

## 外科侵襲学の研究が *Lancet* に認知されるまでの歩み

藤 田 哲 二

東京慈恵会医科大学外科学講座

### THE RESPONSE TO SURGICAL STRESS: A ROAD FOR GETTING A STUDY ACCEPTED IN THE *LANCET*

Tetsuji FUJITA

*Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine*

The responses to surgical insult include acute-phase protein responses and fever, which are induced by proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factors and interleukins. The cytokine cascade is triggered by activated proteins of the complement system, exotoxins, and endotoxins. Endotoxins are lipopolysaccharides that form the outer part of the cell walls of Gram-negative bacteria. In the 1980s, the deleterious effects of endotoxins were reappraised, and many of the untoward responses in seriously ill patients were thought to be related to the chain of events started by the egress of endotoxins. However, endotoxins are found virtually everywhere, including in sterile distilled water and on sterile surgical gloves. Modest endotoxemia occurs in elective abdominal surgery, which is associated with increased intestinal permeability leading to low-grade translocation of endotoxins. We have proposed a hypothesis, which was accepted by the *Lancet*, that modest endotoxemia during surgery is a physiological response. The gut is a main reservoir of endotoxins, because 1 g of feces contains 1.0 to 10 mg of endotoxin, and small amounts of endotoxin regularly enter the portal circulation from the gut. We describe the protective effect of glutamine, which has been assumed to be a specific nutrient for the gut, and the beneficial effects of lipoproteins against endotoxemia. Finally, we show the critical factors for improving the outcomes of surgery based on multivariate analysis of our data and discussions with experienced surgeons and physicians, which have been published in core clinical journals.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:1-16)

Key words: response to surgery, acute-phase protein, endotoxin, glutamine, appropriate surgical care

### I. は じ め に

外科学講座では、毎週火曜日早朝に各診療部が一同に会して抄読会を行っている。二十数年の記憶を辿ると、当初は講師、助教授、教授等が選んだ論文を医員や助手が精読し、まとめ、発表した後、短いコメントで抄読会は締めくくられた。論文の内容が明日からの臨床に生かされるか、追試の必要があるか等について深い議論はなかったように思う。当時は、Evidence-Based Medicineという概念も殆どなく、Randomized Controlled Trial (RCT) という用語も登場する機会は少なかった。論文は *Annals of Surgery*, *American Journal of Surgery*, *Archives of Surgery*, *Surgery*, *Journal of the*

*American College of Surgeons* の米国の外科主要5誌から選ばれることが多かったが、米国医師会雑誌 (*JAMA*)、*Lancet*、あるいは *New England Journal of Medicine* の論文が取り上げられることは希有であった。これらの著名な内科総合誌には内科のみならず外科分野における優れた研究も多く掲載され、明日からの臨床を変えるインパクトを与えることも多々ある。たとえば、2007年の米国心臓病学会のガイドラインでは、心血管リスクがある患者の手術に際してβ-遮断薬の使用が勧められていたが、翌年 *Lancet* に掲載された大規模な RCT の結果はこれを否定し、β-遮断薬の使用は死亡率を増加させた<sup>1)</sup>。ここ1～2年、外科抄読会で *JAMA* や *Lancet* の論文を取り上げる機会が増

えたのは、喜ばしい。ただ、論文を読むだけでは研究の本質を見抜き、全体像を俯瞰することは難しい。これらの雑誌を通じてオピニオンリーダーと積極的にかかわって行くことも重要である。本稿では、学位論文を端緒とした外科侵襲学の研究がLancetに受諾されるまでの道のりと、Evidence-Based Medicineを礎とした外科臨床の在り方を述べる。

## II. 急性相蛋白反応

急性相蛋白とは、組織に障害が加わった7日以内に血中濃度が25 %以上上昇（陽性急性相蛋白）あるいは低下（陰性急性相蛋白）する蛋白を指す。C-反応性蛋白（CRP）は陽性急性相蛋白の代表であり、腹部外科手術後48-72時間で血中濃度は術前の50-100倍に上昇する。CRPは魚類や両性類にも認められており、生物進化上もっとも古典的な生体防御蛋白である。組織損傷や細菌感染に対する炎症反応と腫瘍に対する生体反応は一部共通しており、進行癌患者ではCRPの軽度上昇が認められる。CRPは非特異的な腫瘍マーカーであるとも言えなくもないが、内科領域では慢性炎症性疾患とも考えられる動脈硬化等の指標としてのCRPの精密測定意義が強調される。CRPはすべて肝で産生されると考えられてきたが、最近では腸管など肝外でも産生されることが明らかになった。CRP以外の陽性急性相蛋白には、補体第3因子、補体第4因子、セルロプラスミン、ハプトグロビンなどがあり、いずれも生体防御蛋白である。われわれは、43名の胃癌治療切除を行った患者を前向きに追跡し、一部の患者では画像で再発が明らかになる前に、CRPや補体第4因子が上昇することを報告した<sup>2)</sup>。この現象は大腸癌患者でも報告されているが、CRPがNF- $\kappa$ Bを介して腫瘍増殖を促す可能性も否定できない<sup>3)</sup>。アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白はいずれも陰性急性相蛋白である。プレアルブミンの半減期は約2日、レチノール結合蛋白の半減期は約12時間と、アルブミンの21日に比べて短いためリアルタイムに栄養状態を反映する栄養評価の指標として注目されたこともあったが、少なくとも侵襲下においてはこれらの蛋白を栄養指標として測

定する意義はない。アルブミンも手術後1日目には有意に低下しており比較的長い半減期を念頭に置くと説明が難しいが、血管壁透過性亢進による血管外への逸脱が低アルブミン血症の原因と考えられている。あまり知られていないが、コリンエステラーゼやリポ蛋白も陰性急性相蛋白である。後述するようにリポ蛋白は生体防御蛋白でもあるのに、なぜ侵襲時に血中濃度が低下するのか、明らかな説明はなされていない。われわれは、もうひとつの陰性急性相蛋白、 $\alpha$ 2-マクログロブリンに注目した。そのきっかけとなったのは、うつ病患者で血清 $\alpha$ 2-マクログロブリン濃度が上昇していたという報告と、冬眠中のクマで血清 $\alpha$ 2-マクログロブリンの上昇が認められたという報告である。ヒトは冬眠できないが、うつ状態の患者は冬眠中の動物に類似していると言われている。 $\alpha$ 2-マクログロブリンの蛋白分解酵素阻害作用は良く知られているが、この蛋白はサイトカイン結合蛋白でもありサイトカインの生理活性に影響を与える。さらに、NeurotrophinやNerve Growth Factorなどの成長因子とも結合することから、 $\alpha$ 2-マクログロブリンの濃度変化が中枢神経細胞に影響をおよぼしている可能性は高い。以前、胃癌術後にうつ病を発症し入院治療を受けた患者を経験した。また、悪性疾患患者ではうつ傾向になりやすいという報告も散見される。そこで、胃癌のため幽門側胃切除あるいは胃全摘を受けた患者を対象として、前向きに術前から術後1年間、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を用いて、うつ状態の程度を調べた。幽門側胃切除前後ではHADSスコアに有意な変動はなかったが、胃全摘後では術後にHADSが上昇し、うつ傾向になりやすいことが判った。さらに、胃癌術後1年後には術前と比較して有意に血清 $\alpha$ 2-マクログロブリン値が上昇しており (Fig. 1), HADSスコアでうつ傾向と判定された患者はそうでない患者と比較して有意に $\alpha$ 2-マクログロブリンが高値であった (Fig. 2)<sup>4)</sup>。急性相蛋白反応の多くはサイトカインによって制御されている。サイトカインはホルモンと異なり、産生細胞自身 (autocrine) や産生細胞周囲のみ (paracrine) に働く。例外的に、インターロイキン6はホルモン類似 (endocrine) の作用を持つと言われている。分泌

型IgAは胆汁等に分泌され腸管等の局所免疫を担うが、一部は血液内に逆流する。われわれは門脈血中のインターロイキン6が術後の分泌型IgA値の変動に関与している可能性を指摘した<sup>5)</sup>。

### III. エンドトキシン

急性相蛋白反応を制御するのはサイトカインであるが、サイトカイン分泌を制御する代表的なものはグラム陰性桿菌細胞壁由来のlipopolysaccharide (LPS), すなわちエンドトキシンである。エンドトキシンの発見は1892年に遡る。この年、Robert Kochの同僚であったRichard Pfeiferはコレラ菌から抽出した熱に強く安定な毒素をエンドトキシンと名付けた。すべてのLPSがエンドトキシンではなく、エンドトキシン活性はLPSに限らず細菌由来のpeptidoglycanやDNA, RNAフラグメントにも認められる。グラム陰性菌からは絶えずLPSが剥がれ落ちていとも言われ、熱、酸、アルカリに強い、ため、空気中や水道水などあらゆる場所にエンドトキシンは存在する。1940年代には、ウサギを用いてのエンドトキシンの生物活性測定法が定着した。ウサギを用いたエンドトキシン測定は高コストがネックであったが、1970年代には、現在でもエンドトキシン測定のスタンダードであるリムルス (Limulus Amebocyte Lysate) テストが確立され、米国食品

医薬品局 (FDA) は直ちにこれをエンドトキシン測定の基準法として承認した。1987年に、FDAはガイドラインを作成し、経静脈投与薬剤や医療器具等に混入が許されるエンドトキシンの上限値を設定した。その当時、一部の重症患者とくに敗血症患者の血中に検出されるエンドトキシンは、さらなる重症化や死の前兆とされた。体外循環を伴う心臓外科手術では、術中に比較的高濃度 (200-1000 pg/mL) のエンドトキシン血症が認められ、腸管虚血による細菌あるいはエンドトキシンの腸管管腔から血管内への逸脱が示唆された。肝硬変患者においてもエンドトキシン血症は予後悪化の指標とされたが、最近ではエンドトキシンよりも細菌由来のDNAフラグメントの存在と肝硬変の重症化との関連を指摘する声が多い。その後、全くの健康人でも微量のエンドトキシンが血液中に存在することが解ってきた。同時にエンドトキシン結合蛋白 (LBP) も血中に存在する。LBPと結合したエンドトキシンは標的細胞膜表面のCD14を介してToll-like Receptor-4-MD-2複合体と結合してNF- $\kappa$ Bを活性化する。核内に移動したNF- $\kappa$ Bは炎症性サイトカイン遺伝子の転写を促進する。このようなエンドトキシンを契機とした炎症反応は急性炎症性疾患のみならず、慢性心不全、虚血性心疾患、糖尿病などの病勢にもかかわっているらしい。

腸管穿孔を伴う敗血症や劇症肝炎の患者では

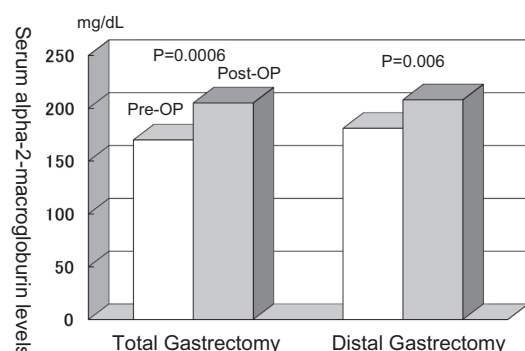


Fig. 1 Serum alpha-2-macroglobulin levels before and 1 year after gastrectomy for gastric cancer  
Serum alpha-2-globulin levels at 1 year after gastrectomy were significantly increased compared to preoperative levels.  
Values are expressed as mean.

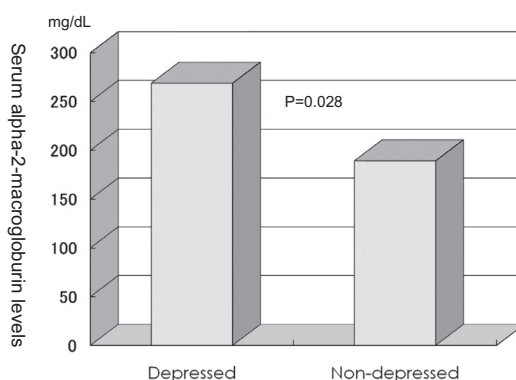


Fig. 2 Serum alpha-2-macroglobulin levels in depressed and non-depressed patients who underwent gastrectomy for gastric cancer  
Serum alpha-2-macroglobulin levels in the depressed patients were significantly higher than those in the non-depressed patients at 1 year after gastrectomy.  
Values are expressed as mean.

1,000-600,000 pg/mLの著しいエンドトキシン血症が報告されている。また、10,000 pg/mL以上のエンドトキシン血症を伴う髄膜炎菌感染症では、死亡率が86 %に達するという報告もある。このような高濃度エンドトキシンは致死量に近いかもしれないし、腸管や肝の終末像を反映しているのかもしれない。しかしながら、10-100 pg/mL程度の微量のエンドトキシン血症の臨床的意義は不明である。そこでわれわれは消化器外科手術患者を対象として、術前、術中、および術後の循環血中のエンドトキシン濃度を測定、同時に測定した陽性急性相蛋白である $\alpha$ 1-アンチトリプシンとの相関の有無を検討した<sup>6)</sup>。術前でも多くの患者の血中には30 pg/mL未満の微量のエンドトキシシンが検出され、術中には約3倍まで上昇したが術後1日目には多くの患者で術前値まで下がっていた (Fig. 3)。また、術中測定した門脈血エンドトキシン値と同時に測定した末梢血エンドトキシン値との間には有意差がなかった。腸管から血中に漏出したエンドトキシシンを肝のKupffer細胞が直ちに捕捉し解毒することで平衡を保つという推測があるが、われわれの研究結果からは、少なくとも術中においては否定的である。手術侵襲時には好中球エラスターゼ活性が上昇する。これは細菌感染防御には有利に働くが、肺胞にはダメージを与える。 $\alpha$ 1-アンチトリプシンは好中球エラ

スターゼを捕捉、不活化して肺を守る生体防御蛋白である。 $\alpha$ 1-アンチトリプシンが欠損すると肺組織破壊が進行し肺気腫を起こすことは良く知られている。同時に測定したエンドトキシンと $\alpha$ 1-アンチトリプシンとの間には正の相関が認められた。すなわち、微量のエンドトキシンがトリガーとなって、陽性急性相蛋白である $\alpha$ 1-アンチトリプシンの分泌を促している可能性があり、手術侵襲に対する生理的な生体反応とも考えられる。この考えは仮説 (Fig. 4) に過ぎないがLancetに投稿して、同僚審査の後受諾された。

微量のエンドトキシン、適正濃度の炎症性サイトカインは侵襲時の生体に有利に作用するかもしれないが、一定の濃度を超えればいわゆるサイトカインストームの状態になり、自己組織を破壊し多臓器不全へと繋がる。超低比重リポ蛋白 (VLDL)、低比重リポ蛋白 (LDL)、高比重リポ蛋白 (HDL) はいずれもエンドトキシシンを中和、解毒する。エンドトキシシンのリポ蛋白への結合部位はおもにリン脂質と言われているが、HDLを構成するApolipoprotein-Aへの結合も確認されており、HDLはVLDL、LDLよりもエンドトキシシンの中和能が高いとされている (Fig. 5)。われわれの消化器外科手術患者を対象とした臨床研究でも、術前HDLが低値の患者では術中測定した門脈血インターロイキン6値が有意に高く、HDLの手術

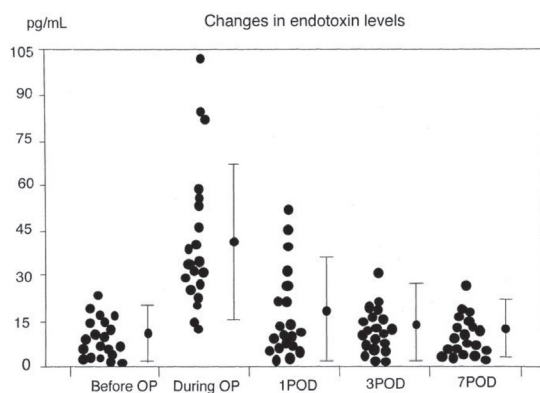


Fig. 3 Modest endotoxemia during major abdominal surgery  
Blood endotoxin levels during major abdominal surgery were about 3 times as high as preoperative levels, but there was no difference between preoperative values and those in the 1, 3, and 7 days after surgery.  
Each actual value, mean, and SD are shown.  
POD=postoperative day

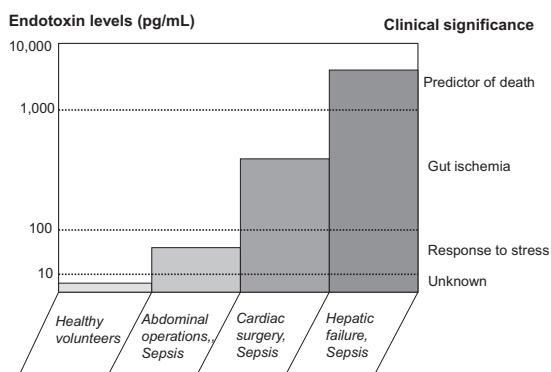


Fig. 4 Clinical significance of endotoxemia  
Modest endotoxemia of 100 pg/mL or less may be a physiological response to stress, although severe endotoxemia is a predictor of death.



侵襲に対する生体反応への関与が示唆された<sup>7)</sup>。しかし、欧州で重症細菌感染症患者を対象としてHDL投与効果を検証するRCTが行われたが、有意な結果は出なかったらしい。そこで、HDLの主要成分であるApolipoprotein-A1に着目し、半致死量のエンドトキシンを投与したラットでその効果を検討した<sup>8)</sup>。Apolipoprotein-A1を前投与したラットでは腫瘍壊死因子の血中濃度が有意に抑制され、エンドトキシン投与後の生存率も著明に改善された (Fig. 6)。重症感染症の治療成績を改善することは非常に難しいが、リポ蛋白投与が治療成績向上に繋がる可能性は残されている。

#### IV. グルタミン

腸管は単に消化、吸収を司るだけではない。肝と腸管は同一原基であり、生後も腸管の持つさまざまな代謝機能が明らかにされつつある。ヒトの有核細胞数は約100兆とも言われているが、成人における腸内細菌数はその数倍、あるいは500兆に達するという。ヒトと共生する腸内細菌およびその棲家である腸管の役割はきわめて大きい。ヒトに有益な細菌 (Probiotics)、その栄養源 (Prebiotics)、およびその両方 (Symbiotics) を投与して腸内環境を改善する試みは、周術期にも行われている。腸管および腸管関連リンパ組織は生体防御にきわめて重要な役割を担う免疫組織である。生体の約50%のリンパ組織は腸管周囲に存在する。

侵襲時、腸管の免疫能低下を抑制する方法は腸管に有益な環境を整え、必要なエネルギーを与えることである。前者はSymbiotics、後者は腸管が摂取しやすい栄養素を与えることにほかならない。非必須アミノ酸であるグルタミンが腸管の特異的栄養素として注目されてから20年を迎える。グルタミンは腸管腔からも静脈からも腸管上皮に吸収される。当初は経静脈的なグルタミン投与の開発が勧められたが、輸液内のグルタミンは不安定であり、分解するとアンモニアを生じるため単体での投与は懸念された。それに代わって、Alanyl-Glutamine等の安定なダイマーとしての投与が試みられたが、コストが市販化のネックになった。経腸栄養は経静脈栄養に比べて安価であり、グルタミンも付加しやすい。現在では、グルタミン、アルギニンなどを多く含み免疫賦活を意図した経腸栄養剤が市販されている。われわれは、潰瘍性大腸炎モデルのモルモットでグルタミンの経腸投与の効果を検討した。その研究成果を英国の外科雑誌に投稿し受諾され<sup>9)</sup>、その論文は翌年のYear Book of Surgeryに収載された。本稿を書いている時点で、グルタミンに関する論文はPubMedで検索すると32,000を超えるが、ヒトの腸管での研究に限ると総数の100分の1に過ぎない。動物実験や*in vivo*での研究結果と同様にグルタミンはヒトでも腸管の特異的栄養素と断言できるのか？グルタミン以外のアミノ酸の腸管における代謝はどうか？このような疑問に答えるため

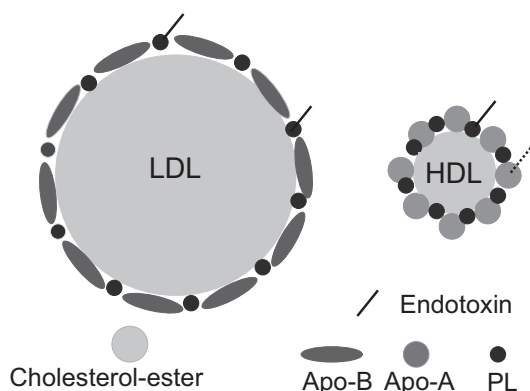


Fig. 5 Adhesion site of endotoxin in lipoproteins  
High density lipoprotein (HDL) possesses more endotoxin adhesion sites than low density lipoprotein (LDL).  
Apo=Apolipoprotein, PL=Phospholipids

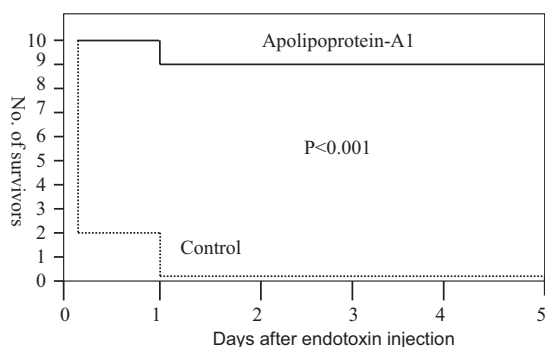


Fig. 6 Survival curve of endotoxemic rats with or without apolipoprotein-A1 pretreatment  
Pretreatment with apolipoprotein-A1 prolonged the survival of rats after endotoxin challenge.

に、消化器外科手術患者で臨床研究を行った。進行胃癌の手術では、リンパ節郭清および血管処理のため右胃大網静脈を同定する必要があるが、この静脈は上腸間膜静脈 (SMV) に流入する。手術中に右胃大網静脈を介して SMV にカニューレーションして 20 種類のアミノ酸濃度を測定した。同時に、動脈ラインから血中アミノ酸濃度を測定した。進行 S 状結腸癌の手術においては血管処理前に下腸間膜静脈 (IMV) 内にカニューレーションしアミノ酸濃度を測定した。その結果、グルタミン濃度は SMV, IMV とも動脈血よりも有意に低かったが、末梢動脈血との濃度の開きは SMV においてより際立っていた (Table 1)。SMV は右側結腸および全小腸の静脈血を集めるため、SMV におけるグルタミン濃度の低下は小腸におけるグルタミンの需要と消費を反映していると考えられる。グルタミンとは逆に、SMV ではシトルリン、プロリン、アラニン、グリシン、アルギニンの濃度が末梢血に比べて有意に上昇していた (Table 1)。とくにシトルリン濃度は末梢血の約 3 倍まで上がっていたが、IMV ではグルタミン以外に有意な濃度差を認めなかった。腸管上皮細胞内でグルタミンがこれらのアミノ酸に変換される可能性を探るために、SMV と末梢血のグルタミン濃度差と末梢血と SMV のシトルリン等 5 種類のアミノ酸濃度差との線形回帰分析を行った。シトルリンとグリシンに正の相関関係が認められたが、グ

ルタミンとシトルリン間の相関係数は際立っていた (Fig. 7)。これらの結果から推測される小腸上皮細胞内でのアミノ酸代謝を Life Science 誌に投稿し受諾された (Fig. 8)<sup>10)</sup>。この論文は 2009 年の American Journal of Clinical Nutrition や 2010 年の American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism などの比較的インパクトの高い雑誌に引用されている。腸管から分泌されたシトルリンの運命については、腎に取り込まれアルギニンに変換され放出されるという説が有力である。シトルリンは 1930 年に本邦で発見されたアミノ酸で、蛋白合成には利用されない。近年、シトルリンは小腸のバイオマーカーとして注目されているが、上記に記した腸管におけるアミノ酸代謝を踏まえれば当然であろう。また、シトルリンは抗酸化作用を持つため、サプリメント等にもシトルリンが含まれることが多くなった。ちなみに、シトルリンはスイカに多く含まれ、蒸し暑い日本の夏にスイカを食べる習慣は理にかなっている。平成 15 年 11 月 12 日の産経新聞にシトルリンに関する面白い記事が載っている。南アフリカのカラハリ砂漠に自生する野生スイカには他の植物の 1,000 倍に達する大量のシトルリンが含まれている。このスイカからシトルリンを抽出することで、医薬品などへの応用が期待されていると記事は結んでいる。

Table 1. Amino acid concentrations during abdominal surgery

	Gastrectomy (n=11)		Sigmoidectomy (n=10)	
	Artery	SMV	Artery	IMV
Glutamine	413.35 ± 97.23	<u>279.44 ± 56.88</u>	471.07 ± 67.02	<u>427.91 ± 73.33</u>
Citrulline	18.79 ± 6.61	<u>55.65 ± 23.78</u>	18.80 ± 6.34	21.79 ± 6.98
Proline	123.68 ± 21.87	<u>140.83 ± 27.68</u>	127.87 ± 27.25	132.01 ± 32.16
Alanine	258.20 ± 85.16	<u>327.00 ± 114.32</u>	290.55 ± 103.30	309.07 ± 10.64
Glycine	184.61 ± 46.13	<u>211.85 ± 50.80</u>	208.28 ± 89.41	235.54 ± 130.64
Arginine	63.64 ± 21.44	<u>75.97 ± 26.80</u>	52.24 ± 14.68	52.91 ± 11.43

Underlined values are significantly different from those in the peripheral arterial blood.  
 Values are expressed as mean ± SD (micromole/L).  
 SMV=Superior mesenteric vein, IMV=Inferior mesenteric vein

## V. 外科における Evidence-Based Medicine

2011年7月27日発行のJAMAにEvidenced-Based Medicine in Surgeryというタイトルの小論文が掲載された。それによると、20世紀の大半、外科はいわゆるエキスパートやオピニオンリーダーに振り回された時代であった。しかし、21世紀も10年以上を過ぎた今、経験のみに頼る手術は戒めなければならない。初代ドイツ帝国宰相のビスマルクは、愚者は経験に学び、賢者は歴史に学ぶと言った。臨床医学における歴史とは、文字通りの歴史にEvidence-Based Medicineを加えたものであると思う。Evidenced-Based Medicineの礎となる大規模な多施設RCTを行うには多額の費用と長い時間を必要とする。そのため、RCTの結果が出る頃には検討そのものが時代遅れになることもある。メディアや関係団体は同一のレベルを期待するかもしれないが、新薬承認を目的とした臨床治験と異なり、手術術式のRCTには倫理的な問題点に加えてバイアスがかかりやすい<sup>11)</sup>。以前、New England Journal of Medicineに掲載されたある膝関節手術の効果を検証するRCTで、コントロール群では膝関節へのアプローチ（皮膚切開等）のみが行われた。当時、この手術の有効性は確認されていなかったとはいえ、さすがに日本でこのようなRCTを行うことは難しい。視野の展開方法、手術器具の操作、縫合糸の選択、縫

合方法などは同施設内でも微妙にことなるし、施設間ではなおさらである。腹部正中切開創を長期間追跡すると、約10%に腹壁癒痕ヘルニアが起きるといわれる、吸収糸と非吸収糸、モノフィアメントとポリフィラメント、結節縫合と連続縫合などの比較を行ったRCTは多数あるが、もっとも理想的な筋膜縫合法は何かと尋ねられれば、答えに窮する<sup>12)</sup>。縫い代や縫い幅によってヘルニアの発生率は変わるからである<sup>13)</sup>。しかしながら、RCTは一施設よりも多施設で行った方が、結果適合性の大きさ(Generalizability)を考えれば、インパクトは強い<sup>14)</sup>。RCTにおける手術の質を保つために、標準手術のビデオ作製やトライアル開始前のトレーニングを行うことが多くなった。トライアル参加条件も過去の手術経験数や年間手術数などで規定しなければならない。十分な臨床的意義を証明するためのサンプルサイズの決定は、RCTを行う上できわめて重要である<sup>15)</sup>。1980年代初頭にフランスで始まった腹腔鏡下胆摘は瞬く間に世界中に広まったが、十分なサンプルサイズを満たしたRCTは行われていない。現在ではハイリスクの症例を開腹胆摘で行うため手術死亡率は腹腔鏡下胆摘で低いが、10年位前までは腹腔鏡下胆摘が高かった。RCTのみがEvidenced-Based Medicineを支えるわけではない。大規模なコホート研究や後ろ向き研究の結果も臨床指針を立てる際、参考にすべきである。珍しいだけの症

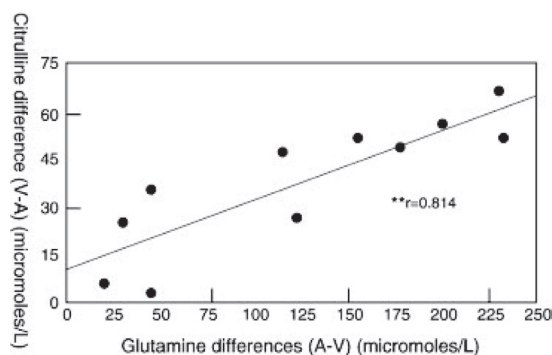


Fig. 7 Correlation between glutamine uptake and citrulline release in the human intestine  
Arterial-venous differences of glutamine were inversely correlated with those of citrulline. Peripheral arterial blood and portal vein blood were simultaneously obtained during gastrectomy for measurement of amino acid concentrations.

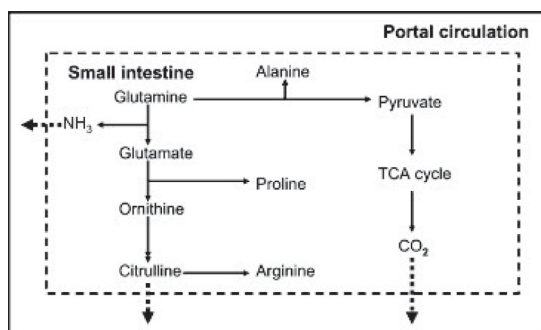


Fig. 8. Amino acid metabolism in the human intestine  
The present study suggests conversion of glutamine to citrulline in the human intestinal epithelial cells.

例報告はEvidenced-Based Medicineに寄与することはないが、示唆に富んだ症例報告は日常診療の助けとなる。Lancetはこのような症例報告を数多く掲載している。以下は、われわれが行ってきた臨床研究や各分野のエキスパートとの議論を基礎に、これまでの手術術式や周術期管理を検証し、今後あるべき姿を展望する。

## 1. 日常遭遇することの多い外科疾患

### 1) 鼠径ヘルニア

鼠径ヘルニアの手術方法は60種類以上が報告されている。その多くはすでに臨床の場から消え去っているが、時代時代に常に数種類の手術が覇を競ってきた。日本の学会でとは言わないが、エビデンスを伴わない不毛な議論もあったように記憶する。男性が鼠径ヘルニアに罹患する確率は10 %を超えるという疫学調査がある。これは、胆石症や急性虫垂炎の罹患率よりも高い。このため、鼠径ヘルニアの手術は常に医療産業の非常に大きなターゲットであった。時の大家が入れ替わり立ち替わり新しい手術の優位性を唱え、メッシュや器具を提供する医療機器メーカーも呼応したため、おびただしい数の手術法が生まれたのかもしれない。その大家のひとりであるLichtensteinがフラットメッシュを用いた鼠径管後壁に緊張のかからない術式を提唱してから30年が経過するが、その間多数のRCTが実施されその結果Lichtenstein法が標準術式として認められた。米国では50 %、デンマークでは70 %以上の患者がこの方法で手術を受けている。それ以外の術式も根気強く行われており、メッシュの開発競争も止まらない<sup>16)</sup>。近年、鼠径ヘルニア術後に長期に渡る神経痛が1 %前後に認められ、懸念されている。この疎ましい合併症とメッシュ使用との明らかな因果関係は証明されていないが、異物性の少ない重量の軽いメッシュや吸収性メッシュの開発が進み、一部は臨床に導入され、その評価のためにRCTが行われている。腹腔鏡を用いた鼠径手術にこだわる施設もあるが、再発ヘルニアを除いてメリットは少ない<sup>17)</sup>。鼠径ヘルニアは良性疾患であり、男性の内鼠径ヘルニアで症状が軽ければ経過を観察しても良いというRCTの結果がJAMAに発表された。ただ、仰臥位になっても自然に戻らないヘルニアや女性のヘルニアでは嵌頓

のリスクは手術リスクよりも高いため早期に手術を行うべきである。術後合併症は是非とも避けるべきだが、熟練した外科医が行えば、全身麻酔や腰椎麻酔よりも神経ブロックを併用した局所浸潤麻酔の安全性が高いというRCTの結果は重視すべきである<sup>18)</sup>。

### 2) 急性虫垂炎

前世紀、急性虫垂炎は常に進行性の疾患とされ、虫垂切除を行わなければ数日以内に穿孔する可能性が高いと考えられていた。そのため、20 %の誤診率は穿孔を防ぐためのコストと正当化された<sup>19)</sup>。急性虫垂炎と診断すれば、真夜中であろうと緊急手術は当然であった。時間の経過とともに虫垂炎は進行し術後合併症を起こしやすくなるという判断からである。この考えを現在も持ち続ける外科医は少なからずいるが、穿孔性虫垂炎以外では修正すべきである。炎症が局所に留まっているという確証が得られれば、少なくとも12時間は保存的治療が可能であり、これによって急性虫垂炎の予後は悪化しない<sup>19)</sup>。急性虫垂の原因は多岐にわたり、一部の虫垂炎は自然治癒すると思われる。非穿孔性急性虫垂炎の80 %程度は抗菌薬で治療可能であるというRCTの結果もある。ただし、このトライアルでは1年以内に10-20 %が再発した。虫垂切除を腹腔鏡下に行う利点は特定の施設を除けば少なく、腹腔鏡下虫垂切除は慎重に選択すべきである<sup>20)</sup>。大腸や婦人科疾患の手術時に予防的に虫垂を切除する外科医もいるが、虫垂の予防的切除の必要性はないと思われる<sup>21)</sup>。ただ、予防的に切除され一見正常に見える虫垂に一定の割合で炎症の跡が認めるのは急性虫垂炎の病因と自然経過を考える上で興味深い。

## 2. 胃癌

本邦における胃癌の手術成績は欧米に比べて格段に優れている。胃癌手術後30日以内の死亡率は欧州では現在でも8 %前後と報告されているが、わが国では1 %程度である。欧米での胃癌手術後の5年生存率は30 %程度であるが、わが国ではその倍以上である。早期発見が治療成績向上に最も寄与しているのは疑いようがなく、検診体制の整った地域では発見される胃癌の約60 %が早期癌である。欧米との治療成績の差は病期だけではなく、わが国で標準化した系統的なリンパ節



郭清が寄与している可能性もあり、標準郭清(D2)と縮小郭清(D1)を比較するRCTが欧州で行われた。その結果、D2は術後合併症を増やすのみで、D1と比較して胃癌患者の長期予後を改善させなかった。欧米の外科医はこの結果をそのまま受け入れたが、わが国では批判的な眼差しも少なくない。当時のわが国では、胃上部の進行癌に対する脾摘は脾門部のリンパ節郭清のために当然のように行われていたが、われわれは脾摘を行うと当然術中出血量も増え、術後合併症が増える可能性があることを報告した<sup>22)</sup>。大腸癌でも、術中の脾損傷のため脾摘を行うと長期予後が不良になることが示唆されている<sup>23)</sup>。近年、胃癌手術におけるリンパ節郭清の意義は再評価されている。不十分なリンパ節郭清は胃癌術後の長期予後に悪影響をおよぼす独立した危険因子であるという報告が相次いでいる。その理由について、リンパ節郭清自体の治療効果か、正確な病期診断に基づく術後化学療法の影響か、外科医や病理医の質が関与するのか、さまざまな推測がなされている。米国では、約半数の胃癌手術でしか正確な病期診断に必要なリンパ節が取られていないという報告があり、日米における胃癌手術成績の差の一因になっていることは否定できない<sup>24)</sup>。欧米では発見される胃癌の多くが進行癌であるために、胃癌に対する分子標的薬を用いた化学療法の開発が盛んである。相応の効果もRCTで認められているが、欧米での成績をそのままわが国にあてはめることはできない。わが国では胃癌の化学療法で繁用されるS-1は欧米では認可されておらず、欧米では消化管癌の経口抗悪性腫瘍薬として使用頻度の高いcapecitabineの胃癌に対する使用認可が本邦で得られたのはごく最近である<sup>25)</sup>。複数のリンパ節転移を伴う膵癌が全身疾患と見なされるのと同様に<sup>26)</sup>、胃癌においても癌周囲の多数のリンパ節転移や大動脈周囲のリンパ節転移を認めれば、全身疾患として治療すべきである。大腸癌では、術後化学療法の遅れが再発率を増加させることが懸念されているが、化学療法を遅らす原因となった縫合不全などの術後合併症が予後に悪影響を与えているのかもしれない<sup>27)</sup>。胃全摘後の食道空腸縫合部は直腸低位前方切除後の結腸直腸縫合部同様、いろいろな理由から消化管手術ではもっとも縫合

不全を起こしやすい部位である。教育病院では、レジデントが執刀する手術がスタッフの執刀する手術と同様のクオリティを持つことを提示する必要がある。そこで、われわれは胃全摘術において術者の経験と術後合併症との関係を、多変量解析を用いて検討した<sup>28)</sup>。その結果、経験の豊かな術者の行う手術は縫合不全等の術後合併症が少なかったが、術者の経験以上に術後合併症との関係が深かったのは術中出血量であった。単なる経験年数よりも手術に臨む姿勢、丁寧な手術が肝要だと言える。この論文はCA: A Cancer Journal for Cliniciansに掲載されたThe Effect of Provider Case Volume on Cancer Mortalityという論文に引用されているが、この雑誌のインパクトファクターは94.262とあらゆる雑誌の中でもっとも高い。

### 3. 大腸疾患

#### 1) 大腸癌

腹部悪性腫瘍の中で、通常の開腹手術と比較して腹腔鏡下手術の非劣勢が短期、長期において唯一保証されているのが結腸癌である(Table 2)。結腸切除後の吻合法は、結腸切除部位によって異なる。上行結腸癌の標準術式は右半結腸切除であるが、口径の異なる回腸と横行結腸を縫合するため、端々吻合では歪みを生じやすい。そこで考案されたのがLinear Staplerを用いたFunctional End-to-End Anastomosisであり、小規模RCTのメタアナリシスでは他の吻合法よりも優れている。ただし、この吻合法も初期には合併症が多かったが、その後改良された。現在、腹腔下手術においても標準吻合法である。下部S状結腸癌や上部直腸癌に対しては、切除後肛門縁からおよそ8-14 cmの部位で結腸・直腸吻合を行う(直腸高位前方切除)。肛門からの距離が近くなるほど視野が悪くなり術者の手の動きも制限されるため、吻合は難しくなる。これに対応してLinear StaplerとCircular Staplerを併用したDouble Stapling Anastomosis(DSA)が考案された。当初はDSA後に吻合部狭窄が目立ったが、現在ではかなり改善された。現在この部位での大部分の吻合がDSAで行われているが、吻合部が余り深くなければ手縫い端々吻合がDSAよりも良いというのがCochrane Reviewの結論である。例外はあるが、壁外浸潤がなく分化型の直腸癌で肛門縁から4-5 cm以上離れてい

れば、切除、吻合が可能である。腹膜翻転部より下での結腸・直腸吻合すなわち低位前方切除後に吻合を手縫いで行うのは難しい。歯状線直上での吻合すなわち超低位前方切除後に腹腔側から手縫いで吻合するのは不可能である。DSAを用いることが多いが、縫合不全が10-15 %に起こる。その頻度は吻合部が肛門に近くなればなるほど高い。下部直腸は意外にも血流が豊富なため、虚血のみで高い縫合不全の発生率を説明できない<sup>29)</sup>。DSAという吻合法自体の欠点も指摘されており、今後も改良が必要である<sup>30)</sup>。一時的な人工肛門すなわちDiverting Ileostomyを低位前方切除の全例に行う必要性はないが、リスクの高い患者には行うべきである。これによって必ずしも縫合不全を防止できないが、縫合不全を軽症化することができる。本邦の多くの施設で大腸癌手術前に漫然と行われている腸管洗浄すなわちBowel Preparationは症例毎に必要性を検討し、その方法も工夫すべきである。閉塞が強い患者では禁忌であることは述べるまでもない。手術時、液状便が大腸内に充満することは手術リスクを著しく高める。Bowel Preparationの是非についてはいくつものRCTが行われ、行うことによってむしろ術後感染症の発生率がリスクが増すという結果も報告されている。デンマークを中心に欧州では大腸癌手術患者の入院期間を5日程度に抑える、いわゆるFast-track Surgeryが広まっており、入院期間の短縮のため

にもBowel Preparationは廃止の方向に向かっている。しかし、吻合部位や吻合法にバイアスがかかっており、完全にBowel Preparationを廃止できるまでのエビデンスはない。右側結腸癌の手術では省略できる場合が多いが、あるいは省略した方が良いが、閉塞症状のない直腸癌患者の手術では術後感染症のリスク軽減に有効であると思われる<sup>31)</sup>。狭い骨盤内での直腸癌の手術は十分なSurgical Marginを得難いために局所再発率の高さが問題であった。直腸周囲のリンパ節を含む組織を一括切除するTotal Mesorectal Excisionによって局所再発率は半減したが、まだ十分でない。そこで、欧米では壁外浸潤あるいはリンパ節転移が疑われる症例では、術前放射線照射および化学療法を行うことが推奨されている。この方法では術前に長く時間を取られるため、最近では術前の短期間に一回線量を多くして集中的に放射線照射のみを行うShort-course Radiotherapyが開発され、RCTで放射線化学療法と同等の有効性が確認された<sup>32)</sup>。

## 2) 結腸憩室症

結腸憩室症の頻度は高く、40歳で10%、50歳で20%、60歳で30%を超え、80歳では50%を超える。欧米では、80歳を超えると全員が結腸憩室症になるという報告もある。結腸憩室症の最大の危険因子は腹部大動脈瘤と同様に加齢で、これにつづのが食物繊維の少ない欧米型の食事である。食物繊維を多く摂取すると、食物残渣が大腸

Table 2. Levels of Evidence for Laparoscopic Surgery for Malignant Neoplasm

Level of evidence	Type of trial	Grade of recommendation	Targeted organ
I	Large randomized trials	A	Colon
II	Small randomized trials	B	Rectum, Stomach
III	Nonrandomized concurrent trials	C	Esophagus, Liver, Pancreas
IV	Nonrandomized historical studies	None	Gastric GIST, Appendix
V	No controls, opinion of experts	None	Gallbladder.

GIST=Gastrointestinal stromal tumor

を通過する時間が短縮し内圧上昇を抑制することで憩室発生が少なくなるとされている。ただし、これは左側結腸に限ったことで孤立性盲腸憩室や上行結腸憩室の一部は先天的な素因の関与が大きい。かつて日本人は欧米人に比べて結腸憩室症を持つ頻度は著しく少なかったが、40歳未満の右側結腸憩室症に限れば逆に多かったかもしれない。結腸憩室の発生部位で圧倒的に多いのがS状結腸である。S状結腸憩室症を持つ人の80%は一生無症状で過すが、10%に軽い症状が起き、残りの10%では憩室炎などのため治療が必要になる。憩室は筋層を欠くため穿孔がもっとも危惧すべき合併症であるが、これは憩室全体の1%に起こるといわれる。穿孔を起こしても汎発性腹膜炎になるとは限らず、すぐ被覆されて局所に膿瘍を形成することもある。また、膀胱内に穿通すると結腸・膀胱瘻を形成する。穿孔や憩室からの大量出血では緊急入院治療が必要であり、S状結腸・膀胱瘻では待機的に手術を行う。治療選択上最も悩ましいのが、結腸憩室炎を繰り返すが保存的治療が奏功する患者に待機的手術を勧めるかどうかである。2000年の米国大腸学会のタスクフォースが取りまとめたガイドラインでは、2回以上憩室炎を繰り返せばその都度保存的治療が奏功しても、待機的手術が勧められた。その後、このガイドラインには十分なエビデンスが不足していると批判され、2006年に改定された。新ガイドラインによると、憩室炎の回数は待機的手術の根拠とならないと明記され、待機的手術の適応は個々の症例で個別に検討されるべきであると書かれている。2011年の結腸憩室炎に関する論文を見ても、再発性結腸憩室炎の治療は、特に高齢者において、保存的治療を推奨している。しかし大規模なRCTはなく、誰も明確な答えは見出せない。S状結腸憩室炎穿孔による糞便性腹膜炎や結腸・膀胱瘻を経験すれば、リスク評価とハイリスク患者への対応改善の必要性を感じる。急性虫垂炎の原因と結腸憩室炎の原因の一部は重なる。虫垂突起の形状は盲腸憩室に似ていなくもなく、糞石の虫垂根部への嵌頓は虫垂炎の主要な原因である。結腸憩室においても同様であり、憩室に迷入した糞石は憩室炎の一因である。急性虫垂炎同様、糞石を持ち炎症を起こした憩室は積極的に外科が関与すべき

かもしれない。前述した新ガイドラインを精読し他の臨床研究の結果と合わせると、腹腔ドレナージを必要とした憩室炎では待機的手術を考慮すべきであるし、小膿瘍のためドレナージの必要がなくても2回入院治療を経験すれば待機的手術の対象となると思われる。外来治療が奏功するUncomplicated Diverticulitisは別個に捉えるべきであり、手術対象になることはきわめてまれである。

#### 4. 消化器悪性腫瘍に対する腹腔鏡手術

前述したように、結腸癌に対しての腹腔鏡（補助）下手術の安全性は複数のRCTから定まっている。腹腔鏡手術は手術創が開腹手術と比べて小さいため、短期的には術後疼痛が少なく入院期間も少ない。ただし、腹腔内操作は従来の手術操作をそのまま応用しており腹腔内侵襲は開腹手術と大差ない。したがって、当初思われていた程開腹手術に比べてless invasiveではなく、硬膜外麻酔に加えて術中に局所浸潤麻酔を併用すべきという意見もある<sup>33)</sup>。また2011年に有力な外科英文誌に掲載された論文によると、過去のRCT患者のメタアナリシスの結果、腹腔鏡手術は開腹手術に比べて術後合併症が多かった。もっとも大規模なRCTであるCOLORトライアルでは、腹壁再発が開腹手術群542人中2人に、腹腔鏡手術群534人中7人に認められており有意差はないが(P=0.09)、以前問題視された腹腔鏡手術後のポート再発の懸念を払拭するまでには至っていない<sup>11)</sup>。胃癌に対する腹腔鏡手術は韓国がもっとも積極的であると思われるが、わが国では早期胃癌に対しての臨床研究の枠内に留まっている。現在進行中のRCTを見る限り、腹腔鏡手術が開腹手術に劣ることはないが、コストの問題もあり欧米には広がっていない。

消化管間質腫瘍(GIST)は5 cmを超えると悪性であることが多い。Table 2に示すように、胃GISTに対する腹腔鏡手術の安全性は確立されていない。欧米では10 cm位までの胃GISTを腹腔鏡手術で切除する施設もあるが、その欠点を留意して行うべきである<sup>34)</sup>。GISTは柔らかいため把持鉗子等で被膜を損傷しやすい。被膜を損傷して腫瘍細胞が腹腔内に散布されると再発のリスクが高くなる。有症状の胆嚢結石症に対して腹腔鏡下胆摘は標準治療法である。浸潤が粘膜のみに留ま

るT1a胆嚢癌がリンパ節転移、遠隔転移を伴うことはなく、胆摘のみで治癒する。固有筋層までに留まるT1bでも、リンパ節転移を認めることは珍しい。T1a, T1b胆嚢癌が早期胆嚢癌とされる所以であり、手術後の5年生存率は90 %を超える。ただ、胆嚢内胆汁中に剥脱した腫瘍細胞が浮遊していることがあり、術中に胆嚢を損傷すると腹膜再発のリスクが生まれる。単純胆摘で早期胆嚢癌が治癒するなら、腹腔鏡手術で行うという発想は当然生まれる。胆嚢はGIST同様柔らかく損傷しやすい。熟練した外科医でも腹腔鏡下胆摘時に、本人の自覚の有無に拘わらず約7 %の頻度で胆嚢損傷を起こしたという報告もあり、早期胆嚢癌に対する腹腔鏡下胆摘の適応は懸念される。胆嚢結石症に対する腹腔鏡下胆摘後、切除胆嚢内に発見された早期胆嚢癌の患者の3年生存率が47 %という結果は胸に刻むべきである<sup>35)</sup>。

## 5. 輸液管理

消化器外科手術における周術期管理でもっとも重要と思われるのが輸液管理である。かつて術前や術後比較的早い時期の経静脈栄養(PN)の有用性が検討されたが、術後2週間以上に渡って経口摂取ができないなどの特殊例を除き、現在では一般的な消化器外科手術後のPN使用効果は否定的である<sup>36)</sup>。経腸栄養(EN)の有用性は重症熱傷患者や多発外傷患者で実証されているため、消化器外科手術後においてもENを推奨する声は少

なくないが、明らかなメリットはない。また、重症患者ではENがOverfeeding Syndromeを誘発し腸管虚血を起こすことも知られており、注意すべきである<sup>37)</sup>。術直後に血中インスリンは低下するが、その後上昇する。しかし、インスリンに対する抵抗性が増し血糖値は上昇する。中枢神経細胞や赤血球はエネルギー源としてグルコースを選択的に利用するため、これは合目的な生体反応だとも考えられていた。しかし、New England Journal of Medicine等の影響力の強い英文誌に厳格な血糖コントロールが術後感染性合併症を減少さすというRCTの結果が相次いで発表された。厳格な血糖コントロールとは血糖値を術前の正常域内に保つということである。当然、低血糖のリスクを伴いRCTの結果をそのまま臨床に適用することは難しい。かといって、血糖値が200-250 mg/dLのルーズな管理で良いはずがない。さまざまな議論があるが、血糖値は110-150 mg/dL程度、すなわち術前よりは少し高めで尿糖が出ない程度が良いのではないかと考えている<sup>38) 39)</sup>。

エネルギー投与量や血糖値の管理も重要であるが、さらに大切なのは水とNaの投与量である。術直後、患者の顔はむくみ、尿量は少ない。このような状態、いわゆる乏尿期が48時間続く。その時期を過ぎると顔のむくみは取れ尿量が増す。いわゆる利尿期である。乏尿期における輸液のプロトコールは悩ましい。利尿剤を使用するのは更

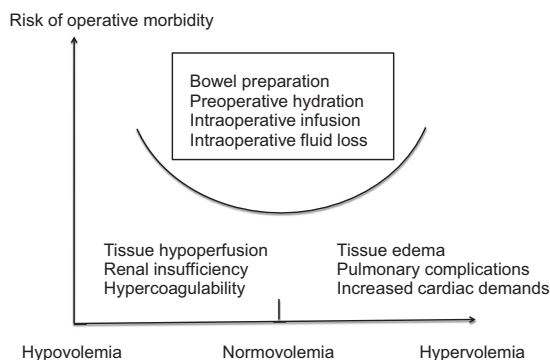


Fig. 9 Relationship between fluid balance and risk of operative morbidity  
Perioperative hypovolemia is associated with increased risks of tissue hypoperfusion leading to renal damage, whereas hypervolemia is a risk factor pulmonary complications.

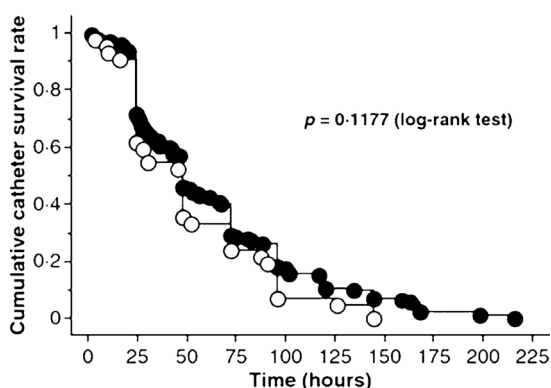


Fig. 10 Survival curve of the peripheral intravenous catheter  
Closed circle indicates the survival curve from the insertion of peripheral intravenous catheters, whereas open circle shows the survival curve from 72 hours after insertion.



に血管内脱水を助長する恐れがあり、かといって輸液を増やせば浮腫を悪化させ肺合併症を誘発するかもしれない。結局、少量の利尿剤と輸液の増量という一見矛盾したオーダーとなる。術中に10–15 mL/kg/hrの比較的大量の輸液を行うと、乏尿期が消失し術後すぐに利尿期が始まることもある。これはShiresの理論に基づくwet-sideの輸液である。一方、古典的だが現在でも輝きを放つMooreの理論では、dry-side輸液の輸液を行う。かつてはShiresの理論側に立つ、麻酔、外科医が多かった気がするが、肺切除術などでは術中輸液を制限した方がよいというRCTの結果が出ている。議論は絶えないが、術後合併症の最小化という観点からは、水、Naの出入りをゼロに保つゼロバランス輸液が真に正しい輸液である (Fig. 9)。輸液の投与量は投与内容は担当医の裁量で決定されることが多いが、ゼロバランスを目指してもっと厳格に (less liberal) 輸液プロトコルを考えるべきである<sup>40)</sup>。

輸液を行うには静脈ルートの確保、維持が必要である。カテーテルという異物を静脈内に留置することから、カテーテル感染、カテーテルの血栓による閉塞、静脈炎などの合併症が危惧される。中心静脈内留置カテーテル感染を避けるために、米国疾病予防管理センター (CDC) は中心静脈カテーテルの定期的な交換を推奨した時期もあったが、現在のガイドラインでは見当たらない。末梢静脈カテーテルについては、現在でも72時間毎のカテーテル交換を推奨しているが、カテーテル素材の改善等からこれに疑問を持つ声も少なくない<sup>41)</sup>。われわれは、新しく挿入した末梢静脈カテーテルとすでに72時間留置したカテーテルの運命 (閉塞や輸液の漏出) を比較し、両者の間に差がないことを確認した (Fig. 10)<sup>42)</sup>。すなわち、全例で72時間毎に末梢静脈カテーテルを交換する必要性は認められなかった。中心静脈でも、末梢静脈でも凝血によるカテーテルの閉塞を防ぐために、通常ヘパリンロックが行われている。中心静脈におけるヘパリンロックの有効性は疑われないが、末梢静脈においては疑問視する声もある。事実、CDCは末梢静脈カテーテルのヘパリンロックを推奨していない。ヘパリンはアンチトロンビンを活性化し凝固系を抑制するが、豚や牛の腸粘

膜から精製される生物製材である。ヘパリンは生物製材ゆえに、その投与は免疫系を介した副作用の危険性を内包している。2007年11月から米国で始まったヘパリンクライシスのため、短期間におよそ100人が死亡したのは記憶に新しい<sup>43)</sup>。その原因は粗悪な材料使用によるアナフィラキシーとされる。New England Journal of Medicineは機敏に反応し、翌年からヘパリンクライシスに関する論文を相次いで掲載し、原因究明や今後の対応に寄与した。トップジャーナルとしての使命を垣間見たように思う。ヘパリンクライシスが起る前年、われわれはCross-over Studyの結果から、末梢静脈ルート維持効果において、生食ロックはヘパリンロックと同等であることを示した<sup>44)</sup>。外科領域においても新しいエビデンスは次々と生まれしており、現行の手術や周術期管理が数年後には見直される可能性が常にある。しかしながら、手術侵襲に対する生体反応を前提として手術が成り立っていることは未来永劫変わらない。すべての外科医が、この基礎的な学問に興味を持ち続けることを希望して本稿を終える。

本論文の要旨は平成23年10月7日、第128回成医学会総会で宿題報告として発表した。この宿題報告の機会をお与えいただいた栗原敏 学長、成医学会会長、ならびに座長の労をおとりいただいた消化器外科学講座の矢永勝彦 教授、そして学位論文等の研究ならびに臨床をご指導いただいた櫻井健司 先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Fujita T. Refinements in preoperative beta blocker use for patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *Surgery* 2010; 149: 1042.
- 2) Fujita T, Hara A, Yamazaki Y. The value of acute-phase protein measurements after curative gastric cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 73–5.
- 3) Fujita T. Influence of preoperative inflammation on outcomes of colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 247: 1084–5.
- 4) Fujita T, Nagayama A, Anazawa S. Circulating alpha-2-macroglobulin levels and depression scores in patients who underwent abdominal cancer surgery. *J Surg Res*

- 2003; 114: 90-4.
- 5) Fujita T, Kobayashi S, Saeki T, Itsubo K. Relationship between circulating secretory immunoglobulin A levels and portal blood cytokine levels during major abdominal surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 124-7.
- 6) Fujita T, Imai T, Anazawa S. Influence of modest endotoxemia on postoperative antithrombin deficiency and circulating secretory immunoglobulin A levels. *Ann Surg* 2003; 238: 258-63.
- 7) Fujita T, Hara A, Yamazaki Y. Relationship between circulating high density lipoprotein concentrations and interleukin-6 release during abdominal operations. *Eur J Surg* 2001; 167: 347-50.
- 8) Imai T, Fujita T, Yamazaki Y. Beneficial effects of apolipoprotein A-1 on endotoxemia. *Surg Today* 2003; 33: 684-7.
- 9) Fujita T, Sakurai K. Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of mucosal ulcerative colitis. *Br J Surg* 1995; 82: 749-51.
- 10) Fujita T, Yanaga K. Association between glutamine extraction and release of citrulline and glycine by the human small intestine. *Life Sci* 2007; 80: 1846-50.
- 11) Fujita T. Levels of evidence for laparoscopic surgery for colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 270-1.
- 12) Fujita T. Meta-analyses and randomized controlled trials in evaluating suture techniques and materials for elective midline abdominal closure. *Ann Surg* 2011; 254: 387.
- 13) Fujita T. Suture materials and techniques for midline abdominal closure. *Ann Surg* 2009; 250: 656.
- 14) Fujita T. Generalizability in rigorous surgical randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 151.
- 15) Fujita T. Clinical importance of effect size in randomized controlled trials. *Arch Surg* 2010; 145: 400-1.
- 16) Fujita T. The choice of open mesh techniques for inguinal hernia repair. *Ann Surg* 2010; 251: 778-9.
- 17) Fujita T. Laparoscopic versus open mesh repair for inguinal hernia. *Ann Surg* 2009; 250: 353-4.
- 18) Fujita T. Local anesthesia for primary unilateral inguinal hernia in adults. *Ann Surg* 2008; 248: 344-5.
- 19) Fujita T, Yanaga K. Appendectomy Negative appendectomy no longer ignored. *Arch Surg* 2007; 142: 1023-25.
- 20) Fujita T. Is laparoscopic appendectomy associated with better outcomes? *Ann Surg* 2009; 249: 867.
- 21) Fujita T. Incidental appendectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 205: e1.
- 22) Fujita T, Matai K, Kohno S, Itsubo K. Impact of splenectomy on circulating immunoglobulin levels and the development of postoperative infection following total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1776-8.
- 23) Fujita T. Why does splenectomy adversely affect the outcomes of colorectal cancer surgery? *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1440.
- 24) Fujita T. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 1593-4.
- 25) Fujita T. Trastuzumab for gastric cancer treatment. *Lancet* 2010; 376: 1735.
- 26) Fujita T. Survival for patients with pancreatic cancer after addition of gemcitabine to fluorouracil chemoradiation. *JAMA* 2008; 299: 2852.
- 27) Fujita T. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA* 2011; 306: 1199-200.
- 28) Fujita T, Yamazaki Y. Influence of surgeon's volume on early outcome after total gastrectomy. *Eur J Surg* 2002; 168: 535-8.
- 29) Fujita T. Interpreting angiographic anatomy for restorative rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2011; 254: 543-4.
- 30) Fujita T. Role of mechanical bowel preparation and anastomotic techniques in low anterior resection. *Ann Surg* 2011; 253: 629.
- 31) Fujita T. Evaluating bowel cleansing method for rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2011; 254: 675-6.
- 32) Fujita T. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 376: 331.
- 33) Fujita T. Modulating vagal signaling in abdominal surgery. *Surgery* 2012; 151: 131.
- 34) Fujita T. Open or laparoscopic resection of a large gastric gastrointestinal stromal tumor. *Arch Surg* 2009; 144: 183-4.
- 35) Fujita T. Is laparoscopic surgery for early gallbladder cancer less invasive or dangerous? *Arch Surg* 2010; 145: 797-8.
- 36) Fujita T. Appropriate nutritional support for patients undergoing major upper abdominal surgery. *Ann Surg* 2009; 249: 543-4.
- 37) Fujita T. Who is benefited by enteral nutrition via abdominal vagal signaling? *Ann Surg* 2011; 254: 661-2.
- 38) Fujita T. Insulin drips or glucose control for burn patients. *Surgery* 2009; 146: 965-6.
- 39) Fujita T. Postoperative hyperglycemia as a predictor of infectious complications after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2009; 249: 1061.
- 40) Fujita T. Fluid regimen for intestinal anastomosis. *Ann Surg* 2008; 250: 498-9.
- 41) Fujita T. Why do not surgeons and coworkers strictly follow the Centers for Disease Control and Prevention guidelines? *J Am Coll Surg* 2008; 207: 140.
- 42) Fujita T, Namiki N. Replacement of peripheral intravenous catheters. *J Clin Nurs* 2008; 17: 2509-10.
- 43) Fujita T. The heparins: all a surgeon should know. *Surgery*

2008; 143: 835.

- 44) Fujita T, Namiki T, Suzuki T, Yamamoto E. Normal saline flushing for maintenance of peripheral intravenous sites. J Clin Nurs 2006; 15: 103-4.