

2004.05.30

# 若い外科医が 輝き続けるために

島田光生

*Raging whirlpools in Naruto*

# 外科医のIdentity

医療を取り巻く環境の悪化(3K)

真の医師としての技量・技術、心が問われる時代



外科医になれることにこそ  
誇りと自信とやりがいを持つ時代

## ➤ Surgical Scientistたれ！

単なる技術屋でなくエビデンス(有効性)を蓄積する

## ➤ 技術の切磋琢磨を怠るな！

オープンシステムなどの活用

## ➤ 大いなる情熱を持って！

「臨床にはその目で探せば、研究テーマも新しい発見もある。多忙に流されて大切なものを見失ってはならない。情熱なくして、道は開けない！」 2004年日本外科学会会長講演

# Surgical Scientist

## ～研究のコンセプト～

### 1. “Bedside to Bench”

#### 臨床の疑問 → 基礎的研究

なぜ肝内転移再発が多いのか？ → 臓器親和性遺伝子研究

なぜ過小グラフトが悪いのか？ → 過小グラフト克服研究

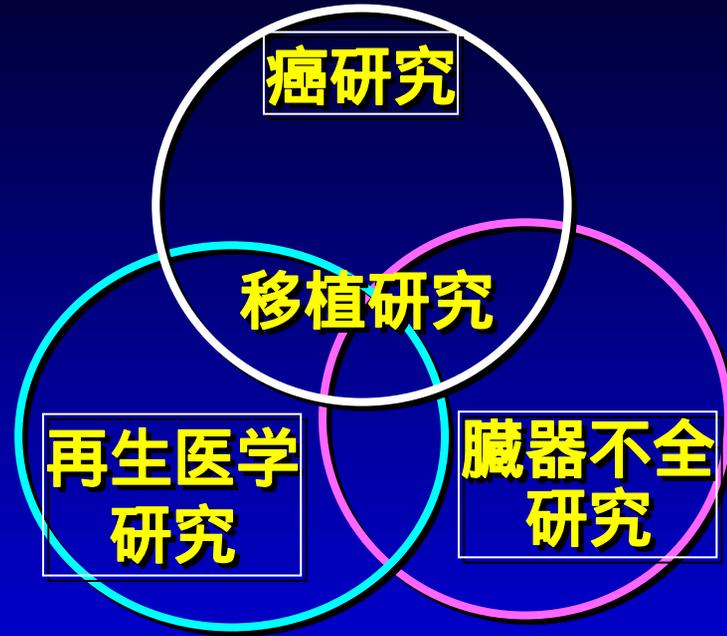
なぜ急性肝不全が治らないのか？ → 人工肝臓の研究

### 2. 論文 → 新しいアイデアの創造 (特許の取得)

# 研究の特色

## Key words

1. 拡大切除・機能喪失  
から低侵襲・再生外科へ
2. Collaboration  
学際的、産学(医工学)連携



## 癌研究

- ・発癌(農学部)
- ・進展/転移(病理学、生化学)
- ・診断/治療(阪大、産学連携)

## 再生医学 移植研究

- ・人工肝臓(工学部)  
(産学連携)
- ・臓器保存装置(産学連携)
- ・虚血再灌流傷害(産学連携)

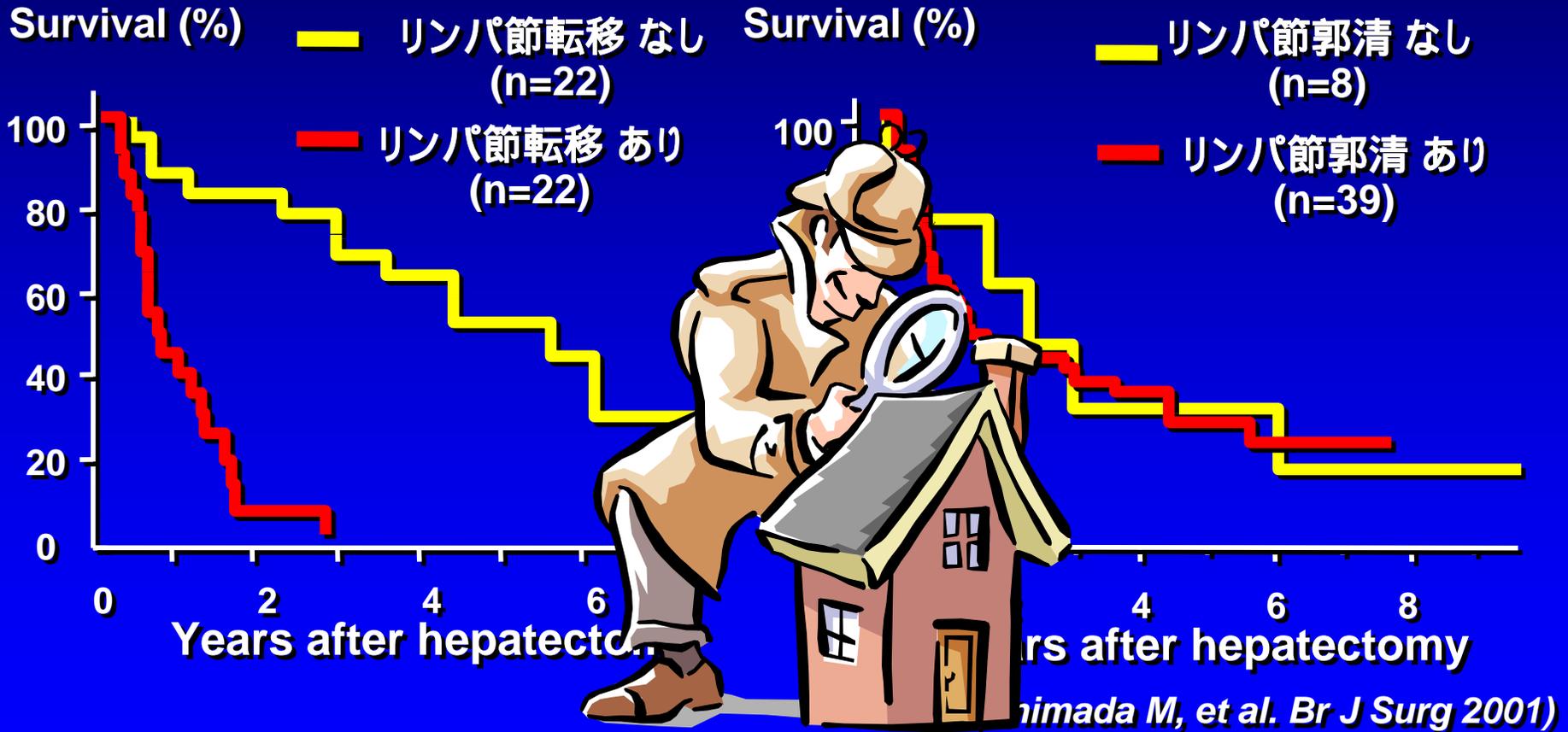
## 臓器不全研究

- ・侵襲の制御
- ・低侵襲手術開発  
(東大、阪大工学部)  
(産学連携)

# 肝内胆管癌

## リンパ節転移の影響

## リンパ節郭清の意義



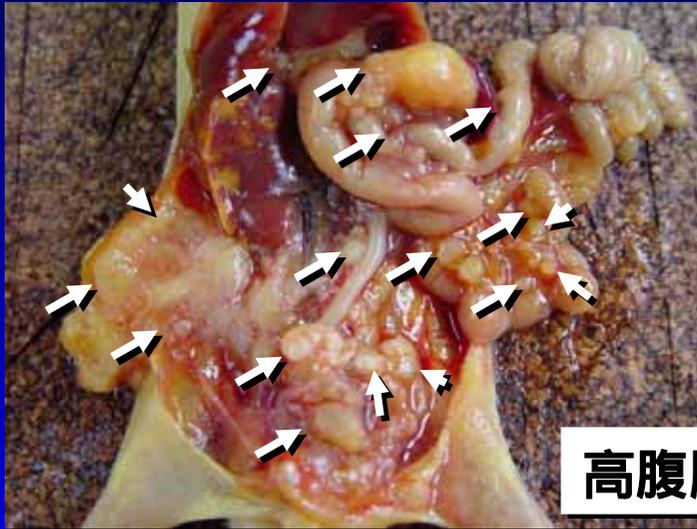
早期からリンパ節転移し予後不良である

→ なぜか?

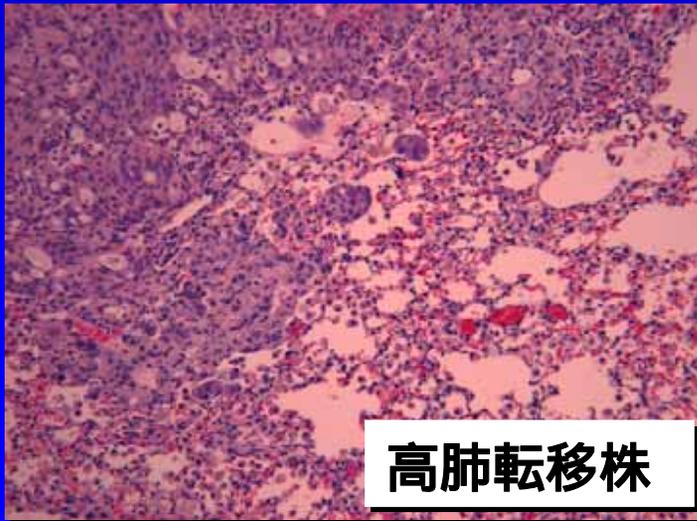
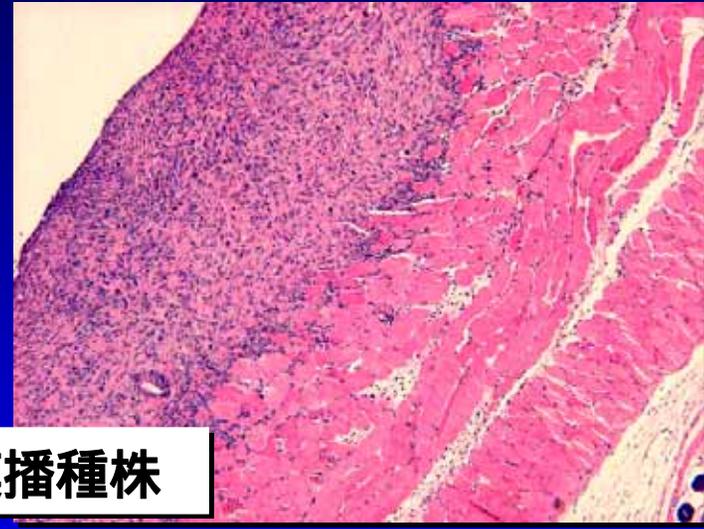
# 胆管細胞癌の転移規定遺伝子

ヌードマウスでの高転移モデル(細胞株)を作成

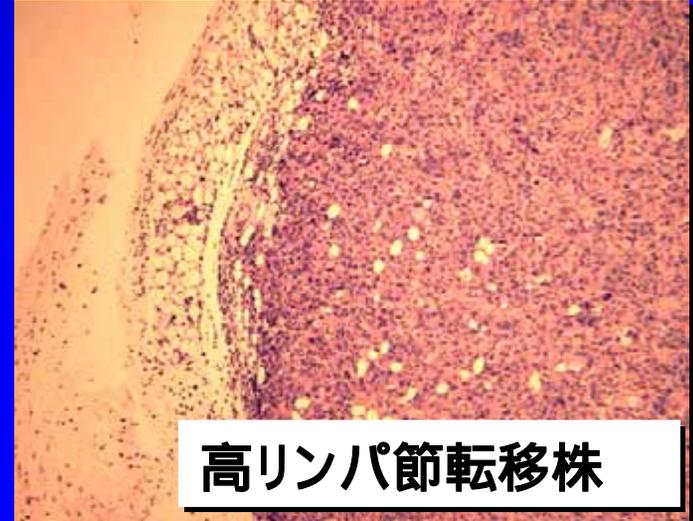
細胞: ヒト胆管細胞癌株(HUCCT-1)



高腹膜播種株



高肺転移株



高リンパ節転移株

# 胆管細胞癌の転移規定遺伝子

cDNAマイクロアレイ (12,000 genes)

高腹膜播種転移株で発現亢進(>5.0倍)

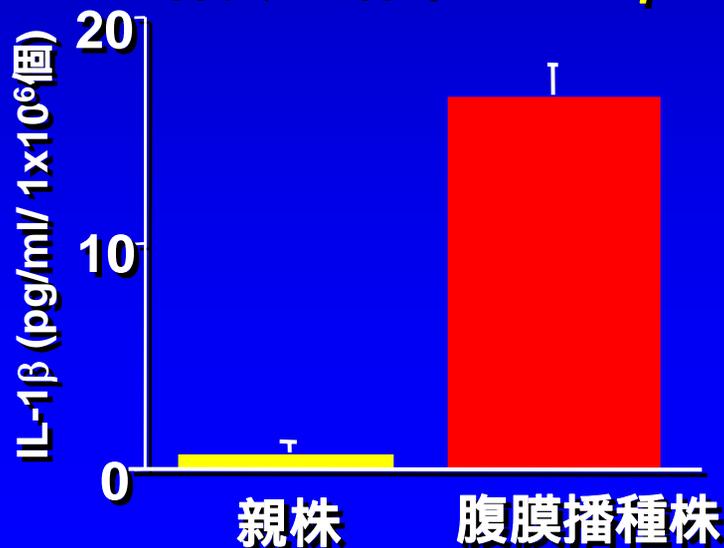
	total 83 genes
matrix metalloproteinase 1 (MMP1)	53.55
matrix metalloproteinase 3 (MMP3)	42.50
<u>interleukin 1, beta (IL-1<math>\beta</math>)</u>	<u>20.02</u>
interleukin 8	11.66

発現亢進

RT-PCR

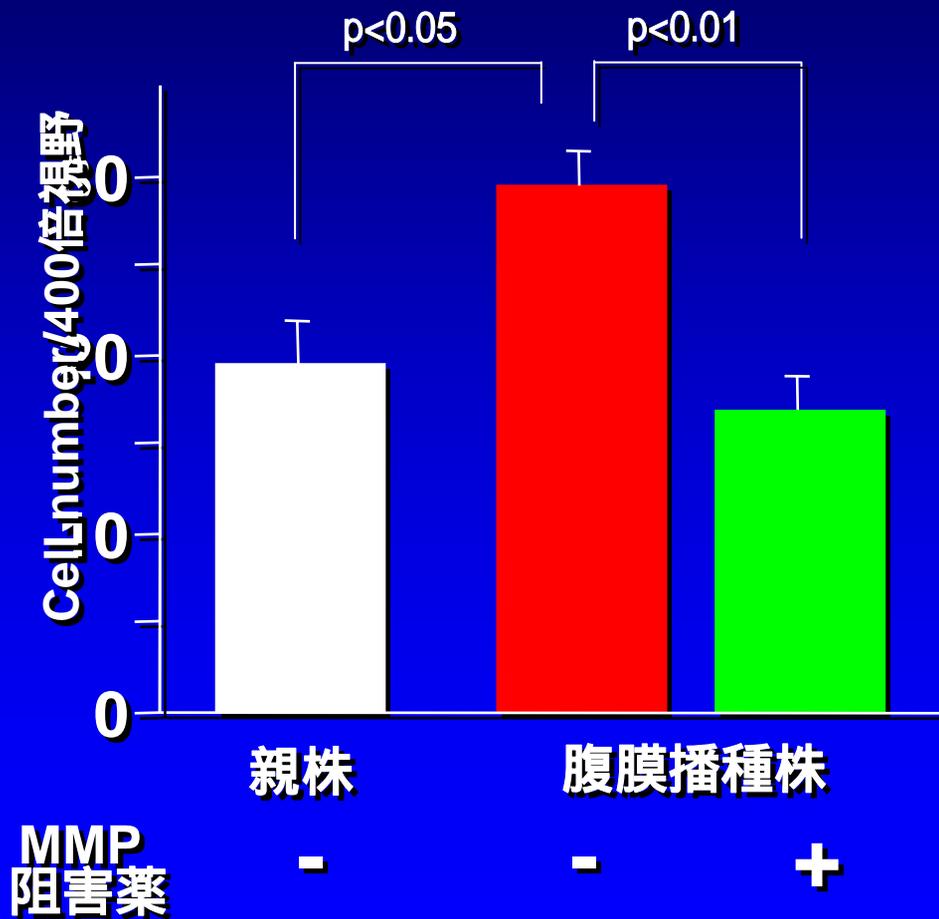


培養上清中のIL-1 $\beta$

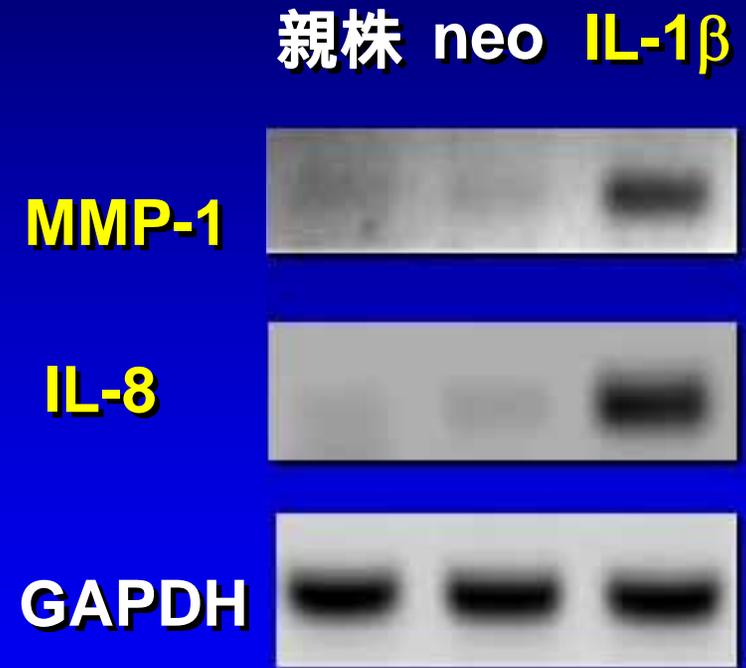


# 胆管細胞癌の転移規定遺伝子

## MMP阻害の効果 ~ Invasion assay ~



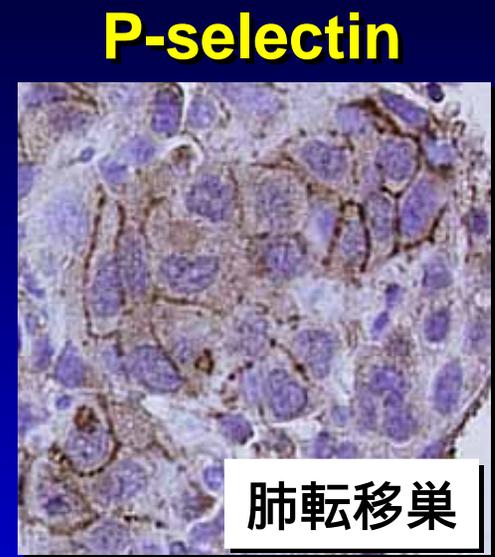
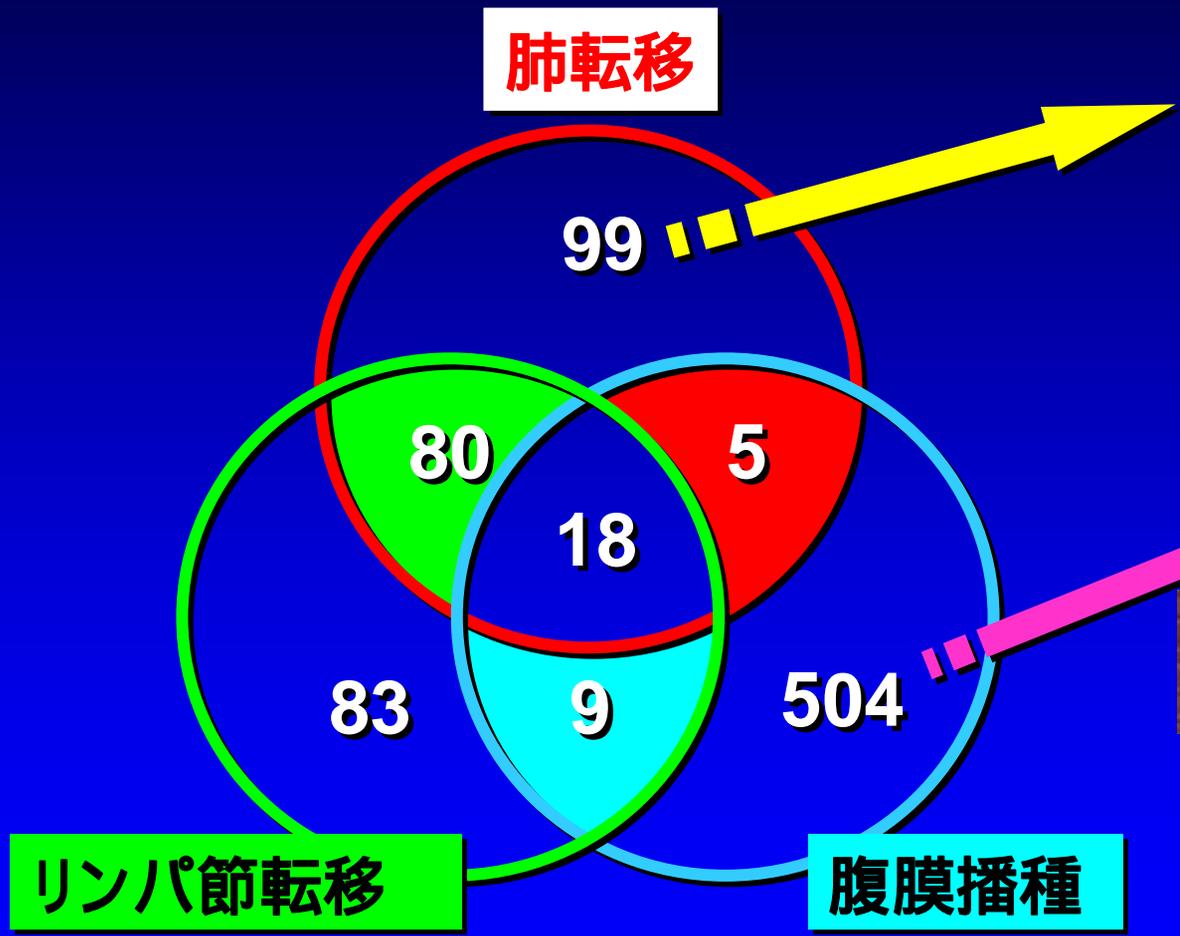
## IL-1 $\beta$ transfectの効果



IL-1 $\beta$ のtransfectにより  
MMP-1, IL-8の発現上昇

# 胆管細胞癌の転移規定遺伝子

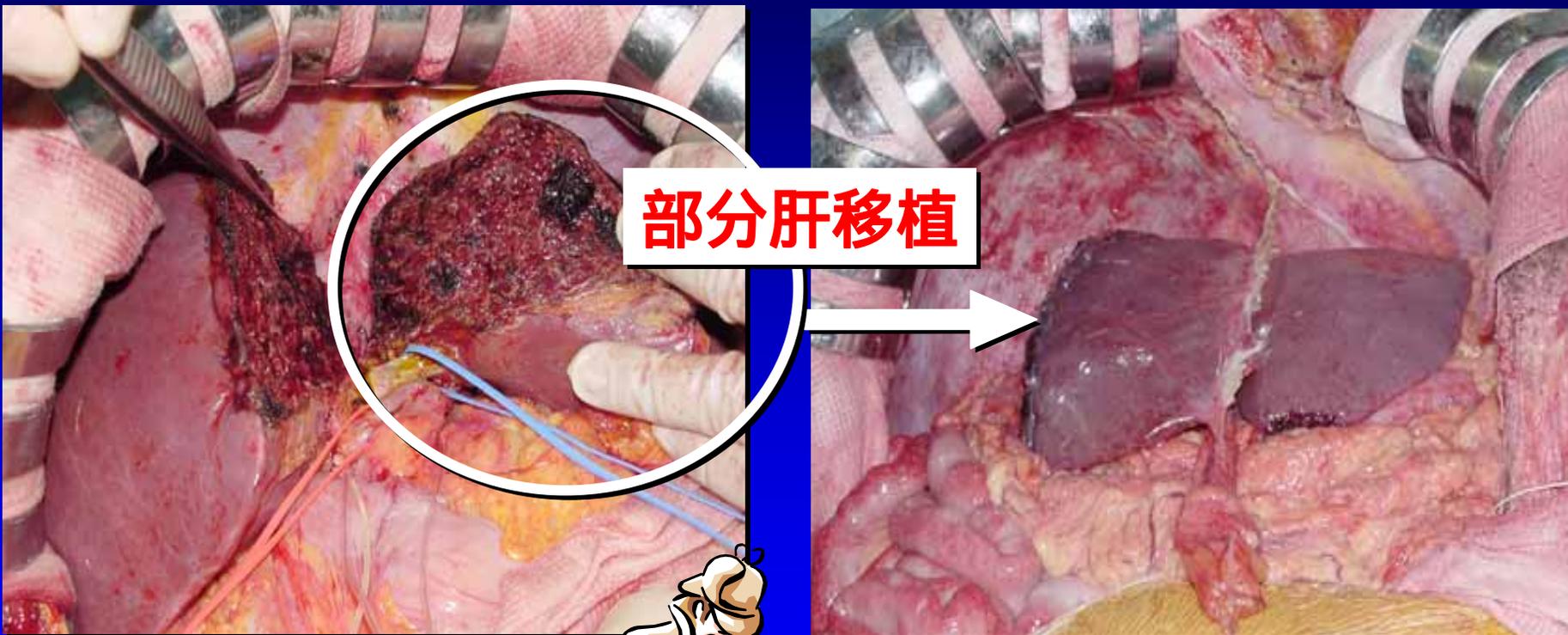
発現変化遺伝子数



他の消化器癌に対しても適用可能

# 肝移植の研究・臨床

## Small-for-size graft (過小グラフト)



部分肝移植

•ドナーの安全性高い

*Shimada M. Arch Surg 2002*



肝再生が不可欠

グラフト機能不全の確率高い

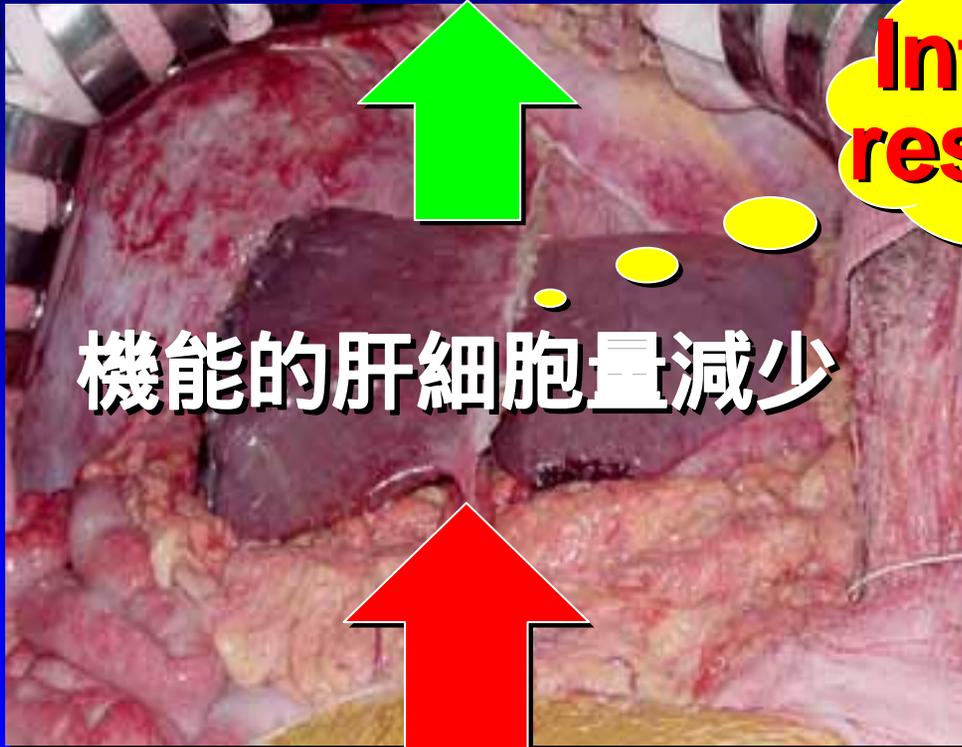
➔ なぜか？

# Small-for-size graft

病態生理

肝静脈うっ滞

Intragraft responses



機能的肝細胞量減少



過剰な門脈血流



# Small-for-size graft

Distinct intragraft response pattern in relation to graft size in liver transplantation. *Transplantation* 75(5):673-8, 2003.

Linking inflammation to acute rejection in small-for-size liver allografts: the potential role of early macrophage activation. *Am J Transplant.* 4(2):196-209, 2004.

## 1. Up-regulated in the graft

Egr-1 mRNA  
ET-1 mRNA

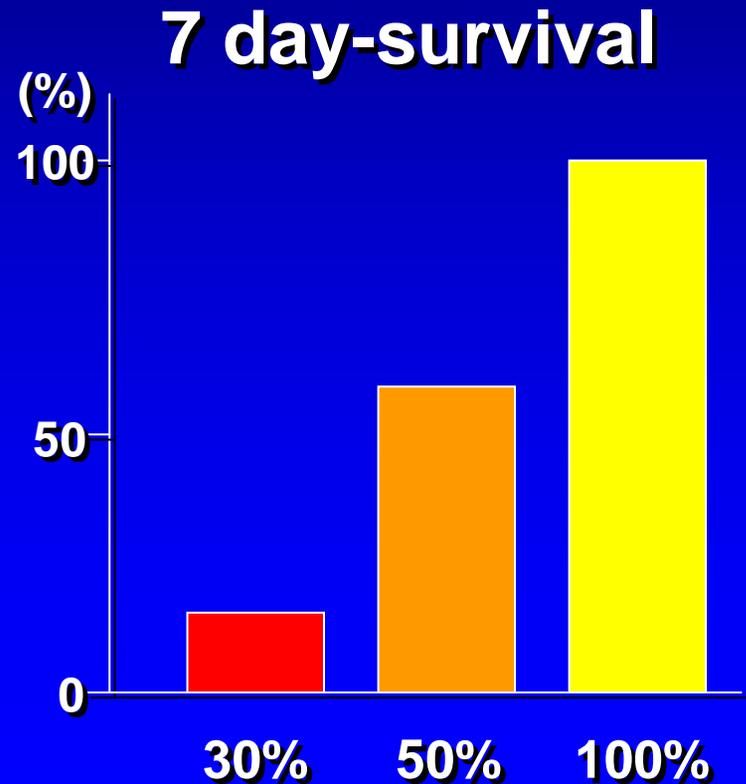
## 2. Down-regulated in the graft

HO-1, etc.

## 3. Decreased HSP70 conc.

12.4ng/ml vs 17.0ng/ml

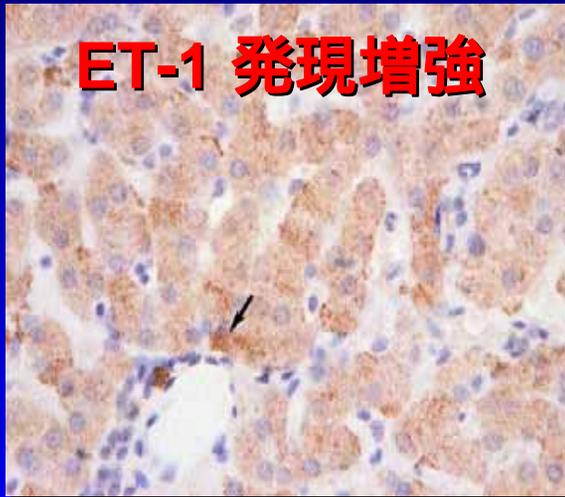
## 4. Augmented M $\phi$ infiltration



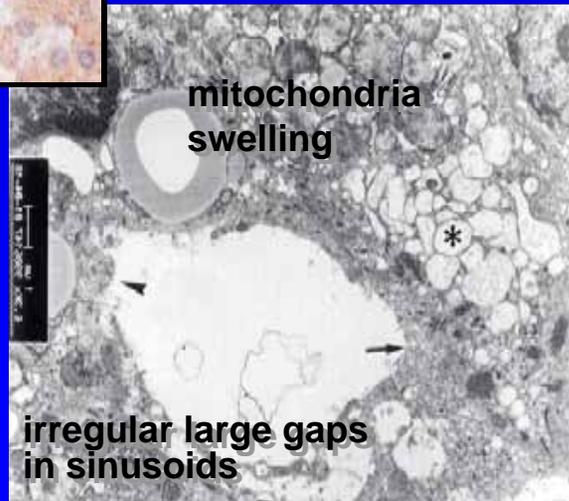
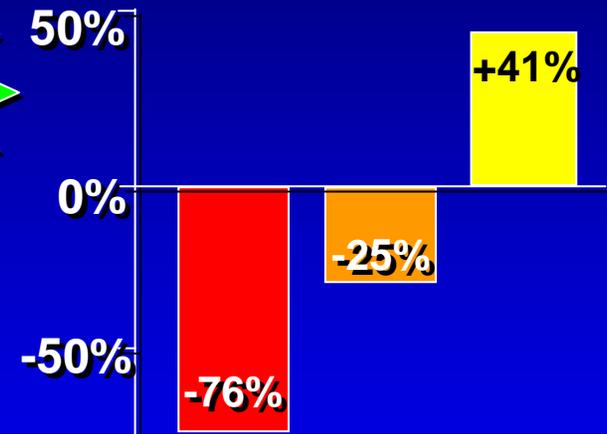
# Small-for-size graft

Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression.

Man K, Fan ST, et al. *Ann Surg.* 2003 Feb;237(2):256-64.



HO-1 level



ミトコンドリアと  
類洞の傷害の増強

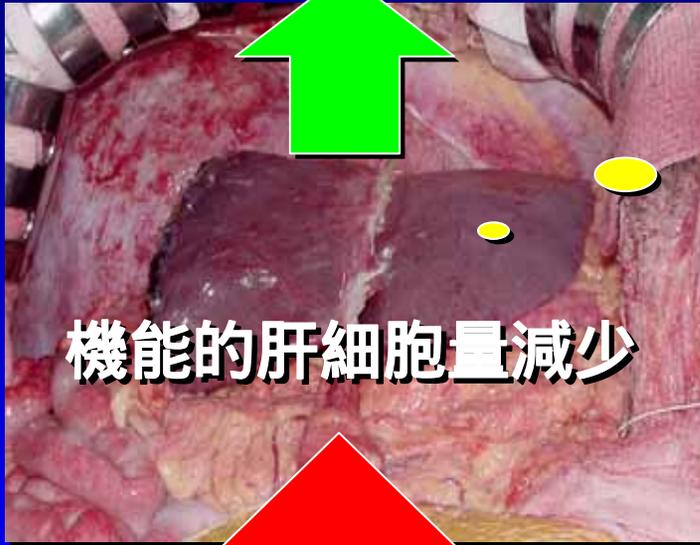


<40% 40-60% >60%

# Small-for-size graft

## 病態生理

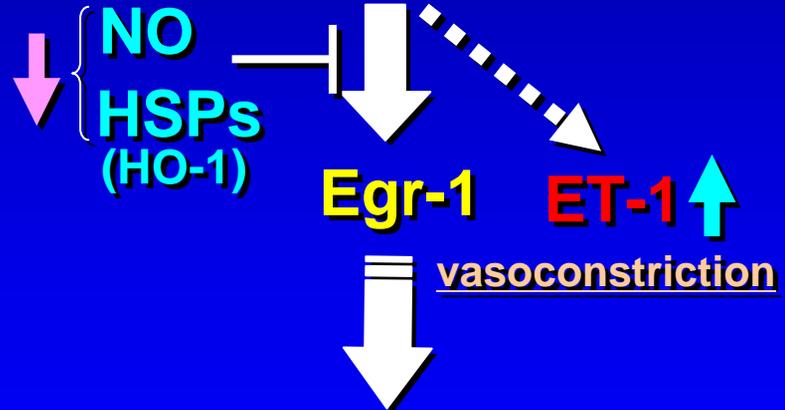
肝静脈うっ滞



過剰な門脈血流

Intragraft responses

Shear stress



↑ Cytokines (IL-1, IL-6, TNF, etc.)  
Adhesion molecules  
Mφ infiltration

# Small-for-size graft

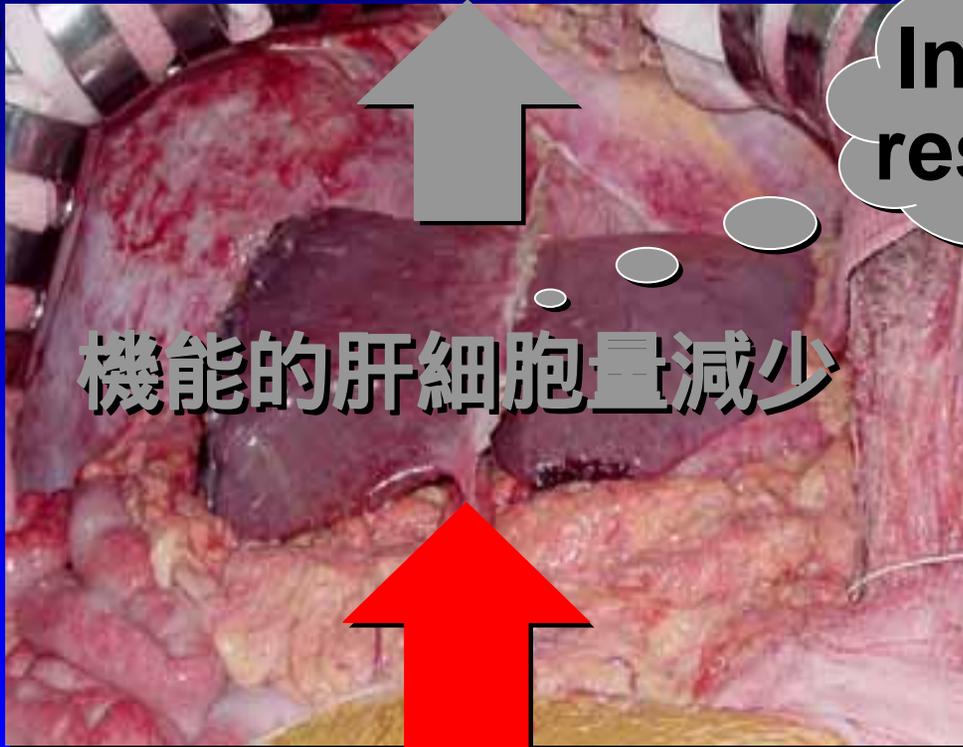
病態生理

肝静脈うっ滞

Intragraft responses

機能的肝細胞量減少

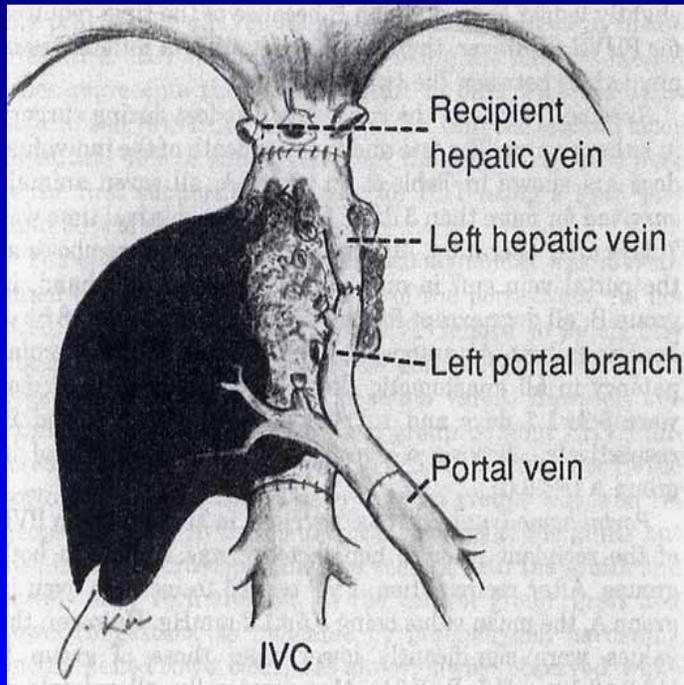
過剰な門脈血流



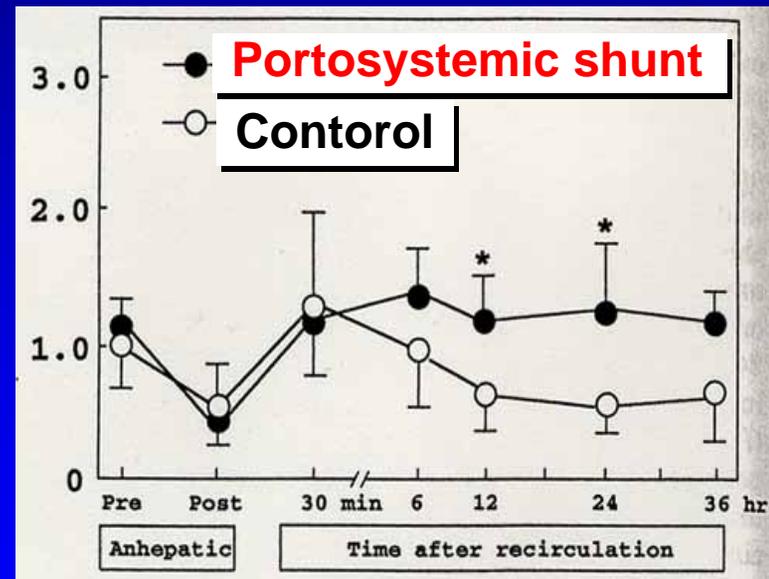
# 門脈血流の制御

Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation.

Ku Y, et al. **Transplantation. 59(10):1388-92, 1995.**



## AKBR



Effect of portal-systemic shunt following 90% partial hepatectomy in rats.

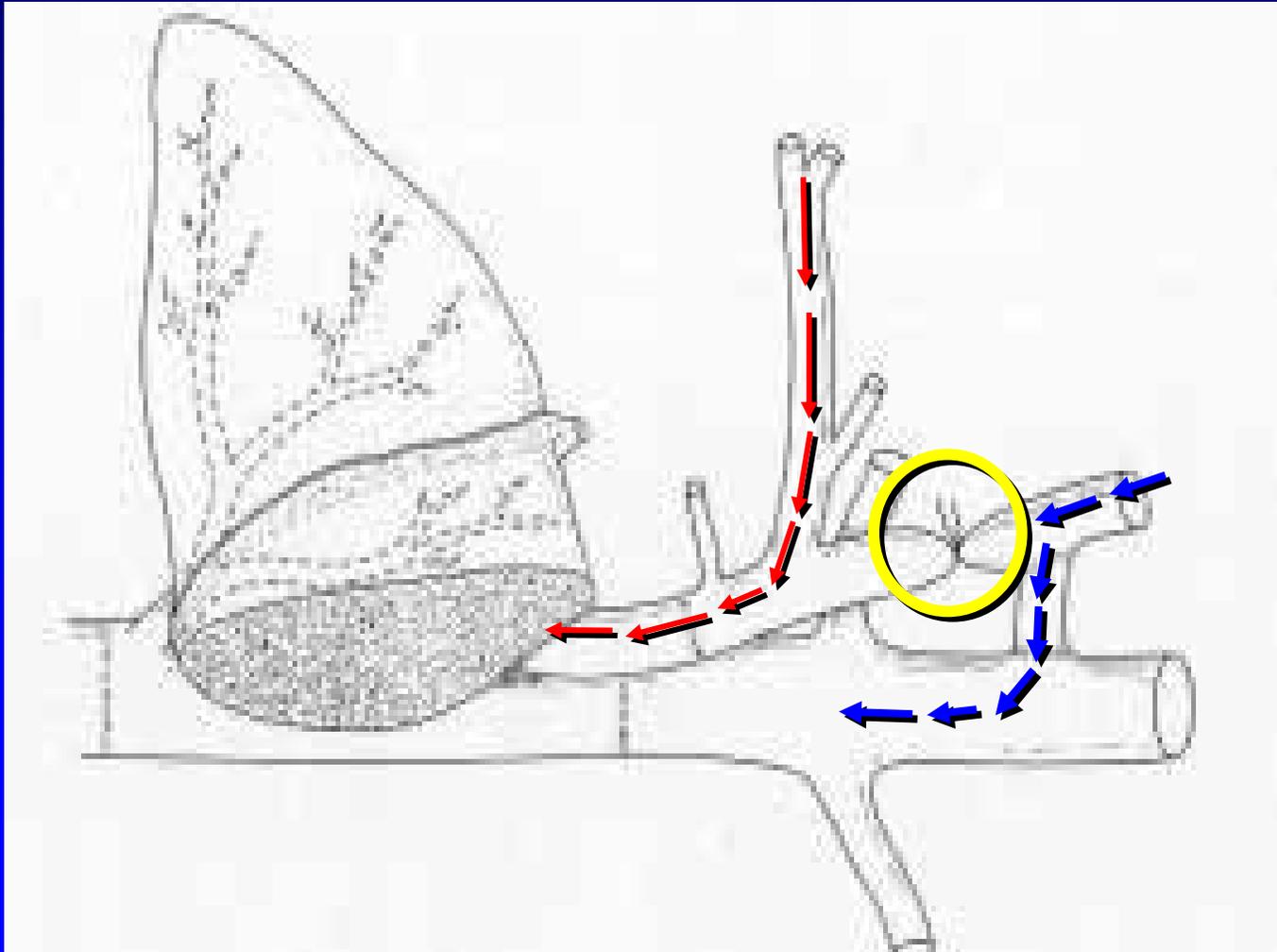
Fukuchi T, Hirose H, Onitsuka A, et al.

**J Surg Res. 89:126-131, 2000.**

# 門脈血流の制御

**Small-for-size partial liver graft in an adult recipient:  
a new transplant technique**

Olivier Boillot, et al. *The Lancet*; London; Feb 2, 2002.



# 門脈血流の制御

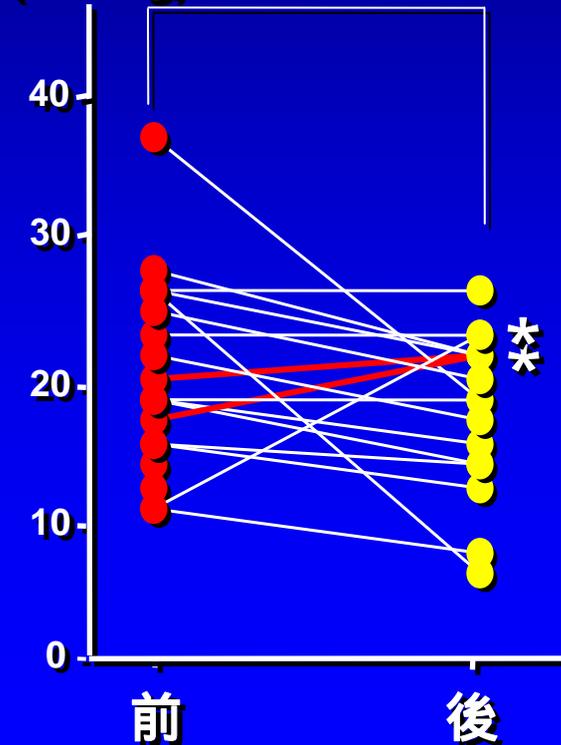
～ 脾動脈結紮・脾摘 ～

## 門脈圧

22.3 → 19.5

P<0.05

(mmHg)

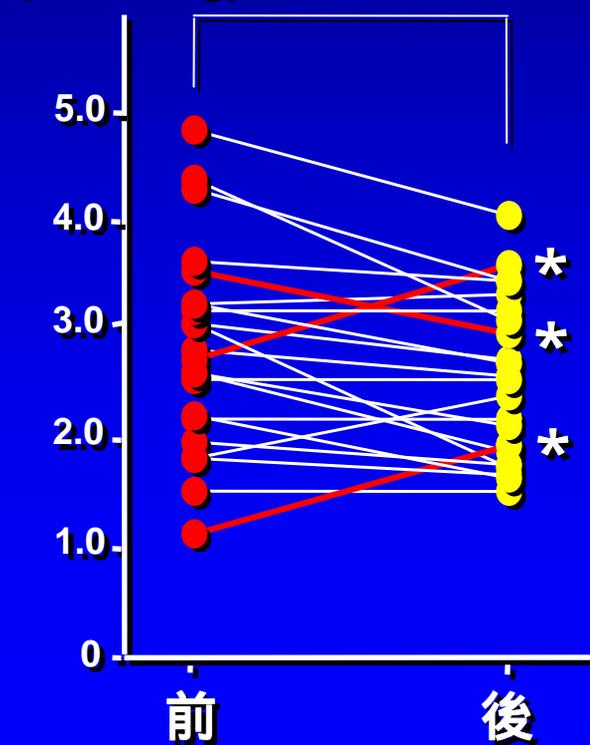


## 門脈流量

3.14 → 2.82

P<0.01

(ml/min/g)

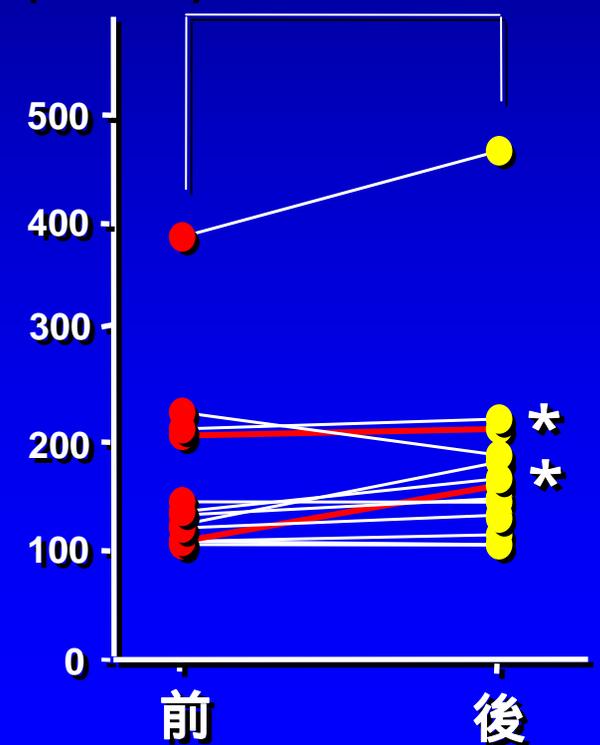


## 肝動脈流量

120 → 150

P<0.05

(ml/min)



\*: shunt結紮症例

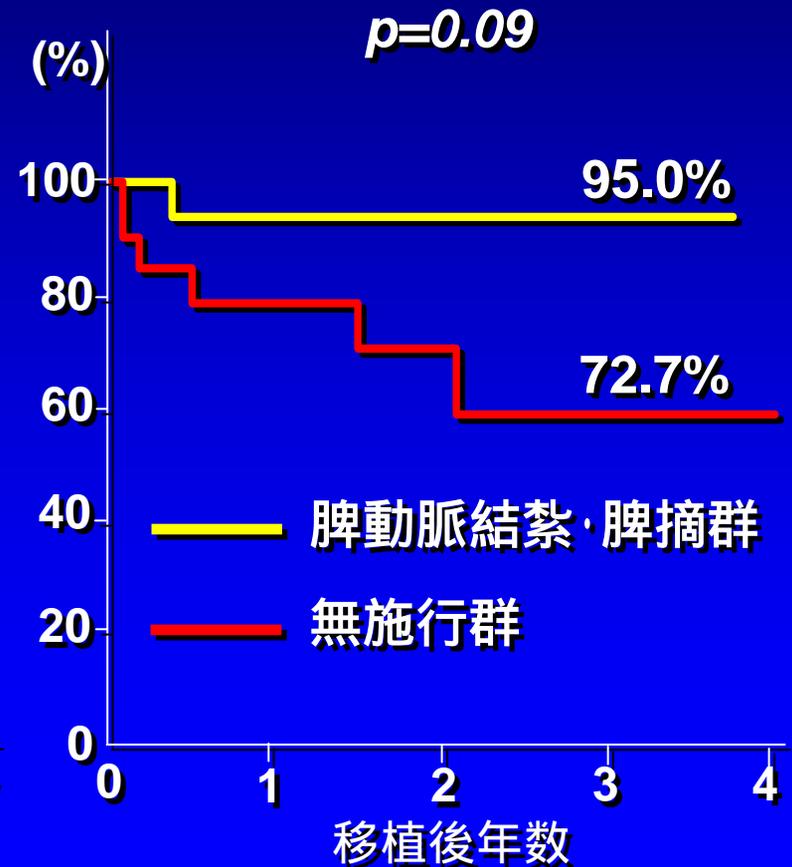
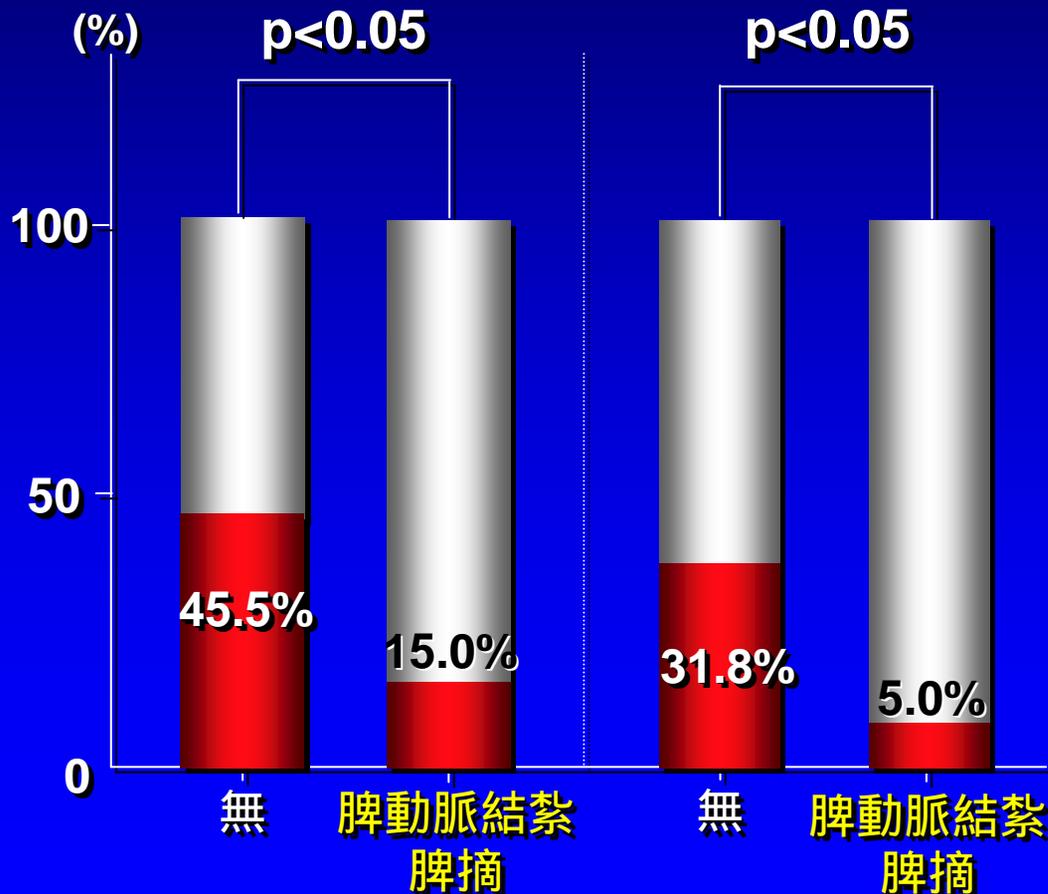
# 門脈血流の制御

～ 脾動脈結紮・脾摘 ～

難治性腹水

Small-for-size syndrome

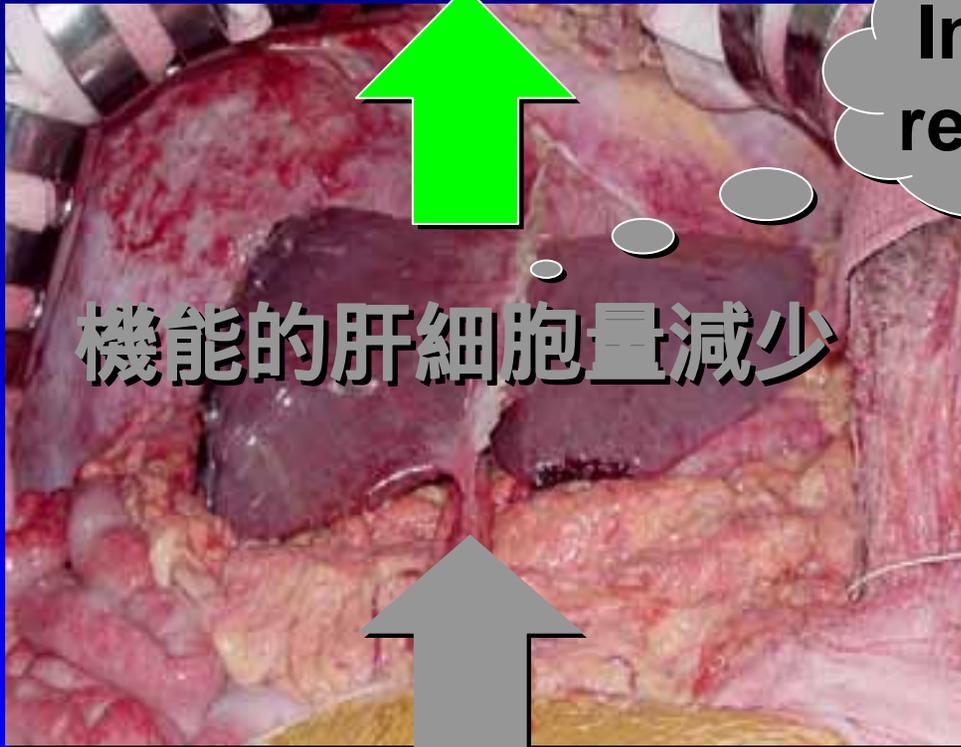
グraft生着率



# Small-for-size graft

病態生理

肝静脈うっ滞



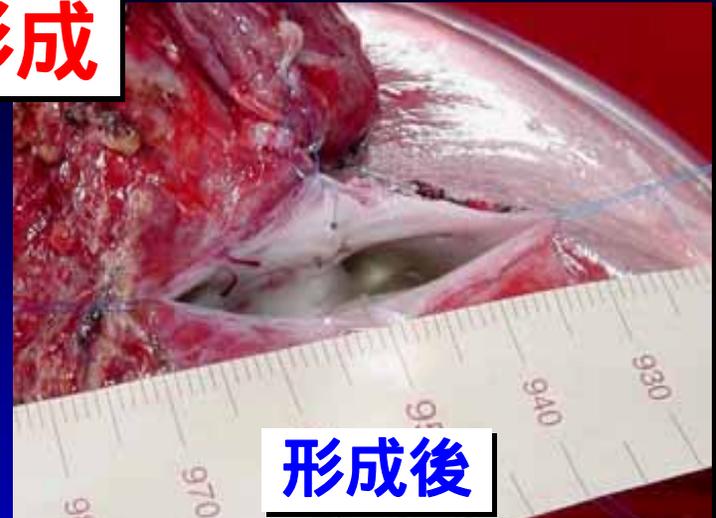
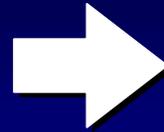
機能的肝細胞量減少

Intragraft responses

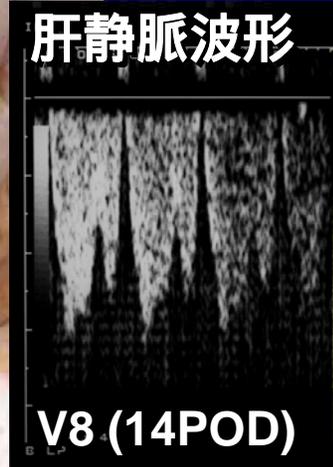
過剰な門脈血流

# 肝静脈再建の工夫

## 肝静脈形成



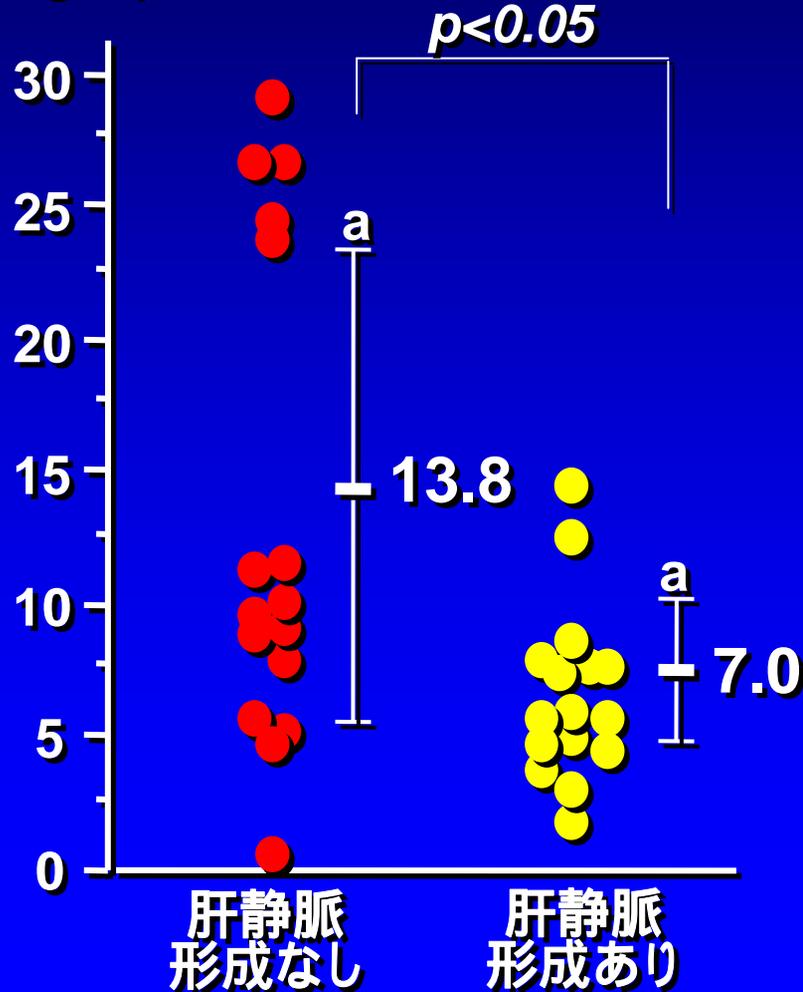
## 肝静脈graft付き右葉グラフト



# 肝静脈再建の工夫

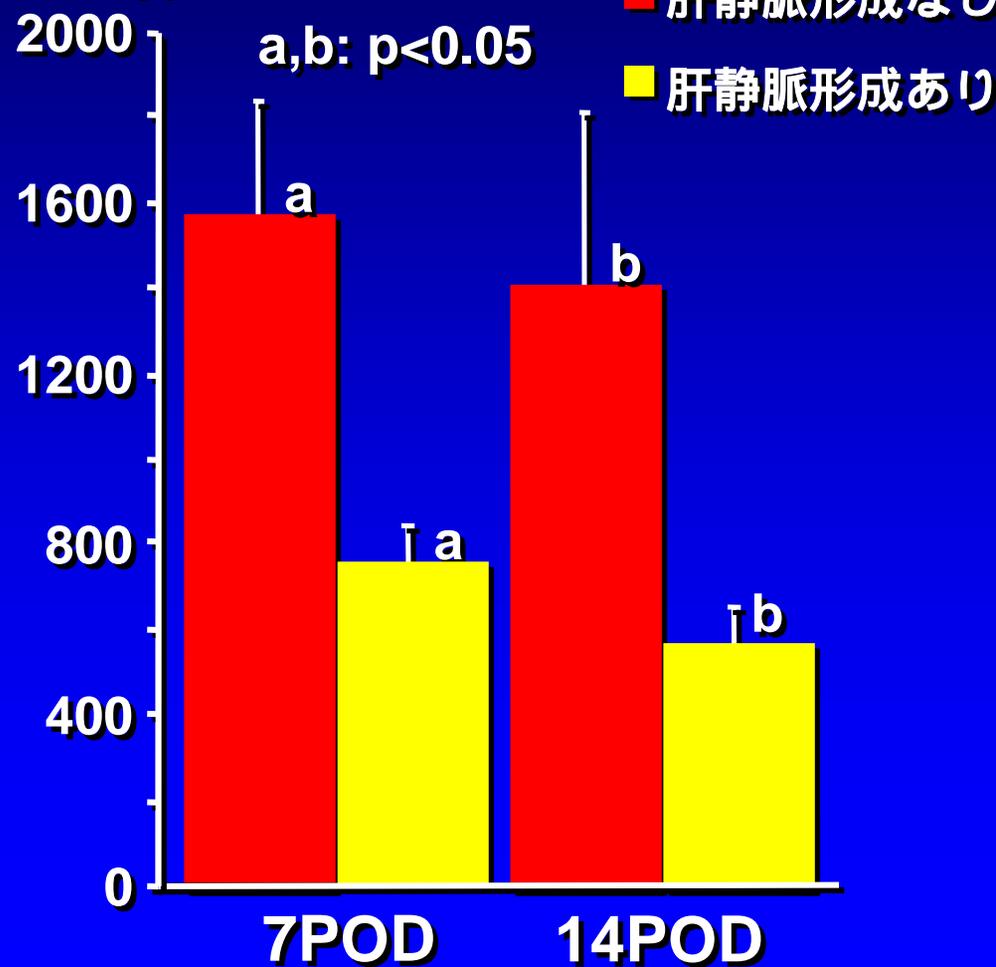
## ビリルビン値 (7POD)

(mg/dl)



## 腹水

(ml/day)



# Small-for-size graft

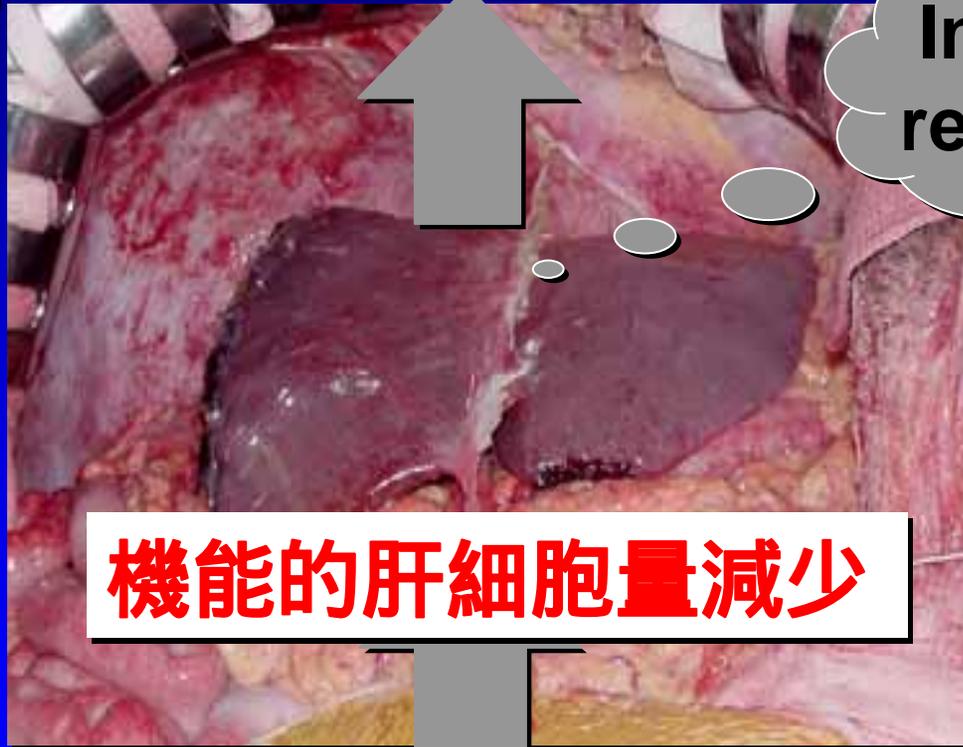
病態生理

肝静脈うっ滞

Intragraft responses

機能的肝細胞量減少

過剰な門脈血流





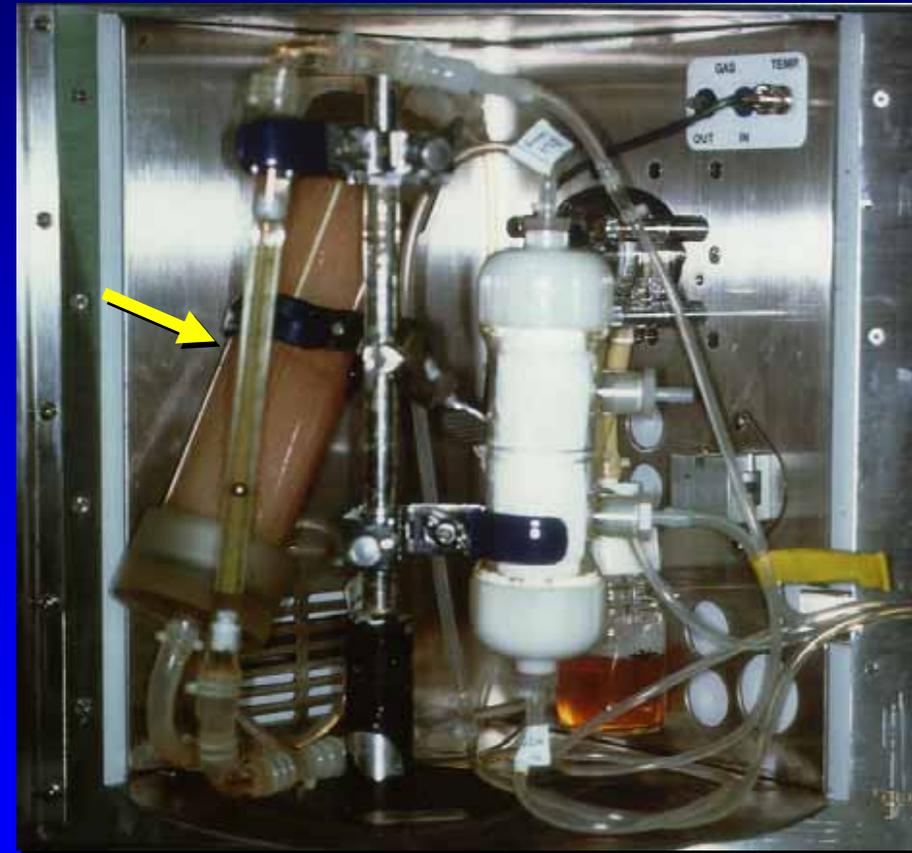
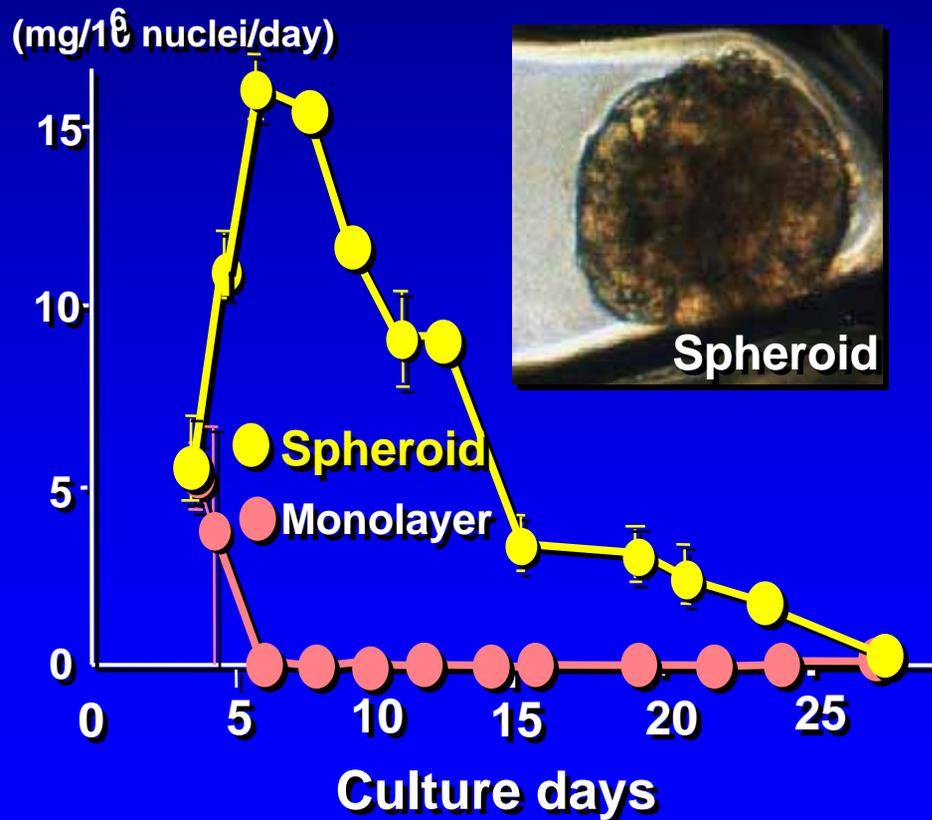
# バイオ人工肝臓

(九州大学)

## Spheroid formationの効果

## モジュールの大型化

### Albumin synthesis



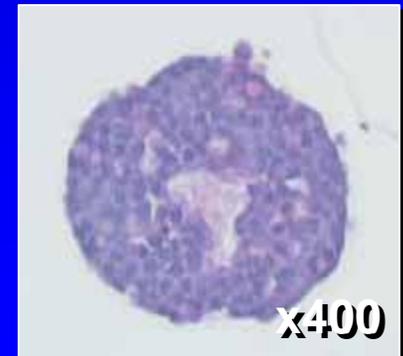
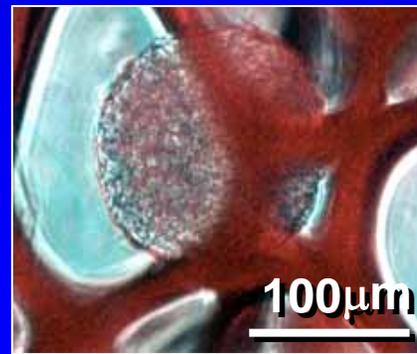
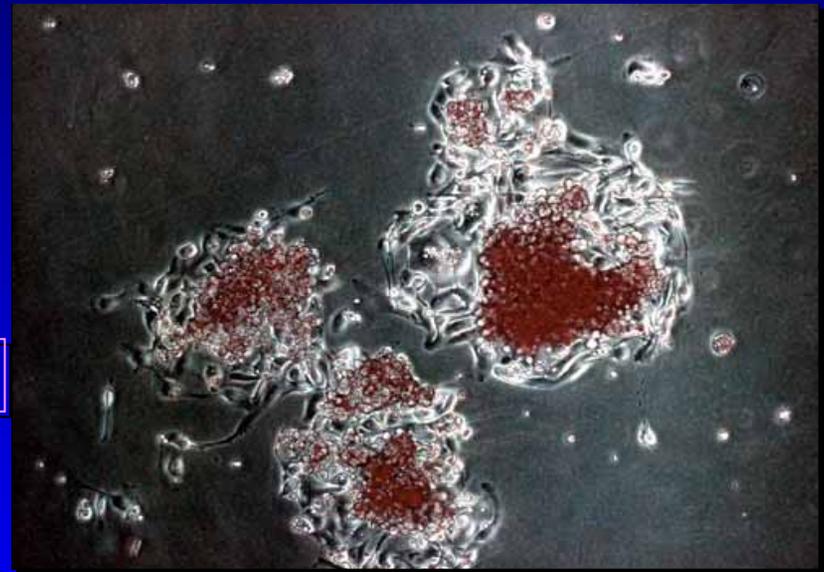
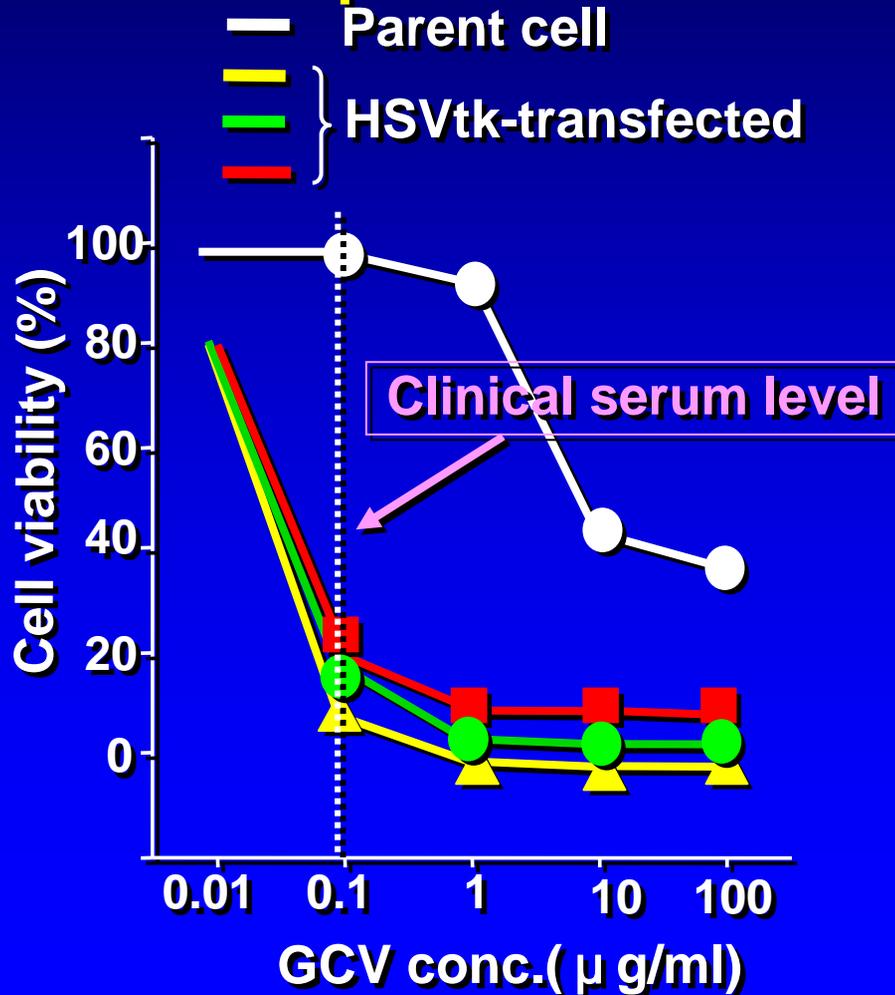
Cell number :  $1 \times 10^{10}$   
(approximately 100g)

# バイオ人工肝臓

- safer and more functioning -

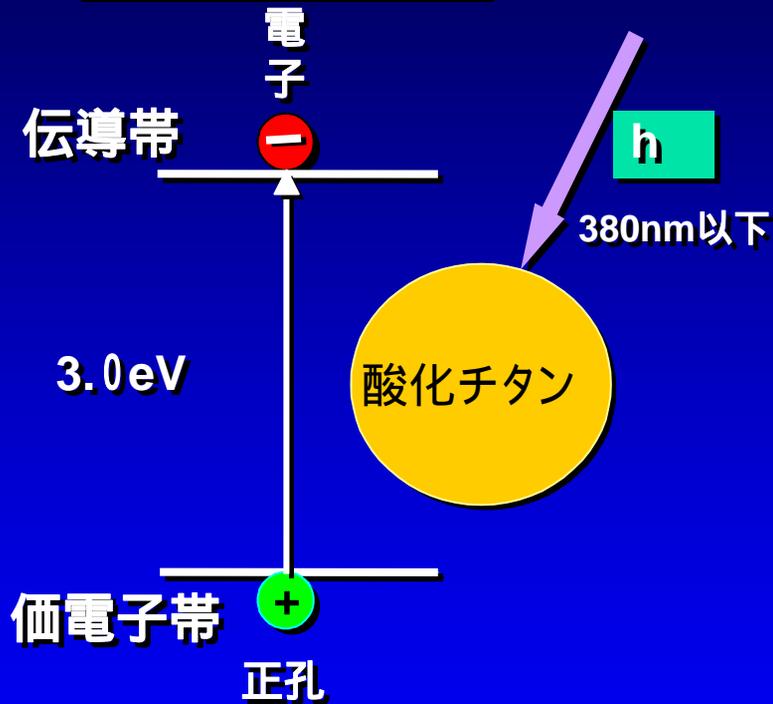
HSV-tk trasfected  
HepG2 clones

HSV-tk & CYP3A4  
trasfected HepG2 clones



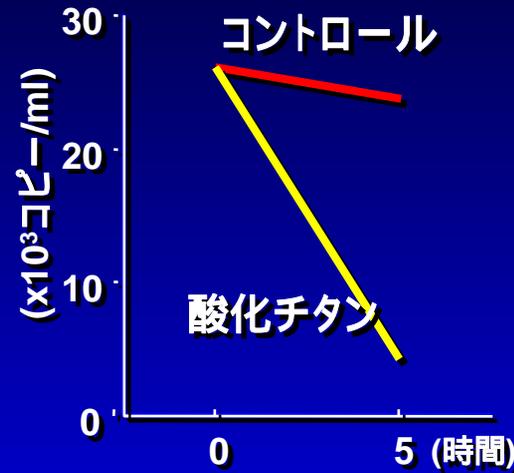
# 新たな人工肝補助療法

## 光触媒効果



OHラジカルは有機化合物を構成する分子中の結合を簡単に切断して分解することができる。

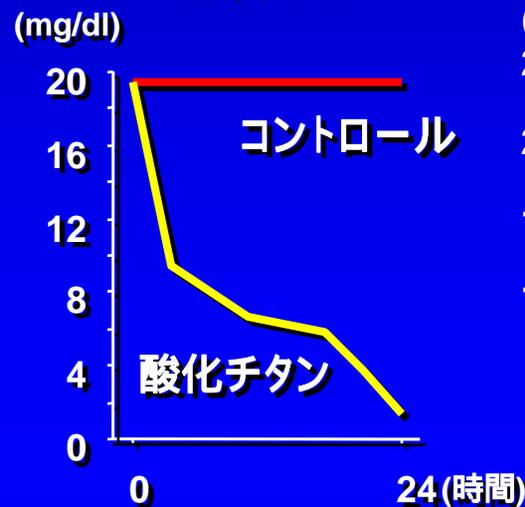
### B型肝炎ウイルス



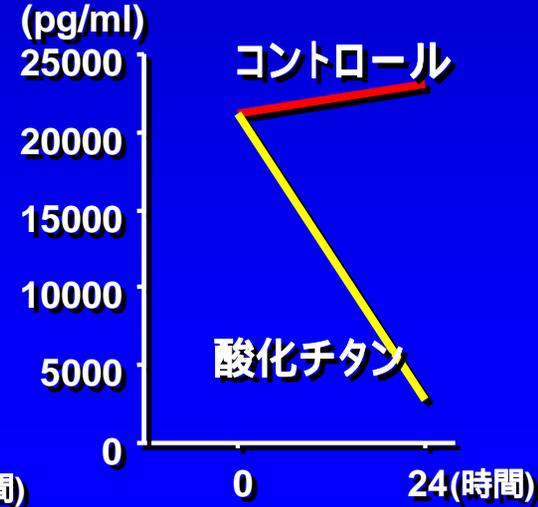
### アンモニア



### ビリルビン

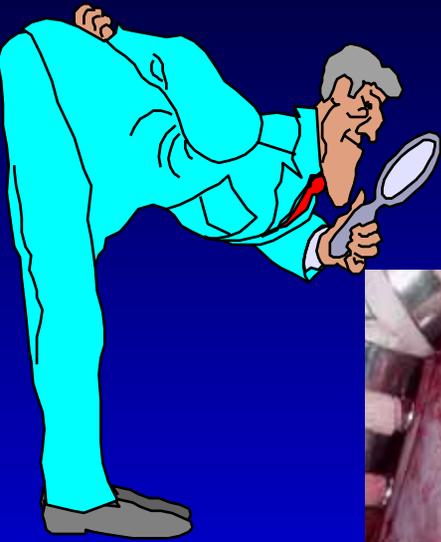


### エンドキシン

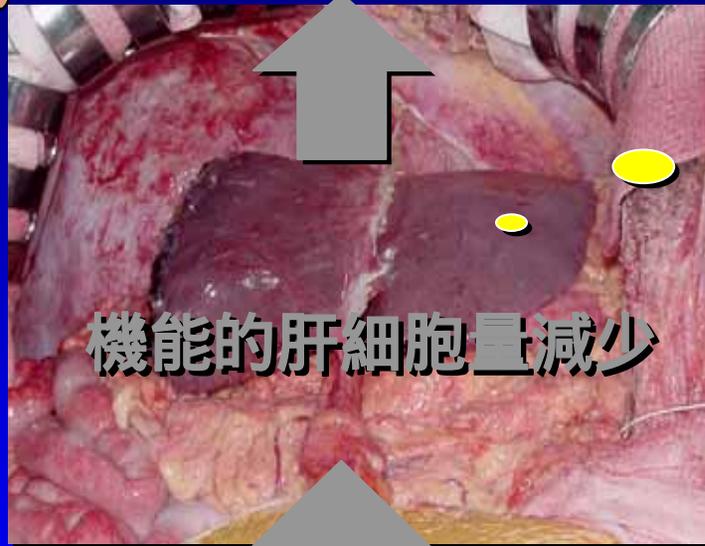


# Small-for-size graft

## 病態生理



肝静脈うっ滞

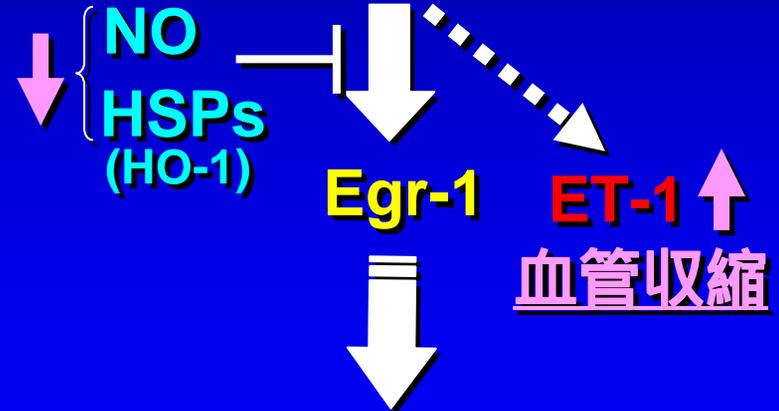


機能的肝細胞量減少

過剰な門脈血流

Intragraft responses

Shear stress

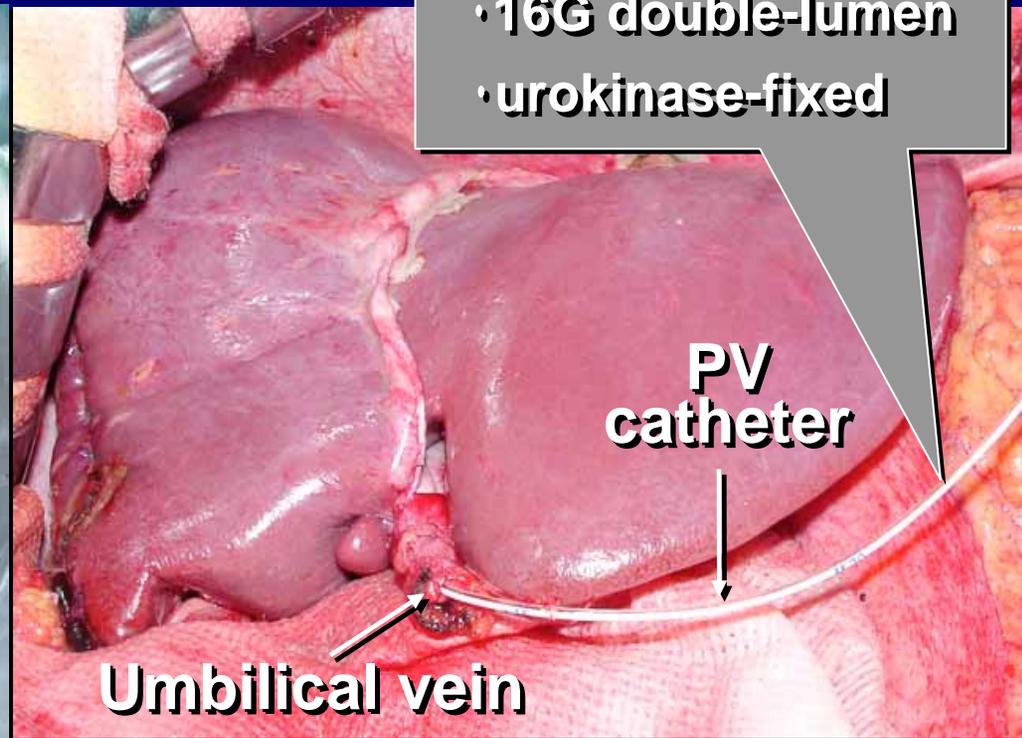
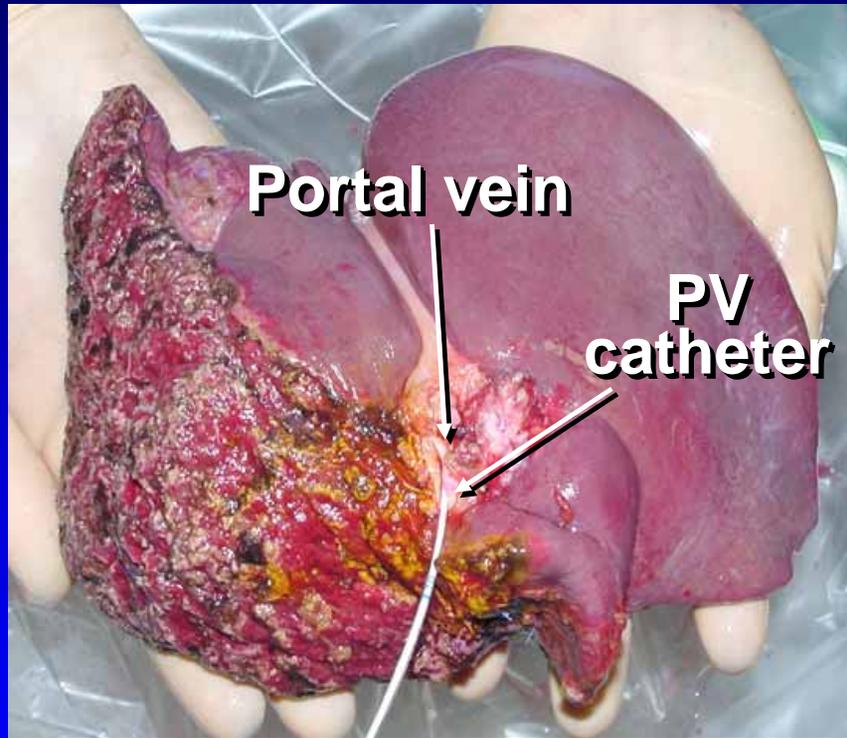


↑ Cytokines (IL-1, IL-6, TNF, etc.)  
Adhesion molecules  
Mφ infiltration

# Intragraft response 対策

~ グラフト内血管拡張 ~

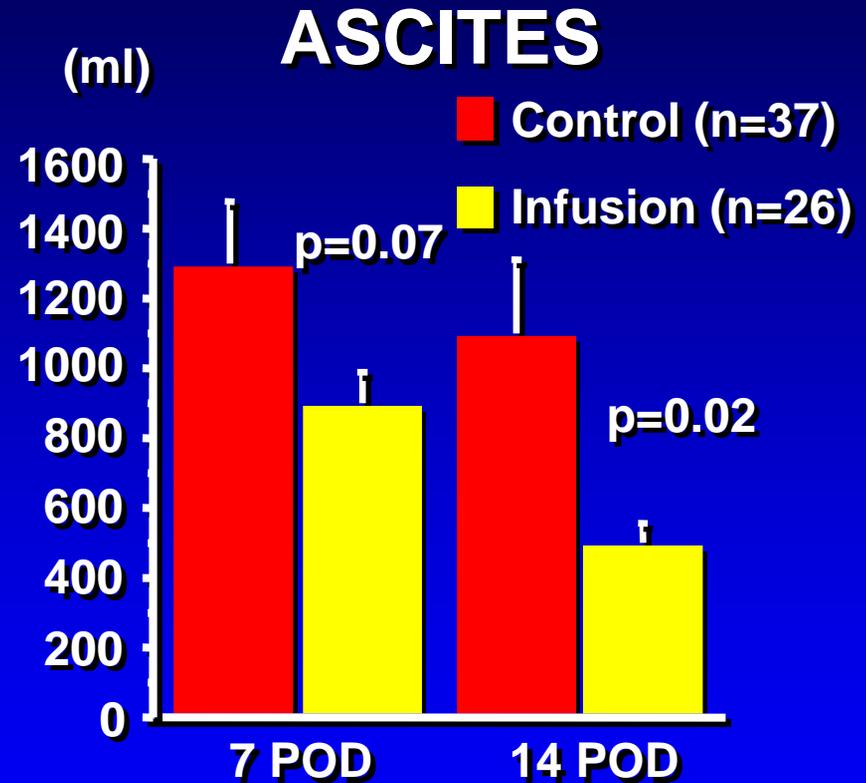
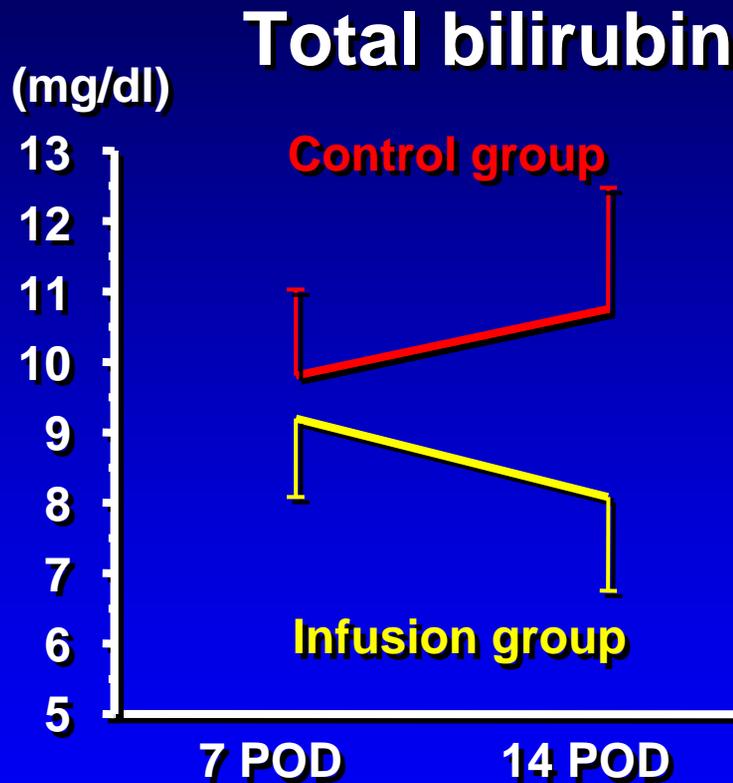
Intraportal infusion



- 1) Prostaglandin E<sub>1</sub>: 500mg/day
- 2) Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitor: 160mg/day
- 3) nafamostat mesilate: 200mg/day

# Intragraft response 対策

～ グラフト内血管拡張 ～



Small-for-size graft syndrome

Control group: 9/37 (24.3%)

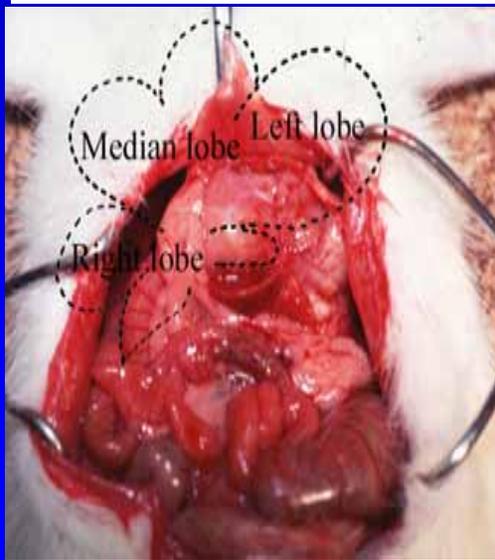
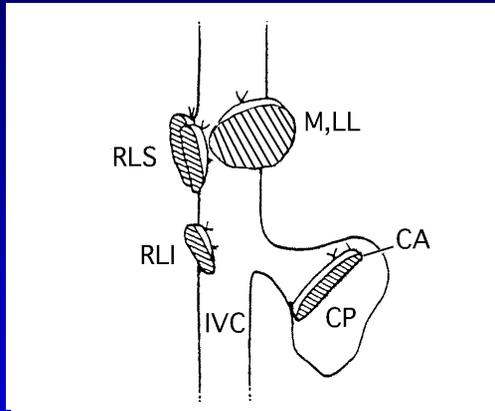
Infusion group: 1/26 (3.8%)

$p < 0.05$

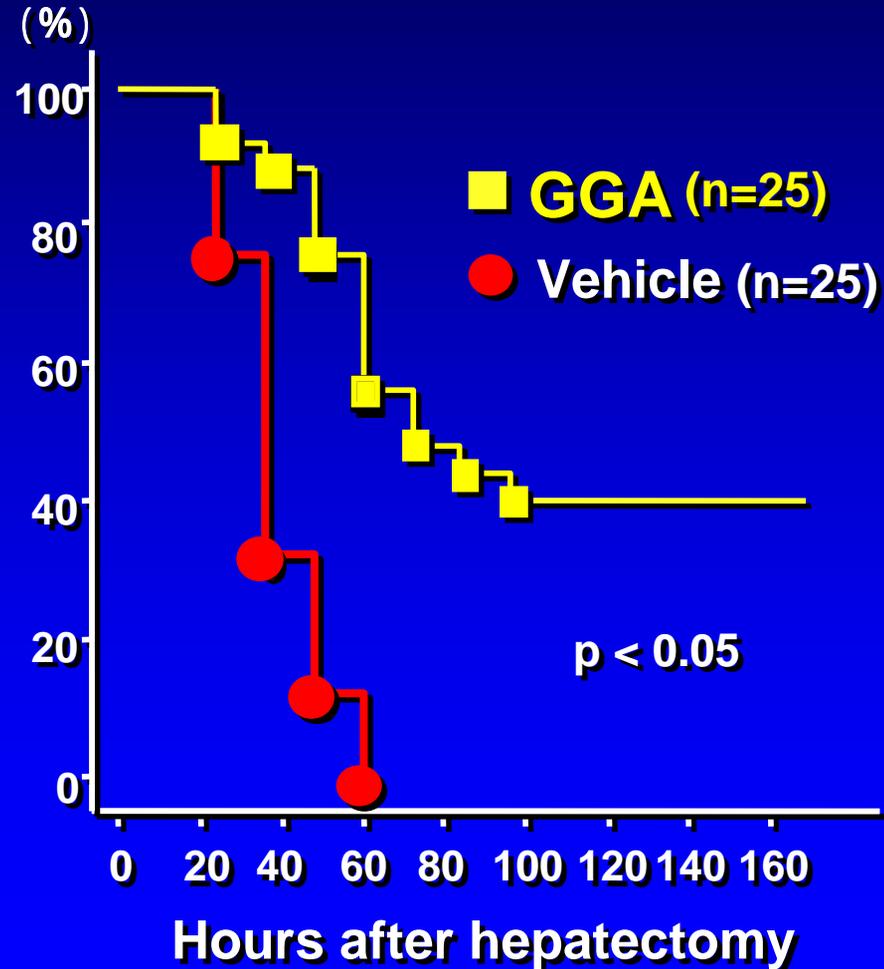
# Intragraft response 対策

~ HSPの誘導 ~

95% Hx



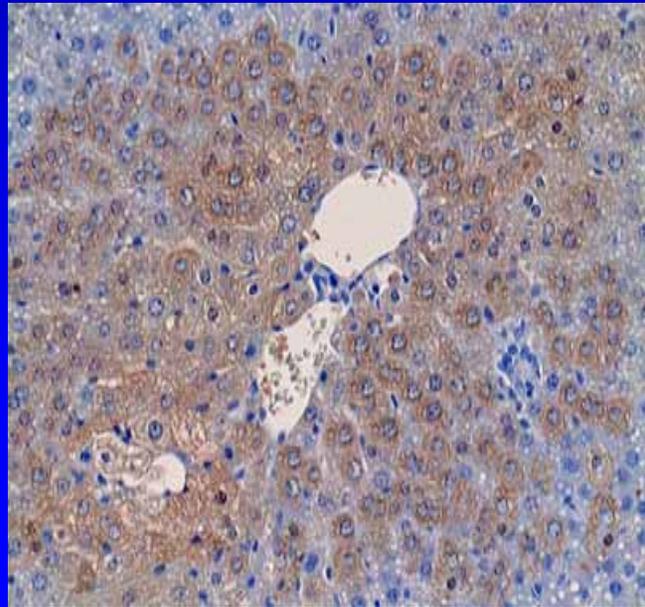
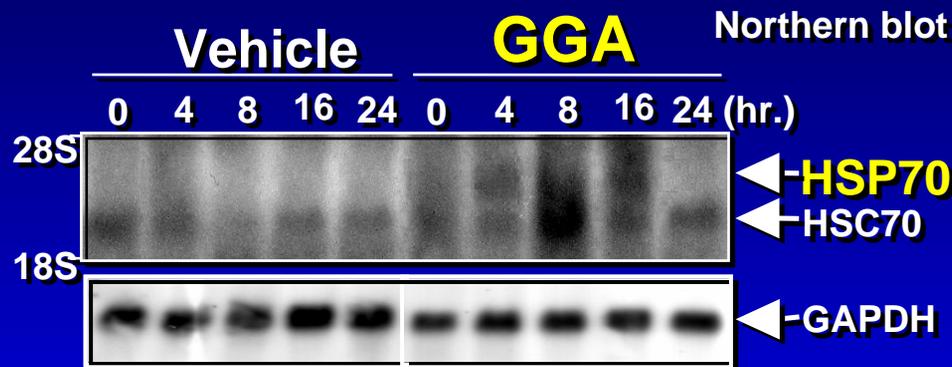
Survival after Hx



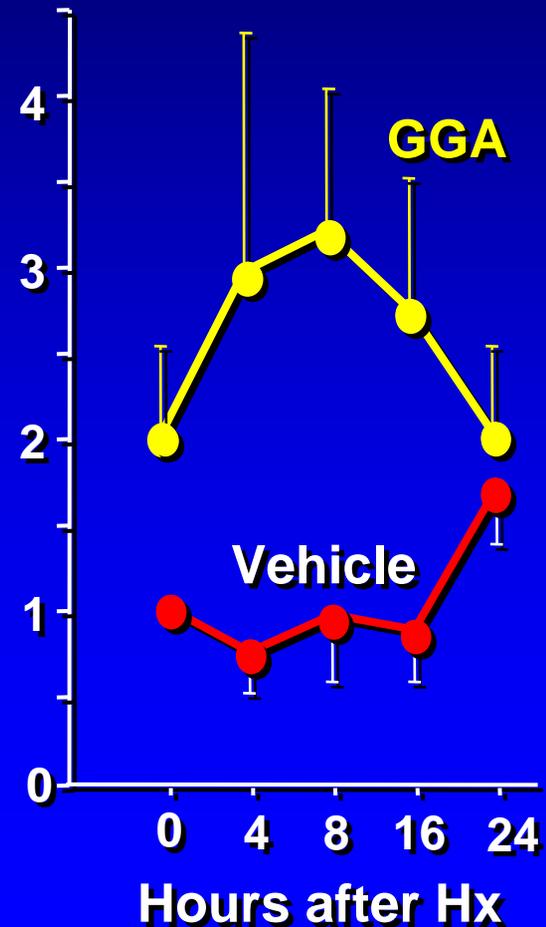
# Intragraft response 対策

## ~ HSPの誘導 ~

### HSP70 expression

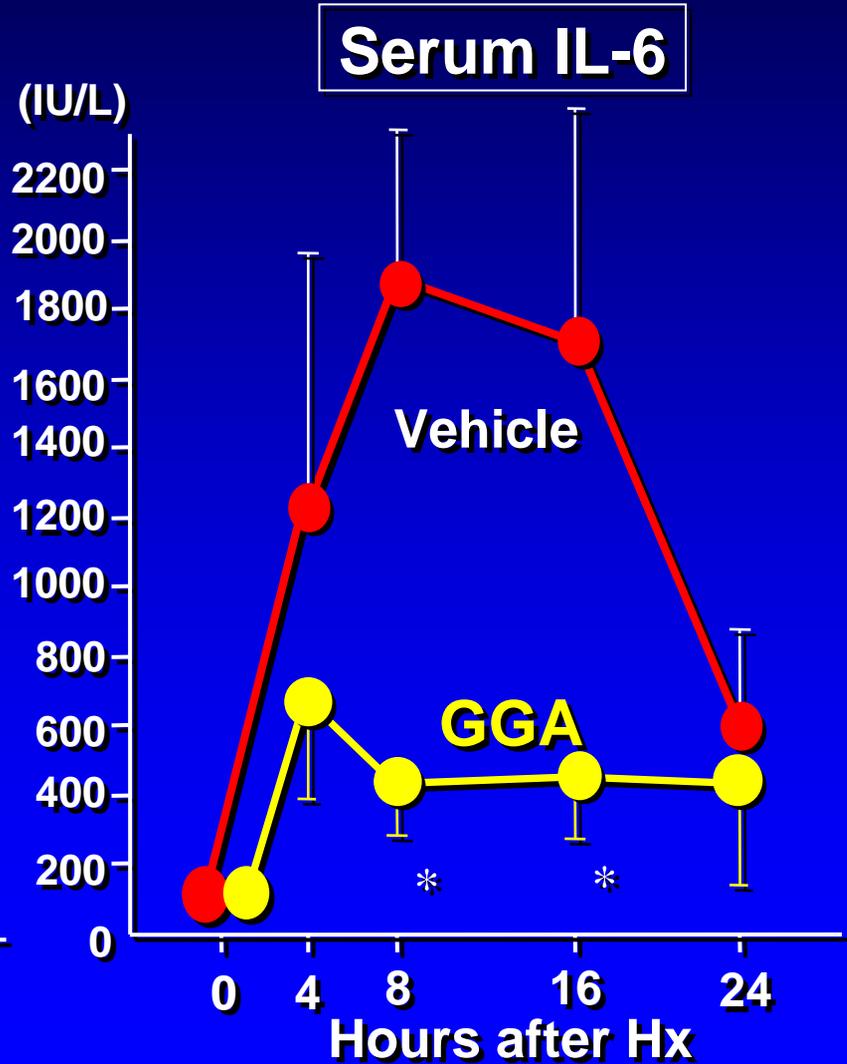
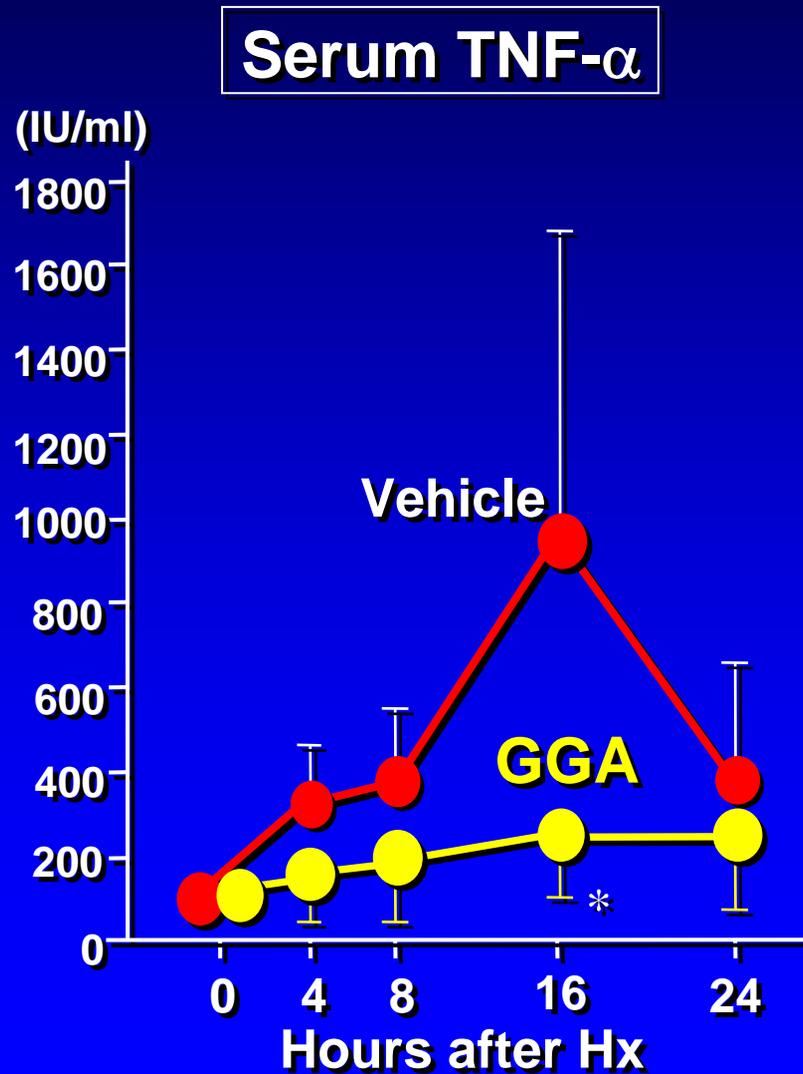


### HSP70 level (fold increase)



# Intragraft response 対策

~ HSPの誘導 ~



# Intragraft response 対策

## ～ 肝再生の調節 ～

### 急激な肝再生

Structural disturbance  
hepatocytes >> sinusoidal cells

(Science 1997)

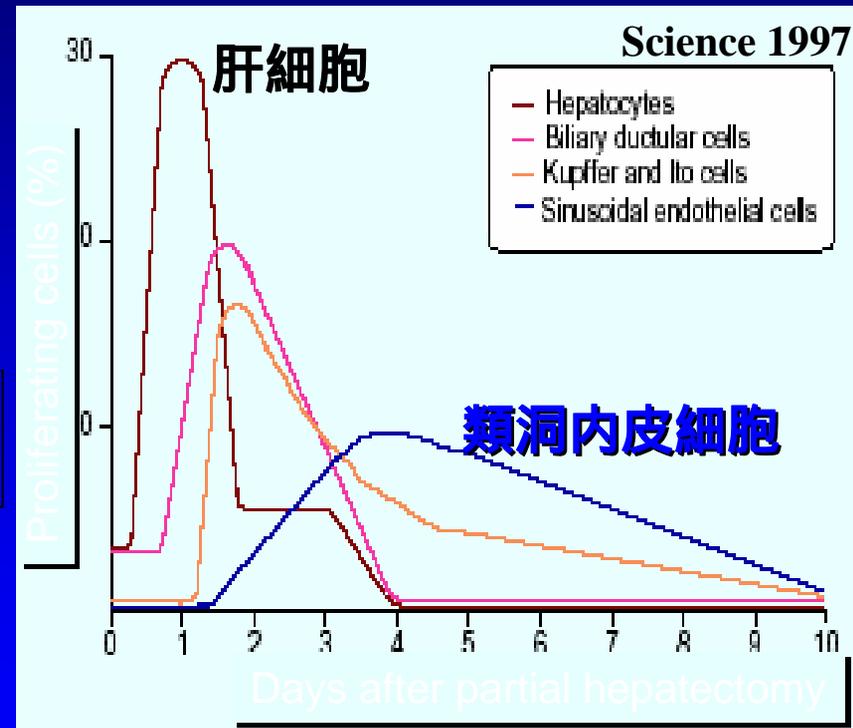
1. 微小循環障害
2. 機能的肝細胞の減少

過剰な門脈血

虚血再灌流  
傷害

- 門脈圧上昇
- 類洞のうっ血
- 肝細胞壊死

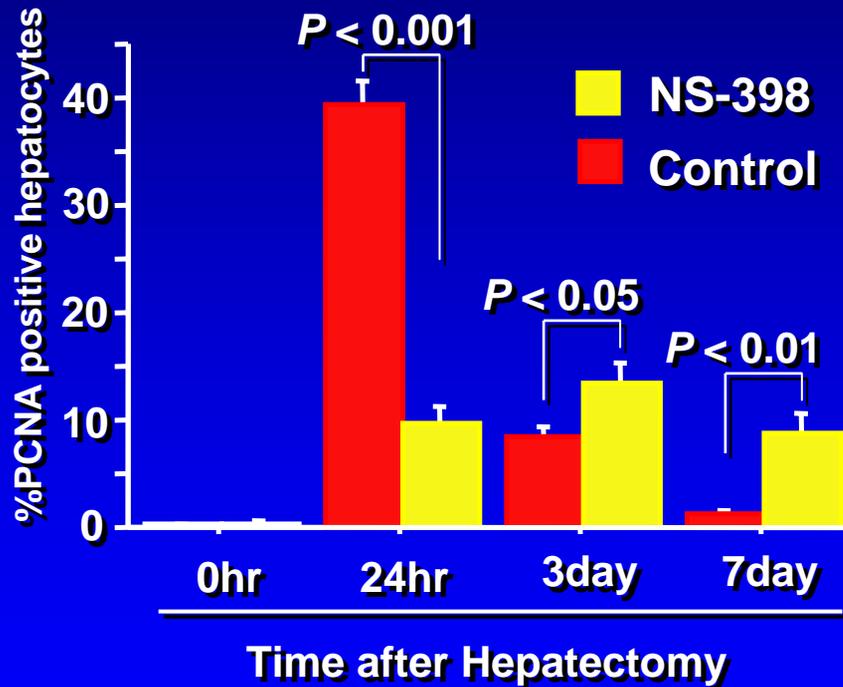
移植肝不全



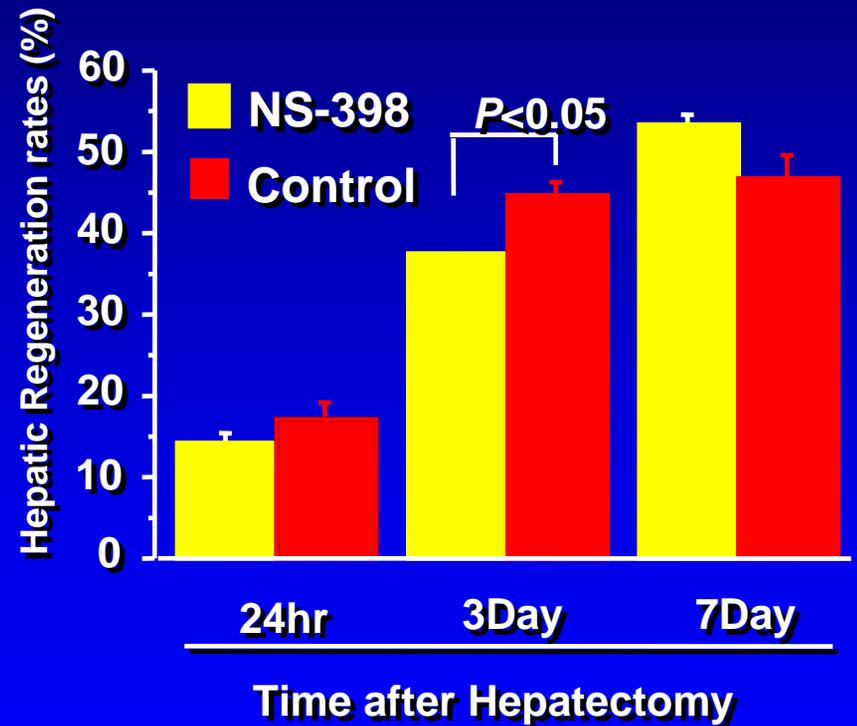
# Intragraft response 対策

## ～ 肝再生の調節 ～

### PCNA labeling index



### 肝再生率



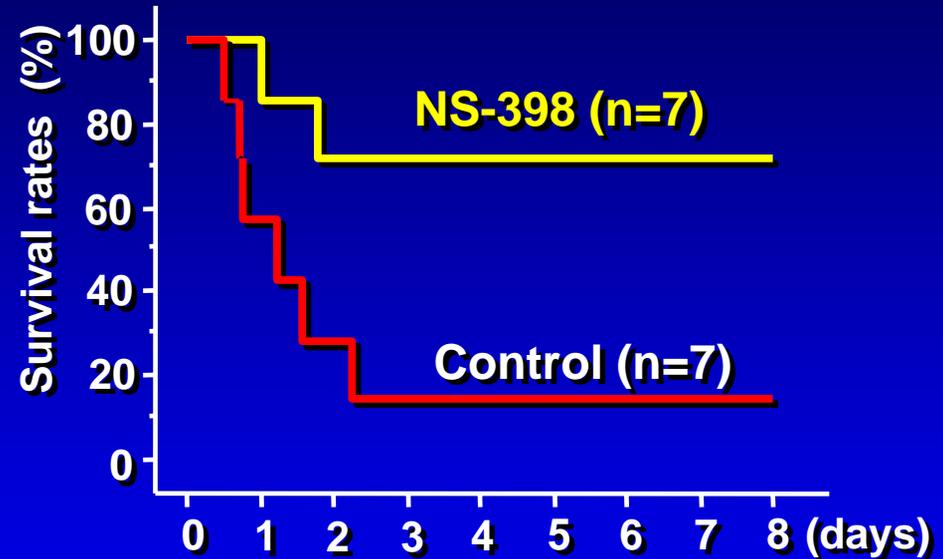
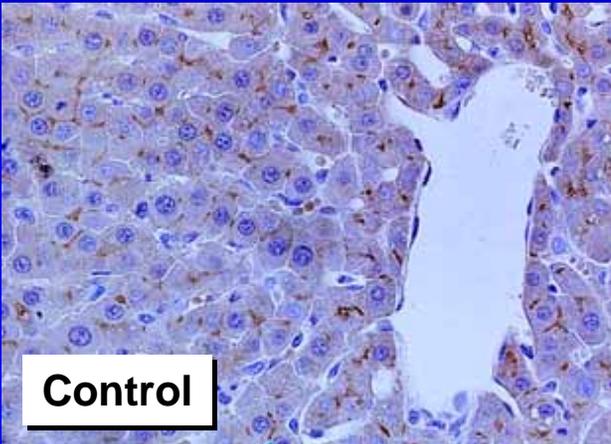
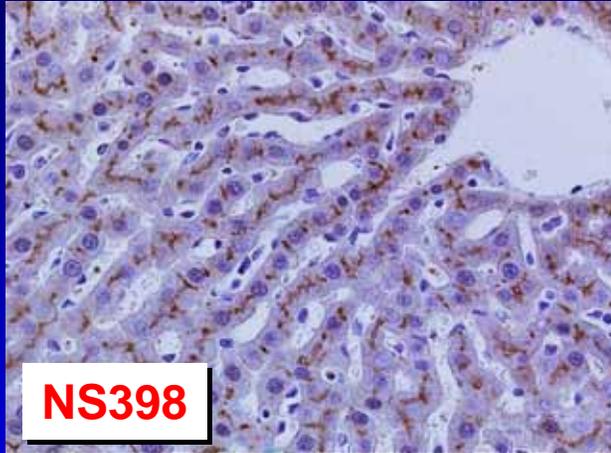
薬剤により肝再生を緩やかに調節することができる。

# Intragraft response 対策

## ～ 肝再生の調節 ～

毛細胆管ネットワーク

90%肝切除後生存率



肝特異遺伝子発現

NS398

Control

HNF-1



肝再生の抑制により肝組織が構造的、機能的に維持され生存率が向上する。

# 研究の軌跡と展望

## 癌研究

発がん (農学部, 産学, etc)  
進展・再発 (生化学, 病理学, etc)  
診断・治療 (他大学, 産学, etc)

「肝機能改善剤」  
(特願2003-349456号)

臓器親和性遺伝子

消化器癌の分化誘導

「有用タンパク生成分泌法」  
(特願2000-399959号)

遺伝子治療

## 移植

肝保存 (産学, etc)  
虚血・再灌流傷害  
(循環器内科, 産学, etc)

「微生物および動物由来物の保存方法」  
(特願2003-327247号)

肝保存法

過小グラフト

「肝虚血再灌流傷害のための医薬」  
(特願2002-172172号)

## 再生医学

肝再生 } (工学部, 産学, etc)  
人工肝 }

「血液浄化用モジュール」  
(特願2003-346739号)

人工肝(肝補助装置)

脾島移植

## 手術侵襲学

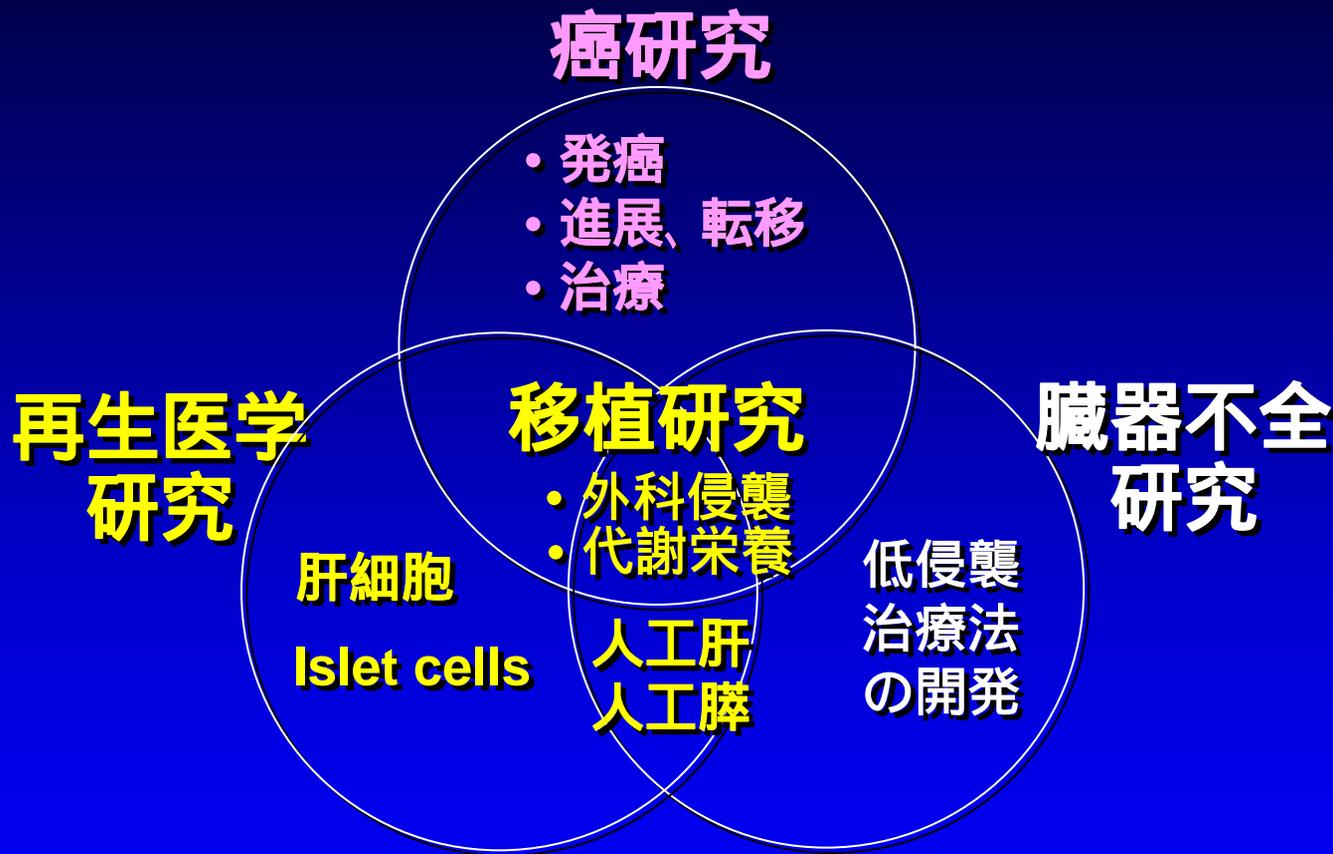
(災害救急医学, etc)

侵襲の分子生物学

Navigated surgery



# Surgical Science



*Science*, Vol 304, 41,  
April 2004

- バイオのメッカでの統合的collaboration
- Translational research推進
- 関連病院とタイアップした臨床研究(癌組織バンクetc.)

# Surgical Research

**“Surgical research or comic opera:  
Questions, but few answers”**

(Horton R. Lancet, 347:984-985, 1996)

外科系雑誌トップ9に掲載された175編のうち評価に耐える論文は12編(7%)のみ

**“ Can we trust their results? The answer is no! ”**

外科系論文の質を向上させない限り外科系研究の約半数が思い違いであるという意見に反論できない

**“ Is Surgical Science Dead? ”**

(Barker CF. J Am Coll Surg, 198:1-19, 2004)

外科技術の中では緊急性を要し、絶対的に比較臨床試験に適さない技術もある。それ以外の技術を対象として標準的治療を確立するために臨床試験が必要である。

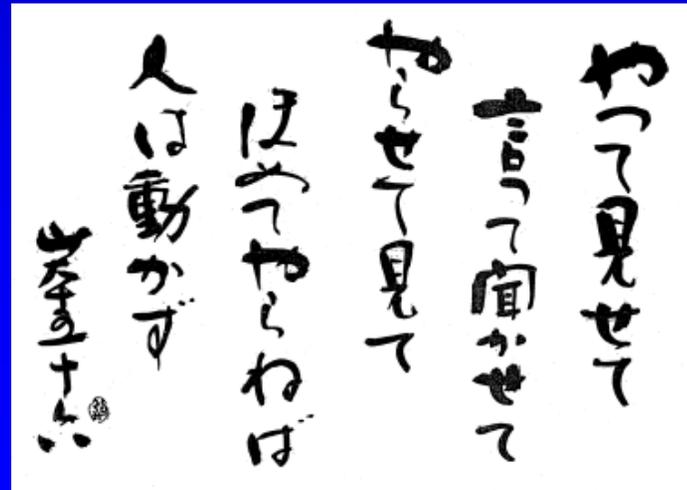
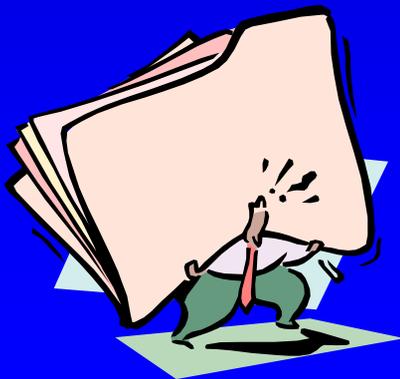
**Surgeons will continue to be leaders in  
biomedical research as well as in patient care.**

# 良き外科医の育成

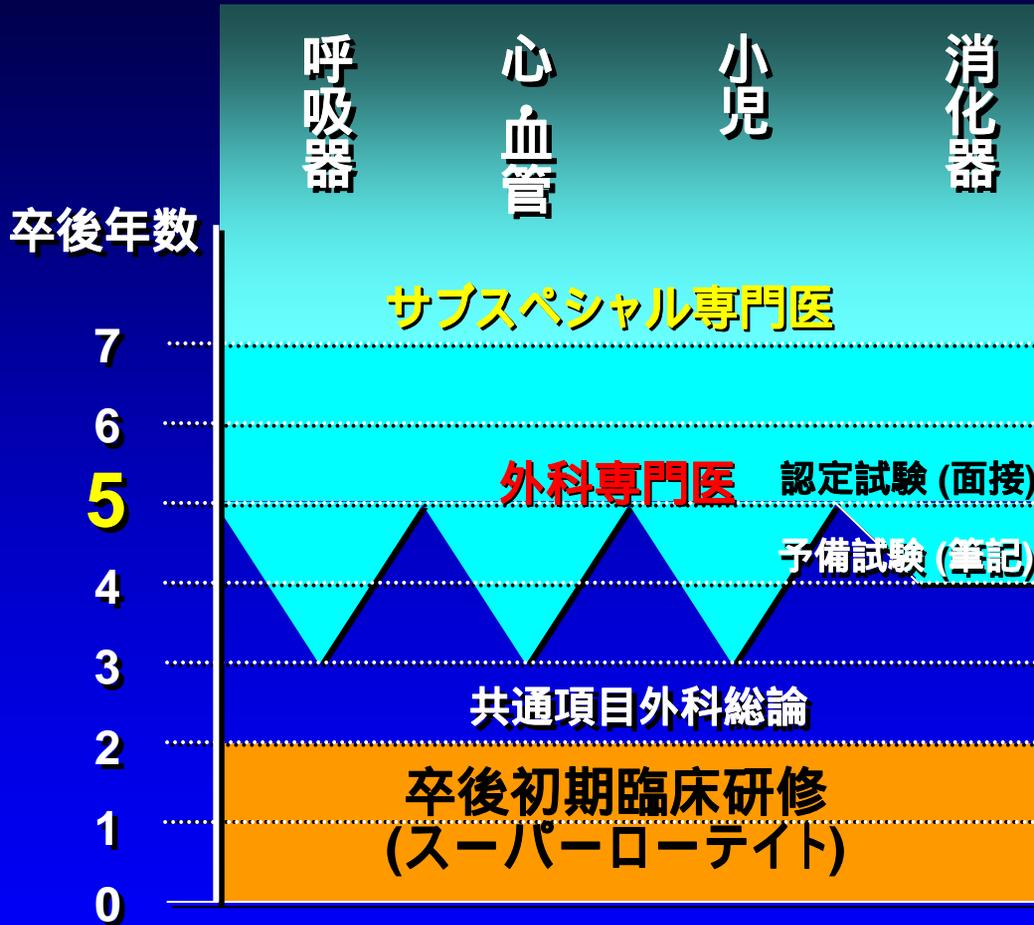
“強い目的意識、切磋琢磨と輝く個性”



1. 社会人として尊敬に足る人格の涵養
2. 医療人としての高い医療技術、  
危機・病院管理学
3. 医科学者としての探求心、実行力
4. 教育者としての努力と実践力



# 良き外科医の育成



講座(研究・診療)配置?

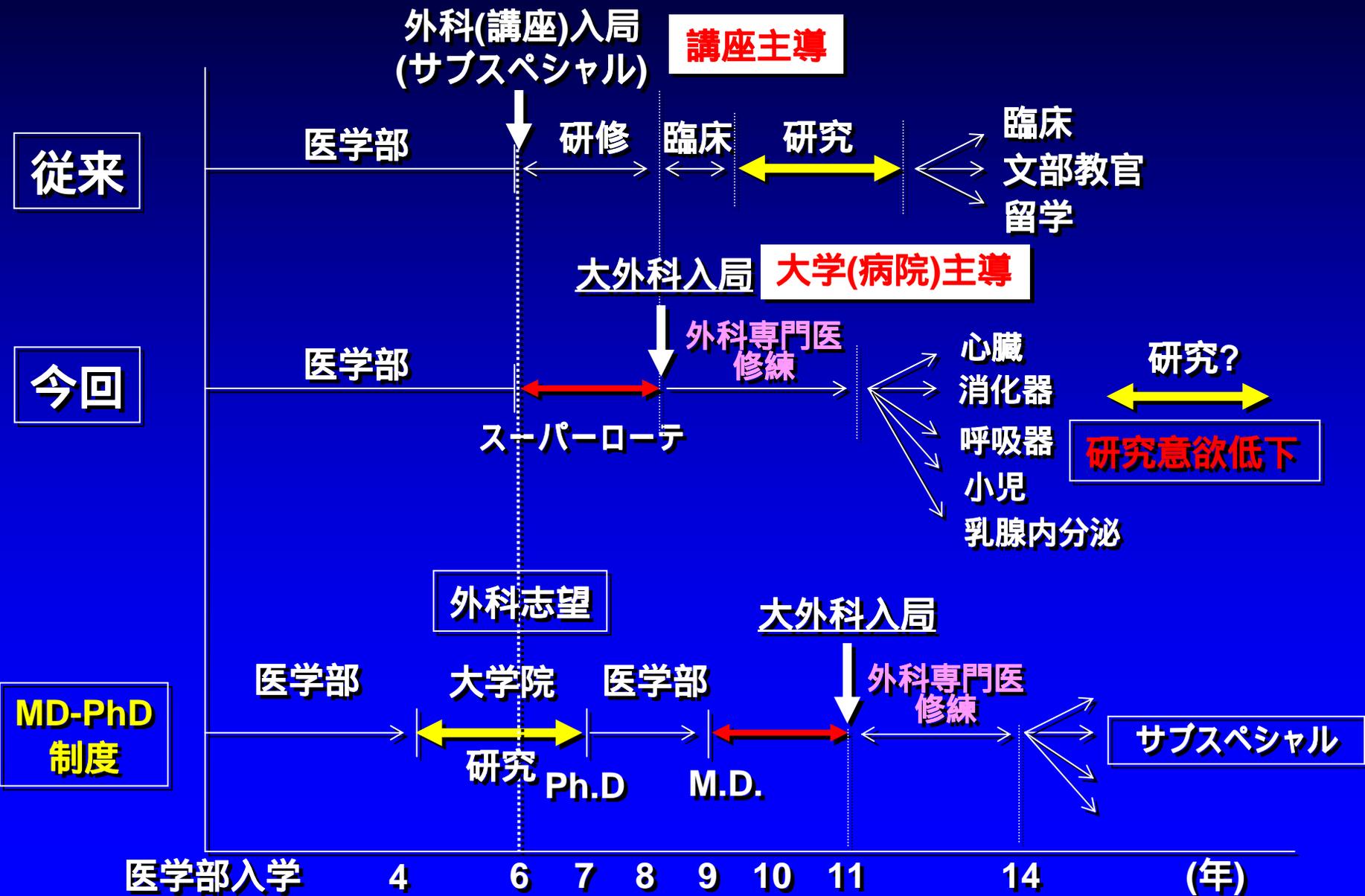


大外科入局

外科専門医のための受け皿必要

大診療科(外科)としての組織(同門会)が必要!

# 良き外科医の育成



# 大学の役割

## 関連病院群

診療所

中小病院

## 大学病院

(特定機能病院)

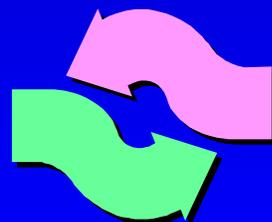
地域医療  
(community-based)

高度先端医療  
(advanced medicine)

プライマリーケア

地域医療  
地域保健  
在宅医療  
緩和ケア

実践



1. 卒前教育の充実
2. 良き人材の育成

全人的医療が実践できる  
スペシャリスト

- ・高い倫理観と医療技術
- ・リサーチマインド
- ・良き指導者

# 大学の役割

-----大学は関連病院における人事のみならず、臨床上の困難な問題や難しい症例など、気軽に相談できて明解な指針を与えてくれる存在であって欲しいと思いますし、高度な専門的手技を要する手術が日常的に行われていて、私達がいつでも見学できる様な体制であると良いなあと常々思っています。大学が伝統ある教室の同門にとって、他のどの施設、他のどの医師に相談するよりも頼りになる存在として、いつもあってほしいと願っています。-----



# 若い外科医が 輝き続けるために

## 1. 明確な「目標設定」

“日本の中核的な先端外科センター”

## 2. 実践的な「戦略策定」

“chanceを与え強い目的意識形成”

“collaborationと横断的組織作り”

“国内外への研修・留学”

## 3. コミュニケーション

“ナンバーワンでなくても

オンリーワンに！”





**Be ambitious,  
Young Surgeons!**

劍山