

る。進行肺癌は生存期間が短いこと、全身状態が良好に保てないことがセカンドラインの化学療法を行うに際しての険しい関門となっている。我が国における現状では、5-FUを用いるか、GEMにUFTを加えるなどの方法が試みられているが満足のできる成果は認めていない。我が国では近日中にTS-1と塩酸イリノテカンが保険適応の認可を受ける可能性があり、セカンドラインとしての薬剤が登場することが考えられる。その場合、GEMを含め、どの薬剤を第一選択薬とするのか、あるいは病態で使い分けをする必要があるのか、併用が良いのかなど検討すべき課題が山積している。少なくともTS-1は経口剤なので嘔気・嘔吐が強かったり経口摂取が困難な症例には投与ができないと思われる。

GEMを含んだ多剤併用療法については、分子標的治療薬も含めまだGEM単剤をしのぐ成績は報告されていない。最近、GEMとEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 erlotinib の併用療法の効果について無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験の報告⁹⁾がなされた。その結果は生存期間、1年生存率、無増悪生存期間のいずれも併用群が有意に良好な成績であったが、今後の更なる検証が待たれる。我が国では現時点でGEMとTS-1との併用の臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

放射線化学療法後の維持療法としての化学療法についても5-FU系の薬剤よりGEMの方が推奨できるという確たる根拠はない。

遠隔転移のないStage IVaには放射線化学療法を行うことが多いが、治療方針を確定するための病期診断が完璧であるとはいえず、腹膜播種や肝転移を完全に否定することは困難である。放射線化学療法中に肝転移が出現する例なども経験するので放射線化学療法に先立って化学療法を行うという戦略も考えられるが、使用薬剤や投与期間も含めほとんど検討されていない。

術前あるいは術後のアジュバントとしての化学療法の有用性は認知されていないが、もし行うのであれば現時点ではやはりGEMが第一選択であると考えられるがエビデンスはない。施行期間についての検討など参考となる成績もな

い。最近、アジュバント療法に関する randomized trial の meta-analysis が報告⁶⁾された。化学療法について、MSTは施行群が19.0カ月(95%CI: 16.4-21.1)、非施行群が13.5カ月(95%CI: 12.2-15.8)、2年生存率、5年生存率は施行群が38%、19%、非施行群が28%、12%であった。一方、放射線化学療法はMSTは施行群が15.8カ月(95%CI: 13.9-18.1)、非施行群が15.2カ月(95%CI: 13.1-18.2)、2年生存率、5年生存率は施行群が30%、12%、非施行群が34%、17%であった。以上より放射線化学療法よりも化学療法の方が有効であるという結果が示された。

ところで、GEMによる治療を集学的治療の一部として位置づけた場合に、他の薬剤を用いた化学療法をはじめ、その他の治療法でも加療することを考えれば、なるべく副作用が小さい方が望まれるのは当然である。そこで、Takahashiら⁷⁾が提唱した各症例ごとに個別化最大継続可能量(individual maximal repeatable dose: iMRD)を決定してその量のGEMを投与する方法の経験を述べる。方法は第1週目に500 mg/m²で投与し、次回投与日(第2週目)の血液検査の結果で投与量を増減する。つまり血液学的有害事象がNCI-CTC gradeで'0'ならば100 mg/m²増加して600 mg/m²、'1'ならば同量の500 mg/m²、'2'ならば100 mg/m²減量して400 mg/m²とする。第3週も末梢血の状態をみてgrade '0'ならば第2週より100 mg/m²増加、'1'ならば第2週と同量、'2'ならば第2週より100 mg/m²減量し、この第3週目の量をiMRDと考え、原則的に毎週投与する。grade 3の有害事象の場合はスキップする。スキップ基準はWBC 2,000/mm³未満、好中球1,000/mm³未満、血小板5万/mm³未満、Hb 8g/dl未満、その他grade 3の非血液学的有害事象(悪心、嘔吐、脱毛、食欲不振、全身倦怠感を除く)で、これらが回復して投与再開となる。自験では本法でのoverall survivalは標準投与方法との間に全く差を認めなかった。初回から外来での治療も可能であることも利点として紹介されている。放射線化学療法などの化学療法以外の治療法との組み

合わせや他剤との併用にも応用できる有用な投与法と考えられる。

2. 放射線療法, 放射線化学療法

放射線化学療法は, 通常遠隔転移のない切除不能な局所進行膵癌に対して行われる。抗癌剤は通常放射線の増感剤として用いるため, 化学療法として投与する場合に比べて低用量である。以前は 5-FU やシスプラチンが用いられてきたが, 最近では GEM も用いられているがその投与法は $250 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ の投与, あるいは 40 mg/m^2 を週 2 回投与など一定していない。GEM の通常量 ($1,000 \text{ mg/m}^2/\text{週}$) と放射線療法を併用するプロトコールは文字どおり化学療法と放射線療法の併用療法と位置づけられる。

放射線化学療法の増感剤について 5-FU と GEM の randomized control trial の成績はないが, 著者らの経験では大きな差はない。GEM を用いた場合は放射線化学療法中の血液学的有害事象が強い印象は否めない。

放射線化学療法は通常 40-50 日を要するので, 著者らは治療期間の途中で CT 検査を行い, 肝転移が出現していないことを確認している。もし, 肝転移を認めたら全身化学療法に移行することも考える。

術中放射線療法については, 予後の改善に結びつくという明らかなエビデンスは示されていない。

その他, 重粒子線(炭素イオン線)での治療も試行されており, その効果が認められれば集学的治療の一環としても重要な地位を担う可能性が期待される。

3. 転移巣に対する治療法

転移巣に対する治療として, 肝転移には肝動注療法があげられる。

全身的化学療法との併用が考えられる。肝動注に用いる薬剤については, GEM か GEM 以外が妥当であるのかなど検討の余地がある。

最近, 膵癌でも骨転移を有する症例を経験する機会が増えている。骨転移の治療の目的は延命効果よりも, むしろ疼痛をなくし QOL の改善

を図ることにある。痛みの程度に応じ NSAIDs, モルヒネ, 放射線治療を行う。最近, 著者らは膵癌の骨転移のメカニズムにも破骨細胞の活性化による骨吸収亢進が関与している可能性を指摘した⁹⁾。ビスホスフォネート製剤は強力な破骨細胞機能抑制作用を有するので, 当施設では骨転移に対して積極的に投与している。QOL を大きく損なう四肢麻痺などの症状が予想されるような脊椎への転移を認めた場合には早急に放射線治療を行うべきである。

腹膜播種に伴う癌性腹膜炎に対して抗癌剤の腹腔内投与も考えられるが一般に十分な効果は認めない場合がほとんどである。GEM による全身化学療法が奏効したという報告を散見するが, 著者らの経験では癌性腹膜炎や癌性胸膜炎のある例には効果を認めないことが多い。

4. 免疫学的療法

他稿で述べられるように幾つかの免疫療法も今後期待できる治療法である。ここでは血液悪性疾患や固形腫瘍に対して骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法(ミニ移植)について述べる。この治療法は患者の HLA と適合したドナーの末梢血造血幹細胞を患者に投与して, その後に生じる GVT 効果を利用したものである。近年, 膵癌にも試験的ではあるが施行されている⁹⁾。集学的治療の面からみるとミニ移植は他の治療との併用は考えにくいと思われる。ミニ移植はレシピエントに前処置として抗腫瘍薬の投与と低線量の全身放射線療法を行う。つまり化学療法, 放射線療法, 免疫療法の組み合わせなので, むしろそれ自体が集学的治療ともいえる。

5. その他の治療

best supportive care, いわゆる緩和ケアにおいて最も重要なことは疼痛のコントロールである。放射線化学療法や化学療法で疼痛が緩和されることも経験するが, 一般には NSAIDs やオピオイドを投与する。膵癌では原疾患や治療の副作用として経口摂取が困難になる場合が多いが, 最近ではモルヒネの剤型が多彩になったこと

に加え、オキシコドン(経口)やフェンタニル(パッチ、注射)が日常診療に使用できるので比較的早い時期から患者の状態に応じた薬剤の剤型や投与経路を選択し、比較的容易に疼痛のコントロールができるようになった。

腫瘍で消化管閉塞が予想される症例にはバイパス術などの姑息的手術を行い、膵頭部癌で黄疸で発症した例には減黄術を行って、本来の放射線化学療法や化学療法を行うこともある。放射線療法が治療方針となった局所進行切除不能膵癌で、かつバイパス術を行う場合には、術中放射線照射を用いると1回で大線量が照射できるので、術後の体外照射の期間を短縮できるメリットがあり、実施可能な施設では選択肢の一つであろう。当然ながらバイパス術や減黄術は末期のbest supportive careの一環として行われる場合もある。腸閉塞に対して、腸管からの消化液の分泌を抑制する作用をもつソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)も効果が期待できる。

また、膵癌では他の臓器の癌に比べ、うつ状態が高頻度に出現するとされ、実際に膵癌診療でそのコントロールに難渋する場合がある。通常のうつ病、うつ状態の治療方針である支持的精神療法と薬物療法が主体となるが、癌患者では少量で効果を認めることが多く過量投与による副作用への注意を明石ら¹⁰⁾は喚起している。

糖尿病を併発している膵癌患者では、膵癌の治療中に経口血糖降下剤やインスリンの投与が必要ことが多い。病気の性格上、あるいは化学療法や放射線療法の有害事象で、経口摂取が困難になり食事摂取量が一定せず、低血糖の危険性が生じたり血糖コントロールが難しくなる場合がある。速効型インスリン分泌促進薬や超速効型インスリン製剤が使用できるので、最近

著者らは、食事摂取可能かどうかを食前に判断して、これらの製剤を投与することで低血糖の危険性を回避しながら血糖コントロールを行っている。膵内分泌機能が荒廃して持続高血糖を生じているような症例には、最近臨床での使用が可能になった24時間の持続作用を有するインスリングルゲン製剤も有効な治療手段であると考えられる。

6. 集学的治療の自験例

最近、著者らは典型的な集学的治療を行った症例を経験したので紹介する。本症例は病期診断で大血管への浸潤が強く疑われたが肝転移は証明できず、Stage IVa症例と診断した。まず、GEMによる化学療法を標準投与法に準じ1コース行い、その後、GEMを増感剤として総照射線量45 Gyの放射線化学療法を行った。放射線化学療法は150 cGy/Frを2Fr/日行い、15日間で45 Gyの照射を行い、治療期間の短縮を図った。放射線化学療法後のCTで著明な腫瘍の縮小を認め、手術可能と判断し手術に踏み切り治癒切除ができた。各々の治療法の特長性を考え、患者の全身状態も考慮して適当な治療法を時期を逃すことなく選択し、進行膵癌の治療に当たる必要がある。

おわりに

膵癌の集学的治療について解説したが、ほとんどの治療法についてエビデンスの蓄積が十分とはいえず、標準治療法が確立されていないので、現時点では集学的治療の指針を示すには至らない。しかし、GEMなどの新規抗癌剤の開発、導入により、その取り組み方に何らかの工夫を施す余地が見えてきたというのが実状と思われ、今後の進歩が期待される。

参考文献

- 1) 日本膵臓学会(編): 膵癌取扱い規約(第5版), 金原出版, 2002.
- 2) Burris HA 3rd, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial: J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997.
- 3) Tempero M, et al: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine; Thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21:

- 3402-3408, 2003.
- 4) Ulrich-Pur H, et al: Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88: 1180-1184, 2003.
 - 5) Moore MJ, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 1, 2005.
 - 6) Stocken DD, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-1381, 2005.
 - 7) Takahashi Y, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 30: 206-210, 2005.
 - 8) 井口東郎ほか：膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. *日消誌* 101(8): 872-878, 2004.
 - 9) 伊藤鉄英ほか：膵臓癌—内科的治療. *日内会誌* 93: 64-69, 2004.
 - 10) 明石哲郎ほか：放射線化学療法中にくつを発症し、抗うつ薬の投与によりパーキンソニズムを認めた膵癌の1例. *膵臓* 16: 109-114, 2001.

特集I

進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略

進行消化器癌における
骨転移対策*井口 東郎**1)
横田 昌樹**
澄井 俊彦**
船越 顕博**

Key Words : bone metastasis, hepatocellular carcinoma, pancreas cancer, bisphosphonates

はじめに

近年、癌の診断、治療の進歩がすべての癌種における生存率の向上をもたらしたが、これにて転移合併例も増加し、その対策が大きな課題となっている。

骨転移は、以前は積極的な治療対象とみなされていなかった感がするが、疼痛、病的骨折、神経症状などで患者QOLあるいはADLを損ない、しかも骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるため、その対策は重要である。骨転移が乳癌、前立癌、肺癌などで高頻度に合併することは衆知の事実であるが、最近ではもっとも予後不良の膵癌においてさえ骨転移合併例に遭遇する機会が増加しており、今や骨転移はすべての癌種における問題としてとらえられねばならない。本項においては、消化器癌の中でもとくに肝細胞癌と膵癌に合併する骨転移について自験成績を紹介し、“予後改善を目指す治療戦略”として骨を標的とした治療法について概述する。

肝細胞癌の骨転移

肝細胞癌の画像診断や治療法の進歩には目を見張るものがあり、これにて著しい生存期間の延長が成し遂げられている。自験肝細胞癌症例を1978~87年(n=269)と1988~97年(n=404)の2群に分け、その50%生存期間を比較したところ、前者で386日および後者で856日となり、後者(1988~97年)で有意な生存期間の延長が認められた($p < 0.0001$) (図1)。この2群間で骨転移合併頻度を比較したところ、前者で12例(4.5%)および後者で52例(12.9%)と、後者で有意な増加が認められた($p < 0.0001$)。これらの成績は、肝細胞癌の生存期間が延長したことで生存中に骨転移と診断される症例が増加したことを物語っている。

肝細胞癌骨転移合併例の臨床的背景因子を表1に示す。骨転移は血行性転移で、肺を越えて大循環にはいった癌細胞が骨に到達し、そこで転移巣を形成すると考えられているが、肝細胞癌骨転移合併例で肺転移を伴っていたのは約25%で、一方、門脈塞栓が約50%に認められた(表1)。この成績は進行した肝細胞癌に骨転移の合併が多いことを示唆するのみならず、骨転移部位として脊椎骨への転移がもっとも多いことを考え合わせると、肝細胞癌の骨転移経路として経門

* Management of bone metastasis in patients with advanced gastrointestinal cancers.

** Haruo IGUCHI, M.D., Ph.D., Masaki YOKOTA, M.D., Ph.D., Toshihiko SUMII, M.D., Ph.D. & Akihiro FUNAKOSHI, M.D., Ph.D.: 九州がんセンター消化器内科(☎811-1395 福岡市野多目3-1-1); Division of Gastroenterology, Kyushu Cancer Center, Fukuoka 811-1395, JAPAN

1) 現 四国がんセンター臨床研究部(☎790-0007 松山市堀之内13); Clinical Research Institute, Shikoku Cancer Center, Matsuyama 790-0007, JAPAN

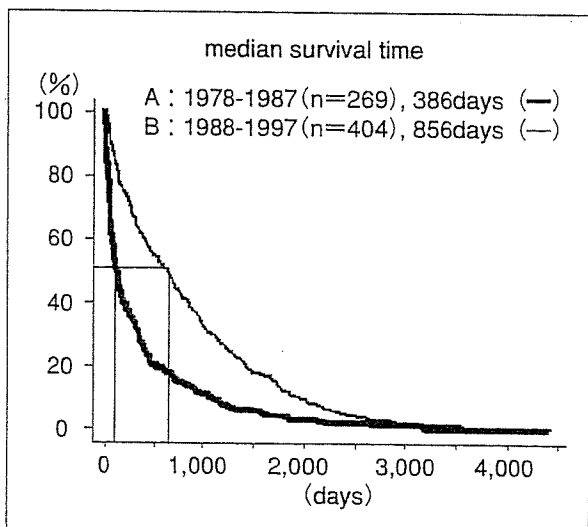


図1 1978-87年(n=269)および1988-97年(n=404)に九州がんセンターにおいて入院治療を受けた肝細胞癌患者の生存曲線

脈性に脊椎静脈叢を經由した脊椎骨への転移経路があることを示唆している。

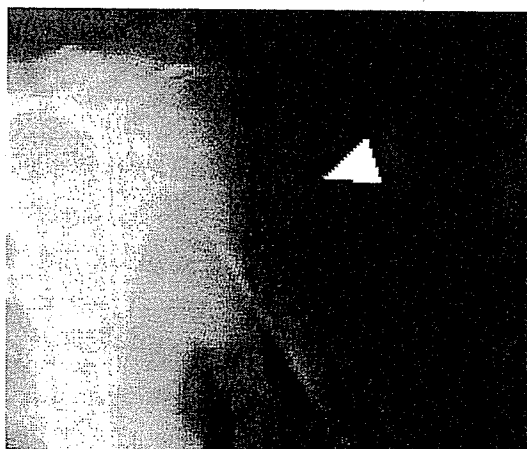
肝細胞癌の骨転移はほとんどが溶骨性で(図2)、溶骨を反映する骨代謝マーカー、1 CTPの血中レベルは骨転移合併例で骨転移のない肝細胞癌に比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$) (図3)。骨転移は骨という硬組織で癌細胞が浸潤・増殖するという他臓器の転移ではみられない特徴をもっており、この過程において破骨細胞が重要な役割を担っている。肺癌や乳癌の骨転移は、骨髓腔に生着した癌細胞がPTHrPを産生するこ

表1 骨転移合併肝細胞癌の臨床的背景因子

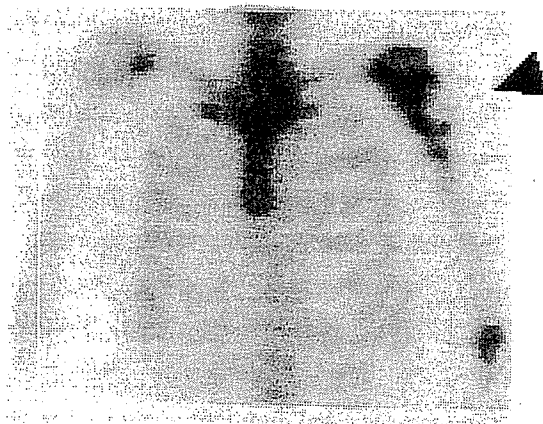
	1978-1987 (n=269)	1988-1997 (n=404)
Age (M±SD, years)	61±8.8	61±7.7
Sex (male/female)	12/0	42/10
HBs Ag	2 (17%)	11 (21%)
HCV Ab	ND*	31 (60%)
Portal thrombus	6 (50%)	21 (40%)
Lung metastasis	3 (25%)	12 (23%)
Lymph node metastasis	1 (8%)	13 (25%)

* ND : not determined

とで破骨細胞が活性化され、その結果、骨吸収の亢進によって癌細胞が増殖するスペースを確保すること、骨基質に豊富に存在する成長因子群(TGF-β, IGFs, BMPs, など)の骨髓腔への放出によって癌細胞の増殖が促進されるといった巧妙な仕組みから成り立っている^{1)~3)}。それでは肝細胞癌骨転移においてどのようなサイトカインが破骨細胞を活性化しているのであろうか? VEGFは血管新生因子として癌の増殖に深く関わっていることは衆知の事実であるが、破骨細胞による骨吸収を促進する作用も合わせもっている⁴⁾。また、VEGFはもともと肝細胞に発現がみられ、癌化とともにその発現が増強することが観察されている⁵⁾⁶⁾。われわれは肝細胞癌における血中VEGFレベルを測定し、骨転移合併例で非合併例に比較して有意に上昇していることを確認した(図3)。この成績は肝細胞癌骨転移とVEGFの関



骨 X 線写真



骨シンチ

図2 肝細胞癌骨転移の典型画像

骨 X 線写真：左上腕骨に骨破壊と骨外発育性の腫瘍(▲)を認める，骨シンチ：左上腕骨の骨転移部位は“cold”として抽出され(▲)，その周囲に集積がみられる。

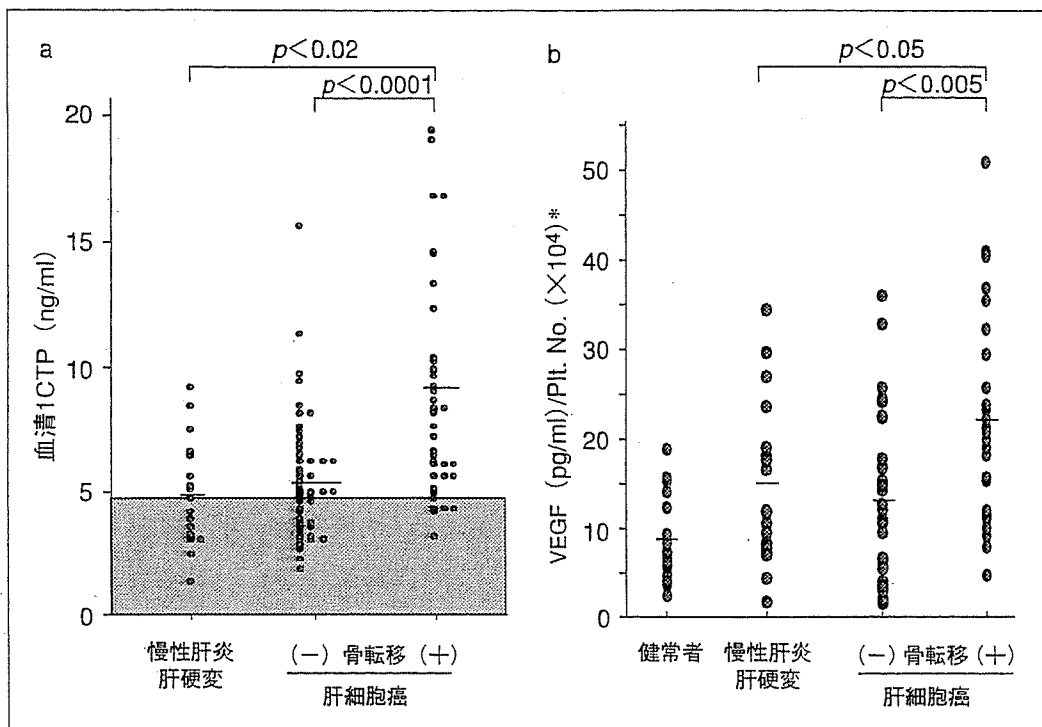


図3 肝疾患患者の血清I-CTP(a)およびVEGF値(b)
 * VEGF値は血清検体で測定したので、血小板数による補正を行った。

連を示唆しており、VEGFが血管新生のみならず破骨細胞活性化にも一役買っている可能性を示唆している。

膵癌骨転移

膵癌はもっとも予後不良の癌種であり、以前は骨転移合併例に遭遇することは稀であった。ところが膵癌治療薬としてgemcitabine(GEM)が導入されてからはわずかではあるが生存期間の延長がみられ(図4)、これとともに骨転移合併例が目に見えて増加している。2001~2005年に九州がんセンターで入院治療を受けた通常型膵癌は309例(男性193例, 女性116例)で、このうち17例(5.5%)に骨転移を認めた。この17例の内訳および臨床的背景を表2に示す。男女比は男性10例と女性7例で差がなく、臨床病期は手術後2年経って骨転移を合併したIIの1例以外はすべてIV(IVa 3例, IVb 13例)であった。膵癌の占拠部位で本来は頭部癌が多いのであるが、膵癌骨転移合併例の特徴として体尾部癌が14例(82%)と頭部癌の3例(18%)に比較して圧倒的に多かった(表2)。また、骨以外の他臓器転移として肝転移が13例(76%)と多いのは当然であるが、肺

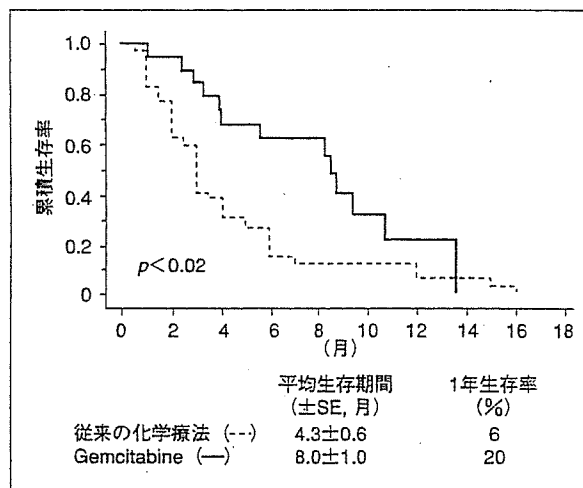


図4 化学療法を施行した膵癌自験症例の生存曲線：Gemcitabine登場前後の比較

転移は4例(23%)と少なかった(表2)。体尾部癌では脾静脈浸潤が高頻度にみられることから、膵癌の骨転移経路も肝細胞癌の場合と同様、肺を越えて大循環から骨髄へ到達するというよりは経門脈性に脊椎骨へ転移する経路があることを示唆している。骨転移のタイプは溶骨性が大部分を占め、3例で一部に造骨病変を認め混合型と判定した(表2)。膵癌の診断から骨転移出現までの時期については、臨床病期や治療法によ

表2 骨転移合併膵癌(n=17)の臨床的特徴

症例	年齢	性	臨床 病期	占拠 部位	骨転移部位	骨転移 の型	膵癌診断から 骨転移出現ま での時期(月)	骨転移に対 する治療	骨転移出現 後の生存期 間(日)	骨以外の 遠隔転移
#1	59	女	II	ph	腰椎	溶骨	26	NSAIDs	83	肺
#2	79	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	混合	5	モルヒネ, BP	87	肺, 肝
#3	71	女	IVb	pb-pt	腰椎, 肋骨, 骨盤	溶骨	7	モルヒネ, BP	83	肺, 肝
#4	54	男	IVa	pt	肋骨	溶骨	6	放治, モルヒネ	44	肝
#5	65	男	IVa	pt	肩甲骨	溶骨	4	放治, NSAIDs	73	腹膜
#6	50	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	77	肝, 副腎, 皮膚, 筋肉
#7	52	男	IVa	ph	胸-腰椎	混合	19	モルヒネ	58	腹膜
#8	62	女	IVb	pt	胸椎	溶骨	0(同時)	なし	19	肝, 腹膜
#9	74	女	IVb	pt	胸椎, 骨盤	溶骨	0(同時)	BP	84	肺, 肝
#10	55	男	IVb	pt	胸椎, 肋骨	混合	29	放治, モルヒネ, BP	82	肝
#11	46	女	IVb	ph	腰椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	151	皮膚, 筋肉
#12	68	男	IVb	pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	12	放治, モルヒネ, BP	31	肝, 腹膜
#13	71	男	IVb	pt	腰椎, 頬骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	36	肝
#14	71	女	IVb	pt	頸椎, 腰椎, 肋骨	溶骨	3	BP	143	肝, 腹膜播種
#15	32	女	IVb	pt	腰椎, 骨盤	溶骨	4	放治, モルヒネ, BP	128	肝
#16	64	男	IVb	ph-pt	肩甲骨, 鎖骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	77(生存中)	肝
#17	68	男	IVb	pb	頸椎, 胸椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	48	肺, 肝

BP:ビスフォスフォネート, 放治:放射線治療, ph:頭部, pb:体部, pt:尾部

て異なるのは当然であり, 手術を施行した臨床病期II(表2の#1)とIVa(表2の#7)ならびに放射線化学療法を施行したIVa(表2の#10)の3例だけが19~29か月とその期間が比較的長かったが, 残る14例(IVa1例, IVb13例)では0(同時)~12か月と早期に骨転移の出現がみられている(表2)。また, 骨転移出現後の生存期間(M±SD)は88±54日で, 非常に短かったが, 骨転移による疼痛があるにも関わらず“膵癌には骨転移が少ない”といった先入観からその診断が遅れたケースや, 骨シンチで集積がみられなかったために診断が遅れたケースがあり, こういった理由で骨転移診断後の生存期間が短くなったという側面がある。今後は膵癌においても骨転移が増加していることと, 膵癌骨転移では溶骨が高度であるがために骨シンチが“negative study”になる場合があることを念頭において, 膵癌骨転移の診断が遅れないように留意せねばならない。最近ではビスフォスフォネートのような骨を標的とした治療薬も選択肢としてあるので, 早期に従来の治療法に加えてこういった新規薬剤を併用することでQOLの低下防止に努めなければならない。

骨代謝マーカーとして溶骨を反映する血清1CTP, 尿NTxならびに造骨を反映する血清骨型

アルカリフォスファターゼ(BAL)を膵癌骨転移合併例において検討した。各マーカーの平均値(±SD)は1CTP 13.2±7.5ng/ml(n=14)(正常<4.5), NTx 81±39nMBCE/mMcr(n=12)(正常<55)およびBAL 33±13U/L(n=14)(正常10~35)で, 溶骨マーカーである1CTPが14例中13例(93%)と高頻度に上昇していた(図5)。また, 破骨細胞活性化に関わるサイトカインとしてPTHrP, IL-6およびVEGFの血清レベルについても検討を加えたが, PTHrPの上昇を示す症例は少なく, 一方, IL-6およびVEGFはほとんどの症例で上昇していた(図5)。この成績は, 膵癌骨転移非合併例との比較ではないが, 膵癌骨転移成立における破骨細胞活性化にIL-6やVEGFが関与しているのかもしれないことを示唆している。

骨転移の治療

骨転移の治療にはQOL確保を目的として放射線療法, 手術療法, 鎮痛剤があり, 抗腫瘍効果を目的とした治療として化学療法やホルモン療法が施行されてきた。しかしながら, 骨転移に対しては薬物が到達し難いためか抗腫瘍効果はかばかしくない場合が多く, 従来はQOL確保を目的とした治療が主流であった。近年, 骨転移の分子機構についての研究が進み, 破骨細胞

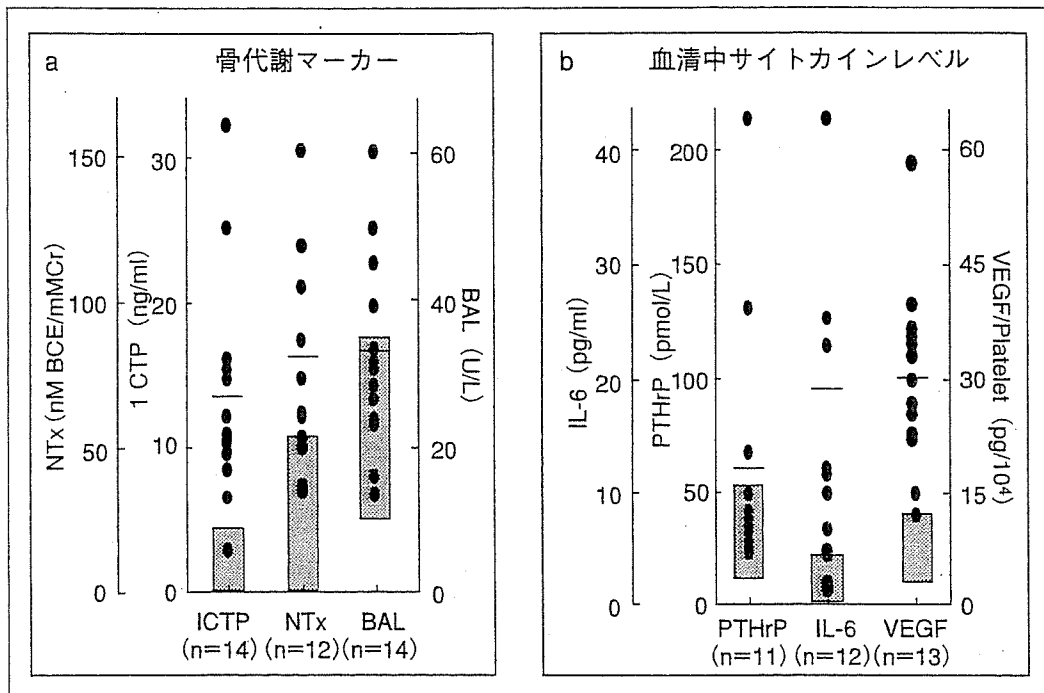


図5 肺癌骨転移合併例における骨代謝マーカー(1 CTP, NTx, BAL)(a)ならびに破骨細胞活性化能を有するサイトカイン(PTHrP, IL-6, VEGF)(b)の血中レベル(NTxのみ尿中レベル)

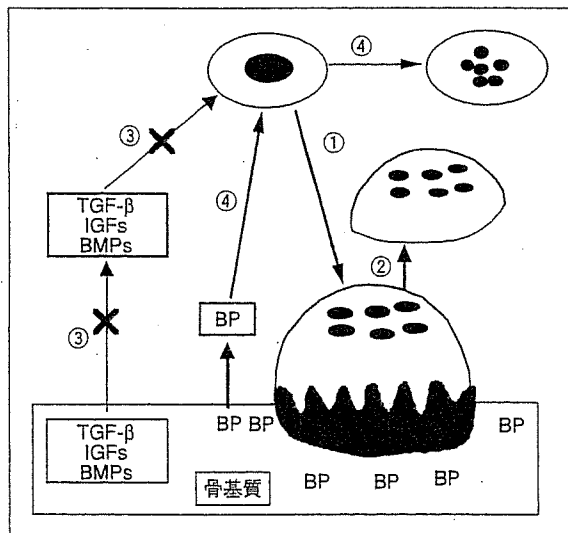


図6 BPの骨転移阻害の分子機構

投与されたBPはほとんどが骨基質に取り込まれ、残りは腎からすみやかに排泄される。癌細胞によって破骨細胞が活性化され骨吸収が亢進すると(①)、骨基質から溶出したBPが破骨細胞に取込まれ、破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の阻害を介してアポトーシスを誘導する(②)。骨吸収の低下によって癌細胞への栄養補給が遮断され癌細胞の増殖が抑制されるとともに(③)、BPの癌細胞への直接作用によって癌細胞においてもアポトーシスが誘導される(④)。

がその成立にとって重要な役割を担っていることが明らかにされた。この破骨細胞を標的とし




表3 N-BP(第2世代以降)の抗腫瘍効果

直接作用	
癌細胞の接着および浸潤	↓
癌細胞の増殖	↓
癌細胞のアポトーシス	↑
間接作用	
破骨細胞の分化・活性化	↓
血管新生	↓
癌細胞, マクロファージのMMP活性を阻害	
血管内皮の接着・増殖を阻害→管腔形成阻害	
T細胞の抗腫瘍活性	↑

た薬剤としてビスフォスフォネート(BP)が登場し、骨転移治療薬としての効果についてはすでに数多くの報告があるが⁵⁷⁾、われわれもすべての癌種の骨転移に対して使用し、その効果を確認している。BPは破骨細胞による骨吸収を阻害することで、癌細胞への栄養補給を遮断しその増殖を抑制するわけであるが(図6)、癌細胞に対するさまざまな直接作用(アポトーシス誘導、血管新生阻害、接着阻害など)も報告されており(表3)⁸⁾、今後の展開が待たれている。

現在、本邦で骨転移治療薬として使われているBPとしてincadronate(ビスフォナール[®]), alendronate(テイロック[®]), pamidronate(アレ

表4 BP製剤の一覧

基本構造	ピロリン酸		ビスフォスフォネート		
	OH	OH	OH R ₁ OH		
	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{R}_1 \quad \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{R}_2 \quad \text{OH} \end{array}$		
世代	R ₁	R ₂	名称	効力比	投与方法
第一世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10	
第二世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア®)	100	静注
	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック®)	1,000	経口, 静注
	-NH- 	-H	インカドロネート (ビスフォナール®)	1,000	静注
第三世代	-CH ₂ - 	-OH	リセドロネート	10,000	経口
	-CH ₂ -N 	-OH	ゾレドロネート (ゾメタ®)	100,000<	静注

ディア®)などがあるが、まもなくさらに高力価のzoledronate(ゾメタ®)が骨転移治療薬として保険適応となる予定である(表4)。ゾメタ®は高力価であるため、投与時間が従来のBP剤と比較して15分と短くてすみ、外来化学療法が増加しつつある現在、時代に適合したBP剤と考えられる。骨転移に対する治療効果としてはゾメタ®の4mgがアレディア®の90mgと同等とする報告が多かったが、最近、ゾメタ®の4mgが優れているとの報告がRosenら⁹⁾よりなされ、今後はすべてこのゾメタ®に置き換わるものと思われる。骨転移による疼痛に対しては従来どおりまずは放射線治療を開始するが、放射線治療単独と放射線治療+BPの比較試験でBP併用群において疼痛が早期に軽減し、その軽減した状態が長期維持されたと2003年のASCOでの報告がみられる¹⁰⁾。また、化学療法とBPの併用で骨転移が相加的に抑制されるとの報告もみられる¹¹⁾。さらに骨転移の疼痛管理にモルヒネを使用する機会が多いが、疼痛はコントロールされたものの吐気、便秘、ふらつきなどの副作用で逆にQOLの低下を招いている症例を経験することがある。こういったケースにおいてBPを併用することで疼痛コントロールに必要なモルヒネの減量が可能となることがあり、QOLの向上に役立つ場合がある。よって、

BPは従来の骨転移治療法との併用においてもその効果増強がみられ、今後は骨転移治療薬の第一選択薬として位置づけられるべき薬剤と考えられる。

以上、進行消化器癌における骨転移対策として肝癌および膵癌の骨転移を中心に自験例を紹介し、骨転移の治療法としてBPの位置づけについて概述した。現在、ヒト型抗RANKL抗体などの骨を標的とした薬剤が開発段階にあり¹²⁾、骨転移の治療においても新しい時代の到来を予感させる。今後は従来の治療法にこういった新現薬剤を併用することが骨転移によるQOL低下の防止につながると思われ、“骨転移は治療対象でない”といった旧態然とした考えは捨てて、積極的に治療に臨むことが患者QOLの向上につながると思われる。

文 献

- 1) Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: The role of parathyroid hormone-related protein in bone metastasis. *Cancer Res* 1996; 56: 4040.
- 2) Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein

- in breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1544.
- 3) Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 197.
 - 4) Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) directory enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Lett* 2000 ; 473 : 161.
 - 5) Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). *Oncogene* 1994 ; 9 : 2683.
 - 6) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998 ; 28 : 68.
 - 7) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4042.
 - 8) Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease : Beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4971.
 - 9) Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 ; 100 : 36.
 - 10) Mieke O, Berning D, Schafer U, et al. Combination of ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease - Final results of a randomized phase II trial [abstract]. *ASCO* 2003 ; 21 : 3052.
 - 11) Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on distant metastasis in the 4T1/luc mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 973.
 - 12) Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2004 ; 19 : 1059.

* * *

BRIEF CLINICAL NOTES

ESDにおける偶発症とその対策*

堀 伸一郎** 那須 淳一郎** 今 峰 聡** 仁 科 智 裕**
 森 脇 俊 和** 梶 原 猛 史** 片 岡 淳 朗** 松 原 寛**
 灘 野 成 人** 谷 水 正 人** 井 口 東 郎**

Key Words : ESD (Endoscopic Submucosal Dissection), complication

はじめに

早期消化管腫瘍の治療として内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection: ESD) が開発され普及しつつある。ESDは早期消化管腫瘍に対する局所治療として非常に有用な治療法であり、技術の進歩、処置具の進化によって黎明期と比較し、より安全かつ短時間に施行が可能となってきた。2006年4月より診療報酬改正で胃の悪性腫瘍に対するESDが記載されたこともあり一般臨床の場でますます普及することが予想される。

現時点での当院におけるESDの偶発症について検討した。

検討項目

当院では1996年よりESDを導入したが、より安全性が高く効果的な治療を目指して2002年1月よりESD施行に際してクリニカルパス¹⁾(図1, 2)を導入している。クリニカルパス導入後の治療成績、偶発症の発生頻度について検討した。なお、偶発症は穿孔、出血(ヘモグロビン2g/dl以

上の低下、吐血、輸血を要する場合)に関して検討した。偶発症が発生した際にはパス逸脱とした。なお、当院では内視鏡観察時に潰瘍底に露出血管を認めたり、出血を認め治療を行っても、ヘモグロビン2g/dl以上の低下や吐血がなく、輸血を要さない場合は偶発症としての出血とは取り扱わず、その後の診療もパスを遵守した。

E S D

患者は入院後、血液検査、胸部XPなどの検査、服薬指導を施行する。入院2~3日後にESDを施行する。切除後の潰瘍底に残存した露出血管は、止血鉗子やクリップを用いて処置する。内視鏡抜去前にトロンビン液10,000単位を撒布している。最近では内視鏡の鉗子口に形状をあわせた剤形のものも市販されており、封を切ると簡単に撒布が可能である。ESD施行後は出血を予防するために、こまめに内視鏡観察を行う(ESD施行後2~4時間後、術後第1病日朝)。ESD施行日よりトロンビン、アルサルミン液の内服、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の静注(第2病日からは内服)を行う。第2病日より食事摂取を開始、第6

* Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection.

** Shinichiro HORI, M.D., Junichiro NASU, M.D., Satoshi IMAMINE, M.D., Tomohiro NISHINA, M.D., Toshikazu MORIWAKI, M.D., Takeshi KAJIWARA, M.D., Junro KATAOKA, M.D., Hiroshi MATSUBARA, M.D., Seijin NADANO, M.D., Masahito TANIMIZU, M.D. & Haruo IGUCHI, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科[〒791-0288 松山市南梅本町甲160]; Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0288, JAPAN

病日に内視鏡検査を施行し退院としている。退院前には栄養指導も行っている。

ESDの手技の詳細については他の論文を参照されたい。

結 果

当院ではESD導入後2006年3月までに胃腫瘍362症例、371病変に対しESDを施行した。2002年1月のクリニカルパス導入後261症例、267病変にESDを施行しており、パスの完遂率は96.6% (252/261)であった。

2002年1月以降の症例でみられた偶発症は出血が7例(2.7%)、穿孔が2例(0.8%)であった。出血例のうち5例でHgb 2 g/dl以上の低下があり、2例で輸血を要した。これらの症例はクリニカルパス逸脱となり、出血例の1例、穿孔例の1例で緊急手術を要した。それ以外の症例は内視鏡処置にて対応した。

クリニカルパス導入前後で偶発症の発生頻度は変化がなかった。

なお、本検討では偶発症としては扱っていないが、ESD後の経過観察の内視鏡検査にて潰瘍底に凝血塊の付着や、露出血管を認めたためクリッピングや凝固止血を施行した症例は、57例(21.8%)であった。

考 察

本検討でクリニカルパス逸脱の原因となったのは出血7例、穿孔2例であった。ESD後の経過観察の内視鏡検査にてなんらかの止血処置を要した57例のうち5例でHgb 2 g/dl以上の低下を認め、2例で輸血を要した。当院の特色としてESD施行日の午後、翌日午前の内視鏡観察を施

行し、必要があれば積極的に止血処置を行っている。ESD症例に占める偶発症としての出血率は従来の報告²⁾と比較しても2.7%と比較的低率であり、ESD後のこまめな内視鏡検査および止血処置を行うことで出血率を低下させている可能性がある。

偶発症に関してはESD技術の習熟によって低下させることが可能であり、当院では2004年7月以降は上記の偶発症は経験していない。

ESDという偶発症が比較的多いとされる処置においても高いパス完遂率を達成できており現在のクリニカルパスは妥当と思われる。しかし、昨今の医療事情により在院日数のさらなる短縮が求められており、今後の検討課題と思われる。

ESD施行時の出血についてはプロトンポンプ阻害薬(PPI)の前投薬によって胃液のPHを上昇させることが血小板凝集および凝固活性化の面で有利であるとの報告³⁾もあり、PPIの前投薬をパスの一環として組み込んでいくことも検討している。

文 献

- 1) 四国がんセンターの公開クリニカルパス。URL : http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/shinryo_info/clinical_ex/clinical_top.htm
- 2) Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digestive Endoscopy* 2005 ; 17 : 54-8.
- 3) 小野尚子, 浅香正博, 加藤元嗣. ESDにおける proton-pump inhibitorの投与時期についての検討. *日本消化器内視鏡学会誌* 2005 ; 47 Supple 2 : 1817.

* * *

—症例報告—

早期胃癌に合併した粘膜下腫瘍型

胃 hamartomatous inverted polyp の 1 例

平 崎 照 士¹⁾²⁾ 谷 水 正 人 那 須 淳 一 郎
片 岡 淳 朗²⁾ 松 原 稔 鈴 木 誠 祐¹⁾

要旨：症例は 39 歳，女性。内視鏡検査で胃体下部前壁に 4cm 大の陥凹性病変を，体上部小彎に 2cm 大の粘膜下腫瘍を認めた。粘膜下腫瘍は超音波内視鏡では細脈管様の無エコー像がみられ，迷入腺が疑われた。幽門側胃切除を施行し，陥凹性病変は印環細胞癌と，粘膜下腫瘍は hamartomatous inverted polyp (HIP) と診断された。HIP はまれな疾患であるが，胃粘膜下腫瘍の鑑別診断において考慮する必要があると思われた。

索引用語：hamartomatous inverted polyp，胃粘膜下腫瘍，超音波内視鏡検査

緒 言

胃の hamartomatous inverted polyp (以下 HIP) は粘膜固有層および粘膜下層に限局的に大小の嚢胞状に拡張した腺管構造と粘膜筋板に連なった平滑筋束が樹枝状に増殖した病変である¹⁾²⁾。胃 HIP はこれまでさまざまな画像所見が報告されているが，診断が困難な疾患とされている³⁾。今回われわれは早期胃癌に併存し，迷入腺と鑑別困難であった粘膜下腫瘍型 HIP の 1 例を経験したので報告する。

1 症 例

患者：39 歳，女性。

主訴：食欲不振・全身倦怠感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 15 年 10 月，健康診断目的で近医において上部消化管内視鏡を施行したところ，胃体下部前壁に陥凹性病変を指摘され，精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：血圧 120/62mmHg，脈拍 68/min，整，聴診上心肺に異常なし。眼瞼，眼球結膜に貧血，黄染なし。表在リンパ節触知せず。肝・脾腫

はなく，四肢に浮腫を認めなかった。

入院時検査成績：軽度の貧血を認める以外異常を認めなかった (Table 1)。

消化管内視鏡検査：上部消化管内視鏡では胃体下部前壁から胃角にかけて 4cm 大の浅い発赤調の陥凹性病変を認めた (Figure 1)。胃体上部小彎には 2cm 大の正常粘膜に覆われた扁平な粘膜下腫瘍を認めた (Figure 2, 3)。

生検所見：陥凹性病変からの生検組織には signet ring cell を認め印環細胞癌と診断された。粘膜下腫瘍からの生検組織は正常の胃粘膜のみが採取されていて，診断には至らなかった。

超音波内視鏡検査：粘膜下腫瘍様病変に対して超音波内視鏡検査を施行した。低エコーの腫瘍が第 2～3 層にかけて存在しており，内部に細い脈管と思われる無エコーの集合を認めた。第 4 層は正常に保たれていた (Figure 4)。これらの所見より粘膜下腫瘍については迷入腺が疑われた。

腹部 CT 検査所見：腹腔内リンパ節腫大や明らかな遠隔転移等の異常所見は認めなかった。以上の所見から体部前壁の胃癌 (深達度 m) と粘膜下腫瘍 (迷入腺) と診断した。胃癌については T1，

1) 住友別子病院第 2 内科

2) 四国がんセンター内視鏡科

Table 1. 入院時血液生化学検査

WBC	4300 / μ l	GOT	24 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
Seg	58.1 %	GPT	30 IU/l	BUN	16.7 mg/dl
Mono	6.5 %	LDH	263 IU/l	UA	4.0 mg/dl
Eo	7.4 %	γ -GTP	12 IU/l	Na	144 mEq/l
Baso	0.5 %	ChE	0.59 Δ pH	K	4.1 mEq/l
Lymph	27.5 %	LAP	63 IU/l	Cl	109 mEq/l
		ALP	128 IU/l	Ca	9.1 mg/dl
RBC	401×10^4 / μ l	T.Bil	0.6 mg/dl	CEA	0.5 ng/ml
Hb	11.3 g/dl	D.Bil	0.1 mg/dl	CA19-9	< 0.6 U/ml
Ht	33.8 %	T.Cho	188 mg/dl	HBsAg	(-)
Plt	29.0×10^4 / μ l	T.P	7.5 g/dl	HCVAb	(-)
		Alb	4.4 g/dl		
		ZTT	4.0 Ku		
		TTT	0.5 Ku		

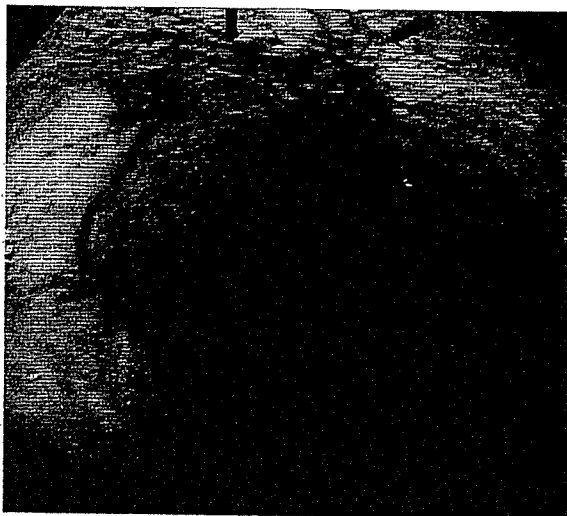


Figure 1. 上部消化管内視鏡検査所見：内視鏡検査で矢印に示す範囲の胃体下部前壁に4 cm大の浅い陥凹性病変を認めた。

N0, M0 と診断した。治療は粘膜下腫瘍様病変を含めた幽門側胃切除およびD2 郭清を施行した。

切除病理組織学的所見：陥凹性病変は4.0×4.5 cmの0-IIcで、signet ring cellが粘膜層に限局してみられた。脈管浸襲を認めずリンパ節転移もみられなかった。粘膜下腫瘍は胃底腺領域に存在し、長径1.7cmで、粘膜下層を中心に大小不同の嚢胞や拡張した異型のない腺管を多数認めた (Figure 5a)。拡張した腺管の間には平滑筋束の増生を認めた (Figure 5b)。粘膜下腫瘍周囲、癌および癌周囲の粘膜下層には粘膜下嚢胞はみられなかった。以

上の所見よりHIPと診断した。胃癌についてはpT1, pN0, M0, H0, P0, CY0, Stage Iaであった。現在外来経過観察中であるが、2年後の現在再発を認めていない。

II 考 察

粘膜下の異所性胃腺には胃底腺と幽門腺の境界領域に好発し丈の低い比較的小さな粘膜下隆起が多発するびまん型（いわゆるびまん性胃粘膜下異所腺）と胃体上部や穹隆部など胃底腺領域に好発し比較的大きな腫瘍を形成する孤立型の2つの病態があるとされている⁹⁾。このうち後者の粘膜下異所腺が増生、貯留、嚢胞化し孤立性腫瘍を形成するものを胃過誤腫性ポリープやHIPと呼称している³⁾⁵⁾。Aokiらは孤立型異所性胃腺でいわゆるHIPとされる病変のうち有茎性のものをポリープ型、無茎性のものを粘膜下腫瘍型と分類している⁹⁾。本症例は粘膜下腫瘍型と考えられた。

胃HIPは極めてまれな疾患であり1990年から2004年まで医学中央雑誌にて検索した範囲では本症例を含めて13例のみ^{2)3)5)~14)}報告されていた (Table 2)。平均年齢は46歳、男女比は5:8で女性に多く、主訴は貧血・消化管出血がそれぞれ2例で最も多かった。無症状のものは本症例を含めて7例であった。肉眼型はポリープ型が4例、粘膜下腫瘍型が本症例を含め10例であった。

HIPの診断についてはEUS診断の有用性が報告されている^{8)~11)}。しかしながら杉山ら⁸⁾は第3

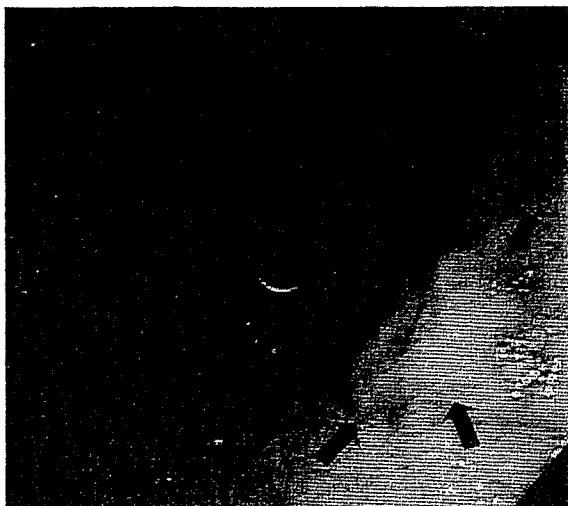


Figure 2. 上部消化管内視鏡検査所見：体上部小彎に2cm大の扁平な隆起性病変（矢印）を認めた。



Figure 3. 上部消化管内視鏡検査所見：隆起性病変は正常粘膜に覆われており，粘膜下腫瘍（矢印）と診断した。

層のびまん性高エコー腫瘤，松岡ら¹¹⁾は粘膜下の大小さまざまな無エコー域の充満する海綿状腫瘤と記載しており，EUS像も症例によって異なり，EUSのみでは確定診断が困難である。Table 2のうち内視鏡でHIPと診断された例は，井上ら¹⁰⁾，松岡ら¹¹⁾が報告した2例のみであった。日比野ら³⁾は病巣内の数個の無エコー域を迷入腺にみられる脈管像と判断し，われわれと同様に術前診断を迷入腺としていた。胃粘膜下腫瘍のEUS像における細い脈管様の無エコーは迷入腺の導管なのか，あ

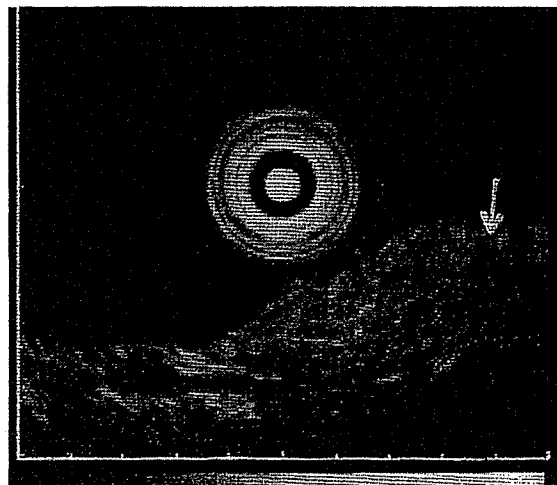


Figure 4. 超音波内視鏡検査所見：低エコーの腫瘍が第2～3層にかけて存在しており，内部に細い脈管様の無エコー域の集簇（矢印）を認めた。第4層は正常に保たれていた。

るいはHIPの拡張した腺管なのか，症例によって慎重に判断する必要がある。HIPはEUS下穿刺吸引生検を行えば，診断が確定する可能性があるが，腫瘤の組織が採取できていたにもかかわらず，生検組織内に腺窩上皮を多数認めたことから胃粘膜上皮のみが採取されたと誤って診断された報告³⁾もあり，あらかじめ粘膜下腫瘍の鑑別診断にHIPを考慮に入れておかないと，EUS下穿刺吸引生検でも診断が困難である。

粘膜下異所性胃腺のうちびまん型では胃癌の合併（特に分化型腺癌）が多く，いわゆる paracancerous lesion として注意を喚起されており⁵⁾¹⁵⁾¹⁶⁾，近年ヘリコバクターピロリ感染との関連が議論されているが¹⁷⁾¹⁸⁾，孤立型にも癌が存在し異所性胃腺から癌が発生したとする報告もみられる¹⁹⁾。Table 2の13例のうち，加藤ら⁹⁾の高分化型腺癌の併存をみた報告と本症例の2例にHIPと胃癌の併存がみられた。さらに本症例では合併した胃癌の組織型は印環細胞癌であり，HIPに分化型腺癌以外の癌が合併した極めてまれな症例と考えられる。癌とHIPの間に関連があるかどうか現在のところ不明であり，今後さらに症例の集積と検討が必要である。

治療に関してはポリープ型に対しては腫瘤が大きかった1例を除いて内視鏡的切除が行われてい

Table 2. 胃 hamartomatous inverted polyp の本邦報告例 (1990 ~)

著者	年齢	性別	報告年	初発症状	病変の位置	大きさ (cm)	形態	内視鏡診断	胃癌の併存	治療
1 瀧澤ら ⁷⁾	48	女	1990	-	体上部小彎	2.5×2.0×1.5	SMT type	粘膜下腫瘍 (筋原性腫瘍)	-	手術
2 杉山ら ⁸⁾	15	女	1992	心窩部痛	体上部大彎	1.2×1.4	SMT type	記載なし	-	内視鏡的切除
3 加藤ら ⁹⁾	73	男	1993	貧血	体中部後壁	1.5×1.4×1.0	SMT type	胃のう胞	+	内視鏡的切除
					体上部大彎	1.5×1.4×1.1	SMT type		-	内視鏡的切除
4 井上ら ¹⁰⁾	67	男	1995	-	体上部大彎	1.0×0.9×0.5	SMT type	胃粘膜下異所腺	-	内視鏡的切除
5 松岡ら ¹¹⁾	39	女	1995	-	穹隆部前壁	1.8	polyp type	過誤腫様ポリープ	-	内視鏡的切除
6 多田ら ¹²⁾	68	男	1996	食欲不振・貧血	残胃吻合部	7×6×4	polyp type	良性ポリープ	-	手術
7 Itoh et al ¹³⁾	41	女	1998	心窩部不快感	穹隆部	2.3×1.8×0.9	polyp type	記載なし	-	内視鏡的切除
8 Kubo et al ¹⁴⁾	21	女	2000	消化管出血	穹隆部	記載なし	polyp type	記載なし	-	内視鏡的切除
9 小沢ら ⁵⁾	40	女	2000	-	穹隆部大彎	2.5×1.7×0.9	SMT type	HIP またはリンパ管腫	-	内視鏡的切除
10 日比野ら ³⁾	63	男	2002	-	穹隆部大彎	2.5×2.8	SMT type	迷入腺または筋原性腫瘍	-	手術
11 梅岡ら ²⁾	41	男	2003	消化管出血	体上部後壁	0.5×0.5	SMT type	粘膜下腫瘍	-	手術
12 Aoki et al ⁶⁾	43	女	2004	-	体上部後壁	2.8	SMT type	診断つかず	-	手術
13 自験例	39	女	2005	-	体上部小彎	1.7×1.2	SMT type	迷入腺	+	手術

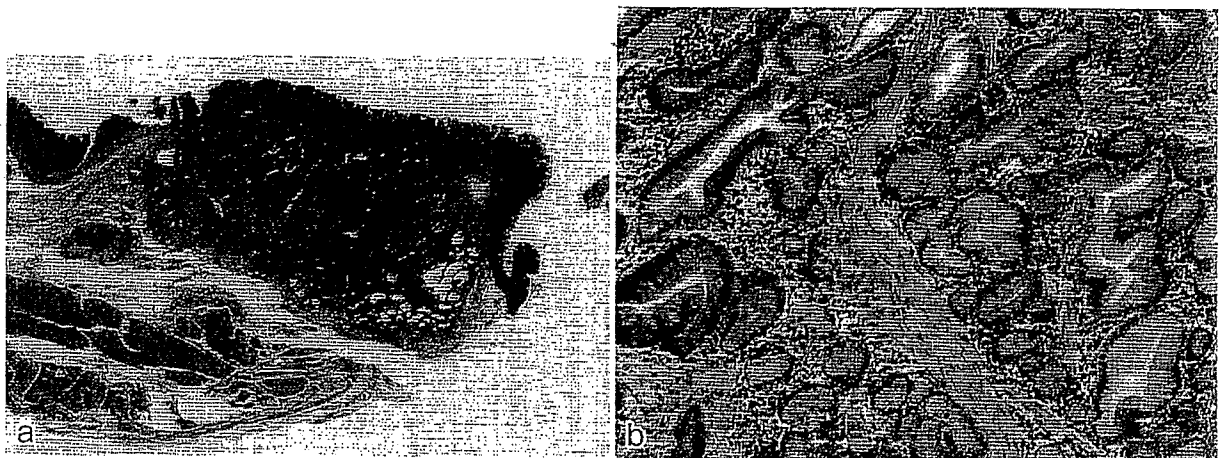


Figure 5. 手術標本組織所見 a: 粘膜下層を中心に大小不同の嚢胞と拡張した異型のない腺管を多数認めた (HE 染色, ×4). b: 拡張した腺管の間には平滑筋束の増生を認めた (HE 染色, ×100).

る。粘膜下腫瘍型に対しては平滑筋肉腫を否定し得なかった例⁷⁾, 出血を繰り返した例⁹⁾, 本症例のように胃癌などの他病変に併存した例においては外

科手術が行われている。粘膜下腫瘍型に対しては近年急速に普及しつつある切開剥離法 (ESD) による内視鏡的切除も有効な治療手段となりうると

思われる²⁰⁾。しかしESDは出血頻度が高い治療法であり、出血の症候を呈した例²⁾や内視鏡治療中に出血を生じ、外科手術を行った報告例⁷⁾があることから、粘膜下腫瘍型胃HIPに内視鏡治療、特にESDを行う場合は特に出血に注意して慎重に行うべきであると思われた。

結 論

早期胃癌に併存し、迷入腺と鑑別困難であった粘膜下腫瘍型胃HIPの1例を報告した。胃粘膜下腫瘍の鑑別診断においてはHIPを考慮に入れておく必要があると思われた。

文 献

- 1) 田中庸生, 中川一彦, 藤原由規, 他: 胃過誤腫性ポリープ. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ 5; 357-359: 1994
- 2) 梅岡達生, 村上茂樹, 酒井邦彦, 他: 出血を繰り返した胃過誤腫の1例. 日臨外会誌 64; 2450-2453: 2003
- 3) 日比野茂, 高 勝義, 片山 信, 他: 粘膜下腫瘍像を呈した胃過誤腫性ポリープの1例. 日消外会誌 35; 598-602: 2002
- 4) 石黒典子, 橋本 洋, 丸山正隆, 他: 粘膜下腫瘍様の内視鏡像を示し, 巨大生検で診断した多発性異所性胃粘膜の1例. Progress of Digestive Endoscopy 30; 258-261: 1987
- 5) 小沢俊文, 長南明道, 安藤正夫, 他: 特異な形態を呈した hamartomatous inverted polyp の1例. 胃と腸 35; 965-970: 2000
- 6) Aoki M, Yoshida M, Saikawa Y, et al: Diagnosis and treatment of a gastric hamartomatous inverted polyp: report of a case. Surg Today 34; 532-536: 2004
- 7) 瀧澤千晶, 青野一郎, 森田重文, 他: 粘膜下腫瘍様所見を呈した胃過誤腫の1例. 消化器内視鏡の進歩 37; 240-243: 1990
- 8) 杉山幸一, 浅木 茂, 大原秀一, 他: 内視鏡的ポリペクトミーを行った若年者の胃粘膜下異所腺の1例. Gastroenterol Endosc 34; 2354-2360: 1992
- 9) 加藤 彰, 柳井秀雄, 藤村 寛, 他: 粘膜下腫瘍様の特徴的な内視鏡像を呈した多発性胃過誤腫

- の1例. Gastroenterol Endosc 35; 1329-1333: 1993
- 10) 井上 茂, 長南明道, 結城豊彦, 他: 特徴的な超音波内視鏡像を呈した単発性胃粘膜下異所腺の1例. Gastroenterol Endosc 37; 2216-2221: 1995
- 11) 松岡正記, 吉田行哉, 早川和雄, 他: 超音波内視鏡にて特徴的所見を呈した胃過誤腫様ポリープの1例. Gastroenterol Endosc 37; 767-772: 1995
- 12) 多田修治, 神尾多喜浩, 官島伸治, 他: 残胃に発生した hamartomatous inverted polyp の1例. 胃と腸 31; 539-546: 1996
- 13) Ito H, Tsuchigame T, Matsukawa T, et al: Unusual gastric polyp showing submucosal proliferation of glands: case report and literature review. J Gastroenterol 33; 720-723: 1998
- 14) Kubo S, Akahoshi K, Wakiyama S, et al: Endosonographic features of solitary gastric hamartomatous polyp. Endoscopy 32; S39: 2000
- 15) 岩永 剛, 小山博記, 古川 洋, 他: 胃における前癌病変としてのびまん性粘膜異所腺の意義. 日消誌 73; 31-40: 1976
- 16) 万代光一, 森脇昭介, 土井原博義, 他: 胃多発性粘膜下異所性嚢胞の paracancerous lesion としての意義. 病理と臨床 9; 1217-1225: 1991
- 17) Inaba T, Mizuno M, Kawai K, et al: Diffuse submucosal cysts of the stomach: report of two cases in association with development of multiple gastric cancers during endoscopic follow up. J Gastroenterol Hepatol 14; 1161-1165: 1999
- 18) Nakao A, Sato S, Nabeyama A, et al: Diffuse submucosal cysts of the stomach associated with gastric cancer: contribution of Helicobacter pylori infections. Anticancer Res 21; 3711-3715: 2001
- 19) 菅原 暢, 佐久間晃, 大内明夫, 他: 迷入腺管から発生した早期胃癌の1例. 癌臨 29; 1351-1355: 1983
- 20) Rosch T, Sarbia M, Schumacher B, et al: Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. Endoscopy 36; 788-801: 2004

(論文受領, 平成17年9月27日)
受理, 平成18年1月13日)