

図 3 内視鏡治療後の追加治療
病理組織学的検査にて決定する。

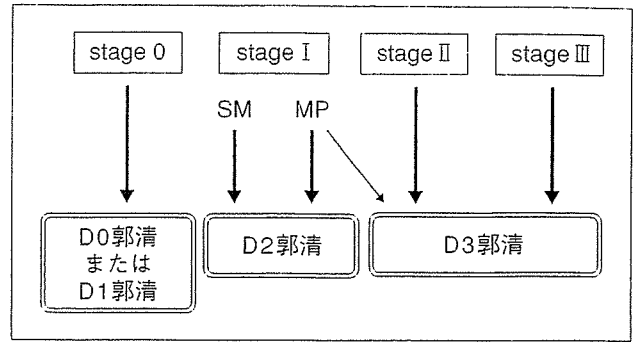


図 4 術前進行度とリンパ節郭清度

められるため、D3 郭清を行ってもよい。SS(A1)以深の癌は D3 郭清を行う。口側腸管切離距離は、結腸癌、直腸癌ともに 10 cm とするが、肛門側腸管切離距離は結腸癌では 10 cm、Rs および Ra 癌では 3 cm、Rb 癌では 2 cm が適切である²⁾。側方郭清は腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ、直腸壁を貫通している腫瘍(A1 以深)に対して行うことが妥当である。大腸癌研究会のプロジェクト研究の分析では、このような腫瘍に対して側方郭清を行った場合の側方リンパ節転移率は 18%、骨盤内再発は 50%減少、5 年生存率は 8%改善すると試算された。

Quality of life (QOL) の点から、左側結腸癌および直腸癌の手術を行うときに自律神経系を温存することが推奨される。自律神経系には、排尿機能、性功能と関連した腰内臓神経、上下腹神経叢、下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢があり、損傷を受けると機能障害が生じる。神経浸潤など、根治手術を行うために切除する場合を除き、可及的に温存に努めるべきである。

腹腔鏡手術は、主として創が小さいことに起因する短期 QOL の改善^{3,4)}、アメリカで行われた結腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の第Ⅲ相比較試験において生存率、再発率に差を認めなかったことなどが報告されているが⁴⁾、腹腔鏡手術を安全に行うためには一定の修練が必要である。安全に行うための知識や手技を身につけてから手術を行うことが大切である。現時点における標準的な適応は、手技的な難易度が比較的低い盲腸癌、上行結腸癌、S 状結腸癌および Rs 癌の Stage 0、I と考えられる。進行癌や直腸癌に対しては臨床試験に参加している施設など、一部の施設では積極的に行われているが、いまのところは標準治療とはいえない。

③ 術後補助化学療法……術後補助化学療法は、治癒切除後の再発予防を目的として行われる全身化学療法である。

・ Stage III の結腸癌および Rs 癌：5-Fluorouracil (5-FU) + 1-Leucovorin (LV) の静注療法が標準治療として確立されており、再発抑制効果、生存期間の延長が認められている⁵⁾。

投与方法は Roswell Park Memorial Institute (RPMI) レジメンの週 1 回投与が一般的であり、投与期間は 6 カ月である。

欧米においては 5-FU + LV の静注療法とテガフル・ウラシル配合剤 (UFT) + LV の経口療法の同等性が報告されている⁶⁾。

・ Stage III の Ra、Rb 癌：UFT の経口療法の効果が報告されている⁷⁾。

・ Stage II の大腸癌：術後補助化学療法の有効性についての報告はないが、Stage II のなかの高リスク群を抽出して Stage III と同様の術後補助化学療法を行ってもよい。

サイド メモ

大腸癌術後の標準的なサーベイランス

再発の早期発見により予後の改善が期待できると考えて、定期的に再発の有無を検査することが推奨される。大腸癌研究会のプロジェクト研究で進行度別の再発率、再発形式を検討した結果、切除断端陰性の Stage 0 には再発がなく、術後サーベイランスは不要と考えられる。Stage I のうち、sm 癌の再発率は約 1% であり、術後サーベイランスを省略できる可能性が示唆された。一方、Stage I の mp 癌、Stage II、Stage III は術後 5 年間の定期的な再発チェックが必要と考えられる。スケジュールは、術後 3 年間は 3~4 カ月ごとに診察、採血(腫瘍マーカー)に加え、肝、肺転移などを発見するために胸部 X 線検査、腹部超音波検査、CT、MRI を適宜組み合わせる検査を行う。その後の 2 年間は 6 カ月ごとに同様の検査を行う。大腸内視鏡検査は吻合部再発を発見するために、術後 3 年間は 1 年ごとに行う。

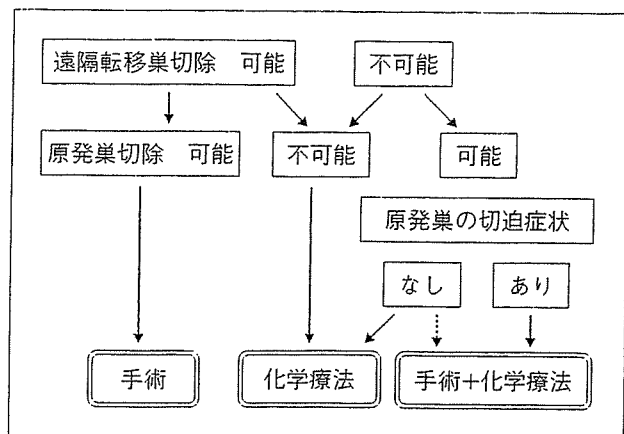


図 5 Stage IV の標準治療

・ Stage I の大腸癌：Stage 0 と同様に，術後補助化学療法を行う必要はない。

④ 術後補助放射線療法……直腸癌に対する骨盤内再発予防や生存率の向上を目的として行われ，放射線治療単独で行う方法と放射線治療と全身化学療法を併用する方法がある。

術後放射線治療により局所再発率は低下させるが，生存率の向上は認められない。放射線治療と化学療法を併用するとき使用する抗癌剤は 5-FU が標準的である⁸⁾。

2. Stage IV 大腸癌の標準治療

Stage IV 大腸癌では肝，肺，腹膜，遠隔リンパ節，骨，脳，副腎，皮膚など，同時性の遠隔転移を伴っている。原発巣，転移巣がそれぞれ切除可能かどうかによって治療方針を決定する(図 5)。

転移(再発)に対する標準治療

1. 肝転移(再発)の標準治療

肝転移の治療方法には，肝切除，化学療法，熱凝固療法があるが，完全切除が可能な場合には肝切除を第一選択とする。切除方法には系統的切除と部分切除があり，肝切除後の 5 年生存率は 20～50% である⁹⁾。肝転移巣が小さい場合には不顕性転移を除外するために 3 カ月程度の観察期間をおいて再検査を行い，その検査結果に基づいて治療方針を決定してもよい。

切除不能肝転移に対しては，肝動注療法，全身化学療法を単独または併用，あるいは熱凝固療法を行う。ただし，肝動注療法，熱凝固療法は局所療法なので，原発巣や他病巣が切除あるいは制御されていることが基本となる。

2. 肺転移(再発)の標準治療

肺転移の治療方法には，肺切除，化学療法があるが，完全切除が可能な場合には肺切除を第一選択とする。切除方法には系統的切除と部分切除があり，肺切除後

の 5 年生存率は 30～60% である¹⁰⁾。

3. 腹膜，遠隔リンパ節，骨，副腎，皮膚などの転移(再発)の標準治療

このような転移に対しても完全切除が可能な場合には切除を考慮する。実際には複数臓器への転移を伴うことが多く，全身化学療法や放射線療法の適応となる場合が多い。

4. 直腸癌局所再発の標準治療

画像所見，症状，身体所見，再発形式を考慮して完全切除が期待できる場合のみ切除する。吻合部再発や前方再発は完全切除できることが多いが，後方再発では仙骨合併切除をしないと完全切除できないことがある。

症状緩和などを目的とした姑息的切除の有効性は確立していない。完全切除が期待できない場合には，放射線療法，全身化学療法を単独または併用して治療を行う。

切除不能転移(再発)大腸癌の標準治療

切除不能転移，切除不能再発大腸癌の予後は約 8 カ月であり，全身化学療法が基本となるが，現在の全身化学療法では治癒できない。したがって，腫瘍の増大速度を遅らせて症状が出現するまでの時間および生存期間を延長させることが目的となる。

第Ⅲ相試験により生存期間を延長することが検証されている治療法のうち，わが国でも使用できるレジメンは，FOLFOX，FOLFIRI，IFL，5-FU+I-LV，UFT+LV(経口)である。

治療を行う場合には患者の状態を十分に把握することが重要である。したがって，治療開始前に PS，体重，体温，採血などを十分にチェックして，その治療が可能かどうか検討する。治療開始後は有害事象に十分留意し，当日の採血結果をみて投薬を継続するかどうかを判断する。有害事象が確認された場合は投薬の延期や中止を検討する。

治療中は CT や MRI を用いて定期的に奏効度を判定し，明らかな増悪がなければ同一の治療を継続することが基本である。

今後の展望

大腸癌ガイドラインは現時点における標準治療を示すものである。内視鏡治療の切開剥離法，手術治療の腹腔鏡手術など，安全性が高まり普及することにより標準治療になる可能性がある。化学療法の分野でも，あらたな薬剤が使用可能となることが予想され，現在の標準治療が変わる可能性がある。また，あらたな治療法が確立される可能性もあるため，大腸癌治療の進

歩に対しては随時改訂を行って対応することになっている。

文献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン，金原出版，2005.
- 2) Ono, C. et al. : *Dis. Colon Rectum.*, **45** : 744-749, 2002.
- 3) Weeks, J. C. et al. : *J. Am. Med. Assoc.*, **287** : 321-328, 2002.
- 4) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group :
N. Engl. J. Med., **350** : 2050-2059, 2004.
- 5) Wolmark, N. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **17** : 3553-3559, 1999.
- 6) Wolmark, N. et al. : *Pro. ASCO*, **22** : 247s(abstr), 2004.
- 7) Akasu, T. et al. : *Pro. ASCO*, **23** : 251(abstr), 2004.
- 8) Wolmark, N. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **92** : 388-396, 2000.
- 9) Penna, C. et al. : *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, **82** : 1075-1090, 2002.
- 10) Ike, H. et al. : *Dis. Colon Rectum.*, **45** : 468-475, 2002.

* * *

大腸癌におけるAdjuvant Chemotherapyの動向

植竹 宏之、石川 敏昭、杉原 健一*

東京医科歯科大学大学院応用腫瘍学、*腫瘍外科学教授

はじめに

近年、高齢化や食生活の欧米化に伴い大腸癌は増加している。大腸癌は分化度の高い癌が多く、比較的限局性に発育し、また系統的なリンパ節転移をきたすので、腹腔内の膜構造をよく把握した系統的な手術が行われれば、外科的治療の有効性が高い癌である。近年、転移・再発大腸癌症例に対する化学療法の治療効果は改善してきているが、奏効率は30～40%で、化学療法のみで治癒する症例はほとんど見られない。

一方、治癒切除後であっても術後には15～20%に再発が起ることから、術後補助化学療法は重要であり、適応症例や有効なレジメンについて十分に検討する必要がある。本稿では、大腸癌術後補助化学療法の現況と将来の展望を概説する。

欧米における標準治療の確立

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)は、代表的な大規模比較試験グループである。1987年から行われたNSABP C-03においてfluorouracil(5-FU)+leucovorin(LV)の検証がなされた。この頃には、手術単独と比較し、Stage III症例に対する術後補助化

学療法の有効性が明らかになりつつあったので、臨床試験において手術単独群をおくことが問題となり、C-03において、対照群としての手術単独群はおかれていない。

C-03では、MOF(MeCCNU+vincristine+5-FU)と5-FU+LVとが比較検討され、5-FU+LV群で3年無再発生存率(DFS)が有意に良好であったことが示された¹⁾。投与期間は6カ月で十分であることも報告された²⁾。

補助化学療法においては、通常、進行・再発症例に対し有効であることが示された新規薬剤・レジメンを用いた臨床試験が行われる。1990年代半ば以降、進行・再発症例に対し、CPT-11やoxaliplatin(L-OHP)を5-FU+LVと併用することにより高い奏効率が得られ、生存期間が改善することが示された。補助化学療法においてもこれらのレジメンを用いた比較臨床試験が行われた(表1)。

CPT-11との併用(CALGB89803、ACCORD2、PETACC-3)：bolusあるいはinfusional 5-FU+LVと、これにCPT-11を加えたレジメンとを比較した第Ⅲ相臨床試験である。CALGB89803とACCORD2においては、CPT-11の併用効果は示されなかった^{3,4)}。しかし、PETACC-3においては3年DFSの向上に

寄与していると報告された⁵⁾。

L-OHPとの併用(MOSAIC、NSABP C-07)：MOSAICではinfusional 5-FU+LV(LV5FU2)とこれにL-OHPを併用するFOLFOX4とが比較され⁶⁾、NSABP C-07ではbolus 5-FU+LVとこれにL-OHPを併用するFLOXとが比較された⁷⁾。いずれの試験においても、L-OHP併用群の3年無再発生存率が有意にすぐれており、FOLFOX4やFLOXの有効性が確認された。

これらの結果から、米国のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)では、結腸癌術後補助化学療法の「Principals」を①5-FU+LV(RPMI=bolus、または、Mayo regimen)、②FLOX、③FOLFOX4、④mFOLFOX6、そして経口フッ化ピリミジンである、⑤capecitabineを推奨している。直腸癌については同様に①～⑤を示し、さらに放射線照射と抗癌剤との併用レジメンを加えている⁸⁾。

日本における術後補助化学療法の現状

日本における経口5-FU-based regimenによる術後補助化学療法のmeta-analysisでは、Stage III大腸癌において、手術単独群と比較して再発率および死亡率の有意な減少が示された^{9,10)}。

また、NSASCC-RCTによって、UFT単剤経口投与がStage III直腸癌に対する補助化学療法として有用であることが示された¹¹⁾。NSABP C-06では、5-FU+LVとUFT+経口LVとの同等性が報告された¹²⁾ことも併せ、欧米における補助化学療法のスタンダードを日本に導入するにあたり、以下のような問題点がある。

①日本のStage III大腸癌に対する手術単独での治療成績は、欧米に比して良好

表1 5-FU+LVとCPT-11、L-OHP併用投与による補助化学療法

レジメン	3年DFS		
	hazard比	p値	
CPT-11併用			
CALGB89803	bolus 5-FU+LV±CPT-11	NR*	0.8
ACCORD2	infusional 5-FU+LV±CPT-11	1.19	0.22
PETACC-3	infusional 5-FU+LV±CPT-11	0.89	0.091**
L-OHP併用			
MOSAIC	infusional 5-FU+LV±L-OHP	0.77	<0.001
NSABP C-07	bolus 5-FU+LV±L-OHP	0.79	<0.004

* : Not reported ** : T、Nで補正後p=0.021

表2 Stage II ハイリスク群およびStage III b症例に対する補助化学療法が必要となる因子

臨床病理学的因子：T4N0M0、穿孔例、腸閉塞例、脈管侵襲陽性例、tumor buddingなど	
分子生物学的因子：MSI、18q LOH、Cox-2、VEGFなど	
MSI：microsatellite instability	Cox-2：cyclooxygenase-2
LOH：loss of heterozygosity	VEGF：vascular endothelial growth factor

であり、MOSAIC試験のFOLFOX群と同程度の成績である。したがって、手術成績が異なることから欧米の補助化学療法の結果をそのまま日本に導入できない。また、FOLFOXのようにtoxicなレジメンで補助化学療法を行う必要があるのか。

②日本の補助化学療法は外科医によって行われることが多いので、複雑でtoxicなレジメンは治療効果の上で大きなメリットがない限り普及しにくい。

現在、JCOG 0205 MFにより、bolus 5-FU+I-LVとUFT+経口LVの比較臨床試験が行われている。

今後の展望

Stage II ハイリスク群およびStage III b症例に対する補助化学療法の必要性(表2)：

Stage II 症例の5年生存率は80%以上ではあるが、再発が10～15%に起こる。この再発リスクの高い群に対しては、補助化学療法の必要性を明らかにする必要があると考える。

臨床病理学的には、T4N0M0、穿孔例、腸閉塞例、脈管侵襲陽性例などが、分子生物学的マーカーでは、microsatellite instabilityや18qのloss of heterozygosityなどがハイリスク群と報告されているが定まった見解はない。同様に、Stage III b症例の5年生存率は60%程度であるので、とくにこの群に対しては、FOLFOX

のように治療効果の高いレジメンが再発率の低下をもたらすか否か、今後の検討が必要である。

分子標的治療薬の併用：

Bevacizumabやcetuximabは進行・再発症例においてFOLFOXやCPT-11と併用して抗腫瘍効果を高めると報告されている。これらの薬剤が補助化学療法においても有用であるかが欧米で検討がなされている。しかし、治療はよりtoxicとなり、医療費は高額となる。

今後は、大規模比較臨床試験によってエビデンスを構築するとともに、分子マーカーなどによって補助化学療法「必要群」と「非必要群」の選別を行う研究や、「必要群」における適切な治療レジメンの選択を行うことも重要になると考えられる。そのため、日本における大腸癌術後補助化学療法の「Principals」を明確にするためには、質の高いRCTを重ねていくことが重要である。

文 献

- 1) Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 11: 1879-1887, 1993.
- 2) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al: Controlled trial of fluorouracil and low-dose

leucovorin given for 6 month as postoperative adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 15: 246-250, 1997.

- 3) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (abstr 3500), 2004.
- 4) Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al: A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (abstr 3502), 2005.
- 5) van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (abstr LBA8), 2005.
- 6) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343-2351, 2004.
- 7) Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al: A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (abstr 3500), 2005.
- 8) <http://www.nccn.org/>
- 9) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, et al: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidins as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer. Individual patients data meta-analysis of randomized trial. *Jpn J Clin Oncol* 29: 78-86, 1999.
- 10) Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al: Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year result from three randomized trials. *J Clin Oncol* 22: 484-492, 2004.
- 11) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 36: 237-244, 2006.
- 12) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24: 2059-2064, 2006.

臨床研究 I

悪性大腸狭窄に対する姑息的大腸ステント挿入術 —自験 17 例を含む本邦報告 94 例の集計と検討

齊田 芳久 炭山 嘉伸 長尾 二郎 中村 寧
中村 陽一 榎本 俊行 片桐 美和 草地 信也

東邦大学医療センター大橋病院第三外科

悪性大腸狭窄に対して姑息的 self-expandable metallic stent (EMS) 挿入術を行った自験 17 例を本邦報告 77 例とあわせて集計することにより本法の現状と有用性, 問題点を探った. 自験例では挿入にともなう早期偶発症はなく, 挿入率も 100% であった. 本邦報告例では, 挿入部位は直腸が約半数, 原因疾患は原発性大腸癌が約半数, 挿入成功率は 100%, 臨床の有効率は 93% であった. 再狭窄が 12 例 13% に認められたが EMS 再挿入で半数は対応可能であった. migration は 7 例 7%, 穿孔は 3 例 3% に認めた. 挿入期間は 1~576 日, 平均 145 日, 関連死亡は無かった. 本法は, 手術に比較して人工肛門を回避することが可能であるだけでなく, 安価安全で有効率も高く治療時間も短い. 根治術が困難な出血をとまなわない全周性狭窄型大腸癌に対しては人工肛門造設術にかわり, 今後第一選択的治療法になりうる. 本邦でも一日も早い認可が待たれる.

索引用語: 大腸悪性狭窄, 閉塞性大腸癌, ステント (stent)

はじめに

診断技術が向上した現在でもイレウス症状で発症する閉塞性進行大腸癌は少なくなく, その頻度は 3.1~29% と報告されている^{1,2)}. 本邦でも大腸癌が増加を示しており, 今後ますます閉塞性大腸癌の治療は重要となる. しかし閉塞性大腸癌は進行度の高いものが多く, 一般的に予後が不良である³⁾. 従来, 根治手術が困難な場合や他の癌による大腸狭窄に対しては一般的に姑息的な人工肛門造設術が行われていた. しかし人工肛門を造設する事は予後の不良な患者にとっても家族にとってもできれば避けたい治療法である. そこで最近では各種内視鏡的手技を用いた人工肛門造設術に代わる方法が広く検討導入され, そのうちの一つが Self-expandable Metallic stent (自己拡張型金属ステント: 以下 EMS と略す) である^{4,5)}. 今回は当科で経験した悪性大腸狭窄に対する姑息的 EMS 挿入症例を本邦報告例とともに集計考察し, 本邦における姑息的大腸 EMS 挿入術の現状と有用性, 問題点を考察した.

I. 対象と方法

当科では 1993 年から閉塞性大腸癌に対する手術前 “bridge to surgery” として減圧目的で EMS 挿入を行ってきた. 2001 年からは根治手術のできない症例にも姑息的治療目的としても EMS 挿入を行っている. 1993 年から 2005 年 3 月までに施行した EMS 挿入症例 83 例のうち術前処置として施行したものが 66 例 80%, 姑息的な治療目的は 17 例 20% であった. そのうち当科にて施行した悪性大腸狭窄に対する姑息的大腸 EMS 挿入症例 17 例(男性 12 名, 女性 5 名) を後述の本邦報告例とともに集計検討した. 挿入術の適応は, 閉塞性症状を呈する大腸癌または悪性腫瘍による大腸狭窄で, 多発遠隔転移, 全身状態の不良や高齢などにより根治手術が困難な症例で, 本人および家族が挿入を希望・了承された症例である. 挿入方法はこれまでに報告してきた方法と同様であり, 大腸内視鏡および透視下に EMS 挿入を行った⁶⁾. なお大腸 EMS 挿入は, 東邦大学医療センター大橋病院の倫理委員会で承認された内容を十分に説明し, インフォームド・コンセントを得た

上で行い、EMS は大学の研究費で購入した。

検討項目は、性別、年齢、挿入部位、原因疾患、EMS の種類、径と長さ、挿入・拡張の可否、臨床的有効性の評価として食事開始の可否、偶発症とその対策、挿入期間とした。

本邦での大腸 EMS の現状を把握するために報告例を検索した。2005 年 3 月に医学中央雑誌をインターネットにより、大腸または直腸とステントのキーワードで、検索期間は 1990 年から 2005 年 3 月までとし検索して得られた報告のうち、会議録は除外し、挿入症例の具体的な内容が記載されているものを選択した。また術前の狭窄解除目的に挿入された症例や、同じ施設の報告が重複した症例も除外した。基本的に文献に記載されていなかった項目はデータ欠落とし検討に加えなかったが、一部筆者に直接問い合わせたものもある。挿入部位が二カ所にかかる場合は口側（直腸から S 状結腸であれば S 状結腸）を選択した。原因疾患では、直腸癌腹膜播種転移は大腸癌術後再発に、胃癌 Schnitzler 転移は胃癌腹膜播種転移に含めた。EMS の種類で明らかに covered と記載の無いものは non-covered と判断した。EMS を 2 本挿入した報告は長い方のステントを統計に使用した。挿入・拡張の可否は記載が無ければ挿入可と判定し、一回で拡張が不良でも追加処置で拡張されれば挿入可と判定した。食事開始の有無は明らかに記載がない場合はデータ欠落とした。挿入期間は、転帰が死亡の場合は挿入から死亡まで、経過観察の場合は報告にある観察期間とした。月単位で記載があった場合は、1 カ月は 30 日で日数に換算した。偶発症は挿入時または挿入後 24 時間以内を早期偶発症とし、それ以降を晚期偶発症とした。

II. 結 果

1) 自験例の検討

姑息的治療を目的とした症例の背景は、挿入部位は横行結腸 2 例、下行結腸 1 例、S 状結腸 6 例、Rs 3 例、Ra 5 例であった (表 1)。病変は原発性大腸癌が 12 例と最も多く、直腸癌局所再発が 4 例、前立腺癌の S 状結腸浸潤が 1 例であった。根治手術を施行できなかった、またはしなかった理由は、高齢 (93 歳, 90 歳, 87 歳) による全身状態の不良が 3 例、根治手術のできない遠隔転移の存在が 14 例であった。挿入は全例に可能で、挿入率は 100% であった。挿

入された EMS は 14 例に対しては食道用の Ultraflex™ (Boston Scientific 社製)、3 例に対しては個人輸入された大腸用 Wallstent™ (Boston Scientific 社製) であった。挿入期間は 1~576 日、中間値は 171 日であった。挿入手技にともなう偶発症、手技関連死亡例はなかった。挿入後の晚期偶発症は、腫瘍の EMS 内腔への増殖による狭窄 (ingrowth) が 1 例 7%、直腸腔瘻の発生および腫瘍の EMS 端から内腔への増殖による狭窄 (overgrowth) が 1 例 7%、EMS の位置変位 migration が 3 例 18%、狭窄部より口側での穿孔が 1 例 7% であった。ingrowth 症例は、ヒートプローブで焼灼し一時は開通したがやがて再閉塞したために covered stent を再挿入 (stent in stent) した。overgrowth 症例は、EMS の再挿入を施行した。しかし瘻孔は縮小したものの残存し、また overgrowth の距離も長いため人工肛門造設術を行った。migration の 3 例はいずれも大腸用 Wallstent™ でおこっており、前立腺癌の S 状結腸浸潤による片側性の狭窄に対して挿入した症例では翌日におこり、ハルトマン手術を施行した。それ以外の 2 例は Ultraflex™ を再挿入した。穿孔の 1 例は、多発性肺肝転移をともなう直腸癌症例に対し EMS を挿入、直後から排便良好にて食事開始していたが、骨盤内の腫瘍による癌性疼痛に対し塩酸オキシコドン徐放錠を内服していたところ挿入後 12 日目にステント口側端から 3cm 口側の S 状結腸に二カ所の穿孔をきたし当日に死亡した。EMS は十分に拡張していたがステント内を含め直腸には硬便が詰まっていたり、糞便イレウスによる穿孔と思われた。

2) 本邦報告例の集計

前述の条件で検索した本邦報告例は、1991 年の堂元らの報告¹⁵⁾から 2005 年の 3 月の松谷ら⁵¹⁾までの 37 文献、77 症例で、これに自験例 17 例を加えた 94 例について検討した (表 2)。

男女比は 47:46 と性差はなかった。挿入部位は直腸が 51 例 54%、次いで S 状結腸が 23 例 24% と下部大腸で 78% であった。上行結腸はわずか 1 例、盲腸の報告は無かった。原因疾患は、原発性大腸癌が 48 例と約半数で、次いで胃癌腹膜播種転移が 17 例 18% であった。大腸癌術後再発は 15 例 16% であった。その他乳癌 Schnitzler 転移、子宮頸癌、子宮癌術後再発、膀胱尿管癌腹膜播種転移、悪性リンパ腫腹膜播種転移、悪性直腸狭窄 (論文に詳細な内容記

表 1 当科における大腸悪性狭窄に対する姑息的ステント挿入症例一覧

年齢	性別	挿入部位	病名	挿入 EMS	径 (mm)	長さ (cm)	挿入期間 (日)	食事開始	偶発症	対応	転帰	
1	55	女性	S	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	22	10	166	YES		死亡	
2	71	男性	Ra	大腸癌術後再発	食道用 Ultraflex	18	10	358	YES	45 日目 ingrowth	ステント再挿入	死亡
3	68	女性	Rs	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	7	487	YES			死亡
4	93	男性	Ra	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	7	156	YES			死亡
5	73	男性	T	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	10	171	YES			死亡
6	38	女性	D	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	10	16	YES			死亡
7	75	男性	S	前立腺癌	大腸用 Wallstent	22	9	1	No	migration	Hartmann 手術	死亡
8	87	男性	T	原発性大腸癌	大腸用 Wallstent	22	9	576	YES	447 日目 migration	ステント再挿入	死亡
9	75	男性	Rs	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	10	94	YES			死亡
10	69	男性	S	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	10	434	YES			死亡
11	61	女性	Ra	大腸癌術後再発	食道用 Ultraflex	18	7	240	YES	140 日目 overgrowth + 直腸腔瘻	Hartmann 手術	死亡
12	61	男性	Ra	大腸癌術後再発	食道用 Ultraflex	18	7	148	YES			死亡
13	69	男性	S	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	22	10	305	YES			観察中
14	49	男性	S	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	10	269	YES			死亡
15	75	男性	Rs	原発性大腸癌	食道用 Ultraflex	18	7	12	YES	12 日目ステントより 3cm 口側の穿孔にて死亡		死亡
16	90	女性	S	原発性大腸癌	大腸用 Wallstent	22	9	186	YES	170 日目 migration	ステント再挿入	観察中
17	55	男性	Rs	大腸癌術後再発	食道用 Ultraflex	18	10	124	YES			死亡

表 2 大腸悪性狭窄に対する姑息的 EMS 挿入本邦報告例

患者背景	
総数	94 例 (うち自験例 17 例)
性別	男性 47 例 : 女性 46 例 (1 例記載無し)
挿入部位	上行結腸 1 例 1% 横行結腸 10 例 11% 下行結腸 9 例 10% S 状結腸 23 例 24% 直腸 51 例 54%
疾患	原発性大腸癌 48 例 51% 胃癌腹膜播種転移 17 例 18% 大腸癌術後再発 15 例 16% 卵巣癌腹膜播種転移 3 例 3% 前立腺癌 2 例 2% 膵癌 Schnitzler 転移 2 例 2% その他 6 例

載なし) が各々 1 例ずつであった。EMS の種類は, Ultraflex™ が 80 例 86% と大多数で, Wallstent™, Z-stent は少数であった (表 3)。なお Z-stent は 1994~1996 のみに報告されている。2001 年からは当科で使用した大腸用 Wallstent を除き, すべて Ultraflex™ であった。また covered はわずか 3 例のみ

でほとんどが non-covered であった。EMS 径は, Ultraflex™ での設定がある 18mm が 32 例 42%, 22 or 23mm が 21 例 27% と多かった。EMS の長さは, 10 cm が 40 例 43% と最も多く, 次いで 7cm が 16 例 17% であった。EMS 挿入は報告症例全例で可能であり, 1 例のみ拡張不良のため 15cmEMS 再挿入と

表 3 大腸悪性狭窄に対する姑息的 EMS 挿入本邦報告例

EMS の種類	
EMS 種類	Ultraflex 80 例 86% Wallstent 10 例 11% Z-stent 4 例 4%
cover の有無	non-covered 91 例 97% covered 3 例 3%
口径	16 or 17mm 4 例 4% 18mm 47 例 50% 20mm 3 例 3% 22 or 23mm 22 例 23% その他 5 例 記載なし 13 例
長さ	4cm 1 例 1% 5cm 2 例 3% 6cm 1 例 1% 7cm 16 例 17% 9cm 3 例 3% 10cm 40 例 43% 12cm 1 例 1% 15cm 13 例 14% 記載なし 16 例

表 4 大腸悪性狭窄に対する姑息的 EMS 挿入本邦報告例

成績	
EMS 挿入後食事開始	87 例 93%
偶発症	早期 穿孔 2 例 2% migration 1 例 1% 晚期 再狭窄 12 例 13% (対策: EMS 再挿入 7 例, 人工肛門造設術 2 例 その他 5 例) migration 7 例 7% 穿孔 1 例 便意頻回 1 例 疼痛 1 例 その他 2 例
挿入期間	range 1~576 日 Mean \pm SD 145 \pm 134 日 Median 109 日
死亡	2 例 2% (心筋炎・糞便性腸管穿孔)

バルーン拡張の追加処置が報告されていた⁴⁰⁾。94 例中 87 例 93% は食事開始されていたが、3 例は後述の偶発症のために食事開始できなかったと報告され、4 例は記載がなかった (表 4)。偶発症は早期では穿孔が 2 例あり、1 例はバルーン拡張による穿孔で緊急にハルトマン手術が施行されていた³⁶⁾。1 例は経皮的な脱気だけで保存的に治療されていた³¹⁾。早期の migration は前述の自験例 1 例で緊急手術を施行した。晚期偶発症では再狭窄が 12 例 13% と最も多く、それらに対する治療は EMS 再挿入 7 例、人工肛門造設術 2 例、レーザー治療 1 例、APC 1 例、バルーン拡張 1 例であった。また EMS 再挿入の 1 例は再々狭窄に対し人工肛門造設術が施行された³⁵⁾。再狭窄の時期について記載のあった 9 例では、EMS 挿入後 7~430 日平均 100 日で再狭窄した。migration も 7 例報告されていたが手術を施行したとの記載はなく 2 例で EMS の再挿入が行われた。ほかに Rs-S 状結腸の病変部に挿入した後に便意頻回となり人工肛門造設を余儀なくされた症例¹⁸⁾と直腸の挿入部痛のため抜去を余儀なくされた症例²²⁾があった。また EMS 挿入後に脳梗塞と心筋炎を発症した症例が各々 1 例ずつ報告されていたが EMS との関連は不明であった。記載がなかった 3 例を除いた EMS 挿入期間は 1~576 日、平均 145 日、中央値

109 日であった。転帰は死亡が 66 例、経過観察中が 16 例、不明または記載無しが 12 例であった。死亡は前述の心筋炎 1 例と自験例の糞便性の穿孔症例で EMS による直接関連死亡は無かった。

III. 考 察

従来、全周性狭窄型大腸癌に対しては、根治手術の困難な場合でも腸閉塞や出血の治療・予防のために人工肛門造設術が行われていたが、最近では手術に代わり各種内視鏡的手技による方法が多く報告されている。これまでに内視鏡によるブジーやバルーン拡張⁷⁾、電気凝固⁸⁾、光線力学的療法 (photodynamic therapy)⁹⁾、レーザー光凝固 (laser photocoagulation)¹⁰⁾、EMS^{11,12)}などが報告されている。

これらの手技による有効率は 56~72% と良好であるが、多くは直腸のみに施行され内腔保持のため繰り返して処置を行う必要がある。その中で EMS は、2002 年現在世界で 600 例以上の報告があり¹³⁾、広く普及してきている。Khot ら¹⁴⁾の 598 例の集計によると、挿入成功率が 92%、臨床的有效率が 88%、姑息的治療目的の有効率は 90%、術前挿入の有効率は 85% (そのうち 95% に一期的手術が行われている)、死亡率は 0.5% (3 例)、穿孔率は 4%、migration 率は 10%、再閉塞率は姑息目的例で 10% であ

り、安全で有効な手技であると報告されている。ただし EMS 挿入時にバルーンによる拡張を行った群で穿孔の危険性が高いので注意が必要であると述べている。

当院での経験でも挿入率 100%、イレウス解除率 100% と臨床的有効性は高く、挿入時の偶発症はなく安全性も高かった。しかし挿入後に ingrowth, overgrowth, migration, 穿孔が認められ経過観察の重要性が示唆された。また migration はいずれも大腸用の Wallstent™ で起こっており注意が必要である。Wallstent™ はデリバリーシステムが鉗子孔を通過するために挿入は容易であるが、リリース後も縦方向の牽引により全体が伸びるとともに口径が細くなるため蠕動の強い大腸では migration しやすと考えられる。それに比較して Ultraflex™ は、一旦拡張した EMS は牽引にても細くなることはなく、現時点では長期留置に適していると思われる。いずれも本邦では大腸疾患への使用に対して認可を受けてはいないが、今後本邦に導入する際には EMR の形状は Ultraflex™ タイプのものが望ましいことが示唆された。穿孔症例をみると EMS の挿入・拡張は良好であったが、糞便のつまりによる腸管圧の上昇により EMS 挿入部位より口側での穿孔をきたして不幸な転帰をたどっていた。臨床的には穿孔当日まで排便は良好であり病態の予想は困難であったが、麻薬製剤による便秘が本病態の一因であった可能性が高いと考えられた。EMS 挿入後は定期的な観察だけでなく注腸や内視鏡による内腔確保の確認が必要であるとともに投与薬剤についても注意が必要である。

今回集計した本邦の成績でも挿入成功率は 100%、食事開始可能な臨床的有効率は 93% であり、偶発症においても Khot ら¹⁴⁾の集計とほぼ同様な成績であった。しかしバルーン拡張後の EMS 挿入例では穿孔を認める例があるため同様の注意が必要である。また EMS 挿入後に生じる穿孔や migration などの偶発症を念頭に、定期的な診察、腹部単純 X 線検査、注腸検査などによる経過観察を行い、早期に偶発症を発見しその対策を講じることが大切である。

本手技の普及に際して本邦では、EMS が高額であることからコスト面の問題が指摘されるが、Xinopoulos ら¹⁵⁾は、根治手術の不可能な大腸癌患者 30 例に対する EMS と人工肛門造設術を比較した無作

為試験で、EMS 群が QOL 面で優位であり、postinterventional care を含めた費用効果分析 cost-effectiveness では差がなかったと報告している。本邦においても、ハルトマン手術を含む悪性疾患に対する結腸切除術の施行だけで 32,700 点 (327,000 円) がかかり、さらに周術期のコストを加えると、現在の EMS のコストである 10~20 万円の方が遙かに安価である。悪性大腸狭窄に対する姑息的大腸 EMS 挿入術は狭窄解除率も高い、偶発症の発生率も高くなく、患者にとって QOL の高い手技である。手術と比較すると人工肛門を回避することが可能であり、治療にかかる時間も短く、安価である。以上から根治術が困難な、出血・貧血をとまなわぬ全周性狭窄型大腸癌や他臓器癌による転移・浸潤性大腸狭窄の症例に対しては、人工肛門造設術にかわり十分に第一選択的な治療法になりうる。欧米に比較して本邦で EMS が普及していない大きな理由の一つは、大腸に対する EMS の使用が厚生労働省から認可されておらず保険適用が無いことである。一日も早い認可・導入が待たれる。

文 献

- 1) 山本隆行, 松本好市: 大腸癌イレウス症例の臨床病理学的特徴と治療法についての検討. 外科 58:100-104, 1996
- 2) Wang HS, Lin JK, Mou CY, et al: Long-term prognosis of patients with obstructing carcinoma of the right colon. Am J Surg 187:497-500, 2004
- 3) Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, et al: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 141:586-589, 1981
- 4) Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, et al: Stent endoprosthesis for obstructing colorectal cancers. Dis Colon Rectum 39:552-555, 1996
- 5) Baron TH, Rey JF, Spinelli P, et al: Expandable metal stent placement for malignant colorectal obstruction. Endoscopy 34:823-830, 2002
- 6) 斉田芳久, 高瀬 真, 長尾二郎ほか: 全周性狭窄型大腸癌に対する術前金属ステント挿入法. 手術 50:91-94, 1996
- 7) Oz MC, Forde KA: Endoscopic alternatives in the management of colonic strictures. Surgery 108:513-9, 1990
- 8) Hoekstra HJ, Verschueren RC, Oldhoff J, et al: Palliative and curative electrocoagulation for rectal cancer. Experience and results. Cancer 55:210-213, 1985
- 9) Patrice T, Foutier MT, Yactayo S, et al: Endoscopic photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative for primary treatment of gastrointestinal neoplasms in inoperable patients. Dig Dis Sci 35:545-552, 1990

- 10) Nagy AG : Palliative treatment of advanced colorectal carcinoma with the YAG laser. *Can J Surg* 33 : 261-264, 1990
- 11) Baron TH, Dean PA, Yates MR 3rd, et al : Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction : techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 47 : 277-286, 1998
- 12) Law WL, Chu KW, Ho JW, et al : Self-expanding metallic stent in the treatment of colonic obstruction caused by advanced malignancies. *Dis Colon Rectum* 43 : 1522-1527, 2000
- 13) Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, et al : Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc* 18 : 421-426, 2004
- 14) Khot UP, Wenk Lang A, Murali K, et al : Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 89 : 1096-1102, 2002
- 15) 堂元又巖 : 閉塞性直腸癌の stent を用いた新内視鏡的直腸 prosthesis 法. *消内視鏡* 3 : 1507-1512, 1991
- 16) 土屋邦之, 稲葉征四郎, 近藤雄二ほか : 大腸癌の腹膜再発による下行結腸狭窄に対して Expandable Metallic Stent を用いた 1 例. *京府医大誌* 103 : 285-288, 1994
- 17) 杉山 宏, 近藤博人, 瀬古 章ほか : 手術不能腫瘍例に合併した直腸狭窄に対し Expandable metallic stent による直腸 Prosthesis を施行した 1 例. *癌の臨* 40 : 1259-1264, 1994
- 18) 小山 司, 澤田 敏, 三島一也ほか : 大腸・直腸癌の interventional therapy. *消化器癌* 6 : 265-270, 1996
- 19) 中村俊文, 北川陸生, 竹平安則ほか : ステント挿入が QOL 改善に有用であった直腸癌の 1 例. *Gastroenterol Endoscopy* 40 : 585-589, 1998
- 20) 丸山常彦, 足立信也, 野末 陸ほか : 腹膜播種転移による直腸狭窄に対する金属ステント使用の経験. *日本大腸肛門病学会誌* 52 : 596-600, 1999
- 21) 平尾隆文, 今本治彦, 山崎恵司ほか : 胃癌 Schnitzler 転移による直腸狭窄に expandable metallic stent の留置が QOL の改善に有用であった 1 例. *日臨外会誌* 60 : 2179-2182, 1999
- 22) 岸 和史, 塩山靖和, 佐藤守男 : 消化管狭窄に対するステント治療—とくに食道と直腸について. *消外* 22 : 1635-1642, 1999
- 23) 稲垣貴史, 竹下健也, 谷 能之ほか : 大腸悪性狭窄に対する自己拡張型金属ステントの有用性. *Gastroenterol Endoscopy* 42 : 2012-2019, 2000
- 24) 松岡 均, 稲津東彦, 瀬ノ口洋史ほか : 転移性直腸癌に対するステント療法の経験. *消化器科* 30 : 381-385, 2000
- 25) 前田 清, 小坂博久, 西口幸雄ほか : 切除不能左側大腸悪性狭窄に対する expandable metallic stent 留置術の検討. *日臨外会誌* 61 : 3171-3176, 2000
- 26) 曾我部正弘, 中園雅彦, 福野 天ほか : 前立癌浸潤による直腸狭窄に対して Expandable metallic stent を留置しえた 1 例. *Gastroenterol Endoscopy* 42 : 2142-2147, 2000
- 27) 林 芳和, 横浜吏郎, 岡本 聡ほか : 全周性横行結腸癌に食道用 expandable metallic stent 留置が有効であった一症例. *日大腸検会誌* 17 : 154-157, 2000
- 28) 菊山正隆, 松林祐司, 影山富士人ほか : 治癒切除不可能な近位横行結腸癌による狭窄症状の緩解を目的に expandable metallic stent を留置した 3 例. *Gastroenterol Endoscopy* 43 : 1293-1298, 2001
- 29) 平田 学, 高木慎太郎, 神野大輔ほか : Schnitzler 転移による直腸狭窄に対し Expandable Metallic Stent を留置しイレウス解除に成功した 1 例. *Gastroenterol Endoscopy* 43 : 2245-2249, 2001
- 30) 吉永秀哉, 田代 淳, 小飯塚仁彦ほか : 悪性大腸狭窄に対してステント挿入が有用であった 2 例. *Prog Digest Endosc* 59 : 116-117, 2001
- 31) 岩川和秀, 梶原伸介, 高井昭洋ほか : 人工臓器 手術非適応左側大腸狭窄に対する腸管ステント挿入例の検討. *外科* 63 : 349-353, 2001
- 32) 秋野公臣, 近藤吉宏, 上野敦盛ほか : 直腸及び S 状結腸の狭窄に対してステント留置が有用であった 2 例. *室蘭病医誌* 26 : 28-31, 2001
- 33) Tominaga K, Yoshida M, Maetani I, et al : Expandable metal stent placement in the treatment of a malignant anastomotic stricture of the transverse colon. *Gastrointest Endosc* 53 : 524-527, 2001
- 34) 谷 光憲, 石関哉生, 岡本 聡ほか : 【内視鏡的ステントニング】下部消化管のステントニング 大腸癌イレウスに対する適応症例と方法. *消臨* 4 : 217-221, 2001
- 35) 小川淳宏, 下向博洋, 宮田幹世ほか : 大腸癌閉塞に対する expandable metallic stent の使用経験. *Gastroenterol Endoscopy* 44 : 38-43, 2002
- 36) 加藤 健, 水口直樹, 小林美樹ほか : Expandable metallic stent (EMS) 留置後に腸管穿孔をきたした直腸癌の 1 例. *早期大腸癌* 6 : 162-163, 2002
- 37) 伊東 徹, 内園 均, 宇都宮民治ほか : 左側大腸癌によるイレウスに対する経肛門的減圧術の有効性の検討. *日腹部救急医学会誌* 22 : 629-635, 2002
- 38) 宮山士朗, 赤倉由佳理, 山本 亨ほか : 大腸への使用時に Ultraflex のフレア部分を口側にする改良法. *Interventional Radiology* 17 : 160-164, 2002
- 39) 前谷 容, 井上博和, 吉田光宏 : 内視鏡処置具の選び方 A to Z 下部消化管 大腸狭窄に対する拡張術 癌性狭窄. *内視鏡* 14 : 1520-1521, 2002
- 40) 三好茂樹, 太田智之, 稲葉勇平ほか : 進行胃癌における悪性直腸狭窄に対し Expandable Metallic stent 留置が奏効した 1 例. *旭川厚生病医誌* 12 : 34-39, 2002
- 41) 赤井祐一, 内藤あかり, 荒川泰行 ほか : 肝硬変を伴う狭窄大腸癌に対してステント治療が有用であった一例. *日大医誌* 61 : 323-326, 2002
- 42) 丸山常彦, 青柳啓之, 野末 陸 ほか : 直腸ステントを施行した胃癌腹膜播種の 1 例. *外科治療* 87 : 675-678, 2002
- 43) Obayashi M, Katube T, Shimizu N, et al : Endoscopic placement of metallic stent for colonic stricture resulting from carcinoma located at the splenic flexure. *Digestive Endoscopy* 14 : 123-127, 2002
- 44) 庄中達也, 齋藤博哉, 高邑明夫ほか : 20Fr. ロングシースを用いた消化管ステント留置術. *Interventional Radiology* 18 : 48-50, 2003
- 45) 小篠洋之, 荒木靖三, 佐藤裕一郎ほか : 悪性腫瘍による左側結腸閉塞に対するステント治療の経験. *臨と研* 80 : 2241-2243, 2003

- 46) 中野 真, 高橋幸子, 土田弘子ほか: 大腸悪性狭窄における金属ステント留置の経験. 埼玉医会誌 38: 374-378, 2004
- 47) 古巢 央, 水田陽平, 磯本 一ほか: EMS 留置が QOL 改善に有効であった悪性直腸狭窄の一例. 長崎医会誌 79: 15-18, 2004
- 48) 鶴丸大介, 日高 啓, 吉田隆典ほか: 悪性大腸狭窄に対するステント治療. 臨放 49: 1821-1825, 2004
- 49) 笹田雄三, 菊山正隆, 春木麻衣子ほか: 経鼻及び経肛門イレウス管の同時挿入により上行結腸ステント留置が容易となった大腸癌の 1 例. Gastroenterol Endosc 46: 2561-2566, 2004
- 50) 小泉 大, 笹沼英紀, 関口忠司ほか: 大腸ステント留置を選択せざるを得なかった下行結腸癌イレウスの 1 例. Gastroenterol Endosc 47: 42-48, 2005
- 51) 松谷 毅, 笹島耕二, 天野 汎ほか: Schnitzler 転移による約 17cm の直腸狭窄症状の改善に金属ステント留置が有用であった 1 例. Gastroenterol Endosc 47: 343-347, 2005

Self-expandable Metallic Stent for Inoperative Malignant Colorectal Stricture : A Review of 77 Japanese Case Reports and 17 Patients Treated at Ohashi Medical Center

Y. Saida, Y. Sumiyama, J. Nagao, Y. Nakamura, Y. Nakamura, T. Enomoto, M. Katagiri, and S. Kusachi
Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine

We investigated the utility and complications of self-expandable metallic stents for patients with inoperative malignant colorectal stricture. Primary colorectal cancer comprised approximately half of 77 case reports from Japan ; among the 17 patients treated at our hospital, rectal cancer comprised half of the cases. For the 94 cases in total, the insertion success rate was 100% and the rate of clinical effectiveness was 93%. Re-stricture occurred in 12 cases (13%) and half of these cases were successfully treated by stent-in-stent. Migration occurred in 7 cases (7%) and perforation occurred in 3 cases (3%). Duration of EMS insertion was 1 to 576 days (average, 145 days). There were no deaths related to the procedure. This procedure makes colostomy unnecessary ; moreover, it is cheaper, safer, highly effective and requires shorter treatment time. EMS insertion is a palliative alternative to colostomy for patients with inoperative malignant colorectal stricture. However, in Japan the widespread application of EMS insertion has been slowed by the lack of national health insurance coverage for the procedure. We eagerly await a swift reversal of this policy.

(2005 年 5 月 9 日受付)

(2005 年 6 月 17 日受理)

「日本醫事新報」別刷 第四二六七号（二〇〇六年二月四日発行）

【臨床医学の展望】

一般外科学

東邦大学外科学第三講座 教授

炭山嘉伸

一般外科学

東邦大学外科学第三講座

教授

炭山嘉伸
すみ やま よし のぶ

一般外科を「侵襲と生体反応」「外科と免疫」「癌の分子標的治療」「創傷治療」「シヨック」「外科感染症」「代謝と栄養」「腹腔鏡下手術」に分けて、この一年間における論文を中心に臨床的な展望について述べる。

一、侵襲と生体反応

生体は手術侵襲を受けると、自然免疫、早期誘導免疫、適応免疫が作動する。外科侵襲時に感染を伴わなければ、侵襲反応は自然に収束するが、感染が持続すれば、術後感染症を発症する。

自然免疫は、液性因子と、免疫細胞の遊走と貪食からなる。液性因子としては、リゾチームやラクトフェリン、補体第二経路、 $IL-1$ 、 α ・ β 、細胞性因子としては、上皮性組織、組織マクロファージなどがある。上皮細胞は、

機械的バリアで脂肪酸、ムチン、リゾチームなどを分泌するほか、サイトカインの産生も行い自然免疫に関わる。組織マクロファージや血管から滲出した好中球やマクロファージは、パターン認識受容体であるCセクレチン受容体、 β グルカン受容体、スカベンジャー受容体、補体受容体で微生物成分を認識して貪食処理すること。局所に遊走した好中球は、役割を終えるとアポトーシスを起こし、アポトーシス体はマクロファージに貪食される。アポトーシス体の貪食は、 $IL-23$ と $IL-17$ を介して好中球増多を制御していると報告された³⁾。一方、マクロファージは、Toll-like receptor (TLR)をはじめ多数の表面レセプターによって微生物を認識し、迅速に貪食、排除を行うとともに炎症性サイトカインを産生する。

肺移植患者一七〇例を対象とした検討によれば、TLR4の遺伝子多型は、TLR4:299/399ヘテロ体患者(一八例)では、ワイルド型(一五二例)よりも急性性拒絶反応が少なく、肺炎も来しにくいと報告された³⁾。また、マウスを用いた検討では、肺胞マクロファージのマンノース受容体を介する貪食については、Cd42とRhoBの活性化が必要であると報告された⁴⁾。樹状細胞は、微生物侵入時、ケモカイン受容体発現を増強しながら濾胞間やリンパ節に移動し、抗原提示能を増強する。ステロイド、好中球エラストラーゼ阻害薬、プロテアーゼ抑制薬などによる治療はすでに応用されている。

早期誘導免疫にはNK細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞、NKT細胞、上皮間Tリンパ球、CD5陽性BI細胞などが関与し、自然免疫と適応免疫との橋渡しの役割を担うと考えられる。また、急性期反応蛋白質である補体のマンノース結合蛋白質(MBP、マンノース結合レクチンMBLと同義)やCRPも関与する。補体系が活性化される経路には、古典的経路、第二経路およびレクチン経路の三つの経路があり、MBL経路については、大腸手術患者六一一例と健康者一五〇例の比較で、術前血清MBL値が 250 ng/ml 未満の時に敗血症や創感染の発症率に有意な差はなかったものの、術後肺炎を来しやすさ($P=0.03$)が示された⁵⁾。

MBLは、哺乳類血清中に広く分布し、肝細胞で合成される。MBLには遺伝子多型が存在し、ワイルド型MBL患者の血清MBL値は1000ng/ml以上であるのに対して、変異型MBL患者では500ng/ml未満に留まる。もし、変異型MBL保有者がワイルド型MBLを産生できる肝臓を肝移植されると血清MBL値が増加し、変異型MBL保有者が肝移植を受けると最終的に250ng/ml以下となる⁶⁾とも報告され、MBLの遺伝子多型は肝移植後の重症感染症のリスクであると報告された⁶⁾。

NK細胞は、T細胞やB細胞と異なり、標的細胞を認識する抗原レセプター遺伝子組み換えを示さないため、MHCクラスI抗原の発現で細胞を識別している自然免疫系細胞で、IL-12/IL-18の存在下で活性化されるとIFN γ を産生してTh1細胞誘導を促進する。消化器外科手術二五例を対象とした検討では、術後にNK細胞、単球、NKT細胞、CD5+B細胞が減少し、IFN γ 、IL-2、IL-13が増加し、単球のHLA-DR発現量が減少すると報告され⁷⁾、小児心臓手術四〇例を対象とした検討では、術前HLA-DR発現減少は術後肺炎のリスク因子である⁸⁾ことが明らかとなった。

適応免疫は、T細胞とB細胞が関与する。T細胞は、細胞性免疫を誘導するTh1細胞

や、液性免疫を誘導するTh2細胞、自己応答性T細胞の活性を抑制するTreg細胞(制御性T細胞、CD4+CD25+)などに分化し、互いにバランスを取り合っている。適応免疫の作用には遺伝子リモデリングを要し、胚中心ではT細胞依存性にはB細胞機能が成熟する。上部消化管手術一五例を対象とした検討では、術後二四時間後からTas非依存性のT細胞活性の増加が確認された⁹⁾。感染がなければ、胸腺由来の内存在制御性T細胞がFoxp3を発現し、活動型のT細胞を抑制することで外科侵襲は収束する。

内視鏡手術の発達と臨床病期診断の向上により、低侵襲手術が増加し、過大侵襲ストレスのかかる手術は減少した。大腸手術七〇例を対象とした、開腹術と腹腔鏡下手術を比較した検討では、CRP、IL-6などの炎症早期反応が腹腔鏡下手術で低下したものの、T細胞、B細胞数は有意な差がなかったと報告された¹⁰⁾。侵襲に伴う生体反応は、細胞内シグナル伝達機能の解明が進んでいる。今後のさらなる展開に期待したい。

(三田 祐一、炭山 嘉伸)
(文 舞)

(年号の記載なきものはすべて2005年—以下同じ)
1) 古關泰信: 最新医学 50: 500. 2) Stark MA, et al: Immunology 22: 285. 3) Palmer SM, et al: Am J Respir Crit Care Med 171: 780. 4) Zhang J, et al: Mol Biol Cell 16: 824. 5) Yitting H, et al:

Cancer Immunol Immunother 54: 265. 6) Bouwman LH, et al: Gastroenterology 129: 408. 7) Decker D, et al: J Surg Res 126: 12. 8) Gessler P, et al: J Thorac Cardiovasc Surg 130: 54. 9) Sweeney KJ, et al: Br J Surg 92: 989. 10) Wichmann MW, et al: Arch Surg 140: 692.

二、外科と免疫

一九九一年にベルギーのBoonらにより、メラノーマの腫瘍拒絶抗原であるMAGE (melanoma antigen gene) が同定されて以来、現在までにさまざまな癌拒絶抗原およびペプチドが同定され、それらを用いた基礎研究および臨床試験が世界中で行われている。本稿では、この一年間に報告された癌免疫療法法の進歩について概説する。

樹状細胞(DC)を抗原提示細胞として用いるDCワクチン療法は、一九九〇年代後半より臨床試験とその化学的検証が開始され、現在最も注目されている特異的免疫療法である。DCワクチン療法において、その成功の鍵となるのは本療法の目的である良好な免疫応答を誘導できるDCを用いて臨床試験を行うことである。これまでもDCの成熟化誘導に関してはさまざまな報告があるが、Satoらは、活性化CD40 ligand高発現T細胞を未熟DCと混合培養した結果、著明なIL-12およびIFN γ の産生が認められ、DCの成熟とリンパ球の活性化が同時に得られたと報告

している。

また、Iwashita²⁾は、マウス皮下腫瘍モデルにDCおよびIL-12を併用投与した際、抗腫瘍効果は単独投与群に対し有意に上昇していたと報告しており、臨床応用への期待が寄せられる。Kanazawa³⁾は、Th1/Th2

およびDC1/DC2の比率が低下している胃・大腸癌患者一四例に対しPolysaccharide K (PSK)を経口投与したところ、Th1/Th2およびDC1/DC2の比率が増加し、IL-10の産生も減少したと報告している。すなわち、担癌患者における細胞性免疫能の低下をPSKは修正する効果があり、DCワクチン療法においても併用投与によりその効率の上昇が期待できる。また、大腸癌において、S-1およびレンチナンを同時投与した大腸癌マウスモデルの生存率、CD8(+)DCの腫瘍内発現率および脾臓DCによるCTL活性化がS-1単独投与群に比し有意に増加しており、化学療法におけるDCsの重要性が報告された。

DCワクチン療法では、投与方法により誘導できる免疫反応の強度が異なる。しかしながら、投与細胞数、投与サイクル、投与部位などは各研究施設間で異なり一定の見解が出ておらず、現時点では、週一回もしくは月一回真皮内投与のスケジュールがよく用いられている。Kumagi⁴⁾は、四人の肝細胞癌患者に対し超音波下腫瘍内エタノール注入四八

時間後、成熟DCsを超音波ガイド下に腫瘍へ直接投与した結果、全例に副作用は認めず、腫瘍マーカーの減少が一例に認められたと報告しており、今後症例の蓄積およびその治療効果に期待が寄せられる。

(出中 英則、炭山 嘉伸)

[註 釈]

- 1) Sato T, et al: Cancer Immunol Immunother 53:53, '04.
- 2) Iwashita Y, et al: Cancer Sci 96:303.
- 3) Kanazawa M, et al: Anticancer Res 25:443.
- 4) Mushiaka H, et al: Cancer Immunol Immunother 54:120.
- 5) Kumagi T, et al: Oncol Rep 14:969.

三、癌の分子標的治療

(一) 抗癌剤と分子標的治療薬

抗癌剤の開発は、従来、ヒト癌細胞株に対して細胞毒性の強い物質をスクリーニングし、さらに動物実験を行い抗腫瘍効果のあるものを開発している。これらの抗癌剤は、核酸、微小管などをターゲットとしているが、増殖の速い正常細胞にも作用が出現し、副作用の発現が問題となる。

分子標的治療薬は、癌の増殖や進展に関わる分子が標的となる。腫瘍細胞に特異的、または発現レベルが正常細胞よりも高い分子を標的とすることで、従来の抗癌剤に比べ副作用の発現が少なくなることも期待される。今後の癌治療はこれらの薬剤により、さらなる

発展が期待される。

(二) trastuzumab (Herceptin[®])

trastuzumab⁴⁾ HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 受容体の細胞外ドメインに対して作製されたマウス由来モノクローナル抗体の抗原結合部位をヒト免疫グロブリン定常部に移植したヒト型モノクローナル抗体である。本邦では、二〇〇一年六月より一般臨床での使用が開始された。HER2の過剰発現は、乳癌の予後不良因子として知られている。臨床試験の報告では、他の化学療法剤との併用で生存率の改善を認め、転移性乳癌の治療に対して使用されている⁵⁾。術後補助療法については現在、大規模な臨床試験が展開されており、その結果が期待されている。

(三) imatinib (Gleevec[®])

imatinibは慢性骨髄性白血病の治療薬として良好な成績を収めている⁶⁾。これは染色体相互転座によるキメラ蛋白が生じ、その蛋白のBCR-ABLチロシンキナーゼが関与すると考えられている。imatinibは開発過程で受容体型チロシンキナーゼのPDGFR, KITも阻害することが明らかになった。消化管間葉系腫瘍であるGIST (gastrointestinal stromal tumor)では、このKITが過剰に発現しており、治療薬として注目されるようになった。GISTに対しての治療はこれまで手術療

法しなく、切除不能例・転移再発例に対しての臨床試験で奏効率八一・六%、一年生存率八八%という結果は画期的なものであった。c-myc遺伝子の発現部位によって効果が異なるという報告⁹⁾もある。GISTには悪性度の高いものがあるが、アジュバントとして再発抑制効果は現在、臨床試験中である。

(4) gefitinib(Iressa[®])

非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬で、ATPと競合してEGFRの活性を阻害している。既治療の非小細胞肺癌に対する gefitinib 単剤、連日投与の臨床第II相試験 (IDEAL I²⁾)では良好な成績¹⁰⁾が示されたが、欧米の生存期間をエンドポイントとした第III相試験では、 gefitinib に延命効果は認めないという結論¹¹⁾であった。

ヨーロッパ、日本、オーストラリアでのグローバルな臨床試験である IDEAL I のデータから日本人、女性、腺癌、全身状態良好例では gefitinib の効果が高いといえる。すなわち、 gefitinib の効果には人種間格差が存在すると考えられ、今後本邦から重要な臨床結果が提出されると考えられる。

(5) bevacizumab(Avastin[®])

bevacizumab は VEGF (vascular endothelial growth factor)-A に結合する抗 VEGF-A 抗体であり、血管新生阻害薬である。 bevacizumab は前臨床試験、第II相

臨床試験で良好な抗腫瘍活性を示した¹⁰⁾。進行大腸癌に対する第III相試験の結果では、従来の化学療法に併用して抗VEGF抗体を使用するとプラセボと比較して四・七カ月の生存期間の延長を認め¹²⁾。二〇〇四年二月に米国で認可され、現在本邦でも臨床試験が開始されている。

(6) cetuximab(Erbix[®])

cetuximab は癌細胞表面にある上皮成長因子受容体(EGFR)に対する、モノクローナル抗体である。進行大腸癌に対する臨床試験において、 cetuximab、イリノテカン併用法が奏効率二二・九%と time to progression (TTP) 四・カ月と良好の結果であった。しかし、生存期間では cetuximab 単剤との間に有意差は認めなかつた¹²⁾。二〇〇四年二月に米国で認可されている。

(中村陽一、炭山嘉伸)
[文 献]

1) Pegram M, et al.: *Carcinoma* 18: 2241, '99.
2) Marty M, et al.: *J Clin Oncol* 23: 4265. '03.
3) Kantarjian H, et al.: *N Engl J Med* 346: 645, '02.
4) Demetri GD, et al.: *N Engl J Med* 347: 472, '02. '02.
5) Heinrich MC, et al.: *J Clin Oncol* 21: 4342, '03. '03.
6) Fukuda M, et al.: *J Clin Oncol* 21: 2237, '03. '03.
7) Kris MG, et al.: *JAMA* 290: 2149, '03. '03.
8) Giaccone G, et al.: *J Clin Oncol* 22: 777, '04. '04.
9) Herbst RS, et al.: *J Clin Oncol* 22: 785, '04. '04.
10) Yan J, et al.: *N Engl J Med* 349: 427, '03. '03.
11) Hurwitz H, et al.: *N Engl J*

Med 350: 2335, '04. '04. '04.
12) Cunningham D, et al.: *N Engl J Med* 351: 337, '04. '04.

四、創傷治癒

創傷治癒とは、外傷や手術などで損傷を受けた組織で、破壊され欠損した組織・細胞に対し再生あるいは修復反応が起こる現象をいう。従来の、抗菌薬の投与や創面の消毒を行う、創部を乾燥状態に置き感染を抑えるという管理方法は創傷治癒を遷延させることが認識されるようになった。中島らはポピドンヨードをはじめとする消毒剤の細胞増殖および創傷治癒抑制作用を *in vitro* で検討し、いずれの消毒剤も細胞毒性を示すことを報告している。創部を湿潤・非感染状態に保持することが創傷治癒を速やかにさせる。

創傷治癒過程とは実質細胞の再生と細胞外マトリクスの産生にほかならない。その調節には IL-1, IL-6 をはじめとして TGF-β などのサイトカインが深く関与している。生体の創傷治癒に対する反応を、より積極的にサイトカインや増殖因子の投与で制御・修飾していく治療へと治療の考え方も変化しており、新しい創傷被覆材や治療薬が開発、販売されている。

Kaya¹³⁾ は二七人の褥瘡患者を、水分を含むハイドロゲル剤型創傷被覆材(天然ポリマーと合成ポリマーを架橋した構造)を用い

た治療群と、従来のポビドンヨード消毒とガーゼ被覆による治療群とに無作為に割り付け比較した。治療率は優位差は明らかでなかったが、前者が八四%に対し後者が五四%と、ハイドロゲル使用群で高く治療を促進させる可能性を示唆した。Nishiらは、八〇人の褥瘡患者を無作為に、protease-modulating matrix (Promogran) を使用し治療した群と従来の治療群に分け、その効果を検討した。使用群では平均治療期間の短縮とより高率の完全治癒を認めた。同様に経済効果も優れており、慢性皮膚潰瘍の治療に効果的であったと報告している。

塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) に代表される増殖因子や人工真皮などの新たな生体材料の治療成績も報告されており、Niezgodaraらは七三人の糖尿病性静脈性下腿潰瘍の患者を無作為に、ブタの小腸粘膜下組織から作られた生体材料である OASIS Wound Matrix を用いて治療した群 (三七例) と、血小板由来増殖因子 (PDGF) を含む Regranex Gel を用いて治療した群 (三六例) に分け、比較検討を行った。一二週の治療後、創部の完全閉鎖を OASIS 治療群の患者のうち一八人 (四九%) で、Regranex Gel 使用群では一〇人 (二八%) に認め、OASIS 治療群で優位な傾向が認められたと報告している。また、Mostow らは一二〇人の糖尿病性静脈性下

腿潰瘍患者を OASIS 併用治療群と従来の圧迫治療のみの群に無作為に割り付け、比較検討を行った。一二週の治療後 OASIS 併用治療群は五五%で治癒が得られ、圧迫治療群では三四% (P=0.0135) であった。治療した OASIS 治療群の患者では、六カ月の経過観察中に潰瘍の再発は認められなかったと報告している。

そのほか、治療抵抗性を示す難治性皮膚潰瘍に対して非接触性半導体レーザーを照射し、創の収縮・治癒を得られたとの報告もあり興味深い。

今後も新たな増殖因子製剤が開発・併用され、創傷治療が展開されるものと考えられる。

(中村 寧、炭山 嘉伸)

〔注 載〕

- 1) 中野 隆二, 他: J Jpn Soc Hosp Pharma 40: 1559, '04.
- 2) Kaya AZ, et al: J Wound Care 14: 42.
- 3) Nishi G, et al: Chir Ital 57: 465.
- 4) Niezgodara JA, et al: Adv Skin Wound Care 18: 258.
- 5) Mostow EN, et al: J Vasc Surg 41: 837.
- 6) 矢野田 隆一 監: 臨床皮膚科医学 22: 33.

五、シヨック

シヨックは、血圧低下を主徴とし細胞・臓器の機能障害をもたらす全身性の急性末梢循環不全状態である。一般的に、心性(心筋梗塞、不整脈など)、低容量性(出血、嘔吐、下痢など)、閉塞性(周術期肺塞栓症、緊

張性気胸、腹部コンパートメント症候群など)、分布不均衡性(敗血症性シヨック、アナフィラキシーシヨックなど)のシヨックに大別される。

シヨックでは、その原因に基づいた早期治療の開始と重症化の予防が重要であるが、fluid resuscitation (輸液負荷による蘇生) は、あらゆるシヨック時に最初に行われる治療である。昇圧薬や陽性変力作用を持つ薬剤もシヨック治療の鍵であるが、低容量性シヨックや敗血症性シヨックの場合は fluid resuscitation を優先すべきことに注意する。成人で一〜二ℓ、小児で二〇ml/kg の細胞外液を急速投与する。重度外傷のケースでは、ただちに止血処置とともに出血一に対し細胞外液を三輸液しなければ循環血液量を保てないと考えられており、初期輸液でバイタルの安定を得られない場合は輸血を要する。

セプシスの患者はしばしばシヨック状態に陥るが、この状態が続くと、組織ハイポキシアを来して多臓器不全が進行し、死に至る。このため、重症セプシスおよび敗血症性シヨックの死亡率は、依然としてきわめて高い。したがって、不可逆的なシヨック状態に陥らないよう、早期に対応することがきわめて重要である。現在「セプシス救命キャンペーン」が展開され、ガイドラインとして Surviving Sepsis Campaign guidelines for manage-

ment of severe sepsis and septic shock が発表されている⁴⁾。同ガイドラインは Web 上で公開され⁵⁾、それらの情報は毎年更新される方針となっている。主な勧告内容としては、「適切な fluid resuscitation にもかかわらず回復しない患者では血管作動薬による治療を開始すべきで、第一選択はノルエピネフリンまたはドパミン」などで、腎保護目的の低容量ドパミンや fluid resuscitation におけるアルブミン投与、アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム投与は推奨できない治療とされた。

また、敗血症性ショックの進行に従い DIC 発症率の上昇がみられるが、二〇〇五年五月には日本救急医学会 DIC 特別委員会より「急性期 DIC 診断基準⁶⁾」が発表された。

周術期肺血栓塞栓症は、二〇〇二年度全国的な調査が行われ⁷⁾、予防ガイドラインではリスクレベルに応じた予防法と抗凝固療法が推奨されている⁸⁾。

(有馬 陽一、炭山 嘉伸)

[文 献]

- 1) Maier RV: Harrison's principles of internal medicine, 16th ed, McGraw-Hill, New York, p1600.
- 2) 杉山 貴, 他: 栄養—評価と治療 21: 125, '04.
- 3) Kollef MH: The Washington manual of medical therapeutics, 31st ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, '04, p179.
- 4) Dellinger RP, et al: Crit Care Med 32: 858, '04.

- 5) Surviving Sepsis 4—4 ページ <http://www.survivingsepsis.org/in.tex.html>
- 6) 丸藤 祐, 他: 日救急医学会誌 16: 88, '7)
- 7) 黒田 政之, 他: 麻酔 53: 454, '04.
- 8) 小林 隆夫: 日本醫學新報 No.4189: 10, '04.

六、外科感染症

外科感染症に関連する最近の話題は、術前管理として鼻腔保菌の対策、術前シャワー浴、糖尿病の管理、喫煙と surgical site infection (SSI) の関係、術中の体温管理、術中酸素投与が注目されている。

(一) 鼻腔保菌

術前鼻腔の *S. aureus* (MRSA を含む) 保菌が SSI の発症に与する⁹⁾ことや、カテーテル感染との関係が示されてきた。von Eiff らは二〇〇一年には八九一例の鼻腔に *S. aureus* を保菌する患者に術前ムピロシン軟膏を塗布し、除菌した randomized controlled trial (RCT) を行い、*S. aureus* による SSI が、七・七% から四・四五% へと有意に減少したと報告した。しかし、この報告の中で、三八六例を対象とした全手術症例にムピロシン軟膏を塗布する RCT では、SSI 発症率は二・三% と一・四% で、SSI の発症頻度を減少させることはできなかったと報告している。

今回 Wilcox ら²⁾は、人工物を移植した整

形外科手術を対象に術前五日間のムピロシン軟膏の塗布が術後 MRSA 感染を有意に減少させ、耐性菌も問題とならなかったことを報告している。全症例を同様に除菌しても SSI の発症率には差はないが、手術によっては除菌により SSI が減少することが示唆された。

(二) 術前シャワー浴

一九八八年に Garibaldi³⁾ は、グルクロン酸クロルヘキシジンによる術前のシャワーは皮膚の細菌数を減らす¹⁰⁾が、SSI の予防効果を示していないと報告した。その後、Wilcox ら¹⁾は、人工物を移植した整形外科領域の手術において、術前五日間のムピロシン軟膏と二% (v/v) triclosan によるシャワーを行い、MRSA による SSI を有意に ($P < 0.001$) 減少させた¹¹⁾と報告している。

以上より、消毒薬による術前シャワーの SSI 予防効果について、未だ結論を得ていないといえる。

(三) 糖尿病

Sorensen ら¹²⁾は、待機手術・緊急手術とも糖尿病の術後 SSI のオッズ比は一・七倍以上としている。また Talbot ら¹³⁾は、心臓血管外科症例では糖尿病合併患者では SSI のリスクは二〜三倍に上昇するとしている。一方で、最近では、単に糖尿病が合併している¹⁴⁾のではなく、周術期の高血糖が注目されている。Guvener ら¹⁵⁾は、四〇〇例の糖尿病患者に対

する心血管手術で、術前一日～二日の血糖値と SSI 発症率は明らかに関連したが、糖尿病の合併率や病期期間は相関しなかったと報告し、周術期の高血糖に注目した。周術期の血糖コントロールの目安として Furnary 等⁶⁾は血糖値を一五〇～一七五 mg/dl 以下を SSI 予防の目安としている。

(4) 喫煙と SSI

従来から喫煙習慣が術後の呼吸器合併症のリスクを増加させることは知られていた。CDC/HICPAC のガイドラインでは、術前二〇日間の禁煙をカテゴリーで勧告していた。Sorensen 等⁴⁾は、消化器手術を検討し、喫煙は多変量解析、単変量解析とも、それぞれ非喫煙患者に対し一・七三倍と一・七六倍の SSI の発症リスクを示した。一方、Malone 等⁷⁾は、たばこの SSI リスクを否定しており、喫煙が SSI の発症に与える影響、および禁煙により回復する期間、などは今後の検討に期待したい。

(5) 術中酸素投与

また同様な理由から、創局所の酸素濃度を上げることにより SSI を予防できることが報告された。Grief 等⁸⁾は、術中から手術終了後二時間まで、 FiO_2 八〇% を目標に酸素投与を行った群は FiO_2 を三〇% で管理した群よりも創感染が有意に低率であったと報告した。しかし、Pryor 等⁹⁾は、 FiO_2 三〇% と八

〇% の比較を検討し、逆の結果を報告している。今後の検討を待ちたい。

(早地 信也、炭山 嘉伸)

[5] 献

- 1) von Eif C, et al: J Engl J Med 344: 11, '01.
- 2) Wilcox MH, et al: J Hosp Infect 54: 196, '03.
- 3) Garibaldi RA: J Hosp Infect Suppl B: 5, '88.
- 4) Sorensen LT, et al: Ann Surg 241: 654, '04.
- 5) Givener M, et al: Endocr J 49: 531, '04.
- 6) Furnary AP, et al: Endocr Pract 10(Suppl 2): 21, '04.
- 7) Malone DL et al: J Surg Res 103: 89, '02.
- 8) Grief R, et al: N Engl J Med 342: 161, '00.
- 9) Pryor KO, et al: JAMA 291: 79, '04.

七、代謝と栄養

栄養管理においては、個々の症例の栄養サポートを各科間の垣根を越え、医師のみならず看護師、薬剤師、管理栄養士、そして検査技師らがそれぞれの専門的知識・技術を活かしながら一致団結して実施する集団 nutrition support team (NST) を設立し、個々の症例に応じた適切な栄養管理法の選択とその実施などを行っている。二〇〇四年一二月末、すでに二九八の施設に設立され、今なお二〇〇以上の施設で NST 稼働の準備が着々と進んでいる。

(一) 代謝と栄養に関する研究結果

これまでグルタミンは免疫栄養として、消化管吻合部の治癒促進¹⁰⁾、侵襲後の免疫能低下の回復¹¹⁾など、消化器外科学においてきわ

めて重要な働きを担っていることは明らかであったが、最近ではアルギニンも免疫栄養として注目を集めている。アルギニンと ω-3/ω-6 脂肪酸の相互作用が研究され、ω-3 系脂肪酸とアルギニンが相乗的に生体防御に有意に働くことが明らかになった。また、ω-3 系脂肪酸として、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) など、炎症調整作用¹²⁾、血流改善作用¹³⁾、抗腫瘍効果¹⁴⁾などの報告がなされている。

(二) 免疫増強経腸栄養剤 (immune-enhancing enteral diet: IED)

国民医療費の高騰、医療費抑制が叫ばれる今日、IED の医療費削減効果が注目されている。本邦ではアルギニン、ω-3 脂肪酸、核酸を添加した IED として、インパクト¹⁵⁾が二〇〇二年から使用されている。IED は一般の経腸栄養剤に比べ高価であるが、これを投与することによって術後の感染症合併例が減少し、全体として医療費はむしろ減少するという報告がある。本邦の調査では、IED 使用により、術後感染性合併症が約五〇% 減少したと報告されており、イタリアでは術後感染性合併症の減少に伴い、入院期間の短縮、抗菌薬使用量の減少などにより、患者一人当たり換算して一四二ユーロの医療費節約が可能であったと報告している。

(浅井 浩司、炭山 嘉伸)