

Title	セレンディピティーとしての癌浸潤様式との出会い
Author(s)	山本, 悦秀
Journal	歯科学報, 109(6): 569-572
URL	http://hdl.handle.net/10130/1183
Right	

東京歯科大学創立120周年記念記事
「継承と発展」—各界の卒業生に聞く—

セレンディピティーとしての癌浸潤様式との出会い

山本悦秀

昭和45年卒業

金沢大学大学院医学系研究科細胞浸潤学分野(歯科口腔外科)教授

はじめに

筆者は1970年に母校を卒業し、直ちに東京医科歯科大学第1口腔外科のお世話になりましたので、疎遠であった「歯科学報」の文字を見るだけで大変懐かしく思います。1988年に札幌医大を経て、現職に就いて21年余、2011年3月に定年を迎えますが、母校の御配慮で2004年から客員教授、そして今回、執筆依頼をいただきましたので、医学科での歯科口腔外科教授職の日常をお話した上で、ライフワークとしてきた臨床研究を紹介したいと思います。

1. 医学科歯科口腔外科教授職の日常

1) 日常臨床：現在のスタッフは教員5、医員6、院生7および研修医5の計23名の小所帯です。医科の大学病院歯科口腔外科は、いわば超ミニ歯学部ですので、「虫歯から口腔癌まで」をモットーに、この限られたスタッフで歯科口腔外科疾患に幅広く対応しています。近年では下記の主要研究疾患に加え、インプラントやドライマウスにも力を入れています。

2) 臨床研究：本学医学科の高いレベルに相応するよう全力投球で臨床研究を進めてきました。筆者の主たる研究は前施設以来の「口腔扁平上皮癌の浸潤様式に関する研究」で、提唱した病理組織学的浸潤様式細分類が患者の転移形成率、術後生存率とよく相関することを報告し、また高度浸潤性の様相を免疫組織学的ならびに実験的に明らかにしてきました(後述)。その他、歯性感染症、顎変形症および顎関節症と併せ、4本柱として研究を推進した結果、医学博士の学位受領者は46名を数え、そのうち母校出

身者は4名です。

3) 医学教育：一方、教育に要するエネルギーは医学部歯科口腔外科ではおそらく歯学部の2-3割程度かと思います。国試合格率が至上命令の歯学部(特に私学?)での教育は精度、密度、量の点で本当に大変であろうと推察していますが、医学部では将来、医師となった時に口腔疾患に関する必要最小限の知識を持ってもらうことを目的としていますので気分的には楽といえます。

4) 学会業務：臨床・教育・研究および学内業務に加え、教授就任10年を過ぎる頃から、学会業務に駆り出されることが多くなりました。現在は口腔腫瘍学会理事長、口腔外科学会理事として、学会ひいては歯科学全般に恩返しするのも必要なことと理解し、定年まで邁進する覚悟です。

5) 医学科における歯科口腔外科の役割：当初は「医と歯の架け橋」といった大胆な発想もしていましたが、やはり「郷に入っては郷に従え」の例えのように、医学科にとって必要とされる部分で貢献するのが適切と考え、「医学科という一つ屋根の下」のキャッチフレーズに落ち着きました。しかし、「山椒は小粒でも……」は常に意識しながら存在感を国内外に示してきました。

6) 口腔外科を専攻するということ：筆者自身は悔いのない充実した口腔外科医人生を送ってこられました。これからの若い人に伝えるとすると、「口腔外科医を一生やろうとすれば、それなりの決意が要る」ということでしょうか。(社)日本口腔外科学会の瀬戸・前理事長は同・学会誌の巻頭言で「口腔外科は医学と歯科医学の狭間にあって双方から異端視され、多くの困難と試練に遭遇することが運命

づけられていた」と述べておられます。メジャーの口腔外科手術、特に口腔癌を熱心にやればやるほど、隣接医科と激しく競合し、一般的な歯科臨床の診療域から乖離していく宿命にあることを表現された言葉です。だからこそ口腔外科が大好きで、進取の気概がある母校出身の多くの若い方々が「魅力ある口腔外科の世界」に身を投じることを期待したいと思います。

2. 本論：癌浸潤様式細分類について

筆者らが提唱した口腔扁平上皮癌に対する浸潤様式細分類は国の内外で高い評価が得られてきました。今回はその後の研究結果よりも、若い先生方の参考になればと考え、特にその成立に至った経緯を中心に紹介します。

1) 抗癌剤ブレオマイシンに感受性の癌は？

抗癌性抗生物質ブレオマイシン(BLM)は1960年代に我が国で開発された抗癌性抗生物質で、当時、陰茎や口腔の扁平上皮癌に単剤で腫瘍の消失が得られた骨髄抑制の少ない初めての抗癌剤として脚光を浴びました。一方、投与量が600mg前後を超える症例で重篤な副作用である肺線維症が認められるようになってきましたので、前施設の札幌医大口腔外科では1977年からBLM90mgの少量投与の後に手術を行う方法が採用されました。この臨床研究において、1978年に東京医科歯科大学から移籍した筆者に与えられた課題は「BLMは、どういった症例に有効か」ということでした。その結果、23例が集積された時点で、50%縮小以上の奏効例は13例56%で、腫瘍は小さく、外向型の症例が高感受性でしたが、病理組織学的には関連性は認められませんでした¹⁾。

2) Jakobsson 論文を幸運の女神と確信(科学的根拠に基づく直感)

そんな折り、Jakobssonらの論文²⁾を目にすることができました。発表が1973年で既に7年は経過しており、この時点までは筆者の関心領域外として見逃していたこととなります。本論文は喉頭扁平上皮癌の組織学的悪性度を腫瘍実質所見と腫瘍宿主境界所見の各4因子、計8因子で評価しようとするもので、それまでの分化度単因子のBroders分類による判定であったことを考えますと画期的な論文と評

価されます。この腫瘍宿主境界所見の一つにMode of invasion(これを筆者が「浸潤様式」と邦訳)があり、筆者はこれに強く感ずるところがありました。何故なら、病理標本を鏡検して、腫瘍深部の癌細胞がばらばらと浸潤している症例では臨床効果も少ない傾向にあったからです。「これだ」という、この感覚を洞察力(intuition)と称することをのちに認識しました。

3) 浸潤様式4型症例のみ抗癌剤感受性にばらつき

そこで、まずは浸潤様式のgradingに従って、自験症例を1-4型(表1)に分類する作業に入りましたが、これが最も大変でした。何故なら論文中に代表的な組織像が全く掲載されていなかったからで、ましてや筆者自身が病理の専門家ではなく、正に手探り(目探り?)状態でした。毎日毎日、半年ほど鏡検を続け、どうにか自分なりに納得できる分類基準に到達することができました。そこで、これに沿って抗癌効果との関連を見てみますと、1-3型までは浸潤が亢進するにつれ効果が少ない傾向が明瞭でしたが、4型では効果は少ない傾向と共に、大きな「ばらつき」が特徴的でした。

それまでの鏡検の過程で、4型には索状小胞巣で浸潤する型(4C型)と細胞単位でび漫性に浸潤する型(4D型)があることに気付いていましたので(写真1a, 1b:後掲)、その目で改めて再検してみますと、索状型が最も効果が少なく、び漫型では中等度の効果があることが判明しました。加えて、び漫

表1 口腔扁平上皮癌の浸潤様式細分類

Grade・型	Criteria
1型	Well defined borderline 境界線が明瞭である
2型	Cords, less marked borderline 境界線にやや乱れがある
3型	Groups of cells, no distinct borderline 境界線は不明瞭で大小の腫瘍胞巣が散在
*4型	Diffuse invasion び漫性浸潤(原典を4C型と4D型に細分類)
4C型 (索状型)	Diffuse invasion; Cord-like type 境界線は不明瞭で小さな腫瘍胞巣が索状に散在
4D型 (び漫型)	Diffuse invasion; Diffuse, widespread type 境界線は不明瞭で胞巣をつくらず、び漫性に浸潤

型症例の予後が最も不良である兆候が明らかになってきました。

4) 4 C型と4 D型に細分類し、世界に問う

そこで、対象が40例となったところで、この結果を国際誌 Cancer に投稿し、1983年に掲載されました³⁾。これまで国内の学会で機会を捉えて提唱してきた折々に、「一つの指標でわかるはずがない」などと面と向かって批判してくる研究者も多々おりましたが、この掲載で一気に批判は収束し、逆に追試する施設が急増しました。まだ国際誌に投稿するのが稀な時代の出来事でした。

ところが、その後、4 D型では無効例が続き、結局、BLM 感受性に関しては4 C型と4 D型に分類する意義はないことが確認されました。すなわち、4 D型の中等度感受性は誤りだったのです。その一方で、転移形成率や術後生存率では4 C、4 D型間で明瞭な差を認め、細分類の有用性が認められました。実際に、その結果を記述し、雑誌 Head & Neck Surgery に掲載された論文が他論文に引用された回数は、前報の Cancer や後の2編を上回っていました⁴⁾。なお、表2は筆者が在籍していた症例の最終的な転移形成率と治療成績で、4 C型と4 D型の差が明らかです。

5) 浸潤様式細分類の妥当性は実験的、免疫組織化学的にも立証

1988年に金沢大学に移ってからは、浸潤様式細分類を提唱した者の責任として、教室内の腫瘍グループを挙げて、その妥当性の検証を続けてきました。その結果、浸潤様式4 C型と比較しての4 D型特有の性状は、(1)最も不良な治療成績、(2)細胞単位の浸潤組織像に相応する細胞接着分子の消失、(3)組織学的にスキルス胃癌に似た強い線維形成、(4)in vitro での強い運動能、(5)コラーゲンをういた in vitro 浸潤モデルにおいて、線維芽細胞を含まないゲ

ルでも観察される特有のび漫浸潤像、(6)実験誘発舌癌では4 C型までの浸潤像形成に留まり、4 D型は形成されなかったこと、そして(7)正所性移植による in vivo 浸潤モデルで3型、4 C型における固有の浸潤性と対照的な非浸潤性等、でした。以上の結果より、4 D型は他のどの型とも独立していると結論付けられ、従って、この浸潤様式細分類は妥当であることが立証されました⁵⁾。

6) 教訓：幸運の女神は後ろ髪ではなく正面から キャッチ

Serendipity とはスリランカの寓話に基づいたもので、セイロン島の3人の王子が旅に出て、次々に偶然に恵まれて、いろいろなものを発見していくことから、「何かをやっているうちに当初の目的とは別のことを見つけること」として、英国の作家ホレス・ウォルポールが1754年に言及したものとされています。

筆者の手元にあるロバーツ RM. 著・安藤喬志訳の「セレンディピティー」—思いがけない発見・発明のドラマ—(化学同人：1996年)のまえがき部分を引用しますと、「重要な発見というものは、単純な偶然ではありません。(中略)確かに偶然が作用することはありますが、世間一般の人が考える『思いがけない』というよりずっと『創造』の部分が多いのです。深くて広い知識は当然の必要条件ですし、気持ちの前もって十分に充実していないと、よくいわれる『天才のひらめき』も、たとえ火花が散ったところでも何も燃やすものがないということになるでしょう」と記載してあります。

巷間で言われている世界の大きな発見から比べれば、この浸潤様式細分類は全く些細なものであることは認識しています。しかし、抗癌剤感受性の検討から入って、当初には4 C、4 D型間で感受性に差が認められた(=実際は誤り)幸運、そして転移形成率や生存率と明瞭に相関した幸運、その後の研究で生物学的に本質的な差が認められた幸運、と自分の能力からすれば幸運の連続であったしか言いようがありませんが、既述のように「気持ちが前もって十分に充実していて、幸運の女神をすればと抜けてしまいう後ろ髪ではなく、正面でしっかり受け止めた」ことは確かであり、若い同好の臨床研究者の参考になれば幸いです。

表2 浸潤様式細分類からみたリンパ節転移率と5年生存率(札幌医大・口外：1976.10-1987.7)

浸潤様式	リンパ節転移率	腫瘍死/他病死	5年生存率	
1-2型	6/70(8.6%)	6	8	56/62(90.3%)
3型	13/51(25.5%)	9	10	32/41(78.0%)
4C型	20/37(54.1%)	15	7	15/30(50.0%)
4D型	13/16(81.3%)	10	2	4/14(28.6%)
合計	52/174(29.9%)	40	27	107/147(72.8%)

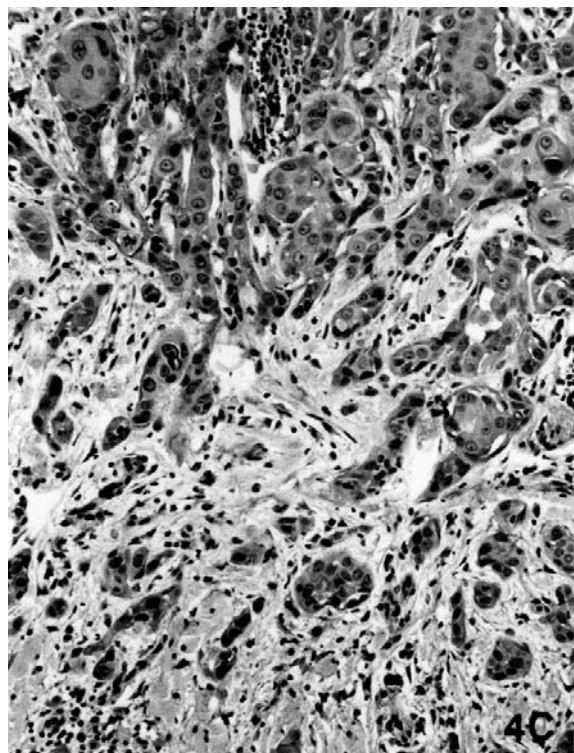


写真1 a : 浸潤様式4 C型の組織像

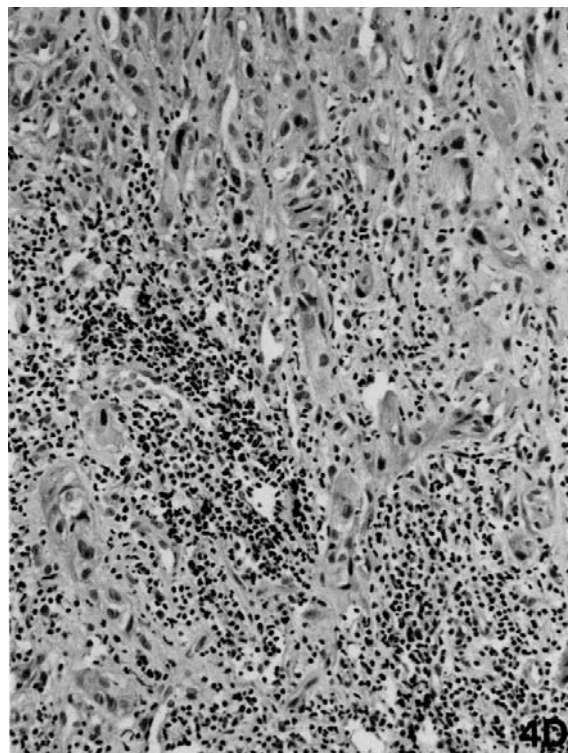


写真1 b : 浸潤様式4 D型の組織像

文 献

- 1) 山本悦秀, 他: 口腔癌の術前化学療法に関する研究 第1報: 臨床病態所見とBLM術前投与による腫瘍縮小効果との関連性. 口科誌, 29: 19~27, 1980.
- 2) Jakobsson, P.A., et al.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12: 1~8, 1973.
- 3) Yamamoto, E., et al.: Mode of invasion, bleomycin sensi-

tivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51: 2175~2180, 1983.

- 4) Yamamoto, E., et al.: Mode of invasion, and metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck Surg. 6: 938~947, 1984.
- 5) 山本悦秀, 他, 総説・浸潤様式4 D型口腔扁平上皮癌の生物学的性状—4 C型からの移行のない独立した浸潤形態—. 口腔腫瘍, 21(3): 131~169, 2009.