

- 最終講義 -

アカデミアと私

猶本 良夫

川崎医科大学総合医療センター 病院長

Yoshio NAOMOTO

Director of Kawasaki Medical School General Medical Center

(Accepted on November 11, 2018)

私の学生時代は、クラブ活動はしっかりしていましたが、勉強は最後の追込みで何とかやり過ごしたという印象です。医師になってからは罪ほろぼしの意味もあって、懸命に仕事し、それなりに学習してきました。その過程で、研究室に帰局する際、研究の意味、学位の意味があまりわからず、このまま臨床をしていたという気持ちが強かったことを記憶しています。

研究室に帰り4年近く研究をいたしました。当時研究に注目が集まってきたサイトカインの作用機作を研究するものでした。研究自体は大変面白く、学会等で最先端の研究成果、素晴らしい研究者、論文に触れ自分の成長に役立ったと実感しています。研究を終わるころには、数人の大学院生や研究生を充てていただき一緒に活動するようになっていました。現在までに37人の方たちの学位取得に関わることができました。研究をすることで得られたことは大変大きく、臨床に復帰してからも患者さんの病態、周術期管理などあらゆる分野で深く生体のメカニズムを理解することができるようになって自分気づくようになりました。研究の指導をしてくださった先生方、一緒に研究してきた人たちにもいつも感謝しています。

思い出深い研究は、一つは heparanase に関す

る研究でした。その研究のきっかけになった論文は、1983年カンファレンスで現在総合外科学に在る羽井佐実先生が紹介された Science に発表された heparanase 分子に関するものでした¹⁾。heparanase はがんの浸潤転移に関わる蛋白で、発見者の中島元夫博士から抗体や遺伝子をご供与いただき、大変充実した研究を行うことができました。我々が明らかにしたことは、① 食道がん、胃がん、乳がんなどにおいて、heparanase の発現は予後と関係している、② heparanase の発現は、血管新生と密接に関係している、③ 食道がんの分化度に heparanase の核内移行が関わっているということです。これまで英文で17編の heparanase に関する論文が publish でき²⁻¹⁸⁾、9名が学位を取得しました(図1)。最終的に、核内移行のメカニズムとその意義の解明に分子生物学的に迫りましたが、残念ながら結論には至りませんでした。その過程で感じた、ワクワクとした高揚感と充実感に満ちた毎日が思い出されます。

食道がんの診療を日々行っていました関係から、周術期管理の大切さ、患者さんのQOLの維持には強い関心を持っていました。食道がんの患者さんの多くが術後の体重減少、逆流性食道炎に悩まされます。胸部食道癌の手術的治療

別刷請求先

猶本 良夫

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学総合医療センター

電話：086 (225) 2111

ファックス：086 (232) 8343

Eメール：ynaomoto@med.kawasaki-m.ac.jp

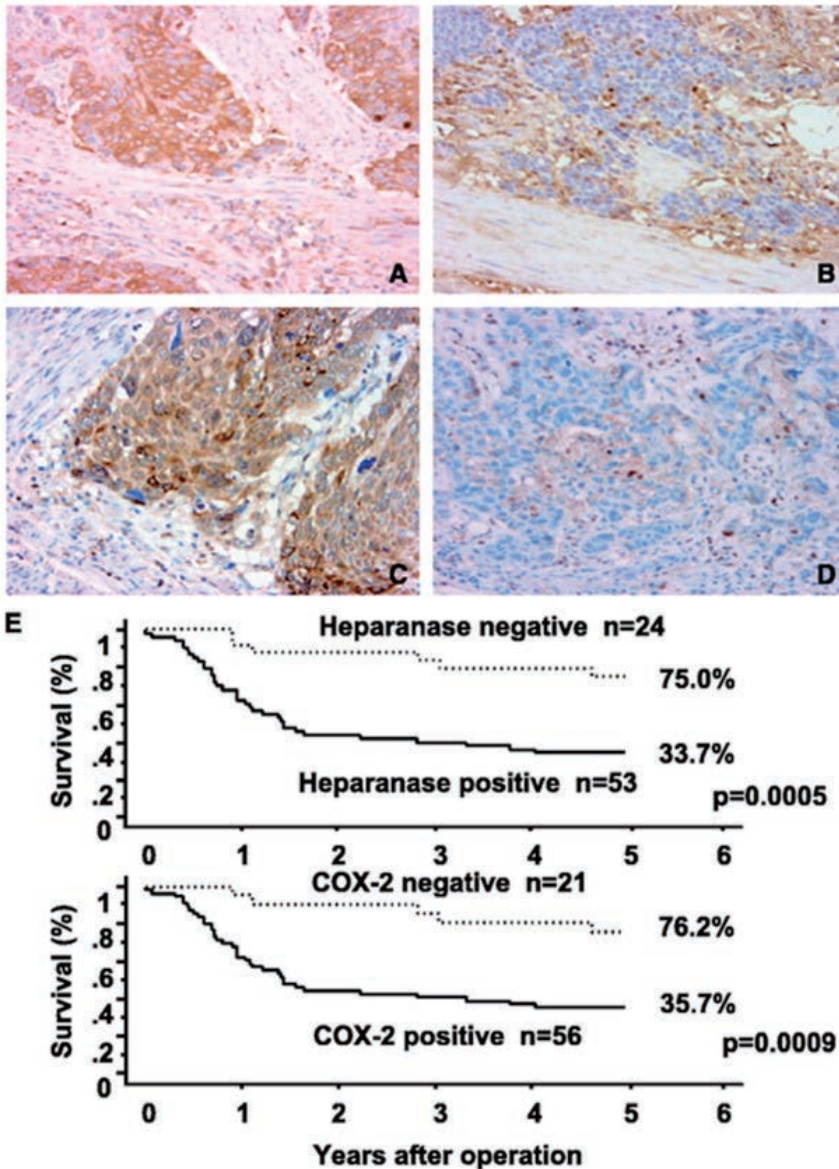


図1 食道癌における heparanase の発現様式と予後との関係 (文献6から転載・改変)。

においては、胸部食道切除、リンパ節郭清及び、胃を用いた再建術が標準的術式として広く行われています。一方、通常の胃を用いた再建の場合、迷走神経は全切除されており胃自体のぜん動は障害され、胃の消化機能、貯留能ともに著しく低下します。

迷走神経を温存し食道を切除する術式は、秋山らが1993年迷走神経温存、食道抜去食道再建

として報告しています¹⁹⁾。また、安藤らは迷走神経を切除し、胃を温存した状態といえる結腸間置術のQOLにおける有用性を prospective study として評価し、結腸再建群で摂取カロリーが多く、術後の体重回復が有利であることを報告しています²⁰⁾。我々の行っている術式²¹⁾は根治性という点からは適応が限られますが、迷走神経が温存できた場合はもちろん、たとえ胸腔

内で迷走神経のネットワークが複雑で食道神経叢が温存できなくても、胃の貯留能は温存できることから、栄養学的観点からは有利であると考えられました（図2～6）²¹⁾。

長期的な栄養評価はまだ終了していませんが、いずれも術後の透視にて良好な胃の蠕動運動と食物の排出を認めました。本術式は現時点において適応は限られており、施行するにあたり慎重な検討を要しますが、術後長期的なQOLを考えた場合に効果が期待できるのではないかと考えております。

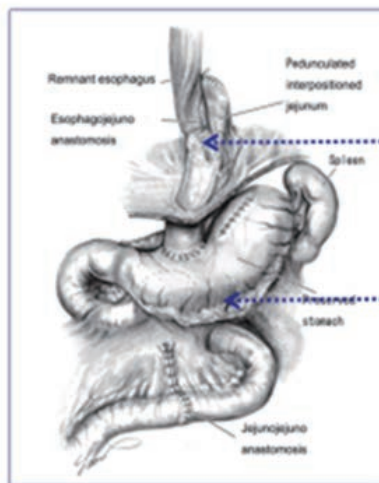
周術期に関するものでは、食道癌のように侵襲の大きい消化器癌の周術期において、術前および術後早期からの十分な栄養管理が重要です。特に周術期における経腸栄養は、経静脈栄養に比べて周術期合併症の発症率を低下させ、エンドトキシンや炎症性サイトカインの産生を抑制すると報告されています。食道癌周術期においては、小腸の消化吸収能力は正常に保たれており、術後免疫能の点からも中心静脈栄養より早期の経腸栄養を目指すことが望ましいと

考えられてきました。食道癌患者の周術期管理では、高血糖や重症感染症等の合併症に難渋することがあります。手術により生体侵襲が加わるといわれるストレスホルモンであるグルカゴン・成長ホルモン・コルチゾールおよびサイトカイン等の血中濃度が上昇し、インスリン抵抗性が増大することで高血糖が生じます。200-250 mg/dL以上の高血糖が持続することにより、浸透圧利尿や体液の不均衡状態が生じるだけでなく、感染防御能の低下、いわゆる易感染性が示唆されてきました。

パラチノースを糖質源とした調整流動食MHN-01（インスロー®）は経口摂取後の最大血糖値を抑えることから、糖尿病患者などの栄養管理に用いられています。我々は耐糖能異常をもつ食道癌患者の周術期栄養管理にMHN-01を導入しましたが、糖尿病合併食道癌の周術期管理にMHN-01を用いた症例で尿糖改善効果、インシュリン必要量の減少を認め、肺炎などの術後合併症を生じた例でも血糖、尿糖コントロールを行いながら、十分な栄養摂取を可能

Jejunal interposition reconstruction with a stomach preserving esophagectomy improves postoperative weight loss and reflux symptoms for esophageal cancer patients.

Yamada e et al. J Surg Res. 2012 Dec;178(2):700-7.



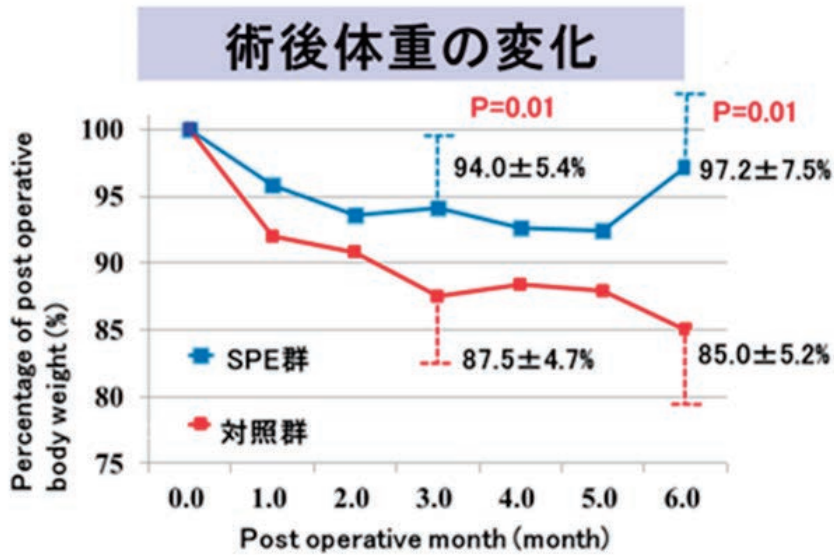
本術式の目指すもの

空腸間置による残食道への胃酸逆流予防

胃の生理的な消化機能の維持

- ・ 消化のための保持能
- ・ 蠕動による排出能

図2 食道癌に対する迷走神経および胃を温存し下部食道胃噴門部切除空腸間置再建術の目指すものと論文の紹介（文献21より引用・改変）



SPE群では術後体重がほぼ術前の状態まで回復した。

図3 食道癌に対する迷走神経および胃を温存し下部食道胃噴門部切除空腸間置再建術、施行後の術後体重の変化。

術後内視鏡所見

	SPE群 (n=8)	対照群 (n=12)	P
術後評価時期: 中央値(範囲)	7.5M (3-14)	11.5M (5-27)	
残渣	25.0%(2/8)	33.3%(4/12)	0.53
パレット上皮	0%(0/8)	50%(6/12)	<0.01
逆流性食道炎 (ロサンゼルス 分類)	100%(8/8)	33%(4/12)	0.05
A	0%(0/8)	17%(2/12)	
B	0%(0/8)	8%(1/12)	
C	0%(0/8)	25%(3/12)	
D	0%(0/8)	17%(2/12)	

図4 食道癌に対する迷走神経および胃を温存し下部食道胃噴門部切除空腸間置再建術、施行後の内視鏡所見。SPE: stomach preserving esophagectomy (胃機能温存食道切除術)。術後内視鏡所見では、胃機能温存術式群では逆流性食道炎が全く認められなかった。

質問票によるQOL評価

EORTC QLQ-OES18を基に

(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

Reflux Symptoms (吐気):

→食後に食べたものが上がってくる感じがしますか？

Regurgitation (嘔吐):

→実際に食後に嘔吐することがありますか？

Heart Burn (胸やけ):

→胸やけがよくしますか？

Dysphagia (嚥下困難):

→物を飲み込む時に、飲み込みにくさがありますか？

Odynophagia (嚥下痛):

→物を飲み込む時に、のどに痛みがありますか？

Cough (咳):

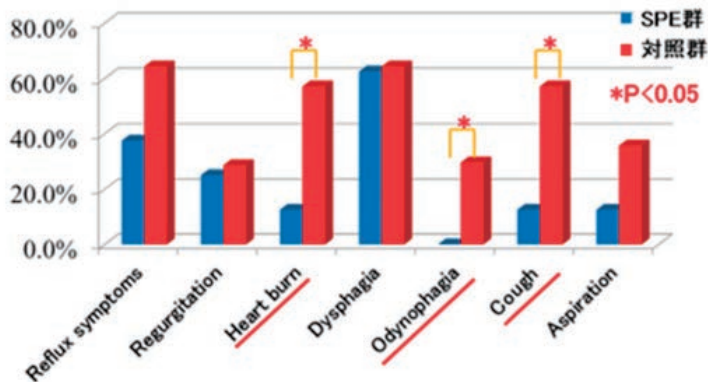
→手術前と比較して、普段よくせき込むことがありますか？

Aspiration (誤嚥):

→特に食後にむせたりすることがありますか？

図5 胃機能温存食道切除術の質問による QOL の評価に用いた質問票の内容。

問診による術後逆流症状評価



胸やけ、嚥下痛、咳症状の頻度がSPE群では有意に減少していた。

図6 胃機能温存食道切除術の QOL の評価に用いた質問票の結果。SPE (胃機能温存食道切除術) 群では、症状の頻度が低かった。

とすることができました²²⁾。また、MHN-01持続経管投与による有害事象は認めませんでした²²⁾。

MHN-01を用いた食道癌周術期血糖管理の安全性を示すため、我々は、ランダム化クロスオーバー試験を行いました²³⁾。対象は本試験の参加に同意が得られた胸部食道癌に対する食道切除再建術後患者で、術中空腸内に経腸栄養チューブを留置し、術後通常の経腸栄養剤（SF: Standard formula）投与。Harris・Benedictの式で100%の栄養量にて血糖が160 mg/dLを超えた8例を登録しました。無作為にMHN-01先行群と通常の経腸栄養剤（SF）先行群にわけます。MHN-01先行群にはまず16時間MHN-01持続投与を行った後、8時間のウォッシュアウト時間をおき、続いて16時間通常の経腸栄養剤（SF）の持続投与を行いました。一方SF先行群にはまず16時間SFの持続投与を行い、ウォッシュアウト後、16時間MHN-01投与を行いました。持続血糖測定器として人工臓器STG-22（日機装）を用い、Closed-loop式の静脈血持続血糖値測定を行いました。MHN-01投与中の平均血糖値は164 mg/dLであり、SF投与中の平均血糖値178 mg/dLに比べ有意に（ $P=0.001$ ）低値でした。最高血糖値もMHN-01（PF）投与中

181mg/dLとSBF投与中206 mg/dLに比べ有意に低値でした²³⁾。血中インスリン、c-peptide濃度に有意差は認められませんでした。MHN-01は、食道癌術後患者の経腸栄養において、通常の流動食と比較して投与中の血糖上昇を約10%有意に軽減させました。MHN-01を用いた食道癌周術期管理について、無作為クロスオーバー試験の結果、安全な周術期血糖管理に有用であることが判明いたしました。また、投与された栄養素は取り込まれ、プレアルブミンの数値に对照群との間で有意差がないこともわかりました。これらから、本法の有用性が明らかとなりました²³⁾（図7～10）。

最後になりましたが、2010年春よりお世話になり短い間でしたが、総合外科教授として充実した8年間を過ごさせていただきました。当初、7人でスタートした総合外科学教室は徐々に発展し、現在、消化管外科、肝胆膵外科、心臓外科、血管外科、呼吸器外科、乳腺・甲状腺外科など全ての分野を担当し20数名のスタッフが常時教育・臨床・研究に励んでおります。この間、スタッフの皆さんが抜群のチームワークを発揮して、病院の重要な役割を果たしてきました。特に、初代理事長の川崎祐宣先生が80年前に設立されて以来脈々と川崎病院に受け継がれてきた

糖質源

パラチノース
ショ糖と同組成の二糖類
食後高血糖抑制効果

ミルクリン脂質

脂質代謝改善効果
ホスファチジルエタノールアミン、
ホスファチジルコリン、
スフィンゴミエリンを含む
乳独自の組成

エネルギーバランス

糖質 50% タンパク質 20% 脂質 30%

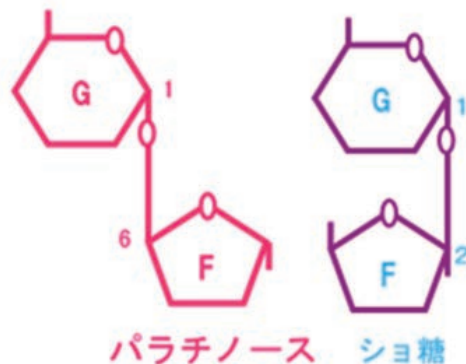


図7 パラチノースの化学式。

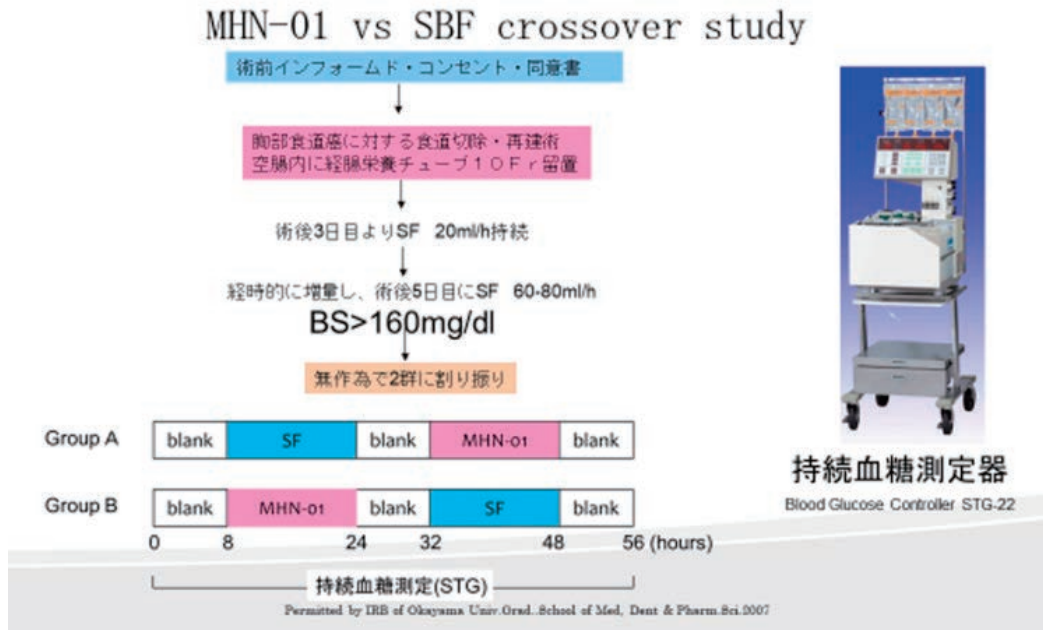


図8 動血糖測定器とクロスオーバーデザイン。

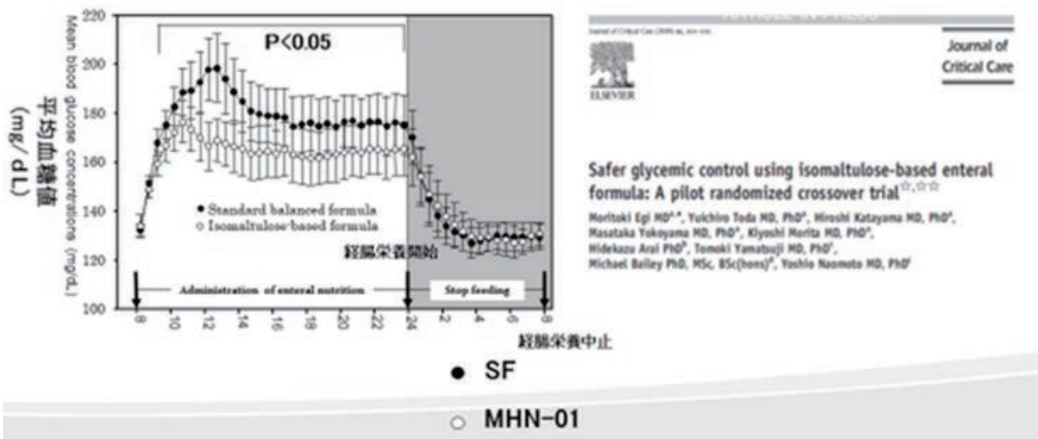


図9 食道癌周術期における MHN-01（インスロー）の高血糖抑制効果。MHN-01投与中の平均血糖値および最高血糖値は通常栄養投与中に比べ有意に低値を示した（文献23から転載・改変）。

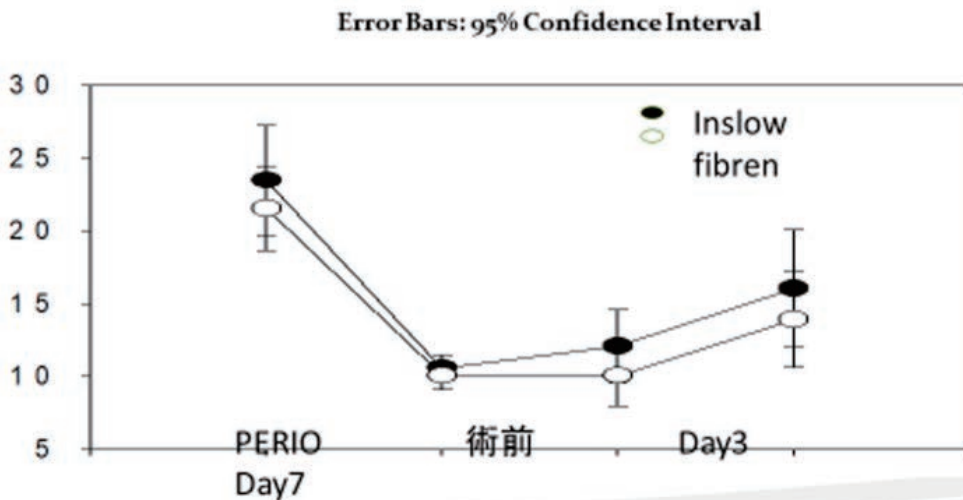


図10 プレアルブミン値は対照群との間に有意差がなかった (文献23から転載・改変)。

伝統の中で、垣根のない組織，真っすぐな心を持つ職員の方たちに恵まれて、本当に充実した日々を過ごすことができました。毎日，毎日がかかりのストレスの中で常に気を抜けない状況でしたが，今振り返って思うことは，医師として悔いはないといえるほど充実した日々であったということです。患者さんたちは，リスクをかけて手術に臨んでくれています。その想いに応える集中力とその継続を課された日々は，少し距離を置ける今の日常からは少しの懐かしさと大きな充実感とともに思い出されます。一人ひとりのスタッフの皆さんと，ご支援くださいました皆様に深く感謝しております。今後とも，総合外科学教室，総合医療センターにご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。ありがとうございました。

引用文献

- 1) Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante D, Di Ferrante N, Nicolson GL. Heparan sulfate degradation: relation to tumor invasive and metastatic properties of mouse B16 melanoma sublines. *Science* 220: 611-613, 1983
- 2) Uno F, Fujiwara T, Takata Y, Ohtani S, Katsuda K, Takaoka M, Ohkawa T, Naomoto Y, Nakajima M, Tanaka N: Antisense-mediated suppression of human heparanase gene expression inhibits pleural dissemination of human cancer cells. *Cancer Res* 61: 7855-7860, 2001
- 3) Takaoka M, Naomoto Y, Ohkawa T, *et al.*: Heparanase expression correlates with invasion and poor prognosis in gastric cancers. *Lab Invest* 83: 613-622, 2003
- 4) Ohkawa T, Naomoto Y, Takaoka M, *et al.*: Localization of heparanase in esophageal cancer cells: respective roles in prognosis and differentiation. *Lab Invest* 84: 1289-1304, 2004
- 5) Nagatsuka H, Siar CH, Tsujigiwa H, Naomoto Y, Han PP, Gunduz M, Sugahara T, Sasaki A, Nakajima M: Heparanase and cyclooxygenase-2 gene and protein expressions during progression of oral epithelial dysplasia to carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 16: 354-361, 2012. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2012.02.004
- 6) Okawa T, Naomoto Y, Nobuhisa T, *et al.*: Heparanase is involved in angiogenesis in esophageal cancer through induction of cyclooxygenase-2. *Clin Cancer Res* 11: 7995-8005, 2005
- 7) Naomoto Y, Takaoka M, Okawa T, Nobuhisa T, Gunduz M, Tanaka N: The role of heparanase in gastrointestinal cancer (Review). *Oncol Rep* 14: 3-8, 2005
- 8) Nagatsuka H, Han PP, Tsujigiwa H, Siar CH, Gunduz M, Sugahara T, Sasaki A, Nakajima M, Naomoto Y,

- Nagai N: Heparanase gene and protein expression in ameloblastoma: possible role in local invasion of tumor cells. *Oral Oncol* 41: 542-548, 2005
- 9) Nobuhisa T, Naomoto Y, Takaoka M, *et al.*: Emergence of nuclear heparanase induces differentiation of human mammary cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 331: 175-180, 2005
 - 10) Nobuhisa T, Naomoto Y, Ohkawa T, *et al.*: Heparanase expression correlates with malignant potential in human colon cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131: 229-237, 2005
 - 11) Kobayashi M, Naomoto Y, Nobuhisa T, *et al.*: Heparanase regulates esophageal keratinocyte differentiation through nuclear translocation and heparan sulfate cleavage. *Differentiation* 74: 235-243, 2006
 - 12) Imada T, Matsuoka J, Nobuhisa T, *et al.*: COX-2 induction by heparanase in the progression of breast cancer. *Int J Mol Med* 17: 221-228, 2006
 - 13) Ohtawa Y, Naomoto Y, Shirakawa Y, *et al.*: The close relationship between heparanase and cyclooxygenase-2 expressions in signet-ring cell carcinoma of the stomach *Hum Pathol* 37: 1145-1152, 2006
 - 14) Katase N, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Gunduz M, Tamamura R, Pwint HP, Rivera RS, Nakajima M, Naomoto Y, Nagai N. Analysis of the neoplastic nature and biological potential of sporadic and nevoid basal cell carcinoma syndrome-associated keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med.* 36: 550-554, 2007
 - 15) Nobuhisa T, Naomoto Y, Okawa T, *et al.*: Translocation of heparanase into nucleus results in cell differentiation. *Cancer Sci* 98: 535-540, 2007
 - 16) Naomoto Y, Gunduz M, Takaoka M, *et al.*: Heparanase promotes angiogenesis through Cox-2 and HIF1alpha. *Med Hypotheses* 68: 162-165, 2007
 - 17) Rivera RS, Nagatsuka H, Siar CH, *et al.*: Heparanase and vascular endothelial growth factor expression in the progression of oral mucosal melanoma. *Oncol Rep* 2008; 19: 657-661, 2008
 - 18) Sonoda R, Naomoto Y, Shirakawa Y, *et al.*: Preferential up-regulation of heparanase and cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of Barrett's oesophagus and intestinal-type gastric carcinoma. *Histopathology*. 57: 90-100, 2010 doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03594.x.
 - 19) 秋山 洋, 鶴丸昌彦, 小野由雅, 宇田川晴司, 梶山美明. 迷走神経温存・食道抜去による食道再建術. *日気食会報* 44: 96-98, 1993
 - 20) Ando N, Shinozawa Y, Ikehata Y. Postoperative nutritional status in patients with esophageal carcinoma. In., *Disease of the esophagus*. Vol 1. Malignant diseases (Ferguson MK, Little AG, Skinner DB, eds). Mount Kisco, NY: Furuta Publishing Company Inc. 1990, pp. 261-269
 - 21) Yamada E, Shirakawa Y, Yamatsuji T, *et al.*: Jejunal interposition reconstruction with a stomach preserving esophagectomy improves postoperative weight loss and reflux symptoms for esophageal cancer patients. *J Surg Res* 178: 700-707, 2012 doi: 10.1016/j.jss.2012.07.057.
 - 22) Egi M, Toda Y, Katayama H, Yokoyama M, Morita K, Arai H, Yamatsuji T, Bailey M, Naomoto Y. Safer glycemic control using isomaltulose-based enteral formula: a pilot randomized crossover trial. *J Crit Care* 25: 90-96, 2010
 - 23) Fujiwara T, Naomoto Y, Motoki T, *et al.*: Effects of a novel palatinose based enteral formula (MHN-01) carbohydrate-adjusted fluid diet in improving the metabolism of carbohydrates and lipids in patients with esophageal cancer complicated by diabetes mellitus. *J Surg Res* 138: 231-240, 2007

