

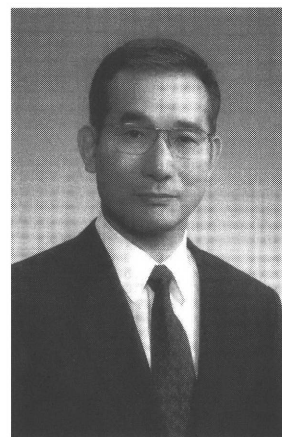
TOPIC 04

日本医科大学 大学院医学研究科
臓器病態制御外科（第一外科）

田尻 孝 加藤 俊二

最近の話題

— 消化器外科領域における
集学的医療の実際 —
— IVRから個別化治療まで —



Billroth手術に代表されるように、消化器領域における外科的治療には、依然として歴史を感じさせる術式も残っている中で、最近、集学的医療という名称に代表される治療技術の進歩が、この領域でも取り入れられるようになってきた。今回、放射線科が主体となり発展してきたInterventional Radiology (IVR) を、消化器外科臨床における集学的医療の一翼として紹介するとともに、基礎研究の臨床応用 (from the Bench to Clinic) として、抗癌剤化学療法 of 感受性の個人差に代表される個別化治療への教室における試みなどを紹介する。

Interventional Radiology (IVR) は診断技術を治療面にも応用した低侵襲の治療手段であり、その技術の進歩は当然放射線科のドクターの努

力に拠るものが大きい。一方、その対象疾患としては消化器疾患が多く、その発展には消化器外科医の役割も決して少なくない。現在では、血管系治療ならびに非血管系治療の両者が臨床の現場では欠かすことのできない治療技術となっており、その技術進歩の一翼を担ってきた当教室の歴史を紹介するとともに、現況から将来への展望についてまず述べてみたい。

著者らは、1980年より主に門脈圧亢進症患者を対象として、その血行動態を知る目的で、放射線科とともに積極的に血管造影を施行してきた。当時はまだIVRという言葉が外科医には耳慣れない時代であったが、その後の豊富な経験を詳細に検討した結果、門脈系をはじめとする血行動態に応じた治療法を選択併施することが食道胃静脈瘤治療には合理的であると報告して

きた。食道・胃静脈瘤患者が入院すると、放射線科とのコラボレーションのもと積極的に経皮経肝門脈造影、あるいは経肝的アプローチが危険な場合は血管撮影室の透視台の上で、硬膜外麻酔下で開腹、経回結腸静脈的門脈造影を行い、門脈系の詳細な血行動態の把握に努めてきた。この開腹手技そのものは、虫垂炎手術の基本を理解していれば消化器外科医にとっては簡単に行える手技であったが、放射線科ドクターには決して容易ではなく、両者の密接な関係は、IVRの発展に大いに役立ったといえる。そして得られた血行動態に応じて、選択的静脈瘤塞栓術をはじめとする、左胃動脈塞栓術、部分脾動脈塞栓術など種々の血管塞栓術、さらには内視鏡的静脈瘤硬化療法や結紮法を併施することで、直達手術に限りなく近づきえたことによる治療成績の向上が得られた。まさしく消化器外科医としてもIVRの一線にいたと考えられた。そして、それらの成績をもとに門脈圧亢進症の病態解明が徐々に進んできたのは周知のごとくである。

忘れてはならないのは、これらの治療法を確立するために、種々の血行動態の把握という研究成績が重要な役割を果たしていた点であり、これらの成績をまとめ、食道静脈瘤治療の体系を築き、種々の方法を併用した集学的治療が重要であることを昨年、教室で報告した¹⁾。

新しいIVRの一環として次に紹介しなければならないのは、術後合併症治療に対するIVRの応用である。その一端を紹介する。

手術後出血の際には、時に血管撮影が必須となるが、診断のためのみならずIVR技術が力を発揮する場合が多々ある。たとえば、腓尾部合併切除をとともう胃癌術後または腓頭十二指腸切除後の腓液瘻から周囲動脈破綻による腹腔内出血に遭遇した時には、緊急で動脈造影ならびに動脈塞栓術を放射線科協力のもと施行し、最終的には開腹止血により一命をとりとめた症例もあり、このような経験からIVRの重要性を再

確認させられている。また術後出血のみならず、胃切除術後2日目の患者さんにみられた急性肺血栓・塞栓症に対して、迅速に肺動脈造影による確定診断につづいて血栓溶解療法・血栓破砕吸引療法により劇的に病態が改善した例も経験し²⁾、ベッドサイドにおける患者さん管理の重要性とともに、その病態に気づくこと、把握すること、そして除外診断の段階からの放射線科とのコラボレーションによる迅速なIVR治療による対応が患者さんの救命につながったものと確信している。

合併症の治療だけではなく、IVRを術前に用いることも普及している。脾摘前の脾動脈塞栓術、肝切前の選択的門脈塞栓術などは日常の臨床で、汎用されていることは周知の通りである。

現在、医師国家試験出題基準によれば、IVRが包括する範囲は極めて広い。非血管系治療においては、ドレナージ、嚢胞穿刺、除石術、拡張術、胃瘻造設、神経ブロック、経皮エタノール注入、経皮的生検などが含まれている。胃瘻造設については今や経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)がすっかり定着しているが、胃全摘後の腹膜再発などのPEG困難例に遭遇することもある。その際には、経食道的胃瘻造設術(PTEG)が適応となる。本年2月、著者は第2回日本PTEG研究会のお世話をさせていただき、多くの反響を得た。患者さんのQOLを損ねない医療技術が要求されている今日、QOLを維持する方法としてPTEGは優れた方法と実感しているが、これもIVRの進歩の一環であり、消化器外科医としても知っていなければならない手技の一つになるであろう。

次のテーマとして抗癌剤化学療法の感受性の個人差に代表される個別化治療への教室における試みを紹介する。

胃癌をはじめ消化器癌では、いまだ抗腫瘍薬剤(抗癌剤)の奏効率が低いのが現状である。抗癌剤の作用機序には、腫瘍自体の性質による

薬理効果とともに、薬剤感受性の個体差も重要であることがわかり、種々の抗癌剤の感受性テストが有効抗癌剤の選定のために試行されている。抗癌剤の薬理効果は、腫瘍組織内における有効薬物の産生能と分解能および腫瘍内のDNA合成能に影響される。例えば広く用いられているフッ化ピリミジン系抗癌剤では thymidine phosphorylase (TP)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) と thymidylate synthase (TS) の3つの酵素が腫瘍側の因子として重要である。即ち、酵素の腫瘍組織内活性の強弱が抗腫瘍効果に影響をおよぼすと考えられ、酵素活性の測定は抗癌剤感受性テストとして用いられている。一方、種々の抗癌剤の分解酵素は腫瘍組織内のみならず肝などの主要臓器に多量に存在し、解毒能の個体差として個体間で異なると考えられる。宿主側の因子として、解毒能の個体差は抗癌剤の副作用発現に影響するのみならず、抗癌剤の有効性を規定する重要な因子の一つでもある。

TOPIC
04

教室ではこれら5FU系抗癌剤の効果の投与前予測を試みているが、その一端を紹介する。

さきに述べたように、5FU系抗癌剤分解酵素DPDの腫瘍内濃度が、解毒酵素としてその量の少ないものが抗腫瘍効果は一般的に高いといわれている。一方、CDDPなどの白金製剤の解毒に参与するグルタチオン還元酵素 glutathione-S transferase (GST)、さらに薬物代謝酵素チトク

ローム p450 (CYP) などには遺伝的個体差があり、この個体差も宿主因子として抗癌剤の感受性に関与していると考えられている。一例として、5FU系抗癌剤 (5FUもしくはUFT) + CDDPによるネオアジュバント療法を施行した進行胃癌、食道癌症例の組織学的抗腫瘍効果が、Futrafalから5FUへの変換酵素CYP2A6やCYP2E1の遺伝的個体差で影響を受ける可能性を報告してきた。これはCYP2E1遺伝子多型性をもたらす遺伝子発現の差やそれをもたらす酵素活性の強弱が5FU系+CDDP抗癌剤の抗腫瘍効果に影響をおよぼしていると考えられ³⁾、術前投与選択の一助に臨床応用できる可能性がある。

一方、DPDやTS自体を測定することは5FU系抗癌剤投与効果の判定には有用である。教室では生検組織中のこれら酵素のmRNA発現レベルを測定することで、酵素活性自体を推測できることを報告してきた⁴⁾。そしてその臨床研究の過程で、これら酵素のmRNA発現レベル自体が5FU系抗癌剤投与によって変動すること、とくにTSの変動の有無が抗癌剤投与効果に関連することを見出して報告している⁵⁾。これなどは、新しい抗癌剤感受性試験として今後臨床応用できる可能性があり、現在、その詳細を研究している。

消化器外科領域における集学的医療の実際と題し、その歴史から現在、さらに今後の展望に関して述べてきたが、癌病態治療研究会の会員の諸兄に少しでも、参考になれば幸甚である。

[文献]

2002

1) Tajiri T, Onda M, Taniai N et al : A Comparison of Combination Endoscopic Therapy and Interventional Radiology with Esophageal Transection for the Treatment of Esophageal Varices. *Hepatogastroenterology* 49 : 1552-1554, 2002

2) 木山輝郎, 吉岡正人, 吉行俊郎他 : 胃切除術後2日目に発症した急性肺動脈血栓塞栓症. *J Nippon Med Sch* 69 : 504-507,

3) 加藤俊二, 恩田昌彦, 松倉則夫他 : 上部消化器癌のネオアジュバント療法 (5-FU+CDDP, UFT+CDDP) の効果と薬物代謝酵素チトクロームp450 2E1 酵素の遺伝子多型性との関連 : 日本外科学連合会誌 27 : 219-222, 2002

4) Tanaka-Nozaki M, Onda M, Tanaka N, Kato S, Variations in 5-fluorouracil concentrations of colorectal tissues as compared with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme activities and DPD messenger RNA levels. *Clin Cancer Res* : Sep ; 7 (9) : 2783-7, 2001

5) Motoko Tanaka-Nozaki, Takashi Tajiri, Shunji Kato et al : Intra-tumoral Induction of Thymidylate Synthase (TS) mRNA by 5-FU in Colorectal Cancer Patients Association with Survival. *Oncology Reports*, in press