

大阪医科薬科大学

## 2024年度秋季学術講演会

### プログラム 講演内容抄録

日 時 2024年11月20日(水)

< 16:30~17:40 >

会場及びオンライン配信 (ZOOM) によるハイブリッド開催

<https://us02web.zoom.us/j/85270947530?pwd=s9rcKcFgdYbv1Oy0AAE0LoKrNePsaE.1>

ミーティング ID: 852 7094 7530

パスコード: 040325



### —— 当 番 教 室 ——

形 成 外 科 学 教 室

整 形 外 科 学 教 室

大阪医科薬科大学医学会

高槻市大学町2番7号・大阪医科薬科大学(大阪医薬大サービス内)

電 話 072(683)1221番

## プ ロ グ ラ ム

- 1. 開 会 の 辞
- 1. 会 長 挨 拶
- 1. 特 別 講 演

### 特 別 講 演

消化器外科の歩み

〈16:40～17:10〉

大阪医科薬科大学医学部一般・消化器外科学教室

教授 李 相 雄

たかがアルコールされどアルコール  
～アルコールの功罪～

〈17:10～17:40〉

大阪医科薬科大学医学部内科学Ⅱ教室

教授 西 川 浩 樹

## 消化器外科の歩み

大阪医科薬科大学医学部一般・消化器外科学教室

教授 李 相 雄

2012年の国際統計によると胃がんの発症率が高い国は、韓国、モンゴル、日本そして中国の順であり東アジアの国が上位を占めています。日本では1990年代後半まで胃がんはがんによる死亡原因の首位を占めていましたが、1998年に肺がんがそれを上回りました。2000年代には、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染による慢性炎症が発がんに関連することが疫学的に証明され、とくに東アジアの *H. pylori* 株がもつ CagA タンパクが発がん過程において重要な役割を果たすことが明らかにされました（興味深いことに沖縄県では異なる）。

日本のがん対策は胃がんを中心に進んできました。山崎豊子の『白い巨塔』で描かれる財前五郎と里見脩二のやりとりからも、がんの早期発見と検診システムの確立が当時の社会的ニーズであったことが伺えます。その結果、日本では世界に類を見ない消化器がんのスクリーニングシステムが構築されています。2019年に胃がんと診断された124,319人のうち、内視鏡的切除（粘膜下層剥離術など）は56,736人（45.6%）であったのに対して、外科的切除は43,730人（35.2%）にとどまっています。さらに、外科手術の内訳では、開腹手術が20,892例、腹腔鏡下手術が20,433例、ロボット支援手術が2,405例でありました。また、手術アプローチだけでなく、がんに対する外科手術のコンセプトもこの30年間で大きく様変わりしました。本稿では、胃がん外科の変遷を通じて消化器外科学の進歩について解説してまいります。

1881年にウィーン大学の外科教授であった Theodor Billroth により、史上初の胃切除術が行われました。その弟子である Jan Mikulicz-Radecki は、自らの臨床経験に基づき胃がんの進展形式を局所浸潤、リンパ行性転移、腹膜播種、血行性転移に分類しました。そして、胃がん手術において「胃周囲リンパ節および膵上縁リンパ節の郭清」の必要性を初めて提唱し、これが後の胃がん治療における重要な基礎となりました。Mikulicz の下で学んだ日本人外科医、三宅速（後に九州大学外科教授）がリンパ節郭清を伴う胃がん手術の概念を日本に導入しました。日本では、豊富な胃がん症例をもとに外科医を中心とした臨床病学的研究が進められ、「結紮遮断、広範囲胃切除（亜全摘または全摘）、D2 以上の系統的リンパ節郭清、大・小網および網嚢の切除」という胃がん外科治療の基本手技体系が確立されました。

しかし、がんに対する外科治療においても、それまでの経験的知見や後方視な臨床病

理学的研究に基づく治療体系から、科学的根拠に基づく新たな外科治療の再構築が求められるようになりました。

日本では1990年代初頭まで、がん治療専門施設を中心に胃がん治療成績の向上を目指して大動脈周囲リンパ節郭清を併施する拡大リンパ節郭清（D3 郭清）が行われていました。しかし、欧米ではその有効性に疑問が持たれており、胃周囲と腓上縁リンパ節郭清からなる D2 郭清との前向き比較試験（JCOG9501試験）が1995年に開始されました。その結果、D3 郭清は手術時間と出血量を増加させる一方で、生存率に対する優位性は認められませんでした。この結果を受け、D2 郭清が胃がん手術の標準的な郭清範囲として確立され、予防的拡大リンパ節郭清の意義が否定されました(1)。一方、1990年代当時、欧米では胃周囲のリンパ節のみを切除する D1 郭清手術が主流であり、日本で標準的に行われている D2 手術に対する検証試験の必要性が高まっていました。オランダでは、D1 郭清と D2 郭清を比較する多施設共同ランダム化比較試験（Dutch D1 D2 trial）が1989年に開始され、1078例の胃がん症例が登録されました。1995年の第一報(2)では、D1 郭清に比べて D2 郭清群では術後合併症と死亡率が有意に高く、5年生存率において D2 郭清の優位性が確認されなかったことから、D2 郭清手術は過大侵襲な治療法であると結論づけられました。しかし、術後15年にわたる予後調査によって、D2 郭清が D1 郭清に比べて胃がん再発が優位に少なく生存率を改善することが明らかとなりました(3)。これにより、日本で確立された D2 郭清を伴う胃がん手術が欧米でも広く受け入れられることとなりました。

この時期には、食道浸潤を伴う胃がんに対する治療として完全切除を目指した左開胸・開腹手術が日本では行われていました。しかし、食道裂孔アプローチとの比較試験（JCOG9502試験）により、大きな切開を伴う手術は生存率に寄与しないだけでなく肺炎等の合併症を増加させることが示され、手術侵襲を最小限に抑えることの重要性が示唆されました(4)。さらに、胃全摘術における脾合併切除の意義を問う JCOG0110試験においては、大弯にない胃上部進行がん（脾臓に接しない）に対する胃全摘術において、脾合併切除が生存率の改善に寄与しないことが明らかとなりました。一方、脾合併切除による術後合併症が増加する傾向があり、胃全摘においても予防的リンパ節郭清の一環としての脾摘出は推奨されないようになりました(5)。

このように、がんに対する拡大手術の意義が次第に否定される一方で、社会のニーズが先行する形で腹腔鏡下手術の導入が急速に進みました。まず2010年代に日本と韓国でそれぞれ行われた大規模比較試験（JCOG0912、KLASS-01試験）で、臨床病期Ⅰ期の胃がんに対する腹腔鏡下幽門側胃切除術が開腹手術に対して非劣性であることが示されました(6, 7)。これにより、侵襲の少ない手術が治療成績を改善するための重要な手段として位置付けられるようになりました。さらに、日本を中心とする東アジアにおいて

は、進行胃がんに対する腹腔鏡下手術の効果も検討され、JLSSG0901試験では、進行胃がん患者に対する腹腔鏡下手術が開腹手術に対して非劣性であることが証明されました(8)。この試験結果は、腹腔鏡下手術が進行胃がんにも適用可能であることが示され、胃がんにおける低侵襲手術の標準化が決定的なものとなりました。2018年に保険収載されたロボット支援手術は、腹腔鏡下手術の技術をさらに発展させ、より精密な操作を可能にします。特に、高難度なリンパ節郭清や深部の手術において、その有用性が期待されています。ただし、ロボット手術の腹腔鏡下手術に対する優位性を示すデータはいまだ示されておらず、日本においても多施設共同前向き試験が進行中であり、その結果が待たれるところです。

手術の低侵襲化が進む中で、患者の早期回復と術後の合併症軽減を目指したERAS (Enhanced Recovery After Surgery) プログラムも導入されました。このプログラムは、術前の栄養管理や術後の早期離床、痛みの管理などを含む包括的なプロトコルであり、胃がん手術の治療成績向上だけでなく、患者のQOL（生活の質）を大幅に改善することが示されています(9)。一方、2000年以降のがん治療における薬物治療の進歩は目覚ましく、根治不能な進行胃がんに対する治療戦略として、化学療法と胃切除術を組み合わせた集学的治療が新たな治療選択肢として注目されています(10, 11)。

本稿でご紹介したように、がんに対する外科治療の歩みは、手術の侵襲性を減少させ、患者の予後改善に大きく貢献してきました。今後は、バイオマーカーや遺伝子情報に基づいて、患者一人一人に最適な治療法を選択する外科治療への発展が期待されています。

1. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(5):453-62.
2. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-8.
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439-49.
4. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):644-51.
5. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized

Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Annals of surgery*. 2016.

6. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):142–51.

7. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2019;5(4):506–13.

8. Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, Tsuji T, Lee SW, Yoshida K, et al. Five-Year Survival Outcomes of Laparoscopy-Assisted vs Open Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: The JLSSG0901 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023;158(5):445–54.

9. Tanaka R, Lee SW, Kawai M, Tashiro K, Kawashima S, Kagota S, et al. Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2017.

10. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *The British journal of surgery*. 2014;101(6):653–60.

11. Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, Young Rha S, Moon Bae J, Li G, et al. International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg*. 2022;6(2):227–40.

# たかがアルコールされどアルコール ～アルコールの功罪～

大阪医科薬科大学医学部内科学Ⅱ教室

教授 西 川 浩 樹

我が国においてアルコール飲料は、古来より祝祭や会食など多くの場面で飲まれるなど、生活・文化の一部として定着・親しまれてきている。一方で、飲酒は国民の健康保持という観点から様々な問題を有する。厚生労働省発出の生活習慣病予防のための健康情報によると、平成元年度と令和元年度を比較すると、特に女性の中高年層において習慣飲酒率（週に3日以上、1日1合以上）の上昇が目立つ。酒類としてはリキュールの消費量が増加しているのが現状である。本邦での女性の社会進出が進む昨今においてライフスタイルにも変化が見られつつある。本邦には生活習慣病のリスクを高める習慣飲酒者が1000万人以上、アルコール依存症患者が100万人以上いると推定されているが、実際に治療介入がなされているアルコール依存症患者は5万人程度に過ぎないという現実がある。「酒飲みは病院を嫌う」傾向が伺えるデータである。また日本では伝統的に「酒の上のこと」としてアルコール依存に対し「寛容」である一方、個人の性格の問題や単なる「酒癖の悪さ」と捉えられ、薬物依存としての医療的・社会的な取り組みが遅れている。日本肝臓学会からの公表データでは、肝硬変の成因が以前はC型肝炎が一位であったにも関わらず、近年ではアルコール性がC型肝炎を抜いて一位となっている。この事実は肝臓領域においても大きなパラダムシフトが起きていることを示しており、アルコールに関する議論が今後過熱すると思われる。

飲酒は様々な疾病リスクを上昇させる。高血圧や脂質代謝異常は飲酒量依存的に、肝硬変や心血管疾患は飲酒量がある閾値を超えると疾病発症リスクが急上昇する。アルコールの摂取量と生命予後は、一定のアルコール摂取量を超えると密接に相関する。しかし少量飲酒では、むしろ予後は改善することが報告されている。悪性腫瘍の発症に関しては、咽頭がん、喉頭がん、食道がん、肝がん以外にも大腸がんや前立腺がん、乳がんとの関連が指摘されている。特に大腸がんに関して、1日のアルコール摂取量が15g増えるごとに、大腸がんリスクが約10%増えると推定されていることは興味深い。多量飲酒はアルコール性脂肪肝から多くの代謝異常を併発し、一部の症例が肝硬変、肝がんへと進展する。

しかし、いわゆる「酒飲み」にとって飲酒を完全に絶つのは至難の業である。そこで近年の考え方として「ハームリダクション」という概念がある。「ハームリダクション」とは、「個人が健康被害や危険をもたらす行動習慣（合法・違法を問わない）をただちにやめることができない時、その行動に伴う害や危険をできるかぎり少なくすることを

目的としてとられる、公衆衛生上の実践、指針、政策」のことである。飲酒を完全に絶つことはできなくても一定量まで減らすことができれば、健康被害にまで及ぶことを防止することが可能であることから、近年飲酒における「ハームリダクション」の考え方が浸透しつつある。治療薬としては「ナルメフェン」等がある。ナルメフェンは、その服用により飲酒量の低下のみならず、肝の脂肪化の改善や線維化の改善が示されている。肝の線維化は強い予後因子である。

アルコールの骨格筋への影響についても近年のトピックである。アルコール以外の食物摂取低下（飢餓）、アセトアルデヒドによる直接的な骨格筋への障害、アンモニアクリランスの低下、腸管透過性亢進、性腺ホルモン異常、成長ホルモン異常等により、多量飲酒は骨格筋に対して負の影響を及ぼす。男性アルコール性肝硬変患者では、Leaky gut のマーカーであるエンドトキシンと骨格筋量の負の相関が示されている。一方、イギリスからのデータでは、男女ともに飲酒量の増加に伴い骨格筋量の減少が示されている。ただ、少量飲酒では筋肉量はむしろ増加していることには留意したい。大阪医科大学健康科学クリニックのデータを用いた研究でも、常習飲酒者は男性において1年後の骨格筋量の有意な減少が示されており、常習飲酒のサルコペニア発症リスクが懸念される。非飲酒者と機会飲酒者では1年後の筋肉量の変化に有意差は認められなかったことから、骨格筋の立場からは完全断酒は不要と考えられる。一方、女性では常習飲酒者で1年後の骨格筋量の有意な減少は認められず、その理由は判然としないものの、アルコールの骨格筋への影響には性差が存在することが示唆された。また非飲酒者、機会飲酒、常習飲酒の背景因子の比較において、常習飲酒者は、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常の合併率が他の2群と比較して明らかに高率であり、その意味からも常習飲酒の危険性が伺える。

以上のことから、アルコールは全てが「罪」ではなく、「功」を示唆するデータも実在する。当日の講演では様々な観点からアルコールの功罪についてエビデンスを提示し、「健全な飲酒」についてアピールしたいと考えている。最後に、恥ずかしながら演者も「酒飲み」であり、この点は聴衆の皆様にはご容赦いただきたい。