



第3回企画展

見えない がんをみる

東京大学医学部・医学部附属病院
健康と医学の博物館

第3回企画展

見えないがんをみる

展示期間:2012年3月15日(木)~7月31日(火)

企画展概要

がんで亡くなった著名人の訃報、がんの予防、最新の治療法、がん保険など、がんに関連した情報を目にしない日はありません。多くの人は、がんになりたくない、なったとしても治療したいと願うはずであり、よく目にする情報はこのような気持ちに沿った情報であると言えるでしょう。

医療側からすれば、がんの治療に先だって、適切な診断が必須です。どこにがんがあるのか、大きさはどの程度か、どのような種類のがんなのか、といった情報です。

多くの人は、がんの治療方法についてお知りになりたいことでしょう。しかし、がんはまず「みる」ことから始まります。

がんを漢字で書くと、「癌」で、読みは「岳(がん)」から来ています。もともと「石」「岩」の意味です。きっと岩のように固いものとしてがんが認識されたのでしょう。このように、触って確認(触診)できるがんもあります(ZONE 1)。しかし、多くは体の内部にあたり、目にはみえない程、小さかったりします。したがって、診断を行うために何らかの方法でがんを「可視化」する操作が必要です。今回はがんをみる、認識する手法にこだわった展示です。

そこで本企画展示では、まずがん細胞をみていただきます。病理診断では細胞の形態によってがんをみます(ZONE 1)。検査や検診で多用される内視鏡は、体の内部のがんを直接みることを可能にします。一方で、がんを間接的にみる方法もあります。CTやMRIといった多くの画像診断は、この方法のひとつです。直接、間接を問わず、これら方法ではがんの「形」をみています。(ZONE 2)

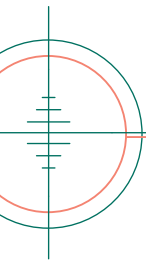
さらには、がんの「働き」をみるという方法もあります。がん細胞の代謝、がん細胞が大きくなるのに伴って排出される物質を検出し、がんの存在を量的にみるのです(ZONE 3,4)。最近では遺伝情報をグラフ化するなどして、がんを識別するという方法が進んでいます。遺伝子診断と呼ばれる方法です(ZONE 4)。

実際は部位や種類に応じて、これらの診断法が組み合わせられます。がんをどのようにみて、診断するのかに注目して、展示をご覧ください。



健康と医学の博物館
Museum of Health and Medicine





目次

企画展概要	・・・P1
人体がんマップ	・・・P3
ZONE1 目と手でみる	
皮膚がんをみる	・・・P4
大腸がんをみる	・・・P5
乳がんをさわる	・・・P6
乳がん自己検診(触診)	・・・P7-8
実際のがんをみる 映像と画像でみる	・・・P9-10
実際のがんをみる 顕微鏡でみる	・・・P11
実際のがんをみる 標本でみる	・・・P12
ZONE2 機械でみる	
内視鏡の進歩の歴史	・・・P13-15
機械をみる -過去から現在-	・・・P16
X線撮影・X線造影(バリウム)	・・・P17
超音波(エコー)画像	・・・P18
CT(コンピューター断層撮影)	・・・P19
MRI(磁気共鳴画像)	・・・P20
超音波内視鏡検査	・・・P21
狭帯域光観察	・・・P22
共焦点内視鏡	・・・P23
経鼻内視鏡	・・・P24
造影剤注入装置(インジェクター)	・・・P25
現在の機械をみる	・・・P26
ZONE3 血液検査でみる	
腫瘍マーカー検査とは?	・・・P27
前立腺がんを腫瘍マーカーでみる	・・・P28
肝臓がんの新たな腫瘍マーカーの研究	・・・P29
ZONE4 細胞と遺伝子をみる	
核医学	・・・P30
核医学検査Q&A	・・・P31
タンパク質(ROBO1)でみる	・・・P32
アミノ酸でみる	・・・P33
ナノ粒子でみる	・・・P34
蛍光スプレーでみる	・・・P35-36
白血病を知る(概説・形態診断)	・・・P37
白血病を知る(染色体異常)	・・・P38
HER2受容体と乳がんの関係性	・・・P39
K-ras遺伝子変異をバイオマーカーとする、大腸がんの治療	・・・P40
肺がん原因遺伝子(ALK 遺伝子)を診断する	・・・P41
遺伝子検査と遺伝子研究	・・・P42
—遺伝子データの重要性と検査・研究への理解—	
がんのポータルサイトの紹介	・・・P43
おわりに	・・・P44

見えないがんをみる

人体がんマップ

代表的ながんとその検査

※主な検査方法を挙げています。
これ以外にも多くの検査を組み合わせで診断します。

脳腫瘍

- 脳 CT・脳 MRI 検査
- 脳波検査
- 神経学的検査
- 眼科検査

食道がん

- 食道造影
- 食道内視鏡検査

肺がん

- 胸部 X 線検査
- 胸部 CT・胸部 MRI 検査
- 気管支内視鏡
(気管支ファイバースコープ) 検査
- たんの細胞診

乳がん

- 乳房の触診
- 乳房超音波(エコー)検査
- 乳房 X 線撮影
(マンモグラフィー)

肝臓がん

- 肝炎ウイルス検査
- 腫瘍マーカー
- 血液生化学検査
- 腹部超音波検査
(肝機能など)
- 腹部 CT 検査

大腸がん 直腸がん

- 便潜血反応検査
- 注腸 X 線検査
- 大腸内視鏡(ファイバースコープ)検査
- 直腸鏡検査
- 直腸ファイバースコープ検査
- 直腸触診

前立腺がん

- 泌尿器科検査 (指診)
- 腫瘍マーカー
- 前立腺超音波(エコー)検査

白血病

- 血液検査
- 骨髄穿刺
こつずいせんし

皮膚がん

- 皮膚科検査

悪性骨腫瘍

- X 線検査
- CT・MRI 検査
- シンチグラフィー
- 腫瘍マーカー

胃がん

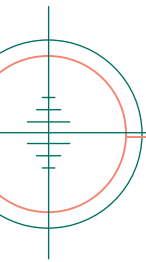
- 胃 X 線(バリウム)検査
- 胃内視鏡検査

すいぞう 膵臓がん

- 腹部超音波検査
- 腹部 CT 検査
- 腫瘍マーカー

子宮・卵巣がん

- 婦人科検査
(内診や細胞診)
- 腹部超音波(エコー)検査



皮膚がんをみる

Skin Cancer

色ムラのあるほくろ、大きくなるしこり、治りにくい湿疹などの症状は皮膚がんの可能性があるので、要注意です。皮膚用の拡大鏡ダーモスコープで診断します。

皮膚科専門医でも診断が付きにくい場合もあります

皮膚がんはそれほど頻度の高いがんではありません。60代から増え、80代以降で最も多くなります。

皮膚は表面の側から表皮(角質層・顆粒層・有棘層・基底層)、真皮、皮下組織に分かれます。中でも、表皮の層である基底層にがんがでやすいことが知られています。

主な皮膚がんとして、悪性黒色腫(メラノーマ)、基底細胞がん、有棘細胞がん、外陰部パジェット病の4つが挙げられます。また、皮膚リンパ腫、血管肉腫などもあります。皮膚は表面からみえるため、たいていの皮膚がんはダーモスコープ(皮膚用の拡大鏡)などでみることによって診断が付きませんが、一方で、早期で皮膚がんの特徴がまだ現れていないとき、特殊な皮膚がんなどでは皮膚科の専門医でも確実に診断するのが難しいケースもあります。

● 気をつけたい症状

① 皮膚の色の変化

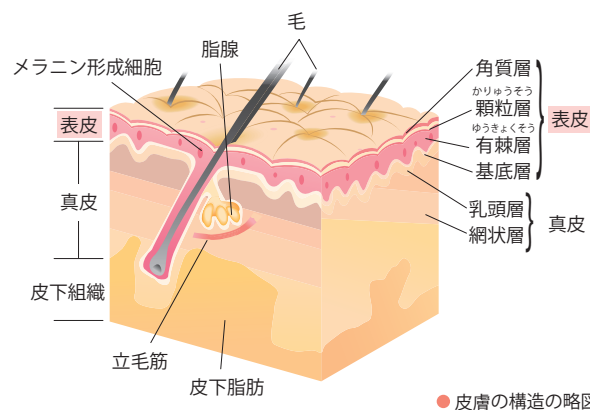
皮膚に黒いシミが次第に広がっていく。境界がはっきりせず、表面に凹凸があり、形が不規則で、色ムラがある。

② しこり

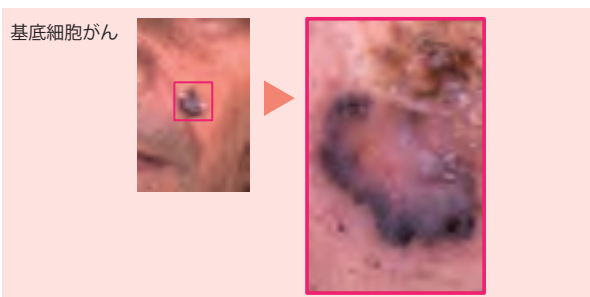
硬いしこりができ、急に大きくなる。表面が凸凹している。押ししても痛くない。

③ 湿疹

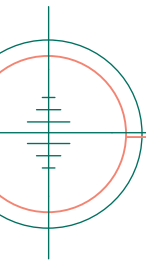
一見湿疹に似たようなものができ、薬を塗っても完全には治らず次第に広がっていく。



● 皮膚の構造の略図



提供：皮膚科学



大腸がんをみる

Colorectal Cancer

大腸がんは、肺がん、胃がんが続いて、日本人のがんで3番目に死亡数が多いがんで、女性ではがんによる死亡数のトップが大腸がんによるものです(男性は3番目)*。血便や下痢、便秘などの便通の異常から発見されることもあります。多くは無症状です。早期発見のため便潜血検査が行われます。

※2009年のがん統計による、結腸がんと直腸がんを合わせて大腸がんとしています。

S状結腸、直腸のがんが多い

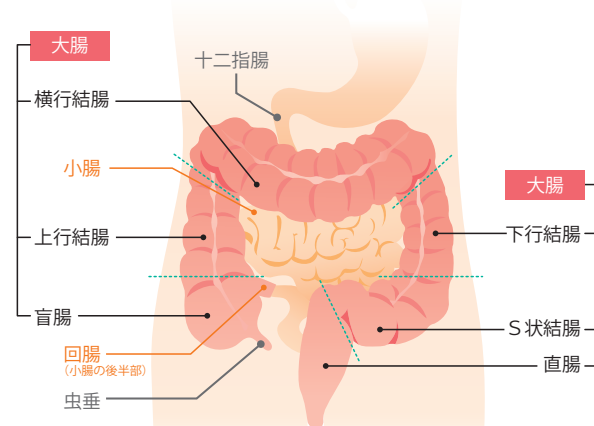
大腸がんは、大腸の粘膜から発生するもので、粘膜上皮細胞が良性腫瘍を経てがんになる場合と、直接がんが発生する場合があります。

大腸は結腸と直腸からなり、ほとんど消化は行わず、小腸で消化吸収された食物や飲み物の残りから水分および電解質を吸収し、残りを便として肛門から排泄します。

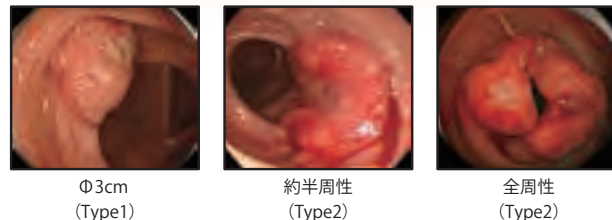
結腸は、口に近い部分から盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸の5つに区別されています。結腸は全長が約1.5m、直径は太い部分で5-7cm程度の管状の構造をしています。少し伸びた蛇腹状になっており蠕動運動により、便を肛門側へ送る働きをします。直腸は長さ15cm程度、直径5-7cm程度で、便をためる働きがあり、その刺激が脳に伝えられ便意として感じられます。

S状結腸、直腸のがんで全大腸がんの約2/3を占めますが、最近では盲腸、上行結腸、横行結腸などの右側に位置するがんがふえる傾向があります。

● 大腸の構造の略図



● 大腸がんの内視鏡写真



便や排便習慣の変化が、大腸がん発見のきっかけになる

大腸がんはほとんどの場合、自覚症状がありませんが、便の色調や性状の変化をきっかけに大腸がんが発見されることがあります。便に真っ赤な血液が混じっているようなら、痔などのことも多いですが、直腸がんの可能性もあります。痔だと思わずにお医者さんに相談することが大事です。

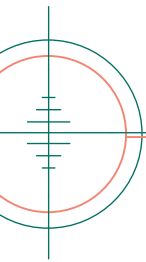
大腸がんの他の症状としては、便秘と下痢の繰り返し、細い便、排便後にも便が残っているような感じ(残便感)、腹痛、お腹の張った感じが続くこと等があげられます。がんが進行すると、貧血や体重減少も現れるようになります。

便を少量採取し、血液が含まれていないかを調べる便潜血検査は、簡単で負担も少なく検診に向いています。また肛門から指を入れて直腸内部の様子を触診する直腸診によって直腸がんが発見されることもあります。精密検査としては、大腸内視鏡、注腸造影検査などがありますが、最近では肛門から空気を入れてCT撮影を行い大腸の立体画像を再構成するバーチャルコロノグラフィーなども行われます。

● 各種検査で得られる画像



提供：腫瘍外科学



乳がんをさわる

Breast Cancer

日本の女性のがんとしては最も多い乳がん。乳房にしこりができるのが特徴で、検診のほか、自分で乳房を観察し、触って調べる自己検診も有効です。自己検診でしこりを感じたら、すぐに乳腺専用の「外科」を受診しましょう。

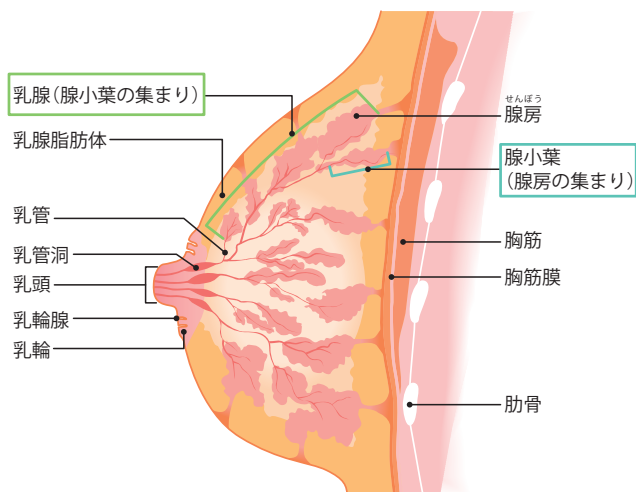
若い世代で罹患数や死亡数が増える傾向が見られる

乳がんは日本の女性が罹患するがんとしては最も多く(2005年)、死亡する人数は大腸がん、肺がん、胃がん、膵臓がんすいぞうに続いて5番目です。30代から増え始め、最も多くみつかるとは40代後半～50代前半です。乳がんになる人、乳がんで亡くなる人の数は年々増加しており、とくに若い世代で増えています。

予後(経過の見通し)が比較的よいがんで、早期発見・早期治療によって治りやすいがんといえます。一方で、乳がんは時間が経ってからの再発の可能性があるので、他のがんが5年間経過をみるのに対し、10年間経過観察します。

乳がんは、男性にも発生します。男性の乳がんは気づきにくいので、男性でも乳房のしこりに気づいたら、乳腺外科の診察を受けましょう。

● 乳房の構造の略図



乳房のしこり、皮膚の凹みやただれ、リンパ節の腫れに要注意

女性の乳房には20本程度の乳腺があります。乳腺は母乳を作り、乳頭まで運ぶルートです。乳房の中では母乳を作る乳腺細胞が集まって腺房となり、腺房がさらに集まった小葉が乳管につながり、乳頭(乳首)で収束しています。乳頭からみると、乳腺は乳房全体に放射状に広がっています。

乳がんの約9割は乳管に発生する乳管がんで、小葉から発生する小葉がんが1割弱、他に乳頭や乳輪がただれるページェット病(パジェット病)、皮膚に炎症が広がる炎症性乳がんがあります。

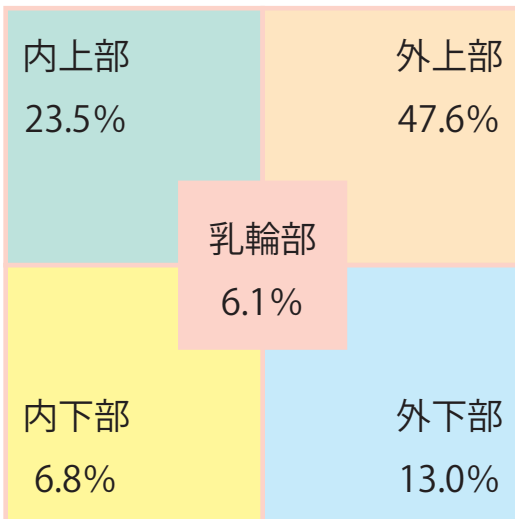
乳がんの症状は、乳房のしこり、皮膚の凹みやただれ、わきの下・胸骨付近・鎖骨の上下のリンパ節の腫れなどです。しこりは5mm～1cmほどになると触ってわかるようになります。月経が終わって4日～1週間くらい、閉経後は時期を問わずに一定の間隔で乳房をみて、さわる自己検診をするのが勧められます。

個々の腺房が大きくなったり、乳腺と乳腺の間の間質組織が線維化して硬くなったりする乳腺症でも乳房にしこりができます。乳腺症のしこりは乳がんのしこりに比べ、触ってみると弾力があり、境界がはっきりしません。また、押すとよく動く、痛みを伴う、月経時に腫れや痛みが増す、40代半ばまでの女性にみられる、といった特徴があります。ただ、乳腺症のしこりだと思っていると乳がんの発見が遅れることがあるので、すみやかに乳腺専門の外科を受診して下さい。

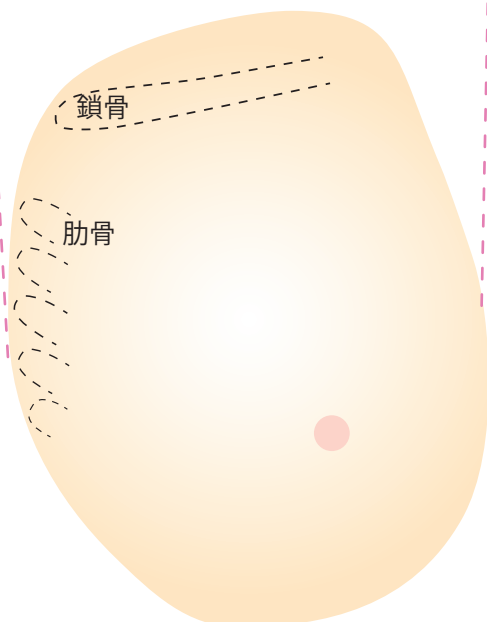
なお、健康増進法に基づき、市町村が実施する乳がん検診では、40歳以上の女性を対象に2年に1回、問診、視触診とマンモグラフィー(乳房X線検査)を実施すること定められています。

乳がん自己検診(触診)

乳がんの部位別発生率

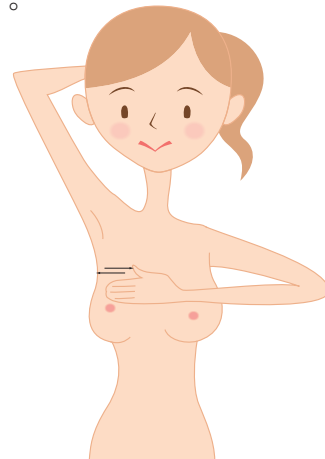


参照: 日本乳癌学会(2000年度)



1 触ってみる

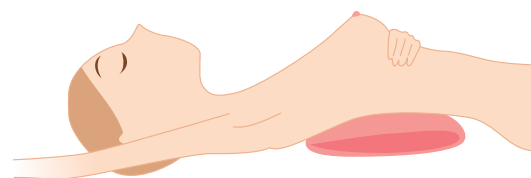
腕を上げて、3本の指(人さし指・中指・薬指)の腹で静かに軽く押さえながら、丁寧にしこりの有無を確認していきます。



3本の指で、左乳房は左から右、右乳房は右から左へゆっくり滑らせるようになぞります。

3 仰向けに寝てみる

仰向けに寝ます。肩の下に薄い枕やタオルを敷いて調べます。乳房の下も念入りに確認しましょう。

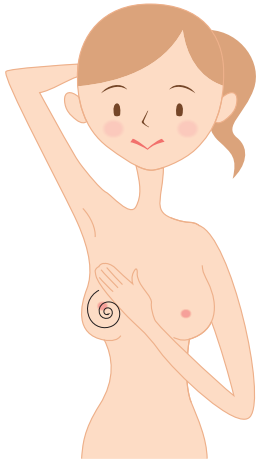


左右の乳房を指の腹でまんべんなく触って、しこりが無いか確認します。

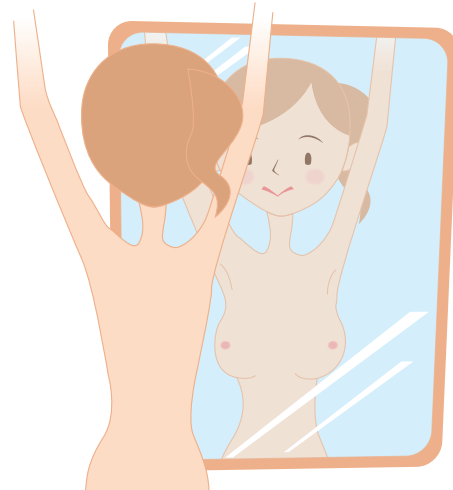
- ※ 月に一度、生理が終わって4～7日後に行いましょう。閉経後は毎月の検診日を自分で決めて行いましょう。
- ※ 診察は、乳腺専門医がいる「乳腺外科」または「外科」で行います。産婦人科ではありませんのでご注意ください。
- ※ 自己検診で異常があったからといって、必ずしも乳がんとは限りません。乳腺症や繊維腺腫などの良性疾患もありますので、自己診断せず、すみやかに専門医の診察を受けましょう。

2 鏡の前でみる

まず、両腕の力を抜いて自然な状態を観察します。さらに両腕を上げ下げして、普段の乳房と変化がないかを確認します。



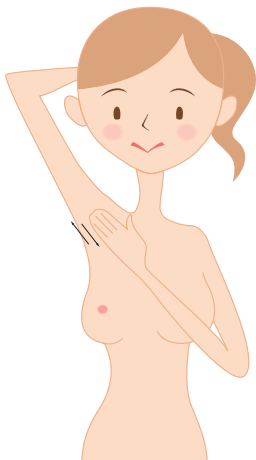
外から内側の乳頭に向かって、円を描くようになぞっていきます。



- ・左右の乳房の大きさ、形、色に変化はないですか？
- ・皮膚にへこみ、ひきつれはないですか？
- ・発赤、浮腫、ただれ、ゆがみはないですか？
- ・乳首の陥没、ただれはありませんか？

4 わきの下をみる

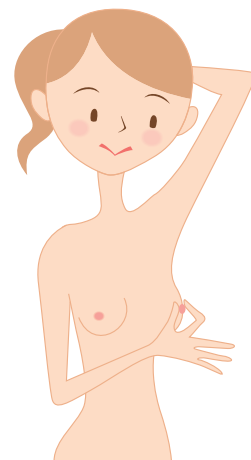
乳がんが進行すると、まず移転するのがわきのリンパ節といわれています。



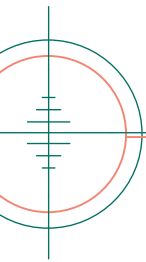
左右のわきを触って、固いしこりが無いか確認します。

5 分泌物もみる

乳首から分泌物が出ないか調べてみましょう。血が混じっていたり、透明な液が出る場合は一度検査を受けましょう。



左右の乳首を軽くつまんで分泌物が出ないかをチェックします。

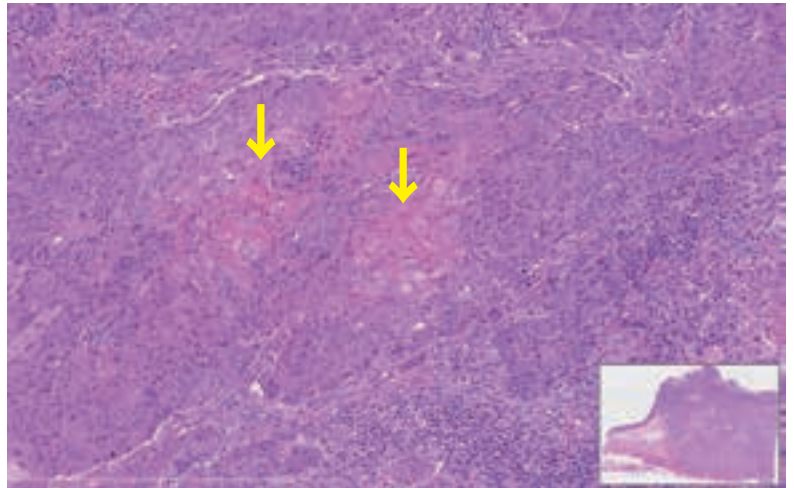


実際のがんをみる

● 食道がん

高分化扁平上皮癌

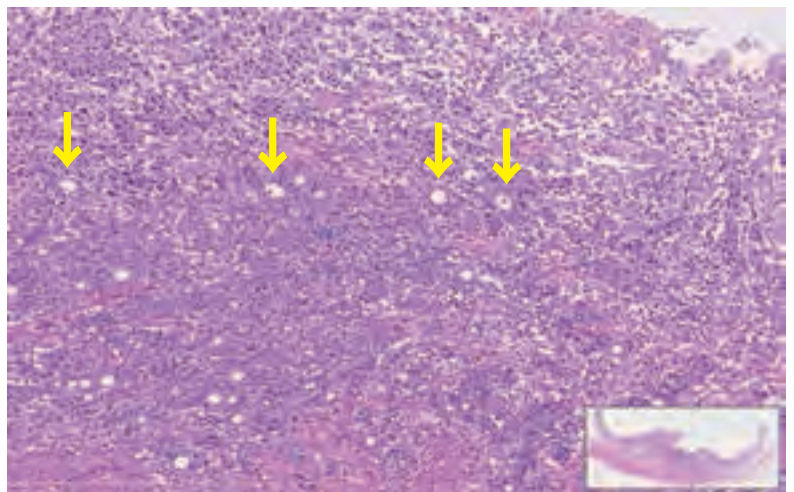
隆起性の腫瘍で、顕微鏡観察では、角化(矢印、HE染色で好酸性を増す)をしめす異型細胞が増えている。核の大きさのばらつきや核が濃染され、異型を呈する。



● 進行胃がん

低分化型腺癌

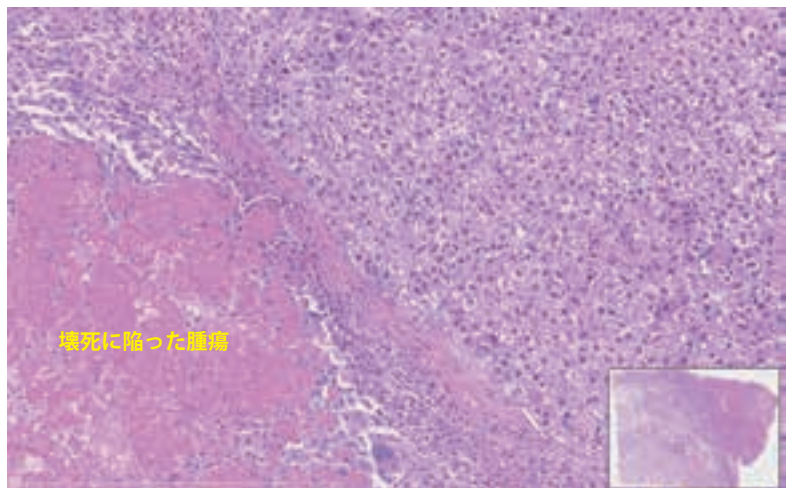
管腔形成(矢印、明るく抜けているところ)が少数見られ、シート状に増生する異型細胞が観察される。管腔形成が少なく、低分化腺癌である。小さな円形細胞はリンパ球であり、炎症を伴っていることがわかる。



● 肝がん

中分化肝細胞癌

右上部分が肝細胞癌である。大きめの細胞が増えている。わかりにくいですが、正常の肝細胞の「索状配列」を模して、増えているが、かなり構造が崩れている。左下部分には壊死に陥った腫瘍が観察される。核の染色性が失われ、どのような細胞であったかわかりにくいですが、他の染色(鍍銀染色)なども参考に腫瘍の中心部が壊死に陥ったと考えられる。

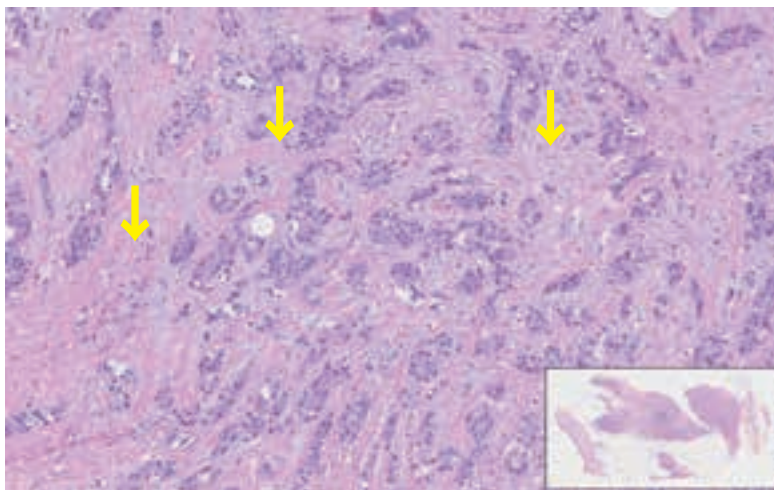


提供：人体病理学・病理診断学

● 乳がん

浸潤性乳管癌（硬癌）

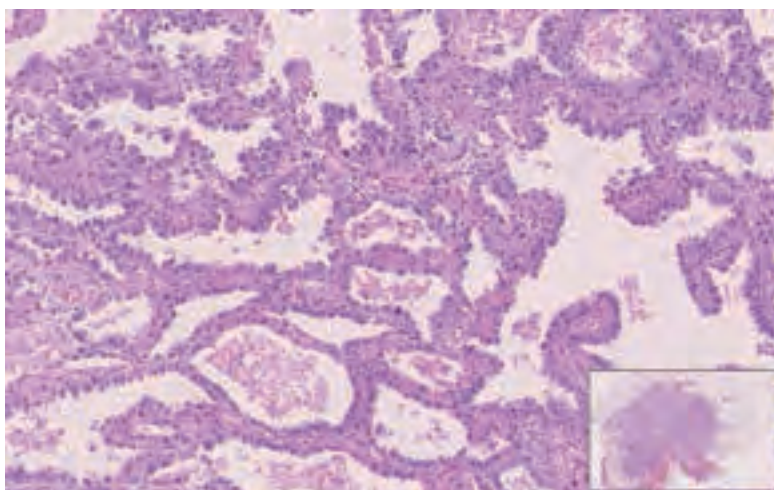
大型の細胞が乳癌の細胞である。間にピンク色やや青みがかった線維（矢印）を含んで、癌細胞が増えており、硬癌の組織像である。



● 肺がん

混合型腺癌

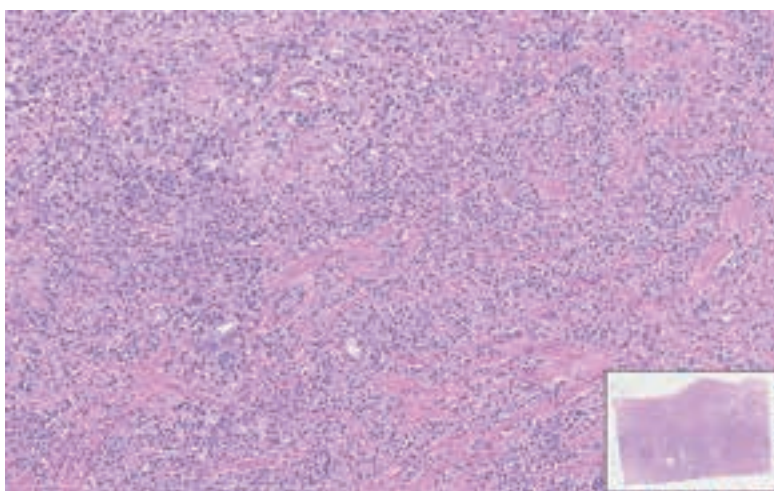
辺縁部では肺胞上皮を置換するように核の大きな異型細胞が増えている。中心部では腺腔を形成するように細胞が増えている様子が観察される。肺癌に限らず、一つの腫瘍の中でも、ある程度、異なった組織像が観察されることが多い。



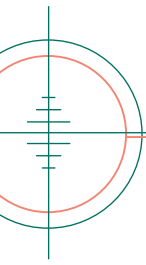
● 前立腺がん

低分化腺癌

腺管を形成するところが僅かに見られるが、シート状に腫瘍細胞が増えている。他の臓器の癌に比べると、細胞が小型で細胞異型は弱いが、構造異型をふくめ、癌と診断される。



提供：人体病理学・病理診断学

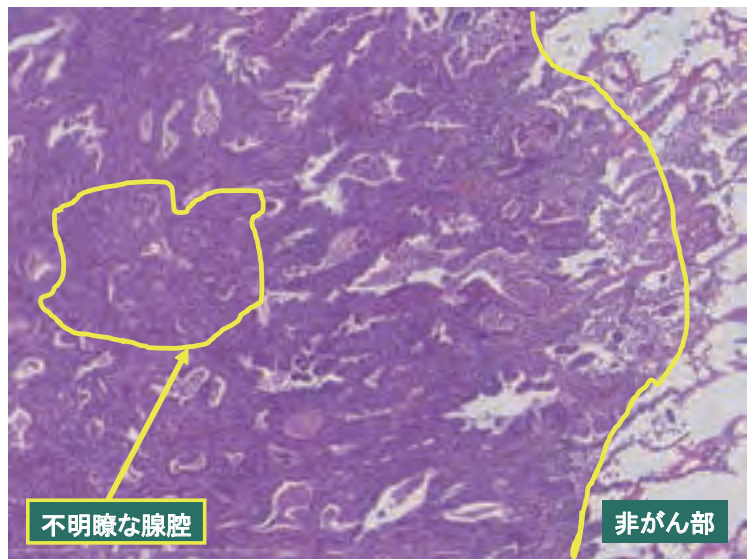


実際のがんをみる

顕微鏡でみる

● 肺腺がん

肺胞上皮を置換するように上皮が増えています。あまり重ならず、単層になっているところが多いのですが、写真左側では、腺腔の形成が不明瞭になって、がん細胞が重なったり、密に増えるところもあります。



● 大腸がん

写真の上側が大腸の内腔にあたります。がんの部分ではもろくなった組織が崩れて、潰瘍となっています。それによって出血も起こります。腺腔を作る傾向が観察され、中分化から低分化の腺がんです。



提供：人体病理学・病理診断学

● 脳腫瘍(膠芽腫)

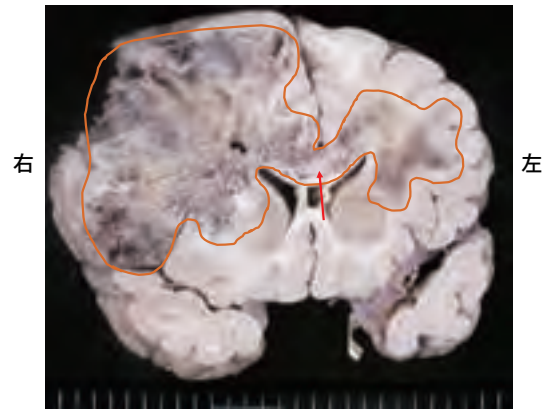
疾患概説

膠芽腫は神経膠腫の中で最も分化度が低く、最も予後の悪い腫瘍である。成人の大脳半球(前頭葉、側頭葉、頭頂葉の順に多い)に多くは発生する。原発性脳腫瘍の9%、全神経膠腫の35%、小児脳腫瘍の3.5%を占める。全年齢層に発生するが、45～70歳代に多い。数週～数カ月の比較的短い経過で頭痛、嘔吐、人格の変化などの症状が進行し、死に至る。

症例解説

60歳代女性症例。

標本は、脳の冠状断(前額断) 剖面である。右大脳半球を中心として、大きな壊死巣、出血巣を伴う腫瘍である。境界は不明瞭。腫瘍は脳梁(矢印)を介して対側大脳へ進展している。



● 肺がん(小細胞がん)

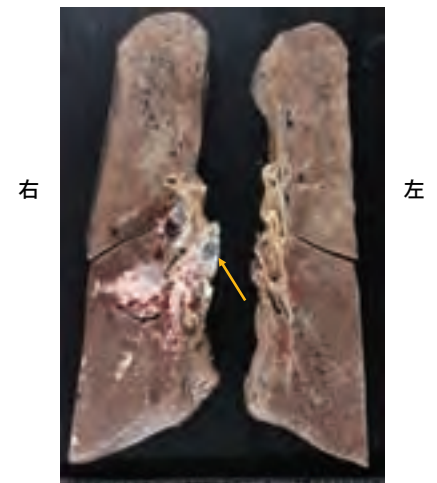
疾患概説

世界中で年間130万人ほどが肺がんで死亡している。小細胞がんは、腺がんや扁平上皮がんについて発生頻度が高く、全肺がんの20%を占める。小細胞肺がんは顕微鏡で見ると、小さながん細胞からなり、細胞が燕麦のように見えるため、燕麦細胞がんと呼ばれることもある。男性に多く、平均は約60歳である。99%は喫煙者に発生する。非常に悪性度の高い腫瘍で早期からリンパ節などへの転移をきたす。治療は化学療法が中心である。

症例解説

80歳代女性症例。

標本は、肺の冠状断剖面。左(2片)、右(3片)が並べてある。右肺門部下葉寄りを中心として、気管支に沿って放射状、多結節状に広がる白色充実性腫瘍である。胸膜直下をはじめとして、小さな白色の転移巣が多数観察される。腫瘍内には巻き込まれたリンパ節(黒色、矢印)が認められる。



● 肝がん(肝細胞がん) 肝硬変症

疾患概説

肝細胞がんは、原発性肝がんの90%を占める。80%以上は肝硬変症あるいは慢性肝炎に合併して発生する。日本や東アジアでは欧米よりも発生率が高いが、肝炎ウイルス(おもにB型、C型)の感染率が高いことが原因と考えられている。肝臓は「沈黙の臓器」と呼ばれ、初期には自覚症状がほとんどない。肝硬変症とは、肝細胞の壊死、脱落に伴い、線維組織が増え、肝臓が硬くなる状態をいう。ウイルス性肝炎からの進行が主な原因であるが、アルコール性肝障害や自己免疫の異常、代謝異常などが原因となることもある。

症例解説

50歳代女性。C型肝炎ウイルス陽性。各種治療後の状態。

標本は、肝の水平断剖面。

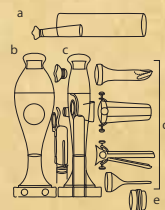
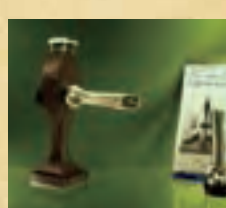
肝門部を中心として、緑色の多結節融合性腫瘍が見られる。腫瘍が胆汁を産生しているため緑色に見える。背景は肝硬変症の状態で、5mm程度の再生結節が線維性隔壁に境界されてびまん性に認められる。腫瘍結節なのか、肝硬変症の再生結節か、肉眼的な鑑別が難しい部分も多い。



内視鏡の進歩の歴史

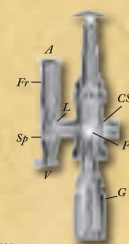
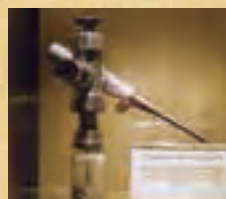
胃鏡の誕生

現在の内視鏡の原型となったのは、ドイツのボチニー (Bozzini) が 1805 年に開発したリヒトライター (Lichtleiter: 照明器あるいは導光器という意) と呼ぶ器具です。これで、尿道、直腸、咽頭、食道上部の観察を行いました。1853 年になると、フランスの泌尿器科医デソルモー (De' sormeaux) が実用価値のある内視鏡を作成し、初めてエンドスコープ (Endoscope: 内視鏡) という名称を与えました。光源はアルコールとテレピン油の混合液を燃焼させその光を反射鏡で鏡筒内に送り照明にしました。このデソルモーの方法をさらに発展させ、1868 年にはドイツのクスマウル (Kussmaul) が、剣呑み師の見世物からアイデアを得て、生きた人体の胃を初めて観察する胃鏡も作られました。この胃鏡は長さ 47cm、径 1.3cm の真鍮の真っ直ぐな筒状の硬性鏡で、デルソモーの光源では不十分なうえに胃液が管内に入って観察が妨げられました。19 世紀末には種々の胃鏡が作製され改良が重ねられましたが、到底一般的な検査に使用できるものではありませんでした。その後、実用価値のある軟性胃鏡は 1932 年にシンドラ (Schindler) とウォルフ (Wolf) によって開発されました。ウォルフ・シンドラ式軟性胃鏡は、多くのレンズを用いた光学系を利用したもので、先端部の小型白熱電球で照明しています。



BozziniのLichtleiterと構造と各種のスペクラ (Bozziniの原図を改変)

- a: 接眼部とスペクラとの関係を示す
- b: 前景正面像
- c: 側面像で内部の構造を示す。ローソクの炎の高さはスプリング装置で常に一定に保たれる。後面に反射鏡がある。
- d: 各種のスペクラで最上段は反射鏡を備えた側方向観察用のスペクラ、中段は4葉のスペクラ、下端は細いスペクラ。
- e: 接続用リング



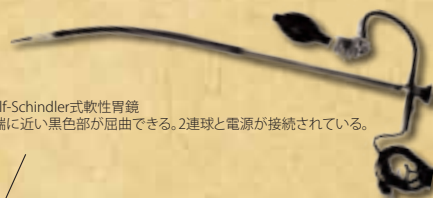
De'sormeauxの内視鏡と内視鏡内部構造 (パリのルネ・デカルト大学医学史博物館蔵)



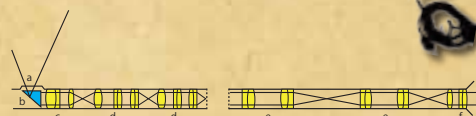
欧米の剣呑み師の姿勢と「金儲けの盛場」の剣呑みの図



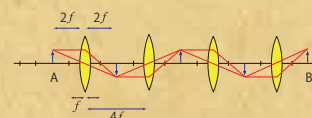
Kussmaulの胃鏡(複製)本体と先端部 (九州大学医学部久保記念館蔵) 本体から栓子(マンドリン)を抜き、それぞれの上方に並べてある。先端部は断面が円形のものと同円形のものがある。



Wolf-Schindler式軟性胃鏡 先端に近い黒色部が屈曲できる。2連球と電源が接続されている。



Schindlerの軟性胃鏡の実際のレンズ配列 a: 窓 b: ルーフ・プリズム c: 対物レンズ d: 可撓部のレンズ構成(省略) e: 像を正立させ正像にするためのレンズ f: 接眼レンズ



軟性胃鏡の光学系 A: 対物レンズで作られた実像 B: 他端に伝えられた実像 f: リレーレンズの焦点距離

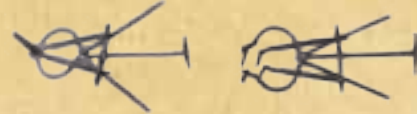
内視鏡は、患者の体内に挿入し、その内面を観察する医療器具です。その歴史は長く、古くは紀元前ヒポクラテスの時代から、ある種の器具が使用されており、紀元1世紀に噴火で埋没したイタリアの古代都市ポンペイの出土品でも、現在の肛門鏡や腔鏡に近い器具が認められています。欧米では1930年半ばから軟性胃鏡が、日本では1950年になって胃カメラが開発され、現在のファイバースコープ、電子スコープ、カプセル内視鏡などに発展してきました。



肛門鏡(ポンペイ出土品)



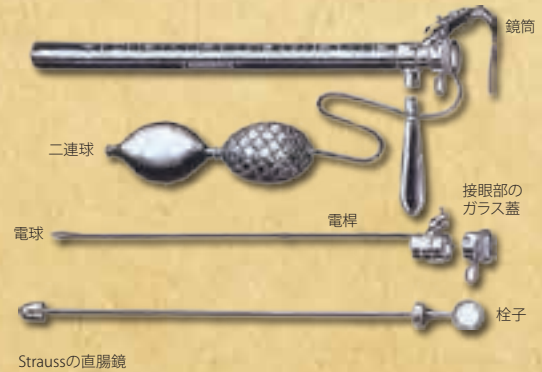
3葉の子宮鏡



4葉子宮鏡の閉じた状態(左)と開いた状態(右)(ポンペイ出土品)

直腸鏡の発展

内視鏡の発展には、照明光の解決が課題でしたが、白金線を流水で冷却しつつ電流を通ずると極めて明るい光が得られることが知られており、1867年頃より、これを利用して口腔、咽頭などの検査が行われるようになりました。1879年にはニツツェ(Nitze)、ライター(Leiter)によりウィーンで白熱白金線光源を用いた膀胱鏡が開発され、その後、直腸鏡も作られました。1882年頃エジソンの白熱電球が実用化されると、小型化された電球を先端に組み込んだ内視鏡が作られ始めます。1903年、ドイツのシュトラウス(Strauss)は二連球を用いて空気を注入して観察する直腸鏡を作製しました。この直腸鏡はその後広く使われ、日本でもシュトラウス式直腸鏡として類似の品が比較的最近まで使われていました。さらに直腸鏡は近年になって、ファイバー光学系の発展とともにライトガイド方式で体外光源を用いる方法が導入され、一層明るいものとなりましたが、現在ではファイバースコープ・電子スコープの導入で、硬性鏡である直腸鏡が使われることはなくなりました。



Straussの直腸鏡



Straussの直腸鏡光学視管

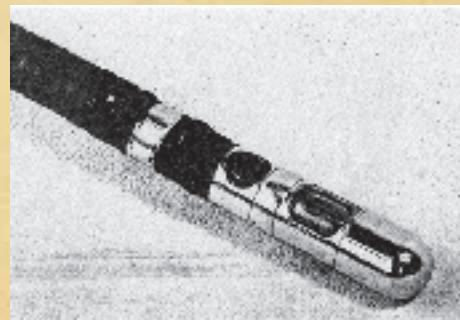


ライトガイド照明の直腸鏡

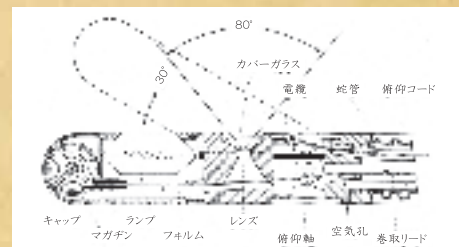
内視鏡の進歩の歴史

胃カメラの開発

日本の胃カメラの開発は、1949年(昭和24年)に当時の東京大学医学部附属病分院外科の宇治達郎医師が「胃の粘膜を直接撮影できれば、胃の疾患を探るのに大いに役立つ」と着想し、オリンパス光学に協力を依頼して日本独自でレンズ系を備えた胃内撮影装置「ガストロカメラ」を開発しました。1950年7月に行われた最初の試作器の臨床例は失敗し、良好な撮影像は得られませんでした。宇治が大学を離れた後は、東大分院外科では城所^{きどころ} 仂^{つとむ}、今井光之助が研究を引き継ぎました。胃カメラの本格的な実用化にあたっては機器の改良と共に、撮影技術の確立、読影の基礎的検討が進められました。これらは、崎田隆夫を中心とした東大第一内科8研グループの精力的な研究活動によって育て上げられました。



螺管 排気口 レンズ(F1:10,焦点距離3.6mm) フィルムマガジン
関節部(俯仰30°) 光源電球(40V)
試作器の先端部



試作機の先端部構造



ガストロカメラII型



ガストロカメラII型撮影像(胃潰瘍)



胃カメラの発展
左よりI, II, III, IV, V型さらにP II, P I, Va, Vb型と並べてある。
一番右のFはファイバースコープ付き胃カメラGTF

機械をみる - 過去から現在 -



直腸鏡

ドイツ アゲマ社で製造された、昭和初期～2、3年頃の直腸鏡です。

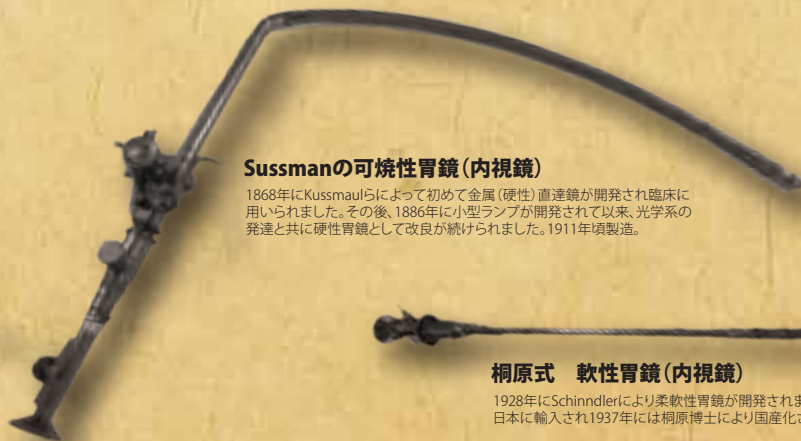
ガストロカメラV型(胃カメラ)

1960年11月発売、胃カメラを全体的に柔軟で外径8.5mmに細くして患者の苦痛を軽減しました。標準型の胃カメラとして一般に広く使用されました。(オリンパス社製)



Sussmanの可焼性胃鏡(内視鏡)

1868年にKussmaulらによって初めて金属(硬性)直達鏡が開発され臨床に用いられました。その後、1886年に小型ランプが開発されて以来、光学系の発達と共に硬性胃鏡として改良が続けられました。1911年頃製造。



桐原式 軟性胃鏡(内視鏡)

1928年にSchindlerにより柔軟性胃鏡が開発されました。この胃鏡は1933年に中谷博士により日本に輸入され1937年には桐原博士により国産化されました。1955年製造。



ガストロカメラ フィルム



カプセル内視鏡

カプセル内視鏡には、低消費電力での撮影機能と無線送信技術が搭載されています。口から飲み込んだカプセル内視鏡は消化管内部を移動し、内蔵されたカメラで撮影した画像を体外に送信し、画像診断をおこないます。諸問題がありますが、現在普及しているチューブ型の内視鏡に近づけるよう、さまざまな研究が進められています。

X線撮影 X線造影(バリウム)

X-ray Photograph

がんの画像診断にはいろいろな検査方法が使われており、がんの部位や種類によって使い分けられます。1895年にX線を発見し、画像検査法として実用化したのは、ドイツの物理学者ヴィルヘルム・コンラート・レントゲン(Wilhelm Conrad Röntgen)でした。この功績により、1901年に第1回ノーベル物理学賞を受賞しました。



使っているのは

X線

- 検査装置の本体価格 2,000万円～5,000万円
- 1回の検査料金 2,000円～6,000円位

造影剤(薬剤)を含みません。上記は診療報酬制度における医療機関への支払額の概算であり、患者さんが支払う自己負担額は異なります。詳しいことは各医療機関にお尋ねください。

原理などの特徴

- X線の透過が組織によって異なることを利用して、透過したX線を検知し、描出する。
- X線をよく通す肺は黒く写り、X線を通さない骨は白く写る。
- かつてはX線フィルムに焼き付けていたが、現在はデジタル画像でみる。
- 調べたい部位を強調するために、X線を透過しにくいバリウムのような造影剤と一緒に使うこともある。

がんをみる時のメリット・デメリット

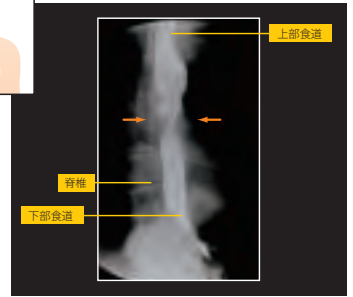
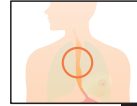
- がんの全体像を把握しやすい。
- 検査に必要なごく少量の被ばくをするのが欠点。
- X線造影では、検査前の食事制限(前処置が必要)や検査後に腹部膨満感などがある。
- X線造影は、胸部X線撮影などの単純X線撮影方法と比べると検査時間が長い。

主なX線検査画像

白く写っているのは、バリウムです。それによって、X線が透過していない部分を示しています。

X線造影でみる 食道がん

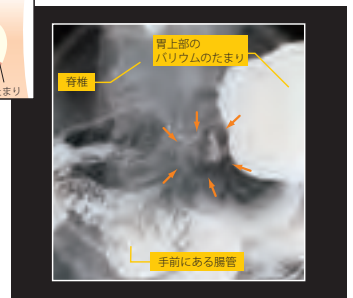
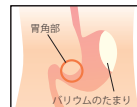
60歳代 男性
部位: 中部食道
大きさ: 長計5cm超
質的診断: 2型+0-IIIb、進行型食道がん



矢印部で、がんが中部食道の周囲にあって、内腔が狭くなっているため、バリウムが細くなっている。

X線造影でみる 胃がん

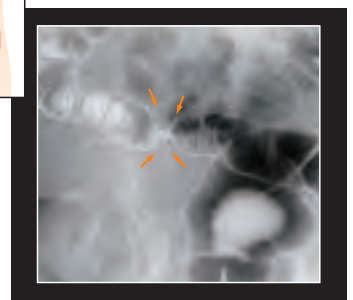
60歳代 男性
部位: 胃角部
大きさ: 5cm
質的診断: 早期胃がん IIc(表面陥凹型)



胃角部に広がる5cm以上の広範な表面の陥凹面病変である。病変中心にはひきつれと表面の陥凹面に向かってのびるヒダ集中を認める。

X線造影でみる 大腸がん①

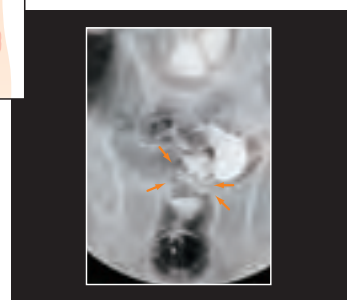
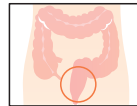
70歳代 女性
部位: S状結腸
質的診断: 進行大腸がん



肛門からの腸の距離18-22cmに、出血し易いS状結腸の潰瘍を伴う半周性の病変あり。結腸は正常でも、間隔をおいてくびれがあるが、矢印部は大きく狭窄している。

X線造影でみる 大腸がん②

80歳代 女性
部位: 直腸
質的診断: 進行大腸がん



直腸約5cmにわたり全周性に粘膜不正と狭窄が認められる。肛門からの腸の距離6cmに3/4周性の病変を認める。

超音波(エコー)画像

Ultrasonography

診断機器を知る

人間には聞こえない高い周波数(高音)の音波を、超音波といいます。その超音波を人体に向けて発信し、そこから返ってくるエコー(反射波)を受信し解析して、画像の濃淡で表示します。超音波検査はその歴史も古く、現在でも広く利用されています。



使っているのは
超音波



- 検査装置の本体価格 100万円～3,000万円
- 1回の検査料金 5,000円位

上記は診療報酬制度における医療機関への支払額の概算であり、患者さんが支払う自己負担額とは異なります。詳しいことは各医療機関にお尋ねください。

原理などの特徴

- 固いものに当たると反射する超音波の性質を利用し、人体の一部に当てて、反射して返ってくる超音波(エコー)の強さや波の形を画像化する。

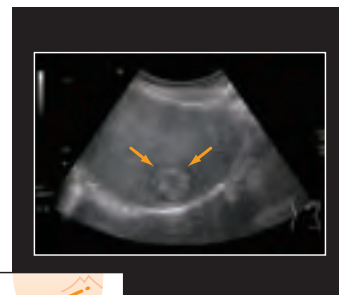
がんをみるときのメリット・デメリット

- 被ばくの心配がないため、繰り返し検査できる。
- 腹部などでは診察室でも検査できる。
- 空気の多い部分には超音波が伝わりにくいため、肺や胃腸は写りにくい。
- 脳のように骨に囲まれている部分は中が写りにくい。

主な超音波検査画像

超音波画像でみる 肝臓がん

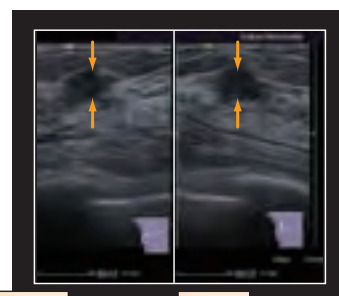
60歳代 女性
肝臓内の右寄り背中側に発生した肝臓がん。
大きさは3 cmほど。
お酒の飲み過ぎで肝臓を悪くし、できてしまったもの。



提供：臨床病態検査医学

超音波画像でみる 乳がん(硬がん)

30歳代 女性
右乳房腫瘍(しこり)を自覚した。
超音波上の大きさは1.3cmほど。
この乳がんは硬癌といわれるタイプ。硬がんは、周囲に線維化といわれる変化(細かいけだち)をおこしながら増殖するのが特徴。
腫瘍を触診すると、やや弾力を感じるしこりとして触れることができる。
超音波上病変と周囲の正常組織との境界が不明瞭なことが多く、これらは、線維化が原因であるとされる。

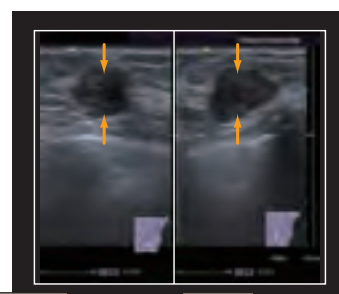


右乳房(横方向)

右乳房(縦方向)

超音波画像でみる 乳がん(充実腺管癌)

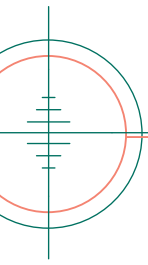
50歳代 女性
検診にて左乳房に腫瘍を指摘される。
超音波上の大きさは1.6cmほど。
この乳がんは充実腺管癌といわれるタイプ。
充実腺管癌は、周囲を圧排しながら増殖するのが特徴。
腫瘍を触るとビー玉のように硬く感じられる。超音波上病変と周囲の正常組織との境界が比較的明瞭であることが特徴。



左乳房(横方向)

左乳房(縦方向)

提供：消化管外科学・代謝内分泌外科学



CT(コンピューター断層撮影)

Computed Tomography

診断機器を知る

1895年にレントゲンにより発見されたX線は、1967～70年代にイギリスのEMI社・中央研究所のハウンスフィールドによって開発された頭部X線CT装置(Computed Tomography)によって、病気の診断にさらに活かされるようになりました。高速スキャンと複数の検出器を組み合わせた最先端のマルチディテクタCT(Multi-detector row CT: MDCT)は、高速で広範囲の撮像が可能で、病変部位の高分解能ボリュームデータは医療用3次元画像として診療にも使用されています。

使っているのは

X線



● 検査装置の本体価格	● 1回の検査料金
1億円～2億円	11,000円～15,000円位

造影剤(薬剤)を含みません。上記は診療報酬制度における医療機関への支払額の概算であり、患者さんが支払う自己負担額とは異なります。詳しいことは各医療機関にお尋ねください。

原理などの特徴

- X線を体の周りで1回転照射して、体を輪切りにした横断面の画像を撮影する。
- 調べたい部位の質的診断をするため、ヨウ素を主成分とした造影剤と一緒に使うこともある。
- ヘリカルCTでは、ベッドを移動させながら、体の周りにX線をらせん(ヘリカル)状に当て撮影する。
- 鮮明な画像でより小さながんが見つけれられるが、一方で画像を見て、がんなどの異常を見つける(画像を読む)技術が必要で、その両方が揃うことで、すぐれた画像診断が行うことが可能となる。

がんをみるときのメリット・デメリット

- MRI検査などに比べて、検査時間が短い。
- 最も解像度の高い装置では、0.5mm程度の組織がみえる。
- 高速で広範囲に、病変の大きさや形状が撮影できる。
- CT検査に必要な、少量のX線被ばくをするのが欠点。
- 骨や金属によって、画像の質が下がる。

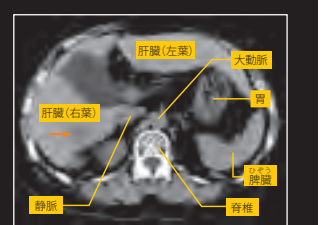
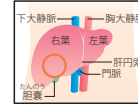
主なCT検査画像

造影CTでみる 肝臓がん

50歳代 男性

肝硬変で経過観察中。

単純CT:
肝臓の右葉後区域に2cmの結節性病変が低吸収域として描出されている。



造影CT(早期):
結節性病変が一部を除いて濃く見えている。いわゆるモザイクパターンと呼ばれ、結節型肝細胞がんの特徴的な画像である。



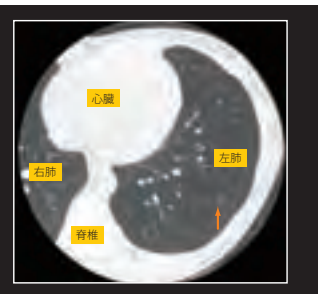
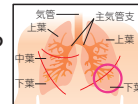
造影CT(後期):
周囲肝実質よりやや低吸収域となった病巣を取り囲むようにリング状の構造(被膜)が認められる。



ヘリカルCTでみる 肺がん①

40歳代 女性

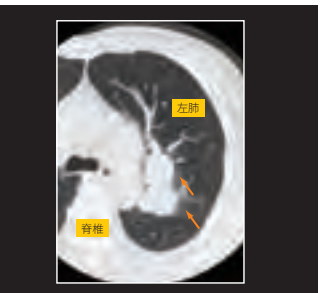
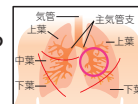
健診CTにて、左肺下葉に高吸収域のない限局性すりガラス陰影を指摘され3ヶ月後の経過観察でCTを撮影した。左肺外側肺底区に7mm大の類円形のすりガラス結節影を認める。



ヘリカルCTでみる 肺がん②

60歳代 女性

左肺上葉の肺尖後区中枢側を主座として径5cm大のダルマ型の腫瘍の影が認められる。リンパ節転移および肺門部リンパ節と一塊となる肺がんが疑われる。



提供:放射線科・放射線部

MRI(磁気共鳴画像)

Magnetic Resonance Imaging

診断機器を知る

MRI装置の中では、磁石から出る均一な強い静磁場を常に発生させており、その中で人体に電磁場(RFパルス)を当てると、体内の水素原子核が反応して、ごく弱い信号を發します。

MRIではこの信号を受信してコンピューターによって解析し、デジタル画像にしています。市販されている肩こりなどで使用する磁石入り絆創膏の強さは1000 Gauss前後ですが、MRIではその10倍～30倍の強い磁場を使用しています。

※1.5T(テスラ)=15000 Gauss

使っているのは
磁気
(電磁波)



● 検査装置の本体価格 ● 1回の検査料金

1億円～4億円

14,000円～20,000円位

造影剤(薬剤)を含みません。上記は診療報酬制度における医療機関への支払額の概算であり、患者さんが支払う自己負担額とは異なります。詳しいことは各医療機関にお尋ねください。

原理などの特徴

- 均一な磁場の中で、人体に電磁波を照射し、体内の水素原子から発生する信号を受信する。この照射を繰り返すことによって、病変部と正常組織の水素原子のふるまいの違いを画像化する。

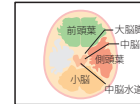
がんをみるときのメリット・デメリット

- 被ばくの心配がない。
- いろいろなコントラストの画像を、任意の断面で撮像できる。
- 形態だけでなく、機能、動態、代謝物質の測定などもできる。
- 血管や神経なども抽出することができ、腫瘍との位置関係をみることができる。
- 撮影中に装置から、かなり大きい音が発生するため、耳せんなどが必要になる。
- 磁場によって誤動作をする恐れがあるので、ペースメーカーなどの使用者は検査を受けることができない。
- CT検査などに比べて、検査時間が長く装置内も狭いので、閉所恐怖症がある人には不向きである。

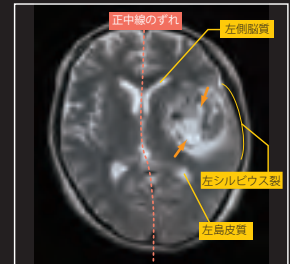
主なMRI検査画像

MRIでみる 脳腫瘍

30歳代 男性



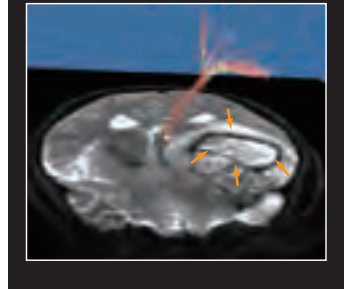
脳腫瘍の質的診断からは、星細胞腫や低悪性度の腫瘍の可能性も考えられる。左シルビウス裂周囲に広範な出血がみられる。左島皮質や左側脳室は圧迫されて変形し、正中線のずれもみられる。



MRI拡散強調画像より、運動を司る脳神経の可視化を行っている。

本結果は、放射線科画像情報処理・解析研究室、増谷および大友らにおいて開発されたMR拡散テンソル解析ソフトウェア「dTV」によるものである。「dTV」は、次のURLから入手可能である。

<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>



MRIでみる 卵巣がん

50歳代 女性



左の卵巣に4cm大の、壁が厚くやや不整で不均一な内容を含む腫瘍を認める。



提供：放射線科・放射線部

超音波内視鏡検査

Endoscopic Ultra Sonography : EUS

超音波内視鏡検査（EUS）は、内視鏡の先端部分が超音波のプローブ（探触子）になっている器械を用いて、組織の構造が変化する部位で超音波が跳ね返ってくる現象（エコー）を利用し、画像に映し出す検査です。

検査したい部位に近い器官から、高い周波数の超音波を当てる

超音波検査は、検査する部位にゼリーを塗って体表から生体内に超音波パルスを入射し、体内の組織から反射してくる超音波を感知し、その強弱差を画像にする検査方法です。

しかし、体表からの超音波検査では胃や腸の中の空気や腹壁、腹腔の脂肪、骨がエコーをとらえて画像にする際に妨げになることがあります。また、体表からの超音波検査では、目的とする臓器の近辺までの画像を得るために、超音波の減衰が少ない比較的低周波数の超音波を使って検査しますが、低周波数の超音波検査では分解能に限界があり、高い分解能を持った詳細な画像情報が必要となる、がんの広がりや深さの診断などには適しません。その欠点を改良したものが、超音波内視鏡検査です。

超音波内視鏡は、内視鏡先端部にエコーを送受信する「超音波振動子」を兼ね備えた内視鏡で、食道、胃・十二指腸、大腸、胆嚢、膵臓など消化管のがんなどを詳しく調べる際に利用されています。特に、胃や腸の奥にあり、その中の空気や周囲の脂肪の影響で、通常の体表からの超音波検査が使いにくい膵臓のがんを調べるためには、胃や十二指腸からの超音波内視鏡検査が役立っています。

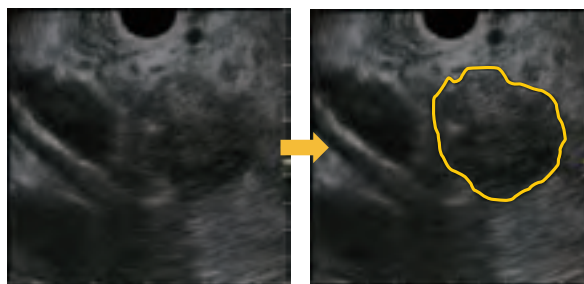
なお、超音波内視鏡検査では、超音波が胃など体腔内に溜まったガスを透過できないため、超音波振動子と観察部位との間に水を介在させて対応（脱気水充満法等）をしています。

超音波内視鏡の先端部
(メカニカル ラジアル方式)



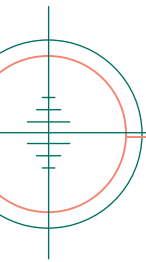
提供：オリンパスメディカルシステムズ（株）

超音波内視鏡像



十二指腸からの観察で2.5 cm大のすい臓がんが明瞭に描出される。
(右側画像の囲みが腫瘍範囲)

提供：光学医療診療部



きょうたい いきこう

狭帯域光観察

Narrow Band Imaging : NBI

狭帯域光観察 (NBI) は粘膜表面の微細な血管を観察するシステムです。小さな病変を早期に発見、治療することの重要性が高まる中、粘膜表面の色、構造をより自然に、より精細に観察するための内視鏡観察技術の開発が進められてきました。

光デジタルによる画像強調を用いた観察技術

通常の内視鏡検査では、白色光を粘膜表面に照らすことにより、自然な色をモニター上に再現しますが、「光デジタルによる画像強調」を用いた観察では、光の波長を制御することで、粘膜表層の毛細血管や、わずかな粘膜の肥厚、深部血管などを強調して映し出します。このような特殊な光を用いた新しい内視鏡観察技術が、「光デジタルによる画像強調観察技術」と呼ばれています。

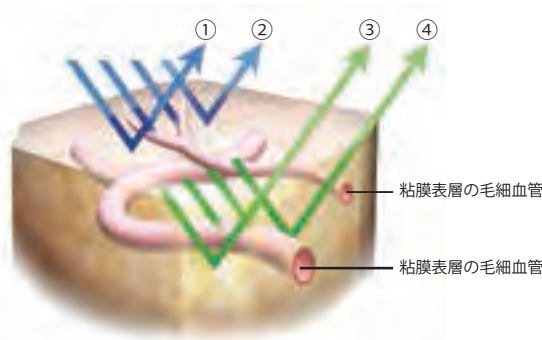
がんの増殖には、血管からの栄養補給を必要とするため、病変の近くの粘膜には、多くの血管が集まりやすくなると考えられています。そこで、粘膜内の血管などをより鮮明に観察しやすくするために、血液中のヘモグロビンが吸収しやすい特殊な光を照らし画面に表示するのが、「狭帯域光観察」です。

狭帯域光観察では、毛細血管の集まりやそのパターンなどが鮮明に表示され、通常光による観察では見えにくかったがんなどの早期病変の観察において有用性が期待されています。また、これまでは血管や粘膜の詳細な観察のためには色素による染色を行わなければならないこともありましたが、狭帯域光観察によって、患者さんの身体的な負担が軽減されることが予想されます。

その他、正常組織と病変組織における自家蛍光*の強さを色の違いで表示する蛍光観察や、粘膜の深いところにある血管や血流情報を強調表示する赤外光観察などがあります。

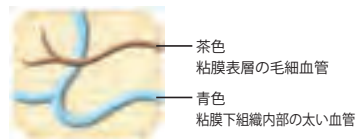
*粘膜に含まれるコラーゲンなどは、青色光を照射すると緑色を発する特徴をもっており、自家蛍光と呼ばれています。

狭帯域光観察では、青色光と緑色光を利用して、粘膜表層部と深部の血管を鮮明に表示します。



- 青色の光
 - ① 組織の浅い部分にある毛細血管中のヘモグロビンに強く吸収され、反射しません。
 - ② 粘膜表層で強く反射します。
- 緑色の光
 - ③ 深部の血管中のヘモグロビンに強く吸収され、反射しません。
 - ④ 深部の粘膜下組織内部で強く反射します。

NBIモード時のモニター画像で反射した光と、反射しない光を統合し、判断しやすいように映像化します。

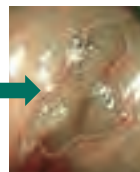


提供: オリンパスメディカルシステムズ(株)

通常光観察

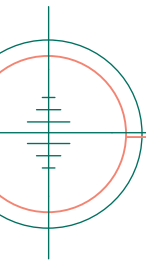


狭帯域光観察



通常光観察で見えづらい場合でも、狭帯域光観察では血管に富む腫瘍が強調されて浮かび上がります。(右側画像の囲みが腫瘍範囲)

提供: 光学医療診療部



共焦点内視鏡

Confocal Endomicroscopy

共焦点技術を利用した鮮明な画像で、大腸などの粘膜細胞を生体標本の病理診断と同等レベルで観察可能にしたのが、医療用フレキシブル共焦点内視鏡システムです。

生体の粘膜細胞をリアルタイムに観察

共焦点技術は、高倍率でしかも深度の深い像を得ることができるため、従来から共焦点顕微鏡に用いられていました。この共焦点技術は、画像の検出器の前にピンホールを置くことにより、焦点面以外の光束を除去してピンホールが合った反射光のみを検出し、鮮明な画像が得られる技術です。

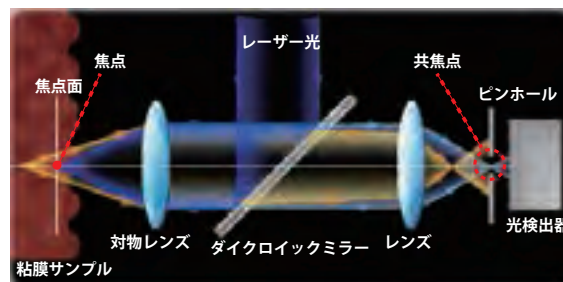
一般に医療用内視鏡では粘膜表面の形状の観察しかできませんが、共焦点型内視鏡では細胞や細胞核といった粘膜細胞の観察ができるため、生体標本の病理診断と同等レベルの観察が可能になります。将来的にはがんの確定診断も視野に入れることができると考えられています。

点光源から出た光束またはレーザー光は、対物レンズで粘膜に集光され、粘膜で反射して検出器に入り、画像情報となります。このときに粘膜内の焦点面以外の光束も同様に反射するため、そのままでは明確な画像が得られません。共焦点技術では、検出器の前にピンホールを置き、ピンホールを通った光のみ焦点が合うようにしているため、明確な像を得られます。



提供:ペンタックス(株)

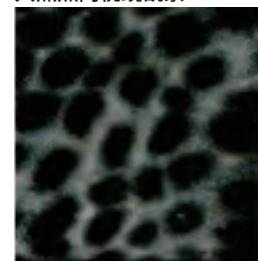
共焦点技術の原理のイメージ図



光学拡大内視鏡観察

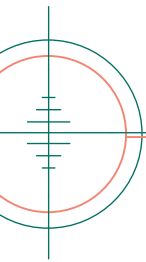


共焦点内視鏡観察



光学拡大内視鏡観察では胃の粘膜表面の模様や血管の観察までしかできないが、共焦点内視鏡観察では構成する細胞を見ることができる。

提供:光学医療診療部



経鼻内視鏡

Transnasal Endoscopy

経鼻内視鏡は、苦痛が少ないことが特徴の検査です。最近の技術開発によって、検査の質も着々と進歩しつつあります。さらには、今までの内視鏡検査では発見しづらかった病変が、経鼻内視鏡の強みを生かして容易に発見されるようになってきています。

吐き気が少なく、検査中の会話も可能

口から入れる内視鏡検査は、「おえっ」という吐き気を伴うことがあります。これは舌根に内視鏡が触れることで、異物を吐き出そうという咽頭反応が起こるからです。

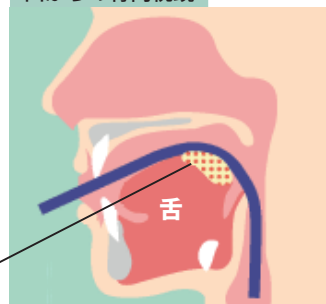
鼻から入れる経鼻内視鏡は、鼻孔から挿入されて食道に入って行くので、舌根に触れず咽頭反応が起こりにくくなります。

口から内視鏡を入れると、口がふさがってしまうために検査中は話ができません。しかし、鼻から入れる場合は口を自由に動かさしますので、検査をしている医師と会話ができます。気になったことをその場で確認できるので、安心して検査を受けられます。

経鼻内視鏡検査では、鼻腔へスプレーをして出血を予防し、ゼリー状の液体を流し込んで局部麻酔を行います。鼻の中に注射するようなことはありません。また、麻酔に用いる薬が少量であるため、体への負担も少なく、検査終了後30～60分で水を飲んだり食事をしたり、車を運転することもできます。

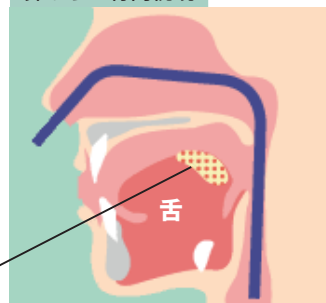
経鼻内視鏡の画質の向上によって、早期の胃がんも見つかるようになってきました。

口からの胃内視鏡



この部分にスコープが触れると、吐き気を感じます。

鼻からの胃内視鏡



この部分に、スコープは触れません。

提供：富士フイルムメディカル(株)

通常光観察による内視鏡像

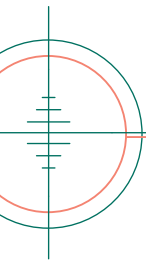


がんが発見しやすいように画像処理を行なった内視鏡像



技術開発により画質が向上した結果、1cm 大の早期胃がんの発見も可能である。

画像：光学医療診療部



造影剤注入装置（インジェクター）

Injector

インジェクターとは造影剤を体内に急速に注入する装置で、CTやMRIといった画像診断の場で使用されます。画像診断の進化に伴い、造影剤の注入装置も多様な機能が求められています。

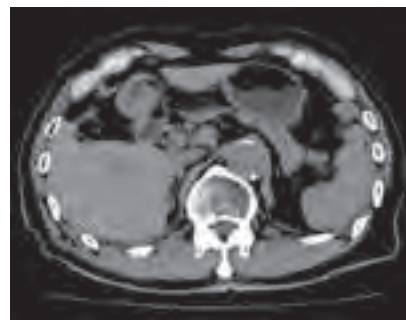
さまざまな造影検査に対応する

造影剤は病気を見つけたり、その病気の治療戦略を立てたりするために体内に注入します。体内の正常組織と病変部にコントラストを付ける薬剤で、それ自体に病気を治す効果はありません。CT用の造影剤などは非常に大きな注射器（シリンジ）に入っており、人間の力で押すには少し無理があります。このシリンジを器械の力で押すのがインジェクターです。また、CT装置の進歩とともにCT造影検査も検査別、目的別に細分化されてきました。造影条件を決定するには、さまざまな要素（造影剤濃度、撮影時間、体重等）が加味されます。これらを考慮して最適な注入条件を決定することがCT用造影剤注入器に必要な機能として求められてきました。

右の写真を見てください。造影剤を入れない単純撮影で見ると特に悪いところは見当たりませんが、造影剤を入れてみると、肝臓に淡く染まる部分が見られます。これは肝臓にできた肝細胞がんです。このように造影剤を注入すると単純撮影では見えなかった病変を描出することができます。このとき造影剤の注入方法は病変の描出に大きな影響を与え、診断を左右し得る非常に重要な役割を担っています。



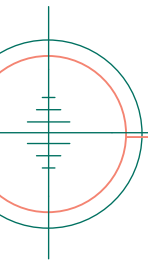
単純撮影



造影剤注入後



提供：(株)根本杏林堂



機械をみる



内視鏡

OLYMPUS



共焦点内視鏡

PENTAX



経鼻内視鏡

FUJIFILM



インジェクター

Nemoto

腫瘍マーカー検査とは？

Tumor Marker

腫瘍マーカーはがんが進むと増える物質で、主に血液検査で調べることができます。ただ、腫瘍マーカーだけでは正確な診断ができず、ほかの検査などの結果と合わせて、その数値の持つ意味を判断することになります。

診断や治療効果の判定、再発の推測に使われる

がんの発生や進行に伴って現れたり、増えたりする物質を測定して、がんの診断や経過観察に使うことができます。このような物質は「腫瘍マーカー」と呼ばれます。

腫瘍マーカーには、がん胎児性タンパク質（胎児とがんに主に現れるタンパク質）、がん関連抗原（がん細胞に主に現れるタンパク質。健康な人でも分泌している）、ホルモン、酵素、がんに関連する遺伝子が産生するタンパク質など、いろいろな種類があり、がんの種類や経過に応じて使い分けられています。主に血液中で測定します。

腫瘍マーカーは、主に①診断、②治療効果の判定、③再発の発見、④予後の推測、の4つの目的で使われています。

診断では、腫瘍マーカーは精密検査が必要かどうかの判断や、画像診断などの補助として、がんであることをより正確に診断するために使われます。

ただ、腫瘍マーカーだけではがんの早期診断には限界があることが知られています。例えば、大腸がんの代表的な腫瘍マーカーであり、血液検査で測定するCEAは、大腸粘膜の上皮のみにできている場合では2割もみつからず、転移した患者さんでも高くなるのは8割弱です。つまり、転移するほど進行したがんでも腫瘍マーカーが上がらないこともあるのです。また、糖尿病などでも数値がやや高くなることが知られています。そのため、健康診断や検診、人間ドックでは腫瘍マーカーの測定がオプションの扱いになっていることがほとんどで、公的検診には含まれていません。ただ、家系にがんが多い人など、がんのリスクが高いと考えられる人が定期的にチェックすると早期診断につながる可能性があります。

治療効果の判定では、手術後、あるいは薬や放射線療法などが効いていると腫瘍マーカーが下がり、治療が効いていないと上がるので、一定の目安となります。

頻繁に行えない画像検査に比べ、腫瘍マーカーは簡便に調べられるという利点があります。しかし、腫瘍マーカーが下がったからといって、画像診断ではっきりわかるほど病状が変化するまでは時間がかかります。

また、診断と同様、再発したかどうかをみる目的でも腫瘍マーカーはよく使われます。

一部の腫瘍マーカーでは予後（今後の病状の見込み）との関連があり、患者さんのこれからの見通しを推測するためにも使われます。例えば、肝臓がんではAFPやPIVKA IIが高い場合には、治療後の見込みがよくないケースが多いことが知られています。

● 腫瘍マーカーの種類

腫瘍	腫瘍マーカー	腫瘍	腫瘍マーカー
食道がん	SCC	神経芽細胞腫	NSE
肺がん	CA125, CEA, SLX	甲状腺髄様がん	NSE
扁平上皮がん	CYFRA, SCC	乳がん	CA125, CA15-3, CEA, NCC-ST-439
小細胞がん	NSE, ProGRP	胃がん	CEA, STN
肝細胞がん	AFP, PIVKA II	膵臓がん	CA125, CA19-9, CEA, Elastase I, NCC-ST-439, SLX, STN
胆道がん	CA19-9, CEA	大腸がん	CEA, NCC-ST-439, STN
前立腺がん	PSA	子宮頸がん	βHCG, SCC, STN
		子宮体がん	βHCG, SCC
		卵巣がん	βHCG, CA125, STN, SLX

腫瘍マーカー名	省略名
α-フェトプロテイン	AFP
糖鎖抗原125	CA125
がん胎児性抗原	CEA
サイトケラチン19フラグメント	CYFRA
エラスターゼI	Elastase I
NCC-ST-439	NCC-ST-439
神経特異エノラーゼ(NSE) 精密測定	NSE
PIVKA II	PIVKA II
ガストリン放出ペプチド前駆体	ProGRP
前立腺特異抗原	PSA
扁平上皮がん関連抗原	SCC
シアリルLex-i抗原	SLX
シアリルTn抗原	STN
ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ分画コア定量	βHCG

提供：国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報サービス
 著作：(株)メタ・コーポレーション・ジャパン

前立腺がんを腫瘍マーカーでみる

Tumor Marker for Prostate Cancer

高齢化に伴い前立腺がんが亡くなる男性が急激に増えて来ています。前立腺特異抗原 (PSA) は前立腺がんに対する感度の非常に高い腫瘍マーカーで、PSA 検査のおかげで前立腺がんが早期に発見されるようになりました。しかし、がん以外の病気や治療の必要のないがんでも PSA は異常となることがあり、その有用性が議論されています。

前立腺がんに対する感度はよいが、前立腺肥大でも高値に

前立腺がんが亡くなる男性は急激に増えており、2009年には1万人を上回りました。男性のがんによる死亡の第6位になります。また、高齢者に多いがんで、この先の増加率が最も大きいがんとして予想されています。

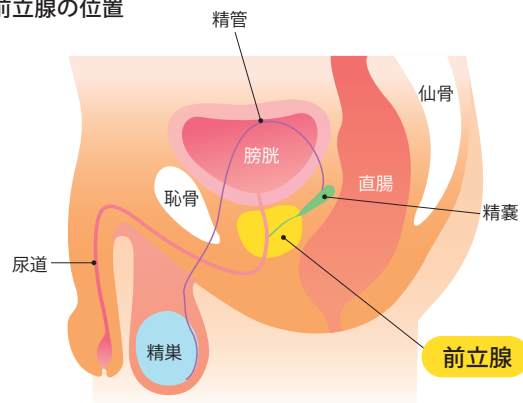
前立腺がんの腫瘍マーカーとして、前立腺特異抗原 (PSA: Prostate-Specific Antigen) という物質があります。PSA は前立腺から精液中に分泌されますが、前立腺がんになると血液中でも高くなります。前立腺がんでは、PSA が異常となる (感度が高い) ことが多いので、「みえないがんを診断する」という点では優れた腫瘍マーカーです。前立腺がんは症状が出にくく、20年くらい前までは診断時にはすでに転移しているような場合が多くありました。しかし、1995年ころから PSA 検査が広く使われるようになり、症状がない早期のうちに発見され、手術などで完全に治療できる人が増えてきています。

一方で、PSA は前立腺肥大や炎症などでも高くなる (特異度が低い) ことから、がんでないのに余計な精密検査が必要となることがあります。前立腺がんの中には進行がゆるやかなものもあり、そのようながんを診断して治療するのは、「過剰診断」や「過剰治療」となるでしょう。治療によって勃起不全や尿失禁などの合併症も生じることもあります。また、PSA 検査で前立腺がんを早期に発見できるといっても、集団検診などを行った場合にがんの死亡率をどれくらい下げるのかについては定説がありません。そのため、PSA 検査を検診の項目に入れるべきか否かについては、国際的にも専門家の間でも見解が分かれています。

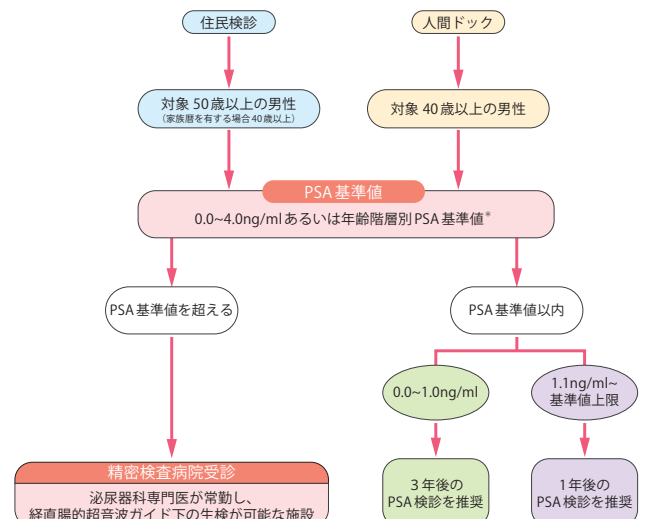
しかし、わが国では PSA 検査はまだあまり普及しておらず、発見されたときはすでに進行がんであることも少なくありません。また、治療方法もより合併症の少ない

ものが研究開発されてきています。日本泌尿器科学会では、公的な住民検診では50歳以上、人間ドックでは40歳以上の男性を対象に PSA 検査を行い、基準値を超えた場合は精密検査、基準値以内であれば3年から1年後に再検査するという方法を提唱しています (図版参照)。ご家族に前立腺がんの人がいる男性では、PSA 検査を受けることが特に勧められます。

● 前立腺の位置



● 前立腺がん検診のアルゴリズム例



*64歳以下: 0.0~3.0ng/ml、65~69歳以下: 0.0~3.5ng/ml、70歳以上: 0.0~4.0ng/ml

肝臓がんの新たな腫瘍マーカーの研究

New Study for Tumor Marker

日本人には肝臓がんが多く、そのうち約9割が肝臓の主な構成細胞が変化
する肝細胞がんです。また、肝細胞がんの7～8割が肝炎ウイルスによるも
のと推測されています。肝臓がんの腫瘍マーカーも研究が進んでいます。

腫瘍マーカーと治療の見込みや 生存率との関連もわかってきた

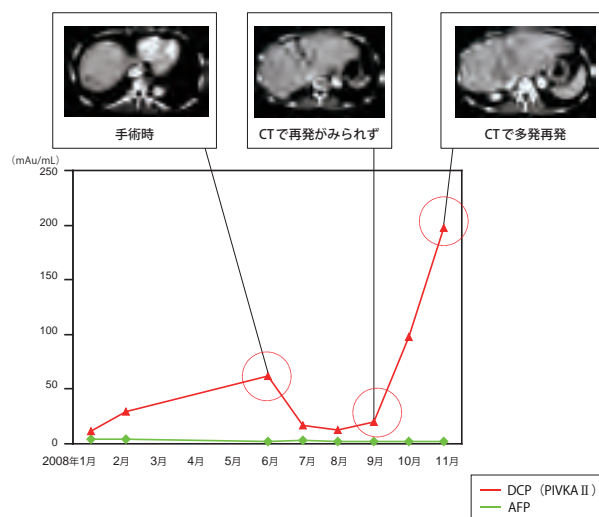
肝臓がんの腫瘍マーカーとしては、現在、AFP
(アルファ・フェトプロテイン)やPIVKA II(ピブカ・
ツー、欧米ではDCPと呼びます)、AFP-L3分画(AFPレ
クチン分画)の3つが重要視されています。いずれも
超音波検査やCT検査、MRI検査、脚の付け根からカテ
テルで肝臓に造影剤を入れ、X線画像でみる血管造影
検査、超音波検査で肝臓をみながら、組織の一部を針
で採って調べる針生検などと組み合わせ、診断や治療効
果の判定、再発の発見などに使われます。また、大腸
など消化器がんの肝臓転移が疑われる場合にはCEAな
ども調べられます。

AFPやPIVKA IIが高い場合には治療後の見込みが
よくない場合が多いことが知られており、PIVKA II自
体ががん細胞を増やすこと、がんの大きさとPIVKA II
の値が相関すること、肝臓に血液が入る門脈ががんで塞
がれている場合にはPIVKA IIが高くなることもわかって
きました。

病態診断医学講座の池田らは、2011年、新しい腫瘍
マーカーの候補として、ミトコンドリア型クレアチ
ンキナーゼ(CK)を発見しました。これは筋肉の収
縮に関係し、筋肉が壊れたときなどに血液中に検出
される酵素の一種であり、肝臓がんを早期からみつ
けるのに役立つ可能性があります。また、ADAMTS13
という酵素によって、肝臓がんが発生しやすいかどう
かを判定できることも見出しました。池田らは臨床の
場でミトコンドリアCKやADAMTS13が使えるかど
うか、さらに研究を進めています。

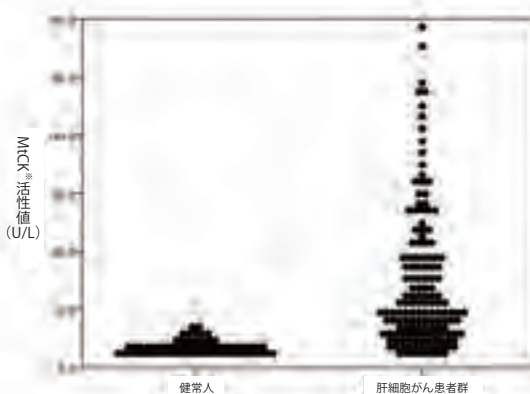
● AFPとDCP(=PIVKA II)

60代女性 肝硬変、肝細胞がんの患者



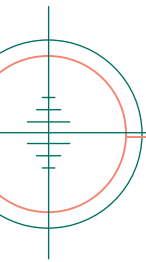
● ミトコンドリアCK

肝細胞がん症例で血清ミトコンドリアCK活性を測定したところ、
健康人に比べて明らかに上昇している例が多いことが判明した。



※MtCK=ミトコンドリアクレアチンキナーゼ

提供：臨床病態検査医学



核医学

Nuclear Medicine

核医学では特別に医療用に製造された放射性医薬品を体に投与して画像化します。この放射性医薬品をトレーサ (tracer) といいます。

体に投与されたトレーサは、血流によって体中をめぐる

トレーサはごく微量の放射性核種と化合物の組み合わせからなり、さまざまなものがあります。放射性核種は半減期(放出される放射線量が半分になる時間)が短く、人体に影響が少ないものが使われます。トレーサは体に投与され、血流によって、体中をめぐる。トレーサの化合物の性質に従って、細胞にある特別な輸送機構から細胞内に取り込まれたり、細胞表面や細胞の間にある特別なタンパク質などと結合したりします。トレーサの放射性核種から放出される放射線を検出することで、トレーサが、体のどの部位に、どれくらいの量があるのかを追跡することができます。これによって、体の機能異常や、腫瘍の有無などを詳しく調べることができます。

放射線は特別な検出装置で検出します。検出装置には大きく分けてPETとガンマカメラがあります。また、ガンマカメラで多くの方向から検出することで断層像を作成することができます。これをSPECTといいます。

放射性核種		化合物
陽電子放出核種	¹⁸ F(半減期110分) フッ素 ¹¹ C(半減期20分) 炭素 ¹⁵ O(半減期2分) 酸素 ⁶⁴ Cu(半減期12.7時間) 銅 など	
ガンマ線放出核種	¹¹¹ In(半減期2.8日) インジウム ¹²³ I(半減期13時間) ヨウ素 ^{99m} Tc(半減期6時間) テクネチウム など	グルコース アミノ酸 核酸 モノアミン ペプチド 抗体 など

半減期=放出される放射線量が半分になる時間

¹⁸F-FDGの場合

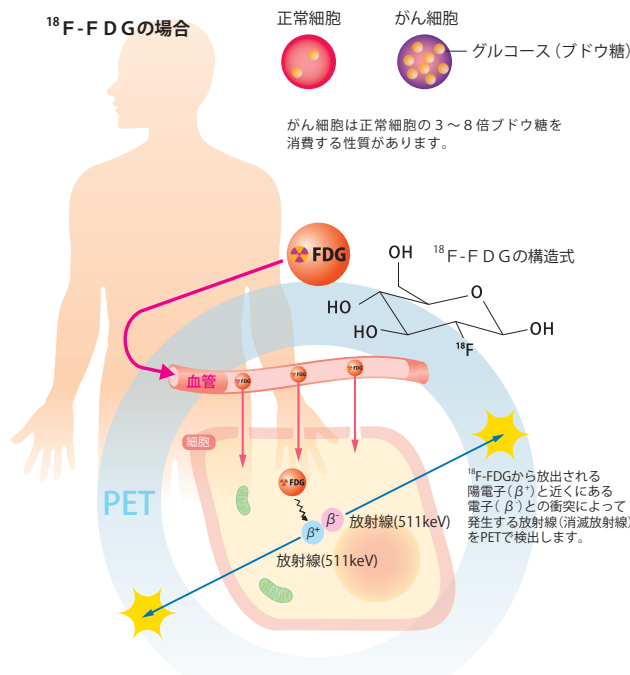
正常細胞

がん細胞



— グルコース(ブドウ糖)

がん細胞は正常細胞の3~8倍ブドウ糖を消費する性質があります。

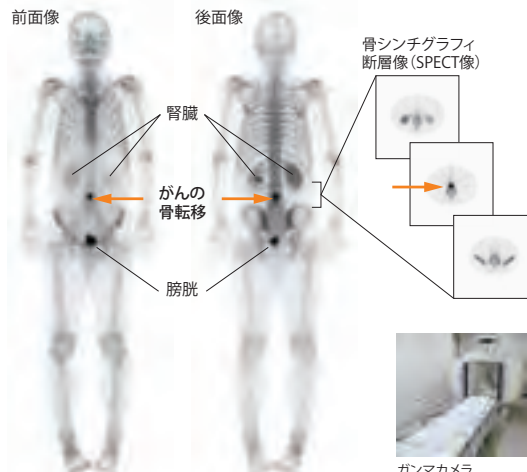


ガンマカメラ・SPECT

(Single Photon Emission Computed Tomography)

ガンマカメラ・SPECTは、ガンマ線放出核種から放出される放射線(ガンマ線)を検出します。

骨シンチグラフィ全身像



骨シンチグラフィ
腰椎に骨転移が検出されています。

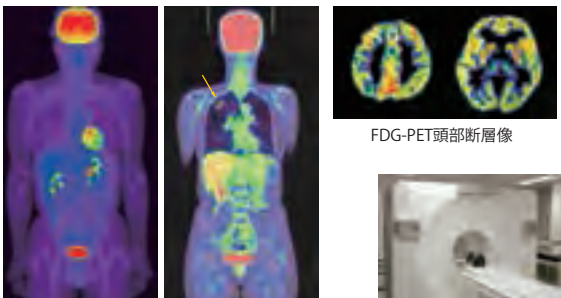
腎臓や膀胱は、尿に排泄されるトレーサが写るため、濃くなります。関節は骨の重なりなどで、濃く写ります。

提供: 核医学

PET

(Positron Emission Tomography)

PET(ポジトロン断層法)は陽電子放出核種から同時に2本放出される放射線(消滅放射線)を検出します。



FDG-PET全身像

FDG-PET/CT全身像
右肺に肺がんが検出されています。

PET

核医学検査Q & A

このQ&Aは、核医学検査をお受けになる方やそのご家族の方に読んでいただき、核医学検査についてのご理解を深めていただく目的で、日本核医学会、日本核医学技術学会、および日本アイソトープ協会の3団体が共同で作成したものです。

詳しい情報は、日本核医学会ホームページでご覧いただけます。

http://www.jsnm.org/files/pdf/resident/kensa_q_a2007.pdf



目次

Q1 核医学検査はどんな検査なのですか？	2
Q2 放射性医薬品とはどんなものですか？	4
Q3 核医学検査はどのような手順で行われますか？	6
Q4 CT、MRI、超音波などの検査とどう違うのですか？	8
Q5 骨の核医学検査を受けるのですが、何がわかるのですか？	10
Q6 ガリウムシンチとはどんな検査ですか？	12
Q7 心臓の核医学検査を受けるのですが、何がわかるのですか？	14
Q8 脳の核医学検査を受けるのですが、CT、MRI検査とどう違うのですか？	16
Q9 肺の核医学検査では何がわかるのですか？	18
Q10 腎臓の核医学検査では何がわかるのですか？	19
Q11 甲状腺の核医学検査では何がわかるのですか？	20
Q12 副腎の核医学検査では何がわかるのですか？	21
Q13 PET(ペット)検査とはどんな検査なのですか？	22
Q14 核医学検査で副作用はありませんか？	24
Q15 核医学検査で子供ができなくなることはありませんか？	26
Q16 パセドウ病でアイソトープ治療をすめられました。どんな治療ですか？	28

資料提供：日本核医学会
日本核医学技術学会
日本アイソトープ協会

Q1 核医学検査はどんな検査なのですか？

ひとことでは言えます、放射線を放出するアイソトープを吞んだり注射して、ガンマカメラで体内の状態を調べる検査です。

ガンマ線という放射線を放出する少量のくすり—これを「放射性医薬品」といいます—を静脈から注射し、検査用のベッドの上で静かに横になっている間に、ガンマカメラで体の中の様子を画像(シンチグラム)にする方法です。
多くの場合、受検する方が検査用のベッドに20~30分間に横になっている間に、検査は終わってしまいます。ですから、患者さんにとって大変苦痛の少ない検査法なのです。
静脈から注射するほかに、くすりによっては、カプセルを飲んでいただくものや、呼吸によって吸入していただくものがあります。多くの場合はガンマカメラで、体の中の状態を画像にして診断しますが、他の装置で測定することもあります。

アイソトープ

アイソトープは「同じ場所」という意味で、20世紀のはじめの科学者が、ギリシャ語から借用して作った言葉です。元素には、化学的性質が同じでも、重さの違うものが存在していることが発見されて、元素の周期表の同じ位置にあるという意味で「アイソトープ」と命名しました。
このアイソトープを和訳したものが「同位元素」です。同位元素の中で放射線を出すものを「放射性同位元素」といい、放射線を出さないものを「安定同位元素」といいます。放射性同位元素は、正式には「ラジオアイソトープ」といいますが、この小冊子では省略して「アイソトープ」ということにします。



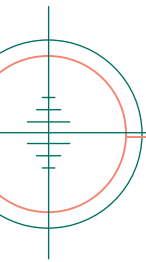
ガンマカメラで検査をしているところ

Q3 核医学検査はどのような手順で行われますか？

基本的には、検査の予約→検査に必要な準備→検査の実施→検査結果のお知らせの順で行われます。

放射性医薬品の有効期限は極めて短いため、検査予定日の朝に病院に届いたくすりを、その日のうちに使わなければならない。多くの場合が静脈から注射しますが、カプセルを飲んでいただいたり、ガスを吸入していただくこともあります。
検査の性質上、目的の臓器にくすりが集まるまで、1~3時間待っていただいたり、朝の絶食、服用中の薬の一時中止などが必要な場合もあります。
検査は、専用ベッドに静かに横になっている間に行われることが一般的です。待ち時間を含めて2~3時間で終了する検査が多いのですが、注射をして1日または2~3日後にもう一度来院が必要な検査もあります。
核医学の専門医が診断いたしますので、検査結果の説明が後日になる場合も多いと思われます。





タンパク質 (ROBO1) でみる

Visualization of Cancer-specific Protein(ROBO1)

肝臓がんの表面に多いタンパク質ROBO1に結合する抗体に放射性物質を付け、PETで見ることで肝臓がんを早期発見する研究が進んでいます。また、放射性物質などの工夫により、がんに行き着いた抗体がその場で放射線を出して、がん細胞を殺すこともできるのではないかと考えられています。

肝臓がんの細胞表面のタンパク質をPETで見る研究が進行中

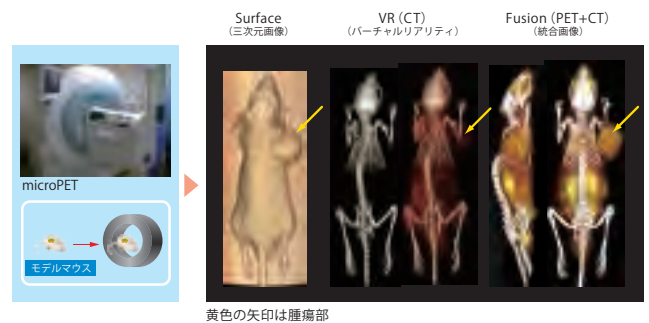
がん細胞には特有の物質が現れたり、ある物質が正常細胞よりも多くなったりすることがあります。東京大学先端科学技術研究センターの油谷らのグループは肝臓がんの表面にROBO1 (Roundabout, axon guidance receptor, homolog 1) というタンパク質(受容体)が多く現れることをみつけました。放射線医学講座核医学分野の百瀬らは、このROBO1が肝臓がんの早期発見や放射線治療に使えるのではないかと考え、研究を続けています。

この研究により、ROBO1に結合する抗体(抗ROBO1 IgGモノクローナル抗体)に陽電子(ポジトロン)という放射線を出す銅(ポジトロン核種⁶⁴Cu)を目印として付け、PETでみる方法を開発しました。現在のところ、マウスとマウス用の小さなPETを用いた研究で、ROBO1に結合する抗体が肝臓がんに特異的に集まっていることを確認しています。

肝臓にはもともとブドウ糖が多いため、今、PET検査で使われているブドウ糖に標識した放射性医薬品(フルオロデオキシグルコース:FDG)では肝臓がんがうまく写りません。そのため、これらの研究は、肝臓がんを詳しくみるPET検査を開発することにもつながります。また、抗体に付ける金属や放射性物質を工夫することで、がんが届いた抗体を用いて体の内部からの局所的な放射線治療を行える可能性もあります(放射免疫療法)。なお、ROBO1は最初に左右の感覚を統合する交連神経が伸びていくときに作用するタンパク質としてみつきり、肺がんの一部や、がんの組織内にもできやすい新生血管、血管内皮細胞、気管支上皮、胎児の栄養膜でも多くみられることがわかっています。

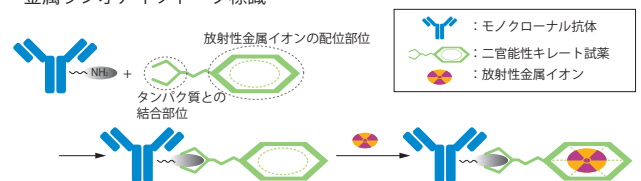
現在、肝臓がんの他に肺がんの一部である肺小細胞がんに対しても抗ROBO1抗体を用いた新しいイメージング法と放射免疫療法の開発が進められています。

● microPET 装置による融合画像

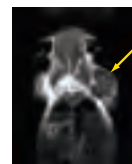


黄色の矢印は腫瘍部

● 二官能性キレート試薬を用いたモノクローナル抗体の金属ラジオアイソトープ標識



がんモデルマウスの MRI



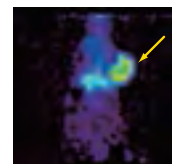
右肩の皮下に移植した腫瘍組織が描出されています。(矢印は腫瘍)

がんモデルマウスの FDG-PET



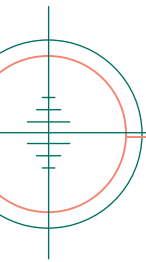
FDGを用いて体内の糖代謝を評価しました。糖代謝の活発な脳、心筋の他、腎臓や膀胱などの正常組織も描出されています。腫瘍部の集積(矢印)は生理的集積と比較し、軽微です。

がんモデルマウスの ROBO1-PET



腫瘍細胞膜上に発現しているタンパク質(ROBO1)に対する抗体を⁶⁴Cuで標識し、画像化したところ、右肩に移植された腫瘍組織(矢印)に特異的な高い集積を確認しました。

提供: 核医学



アミノ酸でみる

Visualization of Amino Acid Metabolism

PET検査 (Positron Emission Tomography) は、がんの診断によく使われるようになりました。体内に入れる撮像用の放射性医薬品を、がんの種類や部位に応じて変えることで、より正確な診断ができるようになります。

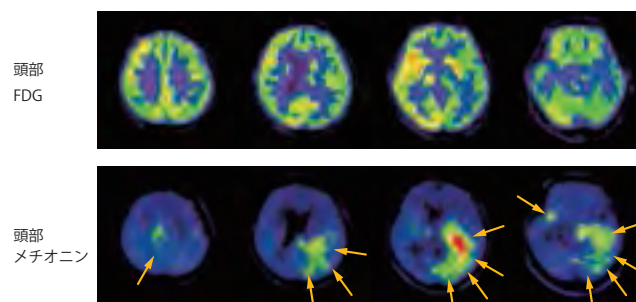
脳腫瘍の診断に使われるメチオニンPET

PET検査では、アミノ酸を使うことがあります。現在、広く使われているPET検査では、ブドウ糖を放射性フッ素で標識した放射性医薬品(フルオロデオキシグルコース; ^{18}F -FDG)を使い、がん細胞が正常細胞よりもブドウ糖を多く消費する性質を利用し、がんの有無や広がり調べます。ところが、脳細胞はブドウ糖を唯一のエネルギー源として大量に取り込むため、FDGでは正常細胞とがん細胞の区別がうまくつきません。

脳腫瘍では、がん化した脳細胞の増殖が盛んで、タンパク質の元になるアミノ酸が多く行き来し、タンパク質の合成も進んでいます。一方、健康な脳細胞ではアミノ酸はほとんど取り込まれません。そこで、FDGを使わず、天然アミノ酸と放射線を出す炭素を組み合わせた ^{11}C -メチオニンを静脈注射し、15分後から1時間以内にPETで撮像します。この「メチオニンPET」と呼ばれる方法は、腫瘍の有無や悪性度の判定、手術や放射線治療の前に脳腫瘍の範囲をはっきりさせたい場合や、治療の効果や再発の判定に使われます。脳腫瘍の中でも、脳の構造をあまり破壊しないまま進行していく神経膠腫(グリオーマ)では特に役立ちます。

また、メチオニン以外にも、ロイシンやチロシンといったアミノ酸や、ドーパ(dihydroxyphenylalanine)などアミノ酸誘導体を、 ^{11}C や ^{18}F と組み合わせることで、がんの性質をより詳しくPET検査でしらべることが可能になりました。

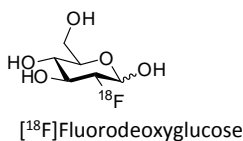
アミノ酸以外にもビタミン様物質であるコリンや、核酸の誘導体であるチミジンなど、腫瘍の性質を特徴づけるさまざまな物質の画像化が可能なり、精度の高い診断や新しい治療法の開発に応用されつつあります。



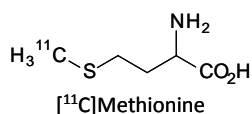
同じ症例の頭部FDG-PET画像(上段)と、C-11メチオニンPET画像(下段)

上段のFDG-PETでは描出されていませんが、下段のメチオニンPETでは脳腫瘍が明瞭に描出されています(矢印)

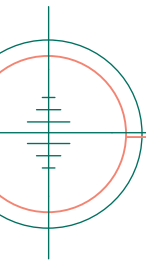
● FDGの化学構造式



● メチオニンの化学構造式



提供：核医学



ナノ粒子でみる

Diagnostic and Therapeutic Nanoparticle

ナノスケールのとても小さな“運び屋”に診断用造影剤や抗がん剤を入れ、がん組織にだけ送達して診断・治療を行うナノDDS (Drug Delivery System)の研究が進んでいます。

がん組織が持つ性質を使って、診断薬や抗がん剤をがんだけに届ける

診断薬や治療薬を必要な部位だけに届けることで、診断薬や治療薬の副作用を少なくし、効果をより高めるシステム (DDS : Drug Delivery System) の研究が盛んになっています。

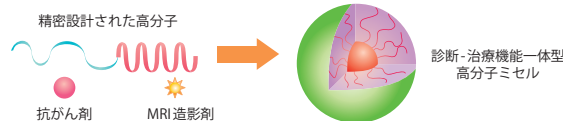
がんの組織内やその周辺では血管が漏れやすくなっており、正常な血管の組織では通らない大きさの物質が血管壁を通過し、がんの中に広がると考えられています。また、がんの組織はリンパ管が未発達で、いったん入った物質が滞留する可能性があります。がんならではのこのような性質を逆手に取って、抗がん剤などを小さな“運び屋”に入れて、がんだけに届けることができれば、抗がん剤が正常な組織を傷めるのを抑え、抗がん剤の効果を高めることができるわけです。

疾患生命工学センター 臨床医工学部門の片岡らの研究グループは、高分子を使い、“高分子ミセル”と呼ばれる、微小な薬の“運び屋”となるナノ粒子を作製しています。片岡らの開発している高分子ミセルは、小さいものでは直径が30ナノメートル(1ナノメートルは100万分の1ミリメートル=0.000001ミリメートル)程度です。

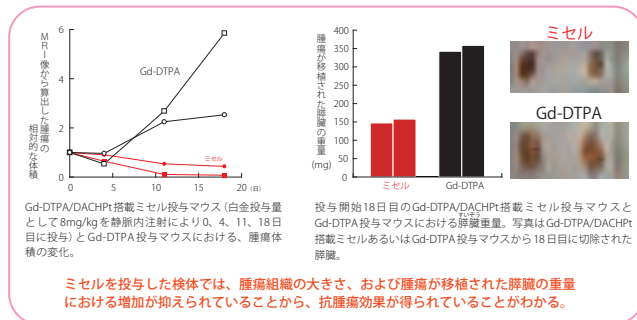
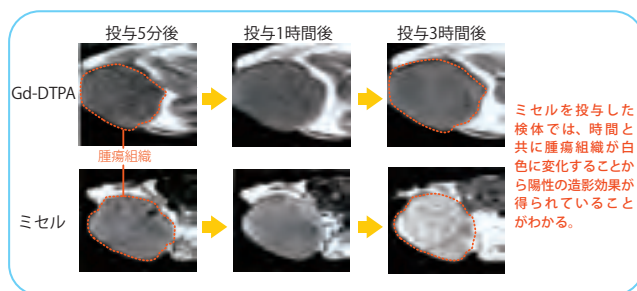
すでにヨーロッパやアジアで、パクリタキセルやシスプラチンなどを搭載した“ミセル型抗がん剤”の臨床試験が始まっています。このようなナノ粒子を使えば、抗がん剤に慣れてしまった(耐性ができた)がん、再び抗がん剤を効かせることもできるのではないかと考えられています。

片岡が率いる内閣府の最先端研究開発支援プログラム (FIRSTプログラム) の「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」プロジェクトでは、現在、ナノ粒子に抗がん剤を搭載するだけでなく、診断用造影剤をも搭載してMRIでみえるようにし、がんの診断と治療を同時に行う「診断-治療一体型DDS」の研究を進めています。

● 診断-治療機能一体型DDS

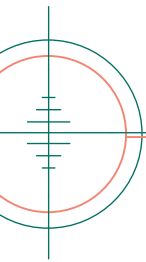


● MRI造影剤(ガドリニウム錯体:Gd-DTPA)/白金抗がん剤(タッハブラチン:DACHPt)搭載ミセルによる、同所性臓臓がんモデルに対する可視化と抗腫瘍効果



MRI造影剤/抗がん剤搭載ミセルにより、がんのイメージングと治療を同時に達成

提供：疾患生命工学センター



蛍光スプレーでみる

Fluorescent Spray

がん細胞の位置の特定は、診断と治療の基本です。スプレーを噴射することで簡単に正確にがん細胞の広がりを調べられる方法の開発が進んでいます。

スプレーで手術中にごん細胞のみを光らせて、がんの広がりを確認する

開胸・開腹手術や内視鏡手術のときに、がんがどこまで広がっているかを調べるのはとても大切です。手術後のがんの再発や転移を抑えるためには、がん細胞を全て切除することが重要ですが、小さながんは肉眼では確認できません。そこで現状では、がんの存在、転移が疑われる部位は広く切除する手法がとられています。しかし、広く取ればそれだけ体の機能に影響が出てしまう危険が増します。つまり、できるだけ正常部位を残して、がんだけを正確に切除することが求められるのです。このため現在は、切除した部分の切片にごん細胞があるかどうかを手術中に調べて（術中迅速診断）切除する範囲を拡大したり、手術後に調べて、化学療法（抗がん剤）や放射線療法、再手術の必要性を判断したりしています。

2011年、生体情報学講座の浦野と米国国立衛生研究所（NIH）主任研究員の小林久隆は、がんだけを光らせることができるスプレーを開発しました。このスプレーには、肺がん、肝臓がん、乳がん、子宮頸がん、卵巣がん、脳腫瘍など多くのがんのがん細胞の中で増えている酵素γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ（GGT）と反応することで初めて蛍光を発する物質（蛍光プローブ）が含まれており、1 mm程度の微小がんを1分程度で光らせることができます（図1）。そのため、手術中にごんの広がりをその場ですぐにチェックすることが可能です（図2）。なお、PETやMRIなどの画像診断では、1 cm以下の大きさのがんを描出することはできません。

スプレーで蛍光プローブを拡散して、広い範囲を見るようにしたアイディアは世界でも珍しいもので、実用化されれば、がんの診断や手術・薬・放射線照射などの治療効果の判定にも使えそうです。ただし、この方法は表面にあるがんをみるのに向く方法で、奥にあるがんは画像検査などとの組み合わせで対応することになります。

今はマウスなどの動物実験で成功している段階で、患者さんから切除したがん組織を用いて検証しています。近い将来、正確性や安全性を確認する臨床試験を行い、厚生労働省の承認を得て医療現場で使えるよう、浦野らは研究を進めています。

図1 開発に成功したGGT活性検出蛍光プローブとイメージング機構

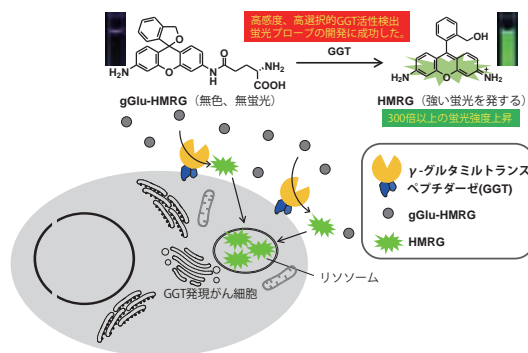
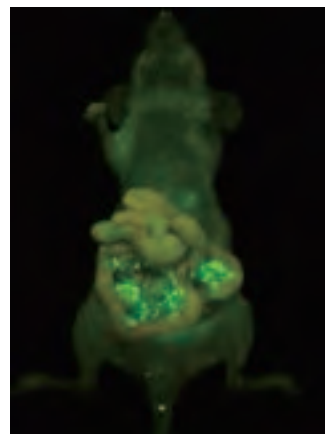
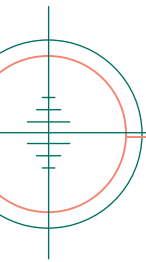


図2 開発に成功した特定の酵素活性検出蛍光プローブの散布によるモデルマウスのがんイメージング



提供：生体情報学



蛍光スプレーでみる

Fluorescent Spray

がん細胞表面の物質と結合すると、数十秒から数分で光り始める

体内でがん細胞を正確にみる方法には、がん細胞を選択的に、短時間で感度よく検出し、使用後は体外にすぐ排出され、副作用が少なく、多くの種類のがんに簡便に使い、広い範囲がみられるといった条件を満たすことが求められます。

蛍光とは、色素分子がある波長の光を吸収して励起状態となり、これが基底状態へと戻るときに、吸収した光よりも長い波長の光を放出する現象で、医学や生物学などの広い分野の研究に利用されています。2008年、生物学者の下村脩氏らが「緑色蛍光タンパク質（GFP：Green Fluorescent Protein）の発見と開発」によってノーベル化学賞を受賞したのは記憶に新しいところです。

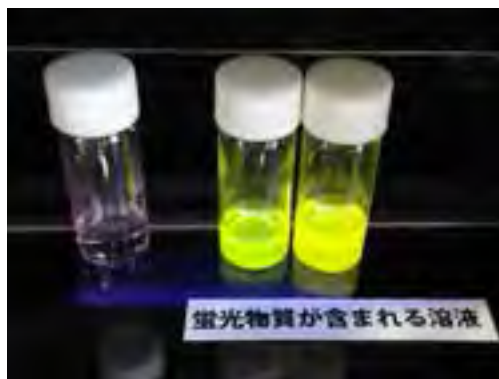
がんの診断にも有望視されており、正常細胞に比べて、がん細胞にのみ現れる物質、あるいはがん細胞にとくに多い物質だけに結合して光る物質（蛍光プローブ）の開発が進んでいます。ただ、これまで開発された蛍光プローブでは、微小ながんに結合しても蛍光プローブが出す信号が弱くてコントラストが低く、みづらい、あるいは光るまでに時間がかかるなどの難点がありました。

浦野らが開発したスプレーで光らせる蛍光プローブ gGlu-HMRGは無色で光を発していない物質で、がん細胞の膜上にあるGGTと反応すると強い緑色の蛍光物質HMRGを生成します。この蛍光物質は、がん細胞での実験、卵巣がんを腹膜に播いたマウスの実験で、細胞膜から取り込まれて細胞内にとどまり、数十秒から数分で光り始め、1時間以上光り続けることが明らかになりました。

蛍光プローブの観察

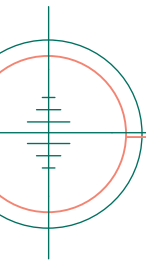


右側の溶液には、蛍光物質（gGlu-HMRG）が含まれます。通常は無色透明ですが、がん細胞の中で増えているGGTと反応することで、蛍光を発します。



紫外線をあてると、蛍光物質が含まれている溶液が光るのが分かります。一方で、GGTが含まれていない溶液（左側）は、光りません。

提供：生体情報学



白血病を知る（概説・形態診断）

Leukemia

白血病は血液のがん（血液腫瘍）の一種で、リンパ系の白血球の異常か骨髄系の白血球の異常かの違い、慢性か急性かの違いで4つの種類に大別されます。発熱、貧血、出血、全身のだるさが主な症状です。

白血病では白血球の数や形、大きさが異常になっている

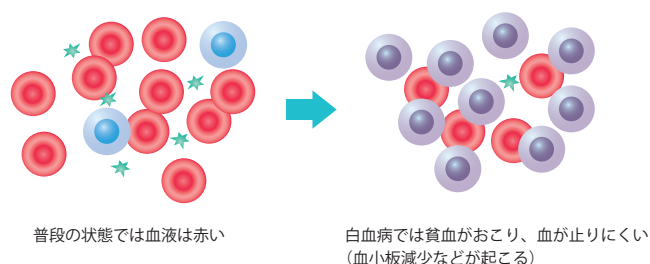
白血病は異常な白血球がどんどん増えてしまう病気です。血液がんの一種です。

白血球は免疫を担っています。白血球には多くの種類があり、造血幹細胞から分化してまずリンパ球系幹細胞と骨髄系幹細胞に分化します。リンパ球系幹細胞はBリンパ球やTリンパ球になります。また、骨髄系幹細胞は、骨髄球や単球などの白血球と、赤血球や血小板に分化します。

白血病では異常な白血球が増えており、代わりに赤血球が減るため、血液の赤さが減ることが名前の由来です。正常な血球が少なくなって、感染や貧血、出血などが起こりやすくなります。さらに、首・脇の下・太ももの付け根(鼠径部)のリンパ節が腫れることがあるほか、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、脳、皮膚などに異常な白血球が溜まり、正常な機能を損ねることもあります。

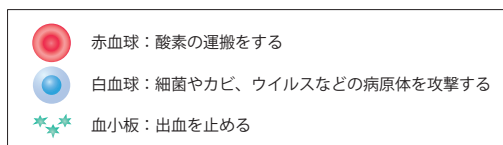
白血病には、リンパ系の白血球の異常な増加によるリンパ性白血病と骨髄系の白血球の異常な増加による骨髄性白血病があり、いずれも慢性と急性があります。慢性リンパ性白血病は、分化したリンパ球が腫瘍化したものです。慢性骨髄性白血病は数年の経過を経て急性白血病に転化することがあります。

白血病の発症の原因はよくわかっていません。一部の症例では、放射線や化学薬品などが関係しているとされています。

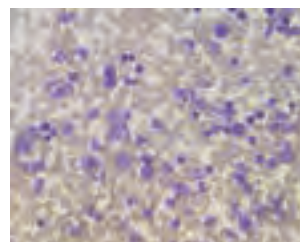


普段の状態では血液は赤い

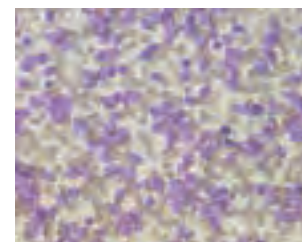
白血病では貧血が起こり、血が止りにくい(血小板減少などが起こる)



● 白血病ではがん化した白血球が増える(顕微鏡画像での比較)



正常な骨髄



急性リンパ性白血病の骨髄

提供：血液・腫瘍病態学

● 白血病の種類

	急性	慢性
骨髄系の白血球の異常	急性骨髄性白血病	慢性骨髄性白血病
リンパ系の白血球の異常	急性リンパ性白血病	慢性リンパ性白血病

白血病を知る (染色体異常)

Leukemia

一部の染色体が組み変わり、融合してできたフィラデルフィア染色体は、慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の一部に関連しており、血液や骨髄液を特殊な処理をして調べます。

融合した遺伝子が作るタンパク質が造血幹細胞を異常にする

白血病の中でも慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病に、ある染色体の異常が関連していることがあります。

23対46本の染色体のうち、22番染色体のC-abl遺伝子と9番染色体のbcr遺伝子が入れ替わってつながり、bcr-abl遺伝子として融合した新しい染色体(フィラデルフィア染色体)ができています。フィラデルフィア染色体ができると異常なタンパク質Bcr-Ablが生成され、このタンパク質によって細胞増殖に関係する酵素チロシンキナーゼの働きが強められて、造血幹細胞の異常な増殖が起こります。

このフィラデルフィア染色体は、慢性骨髄性白血病の95%以上、成人の急性リンパ性白血病のうちの15~30%にみられます。フィラデルフィア染色体がある急性リンパ性白血病は、ないタイプに比べて治療が難しいことが知られています。

フィラデルフィア染色体の有無は、特殊な処理をして調べるとわかります。治療薬として、チロシンキナーゼを抑えるチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブが承認されています。

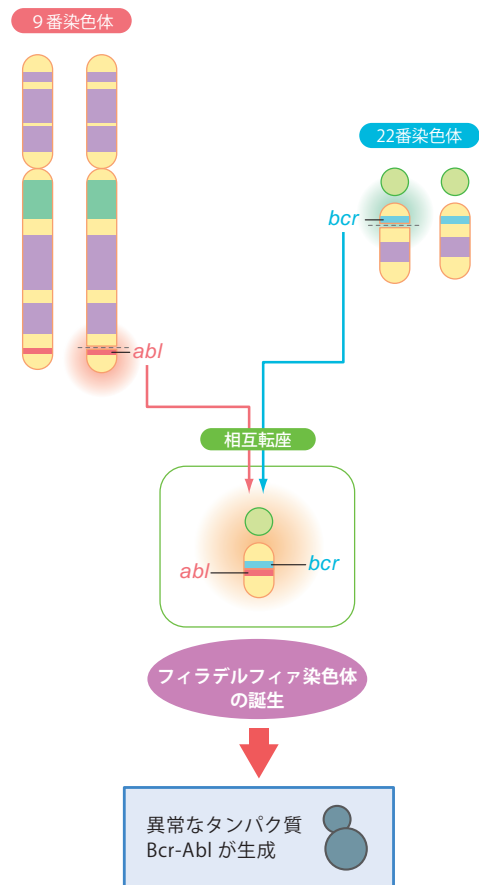
この染色体の名前は、見つけた研究者2人の所属する研究機関が米国フィラデルフィアにあることから付けられました。

なお、この染色体の異常は親から受け継がれるものではなく、突然変異として起こります。

染色体とは・・・?

染色体は、遺伝情報を担うDNAが、タンパク質とともに折り畳まれている物質で、細胞の核内にあります。

22対の常染色体(1番~22番)と1対の性染色体(男:XとY、女:XとX)の計23対46本があります。

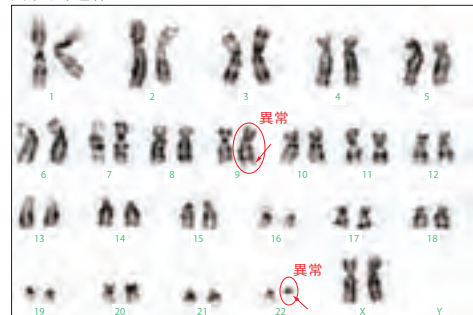


参照：ノバルティス ファーマ (株)

正常な染色体



異常な染色体



慢性骨髄性白血病にみられるフィラデルフィア染色体
染色体の組み換えによって、第9染色体の一部が長くなり、第22染色体の一部が短くなっている。

提供：血液・腫瘍病態学

HER2受容体と乳がんの関係性

HER2 Receptor for Breast Cancer

細胞表面にあり、細胞の外から来る指令物質を受け取る「受容体」は、がん細胞では正常細胞とは異なる形に変異していたり、数が増えたりしていることがあります。受容体を調べることは、がんの診断や治療の手がかりになります。

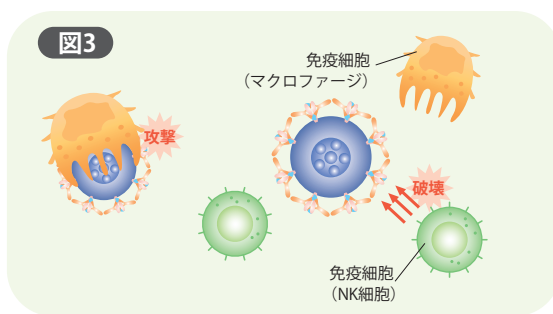
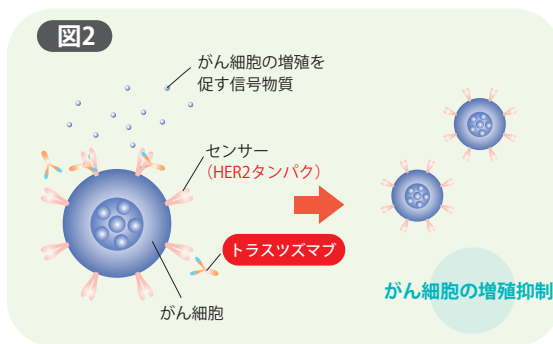
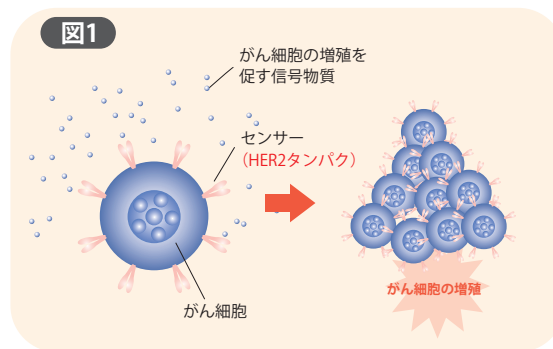
細胞表面でがん細胞を増やす物質を受け取る「受容体」を調べる

一部の乳がんなどのがん細胞では、表面にHER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2) という糖タンパク質が多く発現しています。HER2は正常細胞では細胞の増殖や分裂の際に働きますが、HER2を作るように指令するHER2遺伝子が増えたり、HER2遺伝子の活動が活発になったりすると、HER2が多いがん細胞となります(図1)。HER2が大量にある乳がんは乳がん全体の2割程度で、進行が早いことが知られています。

HER2が手術や組織検査で採った乳がん組織で増えているかどうかを調べると、がんの再発のリスクの推測やHER2をターゲットとする分子標的薬の効果の判定ができます。医療現場では、細胞表面にあるHER2そのものを直接みることはできないため、HER2の量を調べる免疫組織学染色(IHC)法、HER2遺伝子がどのくらい増えているか(遺伝子増幅)を調べるFISH法の2つの検査で調べます。

この2つの検査のどちらかでHER2が増えていることがわかれば、分子標的薬のトラスツズマブを使います。トラスツズマブはHER2が働くのを抑えて、がん細胞の増殖を抑え(図2)、また、免疫細胞の目印となって、免疫細胞ががん細胞を破壊するのを助けます(図3)。トラスツズマブはHER2陽性の早期の乳がんの手術後や転移した乳がんなどの治療、手術ができない進行した、あるいは再発した胃がんに使われています。また、HER2陽性でトラスツズマブが効きにくくなった場合には、同じくHER2をターゲットとするラパチニブも使われます(胃がんでは臨床試験中)。

また、乳がんでは女性ホルモンの一種であるエストロゲンが発症や進行に関係しており、エストロゲン受容体の量を調べ、エストロゲン受容体が多くなっていれば、ホルモン治療を行います。



参照：中外製薬(株)

K-ras遺伝子変異をバイオマーカーとする、大腸がんの治療

K-ras: Predictive biomarker for EGFR Inhibitor treatment of colorectal cancer

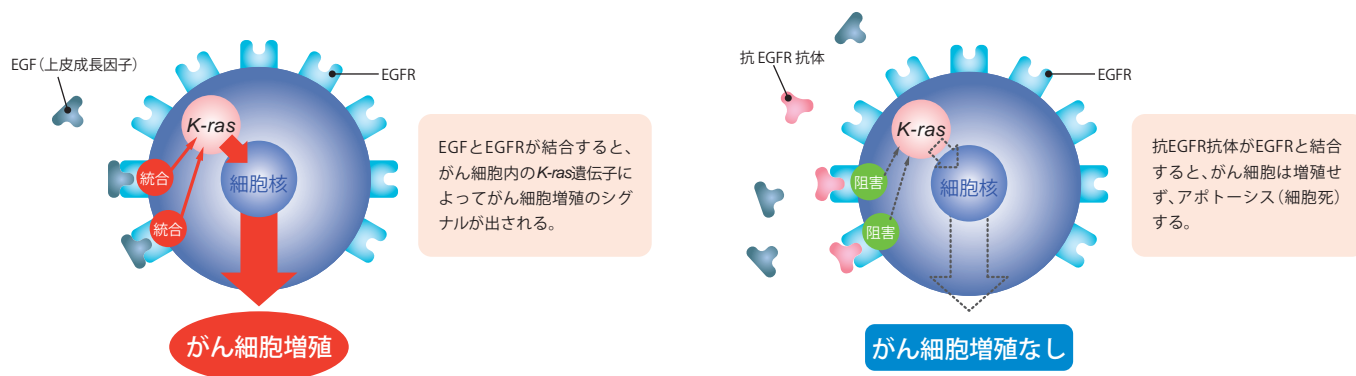
正常な細胞が、がん細胞に変化する過程には、さまざまな遺伝子が関わっています。細胞の増殖に関するK-ras遺伝子の変異は、肺がんや膵臓がん、大腸がんでは認められます。K-ras遺伝子変異のある大腸がんでは、ある薬の効果が発揮されないことが明らかになっています。

個々の大腸がんに適する抗がん剤を選択するためにK-ras遺伝子の変異を調べる

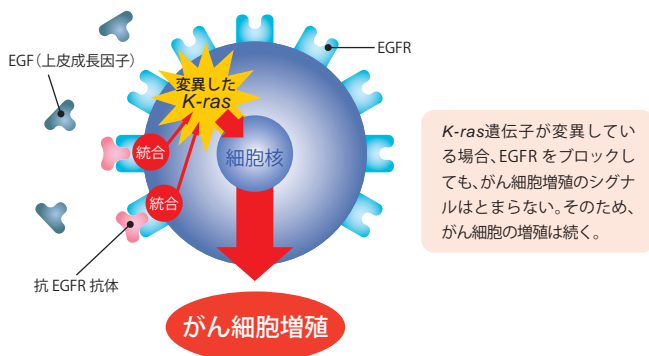
K-ras^{ケラス}遺伝子は、正常な細胞の中では細胞を増やすのに大切な役割を果たしています。ところが、何かのきっかけでK-ras遺伝子に変異を起こすと細胞増殖が止まらなくなり、がん化の方向に進んでいくと考えられています。細胞ががん化するプロセスの中では比較的早い段階で働く重要な遺伝子であり、K-ras遺伝子の変異があると、そのがんの悪性度が高い可能性があります。

K-ras遺伝子の変異は、肺がん、膵臓がん、大腸がんによく見られます。大腸がんではK-ras遺伝子の変異があると、上皮成長因子受容体(EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor)を標的とした分子標的薬セツキシマブ及び、パニツムマブの効果が低下することが知られているため、手術で切除した組織を調べてから、セツキシマブ及び、パニツムマブを使うかどうかを決めることが推奨されています。この検査は、公的健康保険の適用になっています。

● がん細胞が増えるメカニズムと抗EGFR抗体薬の作用



● 変異したK-ras遺伝子とがん細胞の増殖



参照: FOR PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER
大腸がん診断された方へ
COLORECTAL CANCER.
著作: NPO法人がんネットワークジャパン

肺がん原因遺伝子(ALK遺伝子)を診断する

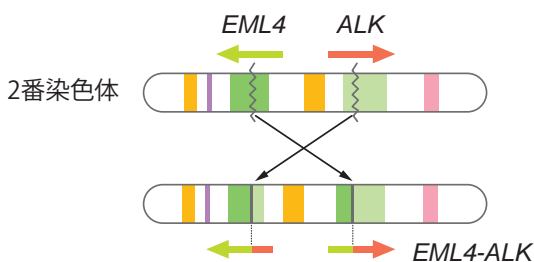
Diagnosis of *EML4*-ALK-positive lung cancer

がんは多くの遺伝子の変異が重なってできると考えられていますが、肺がんの一部のタイプでは2つの遺伝子が融合した異常遺伝子に変わってしまうだけで肺がんになることが突き止められました。異常遺伝子の働きを抑える薬の臨床試験も進んでいます。

2つの遺伝子が融合した遺伝子が進行の早い肺がんの原因だった

肺がんは、比較的高齢になってから発症しますが、肺がんの中でも若い人に発症し、進行が早いタイプがあることが知られています。ゲノム医学講座の間野らの研究グループは、2007年、このタイプの肺がんで作られている遺伝子*EML4*-ALKを発見しました。そして、この遺伝子が強力な発がん作用を持つことを明らかにしました。

EML4-ALKは通常は独立して存在しているはずの2つの遺伝子ALKと*EML4*が半分ずつ融合した異常遺伝子でした。また、この遺伝子は染色体上で両方の遺伝子を含む領域が逆向きになることで作られていました(染色体転座)。従来は、融合遺伝子や染色体の転座は血液がんにはみられるものの、臓器などにはないと考えられていましたが、間野らの発見は、固形がんでも融合遺伝子や染色体転座を研究すべきというきっかけになりました。



● 肺がんにおける2番染色体短腕中の逆位

2番染色体短腕中には、約12Mbp*離れたところに、*EML4*遺伝子(緑色矢印)とALK遺伝子(赤色矢印)がそれぞれ反対向きに存在します。肺がんの一部の症例において、2番染色体上の*EML4*遺伝子とALK遺伝子のなかで染色体がそれぞれ切断され、反対向きになって再結合することが示されました(2番染色体短腕中の逆位)。その結果、*EML4*-ALKとALK-*EML4*の2種類の新しい融合遺伝子が作られることになります。

*DNAを構成している塩基という成分の数にして1200万個分

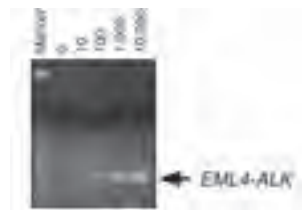
融合遺伝子の働きを抑える薬剤の臨床試験が進んでいる

間野らは、手術で切除された少量の肺がん組織から遺伝子を取り出し、ウイルスを使って、別の細胞に入れ、がん化するかどうかを調べる方法を開発し、*EML4*-ALKを見つけました。ALKも*EML4*も正常細胞に存在していますが、融合した*EML4*-ALK遺伝子は肺がんの細胞にしかありません。ALKは細胞増殖に重要な働きをするチロシンキナーゼという酵素を作ることが知られており、一方、*EML4*は細胞を支える骨格となるタンパク質を作ります。

EML4-ALK遺伝子による肺がんは、肺がんの主流なタイプである非小細胞肺がんの5%程度で、間野らは患者の喀痰の異常な細胞からもこの肺がんを見つける方法を開発し、それによって、この肺がんを早くみつけることができるようになりました。治療薬となるチロシンキナーゼ抑制薬(ALK阻害剤)は日本では現在臨床試験中です。

● 喀痰を用いた肺がんの分子診断

慢性気管支炎患者の喀痰1mlに、*EML4*-ALK発現細胞を0、10、100、1000、あるいは10000個添加し、混和した後、*EML4*-ALK融合点を挟むプライマーによるRT-PCRを行いました。10細胞/mlの検体から明瞭に*EML4*-ALKのPCR産物が検出されました。
*Soda M, et al. Identification of the transforming *EML4*-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007,448,p.561-566.*より転載



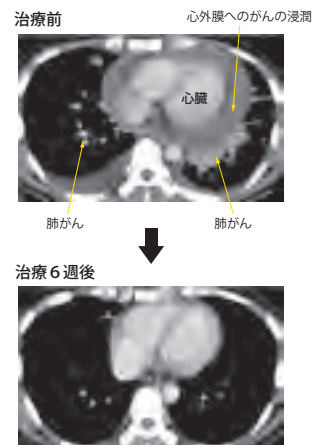
● 治療モデル実験の成功

EML4-ALK発現マウスにALK阻害剤である2,4-ピリミジニアミン(10mg/kg/日)を1日一度経口投与しました。治療前と治療開始後25日目の時点でCTスキャンを行い、腫瘍サイズの変化を計測しました。左肺にあった巨大な2個の腫瘍が、治療後ほぼ消失していることが明らかです。
*Soda M, et al. A mouse model for *EML4*-ALK-positive lung cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2008,105,p.19893-19897.*より転載



● 肺がん患者の治療の成功

EML4-ALK陽性肺がん患者が、ALK阻害剤(クリゾチニグ)単剤による治療を臨床試験として受けました。治療前は肺がんが肺に広がるだけでなく、心外膜への浸潤が認められますが、6週間の治療でほぼすべての病変がなくなりました。



提供:ゲノム医学講座

遺伝子検査と遺伝子研究

— 遺伝子データの重要性と検査・研究への理解 —

Genetic Screening and Research -The importance of gene data-

がんを含めた多くの病気に関して、血液や手術などで採取された組織を使って、遺伝子の検査や研究が行われています。これらのデータは患者さん個人だけでなく、研究を通じて社会にも役立ちます。

染色体や遺伝子の異常を調べたり薬の利き方について予測する

患者さんが受ける遺伝子に関連する検査には、以下の2つの目的があります。

- ① 個人の遺伝子の変異を調べて、病気の診断・治療に使う
- ② 個人の持っている遺伝子配列の違い(多型)^{*1}を調べ、薬剤の働き方を予測する。

①は、これまでわかっている科学的な事実に基づき、主に染色体や遺伝子に何らかの異常が生じているかどうかを調べます。染色体や遺伝子の検査は、生まれつきの病気や血液の病気、一部のがんなどについて行われています。ただし、生まれつきの病気を調べる検査は、現在知られている病気のうち、ほんの一部です。

②は、薬の利き方や副作用が起こる可能性を知るため、遺伝子配列の違い(多型)を調べます。^{*2} ヒトの顔が一人ひとり違うように、遺伝子配列も一人ひとり異なっています。この違いは、医学的には病気のかかりやすさや薬の効き方の違いとなって、現れてくると考えられています。

*1 私たちの遺伝子情報全体(ゲノム)には一人ひとりに違いのある場所が1000万ヶ所以上存在しています。これらの違いを、遺伝子多型(単に、多型)と言います。

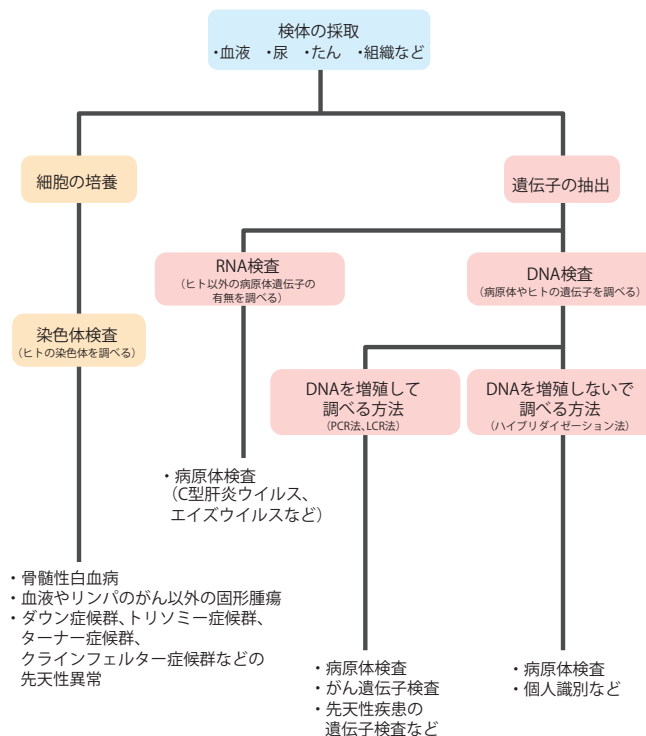
*2 ただし、全ての薬に対してこのような検査があるわけではなく、重篤な副作用がおこる可能性のある一部の薬に対して行われているのが現状です。

遺伝子の違い(多型)を調べることで、病気の原因解明や治療、予防に活かす

近年、この遺伝子多型についての研究が急速に進み、薬の効きやすさだけでなく、さまざまな病気へのかかりやすさに多型が関係していることが分かってきました。例えば、糖尿病や高血圧など、誰でもかかる可能性のある病気をはじめとして、既に100以上の病気が多型との関係が研究されています。これらの病気では、まだ研究段階のものが多く、十分に解明されている訳ではありません。また、一つの多型のみでかかりやすさが決まってしまうのではなく、複数の多型に加えて、環境要因が相互に関係して、病気へのかかりやすさを決めていると考えられています。

関係する遺伝子を見つけることは、病気のかかりやすさだけでなく、病気の原因の解明につながる可能性があります。これらの遺伝子を研究することで、新しい薬を創りだしたり、新たな予防法を開発することが期待されています。

● 遺伝子検査と応用領域

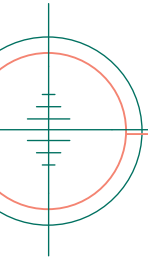


遺伝子研究ではデータの取扱いのルールや社会の理解が不可欠

遺伝子多型研究では、数十万ヶ所の多型を調べます。また、最近では、遺伝子情報全体(ゲノム)を調べる研究も行われるようになりました。遺伝子解析技術やコンピューターなどの発達で、一人の人間の持つゲノムを調べる時間と費用は毎年どんどん縮小しており、そのうち一般の人でも調べられるようになるかもしれません。そうすると、その結果を知りたいか知りたくないのかという選択を迫られる場面も出てくるでしょう。

遺伝子情報は“究極の個人情報”と呼ばれます。遺伝子研究を社会に活かすには、プライバシーの保護や研究に参加した人の意思に配慮しながら、科学的にデータを積み上げて分析し、医療や科学技術の発展に活かす仕組みが必要です。そして、一般の人や専門家が遺伝子研究の意義や、遺伝子研究に関する仕組みを理解することが鍵になります。遺伝子研究のデータの取扱いのルール作りや、社会での理解促進に向けて、日本で、世界で、さまざまな取り組みが行われています。

関心のある方は、文部科学省ホームページ
「ライフサイエンスの広場」
<http://www.lifescience.mext.go.jp/>
をご覧ください。



がんのポータルサイトの紹介

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター『がん情報サービス』

<http://ganjoho.jp/public/index.html>

財団法人がん研究会有明病院

<http://www.jfcr.or.jp/hospital/index.html>

NPO法人キャンサーネットジャパン（CNJ）

<http://www.cancernet.jp/>

厚生労働省がん対策情報

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan.html>

東京都がん検診支援サイト

<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kensui/gan/index.html>

（財）先端医療振興財団臨床研究情報センター『がん情報サイト』

<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>

公益財団法人日本対がん協会

<http://www.jcancer.jp/>

おわりに

いろいろな診断法があって、それぞれ進んでいるのはわかったけれど、やっぱり治療について教えてほしい、そう思われた方も多いでしょう。ただ、診断と治療が近づいてきたような印象を持たなかったでしょうか？

例えば、がんに関連した遺伝子をもっと多くが知られていますが、治療に用いる医薬品が存在する場合に、ある遺伝子診断が臨床上役立つものとして実用化されることが多いのです。つまり診断が治療に直結しています。その他の検査法も、がんの性格、大きさ、位置情報を正確に提供することで、以前よりはるかに治療を確実にしていますし、内視鏡検査や放射線検査がそのまま治療に移行することもあります。診断と治療は相互に不可分なのです。

今回の展示で取り上げなかったのは治療だけではありません。どうしてがんができるのかという発生も取り上げませんでした。今回は診断に注目しましたが、がんには他にも数多くの話題があります。今後の企画展でがんの治療と発生を取り上げ、ご紹介したいと考えています。

本企画展の協力者

アフラック（アメリカンファミリー生命保険会社）	医学図書館
オリンパスメディカルシステムズ株式会社	医学系研究科・医学部附属病院 以下の各教室・科・部
株式会社 根本杏林堂	核医学
株式会社 メタ・コーポレーション・ジャパン	血液・腫瘍病態学
中外製薬株式会社	ゲノム医学
ノバルティスファーマ株式会社	光学医療診療部
富士フイルム株式会社	疾患生命工学センター
HOYA株式会社	腫瘍外科学
メルクセローノ株式会社	消化管外科学・代謝内分泌外科学
	人体病理学・病理診断学
	人類遺伝学
印西市立 印旛医科器械歴史資料館	生体情報学
財団法人 日本医科器械資料保存協会	泌尿器外科学
独立行政法人 国立がん研究センター がん対策情報センター	皮膚科学
NPO 法人 キャンサーネットジャパン	放射線科・放射線部
一般社団法人 日本核医学会	放射線診断学
特定非営利活動法人 日本核医学技術学会	臨床病態検査医学
社団法人 日本アイソトープ協会	
	(以上 50 音順)
今井光之助（今井医院）	
丹羽寛文（日本消化器内視鏡学会名誉理事長）	



健康と医学の博物館

Museum of Health and Medicine

