

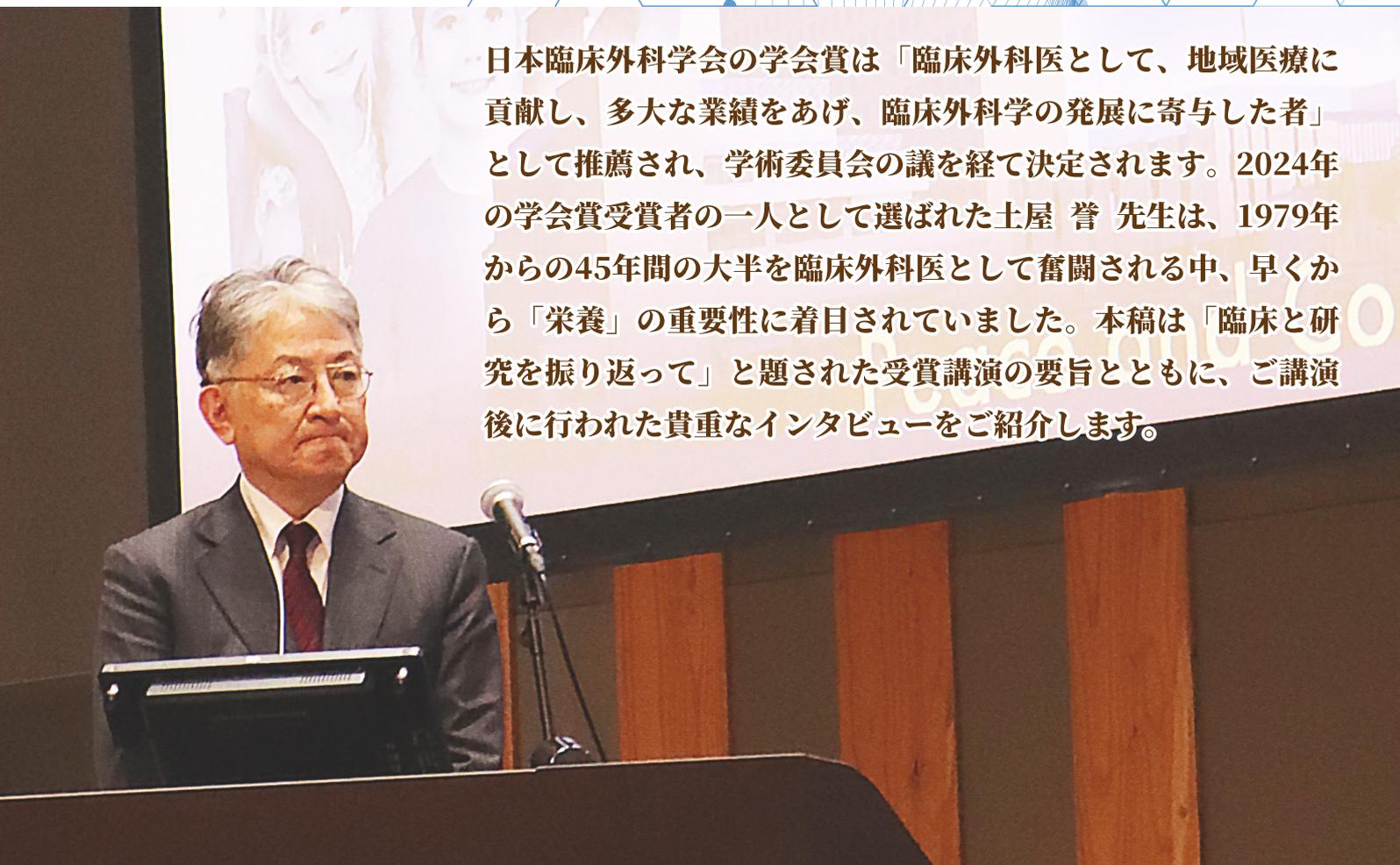


第86回 日本臨床外科学会学術集会 学会賞受賞記念講演

臨床と研究を振り返って

公益財団法人 仙台市医療センター 仙台オープン病院
院長 土屋 誉 先生

日本臨床外科学会の学会賞は「臨床外科医として、地域医療に貢献し、多大な業績をあげ、臨床外科学の発展に寄与した者」として推薦され、学術委員会の議を経て決定されます。2024年の学会賞受賞者の一人として選ばれた土屋 誉 先生は、1979年からの45年間の大半を臨床外科医として奮闘される中、早くから「栄養」の重要性に着目されていました。本稿は「臨床と研究を振り返って」と題された受賞講演の要旨とともに、ご講演後に行われた貴重なインタビューをご紹介します。



- 司会：万代 恭嗣 先生（医療法人社団大坪会 北多摩病院 院長）
- 初出：第86回 日本臨床外科学会学術集会（2024年11月22日／栃木県宇都宮市）
- 共催：味の素株式会社

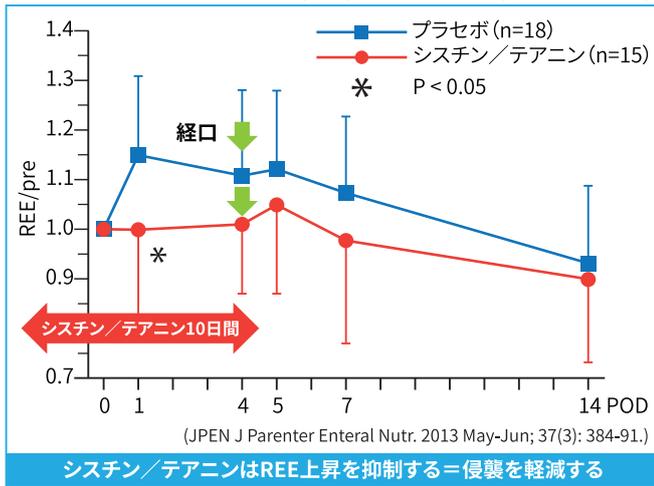


図1 胃切除後の安静時エネルギー消費量

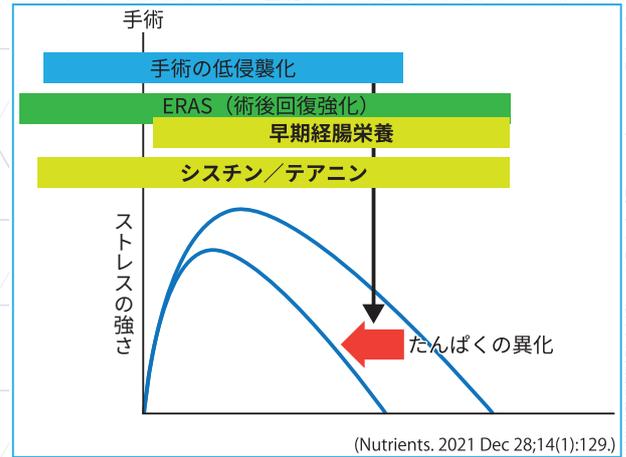


図2 栄養療法による手術侵襲軽減効果

私は1979年に大学を卒業し、2年間の研修を経て東北大学第一外科に入局して4年ほど臨床と消化管ホルモンの研究に携わった後、一般病院に赴任しました。それ以降の大半の時間を、臨床外科医として過ごしてきました。本日は医局在籍中の研究と、臨床に専念するようになってから気づいた栄養療法の重要性についてお話しさせていただきます。

インクレチン分泌を外科的にコントロールする

医局時代の主要な研究テーマは、胆道バイパス術の消化管ホルモン分泌への影響についてでした。胆汁を回腸に流入させる実験モデルで検討しますと、インクレチンの一つであるGlucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) が全く分泌されず、また中性脂肪の吸収が強力に抑制されることがわかりました。さらに、別のインクレチンであり腸管グルカゴンのGlucagon-Like Peptide (GLP-1)、および

GLP-2の分泌は著明に上昇しました。

減量・代謝改善手術として現在行われている胃バイパス手術は、胃の縮小による摂食量減少とともに、胃を遠位小腸につなぐことによって生じるGIPやGLPの分泌パターンの変化が効果発現に寄与していることが明らかになっています。振り返れば私は40年も前に、このメカニズムを研究していたということになります。

その後も、腸管グルカゴン (GLP-1、GLP-2を含む) 分泌細胞が豊富に分布している回腸を空腸に間置するIleal transposition (IT) という手術を開発し、術後に腸管グルカゴンの分泌が10倍ほど高まり、腸管粘膜が肥厚し重量は倍以上となることを示してきました。それから20年以上経ち、“新しい糖尿病改善手術”として、海外からヒトでのITの成績が報告されました。現在も複数の国の臨床で、実際にこの外科的治療が行われています。

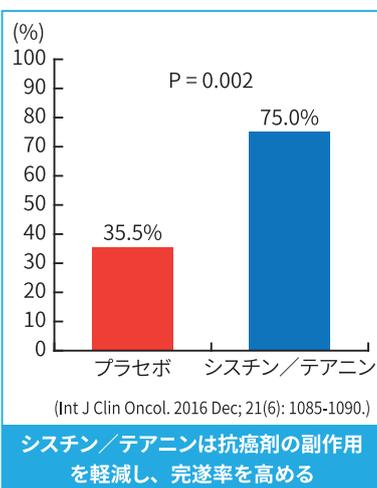


図3 胃癌・大腸癌のS-1完遂率 (4週間、減量・休薬なし)

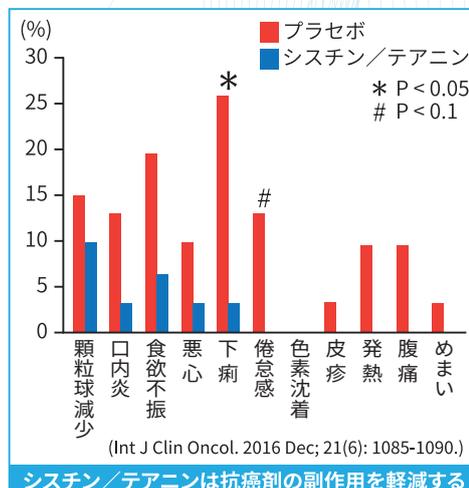


図4 副作用発現率 (Grade ≥ 2)

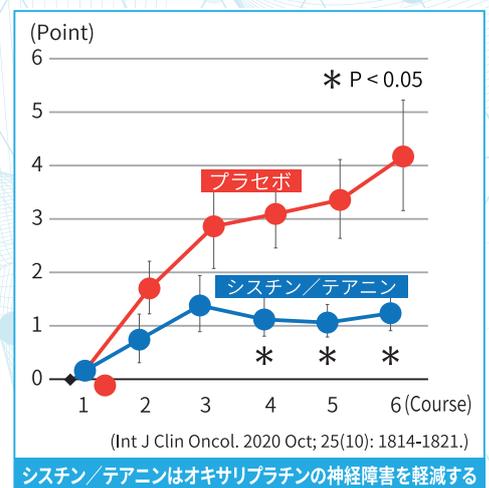


図5 オキサリプラチンの末梢神経障害 (副作用発現)

／テアニンは侵襲軽減アミノ酸であることが明らかにされました²⁾。

外科手術は、体内の病変部位を外科的に除去・修復することのメリットと、それに伴う侵襲によるデメリットが存在します。その侵襲を抑制するには二つの方法があり、一つは腹腔鏡などを用いることによる手術自体の低侵襲化であり、もう一つが栄養療法であり、シスチン／テアニンは侵襲軽減効果のあるアミノ酸であることが示されました(図2)³⁾。

◆ 術後補助化学療法におけるシスチン／テアニン

また、周術期以外にも、抗癌剤(S-1)の副作用を軽減して治療完遂率を有意に高めること(図3)、特に下痢や倦怠感の抑制効果が大きいこと(図4)をヒト対象の臨床研究で報告いたしました⁴⁾。その後も5-FU(S-1の成分には5-FUに変換されるテガフルを含む)による小腸障害を抑制し、下痢や体重低下を抑制するというモデル動物での研究⁵⁾や、大腸癌治療のキードラッグであるオキサリプラチンによる末梢神経障害を抑制するという、ヒト対象およびモデル動物での研究の結果(それぞれ図5、図6)などが報告されてきています(ヒト対象⁶⁾、モデル動物⁷⁾)。

◆ 悪液質予防のためのシスチン／テアニン

ここまで述べた臨床経験から、シスチン／テアニンが炎症が主たる原因の一つである悪液質に対しても抑止効果をもつことが予想されました。そこでまずマウスモデルを用いてシスチン／テアニンの効果を調べたところ、非臨床において悪液質抑制の適応をもつアナモレリンと同程度の体重減少抑制効果を有することを確認しました(図7)⁸⁾。そのほかの血液データや筋肉のデータでも悪液質の予防効果が見られたことから、現在は肺癌患者さんを対象にした臨床研究が進行中です。

このようにシスチン／テアニンは、わずか1gほどのアミノ酸ながら、手術侵襲軽減効果、抗癌剤の副作用軽減効果、悪液質予防効果が証明されつつあり、その摂取のしやすさからも、今後の癌治療において重要な役割を果たすことが期待されます(図8)。

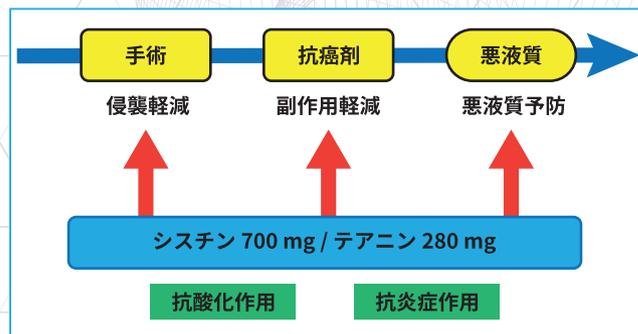


図8 癌支持療法としてのシスチン／テアニンの効果

一番好きなのは深夜に呼ばれる急性腹症の緊急手術

私はシスチン／テアニンのほかにも亜鉛に興味をもち、入院患者さんや地域住民対象研究を行ってきました。高齢者は血清亜鉛が低いこと、社会的・身体的活動性と亜鉛濃度が相関することを明らかにし、またCOVID-19の予後にも関連のあることを報告しています。

以上、大学卒業後の臨床と研究について述べさせていただきました。今でも私の一番好きな手術は、深夜に呼ばれる急性腹症の緊急手術です。そんな手術に明け暮れながらも、経腸栄養に始まりNST活動、シスチン／テアニンや亜鉛といった栄養素の研究を多くの人々とともに続け、楽しい臨床外科医生活を送れたことに感謝しています。

◆ 参考文献

- 1) JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 May-Jun; 37(3): 384-91.
- 2) Clin Nutr. 2012 Aug; 31(4): 555-61.
- 3) Nutrients. 2021 Dec 28; 14(1): 129.
- 4) Int J Clin Oncol. 2016 Dec; 21(6): 1085-1090.
- 5) BMC Cancer. 2021 Dec 18; 21(1): 1343.
- 6) Int J Clin Oncol. 2020 Oct; 25(10): 1814-1821.
- 7) Sci Rep. 2020 Jul 29; 10(1): 12665.
- 8) J Pharmacol Sci. 2023 Jul; 152(3): 163-166.

管理栄養士さん・栄養士さんをはじめとした医療従事者につながる広場「あじこらぼ」

Ajicollab.
あじこらぼ
栄養を通じて健康を考える人たちへ

お役立ち情報満載！味の素KKサイト「あじこらぼ」へアクセス▶▶
<https://ajicollab.ajinomoto.co.jp/> **あじこらぼ** **検索**



お問い合わせ：味の素株式会社 グローバルコミュニケーション部 TEL.03-5250-8111(代)

土屋 誉先生 受賞講演後 特別インタビュー



栄養はすべての治療の基本。
栄養スタッフには
栄養のプロフェッショナルとして
自信をもって
治療法を提案してほしい

—GLP-1やコレステロール吸収阻害など、現在、世界的に用いられている糖尿病などの代謝性疾患治療薬の作用ターゲットを先生はいち早く研究されていたのですね。どのような経緯で着目されたのでしょうか？

土屋先生 当時はガストリンやインスリンなどを測定できるようになり、消化管ホルモンの研究が隆盛になり始めた時期でした。私も胃酸分泌に対する消化管ホルモンの影響を調べていました。もとはと言えば、ある日本人研究者が戦前に、胃酸分泌を抑制するエンテロガストロンというホルモンの存在を予測していたのです。その後、カナダの研究者が「エンテロガストロンの正体を発見した」と報告し、Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) と名付けました。私が医者になる少し前のことです。そして先ほどお話ししたように、医者になってしばらく、胆道バイパス術の影響を研究していたところ……この話はちょっと長くなりますけど良いですか？

—ぜひお願いします

土屋先生 ルーワイ手術で胆道を再建後に、消化性潰瘍が発生することが報告されており、医局の研究グループのテーマが消化管ホルモンと消化性潰瘍発生のメカニズム解明で、その流れの中でGIPの測定も行っていました。それに加えGIPと同様に腸管から分泌される腸管グルカゴンの測定も可能となった時期でした。グルカゴンには膵臓から分泌される血糖上昇ホルモンのほかに、GLP-1、GLP-2を含む腸管グルカゴンというものもあります。講演内で示した回腸を空腸に間置

することにより腸管グルカゴン分泌を促す術式は、実は私が世界で初めて報告したものです。日本語の論文だったので、全く引用されませんでした（笑）。

その後、GIPの胃酸分泌抑制作用はそれほど大きなものではなく、むしろインスリン分泌刺激作用が強いことや、腸管グルカゴンであるGLP-1もその作用を持つことが明らかにされ、「インクレチン」として糖尿病治療に臨床応用されるに至りました。当時は腸管グルカゴンに関心のある研究者は少なかったため、今日の状況は隔世の感があります。

—外科医でありながら内科的なご研究に携わられた理由は何でしょうか？

土屋先生 私はもともと消化管の生理に興味があり、大学でも消化管生理を研究するグループに所属していました。私は若い頃から、手術を終えた後の消化管の機能性と、その変化が患者さんの予後に及ぼす影響も気になっていました。

—それが栄養療法のご研究につながっていったのですね

土屋先生 講演でも述べましたが、「When the gut works, use it!」の重要性を実感したことが大きかったです。外科学の歴史を概観すると、麻酔の進歩などに伴い機能より根治を目指して拡大手術のみが追求された時期があり、今ではエビデンスを積み重ねながら、よりバランス良く低侵襲化を目指す流れになってきていると考えられます。先ほどから述べているように、消化管をなるべく休まないで使うことも、腹腔

鏡の手術と同様に侵襲軽減につながることもわかってきたわけ
です。

——栄養療法によって手術の低侵襲化が可能だと？

土屋先生 そうです。その栄養療法の強力な助っ人がシスチン/テアニンであると認識しています。我々はずっと、胃や大腸の手術をしたら1週間は絶食といったことをしていました。それが必要だと教えられてきました。ところが術後早期に腸管を使うことで、炎症が早期に治まり回復が促進されることに気づかされました。シスチン/テアニンはわずか1gに満たないサプリメントながら、経口摂取によって腸管を通して全身の炎症や酸化の抑制に働きます。これらの有用性を初めて実感した時は「すごい臨床アイテムだな」と驚きました。

——どんな患者さんにシスチン/テアニンを勧めていらっしゃいますか？

土屋先生 外科の患者さんすべてです。実際、講演でデータをお示したように、癌患者さんの場合は手術の低侵襲化、術後補助化学療法のサポート、悪液質の予防と、治療の全期間にわたって有効性が認められます。また、抗炎症作用や抗酸化作用、免疫能賦活作用は、癌のない健康な人の疾患予防にも役立つと考えています。私自身、毎日摂取しています。また、数例の症例経験の段階ですがコロナ感染症例でシスチン/テアニン摂取により PCR 検査で早期に陰性になることも報告しています (J Oral Med Sci. 2024 2(4): 1-5)。

一方、多くの医療機関は、手術患者さんに対して術期のサプリメントの摂取を禁止しています。それに対して私は、術期こそシスチン/テアニンが欠かせないとの信念のもと、自分の知り合いが手術を受ける時には、「もしサプリをやめるように言われたら『わかりました』といって『システア』だけはこっそり飲み続けて」と伝えています (笑)。このような現状を改善するためにも、シスチン/テアニンの有用性を、患者さんと医療従事者の双方に、広く伝えていかな

ければならないと感じています。

——シスチン/テアニンは食品ですから、医師が処方するというよりも、栄養スタッフが患者さんにお勧めすることになるのでしょうか？

土屋先生 私は直接患者さんに勧めています。また、以前は侵襲の大きい手術予定の入院患者さんの給食に、1日1回分付けていただいていた。しかし昨今、どちらの給食会社さんも余裕がないようで継続は困難になっています。やはり、医療スタッフが患者さんにお勧めしてご購入いただくという方法が良いのではないかと思います。シスチン/テアニンが薬剤ではなく以前から存在している食品であるため、いろいろな研究を行いやすいというメリットがありますが、効果をうたうことができず、また薬ではないので保険診療で使えないことは難しい点です。

栄養スタッフがシスチン/テアニンに興味をもたれた場合、恐らく患者さんに勧める前に医師に提案されるのではないのでしょうか。ただ、先ほどの術期の患者さんへのアドバイスの話ではないですが、医師の認識不足により、肯定的な反応を期待しにくいのが大方の現状かもしれません。

——栄養スタッフに向けて何かメッセージをお願いします

土屋先生 栄養は、すべての治療の基本です。そして、今の医療はチームで推し進めなければ最善の医療たり得ません。医師が知らないことはたくさんあります。チーム内で栄養については自分がプロフェッショナルであるとの自負をもち、医師やほかのスタッフと対等な関係を築きながら、ぜひご自身が必要だと思われる栄養介入を提案されることを期待しています。

——本日はありがとうございました。

(取材日：2024年11月22日)



Profile

土屋 誉 つちや たかし

公益財団法人 仙台市医療センター仙台オープン病院 院長。

1979年、東北大学医学部卒業、元東北大学医学部臨床教授(胃腸外科) / 日本外科学会指導医・専門医 / 日本消化器外科学会指導医・専門医 / 日本消化器病学会指導医・専門医 / 日本静脈経腸栄養学会特別会員 / 日本肥満症治療学会評議員 / 日本亜鉛栄養治療研究会(世話人) / 日本病院会常任理事 / 日本外科代謝栄養学会教育指導医