

消化器外科学の進歩と京都大学医学部外科学教室

—— 定年退官記念講演会 ——

外科学第一講座教授 戸 部 隆 吉

はじめに

本日は、お忙しい中を、私が最も敬愛しております京都大学前総長 西島安則先生、日本外科学会会長 出月康夫教授、副会長 森昌造教授、日本消化器外科学会会長 斉藤洋一教授、京都大学附属病院長 山室隆夫教授、京都大学医学部教授の諸先生方はじめ京都大学外科学教室先輩、同門の先生方の御臨席を賜り、退官記念講演会を開催頂きますことは、光栄に存じ、また、心から喜びとすところでございます

京都大学医学部外科学第一講座は、1899年、明治32年12月、京都帝国大学医科大学開設と同時に開講され、猪子止戈之助教授、鳥瀉隆三教授、萩原義雄教授、荒木千里教授、本庄一夫教授と引き継がれ、1977年、昭和52年8月以降、私が就任いたしました。前代、本庄一夫教授に引き継ぎ、第1外科は、肝・膵領域の外科、消化管全般の外科を含め、消化器外科学領域の診療、研究、教育に全力投球をして参りました。本日は、食道・胃・大腸・肝臓・膵臓領域毎にその概要をご紹介します。

食 道 外 科

食道癌切除手術は我国が世界をリードする位置にあると申せます。右開胸、開腹による食道切除と、頸部での食道消化管吻合さらに胸部、腹部、頸部のリンパ節郭清という食道癌切除標準術式は我国で確立されたといえます。京都大学外科学教室第1講座の大沢達助教授(写真1)が昭和5年、1930年即ち食道外科の黎明期、全身麻酔も抗生物質も未開発の時代に、左開胸下の下部食道癌や噴門部癌切除、食道胃吻合術に成功されたことは、国際的に有名で食道外科の歴史に必ず引用されます。しかし、近代的食道外科は、大沢博士と共に当時の食道外科を開拓された千葉大学外科学教室瀬尾貞信教授の後継者中山恒明教授に始まるといえます。戦後の中山恒明教授の手術成績が、当時の世界を驚かせる低い手術死亡率であったことが、日本の食道外科手術の発展をもたらし、多く



写真1 大沢達助教授

の優れた外科医の努力で、現在のより総合的な食道癌治療法の追求にいたっていると申せましょう。

今日の食道癌治療の方向は、スライドのごとく、癌の早期発見、積極的切除術の追求、放射線治療と化学療法の効果的利用と3つにまとめられると思われます。早期発見は種々の工夫がなされましたが、ルゴールを用いた色素内視鏡検査がもっとも優れております。ただ、いささか苦痛を伴いますので、より非侵襲的検査法の開発が望まれます。積極的切除術の追求に関しては、食道癌ほど切除術の拡大化による切除成績向上への期待が集まっている消化器癌はないのではないのでしょうか。近年の徹底した頸胸境界部上縦隔リンパ節郭清は顕著な術後成績向上となって現れて来つづあります。また、集学的治療として従来の放射線治療に加えてシスプラチンを中心とした化学療法の導入にも関心が集まっております。

教室では、大沢達博士の食道外科が青柳安誠教授、石上浩一博士に引き継がれ、石上浩一博士が山口大学に去られた後、途絶えておりましたが、長嶺慎一博士、今村正之講師を中心に日本のレベルに追いつき、追い越す努力をして参りました。以下最近の今村正之講師らの努力を紹介いたします。まず、癌治療の主体である外科手術の徹底化のため、術前の放射線治療を止めました。次いで術後呼吸状態改善のために、術中から肺を愛護的に扱うべく、食道手術に初めて2重管を用いた左右別高頻度陽圧換気法(HFPPV)を導入致しました。他施設で行われている気管チューブの4~5日の留置などが、患者に与える苦痛に比して、原則的に翌日抜管を目指して、術中呼吸管理に神経を払って参りました。

また、胸骨を一部切除して胸骨後挙上消化管と食道を吻合する方法を開発して、再建後の胃などの消化管の微小循環を改善することにより、縫合不全が激減しております。手術の安全性を確認した後、頸部上縦隔をはじめとするいわゆる3領域リンパ節郭清を徹底して参りました。また、胸管合併切除のもたらす術後体液バランスの変動は重要未解決でありますのに、注目されていませんので、この問題に術後の循環動態の分析とリンパ管造影を使って取り組んでおります。

また、気管浸潤癌や広範リンパ節転移癌を術前に化学療法で縮小すべく、術前少量シスプラチン投与を繰り返すことにより、25%の進行癌に著効を得るにいたりました。これらの成果を少し供覧させていただきます。

これは、私達の工夫した胸骨部部分切除を加えた EEA 吻合器を用いる頸部食道胸骨後挙上胃管吻合法です。胸骨部分切除によって胃管の微小循環が保たれる安全性が高い方法であり、この方法も他の施設に普及しております。

現在の教室での食道癌切除患者の生存曲線を示します。Stage 0 から IV まで Stage 別に分類致しました。Stage III の成績が他施設に比較して良好で、Stage II, III でも4年生存率が約50%を示しております。Stage IV は集学的治療を行っています。

私達は、術中から肺を愛護的に扱う目的で、初めて2重管を用いた左右別換気法を食道手術に応用いたしました。スライドはその模式図で、体重で圧迫され、しかも血流がうっ滞する非手術側の肺を充分膨らませて換気と血流状態を改善しつつ、手術操作で圧迫され、微小な損傷を受ける開胸側肺を HFPPV で換気して手術操作を容易にする合理的な方法であります。

食道癌患者は高齢者が多く、肺機能の低下した患者が多いのが特徴であります。低肺機能患者にたいして、外国では安易な食道抜去術を推奨した論文が多くでました。その傾向に対して、私達は低肺機能者にも、きちんとリンパ節を郭清する開胸手術を選択することにより、長期生存が達成できることを示しました。発表論文のスライドで、片肺の食道癌患者でも、開胸食道切除術により

長期生存することを示しました。

低肺機能を有する食道癌患者の生存曲線を、通常の食道癌患者の術後生存曲線と比較したグラフでございませう。黄色で示す低肺機能患者の術後生存曲線は、5年生存率が40%あり、従来の生存曲線と有意差がありませんでした。われわれの左右別換気法が低肺機能患者の肺機能の保全に有用で、手術適応の拡大に貢献すると考えております。

このスライドは1969年から11年間の食道癌患者の全国集計で、外科以外の科も含まれております。8,940人の初診時の Stage 分類を示しております。Stage I は10%に過ぎず、予後の悪い IIb 以上が70%を占めております。外科外来では食道癌患者の約70%が、Stage III, IV の患者というのが各施設で共通です。このような進行癌に対して、種々の補助療法がなされて参りました。

教室では、進行癌の切除率向上のため最近5年間、手術前に 50 mg/day という少量のシスプラチン投与を週1回、3週以上施行した後、切除術を行って参りました。この療法が著効した症例を供覧します。スライドは気管支内視鏡写真ですが、左上の写真のように気管内に浸潤して腫瘍を形成した浸潤食道癌が、少量シスプラチン投与を6回繰り返したところ左下のように消失致しました。切除標本では主病巣に癌細胞が残っておりましたが、リンパ節の癌細胞が消失しておりました。根治的切除術後5年間お元気でしたが、他病死されました。

この術前少量シスプラチン治療の後に切除術を行った Stage III 症例の予後が、従来の手術と術後放射線療法に比し良いことを示す生存曲線で、3年生存率が50%に向上し、本法が有用と考えられます。

一方、私達が研究面で果たしてきました original な結果について2, 3述べさせていただきます。今村、嶋田らは食道癌細胞を培養し、その増殖のメカニズムを検索して参りました。EGF 受容体との関連では、EGF が非常によく発現している細胞は予後が悪いのでありますが、増殖との関係は複雑でした。しかし、現在まで嶋田らが21個の食道癌細胞の株化に成功して Cancer などに発表し、貴重な実験材料として使用しております。このスライドは培養細胞株の finger-print の図で、個々の細胞が異なることを示しております。

また、分子生物学的手法を用いて癌遺伝子についても検索を加えて参りました。食道癌の発生にどの癌遺伝子が関与しているかは全世界が取り組んでいる重要課題であります。今村、和形らは、放生研の石崎寛治博士らと共同で17pの染色体上の遺伝子 p53 の異常が、食道癌新鮮標本で高率であることを確認して Cancer Research などに発表しております。このスライドは食道癌で p53 DNA で point mutation が生じ、p53 蛋白が異常なることを確認した例です。この他に、食道癌のシスプラチン感受性の差を基礎的に追求しております。

胃 外 科

胃癌に対する胃切除が Billroth によって初めて行われたのは、1881年（明治14年）であります。我国で初めて胃癌に対する胃切除を行ったのは、京都大学外科学第一講座初代教授猪子止戈之助教授（写真2）であり、明治28年（1895年）当時の勤務先、京都府立医科大学で行われたもので、Billroth の手術から14年後のこととございませう。この事実は、余り知られておりませう。（日本医事新報1114号、p. 197. 昭19. 2.12. 発行）

欧米に比して胃癌症例の極めて多い我国では、胃外科の進歩はめざましく、1960年代に胃内視鏡

が我国で開発され、早期診断が可能となり、次いで胃癌取り扱い規約が作成され、第2群リンパ節郭清 R₂ が標準手術として確立し、胃癌の外科治療は消化器癌の中で最も進歩し、国際的にも本邦の治療成績は他の国の追随を許さない程優れております。

しかしながら今なお、半数以上は進行癌であり、早期粘膜癌mが100%治癒するのに比して Stage 3, 4 の胃癌の術後5年生存率は50%に達しておりません。従って、現在では完成された手術術式に加えて、他の優れた補助療法を加える集学的治療の開発が課題となります。

京都大学外科学教室では、木村忠司教授が、本学放射線科阿部光幸教授と共に、進行胃癌に対して術中照射療法を世界に先駆けて開発しておられ、その確立に向けて私も努力致し、当教室にもその基礎、臨床的報告論文がいくつか残されております。術中照射療法は、現在は世界各国で実施され、第3回国際会議が昨年秋京都で開催されましたが、教室では講師真辺忠夫らによって現在、膈癌手術に併用しております

木村忠司教授・外科学第二講座4代目教授でございます。(写真3)

まず最初に、早期胃癌治療上の問題点について述べます

上段に、早期胃癌の中でも浸達度が粘膜下層に達する sm 癌の生存率を、リンパ節転移の有無で比較した成績を、そして、下段に、早期胃癌の再発例の詳細を示します。早期胃癌でもリンパ節転移を来す場合には、5年生存率は、73%と低値を示します。早期胃癌といえども、R₂ 郭清を施行すること、更に、リンパ節転移陽性例に対して進行癌と同じように補助療法を施行する事が必要と考えられます。早期胃癌の定義そのものを再検討する時機にきているのかも知れません。

そこで私達は、消化器癌根治手術の治療成績を向上させる adjuvant therapy・集学的治療の方法と

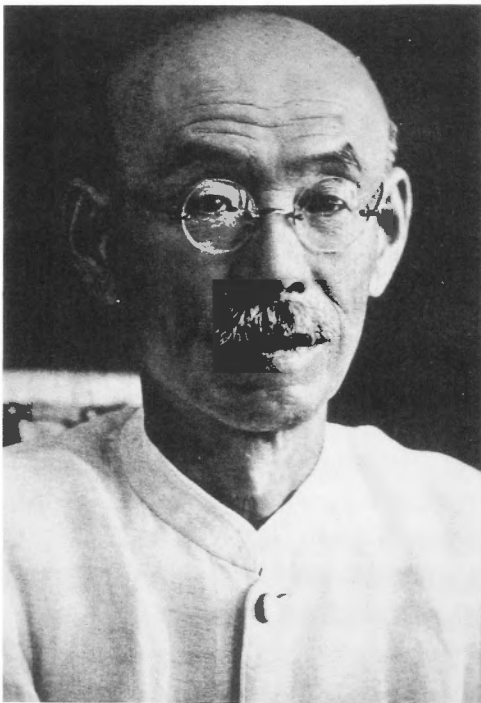


写真2 猪子止戈助教授



写真3 木村忠司教授

して、腸管の持つ優れた免疫機能を応用して、BRMの一つである OK432 を注射によらず経口投与による免疫療法を開発いたしましたので、再発・肝転移予防対策の一法として紹介致します。

腸管には、パイエル板をはじめ Gut Associated Lymphoid Tissue と呼ばれるリンパ組織と T cell, B cell が豊富に存在し、T cell, B cell 共に消化管では、homing pattern を有し、独立した免疫機構を持ち、腸管を免疫すると全身の免疫能が亢進することは、B cell でよく知られております。

教室の仁尾義則は、

1. マウスに経口接種した OK432 は、主としてパイエル板を経て腸間膜リンパ節マクロファージに貪食される。

2. マウスに作成した盲腸腫瘍実験モデルで腫瘍免疫能、特に GALT 腫瘍免疫能は低下するが、経口接種した OK432 は腫瘍免疫能低下を阻止するのみならず、腫瘍増殖をも抑制する。

3. ヒトでも経口接種した OK432 は、腸間膜リンパ節マクロファージに貪食される。ことを確認致しました。

ヒトで、開腹手術前約10日間 OK432 5KE を連続投与致しますと、腸間膜リンパ節は累々として腫脹し、末梢血 NK 活性は優位に増強されます。

腸間膜リンパ節マクロファージが貪食した OK432 でございます

このような動物実験と基礎実験を基にして私達は、消化器癌手術後の adjuvant therapy の一つの柱である免疫療法として OK432 の経口投与が有効であるかどうかを検討することを目的として、京大第一外科と関連病院34施設の協力により、胃癌手術1,011例に、OK432 5KE 皮下注射、OK432 5KE 実薬経口投与、同プラセボ経口投与の prospective randomized study を行いました。

その実施計画で、術後1週より2年に亘り、5FU 経口投与と共に OK432、プラセボ経口投与と注射をそれぞれ行い、5年生存率で検討しました。

詳細は省略いたしますが、特にリンパ節転移陽性症例で、治癒切除を行い得た症例に対する OK432 の経口投与はプラセボ投与・実薬皮下注射よりも有意に有効であった結果を得ております。リンパ節転移陽性 n (+) は再発予知因子として極めて重要な因子であり、早期胃癌症例でも n (+), (-) が73%, 100%と有意な生存率影響を及ぼすことが明らかでありますので、n (+) 例に対する OK432 の長期経口投与は有意義な治療法と言えます。

また興味のあることは、脾摘を行った症例では効果なく、脾臓を温存した症例で有効であったという結果を得ております。

何れにせよ消化管のもつ有力な免疫能を利用して免疫剤を経口投与することは、再発防止対策として、非力であっても有効と考えられます

癌の免疫療法について、私はこの図のように考えております

リンパ球の NK 活性検索でもみられるように1ヶの癌細胞を殺すのに10ヶ~100ヶのリンパ球を必要とするほど癌細胞は強く、直径1cmの癌に、 10^9 の癌細胞が存在する固形癌に対しては、現行の非特異免疫療法では非力であります。

しかしながら、治癒切除や強力な放射線療法、化学療法で癌が除去された後には、現行の免疫療法でも、手術後の集学的治療としては、疼痛や発熱の副作用もなく QOL を低下させることなく利用し得る数少ない有用な方法であり、胃癌手術後にみられる有意の治療成績の改善は、それを示す事実であろうと考えております。

以上の京都消化器外科懇話会の970例の胃癌切除後の生存率を他施設の成績と比較いたしました。

左上が、京都消化器外科懇話会の Stage 別生存率であり、右上が国立癌センター、左下が胃癌研究会の全国集計、右下が関西医科大学の成績を示しました。癌センターのものは新 TNM 分類によるもので他の3つは何れも胃癌取り扱い規約によるものであります。私どもの成績が非常に優れたものであることがご理解いただけると思います

井上一知講師、仁尾義則博士らを中心に、京都大学外科学教室関連34施設の協力で行われた研究の成果で、Annals of Surgery にその成績が掲載されることになっております。

胃癌の腹膜転移、すなわち癌性腹膜炎は致命的な病態であり、外科医の治療の限界を越えておりますが、教室では菅典道博士らを中心にこの問題にも挑戦し、旧来の化学療法や免疫療法に加え、5年前より、胃癌癌性腹膜炎に対しても、培養した自己のリンパ球—キラーT細胞を腹腔内へ移入する養子免疫療法（以下 AIT）を応用してきました。

当教室での AIT は、OK432 の局所前投与による宿主エフェクター細胞の誘導により、培養したキラーT細胞との抗腫瘍共同作用を期待するという独特の方法であり、他にも培養時に、recombinant interleukin-2 の他に T cel growth factor を用い、また可溶性自己腫瘍抗原による感作を行い、自己腫瘍に対するキラー活性を高める努力を行い、治療源としても腫瘍に強く感作されている癌性胸腹水中のリンパ球や胃所属リンパ節を使用するといった工夫をしています。

1975年から現在までの P_{2,3} の高度の癌性腹膜炎を伴った胃癌症例を今回の統計学的検討の対象としました。

P₁ 症例は理論上、外科的切除が可能であり、その定義にも若干の曖昧さが残るため、今回の検討を高度進展例 P_{2,3} に限りました。

また肝転移とPを共に伴う例は極めて予後不良で、検討を複雑化するために解析から除外し、検討対象とした初回手術例は計83例でした。

過去の AIT 施行例は、22例であり、非施行61例に比較して有意に生存率が良好でした。

50%生存期間は AIT 施行例 8 ヶ月、非施行例 4 ヶ月でした。

上記の中で特に予後不良の原発巣切除不能癌性腹膜炎症例に対しては11例の AIT 施行例があり、こうした晩期症例においてもやはり有意の延命効果を認めました。

組織学的にも証明された腹膜播種著明な癌性腹膜炎を有する P₂ でありながら、5年無再発生存中の一症例を呈示します。

本例は胃・大網周囲の多数の播種と共に左腸骨窩に数々の腹膜播種結節を認めました。腓体尾部・脾・結腸切除を合併した胃全摘手術に加え、腹膜転移結節を部分的に切除し、術後腹腔内への OK432 投与、および培養したリンパ節リンパ球の移入を行いました。

1991年11月にて満5年が経過しましたが、現在再発の徴候なく仕事（鍼・灸師）に従事しています。

第一外科の胃癌の治療方針の概略をまとめます。

治癒切除例に対しては、MMC などの投与に経口免疫療法を術後に併用します。

非治癒切除例や非切除例に対しては、制癌剤感受性試験に基づいた化学療法や、培養リンパ球療法、経口免疫療法を行います。

現在、私どもが興味をもっているのは、切除不能と考えられる進行症例に対し、術前に化学療法や免疫療法を行うことで全身状態を改善し、down-staging を行い、相対的非治癒切除のレベルにまで切除を可能に出来ないか？ということにあります。すなわち、neo-adjuvant therapy の開発であり、

何れその成果を報告できるものと信じております。仁尾義則博士らを中心に熱心に検討しております。

ヌードマウスに移植したヒト胃癌株を用いての化学療法に関する仁尾義則博士グループと関連施設との優れた共同研究は、時間の関係で割愛させていただきます

胃切除後には種々の障害がみられることはよく知られておりますが、その中でも最近注目を浴びております胃術後胆石および胃術後骨障害について井上一知講師を中心に積極的に検討してまいりました。

胃癌患者48名を対象とし、同一患者で胃切除前および胃切除後5年間に亘り、胆嚢内の sludge や胆石発生に関する観察を行いました。胃切除後の比較的早期に、約半数の患者に sludge の形成が観察されましたが、そのほとんどは1年以内に消失しました。一方、胃切除後半年から5年の間に18%と、比較的高頻度に胆石の発生を見ましたが、sludge から胆石に移行する例は極めて希であり、大多数は sludge と無関係に胆石の発生がみられました。

スライドに、胃切除後5年間に胆石の発生を見た症例について、術前からの経時的変化を示します。術後に形成された sludge が、一旦完全に消失してから後に、胆石が発生しております。

上段に、胃切除前後における空腹時の胆嚢面積変化、下段に、外因性刺激に対する胆嚢収縮動態変動を示します。胃切除後、空腹時胆嚢面積の腫大および、胆嚢収縮機能の低下を認めますが、術後経過を経るに連れて、共に徐々に回復してきます

上段に胃切除前、中段および下段にそれぞれ胃切除後1ヶ月後と12ヶ月後における内因性刺激に対する胆嚢収縮動態と血中 CCK (cholecystokinin) の放出変動を示します。胃切除後には、一旦放出された CCK の急速な低下に伴い、胆嚢の再拡張が直ちに起こるために、胆嚢が十分に収縮し得ない状態となりますので、胆汁うっ滞につながり、胆石の発生を来しやすい状況におかれるといえましょう。胃切除後胆石への対策としましては、予防的胆摘を施行するのは問題であり、むしろエコーで綿密に follow していくことが大切であると考えられます。

社会の高齢化が進むに連れて、骨代謝障害が大きな問題になってきておりますが、胃切除後には特に高頻度に骨萎縮が発生することが知られます。新しく開発された Dual Energy X-ray absorptiometry を用いて検討しましたところ、胃切除後、予想以上に著明に骨塩量の低下を来す場合が多く、しかも、術後2年から5年以内の早期に低下を示すことが判明しました。これまで胃切除後長期経過例に骨萎縮が発生すると報告されてきましたが、今後、胃切除後早期における骨萎縮に対する予防策をたてる必要があると考えられます。

胃癌の極めて多い我国では、癌に対する積極的な攻撃と同時に、長期生存症例に対する Quality of Life を考えた対策が必要であり、教室ではこの両面に努力を払ってまいりました。

大腸外科

最初のスライドに示されますように、直腸癌に対する切断手術は、1826年、Lisfranc による会陰式切断術に始まり、現在も頻用されている腹・仙骨式或いは腹会陰式直腸切断術に発展する歴史の中で、京都大学外科学教室の先人の先生方が深く関わっておられることを語っております。

1908年 Miles が、腹・会陰式直腸切断術を Lancet に報告し、この手術には Miles の名がつけられています。しかし本学外科学第二講座を開講された伊藤隼三教授(写真4)が1902年(明治35年)

3月に第1例を手術され、1904年 Miles よりも4年も早く *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* に3例を報告しておられます。

さらに鳥潟隆三教授(写真5) — 外科学第一講座、二代目教授が Miles と同じ1908年に5例の報告をしておられます。ただ当時は、麻酔や術中・術後管理も確立されておらず、手術による死亡率は60%に及んでおります

また腹会陰から同時に直腸を切断する術式は1934年 Kirschner が最初に発表したといわれています。しかしこれより15年も前から鳥潟隆三教授が施行され、1933年には教室の藤浪修一講師が22例を報告しています。しかし入院死が7例見られました。

1938年(昭和13年)、青柳安誠教授(写真6) — 外科学第二講座、三代目教授は、二期分割手術、すなわち先づ人工肛門を造設し、肝機能を中心とした一般状態の改善を待って、根治手術を施行することを提唱され、手術死亡率を8%に改善されております。私が最も深く薫陶を受けた恩師でございます。

また、一方において1940年頃から Babcock, Dixon らによって排便機能温存手術が提唱されるようになって参ります。

私の在任中、京都大学第一外科では、952例の大腸癌手術、この中直腸癌手術は525例、行われております。麻酔と術前・術中・術後、いわゆる周術期管理の確立により、直腸癌手術は極めて安全な手術となり、手術死亡も1%以下であります。教室先人のこの領域で払われたご努力を改めて敬意をもってご紹介申し上げます。

癌再発は、以前は予後は絶対に悪く、死を意味するものでありましたが、大腸癌・直腸癌では、



写真4 伊藤隼三教授

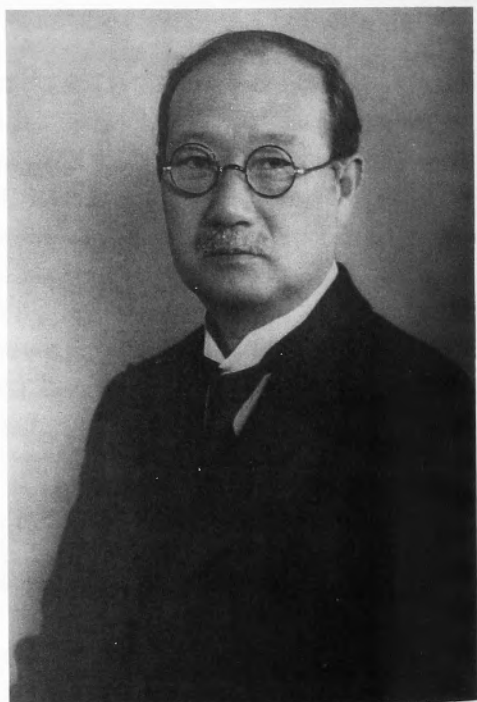


写真5 鳥潟隆三教授

再切除或いは転移巣切除により治癒或いは延命するものがあり、私達は、その診断法の確立と直腸癌局所再発切除、肝転移巣の切除、さらには、再発・転移の予知に向けて努力して参りました。

直腸癌局所再発の確診は、MRI 像が最も確実で、スライドに、その再発像と再切除像が示されております。

肝転移像も MRI 像が最も良く描出致します。

直腸癌局所再発例では、頻尿・疼痛などの自覚症状、発現が最も早く、次いで CEA が上昇し、数ヶ月遅れて MRI に描出されます。再発の早期診断は、確実な follow up にあると申せます

一般に、癌が局所に再発する場合は、切除が不十分で、切除範囲を拡大することで再再発は防げるはずである、という仮説の下に、生体医療工学研究センター教授、前谷俊三博士を中心に1978年から拡大合併切除を始め、腫瘍とは決して交わらず、完全に包み込むような外科的剥離面を求め、骨盤壁も切除する骨盤内臓全摘を開発いたしました。

最も広範な切除は骨盤内臓だけでなく、仙骨、座骨結節、棘突起、恥骨弓と、これに付着する筋肉靭帯を含め下部骨盤を輪状にまとめて切除するもので、我々はこれを inferior pelvectomy と呼んでおります。

腹腔からの剥離で、骨盤側壁は最も腫瘍を取り残し易いところで、そのために座骨神経を切ることもあります。

恥骨弓を切離しております

後方から座骨・仙骨を合併切除した後であります。広範な切除であります。座骨結節、恥骨弓が共になく一次創閉鎖が出来ます。

術後X線所見で、第3仙骨以下と座骨結節、恥骨弓が共になくなっておりますが歩行は可能であります

創部が治癒した写真で、この患者は根治術後再発後に広範な inferior pelvectomy 後7年9ヵ月現在も再々発の徴候なく生存中であります。

現在のところ、直腸癌根治切除の後に、再発を来したし、このような広範再切除を受けた患者が35例あり、再切除後の5年以上生存者が5例、23%の5年生存率を得ております。

激痛や悪臭を伴う会陰部の潰瘍、出血、膀胱症状をとり、QOL の改善や延命効果は見られますが、この手術は困難で忍耐を要する手術であり、最長時間30時間19分、12時間以上が19例で、6例で出血量が 10,000 g 以上であり、手術死はありませんでしたが、たぶん、開発した前谷俊三博士以外には、今後この手術に挑戦し得る外科医は、手技の上でも忍耐力でもあるまいと思われま。

大腸癌の肝転移に対する肝再発も、以前は絶望を意味し、原発巣切除すら行われなかった時代が



写真6 青柳安誠教授

ありますが、現在は切除し得る症例では積極的に切除を行っております。

肝転移に対する肝切除を同時性・異時性を含め59例に行いました。

肝転移切除後長期生存例を得ております。またこの遠隔成績は CEA ダブリングタイムも深く関係することを確認致しました。

肝切除後、総肝動脈にカニューレーションを行い、皮下に留置した Infuse A port から免疫療法等を行う工夫も加えて参りました。

特に、私達は肝転移を起こす因子を予知することに努力致し、前谷俊三教授グループは大腸癌患者全症例の入院時検査所見、手術所見、摘出標本組織所見を200項目に亘り、コンピュータに入力し、赤池情報処理基準により解析いたしましたところ、Vd 因子すなわち、層深達度別静脈侵襲因子が、最も良く、肝転移を予知し得る因子であることをコンピュータは示唆いたしました。

赤池の情報基準による多変量解析では二因子、あるいは三因子との組合せによる解析が可能ですありますが、極めて興味がありますことは、単独因子では肝転移予測に有用ではない円形細胞浸潤や、粘液産生、間質反応が静脈侵襲と両者の組合せでみると予測に極めて有用な情報を与えることが判明致しました。

切除した大腸癌患者の癌組織周辺の筋層より外側の層の静脈内に、このように癌組織が浸潤している場合、現在肝転移はなくても、肝転移を起こす最危険群であることを示唆する所見であることを教えております。

重症腹膜炎に対する腹腔開放ドレナージは前谷俊三博士によって世界に先駆けて開発された画期的な、有効な治療であります。意外と知る人が少ないので紹介致します。

かつては腹膜炎の重篤化因子として細菌感染や体液の喪失、および低栄養が重視され、専ら何かを与えることが術後管理の主眼でありました。ところが重症腹膜炎では抗生物質、血液製剤、静脈栄養などをいくら投与しても病巣は限局化せず、また汚染源である消化管縫合不全や穿孔部位を縫合しても、正常の癒合が起きない例があります。これは何か足りないものを与えるという治療法には限界のあることを示しており、何か有害なものを体から取り除くという発想の転換が必要であります。つまり正解は足し算だけでは得られず、引き算をしなければなりません。ところが腹腔から汚染した貯留物を完全に排除するためには、現行のいかなるドレインを使用しても目的を達成できません。そこで、禁忌であると考えられていた腹腔を開放して直接ドレナージを行うに至りました。これはドイツの新聞が我々の方法を「腹切り法」として紹介したものであります。

これはその1例で結腸癌のイレウスが破れて糞便が腹腔内にまき散らされ、ショックとなり、術後も MOF が続いた患者であります。腹壁開放だけで改善されない場合は、このように硬膜外麻酔用チューブを留置して毎日開放創から腹腔の隅々まで洗浄いたします。

ちなみにこの症例ではドレインからの1日排液総量はわずか 172 g でありましたが、同じ日に腹腔開放ドレナージ後、開放創からの浸出液は 3,080 g と実に18倍の量が回収されるようになりました。

この症例は右肺にこのような巨大なブラがあるため、酸素吸入以外の呼吸管理は全く行えず、 pO_2 は 50 torr 以下でありました。

ところが腹腔開放療法後は、 pO_2 は自然に回復し、同時に白血球増加や発熱も正常化いたしました。開放療法以外では救命できなかった症例であります。

腹膜炎がコントロールされると開放創はこのように肉芽組織で覆われます。

これは再手術後退院時の写真であります。

開放療法は多臓器不全に対しても劇的な効果を発揮することがあります。これは結腸壊死後に、腹膜炎から多臓器不全となった症例で腹腔開放療法後増加していた BUN、ビリルビンは低下し、逆に減少していた血小板やリンパ球は正常に還り、患者は再手術の後全治退院しました。

これまで55例の重症腹膜炎に対して開放療法を行い、36例が治癒退院いたしました。24例では腸ろうや腹壁の閉鎖のため再手術を要しましたが、これは予想されるほど難しい手術ではなく、腹腔内の癒着はむしろ軽微でありました。

入院死亡19例の治療後平均生存期間は135日であり、重症腹膜炎としては延命効果があったと考えられます。しかしそれだけ患者に余分の苦痛を与え、膨大な医療資源を消費したことにもなりません。開放療法にも拘らず腹膜炎や多臓器不全がコントロールできなかった原因の一つはドレナージがなお不十分なことでもあります。即ち、腹壁さえ開けておけばドレナージが出来るという安易な考えをもってはなりません。しかし最も重要な原因は開放療法のタイミングを逸することです。それではどの時点で開放療法を行うべきでしょうか。

その指標となるのが血清のアルブミン窒素対尿素窒素比で、これは消化管の縫合不全症例を治癒退院と死亡退院に分け、その窒素比の推移を示したものであります。治癒例ではこの比が10を割ることは稀であります。死亡例の多くは10以下の値をとる時期があります。開放療法はこれまで絶望視されていた多臓器不全の患者を救命することもできます。しかしこの窒素比が5以下で助かった症例はありません。そこでたとえ他の所見が良くても、このアルブミン窒素対尿素窒素比が低下傾向にあれば、これが10を切る前に、出来ればもっと高い時点で徹底的な開放ドレナージを行うことが成功の秘訣であります。

肝 臓 外 科

肝臓は、脾臓と共に外科医のメスのはいるのが最も遅かった臓器で、現在行われている定型的肝切除術を初めて行ったのは、フランスの Lortat Jacob で1952年であるとされておりますが、教室の前任者であられた本庄一夫教授が、昭和24年、1949年、小倉記念病院で、大腸癌の肝転移症例に、定型的肝切除術を施行され、我国における肝臓手術の先駆的役割を果たされました。Solid Liver Tumor の著者、Foster によりますと、本庄が肝切除術を施行したのは、フランス人外科医より一歩先んじて成功したと考えるべきであると述べております。本庄一夫先生(写真7)によりますと、先生を刺激し、肝切除術に抵抗なく挑戦出来たのは昭和18年、1943年、教室の先輩石野琢治郎博士(当時講師)の肝外側区域切除術に助手として介助したからであると述べておられます。文献では、



写真7 本庄一夫教授

石野啄治郎博士の肝切除が我国で最初の広範囲肝切除の第一歩でございます。

1964年、昭和39年、日本肝癌研究会が本庄一夫教授、葛西洋一教授らによって設立され、京都大学第1外科に事務局をおき、以来、京都大学第1外科は我国に於ける肝癌治療の中核的役割を果たして参りました。

日本肝癌研究会は学術集会と共に1965年以来の我国の原発性肝癌症例を集積し、追跡調査を行って参りましたが、特に第4回調査以降は、松本由朗現山梨医科大学助教授と前谷俊三教授の努力により、全項目を京大大型コンピュータに入力し、同一項目で追跡調査した症例が、38,522例に及び、肝癌の診断と治療に指針を与える世界に誇るデータとなりました。

膨大なデータの中から、日本肝癌研究会が明らかにした所見の2、3を紹介させていただきます。

我国の原発性肝癌の特徴は、1. 肝細胞癌が多く90%を占め、2. 肝細胞癌は男性に多く、3. 50才台にピークがあり、4. HBs 抗原保持者が多く、5. 高頻度に乙型肝炎変を合併し、6. AFP 産生症例が多いという疫学的調査所見を基に、high risk 群の follow up と、AFP をパラメータとし画像診断の普及により早期診断の可能性が得られました。またこの所見はアジア諸国の肝癌と全く同一であり、欧米には少ないことも明らかにされました。

原発性肝癌の大部分、90%以上が肝細胞癌で、男性に多く、50才台にピークがあり、男：女比は4.5～5.0であります。

HBs 抗原陽性者は、第4回即ち1968年—1977年の症例では40.7%と高率を占めておりましたが、徐々にしかし確実に減少し、アジア諸国に比して確実に低くなっております。このことは、我国の近年の肝細胞癌の多くがB型肝炎よりもC型肝炎を基礎として発生していることを示唆するもので、この傾向は最近の韓国の肝癌でも同一傾向が示されております。

診断法の確立と、画像の普及によりAFP陽性の少ない時期に発見される症例が増えて参りました。

小さな肝癌、即ち直径2cm以下単発の肝癌を細小肝癌 small liver cancer と定義したのは、第7回追跡調査1984年でありましたが、現時点で全症例の約10%に直径2cm以下の細小肝癌が発見されるようになっております。

肝癌に対する手術術式の変遷を時代毎に追跡いたしますと、第4回追跡調査時すなわち1968年から1977年の10年間では、根治を目指して癌を含め広範囲に切除しようとし、肝葉切除術、拡大肝葉切除術が約半数の症例に行われておりますが、当時は術後肝不全—MOF で死亡する症例が多く、約20%をこえておりました。次第に、小さい時期に発見し、小範囲切除の傾向をたどり、現在では、小範囲・亜区域切除が半数以上症例を占めるようになり、術後死亡も0～3%となって参りました。すなわち、肝癌に対する肝臓手術は、この10年間で、我国では消化管手術と同様、確立された極めて安全な手術となり得たことを示しております。

第8回追跡症例で、肝細胞癌、第9回追跡調査では胆管細胞癌の手術後の遠隔成績と予後規定因子を解析致しました。術後成績の良好な肝細胞癌の2、3の因子別解析結果を紹介いたしますと、直径2cm以下の小さな肝癌では、大きなものより有意差をもって良好な成績が得られております。

Fc-inf すなわち被膜滲潤の有無では、被膜滲潤のない症例が有意差をもって良好であります。

門脈滲襲 Vp の有無では、無い症例が有意に良好であります。

肝切除術によって、良好な遠隔成績が期待でき得る細胞癌は、多数症例のコンピュータ解析では、

1. 1ヶの孤在性腫瘤であり、
2. 1或いは2区域に局在し、

3. 小さな肝癌で、
4. 圧排性 (expansive) の増殖傾向を示し、
5. 被膜浸潤無く、
6. 門脈侵襲なく、
7. 肝静脈侵襲なく、
8. 根治切除可能な症例である、

ということが解析されました。

現在では、これらの所見は手術前の画像診断ではほぼ確実に診断されます。予後良好な症例を術前に決定し得るまでに進歩して参りました。

一方、再発危険因子としては、

1. IM (+)
2. Vp (+)
3. Fc inf (+)

特に早期再発には、IM, Vp (+), 3年以後の再発には Fc inf (+) が最有力因子であることが示され、手術以外の集学的治療を必要とする事も示しております。

これらの成果は、現在の我国及びアジア諸国に於ける肝癌の臨床、基礎の第一線で活躍中の学者等と、“Primary Liver Cancer in Japan”として、ドイツ Springer Verlag 社で編集し、本年5月出版予定でございます。

次に研究の方向について述べさせていただきます

従来肝臓学の研究は、肝臓実質細胞を中心とした物質代謝にその重点をおき、特に小沢和恵教授が第一外科在任中にミトコンドリアから Redox 理論を確立し、第二外科教授となられ、Redox 理論を基礎として生体部分肝移植をはじめ数々の業績を上げられたことは皆様よく御存知の通りで、先生の業績は、昨年4月、私の主催致しました日本外科学会で、唯一つの特別講演として御披露いただきました。

一方、肝臓の研究が進むにつれ、肝類洞の重要性が認識されるに至り、類洞壁に存在する類洞内皮細胞やクッパー細胞——肝マクロファージが、独自に、或いは肝実質細胞との相互作用を形成することにより、その integrity を発揮することが明らかになって参りました。教室ではこのスライドに示すようなテーマで、肝類洞の機能の解析を中心に、有井滋樹博士グループが積極的に研究を進め、また肝実質細胞の研究は、田中純次講師グループが、鋭意研究を進めております

時間の制約もございましてその一部を簡単に御紹介致します。

これは、肝臓マクロファージの重要な機能の一つスーパーオキシドの分泌能を検索致しますと肝硬変症においては明らかに低下しております 肝硬変における生体防御能の低下を示す新しい知見であります。

また、消化器外科の臨床では、縫合不全に起因する腹腔内感染から敗血症、MOF へと進展することが起こりますが、このときの肝臓マクロファージの TNF, インターロイキン1等のサイトカインを測定しますと、このように著明な上昇が認められます。さらにこれら炎症性サイトカインは直接的に、或いは類洞内皮細胞に対する障害を介して、肝細胞に障害を与えることを示し、肝障害の発生機序に関する新しい提唱を行いました。

このときの肝における TNF, インターロイキン1, そして白血球に対する血管内皮の接着分子で

ある ICAM 1 の gene expression をスライドに示します。敗血症の肝においてこれらのメッセージが発現することを明らかに致しました。

次に癌と類洞との関係について、積極的に研究をすすめております。肝細胞癌の主たる進展様式は経類洞性発育であり、また、転移性肝癌の場合も多くは経門脈性、経類洞性に転移、増殖いたします。類洞内における様々な免疫系細胞の抗腫瘍活性を賦活する事は癌細胞の類洞における着床、増殖を予防することにつながるものと考えられます。このスライドは OK432 を投与したときに肝臓マクロファージの MHC クラス II の Ia 抗原の発現が増加することを示しております。このことは OK432 が肝マクロファージの T 細胞への抗原提示能を高めることを示唆するものであります。

また、OK432 を投与した場合に、その多くは肝に移行いたします。そしてこのスライドにお示しますように、肝において TNF やインターロイキン 1 の gene expression が OK432 により誘導されることを初めて明らかにいたしました。

次に移植との関連でございしますが、保存肝移植後の early graft failure の発生機序にも類洞の障害が関与していることが徐々に明らかにされて参っております。私達は、肝の保存過程において、肝のクッパー細胞がプライミングを受け、これが移植、再還流を受けることによりエキサイテーションを起こし、それにより産生、分泌されるモノカインにより類洞内皮が障害を受け、肝の微小循環が阻害され、graft failure に進展するとの作業仮説のもとに研究を行っております。このスライドは、クッパー細胞の活性化の 1 つの指標とも考えられるアジアロ GM1 の発現が肝の保存過程において高まることを示しております。

いずれも現在進行中の仕事でございしますが、肝の類洞から肝臓との病態を追求するという新しい視点からの研究が治療に行われるようになりましたので、紹介いたしました。

脾 臓 外 科

脾臓外科は第 1 外科の先代の故本庄一夫教授が 1949 年に我国で初めて脾臓摘出をされて以来、肝臓外科とともに教室の大きな柱となっております。先生がご退官になられた後も現山口大学の鈴木敏教授と真辺忠夫講師らによって脾臓外科をさらに発展させて参りました。

只今まで述べました食道癌・胃癌・大腸癌・肝癌の人口動態統計を示します。消化器外科の各領域で最重要課題が癌であり、教室は全力投球して参りましたが、現在、脾臓外科での大きな問題の一つも脾癌であります。脾癌は我国の癌においては胃癌、肺癌、肝癌、結腸癌に次いで死亡率の高い癌で、厚生省の人口動態統計では脾癌による死者は 1 万 1 千人に対しており、今後ますます増加傾向の著しい癌であります。男女比では 1.7 : 1 で、男に多く、年齢では 55 才から多くなり、70 才台にピークが認められております。

疫学調査によって脾癌のリスクファクターとして認められるものには喫煙と肉食、とくに動物性脂肪があげられますが、これらは何れもニトロソアミンとして代謝されますが、このようなニトロソ化合物が脾癌の発生に深く関わっていると考えられます。

真辺、浅野らはハムスターにニトロソ化合物の di-iso-propanol nitrosamine を投与して脾癌を発生せしめ、脾組織中の free radical 動態をみておりますが、癌部、境界部では free radical scavenger である superoxide dismutase catalase が有意に低下すると共に、過酸化脂質の代謝産物である malonaldehyde や、glutathion peroxide 活性が反応性に上昇することを見出し、脾癌の発生活動機序にフ

リーラジカルを介するニトロソ化合物の重要性を示唆しております。

このことは外因性の free radical scavenger である合成 protease inhibitor の投与によって膵が組織学的 level で有意に抑えられることから証明されます。protease inhibitor 投与群では、非投与群に比べ癌部、境界部での SOD 濃度が高くなるとともに膵組織では本来管状腺癌を示す組織型が、scavenger 投与群では乳頭腺癌に変化し、延命効果が認められることを示し、このことから膵癌の発生進展機序にフリーラジカルを介するニトロソ化合物の作用が示唆されます。

このような膵癌，就中膵管状腺癌の予後は極めて不良であり，切除例の5年生存率は全国統計においても17%にすぎません。その原因としては

1. 膵癌そのものの生物学的特徴のほか
2. 膵癌は臨床症状に乏しく，診断時点でかなり進行していること
3. 膵が後腹膜にあり，その後方には腹腔動脈，上腸間膜動脈，門脈，大動脈，下大静脈などが密接しており，かつ，これらの脈管系にはリンパ管，神経が網の目のように広範囲に広がっているため，一旦膵に癌が発生すると，癌は容易にリンパ管，神経を介して周囲に浸潤していくことなどが考えられます。

このようにみますと，膵癌の予後を向上させるには，まず膵癌の診断率を高めると共に，根治的手術々式が極めて重要であります。

膵癌に sensitive な腫瘍マーカーとしては，CA19-9，DU-PAN-2，CEA がありますが，これらの陽性率は CA19-9 が68%，DU-PAN-2 が65%，CEA が56%でありました。しかしながらこれらのマーカーは閉塞性黄疸の影響を受け，良性疾患においても false positive にでる可能性の高いことから specificity に欠けることが，免疫組織学的検索によっても明らかになってきました。

そこで，板井らは腺細胞の炎症性変化によく反応する 2-3 ルイス a 型と 2-6 ルイス a 型のモノクローナル抗体を作成し，CA19-9 と 2-6 ルイス a 型の比をとり，これから膵癌の血清学的診断を試みました。その結果，その診断率は向上し，さらに良性疾患との鑑別もより明瞭に出来ることが可能となりました。

さらに真辺，大塩らはより sensitivity, specificity の高い膵癌マーカーを求めて検討を加えています。このスライドは，ヒト肝癌細胞 (FOCUS) を免疫して作製したマウスモノクローナル抗体 SF25, XF8, AF20 を示しますが，免疫組織化学的に SF は膵癌に対して83%(10/12)，XF は67%(8/12)，AF20 は83%(10/12) の反応性を示し，周囲間質部分との反応性が認められないことから，癌の診断に有用な抗体であることが示唆されております。現在，血清レベルでの応用について検討しております。

膵癌組織を真辺，大塩らの作成したモノクローナル抗体で染色した組織像を示します。

膵癌とりわけ膵管癌の治療方針を考える上では，その進展様式と予後の関係を教室における切除例についてみました。このスライドは腫瘍の大きさと予後の関係をみたものですが，腫瘍径 2 cm 以下の T₁ 症例の5年生存率は37%であるのに対し，2 cm 以上は20%であり，T₁ 以外は腫瘍の大きさと予後の間に明かな差が認められません。

リンパ節転移Nについてはリンパ節転移のない場合の5年生存率は20%で，リンパ節転移陽性例の予後より明らかに良好で，リンパ節転移は予後に明らかに関連しております。膵被膜浸潤のない場合の予後は，膵被膜浸潤のある場合よりも良好であり，膵被膜浸潤の有無は予後と関係しておりました。

一方、門脈系浸潤 PV については門脈系浸潤のない場合の5年生存率は20%ですが、門脈系浸潤のある場合では3年生存率は0であり、門脈系浸潤の有無は明らかに予後と結びついておりました。脾後面浸潤 Rp についても同様で、脾後面浸潤のない場合の5年生存率は20%でしたが、脾後面浸潤のある場合の3年生存率は0%であり、門脈系浸潤と同様、脾後面浸潤は予後を規定する重要な因子と考えられました。

そこで脾後面浸潤が組織学的脾外浸潤との関連性について検討してみました。その結果、脾後面浸潤のみられないRp(-)例では神経侵襲(Pn)、結合織浸潤(C)などの間質浸潤のある例が68.7%にみられましたが、間質浸潤のない例も31.3%にみられました。しかし、脾後面浸潤陽性例では全例に神経侵襲や結合織侵襲がみられ、これらの因子の有無が予後と深く関連していることが明らかになりました。

脾管癌においては脾後面浸潤、門脈系浸潤が予後を規定する最も重要な因子であるとの結果に基づき、真辺らは切除可能脾頭部脾管癌に対して腫瘍を含め脾頭側60%以上を門脈を脾に含めたまま脾後面組織を enbloc に切除する拡大手術を取り入れて参りました。スライドはその場合の郭清範囲を示しております

脾後面では大動脈、下大動脈は横隔膜脚部から下腸間膜動脈まで広い範囲に郭清を行い、腹腔動脈、上腸間膜動脈は完全に露出するまで郭清しております。

このような脾頭十二指腸切除術式については従来より合併症として脾腸吻合の縫合不全の率が極めて高いのが問題となっており、欧米では現在でも脾管を neoplane などで閉塞したり、または脾全適を行うか、或いは脾断端を腸内に埋め込む Child 術式が広く行われております。教室の真辺は節付脾管チューブを開発し、これを脾内に吸収糸で固定し、脾腸縫合が完成するまで脾液を完全外瘻とする術式を行い、縫合不全の率を極めて低いものとする事に成功しました。

この方法により、従来20%以上にみられた脾腸吻合縫合不全は5%以下に低下しております。さらに、この方法を用いて生理的な Billroth I 法形式の再建術式を行っております。この生理的再建術式により Quality of Life も大変改善されております。

Cholecystokinin (CCK) は、脾液、特に脾酵素分泌・脾からのインスリン分泌、さらに腸管運動機能に対して生理的な作用を司る消化管ホルモンであり、大量臓器切除を伴う脾頭十二指腸切除後の残存脾や、残存腸管機能に対して重要な役割を担うと考えられます。井上一知らにより術後の CCK 放出動態について、再建術式別の比較検討を施行したところ、Billroth I 法形式の方が、Billroth II 法形式の場合よりも明らかに良好な CCK 放出反応がみられ、脾頭十二指腸切除後には Billroth I 法形式による再建術式のほうがより生理的であり、Quality of Life の改善にも寄与し得ることが理論的に裏付けされ、私達はこの方法を京都大学第1外科法としております。

脾管癌に対して拡大脾切除術式を導入して以来、その予後は飛躍的に上昇し、Stage I, II 脾頭部癌においては治癒切除の5年生存率は34.6%になっております。

さらに、Stage III, IV 脾頭部癌においても5年生存率は23.1%であり、これらは現在の脾癌切除例に関する報告例の中では最も良好であり、欧米からも大変注目され、米国からも手術を受けに患者が来たり、フィルム受診が続いております。また、真辺忠夫講師は難治の脾癌手術成績を有意に向上させたとして、国際消化器外科学会長賞を受賞しております。

しかしながら、一方では拡大手術によっても治癒切除の極めて難しい例が多く残されており、これらの例に対する対策も重要な問題であります。真辺らは、これら特に脾後面浸潤遺残の可能性の

ある膵癌に対して放射線科との協力のもとに術中照射を行ってきました。膵切除例に対しては膵切除後に膵後面に対して 8~10 MeV, 25~30 Gy のベータトロン照射を行っております。また膵切除不能例に対してはバイパス手術後に膵腫瘍部を中心に 12~14 MeV, 30~34 Gy の照射を行っております。

その結果、これは膵後面の動脈浸潤例に膵切除を行った例ですが、非照射例の2年生存率3.2%に対し、照射例は20%と、成績は著名に向上しております。

一方、このスライドはバイパス例ですが、非照射例は21ヵ月以内に、全例が死亡しておりますが、照射例では24ヵ月生存率が13%と有意に向上しております。

何よりも注目すべきは、非照射例では術前にみられた腹痛、背部痛が著名に改善され、腫瘍の収縮がみられるなど、放射線の局所効果が著しいことです。現在では膵癌の全例に術前・術後の外照射を含め術中照射を行っております。

膵癌に対してはこのような診断治療上の努力が行われていますが、同時に膵癌の生物学的な悪性度についての検討を行っております。スライドは真辺、吉村らが膵癌の ploidy pattern をみたものですが、膵管癌の多くは aneuploidy pattern を示し、aneuploidy pattern を示す膵癌は diploid pattern を示す膵癌に比べ予後が悪く、また膵後面浸潤に aneuploidy pattern が加わると、さらにその予後が悪いことが明らかになり、ploidy pattern が予後を判定する上で重要な factor の1つであることが明らかになりました。

さらに膵癌細胞の構成成分としてコラーゲンの割合の多いことが特徴づけられます。その中でもⅣ型コラーゲンは、正常では膵腺房細胞の基底膜にしか存在しないのですが、膵癌では、膵癌細胞を構成する間質に多量に認められます。このことはコラゲネースについても同様であり、膵癌の周辺浸潤に深く関与しているのではないかと考えられます。

膵癌は、診断、治療面で解決されるべき多くの問題点を持って癌であり、現在、真辺らは癌遺伝子を始めとする生物学的特性に裏付けられた臨床的検討を行っております。

さらに、膵癌細胞の構成成分としてコラーゲンの割合が多いことが特徴づけられますが、その中でもⅣ型コラーゲン及びコラゲネースの増加が著明であり、このことが、膵癌の周辺浸潤に深く関与するのではないかと考えられ、現在この方面の研究を進めております。

膵癌は診断、治療面で解決されるべき多くの問題点をもった癌であり、今後は癌遺伝子をはじめとする生物学的特性に裏付けられた臨床的検討が必要であろうと考えられます。

膵内分泌外科

スライドは、1980年以来我国で報告された Zollinger-Ellison 症候群患者の統計で、9年間で114例を数えます。Zollinger-Ellison 症候群は、治療困難な消化性潰瘍で患者を悩ませて参りました。本体が膵臓やその周囲に発生するガストリンを産生分泌するガストリノーマで、本邦でのガストリノーマの発生部位は、膵臓49例、十二指腸21例、胃4例、その他8例、局在診断不能例が32例と報告されております。これらのガストリノーマの中、肝臓やリンパ節に転移する悪性が、約60%と言われておりました。

現在は、H₂blocker などの強力な制酸剤の開発で、消化性潰瘍による死亡が激減しましたが、ガストリノーマを根治的に切除して、患者を腫瘍死と制酸剤から開放するのが外科医の夢であります。

そのためには、ガストリノーマの正確な局在診断をしなければなりません、ガストリノーマは多発性が多く、また 5 mm 以下の小さくて画像診断不可能のものが多いため局在診断は非常に困難でありました。

教室でこの現状を打開する方法が開発され、国際的に有用と評価されましたので紹介したいと思います。

教室の今村正之講師らは、県立尼崎病院塚口分院の八尾英一郎博士と水谷直巳博士から頂いたガストリノーマを培養して、セクレチンがガストリノーマからガストリンを直接的に分泌させることを発見致しました。この事実を患者で確認する過程で、機能的局在診断法：選択的動脈内セクレチン注入法 (SASI) を開発いたしました。この図のように、腹部動脈造影の時に、カテーテルの先端を胃十二指腸動脈、脾動脈、上腸間膜動脈に進めてセクレチン30単位を注入し、間静脈血を前、20、40、60、90秒と採血します 肝静脈の血清ガストリン濃度を測定し、40秒後に前値から20%以上かつ80 pg/ml 以上上昇したとき、その注入動脈を栄養動脈と判定して、ガストリノーマの局在を診断する方法で、セクレチンがガストリノーマからガストリンを直接分泌させるという基礎的事実の発見と選択的動脈造影の技術を結び付けて初めて開発された方法でございます。

本法は我国で21例に実施された全例の局在が診断されました。手術に同意した14例の手術結果を示しますと、ガストリノーマは SASI が臍頭十二指腸領域と診断した症例の内4例は臍頭に、5例が十二指腸にあり、臍頭と十二指腸の両方であったのが3例で、PD を11例、摘出を1例に行い根治しております。

SASI がガストリノーマが臍体部あるいは臍尾部にあると診断した症例も正しくその領域にありました。

SASI テストは外国でも追試され、アメリカの NIH では13例に連続的に行った成績を発表しております スライドのように CT, US, MRI などの画像診断法や門脈採血法 (PVS) と比較すると、SASI テストが抜群の成績であります 他の診断法では、局在診断できない症例が多いのに、SASI テストは77%の症例に局在診断が可能で、手術で確認した結果は真陽性率100%、真陰性率100%であるとしております。

スライドは NIH や Thomas Jefferson 大学、Loyola 大学などのデータでガストリノーマを SASI テストを使って局在診断し、摘出あるいは臍頭十二指腸切除術をしております。この開発により今村正之講師は1990年度の国際内分泌外科学会賞を受賞しております。

臍 移 植

教室ではさらに、井上一知講師グループを中心に、臍移植に関する幅広い研究、すなわち臍臓器自家移植及び同種移植、臍ラ氏島細胞移植、全く異なった種に対しての異種移植、さらには臍ラ氏島細胞を封入して作製したハイブリッド型人工臍による移植研究を続けて参りました。

臓器移植研究として、まず、イヌの臍体尾部を用いて腸骨窩に血管吻合による自家移植を施行後、長期にわたり移植臍の血行動態変動を観察したところ、機能が良好に保持されている移植臍においては、臍血流がむしろ増加していることが判明しました。

次いで、イヌにおける臍臓器同種移植に際し、サイクロスポリンにアスピリンを併用すると、拒絶反応が非常に緩やかになることが分かり、臍臓器移植に対するアスピリン併用の有用性が示唆さ

れました。

膵島細胞移植に関しましては、従来より大動物の膵からのラ氏島分離が困難であることが大きな問題となって参りましたが、スライドに示しますように、私達は、ラット膵のみならず、イヌ膵、さらにはブタ膵やヒト膵から常時大量に、しかも90%以上の純度を有するラ氏島分離法を確立することに成功いたしました。

成熟ブタ膵から分離したラ氏島の、*in vitro*におけるインスリン分泌反応を上段に、そして下段には、*perifusion*系におけるブタラ氏島からの生理的な二相性のインスリン分泌反応が示されております。

移植治療の現況において、最も大きな問題の1つとしてドナー不足がありますが、この問題を解消するために、種の異なった異種にドナーを求めようとする異種移植に関する研究が、今後の移植研究の大きな柱になると考えられます。スライドに、成熟ブタ膵から分離したラ氏島を、糖尿病ラットの門脈内へ異種移植したときの血糖値変化を示します。免疫抑制剤を使用しないとラ氏島は瞬時にして拒絶されますが、免疫抑制剤であるFK506と、16-デオキンスパガリンを併用すると、異種移植に基づく急性拒絶反応が、かなり効果的に抑制されることが分かりました。

移植治療の現況におけるもう1つの大きな問題として、免疫抑制剤による弊害が上げられます。私達は、免疫抑制剤を用いなくても移植膵が機能する方法について検討した結果、膵ラ氏島移植をさらに一步推し進めて理想的な形態に近づけた、ハイブリッド型人工膵の作製に取り組みました。ハイブリッド型人工膵とは、高分子半透膜の中に生体部分を組み入れて作製した、免疫系から隔離されたシステムを指します。スライドに、生体医療工学研究所の後教授および前谷教授のご指導のもとに、ポリビニールアルコールを用いて作製したチューブタイプの高分子半透膜のシェーマを示しますが、この中に分離ラ氏島細胞を封入して人工膵を作製します。

人工膵の作製に使用した高分子半透膜の透過性に関する検討をしたところ、この半透膜は、インスリンやグルコース、さらに栄養素であるアミノ酸やアルブミンは自由に透過させるが、拒絶反応の担い手であるImmunoglobulin Gや免疫細胞は全く透過させないことが分かりました。これは、この半透膜を用いて作製した人工膵を移植すれば、免疫抑制剤を使用しなくても済む可能性を示すものであります。

分離膵ラ氏島を高分子半透膜の中に封入して作製した人工膵の機能について、*in vitro*で検討したところ、グルコース刺激に対して俊敏かつ良好なインスリン放出反応がもたらされることが分かり、この人工膵は移植に際しても十分に機能し得ることが示唆されました。

そこで、このハイブリッド型人工膵を用いて、糖尿病ラットの腹腔内へ同種移植を施行いたしました。スライドには、静脈内糖負荷に対する血糖反応曲線を、人工膵の移植前後で比較検討したデータを示しますが、移植前には糖尿病パターンを呈した血糖曲線も、移植2週後、3週後、および4週後においてはそれぞれほぼ正常化することが観察されました。このことは、免疫抑制剤を全く使用しなくても、移植された人工膵が、拒絶反応を生じることなく良好に機能していることを示します。

糖尿病ラットに対する人工膵移植後に、著明な血糖値の低下を来たした長期生着例において、移植後約100日目に人工膵をとり出したところ、スライドの如く血糖値の上昇がみられ、再び糖尿病状態になりました。これにより、移植した人工膵が、免疫抑制剤を全く使用しなくても、拒絶反応を受けることなく十分に機能していたことが、証明されました。現在我国の糖尿病患者総数は、約

500万人にまで増えており、特に40台の10人に1人は糖尿病といわれております。ごく最近、世界的に糖尿病患者に対する膵ラ氏島移植の臨床応用の成功例の報告がみられつつある現状において、臓器移植に比較して侵襲が少なく、簡便なラ氏島移植の臨床応用は、タイプⅠ型のみならず、タイプⅡ型糖尿病に対しても試みる価値があると考えられます。さらに一歩進んで、大量のドナー源を有し、かつインスリンの構造式がヒトと類似しているブタの膵臓からの分離ラ氏島を用いて人工膵を作製し、免疫抑制剤を全く必要としない移植の臨床応用を実現することにより、少しでも多くの糖尿病患者に対する福音となることを目指して研究をつづけております。

おわりに

以上、近代消化器外科学の発展の歴史の中で、京都大学外科学教室の先人の記された足跡と、私の在任中に各領域で行いました診療と研究の一端を整理させていただきました。

私がかつて恩師青柳安誠先生に、3年間赴任を命じられたまま、学園紛争をはさんで13年間におよぶ、日本バプテスト病院勤務時代に、研究生生活をやめ開業を決心して、お伺い致しました際、青柳安誠先生は、私に“本立ちて道生ず”という論語学而編の一節を書いて下さいました。(写真8)

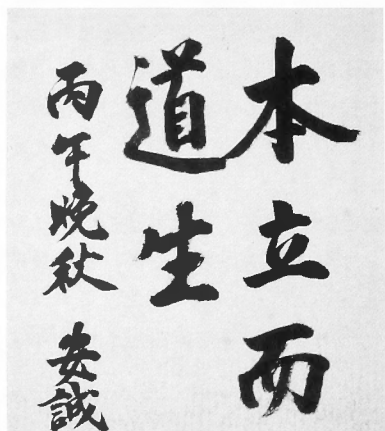


写真8

その裏には、昭和41年11月1日、関西電力病院長青柳安誠と書かれておりますから、先生のご退官後数年のことであろうかと存じます。私はこの色紙を今も書斎に置いております。本立ちて道生ずとは、吉川幸次郎博士、宇野哲人博士らの論語の解説書によりますと、孔門の理想とする徳である仁を行うには、孝とか弟とかいうような日常家庭に於いて何人も行い得ることが根本であるという意味に解釈されておりますが、私はその時々、本とは、研究者にあっては研究、臨床外科医にあっては外科手術、教育者としては教育、何れもその根本をしっかりと確立しておれば、道は自然に開けてくるものであると考え、若い教室の人材の中でも研究・診療に対する考え方をしっかりと持っている人は、人皆王者であるという立場に立って教室員の自主性をのばすことを第一と考えて参りました。

最後のスライドは今でも私の生涯で最も楽しい思い出となっております一日のスライド(写真9)でございます。

先日急逝されました日笠頼則先生と共に出席いたしましたパリでの消化器病会議の合間に、当時ハイデルベルグにご滞在中の青柳安誠先生をお訪ねした日、先生に案内していただいた古城の中の一葉で、私のメモでは昭和47年(1972年)7月10日となっております。

青柳安誠先生はよく「辨解・言い訳をせずソクラテスのような辨明をしまえ」とおっしゃいました。

優秀な教室の俊秀を、未だ所も与えられず退官することを思い、両先生の前で、忸怩たる思いが一杯であり、ソクラテスのような辨明はとて出来ませんが、教室の将来に限りない発展を望み、退官したいと存じます。