

先天的因子(胆汁酸, リン脂質の合成・分泌に関する遺伝子異常など)
後天的因子(食事, 肥満, 高脂血症, 糖尿病, 老化, 薬物など)

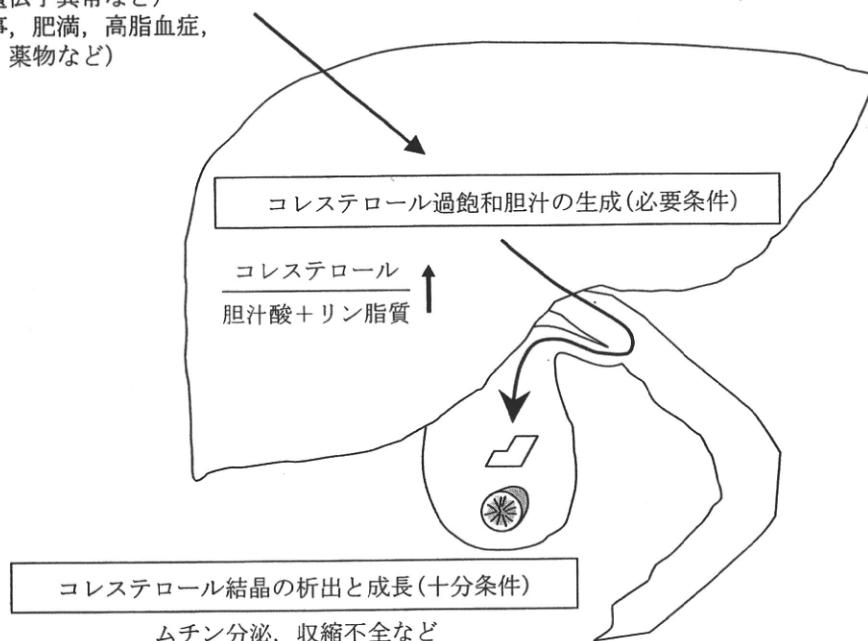


図1 コレステロール胆石形成のメカニズム

り胆汁酸が少なかったりして, 不安定な vesicle が多く形成されるような胆汁を, コレステロール過飽和胆汁という(図1). しかし, 胆汁のコレステロール過飽和は胆石生成の必要条件であると言えるが, 十分条件ではない. 胆汁中にはコレステロール結晶の析出を促進したり抑制したりする因子が存在し, とくに促進因子として胆嚢壁より分泌されるムチンが重要と考えられている. さらに, たとえコレステロール結晶が胆嚢内に析出して, 胆嚢機能が正常ならば, 胆石に成長する前に機械的に排泄されると考えられ, 胆嚢の収縮低下, 排泄機能障害なども十分条件の1つである.

2. ビリルビンカルシウム石

ほとんどすべてのビリルビンカルシウム石は, 大腸菌などの感染を伴う胆嚢または肝内・肝外胆管で生成される. 正常胆汁中ビリルビンのほとんどは, 水溶性のグルクロン酸抱合型として存在するが, 感染した胆汁中には細菌性 β -グルクロニダーゼが含まれていて, 抱合型ビリルビンを非抱合型ビリルビンに変換する. 非抱合型ビリルビンは水に不溶なため, カルシウムと結合して沈殿す

ることになる.



胆石の疫学と誘因

胆石症と生活習慣との関係を推測するためには, 前に紹介した戦後の胆石成分の変化のような疫学的事実が役に立つ. 主なものを以下に列挙する¹⁾.

①種差: ヒトでは高頻度に存在するが(日本では人口の約10%), 他の動物での自然発生はまれである.

②人種差: 東洋人より欧米人に多い. 特殊例として, アメリカインディアンの女性は約70%が胆石を保有し, アフリカのマサイ族にはほとんど発生しない.

③性差: 女性は男性の約2倍の頻度で発生する.

④年齢: 加齢とともに増加する.

⑤妊娠: 妊娠回数の多いものに頻度が高い.

⑥体型: 肥満者に多い. しかし, 胆石頻度の高いアメリカインディアンやスウェーデン人では, 正常者と胆石患者の間に体重差はないという. ま

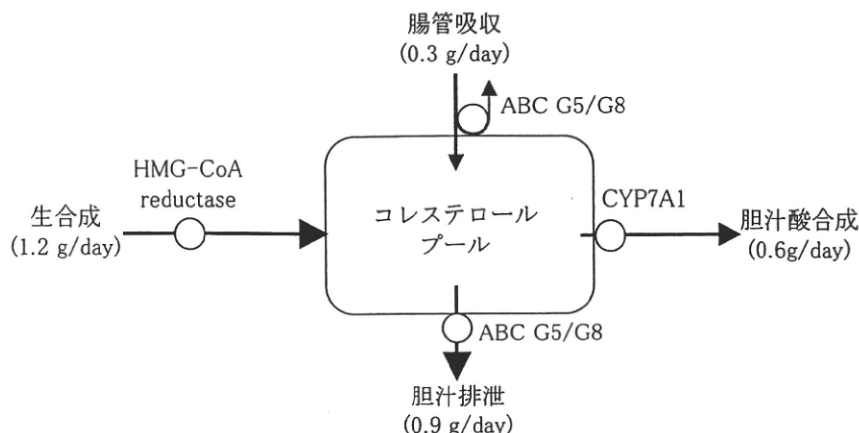


図2 ヒトにおけるコレステロールバランス

た、ダイエットによる体重増減を繰り返す人ほど発生頻度が高い²⁾。

⑦食事：総カロリー、ショ糖、ヘム鉄³⁾の多量摂取者に多い。一方、コレステロールと各種脂肪酸摂取の影響については、一定の見解が得られていない。しかし、不飽和脂肪酸を多く含むとされるナッツ類の摂取は発生率を下げる⁴⁾。また食物繊維は胆石発生に抑制的に作用し、菜食主義者にはほとんど発生しないという⁵⁾。

⑧嗜好品：アルコール、コーヒー、緑茶、喫煙などは胆石の発生に影響しないとの報告が多い⁵⁾⁶⁾。

⑨薬物：クロフィブレート、経口避妊薬、ソマトスタチンは胆石の誘因となる。

⑩社会的地位：ストレスの多い階級に頻度が高い。肉体労働者より座業者、事務職に多い。

⑪疾病：糖尿病(NIDDM)、高トリグリセリド(TG)血症、低HDLコレステロール血症にはコレステロール石の合併が多く、回腸末端切除、クローン病、慢性肝炎、肝硬変には色素石の合併が多い。



コレステロール・胆汁酸代謝の概要

前記の疫学的事実を生化学的に説明しようと試みるためには、コレステロールと胆汁酸代謝の概要を理解することが必要である。図2にヒトにおけるコレステロールバランスを示す。生体のコレ

ステロールプールは、生合成、腸管吸収、胆汁酸合成、胆汁排泄のバランスのうえに成り立っている。胆汁酸はコレステロールを原料として、肝臓で特異的に合成される両親媒性化合物であり、非水溶性のコレステロールに水酸基やカルボキシル基という親水基が付加することによって生成される。その合成経路は1つではなく複雑であるが、ヒトでは主経路の律速酵素であるCYP7A1が最も重要な働きをしている。水酸基が付加される位置の違いで、ヒトではコール酸(CA)、ケノデオキシコール酸(CDCA)という2種類の一次胆汁酸が合成される。さらに一部は腸内細菌によって、それぞれデオキシコール酸(DCA)とリトコール酸(LCA)という二次胆汁酸に代謝される。すなわち、ヒトでは主に4種類の基本骨格を持った胆汁酸が存在することになる。

胆汁酸は胆汁中に安定したmixed micelleを形成するうえで必須の物質である。肝細胞から毛細胆管へはbile salt export pump(BSEP)と呼ばれるトランスポーターによって、約200倍の濃度勾配に逆らって分泌される。十二指腸に達した胆汁酸は、脂質や脂溶性ビタミンの消化・吸収を助ける働きをした後、最終的に遠位回腸で再吸収され、95%以上が門脈を介して肝臓に戻り、再利用される。肝臓は、再吸収されずに排泄されてしまった分の胆汁酸を合成し、腸肝循環内の胆汁酸プールは常に一定に保たれている。その仕組みは長い間不明であったが、胆汁酸の核内レセプターである

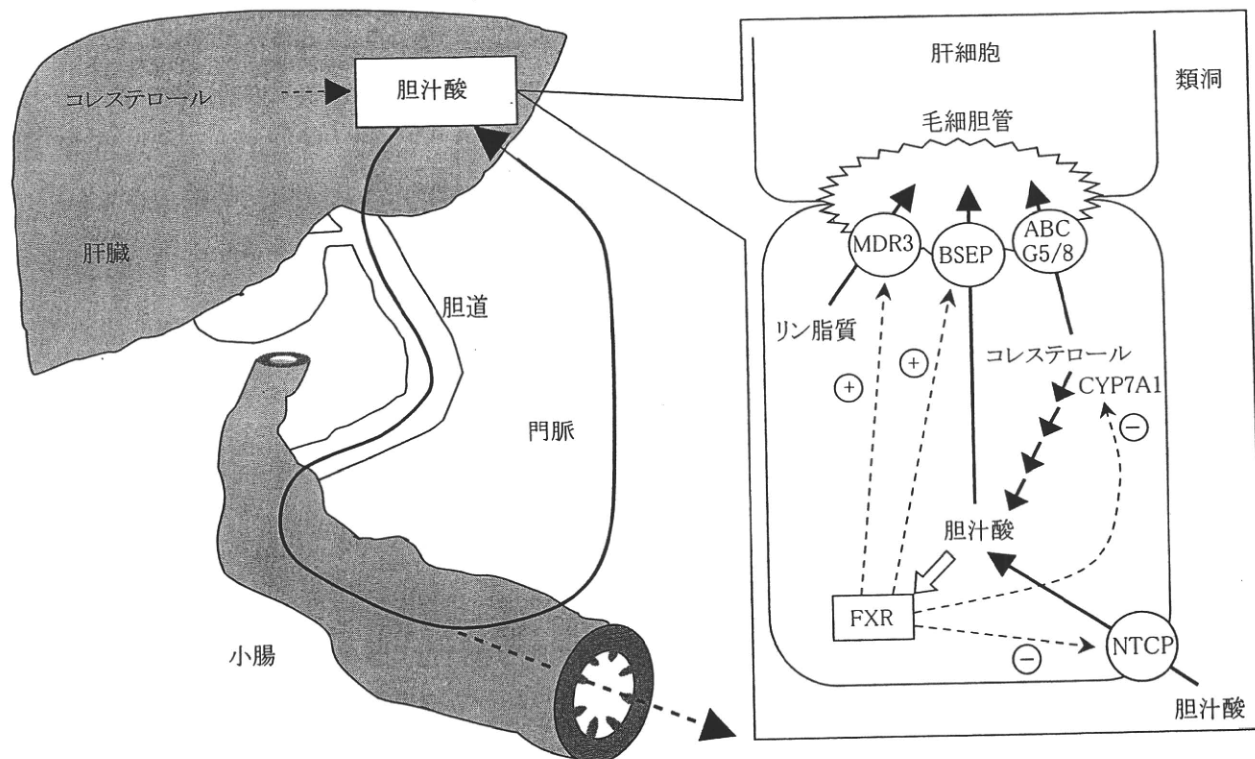


図3 胆汁酸の腸肝循環と肝細胞における代謝

farnesoid X receptor (FXR) の発見によって大きな前進が見られた⁷⁾。すなわち、胆汁酸と結合した FXR が、活性型転写因子として、胆汁酸の合成、胆汁排泄、回腸上皮細胞内の運搬、肝での取り込みに関与する遺伝子の発現を、協調的に制御していることが明らかとなったのである(図3)。

コレステロール過飽和胆汁生成と生活習慣

コレステロール胆石生成の必要条件である、コレステロール過飽和胆汁の生成には、理論的に①胆汁酸排泄減少、②リン脂質排泄減少、③コレステロール排泄過剰、の3パターンが考えられる。

胆石患者では腸肝循環内の胆汁酸プールが正常より減少しており、過去には①の胆汁酸排泄減少が最も重要と考えられていた。しかし、プールが減少していても腸肝循環の回転数が増加しており、胆汁酸排泄減少は以前に信じられていたほど多くないことがわかってきた。臨床的には、回腸末端切除やクローン病の時には胆汁酸の糞便内過

剰喪失によって、また、慢性肝炎、肝硬変の時には胆汁酸合成能や分泌能の低下によって胆汁酸排泄減少が起こるが、このときに発生するのは色素石である。食事などの生活習慣が胆汁酸合成に与える影響も研究が行われているが、胆汁酸合成の律速酵素 CYP7A1 が多くの核内レセプターによって制御されており、種差、人種差、個人差も存在するため、コンセンサスが得られるに至っていないのが現状である⁸⁾⁹⁾。

②のリン脂質排泄に重要な役割を演じている肝毛細胆管膜のトランスポーター MDR3 の発現は、胆汁酸排泄のトランスポーター BSEP とともに、核内胆汁酸レセプター FXR によって制御されている(図3)。したがって②のリン脂質排泄減少は、①の胆汁酸排泄減少に伴うことが多い。特殊な例として、コレステロール胆石患者の中に MDR3 の遺伝子変異などによる低リン脂質排泄症候群と呼ばれる疾患群が存在する¹⁰⁾。

一方、疫学的に胆石の誘因とされる生活習慣では、③のコレステロール排泄過剰によって、胆汁のコレステロール飽和度を上昇させているものが

多いと考えられる¹¹⁾。高カロリー食では HMG-CoA reductase 活性の上昇によって、内因性コレステロール合成の亢進が起こり、胆汁中へのコレステロール過剰排泄が起きる。戦後わが国でコレステロール石が増加した背景も、脂肪摂取量の増加に伴う摂取カロリーの増加が一因と考えられる。また、肥満者でも同様に、内因性コレステロール合成の亢進と、胆汁中へのコレステロール排泄の亢進が起きている。ショ糖などの精製された糖質の過剰摂取は、インスリンの分泌を促進し、肝臓での内因性コレステロール合成の亢進を引き起こすことによって、胆汁中へのコレステロール排泄も増加する。1日平均40gの砂糖を摂取する人は、有症状胆石のリスクが2倍になるという。

一方、食物繊維は胆石には抑制的に働く。それは、食物の腸内停滞時間を短縮させ、DCAなどの二次胆汁酸生成を減らすためと考えられている。コレステロール胆石患者では、胆汁酸の腸通過時間が延長し、胆汁中DCAの割合も増加している。DCAは他の胆汁酸に比べて肝からのコレステロール排泄作用が強いと考えられている。高トリグリセリド(TG)血症を呈するⅣ型高脂血症患者では、肝コレステロール合成の亢進と胆汁中DCA割合の増加が起こり、胆汁中へのコレステロール排泄増加と胆汁酸排泄減少が、同時に起きている¹²⁾。



胆嚢収縮機能と生活習慣

コレステロール胆石症患者においては、胆嚢収縮機能の低下が認められる。これが胆石生成の原因なのか結果なのかはいまだ議論の残るところであるが、原因、すなわち胆石生成前から正常胆嚢より収縮機能が低下していることを示唆する報告がある¹³⁾。糖尿病では胆汁中へのコレステロール排泄過剰に加え、自律神経障害による胆嚢収縮機能の低下も認め、胆石が形成されやすいと考えられる。また妊娠すると、胆嚢収縮能が低下するため胆汁酸の腸内通過時間が延長し、DCAの生成が増す。それによって肝からのコレステロール排泄も増し、胆石がでやすくなる。



おわりに

過去には胆石症は胆嚢の疾患と考えられていた。しかしその背景には、肝臓における脂質代謝や、消化管における胆汁酸代謝の変化が存在していること、またそれらは生活習慣の影響を強く受けることが明らかになった。これまでに蓄積された疫学的な知見と、その生化学的な裏付けに基づいて、生活習慣病としての胆石症が、将来広く予防可能な疾患になることが期待される。

文 献

- 1) 大菅俊明, 本多 彰, 吉田 正: 胆石の成因と分類. 最新内科学体系52 胆石, 胆道癌. (井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨ほか編), pp147-166, 中山書店, 1992.
- 2) Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al: Weight cycling and risk of gallstone disease in men. Arch Intern Med 166: 2369-2374, 2006.
- 3) Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al: Heme and non-heme iron consumption and risk of gallstone disease in men. Am J Clin Nutr 85: 518-522, 2007.
- 4) Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, et al: A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. Am J Epidemiol 160: 961-968, 2004.
- 5) Kratzer W, Kachele V, Mason RA, et al: Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. Scand J Gastroenterol 32: 953-958, 1997.
- 6) Ishizuk H, Eguchi H, Oda T, et al: Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. Eur J Epidemiol 18: 401-405, 2003.
- 7) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al: Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science 284: 1362-1365, 1999.
- 8) 本多 彰, 松崎靖司: 胆汁酸代謝と生活習慣. 肝胆膵 51: 699-709, 2005.

- 9) Li T, Kong X, Owsley E, et al : Insulin regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase expression in human hepatocytes : roles of forkhead box O1 and sterol regulatory element-binding protein 1c. J Biol Chem 281 : 28745-28754, 2006.
- 10) Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al : ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. Gastroenterology 125 : 452-459, 2003.
- 11) Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, et al : Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. J Am Coll Nutr 23 : 187-196, 2004.
- 12) Shoda J, He BF, Tanaka N, et al : Increase of deoxycholate in supersaturated bile of patients with cholesterol gallstone disease and its correlation with de novo syntheses of cholesterol and bile acids in liver, gallbladder emptying, and small intestinal transit. Hepatology 21 : 1291-1302, 1995.
- 13) Brugge WR, Brand DL, Atkins HL, et al : Gallbladder dyskinesia in chronic acalculous cholecystitis. Dig Dis Sci 31 : 461-467, 1986.

■総合臨牀・既刊特集一覧■

詳細はホームページ <http://www.nagaishoten.co.jp>でもご覧頂けます

2005年(平成17年)

3月号	肝臓の臨床最前線	定価2,415円/〒148円
4月号	内臓脂肪蓄積型肥満	定価2,415円/〒148円
5月号	インスリン抵抗性 チアゾリジン誘導体の臨床応用を中心に	定価2,415円/〒148円
6月号	臨床血液学 最近の進歩	定価2,415円/〒148円
7月号	現代ステロイド療法 —正しい理解と実践に向けて—	定価2,415円/〒148円
8月号	心房細動と抗血栓療法	定価2,415円/〒148円
9月号	現代人病—消化管疾患	定価2,415円/〒148円
10月号	輸液療法の再評価 —日常治療として	定価2,415円/〒148円
11月号	骨粗鬆症の診療 Up Date	定価2,415円/〒148円
12月号	精神医療の新しい潮流 —内科診療のために	定価2,415円/〒148円

2006年(平成18年)

1月号	疲労・倦怠	定価2,520円/〒148円
2月号	性差医療	定価2,520円/〒148円
3月号	対がん戦略	定価2,520円/〒148円
4月号	慢性腎臓病総合対策	定価2,520円/〒148円
5月号	健康診断をめぐって	定価2,520円/〒148円

6月号	ここまできた分子標的療法	定価2,520円/〒148円
7月号	血栓塞栓症のすべて	定価2,520円/〒148円
8月号	臓器移植	定価2,520円/〒148円
9月号	しびれの臨床	定価2,520円/〒148円
10月号	COPD —診療の実際とこれからの治療	定価2,520円/〒148円
11月号	浮腫を診る	定価2,520円/〒148円
12月号	2006-2007インフルエンザ対策	定価2,520円/〒148円

2007年(平成19年)

1月号	実地医家のためのインスリン療法	定価2,520円/〒148円
2月号	高齢者の循環器疾患を予防する —動脈硬化性疾患の克服に向けて—	定価2,520円/〒148円
3月号	膠原病診療のA to Z	定価2,520円/〒148円
4月号	頭痛診療の実際	定価2,520円/〒148円
5月号	アレルギー疾患へのアプローチ	定価2,520円/〒148円
6月号	全身性疾患と腎臓病	定価2,520円/〒148円
7月号	適切な高脂血症診療の実践のために	定価2,520円/〒148円
8月号	炎症性腸疾患UP TO DATE	定価2,520円/〒148円
9月号	高血圧診療UP TO DATE	定価2,520円/〒148円
10月号	医科—歯科診療の連携	定価2,520円/〒148円

2002年増刊	検査計画法	定価8,400円/〒450円
2003年増刊	理解して実践する 感染症診療・投薬ガイド	定価8,400円/〒450円
2004年増刊	救急マニュアル2004	定価8,400円/〒450円

2005年増刊	臨床医のための 超音波診断アトラス	定価8,400円/〒450円
2006年増刊	日本のプライマリ・ケア よくある健康問題100	定価8,400円/〒450円
2007年増刊	DATAで読み解く内科疾患	定価8,400円/〒450円

定価は税込の価格です

遠隔転移を有する肝細胞癌に対する化学療法

—肺，骨，脳転移例を有する場合の治療を問う，全身投与か—

池 上 正* 松 崎 靖 司*

索引用語：肝細胞癌，遠隔転移，全身化学療法

1 はじめに

1980年代では肝細胞癌は，診断時にすでに治療の方法がない病期に進行していることが多く，その予後も不良であった。それ以後，慢性肝疾患患者に対するスクリーニングシステムが完成されてきたこと，また，肝切除や経皮的局所療法（エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法など）あるいは経カテーテル的動脈塞栓術（TAE）などの普及につれ，治療成績の向上がみられるようになった。第17回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によると，1992～2003年の統計では，5年生存率は肝切除症例では53.4%，局所療法施行例でも42.0%に達しており，それ以後はさらに改善していると考えられる。しかし，慢性肝疾患を母地として発生するため，ひとたび治療が完了してもその後に新たな癌が発生してくるという性質はかわっておらず，たとえ根治的切除術が行われたとしても，その残肝再発率は高く31.7%に上る。再発例に対して切除を

行える症例は限られており，多くの場合はRFAやTAEなどの局所療法が行われる。しかしこれらを反復施行するうちに，無効病巣や門脈内への腫瘍進展，遠隔転移病巣の出現，肝機能低下に陥り，継続治療が不可能になることが多い。特に腫瘍が門脈一次分枝や門脈本幹内に進展し腫瘍栓を形成する（Vp3，4）症例や他臓器への遠隔転移を認める症例は非常に予後不良であり，その多くは数カ月で死に至る。今後の肝細胞癌治療成績向上のために，これら高度進行肝細胞癌に対する新たな治療が必要とされている。これら高度進行肝細胞癌の中でも，長期間のフォローアップがされるに従って，肝外臓器への遠隔転移を有する症例の数が増加してきている。本稿では，これら遠隔転移を有する症例に対して施行しうる治療法について，特に化学療法に焦点をあてて述べる。動注化学療法については別の項目で述べられているのでそちらを参照されたい。

Tadashi Ikegami et al : Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with systemic chemotherapy

*東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 [〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1]

肝細胞癌の遠隔転移に対する 治療法の概略

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によると、2002～2003年の間に登録された肝細胞癌のうち、画像診断上遠隔転移を認めるとしているものが全部で807例あり、このうち肺転移が259例(32%)、骨転移が207例(25%)、副腎への転移が57例(7.1%)、脳転移が12例(1.5%)を占めている。さらに、同報告を引用すると、肝外再発に対する治療法として、395例の症例(複数回答例含む)が治療を受けており、切除が70例(18%)、TAEが13例(3.3%)、TACEが6例(1.5%)、局所的化学療法が15例(3.8%)、全身的化学療法が108例(27.3%)、放射線療法が162例(41%)、その他が21例(5.3%)となっており、226例では治療が実施されていない。発症時のPSや肝機能から治療が不可能であると判断される症例が多いことが推測される。しかしこの報告からは、どのような転移にどのような治療がなされたのか、という点が浮かび上がってこない。全身的化学療法についての詳細は知る由がないが、少なくとも遠隔転移に対して抗がん剤の全身投与が行われた症例が少なからず(16%程度)あることがわかり、遠隔転移に対しては放射線照射に次いで最も多く選択される治療オプションであるといえる。これら遠隔転移が患者の予後に与える影響について、石井らは、196例の自施設での遠隔転移症例を検討し、4大転移部位(肺、骨、リンパ節、副腎)をあげ²⁾、死因の84%が肝臓由来であり、遠隔転移であっても肝内病変の進行度が予後を左右することを示している。しかし、肺転移による呼吸不全、骨転移による衰弱死が多く見られることも同時に指摘している。さらに、Itohらは、彼ら

の施設での肝細胞癌症例139例の死因について、1976年から1980年、81年から86年、86年から98年の3つの時期に分けて検討している³⁾。この中で、診断、治療法の進歩にそって、消化管出血で死亡する症例が減少傾向にあり、肺転移による呼吸不全による死亡が増加していることを示している。これらから伺えるのは、肝内病変の良好なコントロールが前提条件であるが、遠隔転移に焦点を合わせて治療しなくてはならない場面が少なからずあるという事実であろう。

遠隔転移の箇所ごとの報告では、肺転移⁴⁾、副腎転移⁵⁾では切除例の予後が無治療群に比して有意に良好であることが報告されている。また、骨転移に対する放射線療法のpalliationとしての効果は確立されており、骨転移症例の多くは放射線療法を受けた可能性が高く、これは前述の調査報告でも、症例数、治療の数ともほぼ一致しているものと考えられる。脳転移については、放射線療法や腫瘍摘出が、QOLや生存期間を改善するという意見が散見されるが、標準的と思われる治療法は提唱されていない。また、おのおのの転移巣別にみて、化学療法と切除や放射線照射との比較を行った検討は乏しく、特に全身化学療法の優位性を強調している論文はない。

一方で2005年度版の肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムでは、脈管侵襲、肝外転移がある場合は別途記載するとしているが、これらの症例に対する治療方法は明記されていない⁶⁾。脈管侵襲、特に門脈や肝静脈への浸潤例に対する治療法として、わが国を中心に動注化学療法や放射線照射が用いられ、一定の効果を示しているが、肝外転移を伴った場合にはいまだ方向性が見いだせない。転移巣に対する外科的切除が不可能であ

表1 わが国における肝細胞癌適応抗癌剤

	経口	経口および注射	注射
代謝拮抗薬	テガフル・ウラシル合剤 (UFT)		5-FU シタラビン (Ara-C)
アルキル化剤		シクロホスファミド (CPA)	塩酸ニムスチン (ACNU)
抗生物質		マイトマイシン C (MMC)	ドキシソルビシン (DXR) エピルビシン (EPI) ミトキサントロン (MIT) ジノスタチンスチマラマー (SMANCS)
白金製剤			シスプラチン (DDP-H)

る場合、抗癌剤を用いた全身化学療法は当然考慮されるべき治療法であろうが、現在行われている遠隔転移を伴った肝細胞癌への全身化学療法はすべて Phase I / II レベルのものであり、いまだに標準的治療と呼べる方法は確立するに至っておらず、化学療法の施行が推奨されるというエビデンスもない。前述したガイドライン⁶⁾では一つの章として化学療法を取りあげ、8つの質問に対する推奨をエビデンスレベルのグレードと共に提示している。しかし、肝細胞癌に対する化学療法の適応について、科学的根拠のある推奨はないとしている。

3

遠隔転移症例に対する臨床試験の成績

わが国では表1に示すような抗癌剤が肝細胞癌への投与を保険診療上認められている。代謝拮抗剤である 5-fluorouracil (5-FU) は肝細胞癌に対し以前から使われてきた抗がん剤であるが、単剤投与ではその奏効率は低く⁷⁾、leucovolin⁸⁾あるいはインターフェロンの併用⁹⁾を試みても明らかな抗腫瘍効果の増強は得られていない。5-FU 経口剤の改良体である UFT 投与群と、無治療群の RCT が実施され、奏効率 17.8%、中央生存期間が UFT

群で 12 月、無治療群で 6 月と有意差を認めているが、症例数は全体で 48 例にとどまる¹⁰⁾。また、doxorubicin や epirubicin は TACE などで以前から用いられており、最も肝細胞癌治療に繁用されている抗がん剤といえるが、doxorubicin 投与群は無治療群に比較し生存期間の延長を認めたが、致死的な有害事象が高頻度に発現したためその有用性が否定されている¹¹⁾。Cisplatin では Okada らが単剤投与で 15% の奏効率を報告しているが¹²⁾、他の試験では奏効率は低値である。Mitoxantrone についても当初 23% の奏効率が報告されたが¹³⁾、やはり他の試験では十分な効果が得られていない。

最近約 10 年間で数多くの新規抗がん剤が使用可能になり、さまざまなタイプの腫瘍に用いられてきている。わが国で脾、胆道がんを使用されている gemcitabine は、当初肝細胞癌に対して 18% の奏効率が報告されたが、その後の追試では奏効率は 0~5% 程度にとどまっている。また、大腸がんなどに用いられる塩酸イリノテカンの進行肝細胞癌に対する効果は 2 つの第 II 相試験で報告されているが、いずれも disappointed な結果であった。Taxan 系の新薬についてもすでに小規模ながら単剤投与の効果を調査した第 II 相試験が存

在しており、しかしいずれも有効な効果は得られていない。タモキシフェンや抗アンドロゲン療法などのホルモン療法については効果がないという判定がなされており、またインターフェロンの単独投与も無効であるため、ガイドラインでは行わないことが推奨されている⁶⁾。

単剤投与では効果が限定的であることはもはや明らかであり、実際にdoxorubicin単独療法と、CDDP/IFN- α /doxorubicin/fluorouracil (PIAF)の多剤併用療法の効果比較を行ったランダム化第Ⅲ相試験が報告されており、併用療法の効果は十分とは言えないが単独療法に比較して成績が優れていることが指摘されている¹⁴⁾。多剤併用療法に臨床試験の中心が移行しているのは当然のことといえるが、どの方法がすぐれているのか、いまだに大規模なRCTの報告はなく、各センターからの比較的小規模なPhase II studyにとどまっている。Gemcitabineとoxaliplatinのコンビネーション(GEMOX)のPhase II studyが報告されており¹⁵⁾、奏効率は18%、disease stabilizationは58%とされており、合計で76%の患者に効果がみられたとしている。また、progression-free timeの中央値は6.3カ月、全生存期間の中央値は11.5カ月であった。同様の組み合わせで若干プロトコルが異なるものの、中国のグループが40例の患者に対して行った検討では、8名(20%)の患者が20.2週にわたってstable diseaseだったとしたが、HCC患者への化学療法としては適切でないと結論づけている。韓国のグループは、epirubicin, cisplatinとUFT/LVという比較的定評のある薬剤の組み合わせによる多剤併用療法についてのPhase II studyを報告しているが、53例中9例がPRであり奏効率は16.9%、生存期間中央値は24.6週であっ

た¹⁶⁾。

このように、数多くのregimenについて検討がなされているが、満足できる効果を得ているものはなく、また最近の多剤併用療法についてはRCTの報告がなく、エビデンスといえるだけの治療法は存在しない。さらに、本稿のテーマである、遠隔転移に的を絞ったものとなるとPhase II studyの数すら限られてくる。2003年以降に発表されたもののうち、遠隔転移のみについての検討を行っているのは表2に*印で示す3つの報告のみであった。Leeらは、DoxorubicinとCDDPの併用療法を遠隔転移を伴った42名の患者に投与し、奏効率18.9% (CI 8.0-35%)、生存期間中央値 7.3カ月 (CI 5.9-8.6月) というデータを得ている¹⁷⁾。また、わが国の国立がんセンターのグループは、5-FU, Mitoxantrone, CDDPの全身併用投与を、遠隔転移を伴った51名のHCC患者に対して行い、PRを得た患者が全体の27% (CI 16-42%)であり、中央生存期間は11.6カ月であったとしている¹⁸⁾。最近の報告は、韓国のグループが2006年に発表した、doxorubicin, CDDP, Capecitabineのコンビネーションによるもので¹⁹⁾、症例数は27名、奏効率は24% (CI 9-40%)であり、生存期間中央値は7.7カ月 (CI 3.7-11.7月)であったとしている。また、サリドマイドの遠隔転移症例に対する効果についてのパイロットスタディーが報告されている²⁰⁾。Stage IV a症例に対する全身化学療法のスタンダードが確立していない状況であるうえ、Stage IV a症例とIV b症例に対してレジメンが異なった方がよいのかどうかという点もいまだに不明であるし、転移臓器の違いによる効果という点でも回答は得られていない。方向性としては、やはり広く進行肝臓一般に効果のあるものをピックアップし、その

表2 2003年以降に報告されたおもな臨床第2相試験の成績

薬剤	有効率 (%)	症例数 (n/N)	報告者	年	文献
5FU/ α -IFN	14%	(4/28)	Patt	2003	(23)
5-FU/CDDP/Mitoxantrone	27%	(14/51)	Ikeda	2005	(18)
Gemcitabine/CDDP	21%	(10/47)	Yang	2003	(24)
Gemcitabine/docetaxel	10%	(2/21)	Kim	2004	(25)
Gemcitabine/oxaliplatin	15%	(4/26)	Taieb	2003	(26)
Irinotecan	0%	(0/25)	Boige	2004	(27)
Thalidomide	6%	(4/63)	Hsu	2003	(28)
Thalidomide/capecitabine	18%	(2/11)	Chun	2003	(29)
Thalidomide/ α -IFN	0%	(0/5)	Rasila	2003	(30)
Erlotinib	0%	(0/40)	Thomas	2007	(31)
Erlotinib	8%	(3/38)	Phillip	2006	(32)
Sorafenib	8%	(11/137)	Abou-Alfa	2006	(33)
Doxo/CDDP	19%	(7/37)	Lee*	2004	(17)
Doxo/CDDP/capecitabine	24%	(7/29)	Park*	2006	(19)
Epirubicin/CDDP/UFT/LV	17%	(9/53)	Kim	2005	(16)
CDDP/IFN- α /doxo/fluorouracil	21%	(19/91)	Yeo	2005	(14)
Gemcitabine/oxaliplatin	18%	(6/32)	Louafi	2007	(15)
Pegylated liposomal dox	7%	(1/14)	Lind	2007	(34)
Pegylated liposomal dox	0%	(0/16)	Valle	2005	(35)
Gemcitabine/oxaliplatin	3%	(1/40)	Li	2007	(36)
Thalidomide	13%	(1/8)	Han*	2006	(20)
Thalidomide/IFN- α	5%	(2/38)	Schwartz	2005	(37)
Thalidomide/epirubicin	0%	(0/19)	Zhu	2005	(38)
CDDP/dox/5-FU/IFN- α	15%	(4/26)	Yin	2005	(39)
Gemcitabine	2%	(1/48)	Guan	2003	(40)
5-FU/CDDP/IFN- α	33%	(2/6)	Komorizono	2003	(41)
Pegylated liposomal dox	10%	(4/40)	Hong	2003	(42)

中で遠隔転移のある症例に対する効果を検討する、という study を大規模に組むのが効率の点でよいように思われる。欧米で大腸がんなどについて大規模なランダム化研究が行われ、それをもとにして世界の標準的治療を決定しているという現状からすると、肝癌治療の先進国たるわが国が世界をリードして標準的レジメンを早急に作り上げる必要がある。

4

症例報告に見る全身化学療法の実際

上記のように、明らかなエビデンスを示し

うる臨床試験はいまだに存在せず、遠隔転移を伴ったHCC患者に対する全身化学療法のスタンダードは存在しない。したがって現状ではどの施設でも、過去に報告のあったレジメンを採用し、あるいはおのおのの経験に基づいてとりあえず投与を開始する、というのが実状のようである。しかしその中でも、著効を示した症例の経験があり、これらが一例、あるいは数例の症例報告として論文化されている。限られた肝予備能しかない患者に、効果があまりはつきりしない薬剤を使うという背景が、比較的有害事象の少ない抗が

ん剤を選択する，という傾向を生じているのは否めず，そういう観点から，経口抗癌剤の投与がひとつの流れ(消極的であるが)を作っているものと思われる。

経口化学療法についての効果に関しては，さきに示したガイドラインの中では，「あまり効果がなく，有効であるという科学的根拠がないので勧められない」としているが⁶⁾，1990年代から，テガフル有効例の報告が散見されていた。UFT単独投与の効果については前述したが，多剤併用全身化学療法の効果を示したものとしては，Ishikawaらが docetaxel, CDDP，テガフル／ウラシルの併用により肺転移巣が完全に消失した症例を報告している²¹⁾。さらに最近の報告例の中で目立つのは，同系統薬剤のTS-1，もしくはTS-1との併用療法による著効例の報告である。長田らは，肺転移を伴ったHCC症例8例に対し，TS-1の投与を行っている。無増悪期間の中央値は79.5日，全生存期間中央値は257日(CI: 191-323)であり，画像上PR以上の有効例は認めなかったが，腫瘍マーカーの減少を2例で認めた，としている。また，中村らは門脈内腫瘍塞栓を伴った高度進行肝細胞癌の術後，下大静脈内腫瘍栓，多発肺転移を認めた症例に対してTS-1/インターフェロン α の併用療法を施行し，著明な効果を認めた症例を報告している²²⁾。現段階では注射による投与と経口投与のどちらで有効性が高いかを判断できるような材料が揃っているとはいえないが，今後このような薬剤を含めて検討をする必要がある。

5

肝細胞癌に対する化学療法のこれから

他の消化器癌は，術後，治療後の化学療法が確立してきているが，肝細胞癌は，その高

い再発率にもかかわらず，切除後，あるいは局所治療後の再発予防，転移予防という観点からの治療はほとんど行われてこなかった。これは，発生母地となる慢性肝疾患，ことに肝硬変の存在が抗がん剤の全身投与を考える上でのハードルとなっていることが大きい。すなわち，いわゆる多中心性発癌という概念があり，慢性肝疾患はすでに前癌状態であると考えられてきたからである。また，肝代謝能の低下から，抗癌剤の有害事象についての懸念が常に存在し，これも積極的に化学療法を用いなかった理由のひとつである。抗ウイルス療法の発達によって，肝硬変に進行する症例は今後激減すると考えられ，これは肝癌そのものの減少に確実に結びつくであろうが，症例数としては少ないとはいえ，ウイルス排除後の肝細胞癌発生例が今後集積されるであろう。ということは，今後肝硬変を伴わない，もしくは肝予備能が良好な患者の肝細胞癌を治療する際のオプションとして，他の消化器癌と同様の術後化学療法のレジメンが開発されるべきであろうし，これが遠隔転移を減少させることにつながると考えられる。さらに，遠隔転移が発見されたとしても，背景肝が正常に近い場合，他の消化器癌同様の全身化学療法のプロトコルが存在してしかるべきであろう。本特集の別項でも述べられるはずであるが，2007年のASCO meetingで報告された分子標的薬 sorafenib の効果が期待され，このような薬剤が stage IV b にある患者に対する治療法として確立する可能性もある。同薬剤について，本邦では Phase I の結果が報告されているが，米国での Phase II の結果と同程度の奏効率とすると，やはり多剤併用化学療法の中の一薬剤としての使用を考慮していく必要があるかもしれない。今後肝細胞癌患者の増加が予想されている米国で

は速いスピードで新規薬剤の開発、応用が進んでいる。しかしそれ以上に、われわれのもとには遠隔転移に苦しむ多くの患者がすでにおり、この患者らに対する治療をまずわれわれが確立しなければならない。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第17回原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003），2006
- 2) 石井 浩，古瀬 純，長瀬 通，他：肝細胞がん遠隔転移例の予後（第1082回千葉医学会例会），千葉医学雑誌 80：131，2004
- 3) Itoh Y, Ohkubo K, Iuchi H et al : Chronological changes of causes of death and distant metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 9 : 331-335, 2002
- 4) Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T et al : The significance of surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 192 : 46-51, 2006
- 5) Park JS, Yoon DS, Kim KS et al : What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? *J Surg Oncol* 96 : 32-36, 2007
- 6) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年度版。東京，金原出版，2005，pp100-102
- 7) Friedman MA : Primary hepatocellular cancer-present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 1841-1850, 1983
- 8) van Eeden H, Falkson G, Burger W et al : 5-Fluorouracil and leucovorin in hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 3 : 404-405, 1992
- 9) Stuart K, Tessitore J, Huberman M : 5-Fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 19 : 136-139, 1996
- 10) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S et al : Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16 : 452-459, 2001
- 11) Lai CL, Wu PC, Chan GC et al : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62 : 479-483, 1988
- 12) Okada S, Okazaki N, Nose H et al : A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 50 : 22-26, 1993
- 13) Colleoni M, Nole F, Di Bartolomeo M et al : Mitoxantrone in patients affected by hepatocellular carcinoma with unfavorable prognostic factors. *Oncology* 49 : 139-142, 1992
- 14) Yeo W, Mok TS, Zee B et al : A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97 : 1532-1538, 2005
- 15) Louafi S, Boige V, Ducreux M et al : Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : results of a phase II study. *Cancer* 109 : 1384-1390, 2007
- 16) Kim SJ, Seo HY, Choi JG et al : Phase II study with a combination of epirubicin, cisplatin, UFT, and leucovorin in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 : 436-442, 2006
- 17) Lee J, Park JO, Kim WS et al : Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 54 : 385-390, 2004
- 18) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H et al : A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103 : 756-762, 2005
- 19) Park SH, Lee Y, Han SH et al : Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 6 : 3, 2006
- 20) Han SH, Park SH, Kim JH et al : Thalidomide for treating metastatic hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Korean J Intern Med* 21 : 225-229, 2006
- 21) Ishikawa T, Ichida T, Yokoyama J et al : Complete disappearance of pulmonary metastases in a case of hepatocellular carcinoma treated with docetaxel-based systemic chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 19 : 1423-1426, 2004
- 22) Nakamura M, Nagano H, Wada H et al : A case of hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen, and remnant liver metastasis successfully treated by combination chemotherapy with the novel oral DPD-inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon-alpha. *J Gastroenterol* 41 : 1120-1125, 2006

- 23) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 421-427, 2003
- 24) Yang T, Chang W, Lin Y : A phase II study of gemcitabine and cisplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22 : 336, 2003
- 25) Kim G, Alberts S, Tschetter L : Gemcitabine and docetaxel in patients with measurable unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC), a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II trial. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22 : 380-b, 2004
- 26) Taieb J, Mansoubakht T, Ducreux M : Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma (AHCC) : results of a phase II study. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22 : 334-c, 2004
- 27) Boige V, Taieb J, Hebber M : Final results of a multicenter phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22 : 358-a, 2004
- 28) Hsu C, Chen CN, Chen LT et al : Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 65 : 242-249, 2003
- 29) Chun H, Waheed F, Iqbal A : A combination of capecitabine and thalidomide in patients with unresectable, recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma. *Proc ASCO* 22 : 350, 2003
- 30) Rasila K, Lee F, Rabinowitz I : A phase II trial of thalidomide, -interferon +/- octerode in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstr* 22 : 381, 2004
- 31) Thomas MB, Chadha R, Glover K et al : Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 110 : 1059-1067, 2007
- 32) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al : Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 23 : 6657-6663, 2005
- 33) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 4293-4300, 2006
- 34) Lind PA, Naucler G, Holm A et al : Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol* 46 : 230-233, 2007
- 35) Valle JW, Dangoor A, Beech J et al : Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) : results of a phase II study. *Br J Cancer* 92 : 628-630, 2005
- 36) Li S, Niu Z, Tian H et al : Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with gemcitabine plus oxaliplatin. *Hepatogastroenterology* 54 : 218-223, 2007
- 37) Schwartz JD, Sung M, Schwartz M et al : Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low-dose interferon-alpha2a upon progression. *Oncologist* 10 : 718-727, 2005
- 38) Zhu AX, Fuchs CS, Clark JW et al : A phase II study of epirubicin and thalidomide in unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 10 : 392-398, 2005
- 39) Yin XY, Lu MD, Liang LJ et al : Systemic chemimmunotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11 : 2526-2529, 2005
- 40) Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpaioj S et al : Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 89 : 1865-1869, 2003
- 41) Komorizono Y, Kohara K, Oketani M et al : Systemic combined chemotherapy with low dose of 5-fluorouracil, cisplatin, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Dig Dis Sci* 48 : 877-881, 2003
- 42) Hong RL, Tseng YL : A phase II and pharmacokinetic study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 51 : 433-438, 2003

*

*

*

腫瘍発見の契機ならびに臨床所見

岩 本 淳 一* 溝 上 裕 士* 齊 藤 吉 史*
池 上 正* 松 崎 靖 司*

索引用語：十二指腸乳頭部腫瘍，臨床症状，臨床検査，乳頭部悪性リンパ腫

1 はじめに

十二指腸腫瘍は比較的稀な疾患とされているが，乳頭部は十二指腸の中で腫瘍性病変の最も好発する部位である。乳頭部腫瘍は大きく良性腫瘍と悪性腫瘍に分類される。良性腫瘍としては腺腫，乳頭腫，傍神経節腫などがあるが悪性腫瘍と比べ発生頻度は極めて稀である¹⁾。一方悪性腫瘍としては乳頭部癌や乳頭部カルチノイド，悪性リンパ腫などが挙げられる。胆道癌取り扱い規約²⁾（日本胆道外科研究会）による定義では乳頭部胆管，乳頭部膵管，共通管部，十二指腸乳頭を総称して乳頭部癌と規定したうえで乳頭部に発生した癌腫を乳頭部癌と定義している。乳頭部癌はその解剖学的特徴から胆汁や膵液の排出障害に起因する臨床症状や検査所見を呈することが多い。臨床医の立場としては，そういった臨床症状や検査所見から乳頭部の腫瘍性病変を疑い早期に発見して治療を行う必要があると考える。

本稿においては，臨床症状や臨床検査など

表1（文献3より改変）

黄疸	80%
腹痛	40～60%
悪心，嘔吐	30%
食欲不振，体重減少	30%
下血，貧血	10～30%

の臨床所見を中心に乳頭部腫瘍の特徴について述べ，さらに乳頭部腫瘍の早期発見の可能性について述べてみる。

2 臨床症状

主な臨床所見は，腫瘍による胆汁流出障害による急性胆管炎症状であり，胆道系疾患の三徴である黄疸，疼痛，発熱が臨床症状の基本である。その中のいずれかを初発症状とする症例が多い。乳頭部腫瘍の症状発現頻度を表1に示した。胆道系疾患の三徴の出現頻度としては，黄疸が約80%の症例で認められ，腹痛が約40～60%ともいわれている。発熱の頻度は黄疸，疼痛と比較し低い。また出血に起因する下血や貧血といった臨床症状も

Junichi IWAMOTO et al : Diagnosis and clinical features of the tumor of papilla Vater

*東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 [〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1]

10～30%と少なからず認められる³⁾。以下にそれぞれの臨床症状の特徴についてまとめる。

黄疸：乳頭部腫瘍の症状としては、早期から黄疸が高率に出現することである。実際当院で経験した乳頭部腫瘍の症例も多くが黄疸で来院され、精査施行し閉塞性黄疸と診断されている。乳頭部腫瘍で認める黄疸には間欠性であり消長を伴うが多いという特徴がある。乳頭部癌症例の約25%で黄疸の消長が認められるとの報告もある¹⁾。乳頭部癌では他の閉塞性黄疸をきたす疾患である胆管癌や膵頭部癌と比較し黄疸の消長を示すことが多い⁴⁾。黄疸の消長の原因としては以下のようなことが指摘されている^{4～6)}。可動性腫瘍による間欠的圧迫閉塞によると指摘される。また乳頭部の腫瘍性変化に伴い、しばしば同部位に浮腫性変化を認められ、その状態の変化により黄疸が間欠的となる。特に胆道内圧の高度の上昇による乳頭浮腫の消失が生じそれにより黄疸が間欠化する。その他の原因として逆行性感染による胆管炎の消長により黄疸も間欠的となる。さらに乳頭部の腫瘍の壊死などにより脱落をきたすこともある。壊死性の変化も同様に黄疸の間欠性の原因となり得る。また乳頭部癌では乳頭と十二指腸内腔に瘻孔形成を生じることによるとの指摘もある。この黄疸の消長のため閉塞性黄疸が指摘できず、診断が遅れる症例がしばしば存在する。

一方、全経過を通じて黄疸が全く認められない症例もある。最近、黄疸を認めない乳頭部癌症例の検討が行われているが、無黄疸乳頭部癌は黄疸合併症例と比較し臨床的ステージが早期の症例が有意に多く、無黄疸乳頭部癌を発見することが良好な予後と関連すると報告がされた⁷⁾。

疼痛：腫瘍による胆汁流出障害による急性胆管炎症状として疼痛を認める。また稀ではあるが膵管を閉塞して2次性の膵炎を合併した症例では膵炎様の疼痛が認められることがある。膵炎は急性膵炎や慢性膵炎の合併が指摘されており、腹痛を主訴に精査施行し高アミラーゼ血症を認め膵炎が契機となり乳頭部癌が診断された症例も認める。頻度としては乳頭部癌の約5%に膵炎を合併するとの報告もある^{8,9)}。

発熱：また胆管炎などの合併により発熱や感冒様症状を認めることもある。発熱は下部胆管癌や膵頭部癌に比べ多いともいわれている¹⁾。

肝腫大、胆嚢腫大：他覚的所見として肝腫大や胆嚢腫大(Courvoisiers sign)が認められることがある。

下血：乳頭部腫瘍の病変に潰瘍性変化を伴う場合は、出血をきたしタール便などの下血を認めることがある。下血や貧血を認める頻度は10～40%と報告されている^{3,8)}。

食欲不振・体重減少：進行した症例ではその他の膵頭部領域癌同様に食欲不振や全身倦怠感、体重減少などがみられる場合がある。体重減少は約70%の症例で認められるとの報告もある⁸⁾。

しかし最近では健康診断において体外式超音波検査を施行する機会が増えており、全くの無症状の症例で胆管拡張や膵管拡張を手がかりに診断される症例も増えてきている。

3 臨床検査

1. 一般血液検査

乳頭部腫瘍の病変に潰瘍性変化を伴う場合や壊死性変化をきたす場合には下血などの症状と共に貧血を認めることがある。貧血をきたす頻度は10～40%ともいわれている^{3,8)}。

また胆道感染を合併すると白血球の増加を認める。多くの場合血小板数は正常である。

2. 生化学検査

胆管や主膵管末端の狭窄による胆汁や膵液のうっ滞に起因する、総ビリルビン値上昇や肝機能検査値の異常や、胆道系酵素上昇、膵酵素上昇などが認められる。総ビリルビン値高値を示す黄疸症例でアルカリホスファターゼや γ -GTPなどの胆道系酵素上昇を認める症例がある一方で、総ビリルビン値正常の無黄疸例でアルカリホスファターゼや γ -GTPなどの胆道系酵素のみ上昇する症例も存在する。無黄疸例で胆道系酵素上昇を示す場合は乳頭部腫瘍を念頭に置きながら診断する必要がある。前述したごとく、総ビリルビン値正常の無黄疸症例では早期の病変が認められ治療成績が比較的良好と報告されており⁷⁾、アルカリホスファターゼや γ -GTPなどの胆道系酵素の上昇のみの時点での診断が望まれる。総ビリルビン値、アルカリホスファターゼや γ -GTPなどの胆道系酵素値、トランスアミラーゼ値の異常は乳頭部腫瘍の65～80%で認められる³⁾。

また臨床症状で述べたように2次性の膵炎を合併する症例も報告されており、アミラーゼやリパーゼなど膵酵素の異常高値を契機に乳頭部腫瘍が診断される場合がある^{9,10)}。

その他の生化学検査異常として、総コレステロール値が高値を示すことがある。

3. 便潜血反応

乳頭部腫瘍に潰瘍形成などを合併する場合は出血を伴うことがあるため、貧血や便潜血陽性所見を認めることがある。便潜血反応陽性は比較的高率に認められ診断の糸口となることがある¹⁾。

4. 腫瘍マーカー

腫瘍マーカーの異常を伴う症例もあり、

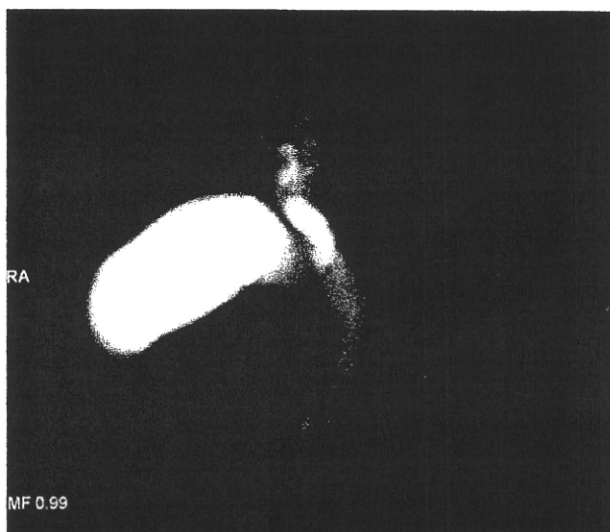


図1 初回MRCP像

CA19-9やCEA、エラスターゼ1の上昇がみられることがある。CA19-9は約40%でCEAは約15%で異常値を示す。

4 最近の話題

乳頭部癌の診断としての最近の報告を追加する。乳頭部癌は膵臓癌と比し、予後良好といわれているが、乳頭部の腫瘍性病変の鑑別診断において乳頭部癌と膵臓癌の鑑別が困難な症例にしばしば経験する。最近、乳頭部癌と膵臓癌の鑑別診断においてSPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine/osteonectin) の検討が有効であるという報告がなされた。SPARC/osteonectinは癌細胞と基質のinteractionに関与する蛋白で発癌や癌の増殖に関与することが指摘されている。Prenzelらは乳頭部癌と膵臓癌の組織を用いて、SPARC/osteonectinのmRNAをreal-time PCRで半定量化し検討したところ、乳頭部癌と比し膵臓癌で有意に多く発現されるという結果を示した。以上より乳頭部癌と膵臓癌の鑑別診断にSPARC/osteonectinの検討が有用であると指摘している。

また乳頭部癌以外の乳頭部腫瘍の最近の報

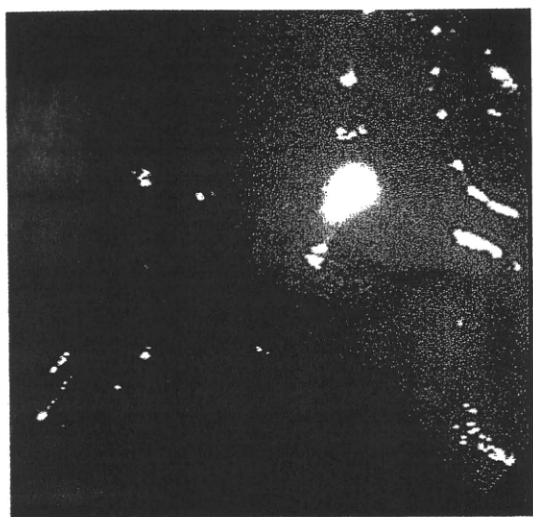


図2 乳頭部内視鏡像

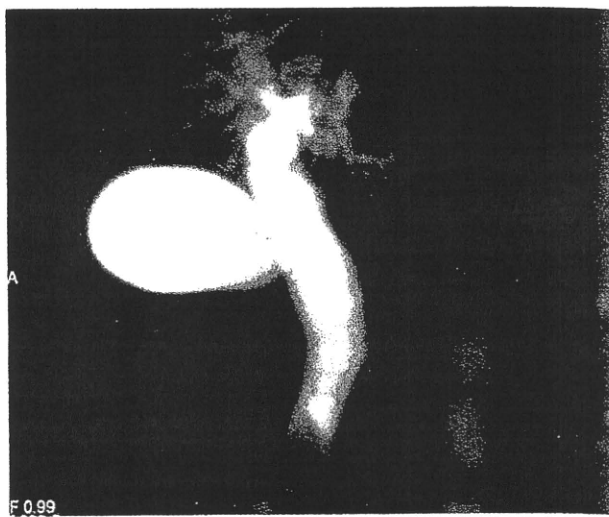


図3 再入院時 MRCP像

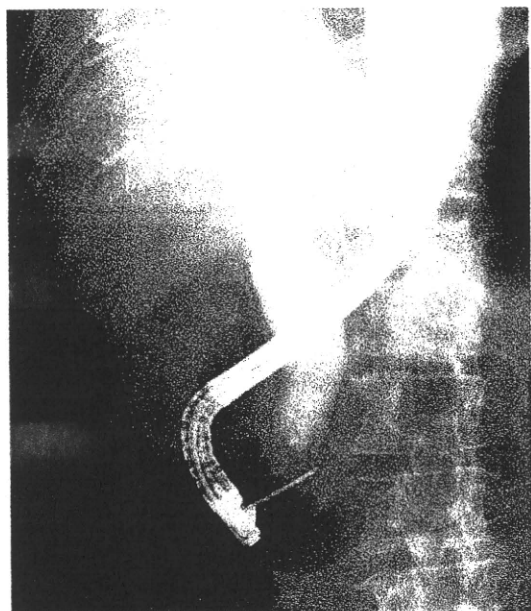


図4 再入院時 ERCP像



図5 再入院時 乳頭部内視鏡像

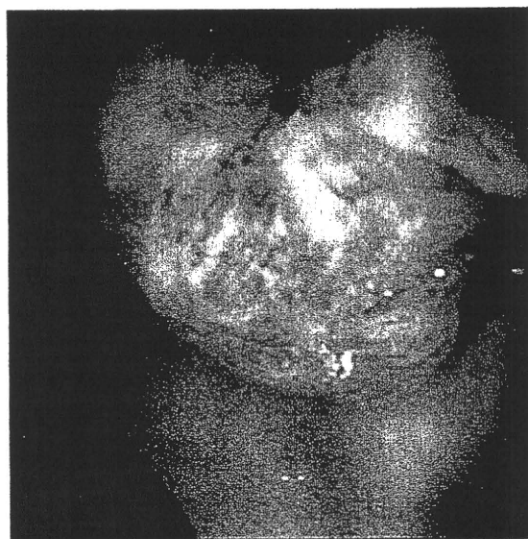


図6 再入院時 乳頭部内視鏡像

告として、悪性リンパ腫に関する症例報告が散見されるので紹介する。Vater乳頭原発悪性リンパ腫や十二指腸に広範囲に存在する悪性リンパ腫のVater乳頭部浸潤によって、胆道や胆嚢内にairが確認されpneumobiliaと診断されたという症例が最近2例報告されている^{12,13)}。両者ともLarge B-cell lymphomaと診断されており、pneumobiliaをきたす乳頭部腫瘍の鑑別で悪性リンパ腫を念頭におく必要性が示唆される報告である。

5 症 例

以上、臨床症状・臨床検査について述べてきたが、われわれの実際に経験した症例を呈示する。

症例は69歳、女性。主訴は上腹部痛。2005年2月上腹部痛のため近医受診しAST 375 U/l, ALT 541 U/l, γ -GTP 887 U/l, ALP 665 U/l, 総ビリルビン0.4 mg/dlと黄疸は認めず、肝機能異常と胆道系酵素の上昇を認めた。またCA19-9は41 U/mlと若干の高値を示した。MRCP (図1)を施行したところ、総胆管内に明らかな結石は指摘されなかったが、腹部超音波で胆嚢内に小さな胆嚢内結石が認められた。小さな総胆管結石による肝機能異常、胆道系酵素上昇と考え、抗生剤投与禁食による保存的加療でAST 17 U/l, ALT 19 U/l, γ -GTP 222 U/lまで改善した。さらにERCPを施行したが明らかな総胆管結石は指摘できず、結石の自然排石を強く疑った。ERCP時の内視鏡でVater乳頭部の隆起がやや目立つ所見が認められ組織学的検索を施行するもに病理学的には明らかな腫瘍性病変は指摘できなかった(図2)。以上より退院とし外来経過観察とした。

外来での血液検査では軽度の肝機能異常と胆道系酵素上昇は続くものの強い増悪は認めず経過した。2005年8月AST 127 U/l, ALT 111 U/l, γ -GTP 1,062 U/l, ALP 1,755 U/l, 総ビリルビン1.8 mg/dlと肝胆道系酵素の著しい上昇を認め、再入院となった。MRCP (図3)を施行したところ、下部胆管に狭窄が疑われ、ERCP (図4)を施行しVater乳頭部に腫瘍性病変(図5、図6)と下部胆管の狭窄が認められた。Vater乳頭部の組織学的検査で高分化型腺癌と診断された。以上よりVater乳頭部癌と診断し当院外科にて膵頭

十二指腸切除術を施行した。

6 おわりに

以上、乳頭部腫瘍の特に乳頭部癌における臨床症状、臨床検査を簡単に述べたが、基本的に胆管癌や膵頭部癌などの胆道系の腫瘍性病変と類似する臨床所見を呈する。その中で黄疸の消長など、乳頭部腫瘍に特徴的な所見も存在するので胆道系腫瘍の鑑別診断として常に念頭に置きながら診察を行う必要がある。

文 献

- 1) 吉田 正, 中山和道: 十二指腸乳頭部疾患. 丹羽寛文, 中澤三郎, 辻 孝夫, 他(編): ベットサイド消化器病学, 南江堂, 1996, pp828-835
- 2) 日本胆道外科研究会(編): 外科・病理胆道癌 取扱い規約, 5版, 金原出版, 東京, 2003
- 3) Jeppsson B, Bengmark S: Tumor of the papilla and ampulla: bockus gastroenterology 5th edition, 2788-2791, 1995
- 4) 嶋田 紘: 乳頭部癌. 石井裕正, 朝倉 均, 他(編) 臨床消化器病学, 朝倉書店, 2005, pp552-556
- 5) 田尻久雄: 十二指腸乳頭部癌 臨床消化内科 4: 469-477, 1997
- 6) 山雄健次, 清水泰博: 専門医のための消化器病学, 医学書院, 2005, pp518-525
- 7) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N et al: Clinicopathologic Features of Ampullary Carcinoma Without Jaundice. J Clin Gastroenterol 40: 162-166, 2006
- 8) Hayes DH, Bolton JS, Willis GW et al: Carcinoma of ampulla of Vater. Ann Surg 206: 572-577, 1987
- 9) Batsis JA, Baron TH, Arora AS: Acute pancreatitis secondary to adenomatous transformation of the ampulla of vater in a patient with familial adenomatous polyposis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 17: 45-48, 2007
- 10) Shiota K, Jimi A, Yamaguchi R et al: Carcinoid tumor of theVater papilla presenting with chronic pancreatitis - A case report -. Kurume Medical Journal 52: 105-109, 2005
- 11) Prenzel KL, Warnecke-Eberz U, Xi H et al: Sig-

nificant overexpression of SPARC/osteonectin mRNA in pancreatic cancer compared to cancer of the papilla of Vater. Oncol Rep 15 : 1397-1401, 2006

- 12) Jabr FI : Large B-cell lymphoma of the duodenal papilla presenting as pneumobilia. Gastrointest

Endosc 64 : 669-670, 2006

- 13) Nagaraj N, Frank C, Gagliardi M et al : Small-intestinal B-cell lymphoma manifesting as pneumobilia secondary to involvement of the major duodenal papilla. Gastrointest Endosc 63 : 326-327, 2006

*

*

*

主 題

NSAID 起因性上部消化管病変の
臨床像と画像所見

岩 本 淳 一¹⁾ 溝 上 裕 士 下河辺 宏 一
伊 藤 真 典 竹 原 央 平 山 剛
池 上 正 斉 藤 吉 史 松 崎 靖 司

要旨 非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAID) は薬物性潰瘍の中では最も頻度が高いことが、20 年以上前から指摘されている。また高齢化社会の到来で、虚血性心疾患、脳血管障害が増加しており、二次予防として低用量 aspirin (low-dose aspirin ; L-Asp) の処方が増加している。L-Asp 起因性上部消化管病変も指摘されている。当院での消化性潰瘍を A 群 (L-Asp 投与)、N 群 (非 aspirin NSAID 投与)、C 群 (L-Asp, NSAID 非投与) に分類した検討では、潰瘍症例全体の 25 % で広義の NSAID (L-Asp および非 aspirin NSAID) を投与されていて、7 % で L-Asp を投与されていた。出血症状 (吐血、下血、貧血) の割合は A 群、N 群では C 群と比し有意に高率であった。潰瘍発生部位は幽門前庭部潰瘍の比率は A 群 N 群両群間で有意差は認められず、A 群では胃体部の発症も 31 % に認められた。A 群は N 群と比較し 10 mm 以下の小型の潰瘍が多かった。また潰瘍の数は多発性、単発性の割合で検討したが 3 群間で有意差は認めなかった。広義の NSAID (N 群 + A 群) では C 群と比較し HP 感染率は低率であったが A 群単独では C 群とで HP 感染率に有意差は認められなかった。

Key words : NSAID *Helicobacter pylori* 上部消化管病変

はじめに

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAID) は薬物性潰瘍の中では最も頻度が高いことが、20 年以上の前から指摘されている¹⁾。1986 年、溝上ら²⁾は NSAID 服用中の関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) 患者 85 症例を検討し、胃潰瘍は 35 %、十二指腸潰瘍は 8 % で認められたと報告した。また 1991 年、日本リウマチ財団の大規模調査³⁾が行われ、NSAID を 3 か月以上服用している長期投与中の RA 患者では 15.5 % に活動性の胃潰瘍を認め、1.9 % に十二指腸潰瘍を認めたと報告した。1979 年 *Helicobacter pylori* (以下 HP) の発見以降、HP と NSAID は消化性潰瘍の二大原因とし

て認知されるに至った。

高齢化社会の到来で、虚血性心疾患、脳血管障害が増加しており、2 次予防として低用量 aspirin (以下 L-Asp) の処方が増加している。本稿では、L-Asp を含めた広義の NSAID 起因性上部消化管病変の臨床像と画像所見について解説する。

臨床像(当院の症例での検討)

1. 対象

2002 年 1 月から 2004 年 7 月までに当院で施行した上部消化管内視鏡検査 5,047 例のうち、潰瘍癒着、重篤な合併症を有する例を除外した 382 例を対象とした。潰瘍の成因別に A 群 (L-Asp 投与)、N 群 (非 aspirin NSAID 投与)、C 群 (L-Asp, NSAID 非投与) に分類しその臨床像について検討した。

1) 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科
(☎ 300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3 丁目 20-1)