。決して私の治療は特殊な方法だと思っておりません。でも，それを証明するにはもっと時間がかかると思います。ただ，だいぶ軌道に乗ってきたということを，今日ぜひ理解していただきたいと思います。

（質問3） では，患者として一応聞いてもいいということですね。

（高橋） みんなが反対しているわけではありませんから。賛同していただければすぐに，簡単にできる方法です。特殊な薬を使ったり，特殊な方法ではないので，理解して賛同していただければ，すぐに，今日からでもできる治療です。

（質問4） 例えば休眠させるために抗がん剤を少量投与していくというお話でしたが，抗がん剤は結局は効かなくなるという話がありますね。そういう問題はどうなるのですか。だから，休眠しているものがまた目覚めるなどということはないのでしょうか。

（高橋） おっしゃるとおりです。例えば，糖尿病ならインシュリンを打っていればずっと共存できますが，抗がん剤は，どこかでまた効かなくなる。だからこそ，いろいろな薬を用意しておい

て，効かなくなれば次の薬というようにやらなくてはいけないのだと思います。

（質問4） そのとき，次にどういう薬を使うかは，どういうふうに決まるのですか。

（高橋） これは，特にはっきりしたものはなくて，期待できる順番を決めておいてやっていきます。

（質問4） それは，臨床試験か何かがあるのでしょうか。

（高橋） よく言いますのは，胃がんに効く薬と言われている抗がん剤がいくつかあります。そういったものをまずやってみて，それでだめであれば，また肺がんに効く薬をこちらに持ってくるなど，そういった方法でいけば，一つの薬で半年間伸ばせれば，10 個では5年になります。そういった発想で治療をしていくのがいいのではないかと思います。

（質問4） 今のお話の中に，効果とか有効というような話が出ましたが，その意味を教えてください。

（高橋） すみません，はしょってしまいましたが，抗がん剤で「有効」というのは，がんの大きさが半分になったということです。例えば，5cm のがんが3cm ぐらいになると，その薬は患者さんにとって有効だったということです。

（質問4） その個人に対してですか。

（高橋） そうですね。そして，その抗がん剤が効くかどうかは，20～30 人の患者さんでその率を見て，20～30 人中3割ぐらいに効果があれば，まあまあのいい薬だろうと判断されます。

ただ，大きさが半分になったから本当にいいのかというと，その証拠はありません。そこが問題なのです。

（質問5） 二つあります。一つは，先ほどのビンゴゲームの例のように，がんはアルツハイマ

一のように，長生きすればするほど出るというお話でした。昔だったらがんではなく，結核などの病気で亡くなる方が大勢でしたので，やはりがんは現代病といいますか，長生きすればするほど出てくる病気なのでしょうか。

（高橋） おっしゃるとおりです。寿命が100才を超えれば、ほとんどの人ががんで死ぬことになると思います。

（質問5） もう一つは，がんになってしまえば，例えば今，先生がおっしゃったように休眠療法とか化学療法，放射線療法，いろいろミックスさせて治療していくという方法があるのですが，例えば事故に遭わないように予防していくように，がんにならないために予防するためには，MRIやCTを使うとか，PETのようなものを個人個人で受けていかなければいけないと思うのですが，1年に1回はそういうものを受けるべきでしょうか。

（高橋） 今のご質問について，後者からいいますと，PETやCTは予防ではなくて早期発見のために使われていますので，予防とは全然違います。もちろん早期発見をしたほうが確かにいいのですが，どの程度やればいいかというデータはまだありません。

ただ，皆さん，PETを今どんどんやっているのです。そうすると，今まで見つからなかった人がどんどん見つかっています。これまで10～20人しか見つからなかったのが30，40人になっています。見つかったからといって，別に急にがんが増えたわけではありません。それで，がんと共存して，そのまま寿命を終えた人が多いのではないかということにだいぶ気がついてきたというのが，ついこの前のニュース（日経新聞）の骨子です。ですから，ほうっておいてもちゃんと共存しているがんがあるのだということです。だからこそ，今あるがんもそれを目指せばいいのではないかと考えています。

予防とは，50歳，60歳でなるものをもっと70歳，80歳，90歳で発生するようにもっていくことだと考えたほうがいいのではないでしょうか。タバコ等も含めて，がんになるようなものをどんどんやめていくことによって，50歳が60歳，70歳，80歳となるようにする。これをがんの予防と考えたほうがいいと思います。

（質問6） 私は金沢大学の付属病院にかかっているのですが，先ほどの投与量については，患者側からはもちろん言えませんね。やはり先生のほうで決めていただくことで，少ない

のか多いのかは，やはり素人は分かりません。私自身は，転移もあったりしますので，ぜひ休眠療法でいきたいと思っているのですが，「休眠療法でぜひぜひお願いします」と言うしかやはりないのでしょうか。

（高橋） それは，医学的立場ではなくて，社会的なものですので･･･。

（質問6） その量については，やはり分かりませんよね。もちろん，先生を信頼してかかっておりますけれども。

（高橋） でも，私の方法が本当にいちばんいいかどうかももちろん分からないわけですから。継続ということを考えて，継続的で最大の量をいくという発想でいき，いってみて評価が決まるわけで，それで本当にどうなのか，本当に休眠できるのかというと，まだデータはそろっていません。しかし，逆に今の決められた量であっても，その量なら効くかというと，効く量ではないのです。今の投与されている量は，人間が死なない限界の量です。人間が死なない限界量を打って，それで効果があるかどうかを見ているだけです。あまり変わらないのですが，どちらを選択するかということになります。

（質問6） 共存ということでも，それでいくしかないという，こちらのほうの構えなのですけれども。金沢大学附属病院の先生方が全部休眠療法でということではなかったですよね。先生方それぞれの考えですので。お話を聞いて，休眠療法をやりたいなと思っても，「これでやってください」と言えばいいようなものではないように思うのですけれども。

（高橋） 金沢大学の先生は，歴史的には逆に全部取ろう，全部殺そうという先生のほうが多いので，ちょっとそれは難しいと思います。どちらが良いかはまだ分かりません。選択肢としてご理解頂きたいと思います。

（質問6） 毎日毎日先生の本を読ませていただきまして，これがこうなんだと思うと恐ろしくなってしまうのですが。共存しかない，その休眠療法でお願いしますというところをどういうふうに言ったらいいのかなと，ちょっと悩みの種です。

（高橋） 難しいところですけれども。

（質問7） 休眠療法で，分子標的薬，従来の抗がん剤のようなものはぜひとも必要なのですね。ところが，部位によっては適当な抗がん剤がないというものもあるのではないかと思うのですが，今，先生が研究されている段階で，どの部位のがんが休眠療法にいちばん適しているかについて，お聞きしたいと思います。

（高橋） どの部位に適しているかということは，あまりないですね。「休眠療法はどんながんにいいのですか」と聞かれたときには，「治らないがんです」と言っています。つまり，白血病や肺の小細胞がんなどは，頑張れば効く可能性がある，治るがんです。そういったものに休眠療法をするのは間違いではないか。ですから，ほとんど治らないということが分かっているがんに対しては休眠療法がいいと，私は思っています。

（質問7） がんの部位，がんの種類によって，例えば膀胱がんならばこの抗がん剤しかあまり効かないとか，そもそも抗がん剤が効かないとか，いろいろあると思うのです。肺がんでもいろいろながんの種類がありますね。それによっても抗がん剤の効く，効かないがあると思います。この休眠療法の理屈は分かるのですが，薬の関係でちょっと難しい部分があるのですが。

（高橋） その意味からいくと，今まで効かないといわれた患者さんに対していいのではないかと思います。ただ，「効かない」という表現は，「小さくならない」という意味なのです。効かないというがんの中には，休眠状態ができた症例もけっこうあります。例えば肝臓がんを考えていただければいいのですが，効かないといわれていても，抑えていればけっこう長く生きることができるのです。先ほど症例をお示ししましたが、に，確かに画像では目立ちませんが、ほとんど変わらないのです。今までにも，同じものを出して，小さくなっていないため「どこが効いているのか」と言われることがありましたけれども，目立たないのだけれども，何となくいつのまにか長期間休眠している。そういった治療なので，センセーショナルなものにはなりませんが，そういうふうに考えていただければいいと思います。ですから，「効く」という言葉をもう一度考え直すということになるのかもしれません。

（質問7） がんの進行度で，休眠療法は4期などにも効果があるという話ですが，どこに効くといったことはありますか。

（高橋） どちらかというと，4期を想定して考えています。というのは，2期，3期では手術ができます。絶対とは言いませんが，手術で治る可能性があるものならば，やはり手術すべきだと思うのです。治せるのですから。やはり，治るのがいちばんいいのです。4期のように，これは治る可能性が少ないといった場合に考えていくべき治療で，4期，あるいは再発した腫瘍を対象と考えています。

（質問8） 先生は「休眠療法」とおっしゃっていますが，私は「睡眠療法」といっていて，がん細胞も一緒に正常細胞とリズムをあわせて寝させてしまえということを考えているのですが，そういう可能性はどうでしょうか。先生のところとドッキングしたらよりいいのではないかと思っているのですが，今度ぜひご相談を。

（高橋） そうですね。期待しております。