症例

癌性腹膜炎による腸閉塞にオクトレオチドが奏効した1例

大阪船員保険病院外科

石田 秀之 主 島 洋一郎 渡 辺 康 則
中 口 和 則 甲 利 幸

A Case Report of Malignant Intestinal Obstruction Effectively Treated with Octreotide

Hideyuki ISHIDA, Yoichiro NUSHIJIMA, Yasunori WATANABE,
Kazunori NAKAGUCHI and Toshiyuki KABUTO

Department of Surgery, Osaka Seamen's Insurance Hospital

オクトレオチドは持続性のソマトスタチンアナログ製剤である。症例は74歳、男性。原発部位不明の癌性腹膜炎で保存的に加療していた。嘔気・嘔吐・全身倦怠のため入院となった。腹部CT検査、上部内視鏡検査で腸閉塞と診断した。胃管チューブを留置して、絶飲・絶食とした。糖尿病のため輸液内にインシュリンを混注した。本人の希望で胃管チューブを抜去したところ、嘔気が持続し、1日に数回嘔吐するため、オクトレオチド300 μ g/dayの持続皮下注を始めた。嘔気は消失し、嘔吐は激減した。胃管チューブを留置することなく、後日飲水が可能となった。一方、オクトレオチド投与後意識障害、尿失禁あり。血糖値は38であった。オクトレオチドは末期癌患者の消化管症状に有効であるが、インシュリン使用中の患者では低血糖を生じることがあるので十分な注意が必要である。

索引用語: オクトレオチド (octreotide acetate), 悪性疾患による消化管閉塞 (malignant intestinal obstruction), 低血糖 (hypoglycemia)

はじめに

オクトレオチドは持続性のソマトスタチンアナログ製剤である。本邦では2004年10月に「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」という効能追加が認められた。今回、私たちは原発部位不明の癌性腹膜炎による腸閉塞症状に対してオクトレオチドを用いたところ、著明な症状の改善とともに、低血糖をきたした症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 74歳、男性。

主 訴: 嘔気、嘔吐、全身倦怠感。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 71歳時より心房細動、糖尿病で加療中。初回入院時、インシュリンを朝26単位、夕14単位皮下注。

現病歴: 平成16年7月胆石胆囊炎との診断で開腹した。少量の腹水と腹膜に小結節あり。迅速病理診断でadenocarcinomaとわかり、肝大部合併切除を伴う胆嚢摘出術を施行した。術中の検索では胆嚢以外に所見を認めず。病理組織検査で胆嚢はxanthogranulomatous cholecystitis、腹膜の小結節は中分化～低分化adenocarcinomaであった。内視鏡および画像検査で、胃・大腸・肺などに病巣を認めず。原発部位不明の癌性腹膜炎と診

Fig. 1 Change of the serum level of blood sugar. After administration of Octreotide (①), the patient suffered from hypoglycemia and we stopped to prescribe insulin (②). Then, the serum level of blood sugar recovered and we re-prescribed insulin with one-third of dose to the patient (③).

断し、UFTを300mg分3毎食後で投与した。UFTは下痢および不定愁訴のために中断し、保存的に加療していた。

今回、嘔気・嘔吐・全身倦怠感が増強し、平成17年2月入院となった。

入院時現症：身長162cm、体重42kg、血圧103/63mmHg、脈拍66/分・不整、体温36.0℃。呼吸音は清、心雑音は聴取せず。

入院時血液検査所見：一般血液生化学検査はWBC：7000/mm³、Hb：16.7g/dl、Ht：48.3%、Plt：16.7×10⁴/mm³で脱水状態と考えられた。CRP：3.06mg/dl、LDH：268IU/l、総ビリルビン：1.4mg/dl、尿素窒素：46.3mg/dlと軽度上昇していた。腫瘍マーカーはCEA：4.7ng/mlと正常範囲で、CA19-9：803U/mlと高値であった。

腹部CT検査所見：腹水あり。胃から十二指腸にかけて拡張している。肝内胆管に軽度拡張あり。

上部内視鏡検査所見：胃内に緑色胆汁が貯留している。十二指腸乳頭部が腫瘍様に腫大している。乳頭部より末梢側に食物残渣を多量認める。

以上より癌性腹膜炎による十二指腸末梢から空腸起始部での腸閉塞と診断した。

経過：胃管チューブを留置して、絶飲・絶食とした。アミノトリパ1号中にノボリンRを12単位混注して、1日2本投与した。血糖は62～202(中

央値112)であった。本人の希望で胃管チューブを抜去したところ、嘔気が持続し、1日に数回嘔吐するため、第9病日の昼からオクトレオチド(サンドスタチン®) 300μg/dayの持続皮下注を始めた。嘔気は消失し、嘔吐は激減した。胃管チューブを留置することなく、後日飲水が可能となった。一方、第10病日の早朝、意識障害、尿失禁あり。血糖は38と低下しており、ブドウ糖を静注した。輸液内のインシュリンを中止したところ、血糖は上昇した。第13病日よりアミノトリパ1号中にノボリンRを4単位混注した。その後血糖は76～212(中央値143)となった(Fig. 1)。本人の希望で第23病日より牛乳、第37病日より流動食を開始したが、摂取量は少量かつ不定であった。経口摂取により嘔気が増悪するため、補液とサンドスタチン®を継続した。第51病日に他病死した。

考 察

オクトレオチド(サンドスタチン®)は持続性のソマトスタチンアナログ製剤である。作用部位は下垂体、膵臓、消化管、甲状腺、副腎、腎臓と多岐にわたる。基本的な薬理作用をTable 1に示す¹⁾。近年欧米より消化管閉塞に対するオクトレオチドの有効性が報告され²⁾³⁾、本邦でも難治性の下痢や消化管閉塞による嘔気・嘔吐を緩和する作用があることが確認された^{4)~6)}。その結果、サンドスタチン®に2004年10月、「進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善」に効能追加が認められた。

オクトレオチドの半減期は100分で、効果の発現は早く、蓄積の少ない薬物である。投与方法は上記適応の場合、持続皮下注入による単独投与が示されている。文献的には持続静注や12時間おきの皮下注でも同等の効果があり、モルヒネ、ブプレノルフィン、ハロペリドール、メトクロプラミドなどと混注してもその効果は変わらないと報告されている⁷⁾⁸⁾。

消化管閉塞では腸内容が増大して腸管が拡張し、腸管の表面積が増大する結果、水や電解質をより多く分泌して、さらに腸管の拡張を増大させるという“悪性サイクル”を形成することが指摘されている⁴⁾。オクトレオチドは腸上皮細胞レベ

Table 1 Principal actions of octreotide

Organ	Function	Target	Action
Pituitary		Growth hormone (GH)	inhibition of basal and stimulated secretion
		Thyroid stimulating hormone (TSH)	inhibition of basal and stimulated secretion
Pancreas	Endocrine	Insulin	inhibition of basal and stimulated secretion
		Glucagon	inhibition of basal and stimulated secretion
		Pancreatic polypeptide	inhibition of secretion
	Exocrine	Bicarbonates and Enzyme	inhibition of secretion
Gastro-intestinal tract	Endocrine	Gastrin, Cholecystokinin, Vasoactive intestinal peptide, Gastric inhibitory polypeptide, Motilin, Enteroglucagon and Neurotensin	inhibition of secretion
	Exocrine	Gastric acid, Pepsin, Intrinsic factor, Colonic fluid and Bile	inhibition of secretion
	Motor activity	Gastric emptying, Gallbladder contraction and Small intestinal segmentation	inhibition
	Absorption	Ca ²⁺ , Glucose, Galactose, Glycerol, Fructose, Xylose, Lactose, Amino acids, Triglycerides and Water	decreases rate of absorption
	Blood flow to gut	Mesenteric blood flow	decreases
		Vascular resistance	increases
	Trophic function	Mucosal cell proliferation	decreases
Thyroid		Thyroxine (T4), Tri-iodothyronine (T3)	inhibition of release
		Calcitonin	inhibition of secretion
Adrenal		Angiotensin II-stimulated aldosterone and Acetylcholine-stimulated medullary Catecholamine	inhibition of secretion
Kidneys		Renin	inhibition of release
		Antidiuretic hormone-mediated water absorption	inhibition

ルに作用し、水や電解質の分泌を抑制し、それらの吸収を促進するので、この悪性サイクルを断ち切ることができると考えられている。オクトレオチドはすでに胃管を挿入している末期癌の消化管閉塞に対して、胃管抜去を可能にし、抜去後も悪心・嘔吐に対しても有用な薬剤であることが報告されている⁶⁾。本症例でもオクトレオチド投与後、悪心は消失し、嘔吐が激減して、後日飲水が可能となった。従来、末期癌患者の消化管閉塞に対する原因治療は手術や抗癌剤で、症状をコントロールする治療は胃管チューブやイレウスチューブによる減圧であり、いずれも苦痛を伴う選択肢であった。オクトレオチドは消化管閉塞に対する原因治療となり、同時に症状をコントロールできるので、今後末期癌患者の消化管閉塞に対する有用な選択肢になると考える。

オクトレオチドを消化管閉塞に用いた場合の副作用について、口渇、注射部位の疼痛、皮膚反応が報告されている。投与中止によるリバウンドは報告されていない⁵⁾。オクトレオチドが血糖値に及ぼす影響は複雑である。オクトレオチドは成長ホルモンとグルカゴンの分泌を抑制するととも

に、膵外分泌と消化管運動を抑制して糖質吸収の遅延を生じることで血糖値を下げる反面、インシュリンの分泌を抑制して血糖値を上げるので、総合的な結果として血糖値が上がるのか、下がるのか、変わらないのかは個々の症例で一定していない。サンドスタチン®の総合製品情報でもインシュリンは併用注意となっており、血糖降下作用の増強による低血糖症状、または減弱による高血糖症状があらわれることがあると記載されている。文献的にも同様の記述が多くみられたが、橋本ら⁹⁾はオクトレオチドをインシュリン使用中の糖尿病患者に併用すると、成長ホルモンの分泌低下に伴い、インシュリンの血糖降下作用が強くあられ、低血糖を生じることがあると報告していた。著者らはインシュリン使用中の患者では低血糖になることの方が深刻であるので、今後オクトレオチドとの併用に際してはインシュリンを中止する、あるいは十分に減量してfollow-upした方が賢明であると考ええる。

結 語

今回私たちは癌性腹膜炎による腸閉塞に対して

オクトレオチドを用い、著明な症状の改善とともに、低血糖をきたした症例を経験した。オクトレオチドは末期癌患者の消化管症状に有効であるが、インシュリン使用中の患者では低血糖を生じることがあるので十分な注意が必要である。

参考文献

- 1) Chanson P, Timsit J, Harris AG : Clinical Pharmacokinetics of Octreotide. Therapeutic Applications in Patients with Pituitary Tumors. Clin Pharmacokinet 25 : 375-391, 1993
- 2) Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, et al : Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. Palliat Med 7 : 295-299, 1993
- 3) Khoo D, Hall E, Motson R, et al : Palliation of Malignant Intestinal Obstruction Using Octreotide. Eur J Cancer 30A : 28-30, 1994
- 4) 前野 宏, 池永昌之, 恒藤 暁他 : 末期癌患者の消化管閉塞に対するオクトヌクレオチドの効果. 死の臨19 : 49-52, 1996
- 5) 古宇田裕子, 荒井和子, 飯塚友道 : 末期がん患者の消化管閉塞におけるオクトヌクレオチドの使用方法の検討. ターミナルケア 9 : 217-222, 1999
- 6) 志真泰夫, 山口研成, 宮田佳典他 : 末期癌患者における消化管閉塞に伴う消化器症状に対する Octreotide Acetate の臨床経験. 癌と化療31 : 1377-1382, 2004
- 7) Marie TF : The physiology of somatostatin and its synthetic analogue, octreotide. Eur J Palliative Care 1 : 20-22, 1993
- 8) Mercadante S : The Role of Octreotide in Palliative Care. J Pain Sympt Manage 9 : 406-411, 1994
- 9) 橋本浩三 : 成長ホルモン分泌抑制薬 (サンドスタチン). Medicina 39 : 344-345, 2002