

私の研究歴

東京医科歯科大学医学部第二外科 杉原 健一

W Waves からの執筆依頼があり、主題を何にするのかを考えめぐねていましたが、昨年本研究会（日本癌病態治療研究会）に入会し世話人になったばかりですので、会員の方々に私を知っていただく絶好の機会であると考え、私が今まで歩んできた道をお知らせするとともに、現在私がおもっても興味をもっている課題の一つである直腸癌外科治療に関しての雑感を述べたいと思います。

昭和 49 年に東京大学医学部を卒業後、早く臨床に携わりたかったことから、東京大学医学部第一外科での 6 カ月の外科研修後、ただちに都内の病院で一般外科のトレーニングを受けました。その病院で大腸疾患に興味をもつようになり、200 例の大腸憩室症を分析し、昭和 52 年に第 32 回日本大腸肛門病学会で発表したことが大腸憩室症の研究の始まりです。

私の研究歴は四つに区分できます。東京大学医学部第一外科時代の大腸憩室症や仮性腸閉塞症の臨床研究と腸管運動の研究、Imperial Cancer Reseach Fund（英国）の研究者として St. Mark 病院での各種大腸疾患における大腸粘液の研究、国立がんセンターでの大腸癌肝転移と直腸癌に対する自律神経温存の臨床研究であり、また、大腸腺腫・早期癌や大腸腺腫症の臨床研究は東京大学医学部第一外科と国立がんセンター時代を通じて行っていました。

大腸憩室症

前述したように、大腸憩室症の臨床分析からこの研究に入りました。日本に多い右側大腸憩室症

の発生機序を解明する目的で腸管内圧測定を行いました。右側大腸憩室症患者と正常者の右側大腸に内視鏡を用いて microtip 圧トランスデューサーを挿入し、安静時と neostigmine 刺激時の腸管内圧を比較検討しました。安静時には差はありませんが、刺激後憩室症では高頻度に高い腸管内圧が発生しました。この研究成果が私の英文論文の第 1 号で、Gut に採用され、Bockus の Gastroenterology (fourth edition) に引用されました。さらに、切除腸管の血管造影 X 線写真を観察し、どの憩室にも小動脈が憩室ドームを乗り越えるように走っているのがみられ、多数の切除標本の組織学的検索ではすべての憩室は仮性憩室でした。これらの研究結果から、欧米に多い左側大腸憩室症と同様に、右側大腸憩室症でも長期間にわたり繰り返される高い腸管内圧により大腸粘膜が輪状筋内の血管貫通路を通して漿膜側に脱出して憩室が形成されると推測しました。臨床研究ではさらに症例を重ね 615 例の大腸憩室症を分析し、大腸憩室の頻度は外来注腸検査の 20% に認められること、欧米では 90% が左側型であるのに対し日本では右側型が 70%、左側型 16%、両側型 14% で、比較的若年者に多いこと、憩室炎が 13% に合併し、多くは保存的治療で改善することを示しました。

大腸腺腫症 (FAC) の上部消化管病変

私の第二の英文論文は periampullary carcinoma と多数の duodenal adenoma, gastric adenoma の合併した FAC の症例報告です。その後、3 例の経験を基に腫大した十二指腸乳頭腺腫

の治療方針を論文にしました。これは1993年に St. Mark's Hospital から同様の論文の出る3年前でしたが、circulationの小さな雑誌だったので注目度が低かったのが残念でした。

大腸癌と大腸粘膜の粘液組成

1985年にImperial Cancer Research Fundの研究員の資格を得て英国に留学しました。St. Mark's Hospitalでは、ちょうどMorsonが退職し、現在AustraliaのQueensland大学の病理教授をしているJassが病理部長となった時期です。彼の指導にて大腸疾患の病理を習うとともに、当時盛んであった各種大腸疾患における粘液組成変化の研究を行いました。大腸癌を有する正常大腸粘膜にも発癌刺激が及んでおり、正常大腸粘膜の粘液にもなんらかの変化が起こっている可能性があるとの推測です。mPAS, PAPS, KOH/PAS, HID/ABや各種レクチンで検討しましたが、大腸癌の背景粘膜の粘液組成の変化は癌特有ではなく個体差によるものでした。

St. Mark's Hospitalでは研究の合間には手術を見学し、特に、良性疾患の手術に興味をもち、また、Williamsの不在のときにはResidentとともに大腸内視鏡検査を行い、英国人にS状結腸憩室が多いことにいまさらながら驚きました。

大腸腺腫、表面型腫瘍、早期浸潤癌の診断と治療

武藤教授が早くから扁平隆起性病変に興味をもち、1985年にflat adenomaとして英文論文を発表したこともあり、そのような病変を見つけることに当時(東大第一外科から国立がんセンターに移ったころ)はエネルギーを割いていました。そのころは欧米ではflat lesionはまだ認知されていなかったため、St. Mark's HospitalやCornell University, Beth Israel Hospitalでの講演やカンファランスでflat adenomaやIIC sm癌症例の提示を行い、興味をもたれました。特にSt. Mark's Hospitalの病理部長Talbotにはそれらの症例のコピーが欲しいと要望されました。また、1993年のAmerican Society of Colon and Rectal Sur-

geonsでは国立がんセンター内視鏡部の横田先生と共同でflat lesionのEMRのビデオ発表を行い、多くの質問を受けました。

大腸癌肝転移に対する治療

1989年に国立がんセンターに移り、大腸癌の臨床に没頭するようになりました。そこでは大腸癌肝転移の外科治療と肝動注療法、直腸癌に対する自律神経温存と術後のQOLを主な研究テーマとしました。

肝動注療法に関しては厚生省がん助成金研究班の主任研究者となり、4年にわたって大腸癌肝転移の持続動注療法の効果と問題点を分析いたしました。班員は現在でも動注療法の牽引者となっておられる森武生先生、大木繁男先生、荒井保明先生、高安幸生先生、熊田卓先生で構成され、研究班で作成したプロトコールに多数の症例を登録し、その成果をSurgeryに発表いたしました。この研究班は引きつづき大腸癌肝転移の集学的治療の研究班として森先生を主任研究者として4年間行われ、さらに現在は大腸癌の肝転移・肺転移の治療の研究班として加藤知行先生が主任研究者となられ継続されています。

大腸癌肝転移の肝切除はがんセンターに移った当時、幕内雅敏先生から肝転移に対する肝切除例が多数あるが誰もまとめていないので分析してみないか、といわれたのがはじまりです。当時は世界的にみても症例数が多いのはScheele(ドイツ)、Doci(イタリア)だけでした。分析結果を1990年にAmerican Society of Colon and Rectal Surgeonsで発表し、1993年のBr J Surgに掲載されました。さらにそれまでは大腸癌肝転移の病理研究はほとんど行われていなかったことから、国立がんセンター肝臓外科の山本順司先生にお願いして肝切除標本の詳細な病理研究をしていただき、その成果は1995年のAnn Surgに掲載されました。また、肝転移のrisk factorの研究も共同で行っていましたが、これはなかなか難しいようです。現在も引きつづき、肝切除適応と効果の臨床研究をつづけております。

直腸癌に対する適切な外科治療：郭清と自律神経温存

国立がんセンターに移った当時は直腸癌の外科治療はちょうど過渡期であり、大動脈周囲リンパ節郭清を含む拡大郭清と自律神経温存術が混在していました。北條先生は積極的に自律神経温存を行われておられ、特に排尿機能の温存に重点を置かれていました。神経温存の手術適応は術前の広がり診断の精度が重要であり、赤須先生は熱心にEUSの精度を向上させる努力をしていた時代でした。また、当時は骨盤内膜構造と自律神経の走行の理解がまだ不十分であったのではないかと振り返っております。側方郭清もかなり行ったのですが、側方転移のrisk factorが明らかにされていませんでした。また、自律神経温存後の予後の研究はなされていましたが、神経を温存しても機能が温存されているか否かの詳細な報告はありませんでした。このようなことから、日本の誇る側方郭清+自律神経温存術を欧米からの批判にも十分太刀打ちできる論文として紹介すべきだと思ひ、適応・再発・予後・QOLを含めた分析を行い、Cancerに発表いたしました。反響は大きかったようです。

直腸癌に対する拡大郭清、自律神経温存、予後、QOLの臨床・研究を通じて、現在では直腸癌の90%には神経周囲の郭清を行わない全自律神経温存を行っています。

最近直腸癌手術の英文論文ではTotal Mesorectal Excision (TME)が氾濫しており、日本でもその概念の混乱がみられます。TMEを正しく理解していただきたいと思ひ、その概念について紹介します。

TMEはHealdが1982年に発表した術式で、彼は「直腸癌局所再発の原因は癌の肛門側腸間膜内に残存する微小転移であり、局所再発予防には直腸間膜を肛門拳筋付着部まで完全に切除する必要がある」と主張しました。当時は5cm ruleが見直されAWを短くする流れがあったことから注目されませんでした。その後TMEのfollow-up dataが発表され、手術単独で局所再発率が4%であったことから関心が集まりました。

TMEには二つの要素があり、一つは直腸をcircumferentialに固有筋膜に包まれた状態で切除すること、もう一つは、anal側まで十分に切除することです。直腸間膜をcircumferentialに完全切除することは本邦では常識であり、D1郭清です。しかし、欧米では手術書のみでもわかるように、直腸後腔へ手を入れてblindに剝離するため直腸固有筋膜を破り、その結果直腸間膜内で剝離操作が行われるため、circumferential marginが不十分となっていました。この点の注意を喚起したことはHealdの功績であり、また、肛門側の切離の際に腸管壁の距離ではなく直腸間膜の切離距離を意識させるようにしました。しかし、本来の彼の主張は肛門側の直腸間膜を完全切除すべきであるとすする点です。RsやRaの癌に対してもTMEを行うため、かなり長いAWとなります。直腸間膜内の微小転移巣の研究では3cm以上の肛門側進展はほとんどなく（これらの研究はTMEは妥当であると結論していますが、著者たちはTMEを正しく理解していないようです）、したがって、肛門側に関する限りTMEの必要はないと考えます。日本流に言えばHealdの手術はD1郭清であり特殊なものではありません。しかし、癌専門病院がほとんどない北欧やオランダなどではD1郭清すらされていなく、これらの国々でTMEが目されたことは当然と思われます。

Enkerも自身の手術をTMEと表現していますが、彼のTMEはcircumferential total mesorectal excisionの意味であり、肛門側は完全切除の必要性は述べています（personal communication）。

以上のことから、TMEという言葉は安易に使うべきではなく、また使う場合は正確に使っていただきたいと思ひます。

まとめ

以上のように、大腸疾患に関する臨床・研究は大腸憩室症から入り、大腸運動、大腸病理、大腸腺腫、早期癌、直腸癌、大腸癌肝転移へと進んでいきました。現在は腫瘍学的立場とQOLからみた適切な直腸癌外科手術の確立に力を入れており、

欧米にも理解を得られるように努力するとともに、抗腫瘍薬剤の適切な使用法の研究も精力的に行っています。

参考論文

- 1) Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Motility study in right sided diverticular disease of the colon. *Gut* 24 (12) : 1130-1134, 1983.
- 2) 杉原健一. 右側大腸憩室症の成因に関する研究—上行結腸内圧測定—. *日消会誌*, 81 (1) : 28-36, 1984.
- 3) 杉原健一, 武藤徹一郎. 大腸憩室症の病理. *大腸憩室疾患—基礎と臨床* (吉田豊, 井上幹夫編). 南山堂, 1990, p 21-31.
- 4) Sugihara K, Muto T, Morioka Y, et al. Diverticular disease of the colon in Japan: A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum*, 27 (8) : 531-537, 1984.
- 5) Sugihara K, Muto T, Kamiya J, et al. Gardner's syndrome associated with periampullary carcinoma, duodenal and gastric adenomatosis. *Dis Colon Rectum*, 25 (8) : 766-771, 1982.
- 6) Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Large adenoma of the duodenum associated with adenomatosis coli. *coloproctology*, 12 (1) : 25-28, 1990.
- 7) Sugihara K, Jass J. Colorectal goblet cell sialomucin heterogeneity: Its relation to malignant disease. *J Clin Pathol*, 39 : 1088-1095, 1986.
- 8) Sugihara K, Jass J. Colorectal goblet cell mucins in familial adenomatous polyposis. *J Clin Pathol*, 40 : 608-611, 1987.
- 9) Jass J, Sugihara K, Love SB. Basis of sialic acid heterogeneity in ulcerative colitis. *J Clin Pathol*, 41 : 388-392, 1988.
- 10) Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Management of patients with invasive carcinoma removed by colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum*, 32 (10) : 829-834, 1989.
- 11) Yokota T, Sugihara K, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum*, 37 (11) : 1108-1111, 1993.
- 12) Sugihara K, Muto T. Flat adenoma: A new concept in the pathogenesis of colorectal carcinoma. *coloproctology*, 17 (3) : 114-118, 1995.
- 13) Yokota T, Sugihara K, Yokoyama T, et al. Small depressed cancer of the large bowel: report of three cases. *Am J Gastroenterol*, 90 (1) : 134-136, 1995.
- 14) Sugihara K. Continuous hepatic arterial infusion of fluorouracil for unresectable colorectal liver metastases: Phase II study. *Surgery*, 117 (6) : 624-628, 1995.
- 15) 杉原健一, 森谷宣皓, 赤須孝之. 肝転移に対する動注療法. *日本大腸肛門病学会誌*, 47 : 1127-1133, 1994.
- 16) Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, et al. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 80 (8) : 1023-1035, 1993.
- 17) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 221 (1) : 74-78, 1995.
- 18) Ono M, Sakamoto M, Inoue Y, Moriya Y, Sugihara K, et al. Cancer cell morphology at the invasive front and expression of cell adhesion-related carbohydrate in the primary lesion of patients with colorectal carcinoma with liver metastases. *Cancer*, 78 (6) : 1179-1186, 1996.
- 19) Hojo K, Vernava A, Sugihara K, Katumata K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 34 : 532-539, 1991.
- 20) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Pattern of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal carcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis Colon Rectum*, 38 : 1162-1168, 1995.
- 21) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur J Cancer*, 31 A (7/8) : 1229-1232, 1995.
- 22) Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. *Cancer*, 78 (11) : 1871-1880, 1997.
- 23) Heald RJ, Husband EM, Ryall RHD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 69 : 613-616, 1982.
- 24) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 181 : 335-346, 1995.