

最終講義



呼吸器外科医として歩んだ道  
My history as thoracic surgeon

高橋 秀暢  
Hidenobu TAKAHASHI

東京医科大学八王子医療センター呼吸器外科

Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

1981年3月、東京医科大学を卒業と共に故早田義博名誉教授の率いる東京医科大学外科学第一講座（現：呼吸器・甲状腺外科学分野ですが、以後外科学第一講座と記載させていただきます）の大学院に入学させていただきました。当時、外科学第一講座は柳田邦夫の「ガン回廊の朝（あした）」に取り上げられるほどの有名教室でした。

(1) 肺癌のレーザー治療  
(photodynamic therapy : PDT)

外科学第一講座のなかでも加藤治文講師（後の主任教授、名誉教授）が世界に先駆けて肺癌に対する光線力学的治療（photodynamic therapy : PDT）を開始したばかりで、診療・研究・教育に非常に熱心で、世間の注目を浴びていました。私もその一員に加えて頂いたお陰で、後に「テレビ朝日開局35周年記念特別番組」の「がん戦争」で肺癌が取り上げられた際に、私が主治医だった患者さんの治療風景が取り上げられ、テレビに映ることが出来ました（図1）。

(2) 癌細胞の抗癌剤感受性試験  
(Human Tumor Clonogenic Assay : HTCA)

一方、私自身の研究についてのテーマがまだ決まっていなかった時期に河手典彦先生（現、早稲田大学人間科学部教授：公私ともに最もお世話に

なった命の恩人である先輩）がUCLAの留学から帰国してきました。そしてUCLAの留学中に仲良くなった谷川允彦先生（京都大学消化器外科→福井医科大学外科助教授→大阪医科大学一般・消化器外科学主任教授、2018年9月没）を紹介して頂きました。谷川先生は、当時新たに開発されて非常に話題になっていた、癌細胞の抗癌剤感受性試験（Human Tumor Clonogenic Assay : HTCA）を改良し、話題になっていました。HTCAはCancer Researchの表紙にも写真が掲載された、Ann W. Hamburger & Sydney E. Salmon（図2）によって開発された方法で、人の癌に存在する幹細胞（stem cell）のみを選択的に培養し、その幹細胞の抗癌剤に対する感受性を調べるものでした（図3）。これは、細菌に対する抗生剤の感受性検査に類似し、癌の臓器別では無く癌患者個別の抗癌剤治療にあたって、治療前に抗癌剤の有効・無効を明らかにしようという、癌の個別化治療を目指す方法でした。具体的には図4の様に、癌細胞をsingle cell suspensionとして各種の抗癌剤に暴露させた後、下層を0.5%の軟寒天培地としてその上層に癌細胞と0.3%の軟寒天培地を培養する方法です。この方法により繊維芽細胞などの正常細胞や死んだ癌細胞は増殖できず、抗癌剤に耐性な癌細胞の幹細胞のみ増殖してcolonyを形成します。このcolony数をカウントすることによって抗癌剤

\*本論文は令和3年3月12日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：肺癌の基礎及び臨床研究

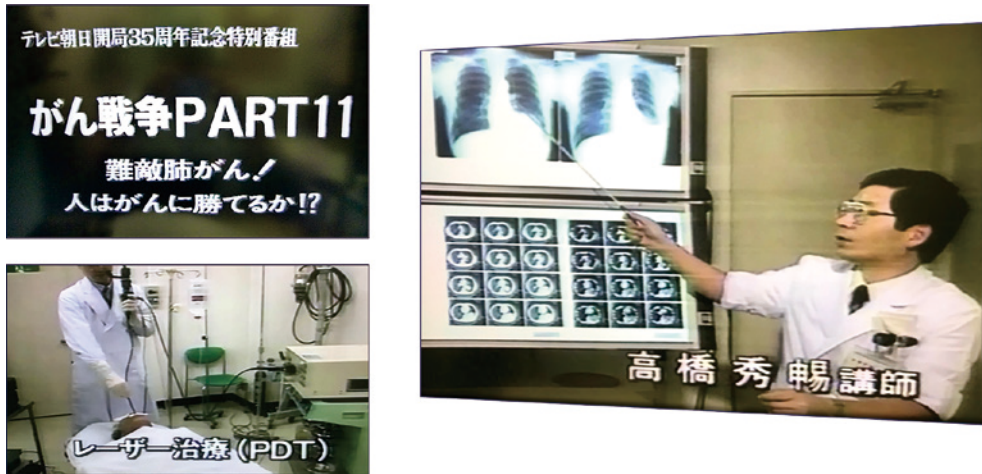


図1 肺癌のレーザー治療 (PDT)

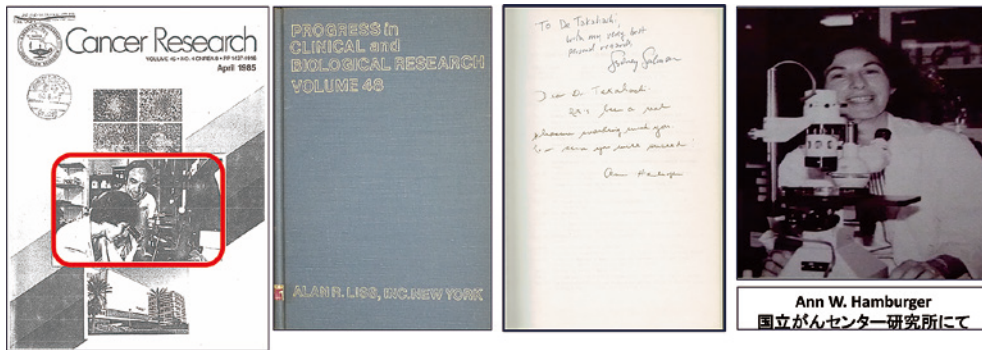


図2 癌細胞の抗癌剤感受性試験 HTCA (Human Tumor Clonogenic Assay)  
Ann W. Hamburger & Sydney E. Salmon

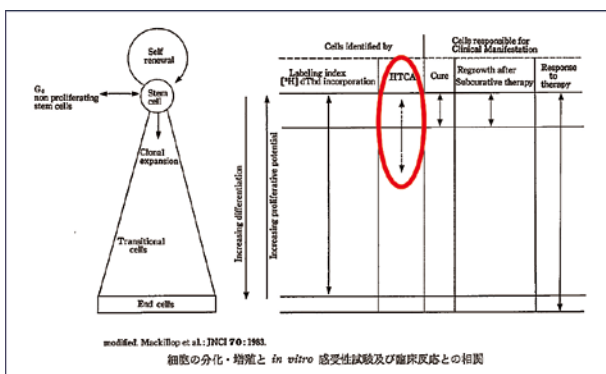


図3 癌細胞の抗癌剤感受性試験 HTCA (Human Tumor Clonogenic Assay)

がその患者さんの癌に有効か無効かを判定する方法です。Sydney E. Salmon 先生は後に米国臨床腫瘍学会 (American Association of Clinical Oncology: ASCO) の会長となっています。また、Ann. W. Hamburger 先生は国立がんセンターに招聘し、研究の助言を頂きながら一緒に実験を行いました。著書にお二人のサインを頂きました (図2)。

谷川先生が帰国し、福井医大 (現、福井大学医学部) の外科助教授となっていた際、福井医大はまだ開設まもなく、一番上の学年が4年生で病院はまだ開院していませんでしたが実験はすでに始まりました。その谷川先生の元へ数週間、実験の手技などを学びに出張させて頂きました。大学に戻ってから実験を始めましたが、大学の実験室はほこりだけで、最悪の環境でした。こうしたとき、故・早田名誉教授から国立がんセンター (現：国立がん研究センター中央病院研究所) のリサーチ・レジデント (リサーチ・レジデントの制度が開始されてまだ半年でした) への出向を勧められ、大学院修了と共に国立がんセンター研究所へ赴任いたしました。

国立がんセンターでは副院長であった末舛恵一先生の研究班に所属し、実際には呼吸器内科医長であった西條長宏先生 (肺癌の臨床においては世界的に高名となり、日本臨床腫瘍学会を創設された) の大変厳しい指導の下、呼吸器内科グループの先生たちと24時間365日一緒に研究し、臨床試験などに

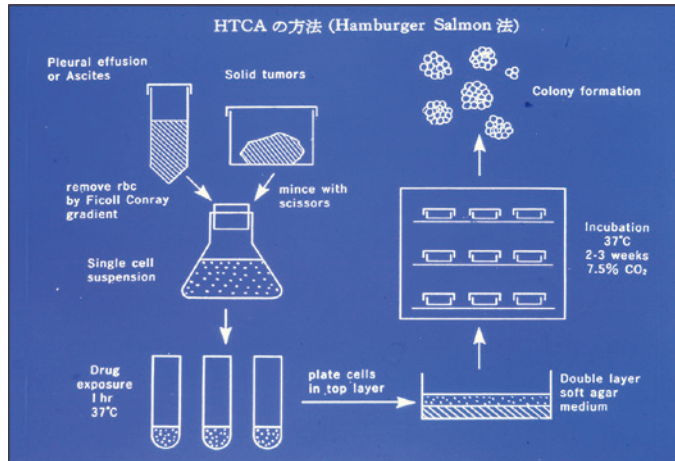


図4 癌細胞の抗癌剤感受性試験 HTCA (Human Tumor Clonogenic Assay)

も参加させて頂きました。この西條先生の指導の下での2年余りがその後の私の方向性を決定づけました。

当初は癌患者さんから得られた新鮮な検体の培養を行うものと考えていましたが、そこで行われていたのは癌の培養細胞 (cell line) を用いたHTCAでした。当時日本の様々な施設で新鮮検体を用いたHTCAの研究が盛んに行われており、次第にその限界が明らかとなっていました。すなわち、有効と予測される抗癌剤が実際に使用されて効果があるのは約20~40%であるのに対し、無効と予測された抗癌剤が実際に無効であったのは約90~100%という結果でした。これは有効な抗癌剤の種類が少なく、臨床的には通常使用される抗癌剤の効果と大きく異なることが無いと考えられました。

また、新鮮検体を検査する場合にはほぼ一回のみで再現性が無く、培養の成功率も高くはありませんでした。このため、国立がんセンターでは抗癌剤が各種臓器の癌に有効かどうかをあらかじめスクリー

ニングする為に、cell lineを用いたHTCAを行っていました。

1980年代から約30年にわたり、肺癌の化学療法のkey drugはシスプラチン(CDDP)でした。しかし、CDDPは腎毒性や嘔吐作用が強く、その副作用対策に苦慮していました。このCDDPの副作用軽減のためCDDPの誘導体であるカルボプラチン(CBDCA)が作られました。このCBDCAが実際の臨床で使用されていない時期に、肺癌に対して有効かどうかをCDDPと比較してHTCAを行いました。

Cell lineは肺非小細胞癌株としてPC-1、-3、-7、-9、-10の5種類(これらは全て東京医科大学外科学第一講座の先輩が樹立した、非常に有名なcell lineです)および、肺小細胞癌株としてN231、N857、H69の3種類(これらは米国のNational Cancer Instituteより分けて頂いた)を使用しました。

その結果は図5の如く、肺癌に対して同濃度ではCBDCAはCDDPよりも効果が弱いだろうという一方で、肺小細胞癌に対しては非小細胞癌に比べて

ヒト肺癌培養細胞株(非小細胞癌5種および小細胞癌株3種)におけるCDDPとCBDCAの殺細胞効果の比較

1. 肺癌に対してはCDDPの方がCBDCAより有効と考えられる。
2. 小細胞癌に対しては非小細胞癌よりもCDDPとCBDCAの両者は有効と考えられる。

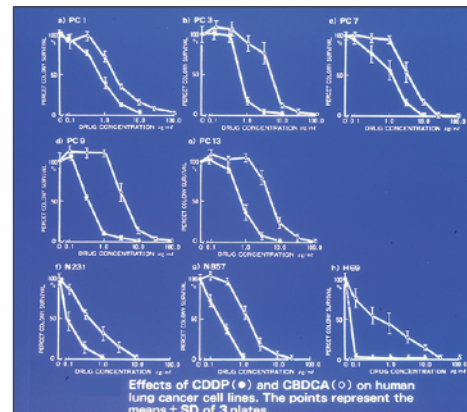


図5 癌細胞の抗癌剤感受性試験 HTCA (Human Tumor Clonogenic Assay)

CBDCA は効果が高いと考えられるという予測でした。この予測は後に実臨床で使用されるようになって証明されています。

1985年に腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) が発見されました。今ではその役割が明確になってきていますが、当時は癌の治療を行っている研究者に衝撃を与えました。実際に国立がんセンターでもその研究者を招待して講演会を開催し、皆様に衝撃を受けていました。その講演内容は、TNFによって癌は全部死滅し、しかも正常細胞には全く副作用が無いという事でした。私も衝撃を受け、肺癌はもう手術しなくても治ってしまうのかと将来に不安を覚えました。そこで、なんとかそのTNFを手に入れて私たちの行っているHTCAでその抗腫瘍効果を実際に検討したいと考えました。TNFを手に入れるにはハードルが高く、西條先生が某製薬会社に頭を下げてなんとか分けてもらうことが出来ました。

TNFの肺癌培養細胞株に対する抗腫瘍効果をHTCAで検討した結果が図6です。結果は明らかで、肺非小細胞癌では6種類中1種類のみ増殖が抑制されましたが、その他には全く効果がありませんでした。また、肺小細胞癌株3種類にはやはり全く抗腫瘍効果を認めないという驚きの結果でした。癌の患者さんにとっては残念な結果でしたが、私たちは少し安堵したのは事実です。

(3) 骨髄幹細胞に対する抗癌剤感受性試験 (CFU-c assay)

HTCAとは別に、CFU-c assay (Colony Forming Unit: CFU) も行うことが出来る様になっていました。これは、以前より肺の大細胞癌患者さんと、ま

れに白血球が異常に高値を示す患者さんがいることが知られていました。これが Granulocyte Colony Stimulating Factor: G-CSF) と名付けられ、世界中の研究者や企業がその抽出や遺伝子解析に躍起になっていました (今では当たり前のように日常臨床で使用可能となっています)。私たちが当時手に入れることの出来たのは Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) でした。

癌細胞の抗癌剤感受性が患者個人ごとに異なると同様に、骨髄抑制も個人差があることから、患者さんの骨髄細胞の Stem cell を培養して HTCA と同様に抗癌剤に対する感受性を調べようという目的で CFU-c assay を行っていました。この実験系の確立のために江口研二先生 (四国がんセンター副院長→東海大学呼吸器内科教授→帝京大学臨床腫瘍内科教授) と一緒に約1年かかりましたが、やっと実験系が確立しました。図7には骨髄細胞の分化と培養方法および、肺癌手術時に採取・破棄される肋骨から、骨髄の抽出の実際の様子と GM colony を示しています。培養方法は HTCA と同様に二重寒天培地のの上層に骨髄細胞と GM-CSF を培養することによって、GM の stem cell 以外の正常細胞が増殖できないようになります。

TNFの効果をこのCFU-c assayで、10名から得られた骨髄幹細胞の増殖に対する効果を検討しました。結果は図8の如く、TNFの濃度に応じて骨髄のGM stem cellの増殖が抑えられてしまいました。この事実はTNFが正常細胞に全く影響しないとされていた宣伝に反して、正常細胞の増殖を傷害するという、世界で初めての報告となりました。

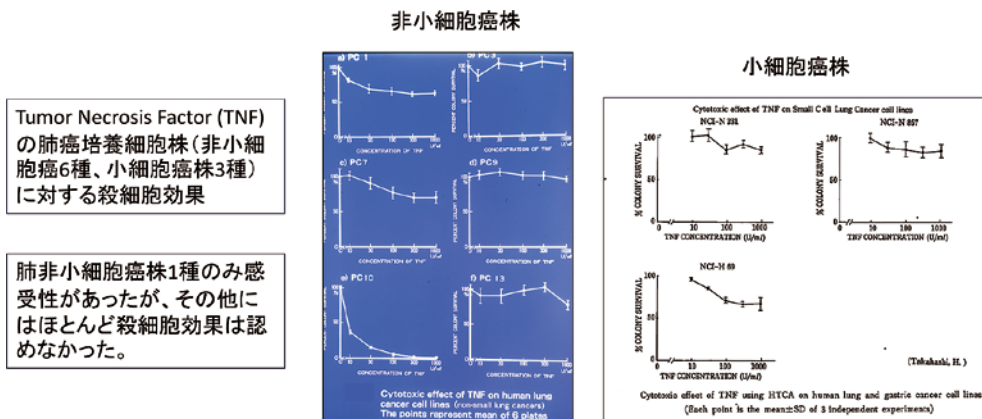


図6 癌細胞の抗癌剤感受性試験 HTCA (Human Tumor Clonogenic Assay)

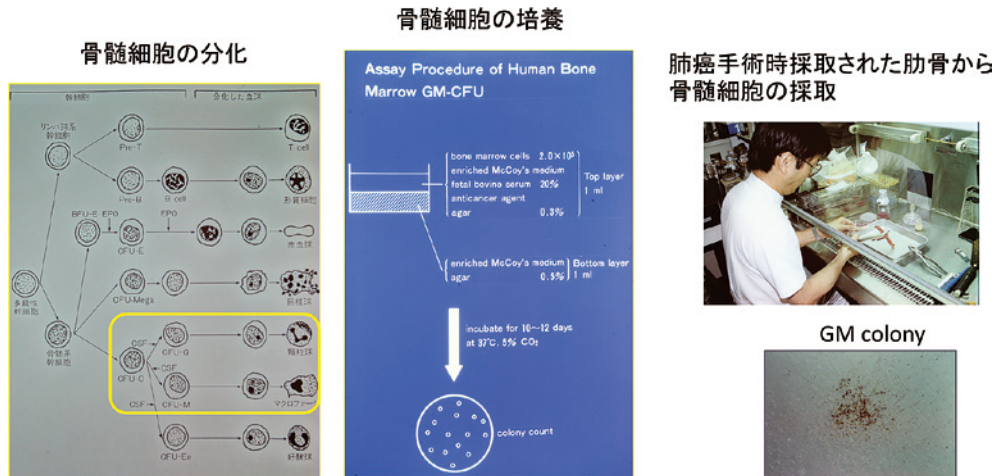


図7 骨髄幹細胞の抗癌剤感受性試験 CFU-c assay

Tumor Necrosis Factor (TNF)の正常骨髄GM-CFUに対する殺細胞効果

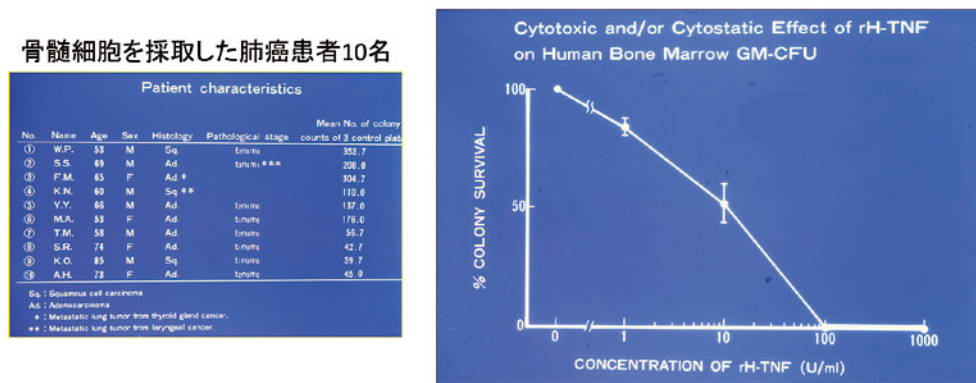


図8 骨髄幹細胞の抗癌剤感受性試験 CFU-c assay

(4) 肺癌培養細胞株の樹立

1980年代は、肺小細胞癌はその生物学的・生化学的特性がまだ明らかとなっておらず、厚生省の班研究等で研究が盛んに行われていました。しかし、肺小細胞癌の研究をするために培養細胞が必要でしたが、肺小細胞癌培養細胞株 (cell line) は数が少なく、米国 NCI から分けて頂ければならない様な日本の状況でした。しかもその cell line の使用には制作者の意向により研究制限がかけられ、自由に研究・発表する事は出来ませんでした。こうした状況で、それならば自分たちで cell line を作ろうとなりました。呼吸器内科グループと一緒にいたため、病棟でリンパ節生検なども行っていました。そこで小細胞癌患者から得られる検体を培養した所、約1年4ヶ月で10種類の cell line (Lung Takahashi: LT シリーズ) の作成に成功しました (図11)。この高率

に cell line を樹立出来たのは HTCA の技術があったからです。

図9にはその培養細胞の一部の実体顕微鏡写真を示し、図10には顕微鏡写真を示しました。

Cell line を作成していく中で、LT-3 と LT-9 が同一患者である事に気づきました。約1年の化学療法を受けた後に甲状腺に転移を来し、生検した検体より LT-9 が作られました (図11)。この同一患者から作成された2つの cell line をより詳しく比較してみる事としました。その結果、両者とも生化学的な特徴に大きな差がないものの、抗癌剤感受性試験を行ったところ、図12の如く治療に使用された抗癌剤のみならず、使用されていない抗癌剤に対しても LT-9 は耐性となっていることが分かりました。癌細胞の抗癌剤耐性機構の研究が必要でしたが、残念ながら国立がんセンターから東京医科大学第一講座に帰任することとなりました。

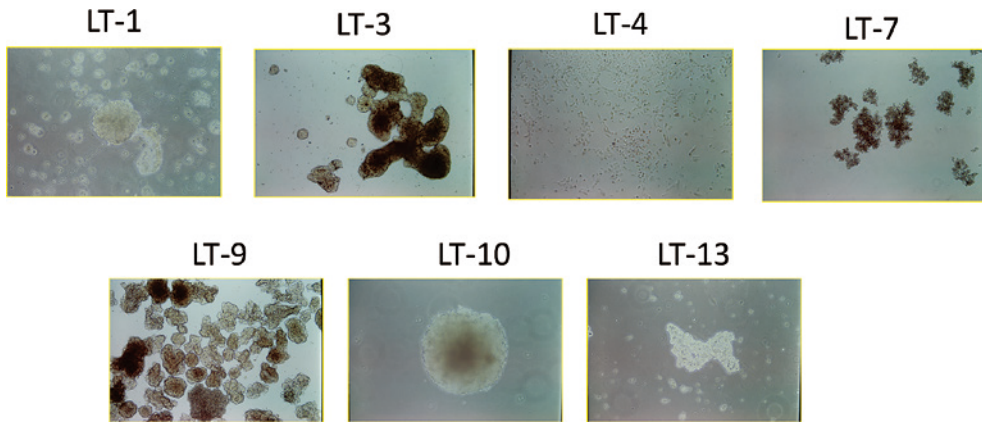


図9 肺癌培養細胞株の樹立

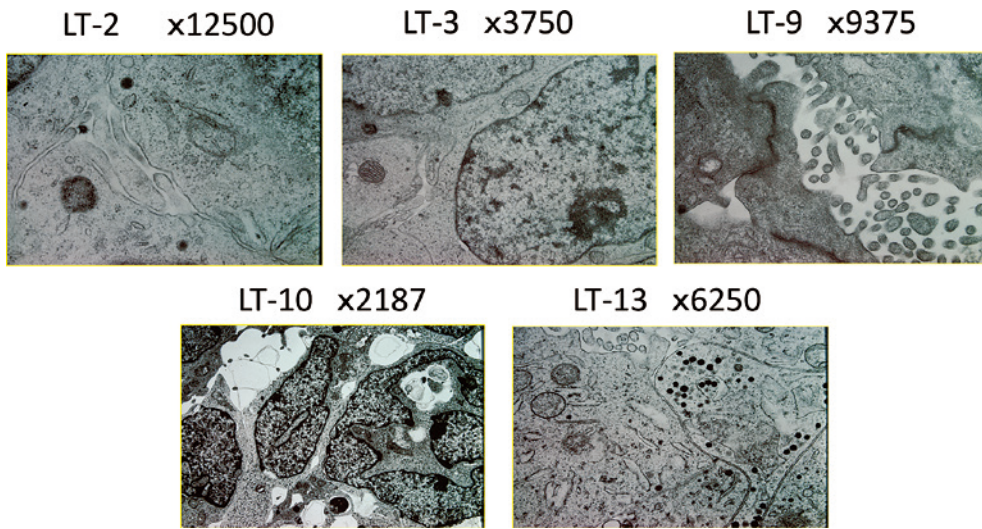


図10 肺癌培養細胞株の樹立（電子顕微鏡像）

| CHARACTERISTICS OF CELL LINES |          |     |     |           |                     |      |        |              |                     |                           |
|-------------------------------|----------|-----|-----|-----------|---------------------|------|--------|--------------|---------------------|---------------------------|
| LINES                         | PT. NAME | AGE | SEX | DATE      | HISTOLOGY (SUBTYPE) | TYPE | CHEMO. | MEDIUM       | NSE (NG/MG PROTEIN) | CK-88 GRP (NG/MG PROTEIN) |
| LT-1                          |          | 71  | M   | '85-8-19  | SCLC(NT)            | 4    | -      | RPMI+10% FBS | 165                 | 1180                      |
| LT-2                          |          | 44  | M   | '85-10-30 | SCLC(OAT)           | 1    | +      | RPMI+10% FBS | 4150                | 6780                      |
| LT-3*                         |          | 60  | M   | '85-7-2   | SCLC(OAT)           | 1    | +      | RPMI+10% FBS | 3780                | 6050 0.60                 |
| LT-4                          |          | 75  | F   | '85-12-11 | UNDIFF.             | 4    | -      | RPMI+10% FBS | 984                 | 1940 <0.073               |
| LT-7                          |          | 58  | M   | '86-5-2   | SCLC(OAT)           | 2    | +      | RPMI+10% FBS | 2680                | 4010                      |
| LT-9*                         |          | 60  | M   | '86-7-28  | SCLC(OAT)           | 1&3  | +      | RPMI+10% FBS | 2970                | 5800 0.15                 |
| LT-10                         |          | 43  | M   | '86-8-18  | SCLC(OAT)           | 1    | -      | RPMI+10% FBS | 1360                | 7270                      |
| LT-13                         |          | 65  | F   | '86-11-10 | SCLC                | 2    | +      | RPMI+10% FBS | NT                  | NT                        |
| LT-14                         |          | 64  | M   | '86-11-21 | SCLC                | 2    | -      | RPMI+10% FBS | NT                  | NT                        |
| LT-16                         |          | 45  | M   | '86-12-8  | SCLC                | 1    | +      | RPMI+10% FBS | NT                  | NT                        |

\*LT-3 and LT-9 were established from same patient.

Aug. 1985-Dec. 1986 Takahashi H. March 1987

図11 肺癌培養細胞株の樹立

の化学療法は平良修先生（東京医科大学八王子医療センター呼吸器外科の初代部長）が一手に行っていました。国立がんセンターで、呼吸器内科の先生たちと一緒に抗癌剤の臨床試験にも参加させて頂いたため、加藤治文教授の下で私が肺癌の化学療法を引き継ぐ事となりました。

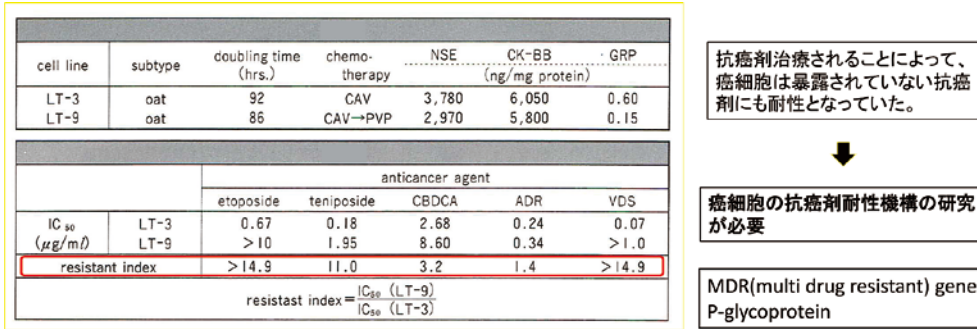
2004年にTHE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINEに加藤治文教授の論文が掲載（図13）され、大きな話題となりましたが、その臨床試験の発端を記録する機会が今まで無かったので、ここに記載したいと思います。

早田教授の時代に平良先生が中心となって、関東地区肺癌術後化学療法研究会が組織されておりました。図14の様に東京医科大学外科学第一講座が中心となると、学閥を超えて様々な施設が協力していたことが分かります。関東地区を中心に29施設が参加して肺癌術後にCDDP+VDSを1コース投与後、

(5) 肺癌術後療法

i) 肺癌術後 UFT 内服治療

1990年、外科第一講座は早田教授から加藤治文教授と代替わりをしました。早田教授の時代に肺癌



抗癌剤治療されることによって、  
癌細胞は暴露されていない抗癌  
剤にも耐性となっていた。

癌細胞の抗癌剤耐性機構の研究  
が必要

MDR(multi drug resistant) gene  
P-glycoprotein

図12 肺癌培養細胞株の樹立  
同一患者さんから約1年の interval で樹立した2つの cell line の生物学的相違と抗癌剤感受性の変化

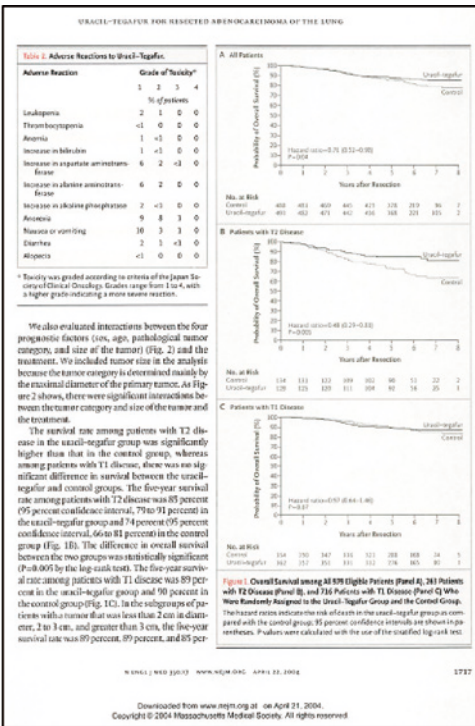


図13 肺癌術後化学療法 (肺癌術後 UFT 内服治療)

UFT を2年間で内服する群とそのまま経過観察する群に分け、再発率や生存率からその有用性を検討する study でした。1986年～1989年の3年間で338例の登録が得られました。その結果が1994年に化学療法を引き継いだ私の時に明らかになりました。結果は、全症例の生存率には両群間に有意差を認めませんでした。しかし、この subset 解析を見たところ pT2N0 群では UFT 内服群で明らかに無再発率が高いことが分かりました (図15)。この結果を見て、製薬会社に pT2N0 の肺癌患者だけをターゲットに UFT の double blind test をお願いしました。しかし残念ながら UFT の偽薬 (placebo) を作ることは無理であるとして断られました。やむを得ず、pT2N0

の患者さんに UFT を2年間で内服する群と経過観察のみ行う群の2群で比較試験を計画し、1994年から集積に必要な症例数を集めるため、関東地区だけではなく all Japan (Japan Lung Cancer Research Group) での study を開始しました。その結果が前述の大きな話題となった2004年 THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE に掲載された論文となり、その後の「肺癌診療のガイドライン」に長く引用される輝かしい成果となりました。ここから裏話ですが、海外の研究者から何故 UFT の内服が2年と決まったのかの質問があったそうです。1年でも無く5年でもないのは何故かとの問いに、この研究を発表していた先生達は誰も明確に答えられなかったそうで

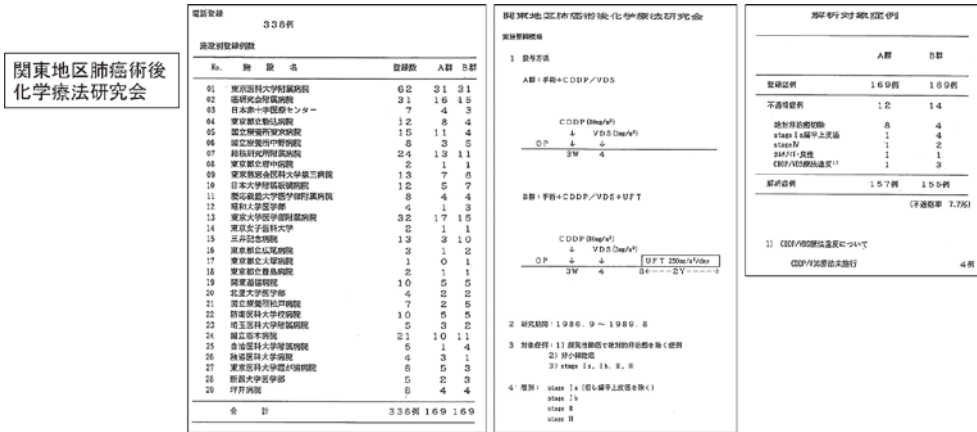


図 14 肺癌術後化学療法 (肺癌術後 UFT 内服治療)

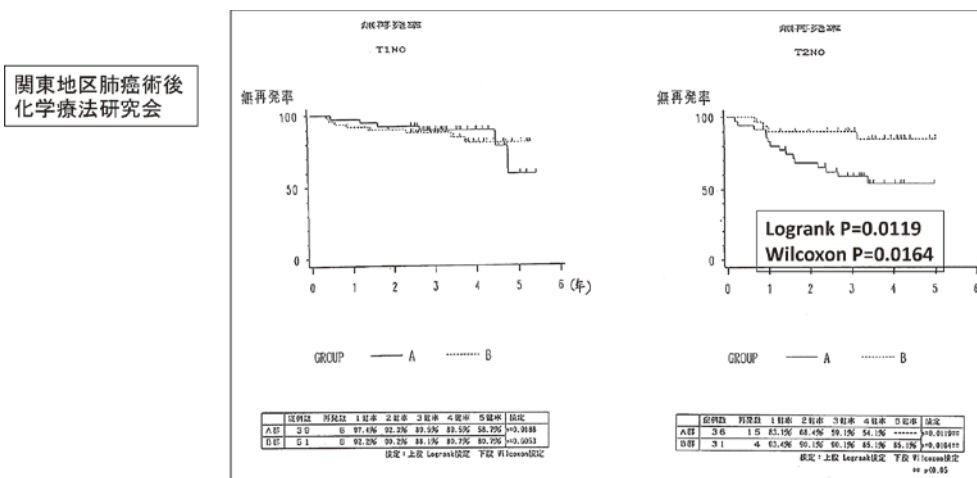


図 15 肺癌術後化学療法 (肺癌術後 UFT 内服治療)

す。私も後日聞いて、「以前の関東地区肺癌術後化学療法研究会が2年だったから」としか分かりませんでした。そこで、私が八王子医療センター呼吸器外科に異動になった際、平良先生に訊ねてみました。その答えは非常に意外で、「だって肺癌術後に再発してくるのは大体2年以内が多いだろ」との返事でした。UFTの内服治療が2年と決まったのはなんと平良先生の臨床的な経験からでした。

ii) 肺癌術後ベスタチン内服治療

ベスタチンは白血病の地固め療法に抗癌剤と併用で使用される免疫療法剤です。私が肺癌の化学療法を引き受けてから、東京医大第一外科が参加していた「NK421 (ウベニメクス：ベスタチン) 肺癌研究会」の結果が発表されました。この研究は、手術不能肺扁平上皮癌患者に化学療法および放射線治療後にベスタチンの二重盲検試験を行うという study で、残念ながら完全に negative study の結果に終わりました (図 16)。

製薬メーカーはなんとか研究を続けたいとの意向があったため、この study の subset 解析を見たところ、比較的腫瘍量の少ない扁平上皮癌の患者では若干の生存延長が見込めるのではないかと考えました。そこで、余り期待はしていませんでしたが、1994年から完全切除された stage I の扁平上皮癌患者に限定し、必要症例数の集積のため、全国の主要な施設の参加で臨床試験を開始しました。その結果、術後の生存曲線でベスタチン内服群が有意に延長する結果が得られ、2003年に Journal of the National Cancer Institute (JNCI) に掲載されました。(図 17) 但し、登録症例数の関係から、first name は九州がんセンターとなりました。

ベスタチンが stage I の完全切除された肺扁平上皮癌に有効であること明白であり、製薬会社はこの結果により肺癌に対する適応拡大の申請をしたそうです。しかし当時は免疫療法剤に対しての再評価がなされ、批判的な状況であったため、申請はやむな



切除不能扁平上皮癌に対し、化学療法後放射線治療を行った患者にBestatin内服の二重盲検試験が行われた

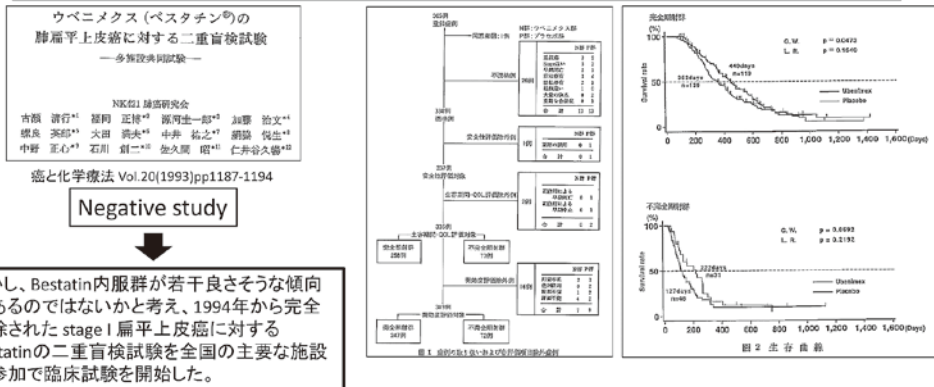


図 16 肺癌術後免疫療法（肺扁平上皮癌術後、免疫賦活剤 NK421（Bestatin）の二重盲検試験）

Stage I 肺扁平上皮癌術後、免疫療法剤NK421(Bestatin)の二重盲検試験

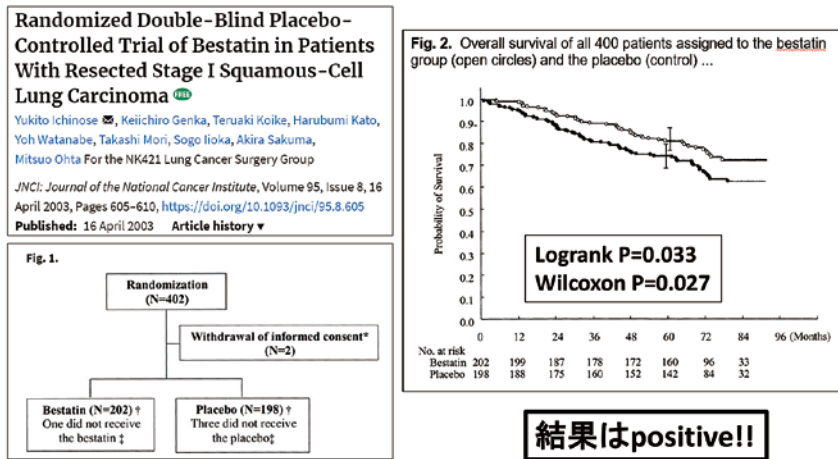


図 17 肺癌術後免疫療法

く取り下げられています。

(6) 稀な症例の経験

(気管原発 lymphoepithelioma-like carcinoma)

呼吸器外科医として手術をする傍らで、研究としては化学療法を主体としてきました。そして外科医としての40年間で多くの忘れられない患者さんに出会ってきました。中でも最も稀な患者さんの一人をご紹介します。症例は27歳の女性で、気管支喘息として治療されていました。しかし、症状が進行性で、喘息としては定型的ではなく、胸部単純写真ではっきりとはしませんが、気管に若干の陰影欠損がある様に見えました。そこで、気管の断層写真を撮ったところ気管内腔に突出する腫瘍を認めました(図18)。こうしたことは呼吸器を専門にしている医師であればたまに経験する事で、それ程珍しいことではありません。治療としてまず内視鏡的にス

ネアーにより腫瘍を摘出しました。その病理結果で lymphoepithelioma-like carcinoma と診断されました(図19)。文献を調べたところ、気管原発 lymphoepithelioma-like carcinoma はそれまで世界で1例しか報告がありませんでした。遺残腫瘍を完全に切除する必要があり、気管管状切除を行いました。図20の左は術前のBF所見で右は気管管状切除後6ヶ月の所見です。気管の縫合は、縫合糸が内腔に出ないように縫合し、非常にきれいな出来映えとなりました。数年後に論文にするため再び文献検索を行ったところ、世界で2例目の報告がなされていたため、本症例は世界で3例目の報告となってしまいました。稀な症例の報告は速やかに出さなければならぬという、良い教訓となりました。

(9) 謝辞

最後になりますが、これまで幾多の困難を乗り越

