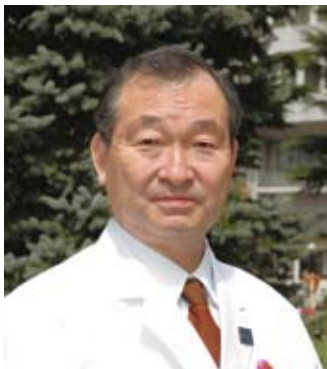


Vol.2 ▶ February.2009

# Surgeon's Club

東北大学病院 肝胆膵外科・胃腸外科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 医局/TEL:022-717-7205 FAX:022-717-7209 URL/http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/



## 2009年の新年を迎えて

生体調節外科学分野（胃腸外科）教授  
**佐々木 巖**

昨年7月に医局便りSurgeon's Clubの第一号を発行し半年毎に発行予定としました。新しい年を迎え第二号の発刊となります。丑年の新しい年を迎え新たな挑戦が始まりますので、よろしくお願いたします。

昨年11月の丙辰会では消化器外科専門医に合格した先生に記念品を贈り表彰いたしましたが、12月には多数の新たな合格者が決定しました。誠におめでとうございます。これから受験しようとする若い諸君への目標となるよう今後の活躍を期待します。

また、2月には学位審査の本審査も全て終了し、3月には新たな学位取得者が医局で誕生予定です。4年間の大学院で学んだ事を如何に活かすか…が大切です。本学の学位の目標は、質の高い研究成果を上げ英文論文を作成する事の他に、研究過程を通して様々な課題を発見し自己能力を開発し、研究を自分で開始してさらに後進の研究を指導出来る出発点に立つことができることとあります。Key Wordは「自己能力の開発」であり、自己の遺伝子を発現させてどのように活かすかが重要です。基礎的研究での考え方や処理の仕方などは臨床研究でも大いに役立たせることができます。立派な医師になるためには、臨床に進む医師には一度は基礎的な研究経験を積む事、また、基礎医学に進む医師には一度は臨床の現場経験を積む事が大切である…と言われてきました。

外科の大きな魅力の一つは、外科治療という人体にとって負担となる事象を通じて人体の仕組みを知ることにあると考えます。大きなテーマであり様々なアプローチがあると思いますが、若い人が努力を惜しまず小さくとも確かな一歩を大切にオリジナルなルートを開拓して達成感を味わえることを期待しています。

「後生可畏」とは2代目武藤教授が大切にされた言葉です。小生としてはこの言葉と同時にGive me your Dreams, I will give you my experiences!というWillam Mayoの言葉を今年も大切にしたいと思います。



## 手術が上手いということ

消化器外科学分野（肝胆膵外科）教授

海野 倫明

SGTの学生さんに必ず尋ねる質問がある。「上手い手術というのはどういう手術だと思う?」と聞いてみると様々な答えが返ってくる。合併症が少ない手術と答える学生さんもいる。出血量が少ない手術、5年生存率が良い手術、手際が良く早く終わる手術、など学生さんによって様々である。学生には、「上手い手術というのは客観的なものではなく、外科医一人ひとりの考え方によって異なる主観的なものである」と教えている。

かつて全身麻酔が一般的でなかった時代では、腰椎麻酔が効いている2時間以内で胃切除が終わることが上手い手術の条件であったと聞く。出血量が少ない手術が良い手術と教育された者も多い。拡大郭清がもてはやされた時代では、広範なリンパ節郭清を伴う手術が上手い手術とされた時代もあった。その一方で、病院の評判などから短期的な合併症（リークなど）を作らないことが最重要、という考え方もある。もちろん手術時間が短く、出血量が少なく、合併症がなく、徹底的なリンパ節郭清が施され、5年生存率が良好である手術、が上手い手術ではあるが、このような手術が普遍的に行われるとは考えづらい。車にたとえると、最高速度は300キロ、燃費は軽自動車並、乗り心地は素晴らしく、運転は簡単、値段は100万円以下、という車を望むようなものである。



さて、21世紀となりほぼ10年が経過した現在ではどのような手術が上手い手術なのであろうか。私見ではあるが教室を主催する立場として以下のように考えている。「術前のプランニングを完璧に行い、その通りに遂行する手術が上

手い手術」、と考え、これを教室員に周知している。画像診断の急速な進歩により、手術前に動脈・門脈・静脈の走行がほぼ完全に把握でき、画像診断や細胞診などにより生物学的悪性度がある程度類推できることから、手術前にその患者・腫瘍に適した術式をプランニングし、どの脈管をどこで切離するか、どのリンパ節を郭清するのかを、手術前に綿密に想定し、実際にその通り行えた手術がいわゆる「上手い手術」として、推奨している。

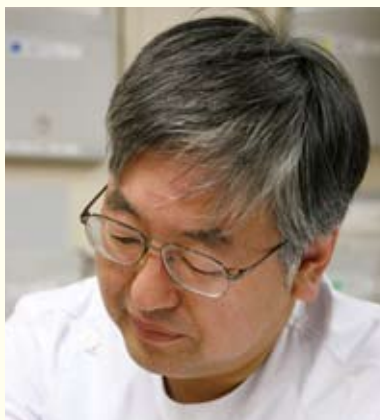
術前カンファランス（POC）も大きく様変わりした。全



ての症例はPowerPointプレゼンテーションで供覧され、重要な部分に関しては3D構築された画像や任意断面の画像により検討される。さらに術者は血管走行をスケッチした上で、どの血管をどの部位で切離するか、肝臓や膵臓などの実質臓器の切離予定線、リンパ節郭清の範囲等をイラストで明示しなければならない。症例によっては、手術時間と出血量が若干増えることを覚悟して拡大郭清を行うこともあれば、併存する合併症のため敢えて郭清を控えることもあるが、術者はその根拠を示して皆の前で宣言しなければならない。これにより手術のプランニングは「前向き研究」となり、結果論、つまり後出しジャンケンを防止することができるのである。

幸いなことに大学病院では一例一例の症例にかかる時間が十分にある。術者はPOCの準備のために徹夜せざるを得ないこともあるが、その代償として得られるものは極めて大きいと考え、この方針を貫いている。

最高の手術、最高の医療を行う、と言葉で言うのは簡単であるが、その最高であることは何か、これを突き詰めることが大事であることを最後に諸兄に伝えたい。



## 2009年を迎えて

医工学研究科消化管再建医工学分野 教授

### 福島 浩平

医工学研究科消化管再建医工学分野および医学系研究科分子病態外科学分野の近況についてご報告します。

この一年は、研究室の整備にむけた準備、大学院カリキュラムの構築、大学院入試の実施におわれましたが、少しずつ基礎研究、臨床研究の準備を開始しています。

春からは、消化管再建医工学分野に大学院生がもう1名入学し、生体調節外科学分野より鈴木秀幸先生が研究に加わります。

消化管再建医工学分野では、ナノテクを用いた人工消化管粘膜の開発を行います。このプロジェクトは、生体防御、粘膜炎症、消化管免疫、癌の浸潤、上皮細胞の分化などの様々な研究に新たなアッセイ系を提供し、IPS細胞との組み合わせから人工腸管の開発につなげるものです。

また、今まで行ってきたDrug delivery systemを用いた大腸全摘術後の適応促進に向けた新規治療の開発を目指します。分子病態外科学分野では、潰瘍性大腸炎術後の回腸嚢炎再発予防のための前向き臨床研究が東北労災病院と共同でスタートします。さらに、教室で作製した遺伝子改変マウスを用いた抗菌分子の研究がヤクルト中央研究所と共同で本格化します。また、炎症性腸疾患専門医育成プログラムなどについて少しずつ構築していきたいと考えています。

何事もすべて自力という、新設分野の厳しさを実感しています。しかし、新しいだけに失われつつある「夢を描けるような教室」作りを目指していきたいと思っています。



## 臨床と研究のトピックス

## TOPICS



## 胃腸外科での癌研究の取り組み

胃腸外科 講師 三浦 康

胃腸外科では消化管癌の新しい治療法と診断法の開発を目標として、

①大腸癌切除標本と動物モデルを用いた癌転移に関与する遺伝子群の研究

②消化管癌切除標本を用いた遺伝子発

現プロファイル・splicing variants研究

③消化管癌の抗癌剤感受性を規定する遺伝子群の研究などに取り組んでいます。

佐々木宏之先生が計238匹のマウスの盲腸へ22種類の大腸癌細胞株を同所移植し(図1)、リンパ節転移・肝転移・肺転移

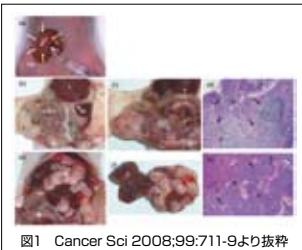


図1 Cancer Sci 2008;99:711-9より抜粋

などの起こる頻度とマイクロアレイという新しい手法による遺伝子発現を比較することにより、リンパ節転移その他に重要と考えられる遺伝子群を同定、外科標本でも証明しました(Cancer Sci 2008; 99:711-9)。

この中には *RNF125*、*CRP1* 遺伝子など特に注目される遺伝子が含まれ、山村先生の研究へとつながっています。

NIHに留学中の大沼忍先生は、共同研究者Dr. Christopher Lee (UCLA) やNCBIの生命科学情報データベースを駆使することで、癌特異的な遺伝子発現が予測されるsplicing variantsを、がん細胞株・胃癌切除標本などで確認し(図2)、*CDCA1*

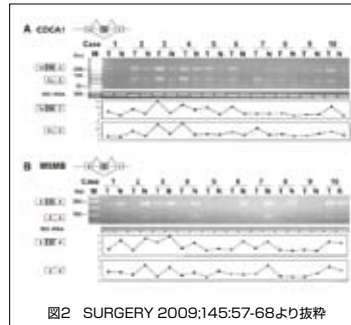


図2 SURGERY 2009;145:57-68より抜粋

遺伝子などでそれを証明してSURGERYに発表しました(SURGERY 2009; 145:57-68)。金子先生がこの仕事を引き継いでいます。

唐澤先生は大腸癌切除標本と癌細胞株を用いて、5-FUの感受性とマイクロアレイの結果

を対比することから、これまで報告されていなかった新しい感受性規定遺伝子を見つけ、特にアポトーシスに関与することが知られる *cIAP2* 遺伝子の機能解析を行いました(図3、Cancer Sci 2009; in press)。

いずれも消化器外科の臨床の現場を意識した研究であり、如何に外科標本を活用するかを考えています。外科の臨床と研究に興味を持って大学院の研究テーマに取り組んでくれる、若い力の結集を期待しています。

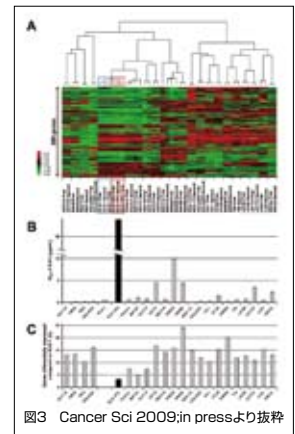


図3 Cancer Sci 2009;in pressより抜粋



## 膵癌診療のトピックスを中心に

肝胆膵外科 院内講師 元井 冬彦

2006年の病棟移転に伴う診療制限をきっかけに始めた膵癌術前化学療法は2年間で約40例に達し、学会でのシンポ・パネルで取り上げられ、その成果を報告してまいりました。

長期予後については結論が出ていませんが、進行癌(Stage IV)では延命効果も期待できそうです。更なる有効な治療を求め、昨年末より、ジェムシタビン+TS1併用による膵癌術前化学療法としてのgemcitabine+TS1療法(NAC-GS)の第2相臨床試験の登録を開始しました(UMIN000001504)。他施設共同で進めて参りますので、ご協力宜しくお願いいたします。

手術手技に関しては、血管合併切除を積極的に行って切除率を高めるとともに、後腹膜en bloc郭清によるR0(癌遺残のない)手術を行うことで、進行膵癌に対して有意にR0率を向上させることができ、ビデオシンポなどでも取り上げられております。単施設・単一術者による膵空腸吻合における膵管ステント

膵液瘻予防効果の検証の無作為比較試験(UMIN000000952)も順調に登録を重ねており、1年間で約40例が集積されました。本年末には、結果をまとめ新たなエビデンスとして、報告できそうです。

周術期管理は、膵頭切除・体尾部切除ともにほとんどの膵切除症例をクリニカルパスで管理し、安全性・均質性を担保しております。教育的側面や手術関連臨床研究の推進においても非常に有用なツールと考えています。

非切除・再発例に対しては、複数の他施設共同無作為比較試験(GEST・SOX)に参加するとともに、当科独自に3次・4次化学療法(タキサン・mFOLFOX)を検討しており、一定の延命効果も既に確認しています。

また、癌ペプチドを用いた免疫療法の臨床試験も開始しております。未だ難治癌の代表である膵癌ですが、基礎研究・トランスレーショナルリサーチ・臨床研究から突破口を見出し、少しでも一歩ずつ着実に治療成績向上を目指しています。

## 多施設共同臨床試験

### 胃腸外科 —胃腸外科で行なわれているRCT—

胃腸外科で現在参加している、または参加予定の全国多施設RCTについてご説明申し上げます。

#### ①胃全摘手術に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験

開腹で胃全摘+D2郭清までを行ない、癌の腹腔内遺残がない症例が対象。ユナシンSの投与期間を術後24時間までと72時間までの2群に割り付け、SSIと遠隔感染症の発症率を検討

#### ②大腸癌に対する術後感染予防薬の投与期間に関する比較試験

①と基本的には同じプロトコルだが、使用抗生物質がセフメタゾンになる

#### ③初回TS-1療法に治療抵抗性を示した進行・再発胃癌に対する二次化学療法

TS-1単独療法、または、CPT-11併用を除くTS-1+ $\alpha$ 併用療法に対する治療抵抗性を示した治癒切除不能進行・再発胃癌症例を対象とし、TS-1+CPT-11併用群とCPT-11単独群に割り付け、治療後6週間後のPD率がprimary end-point。第II相試験として行ない、両群共に最低限の有効性があることを確認出来たら、TS-1+CPT-11併用群の優越性を証明する第III相試験として行なうことを検討中

#### ④大腸癌術後の消化管機能異常に対する大建中湯の臨床的効果

術前の臨床病期がI～IIIbの結腸癌症例を対象とし、無作為に大建中湯群または偽薬群に割り付ける。術後2-8日目に投薬を行ない、術後最初の排便までの時間、1日あたりの排便回数、便性状、を検討し、QOLスコアをGSRs、FACT-Cで評価する。

### 肝胆膵外科 —肝胆膵外科臨床研究について—

#### 多施設共同研究

#### ①U-001 (MiyagiHBPCOG001, UMIN000000996) : 大腸癌肝切除術後の補助化学療法としてのmFOLFOX6の安全性および無再発生存期間 (宮城肝胆膵癌化学療法研究会主導、多施設共同第II相臨床試験)

大腸癌肝転移の術後にmFOLFOX6を計12コース施行する。主要アウトカム評価項目は無再発生存期間、副次アウトカム評価項目は安全性、全生存期間。目標症例数50例で現在も症例集積中。

#### ②U-022 (MiyagiHBPCOG004, UMIN000001568) : 同時性肝転移を有する進行結腸・直腸癌に対する肝切除術前mFOLFOX6+ペバシスマブ療法の有効性と安全性の検討: BeFORE study (宮城肝胆膵癌化学療法研究会主導、多施設共同第II相臨床試験)

同時性肝転移(切除が考慮されうる10個以下の肝転移)に対して原発巣切除に引き続きペバシスマブ+mFOLFOX6を術前投与。その後肝切除を施行する。主要アウトカム評価項目は奏効率、副次アウトカム評価項目は安全性、無再発生存期間、全生存期間、切除率など。目標症例数は45例で現在も症例集積中。

#### ③胆管癌術後補助化学療法 (BCAT) (多施設共同第II相臨床試験)

胆管癌治療切除術後に塩酸ゲムシタピンによる補助化学療法の施行の有無をランダム化割り付けする。名古屋大学主導による臨床研究に参画。現在も症例集積中。

#### ④肝癌切除術後の抗生剤投与に関するランダム化比較試験 (多施設共同第II相臨床試験)

肝癌切除術後に、抗生剤の投与を術当日のみと第2病日までの2群にランダムに割り付け、術後感染症発生の有無を検討する。日本外科感染症学会主導。現在も症例集積中。

#### 大学で施行中のもの

#### ①U-007 (UMIN000000952) 脾空腸吻合における脾管ステント瘻予防効果の検証 (第II相ランダム化比較試験)

脾空腸吻合に対して脾管空腸吻合を施行し、脾管チューブを留置する群としない群にランダム化割り付けを行い、主要アウトカム評価項目として瘻液瘻の発生率、重篤度を、副次アウトカム評価項目として術後合併症発症率、術後在院気管、術後在院死亡率を検討する。目標症例数は60例で現在も症例集積中。

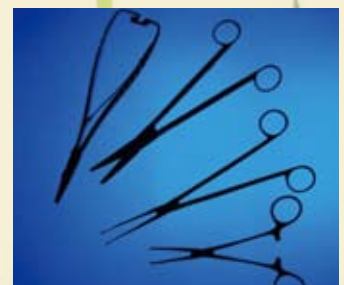
#### ②U-004 (UMIN000000992) 胆管癌患者術前化学放射線療法: 第I相試験

胆管癌患者に対する術前放射線化学療法の塩酸ゲムシタピンの最大耐容量(MTD)および至適容量(RD)を決定する。症例集積終了し現在論文作成中。

#### ③U-025 (UMIN登録申請中) 進行胆管癌に対する術前化学放射線療法の有効性と安全性の検討: 第II相試験

胆管癌患者に対する術前放射線化学療法を施行し、主要アウトカム評価項目として病理学的根治度を、副次アウトカム評価項目として安全性、組織学的効果、無再発生存期間、全生存期間を検討する。目標症例数は40例で現在も症例集積中である。

その他にも多くの臨床研究を実施中である。







## 診断のポイント・レッスン 「FDG-PET検査の特徴と限界」

肝胆膵外科 院内講師  
山本 久仁治

FDG-PET検査は、糖代謝薬剤であるFDGを利用した糖代謝画像である。悪性腫瘍においてしばしば糖代謝が亢進していることを応用して悪性腫瘍の検出に利用されているが、消化器系悪性腫瘍においてもその有効性は高く評価されている。しかしながら擬陽性、擬陰性も少なくなく、その特徴と限界を十分に熟知していることが肝要である。初めにFDG-PETの一般的な留意点を示し、最後に胆道癌（肝外胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢癌）におけるPET診断の特徴を当教室のデータをもとに述べる。

### FDG-PET診断における一般的な留意点

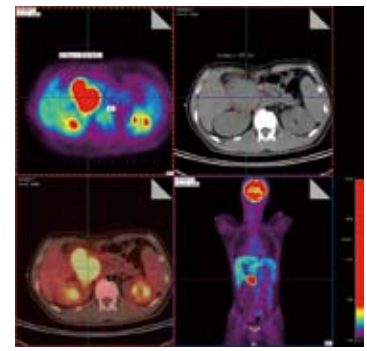
- ①PETの空間分解能は5mm程度であり、安全域を考慮して検出可能な腫瘍径は10~15mmと云われていることから、微小な病巣の検出にはMD-CT、MRI等を併用すべきである。
- ②全身検索が容易であることから、転移病巣の検出に有用であり、予想外の臓器に転移巣を見いだすこともしばしば経験する。
- ③生理的に集積しやすい臓器（脳、心筋、消化管、腎、膀胱等）を把握しておくとともに、炎症細胞にも高集積を示すため、擬陽性の存在を常に意識することが大切である。炎症の影響を受けやすいということは、主病巣近傍のリンパ節転移の診断を困難にさせている原因の一つでもある。
- ④高血糖状態では筋肉等のバックグラウンドが上昇し、腫瘍への集積が低下し、擬陰性の原因となる。またインスリンの使用は大部分のFDGが筋肉に取り込まれてしまい逆効果となることに注意すべきである。
- ⑤定量的な画像診断であることから、化学療法や放射線療法等の治療効果の評価や悪性度診断などが可能な場合がある。

- ⑥脱リン酸化酵素G-6-Paseを有する細胞では、ヘキソキナーゼで集積したFDG-6-PO<sub>4</sub>を脱リン酸化して、集積を減少させてしまう。したがって分化度が高い肝細胞癌などの陽性率は50%に満たない。

### 胆道癌におけるPET診断の意義

- ①リンパ節転移の診断能は、特異度はほぼ100%と高値であったが、感度は30%弱と極めて低かった。従ってリンパ節へのFDG集積が低くても擬陰性の可能性が高いことに留意すべきである。
- ②一般的に病巣へのFDG集積が高いほど癌の悪性度も高いと云われているが、一方で線維成分の多い癌腫ではFDG集積が低いとする報告もある。胆道癌の場合では局所浸潤能の高い症例（INF高度、pn陽性）において、FDG集積が有意に低値であった。この傾向は肝外胆管癌のみで解析しても同様であり、FDG集積が低い症例こそ悪性度が高い可能性があり、術式選定には十分に注意を払うべきである。

FDG-PETは糖代謝・機能画像であるという他の画像診断にない大きな特徴を有している。まだ発展途上の診断法といえるが、空間分解能の向上やFDG以外の新たなトレーサーの開発など、今後の技術革新にかける期待は大きい。



## 丙辰会新年会

肝胆脾外科 講師 片寄 友

平成21年1月13日（火）、江陽グランドホテルにて丙辰会新年会が行われました。天候が不順な火曜日にも係わらず100名近い先生方にお集まり頂き、例年通り鏡開きを行いました。

その後、森川社中による津軽三味線と民謡が披露され、正月にふさわしく華やかなアトラクションでした。幹事の中村雅志先生、土屋誉先生お疲れ様でした。



## 内地留学だより

胃腸外科 渡辺 和宏  
(平成14年入局)

平成18年4月から千葉県柏市にある国立がんセンター東病院で大腸骨盤外科を中心に外科研修をさせていただいております。大腸骨盤外科の特徴は、大腸外科と泌尿器科との合同チームであることです。泌尿器癌を通じ骨盤臓器の解剖・機能を違った角度から認識でき、また、直腸癌の前立腺浸潤症例などではそれぞれの専門性を生かした合理的な手術が可能です。

また、肛門温存手術や腹腔鏡手術も、適応を十分考慮したうえで積極的に行われています。国立がんセンター自体

は、平成22年度から独立行政法人化し、国立がん研究センターと名称が変わる予定です。より良い外科医になるようレジデントの仲間と切磋琢磨する毎日のなかで、仙北組合総合病院での初期研修、第一外科での大学院生活が非常に大きな財産となっております。

与えていただいた期間に感謝しつつ、帰局してから東北地方の医療に少しでもお役に立てるようにと頑張っております。今後とも宜しくお願いたします。

平成21年3月卒業大学院生

### 博士論文一覧

菊川 利奈

「COPASにより分離された非内分泌細胞からのインスリン産生細胞誘導」



佐藤 龍一郎

「ステロイドサルファターゼとエストロゲンシグナルトランスフェラーゼは大腸癌腫瘍内エストロゲン濃度を制御し、また、予後規定因子となる」



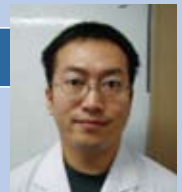
金子 直征

「胃癌、大腸癌に高発現しているCDCA1とKNTC2はsiRNAを用いた発現抑制によって増殖抑制とアポトーシスを引き起こす」



塚本 信和

「肺癌での分子標的治療に向けたS100A4を中心としたがん関連遺伝子の解析」



唐澤 秀明

「大腸癌細胞におけるcIAP2の発現抑制はアポトーシス経路を介し、5-FU感受性を亢進させる」



林 啓一

「結腸知覚神経による結腸運動・排便の制御機構 -侵害性受容器刺激剤capsaicin結腸内投与の結腸運動・排便誘発作用の検討-」



横山 智

「RAS oncogene familyに含まれる低分子GタンパクをコードするRAB27B遺伝子は肺癌における癌抑制遺伝子の候補である」



## 第3回 Young GI Surgeon's Club (YGI)のご報告

肝胆膵外科 助教 吉田 寛

YGIは消化器外科医を志す若手医師の会で、普段気になっている素朴な疑問などを他病院で研修している同年代の医師や若手先輩医師と語り合う場として、2006年より菅間記念病院のご協力を頂きつつ開催して参りました。

昨年の第3回YGIは、研修医17名を含め50名ものご参加を頂き那須高原で盛大に行われました。特別講演には筑波大学消化器外科准教授の佐々木亮孝先生をお招きし、「肝胆膵外科治療のCurrent topics」と題して最先端の画像診断や手術手技など、魅力あるご講演をお聞きすることができました。また、夜の部では若い先生方を中心に、日常の疑問、将来の夢や不安など、夜を徹しての熱いdiscussionで大いに盛り上がりました。

今年も、夏に那須高原での開催を予定しています。初期研修医・後期研修医の皆さん、同世代の外科医を志す者とざっくばらんに語り明かしてみませんか？

お問い合わせは

当科医局長：力山敏樹 (trikiyama@surg1.med.tohoku.ac.jp) まで。



### 医局ホームページ改定

<http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/>

肝胆膵外科 助教 乙供 茂

平成20年4月より医局ホームページ（HP）係を担当いたします乙供と申します。当科HPは、係が原稿などを集めつつ構成はHP作業者と相談し委託して運営しています。佐々木教授、海野教授の指示により、内容を一新し、より多くの方に見ていただき、かつ見やすい内容のHPへの改定を目指して昨年3月より作業を開始し、平成20年5月20日に公開いたしました (<http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/>)。

関連病院の先生方には、当科HPの存在を実習・見学に来た学生や研修医にも教えて頂き、外科に興味を持ってもらえる助けになれば、と考えております。また内容に関しては間違いの無いように注意しておりますが、何かお気づきの点などございましたらHP管理者メールアドレスまでご連絡いただければ幸いです (hp@surg1.med.tohoku.ac.jp)。より良いHPを目指して随時更新していく予定ですので、皆さんご協力をお願いいたします。

### 編集後記

第2号発行にあたり、日々の診療・学会抄録締め切りなどでお忙しい中ご協力いただいた先生方、ありがとうございました。

旧第1外科としての情報発信には「丙辰会報」や医局ホームページなどがありますが、より多くの方に見ていただける情報発信源として、「Surgeon's club」が意義あるものとなりますよう努力して参ります。関連病院の先生方におきましても、是非寄稿して下さいますようお願いいたします。ご連絡は医局HP係りメールアドレスまで (hp@surg1.med.tohoku.ac.jp)。(OS)

編集・発行

### 東北大学病院 肝胆膵外科・胃腸外科

医学系研究科 外科病態学講座 消化器外科学分野・生体調節外科学分野

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

肝胆膵外科・胃腸外科外来 / TEL:022-717-7740 病棟:東8階病棟 / 022-717-7626 東13階病棟 / 022-717-7591

医局 / TEL:022-717-7205 FAX:022-717-7209 ホームページアドレス / <http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/>