

## 私の経験してきた外科腫瘍学の変遷と 自己経済観念との相互関係

Interrelation of my experiences in advanced surgical oncology  
accompanied with self-economic sense

七島 篤志

[令和4年5月16日入稿, 令和4年9月15日受理]

### はじめに

私の考えるシリーズは当初の8回連載の目的を達成しました。ついで2022年宮崎県医師会の日州医事869巻1月号新春随想のお誘いがあり、コロナ禍で思い浮かべてきたことを発信させて頂きました<sup>1)</sup>。随想とは何ぞや? から調べると、“折に触れて想う事”と辞書にありましたのでそのままタイトルにしました。どの投稿もコロ・コロで始まるだろうから、そのうんざりする単語は出さずに今の時節・時勢を暗に感じさせる様にまとめました。考えるシリーズと随想について読まれた少数の方から面白いと言って頂け論文冥利に尽きました。さて外科学講座発足から7年、これから7年外科医人生40年を目指すにあたり私なりにシン・ワタシノの考えるシリーズを始めようとお題7つを設定し、外科学講座医局員向けカンファレンスで始めました。歌手人生50周年を迎えてもE. YAZAWA氏は“年を取るという事は魂が更けることではないGETTING OLD DOESN'T MEAN YOUR SOUL WILL BE LATE.”に触発され“かたる”事を再開しました。本誌の掲載論文は、題名や巻号年頁は医中誌にて検索できるものの、内容はネット上にも表れないという事に気づきましたので、シン・シリーズが終わった頃に、本誌編集部や医師会とご相談のうえ冊子・できれば書籍にまとめてみたいという目標をたてています。

せめてこれまでの皆様の論文や投稿が全国のネット上でも公開できるようなシステム確立を編集委員会にご検討頂きたいものです。

今回は外科腫瘍研究の近代(私が腫瘍研究を始めた1990年当時から)の変遷をベースに、腫瘍研究の発展と、当時の頃からの自身の稼ぎや使い方に関する意識の変化の相関を、若い医師の皆さまの道標・参考にもなればと展開させて頂きます。

**1. 外科医としての研究と経済観念:** この事は本学の教授選考発表過程でまとめた時の私の研究骨子を図1に示しますが、今回の私の取り組んだ腫瘍生物学的研究はその3つ骨格の中の癌の病態解明にあてはまると考えます。幕末から明治期、虎狼痢(コロリ)蔓延の時期に、日本の西洋近代医学が大きく発展し外科腫瘍学は急速に発展したと

これまでの研究  
骨子

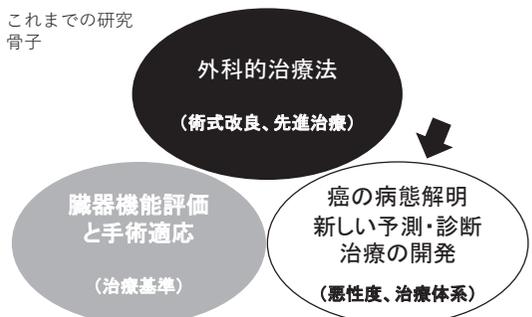


図1. これまでの臨床研究の骨格。

第120回日本外科学会の動画で紹介されました。その西洋医学所発祥の地に育ってきたせいか、ニュースで放射線被ばくと白血病・甲状腺癌の関連はよく耳にしていました。宮崎医科大学の秋の学祭（清花祭の前身）で放射線障害について展示会を企画したことが、自身が能動的に腫瘍学を調べた最初でした。癌とサイトカインについても臨床実習で耳にしていた頃ですが、ひたすらマクロと組織病理学を叩き込まれていた学生時代でしたので、癌の腫瘍免疫・生物学については研修医2年目くらいからやっと興味を覚えました。最初の論文が縦郭原発不明癌、関連病院では肺癌術後のリンパ球数の動態や好中球エラスターゼを検討させてもらいましたが<sup>2)</sup>、まだじっくり理解もできていません。卒後5年目でcytometry技術を用いて“大腸癌初代培養細胞の染色体異常の研究を1年で仕上げんぬ”（なんと大雑把な研究テーマ）と命を受けたので、癌と細胞周期・遺伝子蛋白異常をいきなり勉強しましたが、関連英論文の言葉がわからず、一般辞書にもない単語を調べる四苦八苦のスタートでした。メンターなどもおらず、やるべきことは1) 大腸癌手術生検体の採取、2) 癌細胞分離、3) 初代培養にコンタミネーションの解決、4) 分裂期中期の染色体標本作成、5) FISH（魚？後述します）やフローサイトメトリー技術の習得、6) 組織切片への応用、7) 共焦点レーザー顕微鏡（confocal laser scanning microscopy ; CLSM）の観察、8) 大腸癌の病態や予後との関連を調べ、9) 統計解析は自分で調べ（なんか有意差が出ればヨカ）、10) 自分でいい雑誌に投稿せよ（さもなくば大学紀要に終わる）という課題をクリアする気の遠くなる15カ月でした。さて大学医員に戻るまでは独身生活に支障ない収入がありましたが、支出入バランスの概念が乏しくいくら貯蓄があるかも知らない放漫医師でした。研究第一の一年は皆の取り合いの外勤も不要だから研究時間の方をくれと懇願していた、経済観念皆無の未熟な30歳でした。

当時1980年代にB. Vogelsteinが大腸癌の発癌過程adenoma-carcinoma sequenceと遺伝子・染色体異常をDNA sequencingで明らかとし<sup>3)</sup>、90年前

後はDNAと結合する蛍光物質を用いたcytometryやin situ hybridization (ISH)の研究が花盛りで、手技だけで研究テーマがふんだんにありました。最新の研究技術で得られた染色体異常の結果を、他の各種蛋白発現の免疫染色結果や臨床結果と結びつけるような後付けするのが、当時の研究室の方針でした。研究の楽しみは発案と成果達成とこの時期に知ることができ、その後の長い臨床の場に広く展開できた貴重な1年でした。結婚式を半年後に控えた時点で何も研究成果はなく、やっと研究開始から半年以上経過した時点で私の頑張りマインドのスイッチが入った結果、1日4実験を朝昼夕夜のサイクルで行い、大型のCLSM用workstationの暖かい机の下で毎日寝袋に入り休むというスケジュールの下、一つでも結果が出れば研究論文に到達できると確信し、幸運にもすべてを8つの論文で報告できました。中心となった手技は蛍光ISH (FISH)法で組織切片上でも再現し(図2)<sup>4-8)</sup>、Vogelsteinモデルと合わせてまとめられました(図3)<sup>9)</sup>。さてその頃の慣習は学位取得後のお礼の制度で貧乏医員には泣ける習慣でしたが、その数年後からその習慣もぱたっと消滅し、あの時もう少し時代が違っていればという思いが頭をよぎります。その頃も医局の研究費使用は厳しく10万円以上の試薬購入はボスに口頭でお願いする規則でしたが、“本当に要るとね？”と言われるその方の辛そうな顔を見て自分で研究費を持つ必要性をなんとなく感じさせられました。当時、半年一緒に研究生生活をした宮医大同級生のT先生も独創的で、肺癌の針生検は1回で腫瘍の性状（癌の正診率やheterogeneityなど）を掴めるものでなく、22G針だと3~5回はサンプルが必要だという結果をあっという間に出され、やはり彼の科学的才能は流石でした(not published)。私はそのことから生検組織数の数や量の必要条件を後身に伝え続けています。2000年になるとFISHやサザンブロッティングから全染色体の異常コピーを検出するcomparative genomic hybridization (CGH)が席卷され、FISHはすたれるかなと思っていましたが、現在もHer2遺伝子異常検出などで臨床応用

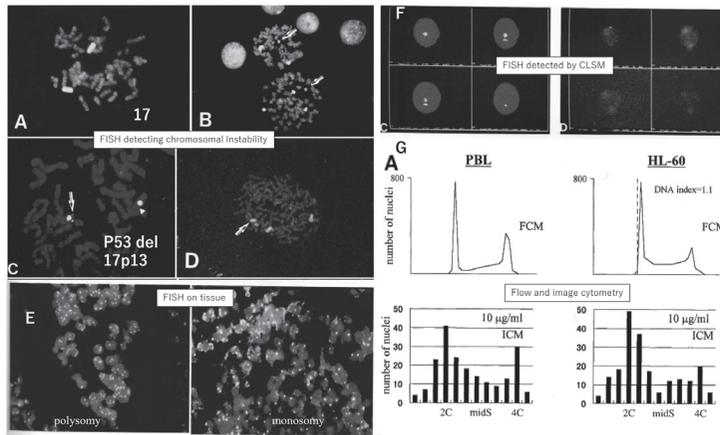


図2. Chromosomal instability detected by Fluorescence in situ hybridization (FISH). A) Normal chromosome 17<sup>5)</sup>, B) deletion of chromosome 11, C) p53 (17p13 locus) deletion<sup>6)</sup>, D) chromosome deletion 17, E) Polysomy and monosomy detected by FISH on tissue section<sup>7)</sup>, F) Structural sparsely split of chromosome 11<sup>8)</sup>, G) Comparison of flow and image cytometry between peripheral blood lymphocyte and HL-60 cell leukemia line<sup>8)</sup>.

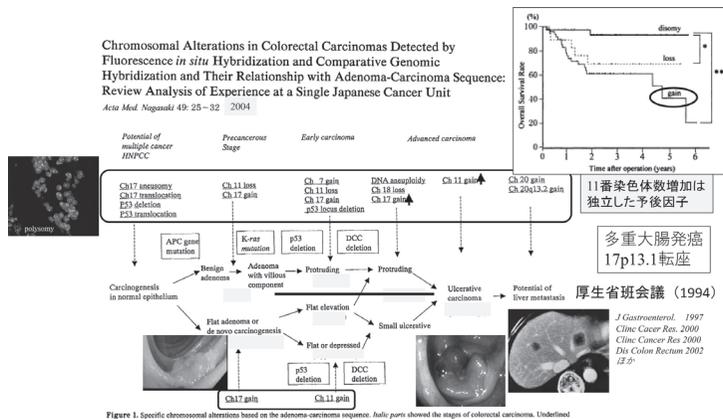


図3. Summary of chromosomal instability related to colorectal adenoma-carcinoma sequence and prognosis<sup>9,10)</sup>.

されています。後輩が残した大腸癌肝転移に関わる20q13.2コピー数の異常は2022年現在未だに論文引用が130まで増加し<sup>10)</sup>、今の私のh指数38の維持に貢献してくれており、研究成果が長い年月を経て人生の足跡を与えてくれることにしみじみ感謝の気持ちが残ります。さてその頃は自費留学から戻ってきた30代後半、主論文40編以上書いていても、身分は研究生のままでありました。当時は土日全て・平日隔日外勤当直し、当直先では大学から大学にいても担当だった外勤先から診療

の問い合わせで、携帯電話やメールがなかったその頃はポケベルが頻繁に鳴る生活でした。休日返上で大学院論文指導しても報酬もなく、学会活動費も個人支出のままで厳しい年収の結果、厄年に貯金がなくなる寸前の非常事態となりさすがの私も家庭の経済観念は人並みに変化しました。

2000年代中盤から急速な腫瘍の遺伝学的発展が飛躍的に発展し、ヒトゲノムプロジェクト・分子標的薬開発・組織切片からのDNA抽出・次世代シーケンサーの進歩・全ゲノム解析技術へと

一般臨床への応用に繋がる技術革新が始まりました。40歳代のその頃は自分の研究内容なんて時代遅れも甚だしく、議論もできないところから肝胆膵の臨床研究にシフトしていました。私は41歳で念願の教員となり固定給と日勤外勤でやっと安定し借家住まいもおさらばでき、後年チーフとしての外勤制限もありながら40歳代後半は関連病院の先生方にも大学勤務の外科医としての腕も見込まれ、県内外の手術依頼も受けられるようになりました。生活の余裕が出てきて経験値も増すことができた40歳代に、いつでも・どこでも・誰とでも肝胆膵高難度手術を行える実力が積み重なってきたと思われまふ。腫瘍遺伝学研究の時代の進歩と私の経済状態になんかの相関があるようなないような、 $p$ 値 $<0.05$ での関連はありそうです。現実味の乏しかった固形癌の研究を行っていた時代から現代まで、気づいてみるとがんゲノム医療の標準化やゲノム診断での個別化の時代の到来へと日常臨床に達しています。プレジジョンメディスンが針生検や血液検査で可能となっていますが、腑に落ちないのはこのような時代に悪性リンパ腫の手術下リンパ節生検には未だに1~2cm角サイズの生標本を求められていることに疑問を持ちますが、明確な理由は未だに判りません。読者のかたどなたか教えてください。がんゲノム医療時代に対応するこれまでの私の50歳代は...、退官の時にでもまとめますが老後資金まで考えられるように経済観念は成長出来ました。財政知識豊富な妻のお陰です。

2. これからの腫瘍生物学研究：プレジジョン検査も進む一方で、特定の癌遺伝子異常に劇的な効果のある分子標的治療薬、免疫治療薬など薬剤開発も日進月歩で、本邦の保険収載も加速度が増しています。国家レベルの医療経済の問題が伴って発生しています。2000年代に分子標的薬の多剤治療が注目されたところに、Wongらによるdirect cost-survival analysis of cancer therapyの論文は衝撃的でした<sup>1)</sup>。米国の患者の支払い費用が高いほど転移性肝癌の生存期間が有意に増加している実態です。国民皆保険で安定しているわが国には

関係ないと思っていたのですがそれも幻想で、実際には患者外来で聞いてみると個々の患者負担は日増しに厳しく変化しているように思います。これから後期高齢者の保険診療負担も増し、国費における医療費負担は50兆弱からさらに増加傾向にあり、医療者においては働き方改革に伴う収入への影響が各職種で指摘され、若い働き手の減少から医療費の財源も減るなどの現実的な経済問題が次第に明るみになってきています。外科医師にとってあまり腫瘍学を知る必要もなかったのが、2010年代以降は、一般勤務医の大半がゲノム情報を知らなければ治療選択ができなくなり、その要求される知識量も増えています。私は腫瘍研究でも免疫系は極めて苦手でしたので最近の免疫治療薬を理解することが苦痛でたまりません。昔の研究者には清貧といういい意味での言葉がありました。X線発見でノーベル賞を得たマリー・キュリーは生涯をパリ大学などで教鞭と研究を行う傍ら、自前の財源で第一次大戦の負傷者ボランティアを行ったと記憶しています。東欧人気質あふれた傑人の生き方ですが、現代の若者の心にはどのように響く話でしょうか？昭和生まれの私には中学生時代の心に残る伝記でした。

さて30数年腫瘍生物学を行ってきて感じたことは、実験室のみで終わる現象で現実感の乏しかった夢や想像が、長い時を経て現実に標準診断や治療に応用されている！という感動です。昔は研究のための研究と考えていましたが、目の前の一つ一つがいずれ世の中に役立つものになる、そんなロマンが医学者にはある気がします。“You must plant your feet firmly on the ground, if you want to be able to jump up in the air. (Joan Miró)”は私の同い年の知古、東北大理学部教授50歳で逝った友が、教授選考会資料（他大学です）として私にくれた言葉です。研究者としての気持ちは同じように伝わります。

#### さいごに

宮崎大学は農学部で作られた本格焼酎「薫陶」があります。いつも学会の折にご提供いただき感謝しています。さて宝塚歌劇音楽学校では「清く・

正しく・美しく」の教えに基づいて、礼儀作法やマナーの学習が伝統的に行われています。ホー（？）と思い「清正美」とつながてみましたが、きよまさみ（び）とでも読めるでしょうか。日本酒に合った名前だと思い、ありそうな名前だとネットで検索してみましたが、酒類の名前では見つかりません。宮崎大学木花キャンパス近く、スーパーとの間の敷地あたりで酒付のファームランド&レストランができればこの名前の日本酒ブランドで売り出せんものか？と夢想してしまいました。“清”から始まるので清武町に最適と思いましたが日本酒の産地でもないで、農学部で新たな酒類を作られるときはこの名前いかがなものでしょうか。有事即應**the sooner, the better**は2022年九月の私どもの主催する日本Acute care surgery学会のテーマですが、今年の大河ドラマで“いざ鎌倉”という類似語がありました。またこれも使えるものなら“いざMiyaza **Zaki**”なんていうのも考えてみました。コロナ禍で私が折に触れて思っていることはこんな所です。

新しいシン・私の考えるシリーズ連載1回目でしたが、2回目は“一般外科医の外傷医療の経験～今の常識とどう違っていたのか？”を日本ACS学会の会長講演として話させて頂く予定で、誌面に残したいと思います。宮崎県医師会関係者の皆様、懲りずに査読をよろしく願いいたします。

なお本稿の内容は2022年4月8日朝の宮崎大学医学部の外科学講座全体カンファレンスで発表しました。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

1) 七島篤志. 折に触れて思うこと～想(そう)～.

- 日州医事 2022 ; 869 : 34-5.
- 2) 七島篤志, 伊藤重彦, 大江久圀, 他. 肺癌術後の顆粒球エラストラーゼ及びそのパラメーターの変動に関する検討. 日呼外会誌 1992 ; 6 : 562-7.
  - 3) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers. Science 1991 ; 253 : 49-53.
  - 4) Tagawa Y, Yasutake T, Sawai T, et al. Clinical and pathological significance of numerical aberrations of chromosomes 11 and 17 in colorectal neoplasms. Clin Cancer Res 1997 ; 3 : 1587-92.
  - 5) Nanashima A, Tagawa Y, Yasutake T, et al. Analysis of p53 gene deletions in colorectal cancers using fluorescence in situ hybridization. Surgery Today 1997 ; 27 : 999-1004.
  - 6) Tagawa Y, Nanashima A, Tsuji T, et al. Importance of cytogenetic markers for multiple primary carcinomas in colorectal cancer : chromosome 17 and p53 locus translocation. J Gastroenterol 1998 ; 33 : 670-7.
  - 7) Nanashima A, Tagawa Y, Morinaga M, et al. Quantitative analysis of numerical chromosome aberrations in various morphological types of colorectal carcinomas. J Gastroenterol 1996 ; 31 : 793-800.
  - 8) Tagawa Y, Nanashima A, Yasutake T, et al. Differences in spatial localization and chromatin pattern during different phases of cell cycle between normal and cancer cells. Cytometry 1997 ; 27 (4) : 327-35.
  - 9) Nanashima A, Yasutake T, Sawai T, et al. Chromosomal alterations in colorectal carcinomas detected by fluorescence in situ hybridization and comparative genomic hybridization and their relationship with adenoma-carcinoma sequence : Review analysis of experience at a single Japanese cancer unit. Acta Medica Nagasakiensia 2004 ; 49 (1-2) : 25-32.
  - 10) Hidaka S, Yasutake T, Takeshita H, et al. Differences in 20q13.2 copy number between colorectal cancers with and without liver metastasis. Clin Cancer Res 2000 ; 6 (7) : 2712-7.
  - 11) Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology Guidance Statement : The Cost of Cancer Care. J Clin Oncol 2009 ; 27 (23) : 3868-74.