

肝臓外科－正確で安全な肝切除をめざして

医学博士 國土 典宏

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 理事長
東京大学名誉教授

私は2007年から本年3月まで東京大学大学院外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科と人工臓器移植外科学教室を主宰させていただきました。この間、肝胆膵悪性腫瘍の外科治療と肝移植の臨床研究で世界をリードする外科教室となることを常にめざして教室を運営してきました。「患者の利益と安全を第一に考える」「外科の真理を誠実に追究する」「世界に発信できる外科をめざす」「指導的な肝胆膵外科医、移植外科医を育てる」「アイデアを重視し、そのpriorityを尊重する」というMission Statementを掲げ、肝胆膵外科ではわが国トップクラスの手術数を維持しながら肝胆膵悪性腫瘍の臨床研究を中心に取り組んできました。特に、肝切除は年間200例を超え、私の在任中(2007-2016)の通算で2,007例となりました。腹腔鏡肝切除については適応を慎重に選び安全第一を心がけ、徐々にその割合が増加しつつあります。教室で心がけている「安全で正確な肝胆膵外科手術」は海外でも注目され、この10年間で20カ国から延べ160人以上の外国人が短期・長期に滞在して手術見学をしています。

私どもの科は臨床中心の外科教室として質の高い臨床研究を長年主導してきました。特に肝細胞癌では腫瘍個数と門脈圧亢進症の予後への影響、C型肝炎ウィルス量と切除成績の関係、再発に対する再切除の意義、肝静脈腫瘍栓や胆管腫瘍栓症例に対する肝切除の意義、系統的切除の方法と意義など教室のデータに基づき多くの成果を発信してきました。また、厚生労働省科学研究である小型肝癌に対して切除がラジオ波に優れていることを検証する多施設ランダム化比較試験(SURF試験(図1))を2009年から主任研究者として実施しま

した。この研究は心配された患者登録の困難を乗り越え、全国100以上の施設から308例、コホート登録症例を合わせると1,090例を登録したところで独立モニタリング委員会の勧告により2015年8月末で登録を中止しました。3年後の2018年秋にco-primary endpointである無再発生存の解析結果が出る予定で、その結果が世界中から注目されています。

転移性肝癌では肝切除後のUFT^{※1}/LV補助化学療法の多施設ランダム化比較試験を2003年から主導し、180例登録を完遂して補助化学療法が無再発生存期間(primary endpoint)を有意に延長させる、というpositiveな結果を得ることができました。このほかにも大腸癌肝転移術期化学療法の意義についての多施設ランダム化試験(EXPERT試験、NEXTO試験)などを主任研究者として実施しています。科内でも前向き試験を推奨し、肝切除における肝離断デバイスに関する3つのランダム化比較試験、術中瀉血による出血量減少についてのランダム化比較試験、生体肝移植胆管再建時のステント留置についてのランダム化比較試験など多くの研究を実施してきました。

また、従来から肝機能検査に使用されているインドシアニングリーン(ICG)の蛍光イメージングに着目し、肝細胞癌が特異的に発光し術中診断に有用であることを明らかにし(図2)、ICG蛍光胆道造影が特に腹腔鏡手術で有用であることも2009年に世界で初めて報告しました。この技術はロボット手術にも応用が広がり、現在では世界で多くの外科医に利用されています。また、ICG蛍光法は肝切除のガイドとしても有用であり、肝うっ血の評価や系統的亜区域切除への応用も報

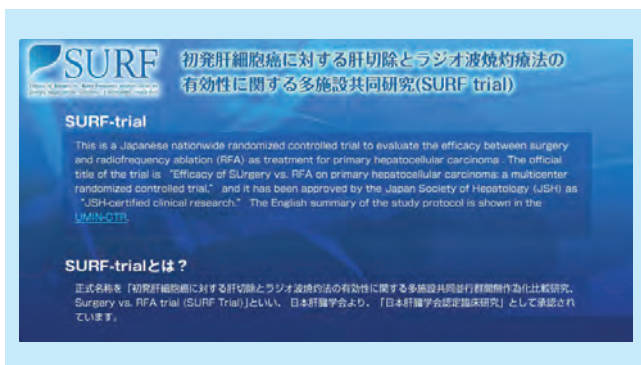


図1: SURF試験概要(<http://www.surftrial.jp/>)

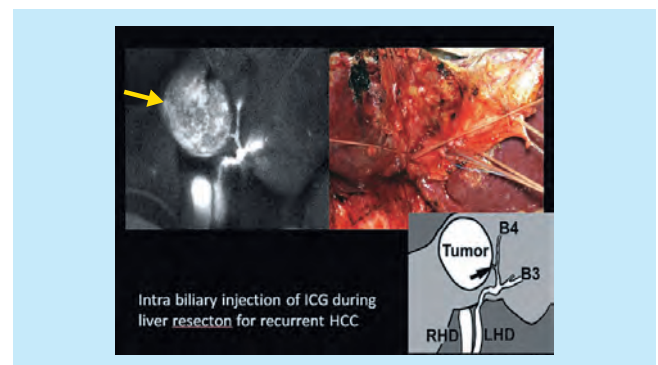


図2: 再発性肝細胞癌肝切除手術中におけるICG胆道造影
この際、偶然に肝癌病巣が蛍光を発することを発見した(矢印)

告しました。癌蛍光イメージングや腭液蛍光イメージングについては浦野泰照教授と共同研究を行い、特に腭液では世界初の腭液中のキモトリプシン活性を可視化するプローブを開発し、現在毒性試験を終了してfirst in humanの臨床応用にに向けて準備中です。

肝シミュレーションにおいては、3Dを構築するだけでなく門脈や肝静脈の灌流域の詳細なVolume計算(図3)ができるようになり、いち早く生体肝移植のドナー手術に導入し、その有用性について研究してきました。2006年には『肝シミュレーション研究会』が発足し、2008年には先進医療として認可、2012年にはその有効性が認められ保険収載となりました。現在では多くの施設で使用されており、肝臓外科医にとってなくてはならないものとなっています。

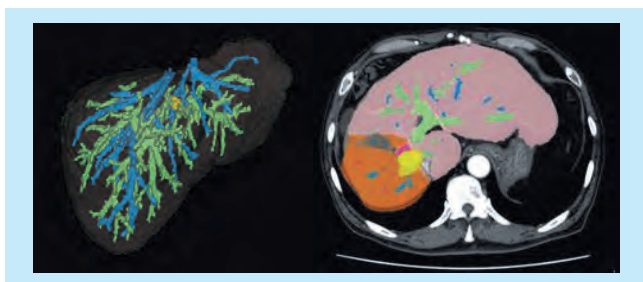


図3: 肝シミュレーション技術による各脈管と灌流域のVolume計算例

また近未来の肝切除術をめざしてナビゲーション技術(図4)の開発を日立製作所と共同で行い、プロトタイプの有用性についてはすでに報告し、現在術中超音波画像と他modality画像とのregistrationの高速化や肝臓の変形への対応などについて検討中です。

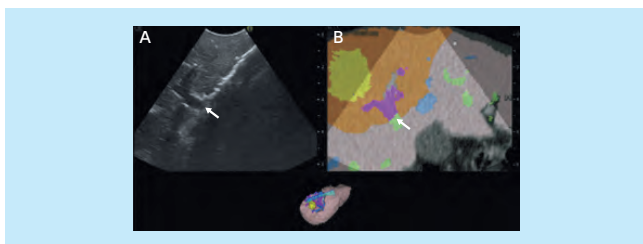


図4: 肝切除ナビゲーションの試作機画像(Real-time Virtual Sonography)

私はこれまで安全で正確な肝切除法の確立をライフワークとしてきました。その先にメスの限界への挑戦があると思います。また、最近進歩の著しいがん薬物療法などを応用した集学的治療を活用することでさらに外科手術の意義が高まると考えています。

近年、外科医不足が臨床現場で問題となっています。2006年の厚生労働省の資料によると、国内の外科医の増減率は-7.2%であり、全診療科の中で最も減少していました。一方、高齢化の急速な加速により患者数は増加しており、外科医の負担はますます増えています。外科治療に目を向けると、高齢患者の増加に伴い、身体的負担が少ない治療が重要性を増

しています。例えば腹腔鏡手術は体表部に空けた直径1cm程度の穴を介して小型の手術デバイスを挿入し、内視鏡カメラで術野を確認しながら病変部を摘出します。出血や合併症のリスクが低く、患者の身体的負担が少ない低侵襲治療として普及しています。また早期社会復帰に伴う入院期間の短縮は、医療経済の面でも期待が高い状況です。ただし低侵襲治療は術野が狭く画像ガイド下で治療を進めるため、高度な専門技術と経験を必要とします。そのため手術時間が長くなり、外科医の負担要因になる側面もあります。

このような外科医の負担を軽減すべく、医療向け技術開発は目覚ましい進歩を遂げています。肝臓のラジオ波焼灼治療(RFA)の支援技術としてはReal-time Virtual Sonography^{*2}(RVS)があり、術前CT像からリアルタイム超音波画像と一致する断面を同時並列に表示し、腫瘍に対する正確な穿刺をサポートします(図4)。また治療領域の予測範囲を画像表示するE-field機能は穿刺位置や穿刺本数の術前計画の時間短縮が期待できます。またロボット支援による腹腔鏡下手術(ダヴィンチ^{*3})は人間の手では困難とされる緻密な作業を可能とし、すでに前立腺癌や腎臓癌に対して保険収載され、肝臓外科への応用も一部で始まっています。

今後期待される技術は、人工知能(AI)でしょう。人工知能の歴史は古く1960年代の第一次ブームに端を発します。ここでは自然言語処理やニューラルネットワークの技術が主体となり、対話型システム等が開発されました。そして現在、計算技術の発達やデータベースの充実化、deep learningに代表される複雑な分析を可能とする機械学習が開発され、第三次ブームを迎えています。AIの医療活用に関しては、患者の画像データを膨大な臨床データベースと照会し、類似症例を提示するシステムや、病気の遺伝子情報を元に病気のタイプを判定し、最適な投薬プログラムを提示する技術が期待されています。また、医療現場の各種作業を自動化し、オペレーションを効率化するシステムへの応用も進んでいます。これらは「弱いAI」と呼ばれ、脳の一部機能再現に特化した技術で、画像診断の効率化、高精度化だけでなく、追加検査の推奨や治療計画支援に有効性が期待されています。また、手術支援では、術中の出血リスク予測や、治療完了判断の支援など、「医師 with AI」で期待される用途は多岐にわたります。

さらなる将来技術として「強いAI」があり、これは人間の脳全体の機能を対象とする汎用性の高いAIです。全く異なる知識分野を結びつけることで、新しい価値創造を実現します。患者の遺伝子情報や病態を加味し、適切な投薬や外科的治療の計画と実行を支援する技術が近い将来実現することでしょう。また、予測不能な術中状況において、極めて高度な判断を瞬時に行う熟練医師の意思決定をモデル化し、術中サポートがいつでも、どこでも受けられるシステムが実現できるかもしれません。膨大なデータベース構築やセキュリティ管理、法的整備など、実現に向けた課題は多いと思われませんが、医療分野のAI活用へ向けには、厚労省も中心となって議論を進めており、複数の関連国家プロジェクト(AMED^{*4}研究事業)も走りつつあります。医師と患者の双方のvalueが最大化する医療技術の追求が進められています。

最後になりますが、私は2012年から4年間、一般社団法人日本外科学会の理事長を拝命し、会員数39,797人を擁する大きな学会の実務を主導させていただきました。喫緊の課題であった新しい専門医制度には一般社団法人日本専門医機構社員として参画し、国民の理解を得つつプロフェッショナルオートノミーを発揮する運営を内科学会などの基盤学会と協調しながら主張してきました。2016年から日本専門医機構の理事に就任し、国民のためだけでなく実際に修練する若い専攻医のためにより良い新制度を立ち上げるべく現在も努力しています。医療安全では一般社団法人日本医療安全調査機構副理事長として新制度創設に協力してきました。現在は監事として走り出した新制度の定着のために尽力させていただいています。

ここ10年来、若い医師の外科離れが問題になっています。私が本年3月まで勤務した東大も例外ではなく、卒業生100人のうち従来は20名程度が外科に進みましたが、最近では卒業生110人のうち10名未満と推測されます。この問題の解決策の一つとして従来バラバラであった外科各科の同窓会を一本化し、若手を勧誘し交流を図ることが提案されたものの慎重意見も多く、なかなか前に進みませんでした。大学院化の際に東大外科は臓器別に再編され、メリットも多くありましたが、外科志望者からみると細分化されすぎてかえって入りづらくなっているのではないかという意見もありました。同窓会一本化のために内外の外科出身者に働きかけたところ、ようやく2012年1月に9外科(大腸外科、血管外科、肝胆膵外科、人工臓器・移植外科、胃食道外科、乳腺内分泌外科、心臓外科、呼吸器外科、小児外科)の合同同窓会を設立させることができました。その後合同同窓会は毎年成人の日で開催されることが定着し、毎回200人近い外科医が一堂に集まる賑やかな会となりました。

以上肝臓外科のこれまでの進歩とこれから期待されるAIなどの新規術をご紹介します、外科をとりまく諸問題についても私見を述べさせていただきました。肝臓外科の発展と外科医の未来のためにこれからも微力を尽くしたいと考えています。

※1 UFTは大鵬薬品工業株式会社の登録商標です。

※2 Real-time Virtual Sonographyは株式会社日立製作所の登録商標です。

※3 ダヴィンチはインテュイティブ サージカル インコーポレイテッドの登録商標です。

※4 AMEDは国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の略称および登録商標です。

(「肝臓外科－正確で安全な肝切除を目指して」は国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 理事長 國土典宏先生のご厚意によりご寄稿いただきました)