

REMINISCENCES



外科病理に於ける トランスレーショナルリサーチ

久留米大学外科 白水 和雄

平成7年に久留米大学第1外科の教授に就任して以来、月日の流れるのは早いもので15年が経過し定年まで残すところ約3年となりました。昭和49年に久留米大学を卒業後すぐに同大学第1外科に入局しました。患者さんや家族にとって良い医師になるようにと師や先輩の教えを受け継ぎ、今日まで外科医として医療に携わってきました。

若い頃には手術の当日は必ず当直室で寝て、患者さんの状態を把握しようと努めたものでした。当時は医療技術も未熟で、術後管理も大変な時代でしたので、患者さんの状態が安定するまではいつも心配し、1日最低2回は患者さんの状態をチェックするのが当たり前のことでした。世間一般には外科医は粗忽で豪快であるとの印象がありますが、それはまったくの誤解で外科医ほど繊細な心を持ち、心配性な医師はいないと思います。

私の若い時代は、このように患者さん中心の臨床に専念する毎日でしたが、学位論文は学生時代より病理学というものに興味を持っていましたので、病理に関するテーマで研究をしたいと思っていました。そして胃癌よりも大腸癌のほうが研究の余地が多いことや、これからは大腸癌が増加傾向にあることなど、薄々肌身で感じていたように思います。そこで大腸癌に関する病理について何か良い研究テーマがないものかと久留米大学の第2病理学講座の門を叩いたのが入局7年目の時期でした。大腸癌の病理を勉強するには胃癌の病理を知ることが基本ですが、胃癌だけでなく、食道癌、肝・胆・膵癌をはじめとする消化器癌や、肺癌、子宮癌などすべての癌について勉強しなければなりません。診断方法は第2病理学講座の指導者のもとで、病理所見を逐一丁

寧にB4版の西洋紙に書き込むスケッチ診断という方法でした。大腸癌については、特に詳細な研究をしようと思っていましたので、摘出標本の切り出し作業は腫瘍を全割して診断をすることにしました。この切り出し作業と診断は大変時間がかかるものでした。症例がたくさんあると、1日8時間以上も顕微鏡を観ていることも希ではありませんでした。このような状況がしばらく続いたのですが、学位のテーマを見つけるためには、1外科の過去の大腸癌症例を見直すことが大切と考えて、一例一例について組織構築図を書き上げスケッチ診断をしていきました。

また、1982年に personal computer との画期的な出会いがありました。当時の computer としては、MS-DOS の ver3.1、Hard Disk の容量がわずか40MBでしたが最新のものでした。今から思えばお粗末なものでしたが、computer に Database として症例を登録するというのは、当時としては画期的なもので、今で言う IT 革命を先取りしたと自負しています。それまで手書きの資料やカルテと睨めっこしながら手作業でデータ整理をしていた煩雑な作業から開放され、computer に command を与えると一瞬にしてデータの整理ができるようになりました。当時の Software は MS-DOS で動作する dBASEIII というものでしたが、command 文を computer に与えると簡単にデータを閲覧でき、また面白いようにデータの修正・加工・編集ができることに変な興味を覚えデータ整理に無我夢中になりました。過去のすべての症例を登録する作業に半年の月日がかかりましたが、登録が完了すると論文作成も簡単にできるようになりました。今では

Windows で動作する Visual dBASE (Ver. 5.6) を使用していますが、当時入力したデータもそのまま活用できるようにプログラミングしています。このように、一例一例を大切にしながら病理所見、臨床所見を入力し、臨床に役立つ病理のテーマを模索し続けました。今で言う外科病理における translational research (基礎と臨床の橋渡し研究) とは何かを求め続ける日々が続きました。ある日、組織構築図を記載している時に、壁外に浸潤する癌の量によって、つまり同じ深達度であっても癌浸潤の程度によって予後が異なる (prognostic heterogeneity) のではという推測のもとに、スライドグラス上で腫瘍断面の壁外浸潤面積を測定してみました。面積の測定方法は割愛しますが、結果として壁外浸潤面積が大きいものでは、脈管侵襲も強度のものが多く、肝転移との関連も深いという事実が得られました。この壁外浸潤面積の意義に関する研究が学位論文として認められることになりました。約25年を経過したつい最近、この壁外浸潤に関連する研究は、大腸癌研究会の“直腸癌の壁外浸潤に関する臨床的意義”のプロジェクト研究に指定されることになり、私が委員長を仰せつかることになりました。この研究は全国28施設の協力を得て T3N0直腸癌のデータを集積した多施設共同研究ですが、壁外浸潤距離の深さの程度によって prognostic heterogeneity の存在を指摘し、TNM staging system の改善に一石を投じた論文となりました。その成果は“Clinical Significance of the Mesorectal Extension of Rectal Cancer: A Japanese Multi-institutional Study”として Ann Surg (2011;253:704-10) に掲載されています。

さらに、胃癌と大腸癌の病理形態を比較している時に、胃癌では低分化腺癌が多く大腸癌では高分化腺癌が多いことは周知の事実ですが、同じ高分化な大腸癌であっても、発育先進部に低分化～未分化な癌細胞が混在しているものに興味を抱き、転移の有無や予後を調べてみました。このような未分化な細胞群を“簇出”と定義された今井 環先生の文献に大変興味を抱き、この言葉の響きに魅了されたものでした。自分なりに budding と定義しましたが、その定義付けにはスライドグラス上の二次元の癌の

静止画像から三次元の癌の発育動態を推測し、生物学的悪性度を評価するという癌の生物学的な意味を含んでいます。それ故、私は budding に関する研究を形態病理生物学 (morphopathobiology) として位置づけています。当時としては、発育先進部にこのような像が混在していても、高分化腺癌として診断されていましたので、転移や予後を推測するためには、もう少し臨床に応用できる方法はないかと考えました。思いついた方法は、biopsy 標本で budding を検索すれば、リンパ節転移の術前予測が可能ではないかと推測したことでした。この成果は、Cancer (1989;63:539-43) に掲載されることとなり第一著者である共同研究者の学位論文にもなっています。また、早期大腸癌に於ける発育先進部の budding にも着目し、第20回大腸癌研究会 (1984年1月) で私どもの共同研究者が初めて報告しました。大腸癌における簇出の報告は初めてでしたので、簇出 (budding) とは何ぞやとの反響が大きかったようです。今では、この budding という言葉は国内の先生方の活発な追試で popular な言葉となり、国際的な論文にも使用されるまでになりました。また大腸癌取り扱い規約にも早期癌のリンパ節転移の危険因子として記載されています。sprout を使用すべきという意見もありますが、基本的には budding も sprout も比喩的表現でありまったく同じ形態です。しかし、リンパ管侵襲との関連性や生物学的悪性度を三次元で思考するという形態病理生物学という位置づけと、この結論に至るまでの過程に相違があると思っています。いずれにしても、このような基礎研究は臨床に還元できる translational research でなければ何の意味もないと思っていますので、比喩的表現は自由に使用してもよいと思っています。

その他の研究では、直腸小細胞癌の特徴 (Dis Colon Rectum 1985;28:434-9)、大腸カルチノイドの治療方針 (Am J Surg 1990;160:262-5)、大腸癌の静脈侵襲予後 (Am J Surg 1991;162:216-22)、神経周囲侵襲と神経温存手術の可能性 (Am J Surg 1993;165:233-7)、ピマン浸潤型大腸癌の特徴 (Cancer 1994;74:1863-8)、子宮頸癌に対する放射線照射後大

腸癌の特徴 (Dis Colon Rectum 1994;37:1245-9)、直腸癌における肛門側逆行性進展様式と肛門側切除断端距離 (Cancer 1995;76:388-92)、大腸癌のリンパ管侵襲 (Cancer 1995;75:4-10) と予後、大腸癌肺転移の外科治療 (Cancer 1995;76:393-8)、骨盤内臓全摘術 (Brit J Surg 1996;83:32-5) など、手当たり次第に臨床病理学的研究を試みました。最近では、究極の肛門温存術の確立に向けて病理学の観点からその術式の可能性について論文を書き上げました (大腸肛門病学会雑誌2004;57:31523, Dis Colon Rectum;2009;52:1887-97)。2つの論文とも大腸肛門病学会賞を受賞する榮譽を受けましたが、少しでも若い先生方の刺激になればと思っています。論文の要旨は、過去の腹会陰式直腸切断術の症例を詳細に検討した結果、歯状線を越えて浸潤しない下部直腸癌では、外肛門括約筋への浸潤・転移は希であることから、外肛門括約筋を温存すれば、肛門に極めて近い下部直腸癌や肛門管癌でも肛門温存術式が可能であることを示唆する内容です。

最近では、種々の癌について分子生物学的研究、遺伝子レベルでの研究など最先端の translational research が進歩していますが、私にとっては、眼で観ることができる形態病理学が臨床を裏付ける大きな力になったと信じています。形態病理学いう学

問に出会い、外科病理における基礎と臨床の橋渡し研究 translational research が日の目を見たことを幸せに思っています。これからも、外科病理学における translational research を大切に、また若い外科医にもその大切さを伝えていきたいと思っています。私の座右の銘として大切に思っている言葉は、creative mind (創造)、research mind (探求)、challenging spirit (挑戦) です。少しでもこの手記が若い先生方のお役に立つことができれば、幸いに存じます。最後になりましたが、今年3月11日に勃発した東日本大震災に際し、被災された皆さま方に心からお見舞い申し上げますとともに、一日も早い復興を祈りながら筆をおきたいと存じます。

近況報告

2001年以来現在まで、肛門に極めて近い下部直腸癌に対する究極の肛門温存術を約100例の患者さんに実施いたしました。これらの患者さんの恩に報いるためにも oncologic そして functional な成績を学会発表や論文にまとめて報告し、今後も外科病理をライフワークとして臨床に役立てたいと思っています。