<症例報告>

乳び腹水に対してオクトレオチド投与が有効であった子宮頸癌、 肝細胞癌合併 C 型肝硬変の 1 例

齊藤 博美¹⁾ 城下 智^{1)*} 吉澤 要¹⁾²⁾ 藤森 芳史³⁾
丸山 康弘¹⁾ 伊藤 哲也¹⁾ 児玉 亮¹⁾ 横沢 秀一¹⁾
小松 通治¹⁾ 梅村 武司¹⁾ 田中 榮司¹⁾

要旨：症例は 77 歳，女性．60 歳時に C 型慢性肝炎と診断された．69 歳時に子宮頸癌を合併し，放射線療法にて加療された．70 歳時より肝細胞癌を合併し，ラジオ波焼灼，エタノール注入，肝動脈化学塞栓療法にて計 9 回加療されたが完治せず，74 歳時に子宮頸癌肺転移を認めたため，支持緩和療法中であつた．腹部膨満感が増悪し当科へ入院した．腹水は乳び様であり，腹水中の TG が 506 mg/dl であつたことから乳び腹水と診断した．脂肪制限食に加え，オクトレオチドの持続皮下注療法を開始した．腹部膨満感は徐々に軽減し，腹水検査では黄色透明の腹水が採取されるまで回復した．計 2 回のオクトレオチド治療を行い，腹部膨満感はほぼ消失したので第 44 病日に転院した．乳び腹水は，低栄養の進行など全身状態が増悪する可能性があるため適切な治療が必要である．本症例ではオクトレオチドによる保存的治療が有効であつた．

索引用語： 乳び腹水 オクトレオチド 子宮頸癌 肝細胞癌 C 型肝硬変

I はじめに

乳び腹水は，1694 年に Morton により結核性乳び腹水として初めて報告され，約 1 万人に 1 人程度の発症率と報告されているまれな病態である¹⁾²⁾．悪性腫瘍のリンパ節浸潤・寄生虫・結核によるリンパ流の障害や，巨大リンパ管腫からの滲出等の先天的な要因，外傷・手術・放射線治療などによるリンパ管の破壊，右心不全や肝硬変による大静脈圧・肝静脈圧の上昇などが原因で，腹腔内に消化管由来のリンパ液が漏れ出すことにより生じると考えられている^{1)~8)}．特に，成人の乳び腹水は悪性腫瘍が基礎疾患として報告されている³⁾．乳び腹水は乳白色を呈し，腹水中の中性脂肪 (TG) 濃度が 110 mg/dL 以上であることで診断される^{9)~11)}．乳び腹水は，遷延すると腹腔内に蛋白・リンパ球が漏出し，低栄養および免疫力低下を引き起こし，全身状態が増

悪することがあるので注意が必要である⁹⁾¹⁰⁾．

今回我々は，子宮頸癌に対する放射線治療の既往を有し，肝細胞癌を合併した C 型肝硬変症例に出現した乳び腹水に対してオクトレオチドによる保存的治療が有効であつた 1 例を経験したので報告する．

II 症 例

症例：77 歳，女性．

主訴：腹部膨満感，食思不振，下腿浮腫．

既往歴：40 歳時より高血圧症に対し内服加療中であつた．また，70 歳時より甲状腺機能低下症に対し内服加療中であつた．

生活歴：喫煙なし．飲酒は 44 歳から 74 歳まで，ビール 350 ml/日程度であつた．

現病歴：28 歳出産時に輸血歴あり．41 歳頃より肝機能障害にて当科へ通院を開始し，60 歳時に C 型慢性肝炎と診断された．69 歳時に子宮頸癌 (扁平上皮癌，TNM 分類 Stage IIB，T2b，N0，M0¹²⁾) を発症し，放射線療法が施行された．70 歳時，肝 S8 に肝細胞癌を指摘され，肝動脈化学塞栓術が施行された．72 歳時，子宮頸癌の左肺転移を合併し，この病変に対してビデオ補助胸腔

1) 信州大学医学部内科学第 2 講座

2) 国立病院機構上田医療センター消化器内科

3) 藤森病院内科

*Corresponding author: joshita@shinshu-u.ac.jp

<受付日 2013 年 1 月 6 日><採択日 2013 年 3 月 6 日>

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,530 / μ L	BUN	20 mg/dL
RBC	451×10^4 / μ L	Cre	0.62 mg/dL
Hb	8.6 g/dL	CRP	0.05 mg/dL
Hct	29.2 %	TC	116 mg/dL
Ret	2.4 %	HDL	29 mg/dL
Plt	16.8×10^4 / μ L	LDL	68 mg/dL
PT%	91.7 %	TG	93 mg/dL
APTT	32.7 Sec	TSH	3,050 μ IU/mL
TP	5.8 g/dL	free T3	3.03 ng/dL
Alb	3.0 g/dL	free T4	1.70 pg/mL
AST	34 IU/L	AFP	149.9 ng/mL
ALT	19 IU/L	PIVKA-II	1,788 mAU/mL
T-bil	0.53 mg/dL	CA125	461 U/mL
γ -GTP	23 IU/L	SCC	5.5 ng/mL
ALP	276 IU/L	HBsAg	negative
LDH	169 IU/L	HCVAb	positive
		HCV genotype	1b

鏡手術後、化学療法も行われたが、肺転移巣は残存し緩徐に増大していた。その後、肝硬変に伴う全身の浮腫および漏出性腹水が出現し、分枝鎖アミノ酸製剤内服加療を行い、2回は入院加療を必要とした。また、肝細胞癌の再発に対し、76歳までに肝動脈化学塞栓術を5回、経皮的エタノール注入療法を1回、ラジオ波焼灼術が2回行われたが、肝細胞癌は残存しており、支持緩和療法の方針であった。入院の7週前より、腹部膨満感、食思不振と左下腿浮腫が増悪し、当院産婦人科外来受診時に腹水穿刺が施行されたが、腹水の性状は淡黄色混濁であった。腹部膨満感、食思不振と下腿浮腫はさらに増悪し、入院の4日前に施行された腹水穿刺では乳び様を呈したため精査・加療目的に当科へ入院した。

入院時、意識は清明であり羽ばたき振戦を認めなかった。身体所見では、眼瞼結膜に貧血を認めたが眼球結膜に黄疸はなかった。手掌紅斑はなく、くも状血管腫も認めなかった。腹水のため腹部は膨隆し波動を認めた。また、臍の直下に圧痛と軽度反跳痛があった。下腿には軽度の圧痕性浮腫を認めた。

血液検査所見 (Table 1) では、Hb 8.6 mg/dL と貧血を認めた。また、総タンパク 5.8 g/dL、アルブミン 3.0 g/dL、総コレステロール 116 mg/dL であり、肝硬変に伴う低栄養状態を反映していると考えられた。Child-Pugh 分類は B (8 点) であった。腫瘍マーカーは、肝細胞癌を反映し、AFP は 149.9 ng/mL (L3<0.5%) で

あり、protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II は入院前 3 カ月の時点では 399 mAU/mL であったが、1,788 mAU/mL と上昇していた。また、子宮頸癌を反映し、carbohydrate antigen 125 (CA125) は入院の 1 年前までは 100.0 U/mL 以下で推移していたが徐々に上昇し、入院時は 461.0 U/mL であり、squamous cell carcinoma antigen (SCC) も同様に 0.5 ng/mL 以下で推移していたが徐々に上昇し、入院時は 5.5 ng/mL であった。

入院後経過：入院後は 10 g/日の脂肪制限食で加療を開始したが腹部膨満感が強く経口摂取が十分にはできない状態であった。

腹水穿刺所見では、外観は乳び様で腹水中の TG は 506 mg/dL と上昇していたことから乳び腹水と診断した。また、総タンパク 2.5 g/dL、アルブミン 1.5 g/dL、LDH 63 IU/L であることから、肝硬変に伴う漏出性腹水の合併も示唆された。腹水中細胞数は 86/ μ L (分葉核球<1/ μ L、単球 86/ μ L) であった。また、腹水の細菌培養検査は陰性であった。入院時身体所見にて腹膜刺激症状を示唆する所見を認めたが、特発性細菌性腹膜炎の合併は否定的であった。さらに、細胞診は 4 回行ったが、Class II であり、悪性所見は得られなかった。

胸部 CT 検査では左肺底部に不整形腫瘍性病変を認めた。また、腹部造影 CT 検査では、肝内に造影早期相で濃染し、後期相で欠損像を呈する腫瘍性病変を認めた。子宮頸部には子宮頸癌の残存病変は指摘できなかった。

Fig. 1 Computed tomography (CT) findings. (a) Chest CT depicts an irregular nodular lesion in the inferior portion of the left lung that corresponds to a residual metastatic lesion from cervical cancer of the uterus. Pleural effusion is evident. (b) Abdominal enhanced CT shows a hyper-enhanced nodular lesion of 10 mm in diameter (yellow arrow) in the left lateral lobe of the liver in an early phase image. The lesion appears as a washout in late phase CT images (not shown), which is consistent with hepatocellular carcinoma. (c) There is no evidence of residual lesions from cervical cancer of the uterus in the uterocervical area (yellow circle). (d and e) Massive ascites and splenomegaly are depicted, but no occlusive lesions around the cisterna chyli are seen at the level of the cisterna chyli (red arrowhead) in the transverse (d) and sagittal (e) views.

著明な腹水貯留を認めたが、乳び槽付近でのリンパ管を圧迫・閉塞させるような腫瘍性病変は明らかではなかった (Fig. 1)。

腹部膨満感と食思不振が持続したため第 15 病日に腹水穿刺を施行したところ、腹水中 TG 濃度が 245 mg/dl と高値であった。リンパ液のうっ滞・漏出部位を特定するために Tc99m-HAS(D)リンパ管シンチを施行し、乳び槽付近でリンパ液の鬱滞と漏出を認めた (Fig. 2)。食思不振は乳び腹水に伴う腹部緊満による消化管症状と考えられた。乳び腹水の改善を目的に、オクトレオ

チド 300 µg/day の持続皮下注射を 7 日間行った。治療後には腹部緊満は消失し、腹部膨満感の改善を認め、経口摂取量も増加した。また、腹水中 TG 濃度は 146 mg/dl と改善していた。経過中は利尿剤 (フロセミド 40 mg/日、スピロラクトン 75 mg/日、) 内服を継続し、一時増量も行った。2 週間ほどは良好な経過であったが、その後体重が徐々に増加し、腹部膨満感および食思不振の増悪を認めた。再度腹水穿刺を施行したところ腹水中 TG 濃度が 192 mg/dL と再上昇していたため乳び腹水の増悪と考え、再度オクトレオチド 300 µg/day を 7

Fig. 2 Tc99m-HAS (D) lymphatic scintigrams at various time periods depict lymphatic fluid congestion around the cisterna chyli (yellow arrowheads) and leakage into the abdominal cavity (yellow circles) at 7 and 24 hours.

Fig. 3 Clinical course of the patient.

日間投与した。オクトレオチド投与により、腹水中TG濃度の改善(130 mg/dL)に加え、体重と腹囲の減少、腹部緊満感やそれに伴う食思不振、経口摂取量の改善

を伴った。

乳び腹水に伴う腹部症状が改善したため、第44病日、リハビリを目的に転院した(Fig.3)。その後、腹水コン

トロールは比較的良好で、経口摂取も可能であった。支持緩和療法を継続したが、最終的に縦隔リンパ節・肺転移巣が増大し、第 132 病日に永眠された。

III 考 察

乳び腹水は腹腔内に消化管由来のリンパ液が漏れ出すことにより生じるまれな病態である。一般的に腸管から吸収された脂肪のうち 60~70% はリンパ管を通り、乳び槽、胸管に移行していく。乳び槽のリンパ流は 50~90% が小腸および肝臓に由来する¹¹⁾¹³⁾。本症例の乳び腹水の原因としては、腹腔内の播種巣が直接リンパ管を破壊した可能性を疑ったが、画像上は明らかな播種巣は認めず、腹水細胞診でも悪性所見は認めなかった。さらに、過去の放射線治療による照射範囲のリンパ管障害によるリンパ流の鬱滞をもたらした可能性も考えられたが⁸⁾⁴⁾、リンパ管シンチグラフィでは下腹部でのリンパ流の鬱滞を示唆する所見は認めなかった。一方、肝硬変症においては、0.5~1.0% に乳び腹水を合併すると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。肝硬変症に伴う乳び腹水は、門脈圧の上昇および血漿膠質浸透圧の低下によって腹腔内臓器の毛細血管からの漏出により合併することや、類洞の狭窄のため血漿成分がリンパ路に流入し肝リンパが過剰生成され、肝表面から流出し、リンパ管内圧を上昇させリンパ管の破裂や透過性亢進を起こし腹腔内に漏出すると考えられている⁵⁾¹⁷⁾。本症例は肝細胞癌が残存する肝硬変状態であり、門脈圧亢進や血漿膠質浸透圧の低下が乳び腹水の病態に影響を与えていた可能性を考慮する必要がある。また、乳び槽付近でのリンパ流うっ滞所見を認めたが、腹部 CT を施行した時点では、リンパ管の閉塞性病変は指摘できなかった。しかしながら、転院後、縦隔リンパ節転移巣と肺転移巣の急速な増大を認めたことから、子宮頸癌の転移性病変に伴うリンパ管の閉塞が原因であった可能性も考えられる。

乳び腹水に対する治療法としては、脂肪制限食、オクトレオチド投与、絶食と完全静脈栄養、ミノサイクリン投与、OK-432 (picibanil) 投与、フィブリン糊散布などの保存的治療の他に、外科的治療として、リンパ管損傷部位の結紮やシャント造設などがある⁹⁾。本症例は肝硬変症を伴った担癌患者であり、経口摂取継続の意思と quality of life (QOL) も考慮して、脂肪制限食 (10 g/日) とオクトレオチド投与の併用療法を行った。脂肪制限食加療で腹水中の TG が減少していることから、脂肪制限食でも一定の効果はあったと考えられるが、

オクトレオチド投与後には更なる効果を認めた。

オクトレオチドはソマトスタチンレセプターに作用し、消化管ホルモンの分泌や胃酸、膵液、胆汁などの外分泌を抑制する。これにより、消化管からの栄養素の吸収や消化管運動を抑制し、リンパ液の吸収が制御されることで乳び腹水に対する効果があると考えられている¹³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。動静脈およびリンパ管の平滑筋や内皮にもソマトスタチンレセプターの存在が確認されており、それらを介して平滑筋が収縮し、乳びの漏出が改善する可能性も示唆されている²⁰⁾。また、小腸壁のソマトスタチンレセプターを介してリンパ液の分泌を抑制することにより、乳び腹水を減少させるとも考えられている⁹⁾。更に、オクトレオチドは腹腔内臓器の血流や門脈血流を減少させ、門脈圧を下げる働きもある⁴⁾。オクトレオチドの副作用としては、精子の運動性の低下、腸液の分泌低下、高血圧および高血糖が出現する可能性があるとの報告がある²¹⁾。本症例では大きな副作用を認めず、オクトレオチド治療による乳び腹水の治療が奏功した。

IV 結 論

乳び腹水は、腸管からのリンパ流が障害され腹腔内にリンパ液が漏出して生じるまれな病態である。無治療の場合低栄養の進行や免疫力の低下が起り、全身状態が増悪する可能性があるため適切な治療が必要である。本症例では、乳び槽付近でのリンパ流うっ滞と漏出所見を認めた。脂肪制限食とオクトレオチドの併用により保存的治療が有効であったと考えられた。

本症例の要旨は日本内科学会第 128 回信越地方会にて報告した。

文 献

- 1) Malagelada JR, Iber FL, Linscheer WG. Origin of fat in chylous ascites of patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1974; 67: 878—886
- 2) Aalami OO, Allen DB, Organ CH Jr. Chylous ascites: a collective review. *Surgery* 2000; 128: 761—778
- 3) Press OW, Press NO, Kaufman SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Annals of internal medicine* 1982; 96: 358—364
- 4) Park DE, Chae KM. Chylous ascites caused by acute pancreatitis with portal vein thrombosis.

- Journal of the Korean Surgical Society 2011; 81 (Suppl 1): S64—68
- 5) Zhou DX, Zhou HB, Wang Q, et al. The effectiveness of the treatment of octreotide on chylous ascites after liver cirrhosis. *Digestive diseases and sciences* 2009; 54: 1783—1788
 - 6) Berzigotti A, Magalotti D, Cocci C, et al. Octreotide in the outpatient therapy of cirrhotic chylous ascites: a case report. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2006; 38: 138—142
 - 7) Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, et al. Renal effects of treatment with diuretics, octreotide or both, in non-azotemic cirrhotic patients with ascites. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2005; 20: 1623—1629
 - 8) Shapiro AM, Bain VG, Sigalet DL, et al. Rapid resolution of chylous ascites after liver transplantation using somatostatin analog and total parenteral nutrition. *Transplantation* 1996; 61: 1410—1411
 - 9) 筒井麻衣, 野呂拓史, 有田宗史, 他. 脾臓部癌門脈合併切除後難治性乳糜腹水に酢酸オクトレオチドが著効をみた1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2010; 71: 1603—1609
 - 10) 黒田新士, 青木秀樹, 塩崎滋弘, 他. 肝脾切除術後乳糜腹水症例の検討. *日本消化器外科学会雑誌* 2006; 39: 631—636
 - 11) Osaka K, Kobayashi M, Fujikawa A, et al. Chylorrhea after left nephroureterectomy. *Hinyokika kiyo Acta urologica Japonica* 2009; 55: 563—566
 - 12) Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471—1474
 - 13) 伊藤美幸, 岡田由貴子, 関山健太郎, 他. ソマトスタチンアナログを用い保存的に治療した傍大動脈リンパ節郭清術後乳糜腹水の1例. *産婦人科の進歩* 2009; 61: 301—305
 - 14) Manolitsas TP, Abdessalam S, Fowler JM. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies. *Gynecologic oncology* 2002; 86: 370—374
 - 15) 阪井 守, 森山 宣, 松浦裕史, 他. オクトレオチドが有効であった胃癌術後難治性乳糜漏の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2010; 71: 2602—2606
 - 16) Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726—748
 - 17) 桜井文雄, 伴野祥一, 土屋幸彦, 他. Chylous ascites secondary to liver cirrhosis with special reference to lymphangiography and lipoprotein analysis of chylous ascites. *日本内科学会雑誌* 1985; 74: 40—47
 - 18) Huang Q, Ge BJ, Liu LM, et al. Successful management of chylous ascites with total parenteral nutrition, somatostatin, and fibrin glue. *Chinese medical journal* 2007; 120: 1847—1849
 - 19) Ulibarri JI, Sanz Y, Fuentes C, et al. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990; 336: 258
 - 20) 星川竜彦, 和泉秀樹, 福光 寛, 他. ソマトスタチンアナログが奏効した術後乳糜腹水の3例. *日本臨床外科学会雑誌* 2011; 72: 2951—2955
 - 21) Pessotti CF, Jatene IB, Buononato PE, et al. Use of octreotide in the treatment of chylothorax and chyloperitoneum. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2011; 97: e33—36
- 本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

A patient with liver cirrhosis stage hepatitis C having hepatocellular carcinoma and cervical cancer of the uterus treated by octreotide for chylous ascites

Hiromi Saito¹⁾, Satoru Joshita^{1)*}, Kaname Yoshizawa¹⁾²⁾, Yoshifumi Fujimori³⁾,
Yasuhiro Maruyama¹⁾, Tetsuya Ito¹⁾, Ryo Kodama¹⁾, Syuichi Yokosawa¹⁾,
Michiharu Komatsu¹⁾, Takeji Umemura¹⁾, Eiji Tanaka¹⁾

A 77-year-old woman was admitted to our hospital for worsening abdominal fullness. She had liver cirrhosis stage hepatitis C that was complicated with hepatocellular carcinoma, for which she had received RFA, PEIT, and five courses of TACE, as well as cervical cancer of the uterus with lung metastases that had been treated surgically. We detected chylous ascites and elevated ascites triglyceride (TG) of 506 mg/dl, for which she was commenced on a fat-restricted diet and administered octreotide at 300 µg/day for one week. Her abdominal distention showed improvement and ascites TG decreased to 146 mg/dl. She was later transferred following another course of octreotide therapy. Chylous ascites is a rare complication caused by lymphatic fluid congestion due to obstruction of the lymphatic system that may result in serious nutritional and immunological complications. Clinicians should consider octreotide in addition to diet modification when treating patients with this condition.

Key words: chylous ascites octreotide hepatocellular carcinoma
cervical cancer of the uterus liver cirrhosis stage hepatitis C

Kanzo 2013; 54: 284—290

1) Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Gastroenterology, NHO Ueda Medical Center

3) Department of Medicine, Fujimori hospital

*Corresponding author: joshita@shinshu-u.ac.jp