

外科医の医工学遍歴

社会医療法人北楡会札幌北楡病院

米川 元樹

Motoki YONEKAWA



私は北海道大学(以下、北大)医学部を卒業し北大第一外科に入局、一般外科・消化器外科の道を歩む中で、医工学領域と出会い、それにも魅せられて歩んできた。

1. 北大第一外科で

昭和54年、北大第一外科で学位の実験をしていた頃、ある日故葛西洋一教授に呼ばれて、「米川君、これからはレーザーメスが外科手術を変えるかもしれん。東京農工大学に西坂さんという人がいるので、そこへ行ってレーザーの勉強をしてほしい」。突然のことに、返事ができないでいると、「学位の論文はできるだけ早目に仕上げよう」とのお話。周りの学位準備中の先輩たちの話では、「実験が終わっても論文の手直しに非常に時間がかかる」ということだったので、「論文を早くまとめたい」「何で俺が」という思いがあったものの、東京行きを決めた。

2. 東京農工大学で

1) レーザー医学の道

昭和56年春に上京。東京農工大学は昔の国立大学二期校で、工学部は小金井、農学部は府中、赴任先の保健管理センターは小金井にあった。西坂剛教授は新潟大学卒の麻酔科医で、東京大学医用電子でレーザーなどの研究に長年従事した後、東京農工大学保健管理センターに移ってこられた。学生や職員の健康管理などの傍ら、広い研究室に所狭しとレーザー機器をおいて、研究に従事していた。研究の助手はもっぱら工学部の大学院生があたっていた。私の立場は保健管理センター非常勤医で、生活の糧は北大第一

外科同門の平澤病院(横浜)でのアルバイトであった。

その頃すでに、レーザーメスはなかなか止血できないということで、臨床では役に立たないとの評価を受け、研究の中心はレーザーによる癌の診断や治療に移っていた。レーザー光線を物体に照射すると、そこで蛍光を発するが、癌組織から特異的な蛍光が出るか否かを最初のテーマとした。池袋の大塚胃腸病院外科の江崎昌俊先生が切除標本を小金井まで運んでくれて、夜遅くまで実験をした結果、結腸癌で癌の一部に赤の蛍光がみられることを発見した。その蛍光の波長解析はドイツ製の装置で、当時ミニコンピュータ並みの性能があった。さらに、レーザー光を照射したときに生ずる蛍光の寿命測定を、東京大学物性研究所極限レーザー部門の黒田寛人先生と共同で研究することになり、物性研究所の留学研究員となった。物性研究所は当時、六本木にあり、週一度は癌を移植したラットを箱に入れてJR中央線に乗り、六本木に通った。物性研究所では毎年ノーベル賞が近づくと、物理学賞でノミネートされている日本人の名前が話題にのぼり、さすが日本で最先端の研究者たちの集まりであることを実感させられた。小金井では癌組織にレーザー光を持続的に照射することで腫瘍増殖抑制を試みる実験を行い、一定の成果をあげた。

2) ウォータージェットメスの開発

私は北大の研究室にいる頃から、肝臓を水鉄砲で切除できないかと考えており、それを西坂教授に話すと、ぜひ実験をしようということになった。細いノズル先端から水を噴出させるウォータージェットの 세계에서、国内トップの技術を持っているのは富山県魚津の株式会社スギノマシンという会社であることが分かった。早速、教授と二人で魚津を訪れ、スーパーマーケットで買った豚レバー、鶏肉などを持ち込んで実験させてもらった。水圧が最も低い装置を使わせてもらったが、それでもレバーはあっという間に切

■ 著者連絡先

社会医療法人北楡会札幌北楡病院
(〒003-0006 北海道札幌市白石区東札幌6条6-5-1)
E-mail. mynkwa@nifty.com

れてしまった。会社側は役に立たないと考え、止めた方がよいのではと主張したが、低圧であれば、肝臓の脈管を残して肝実質を切ることは可能だと考え、何とか会社側を説得して共同研究することになった。装置本体、ハンドピースなどに改良を加え、治験にまでこぎつけることができた。その後の臨床研究は北大第一外科に引き継がれ、装置は医療機器として認められ販売されるに至った。私としては肝臓もさることながら、軟部組織などの方がより脈管を残して剥離や切離が容易になると考え、その方面へ開発を向けようと考えていたが、企業側の同意が得られず断念した。また、当時超音波メスが盛んに用いられるようになり、ウォータージェットメスは大きな流れとはならなかった。

それから20年以上経った平成25年、文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の成果報告会というのが東京であり、たまたま出席したところ、研究発表の一つに「手術用治療器（パルスウォータージェットメス）の開発」というものがあった。ウォータージェットをパルスで放出し、神経や血管を最大限温存しながら腫瘍を摘出するというものであった。あたかも新規の開発という報告であったので、「ウォータージェットメスはわれわれが1982年に開発し、1983年に学会発表している。さらに、医療機器として認可を受けて一時販売されたものである。それと原理は同じだと考えるが、新規性はあるのか？」と質問したところ、会場の雰囲気は一瞬にして静まり返り、参加者の視線が一斉に私に集まった。演者はまさか昔の開発者が会場にいるとは予想だにできなかったようで驚いていたが、「昔、開発されたことは知っているが、パルスにして使用する水分量を激減させたところに新規性がある。流体噴射装置は特許を取得した知財である」との答えであった。私が開発した当時、医療機器として認証をとるために当時の厚生省に行ったときに、「特許」について相談したところ、「工業用を医療用に应用しただけなので特許には当たらない」と言われたものである。その後2つほど質問して発表は終わった。すぐさま、私のところに開発にかかわった企業数社が名刺をもって挨拶に訪れ、「本邦初のウォータージェットメスというつもりではない」と釈明していた。開発当時、軟部組織の手術に応用しようと思ったが、共同開発の企業の同意が得られず、研究に着手できなかったことを思い出した。

当初、2年くらいという予定であった国内留学が、私を東京に出向させてくれた葛西教授が亡くなるという予想だにできなかった事態が起き、新教授が決まるまで結局4年間の国内留学となった。東京での生活に終止符を打ち札幌に戻ろうと考えていたときに、当院の川村明夫院長（当時）か

らお呼びがかり、縁あって昭和60年5月に札幌北楡病院に着任した。

3. 札幌北楡病院で

1) 血漿冷却濾過療法にのめり込む

札幌北楡病院では劇症肝炎に対する血漿交換療法を積極的に行っており、その他のアフレスシス療法についても外科の守備範囲として扱うようになっていった。中でも、当時米国のクリーブランドクリニックにおられた北大第一外科同門の先輩の能勢之彦先生が推奨していた血漿冷却濾過に興味をわいた。血漿冷却濾過は血漿分離器で分離した血漿を冷却し、そこで生成された冷却沈降蛋白、いわゆるクライオゲルを二次膜で濾過するというものである。血漿冷却濾過は関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患で非常に治療効果があり、特に関節痛などが著明に改善した。そこで、濾過されたクライオゲルに病態解明のヒントがあると考え、当時、北大理学部におられクリーブランドクリニックに留学経験があった駒井喬助教授に相談したところ、ぜひ分析してみようということになった。手始めに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）などで蛋白解析をしたが、特徴的な結果は得られなかった。駒井先生の弟子で株式会社大塚製薬工場の研究所に勤務していた坂下栄治さんが、その話をたまたま聞いて興味を示し、研究の輪を少し広げましょうということになり、自治医科大学の松田道生先生、大阪府母子医療センターの関口清俊先生が加わった。お二人はいずれもフィブリノーゲンやフィブロネクチン研究の第一人者で、そこから研究が急速に進んだ。クライオゲルの本体はフィブリノーゲンとフィブロネクチンで、いずれもヘパリンと非常に親和性の強い物質であった。

鍵となる物質をフィブロネクチンに絞って分析を進めた結果、フィブロネクチンの中でも細胞型フィブロネクチンが重要な因子であることが分かった。血中にヘパリンを投与すると、ヘパリンとの親和性が非常に強いフィブロネクチンとフィブリノーゲンが複合体を形成し、冷却することでさらに親和性が増し、雪だるま状に冷却沈降蛋白を形成することが判明した。疾患や患者の病状によって冷却沈降蛋白の量に差があることから、さらなる検討には血中濃度の測定が必要となった。しかし、細胞型フィブロネクチン測定に必要な抗体は非常に高価であったため、抗体を作成することになった。細胞型フィブロネクチンは胎盤に多く含まれることから、産科病院にお願いして胎盤をいただき、細胞型フィブロネクチンのextra domain A (EDA) 領域に対する抗体作成に成功した。当時は面倒な手続きなどなしで

簡単に胎盤が手に入ったが、今では到底考えられない。

このようにしてできあがった抗体を用いて、EDA(+)フィブロネクチンの血中濃度が上昇する病態を探した。その結果、関節リウマチ、SLE(systemic lupus erythematosus)、バージャー病、大動脈炎症候群などの自己免疫疾患のみならず、マクログロブリン血症、クリオグロブリン血症、多発性骨髄腫、腎移植後の急性・慢性拒絶、進行したり転移を伴った悪性腫瘍などで血中濃度が上昇することが分かった。さらに手術後の血中濃度の推移を調べると、胆石症や甲状腺の手術などではあまり変化はないが、胃癌や大腸癌などの術後3日目には非常に上昇し、7日目には術前値に戻る現象がみられた。

一方、血漿冷却濾過を施行した症例におけるEDA(+)フィブロネクチンの検討では、除去された冷却沈降蛋白には多量のEDA(+)フィブロネクチンが含まれているものの、血液浄化後の血中濃度は予想したほどの低下を示さなかった。そこで、血漿冷却濾過を施行している最中の血中濃度を経時的に測定すると、驚くべきことに血液浄化中に血中濃度が上昇する現象が多く症例でみられた。そこで、血液浄化療法を予定している末梢動脈疾患(PAD)症例にヘパリンをone shot静注し、EDA(+)フィブロネクチンの血中濃度を経時的に測定した。One shot静注後わずか15分で血中濃度は前値の7倍に達し、その後低下した。すなわち、ヘパリンを投与すると親和性の強いEDA(+)フィブロネクチンが血中に引き出されて血中濃度が上昇するのである。この程度の短い時間で動員されることから、EDA(+)フィブロネクチンは血管内皮に存在していると考えられた。

このようにして、冷却沈降蛋白除去量が多いにもかかわらず、血液浄化後の血中濃度の低下が軽度である理由が解明された。また、自己免疫疾患におけるEDA(+)フィブロネクチン血中濃度は病状の悪化で上昇し、病態が安定すると低下する傾向がみられ、病状の程度を示す指標の一つになる可能性が示唆された。さらに、腎移植症例で移植後経時的にEDA(+)フィブロネクチン血中濃度を測定すると、拒絶時に血中濃度が血清クレアチニン値と共に上昇し、血漿冷却濾過を行ってEDA(+)フィブロネクチンを除去すると、血中濃度は低下した。すなわち、血管内皮に障害をきたすような病態でEDA(+)フィブロネクチンは血管内皮に蓄積し、それに伴って血中濃度も上昇すると推測された。血漿冷却濾過によって血管内皮に蓄積したEDA(+)フィブロネクチンが引き出されて除去されることから、血漿冷却濾過は血液浄化作用のみならず、血管内皮浄化作用も有していると考えられた。

当時、臨床の検体でEDA(+)フィブロネクチンを自由に測定できたのは、われわれのグループのみであったのでまさに独壇場で、研究発表や論文に事欠かなかった。しかし、当時はいろいろな学会で発表してもその重要性が理解されず、反応はいまいちであったように記憶している。

最近、末梢動脈疾患(peripheral arterial disease, PAD)症例においてEDA(+)フィブロネクチンの役割や意義が重要視されるようになってきており、当時のデータは今でも新鮮であることが分かる。数年前に神戸の先端医療振興財団臨床研究情報センター(現公益財団法人神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター)でこの研究を発表する機会があったが、その時に「当時それを追試する研究者がいなかったために花火で終わってしまいましたね。研究が早過ぎたですね」と指摘された。研究は一人最先端であっても、世の注目はひかないことを知ったのであった。

2) EDA(+)フィブロネクチン選択的吸着カラムの開発

前述の研究の延長で、EDA(+)フィブロネクチンを選択的に吸着するカラムの開発に着手した。多孔質架橋セルロースを担体にヘパリンをリガンドとしたヘパリン化セルロースを吸着材として開発し、ヒト血漿を用いて吸着実験を行ったところ、EDA(+)フィブロネクチンと同時にAT(antithrombin)Ⅲも吸着されることが分かった。そこで、ヘパリンが樹脂と結合する部位を変えることによって、EDA(+)フィブロネクチンの吸着率を落とさずに、ATⅢの吸着量を減少する吸着材を開発した。Single passによる吸着性能試験でEDA(+)フィブロネクチンを選択的に吸着することを確認した。

次いでラットを用いた動物実験を行った。まずラットの頸動脈と頸静脈との間にカフテクニックによる外シャントを作成し、反復体外循環を行えるようにした。ラットでアジュバント関節炎を作成した後、吸着材を充填した吸着カラムを用い、3回体外循環治療を行った。その結果、関節炎による下肢容積の増加率上昇が抑制され、引きずり跛行、後方伸展跛行、甲蹴り跛行、懸垂跛行などの跛行の改善がみられた。これを基に、治験を開始する準備をしていた段階で、共同開発をしていた企業が血液浄化事業から撤退することとなり、本研究は中止せざるを得なくなった。いまだに悔やまれる。

3) 全自動クライオフィルトレーション装置の開発

以上の研究と並行して血漿冷却濾過法の改良を行った。冷却濾過法は通常の二重濾過法に比べて、余分な二つの操作を必要とする。まず第一に冷却する必要がある。当初は冷却コイルを氷水に浸漬していたが、最終的にはペルチエ

素子を用いた効率のよい冷却法を開発し、自由に温度コントロールができるようになった。もう一つの操作は二次フィルターの洗浄操作で、冷却沈降蛋白が沢山産生されると二次フィルターが目詰まりを起こすため、二次フィルターを洗浄して冷却沈降蛋白を洗い流す必要がある。これも濾過圧が一定以上になったら自動的に生理食塩水で二次フィルター内を洗浄し、そこから自動的に濾過を再開するシステムを開発して、全自動クライオフィルトレーション装置が完成した。

4) 顆粒球吸着療法の開発

癌の末期になると末梢血の顆粒球数が増加することから、顆粒球を選択的に除去したら病状改善に寄与するのではないかという発想が持ち込まれ、顆粒球選択的除去システムの開発に加わることとなった。各種の材料の中から、顆粒球は吸着するがリンパ球は吸着しない素材として酢酸セルロースが選ばれた。早速、酢酸セルロースビーズを充填したカラムを作成し、ビーグル犬で体外循環したところ、予想通り顆粒球が選択的に除去された。次はすぐに臨床応用である。当時は今のようにインフォームドコンセントに面倒な手続きを必要とせず、本人の了解さえ得られれば、この程度の知見で臨床に応用できた。臨床用の顆粒球吸着カラムを作成し、肝細胞癌、転移性肺癌、転移性肝癌などの9例に週2~3回、15回を1クールとして体外循環治療を行った。

臨床効果はいずれも progressive disease で有効ではなかったが、倦怠感や咳嗽、血痰の改善がみられた。最長は503日にわたって治療を継続した転移性肺癌症例で、胸部X線写真では徐々に腫瘍陰影は増大したものの、治療を中止すると咳嗽が出現し、再開すると咳嗽が軽減し、明らかに症状改善が得られた。また、肝硬変症を合併する肝細胞癌症例では白血球数 $3,000 / \mu l$ 前後が、治療を開始すると $4,000 / \mu l \sim 5,000 / \mu l$ まで増加した。これは当時測定できなかったので明確には言えないが、顆粒球除去を行うことで顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) の産生を促進させた可能性があり興味深い。いずれにしても抗腫瘍効果は明らかではなかったが、腫瘍に随伴する炎症を抑制する作用があると考えられた。そこで、顆粒球除去の将来的方向性として、ステロイドが効く炎症性疾患 (潰瘍性大腸炎、関節リウマチ) や急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) などに効果があるかもしれないとの結論に達した。その後、顆粒球除去は潰瘍性大腸炎で有効性が示されて保険適応を取得し、さらにクローン病、膿疱性乾癬へと適応が拡大していった。

当時、ビーグル犬を5階建ての病院の屋上で飼っていた。体外循環の実験をする前日に犬が屋上から飛び降りて1階の屋根に落ちる事件があった。そこは透析室の窓のそばで、透析の患者さんが見ていて教えてくれた。犬は両側前足の骨折で済んだが、食事をしなくなって弱っていったので、両側前足にシーネ固定をして自宅に連れていき、大好きな次女に面倒を頼んだ。朝、病院に行く前に前足に注射針を刺して点滴をつなぎ、終わったら抜針してもらった。1週間もたつと元気になり、食事ができるようになり、また病院に戻って実験に使ったことも思い出の一つである。その後、同じように実験前日に犬が屋上から飛び降りることがあり、犬には身にふりかかる危険を察知する能力があると思っている。その後、動物実験室を作った際に動物小屋を併設したため、そのような心配はなくなった。

5) 吸水性ポリマーによる消化管内水分の吸水実験

透析患者では、体重増加が多いと循環器系に与える負担は大きくなり、増加分を除水できずに透析を終了することもある。経口摂取した水分が消化管から吸収される前に、吸水性ポリマーで吸収し、便と共に排出することにより、体液として貯留する水分の増加を抑制する方法を考案した。腎全摘ラットで数種類のポリマーを投与した群と投与しない群で検討した結果、腎全摘ラットに高吸水性ポリマーを経口投与すると、ポリマーは水分を消化管で吸収し、大腸で水分を再吸収されることなく、軟便として排泄された。また、ポリマー投与群で、体重増加が抑制され、生存時間が延長した。ポリマーの種類によっては投与群で、血清 K, Ca, Mg の低下、P の上昇がみられた。N-ビニルアセトアミド重合体架橋物は吸水力があり、電解質に影響を及ぼさないので、臨床応用の可能性が最も高いと考えられた。高吸水性ポリマーの経口投与は、体重増加を抑制でき、さらに便秘に対する効果も期待でき、透析患者の QOL、延命に寄与できるものと期待した。われわれはポリマーをあくまで頓服として用いることを目的としていたので、長期服用による副作用はあまり問題視しなかったが、企業の考えは異なっていた。これらのポリマー服用による電解質の変動などを欠点と考えたため、最終的に商品化はあきらめざるを得なかった。現在、透析患者用にリン吸着剤が多数商品化されている。それぞれ副作用もあるが、吸着剤のメリットがはるかに大きいと考え、副作用に気をつけながら用いられている。当時、企業にこの考えが理解されれば商品化されたかもしれないと考えている。

4. 研究生活で分かったこと

実験や研究はうまくいかないことの方がはるかに多い。

特に企業と共同研究をして製品化を考えるとときには、運も左右する。しかし、仮にだめでも「転んでもただでは起きない」精神が重要で、当初の目的がかなわなくても、他の研究に応用できる可能性を模索するのも研究者の義務であると考えている。それなりの時間と人手をかけた以上、研

究を全く無駄にするわけにはいかないからである。

私が30年以上にわたって医工学分野で研究できたのは、折々で良き仲間にも恵まれたことである。改めて感謝したい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。