

ソマトスタチンとその合成アナログ、オクトレオチドの乳び胸に対する効果

生駒総合病院小児科
清水 達雄

北野らは本論文(先天性心疾患術後に合併した乳び胸に対するオクトレオチドの効果)においてオクトレオチドの乳び胸に対するドラマチックな効果を報告した。先天性心疾患術後の乳び胸に対するオクトレオチドの使用経験としては、本邦初報告と考えられる。

このEditorial Commentでは、ソマトスタチンとその合成アナログ、オクトレオチドの乳び胸に対する効果についてreviewし、今後の展望について考えてみたい。

1. 胸管, 乳び

胸管の損傷は以下に述べるどの外科手術にも述べられている。すなわち左頸部、胸部、上腹部の手術、肺疾患、食道離断術、胃切除術、そして横隔膜ヘルニア修復術などである。胸管損傷は穿通性の外傷や、鎖骨下静脈穿刺術さらに食道静脈瘤硬化術においても起こりうる¹⁾。胸管は上腹部において乳び槽として始まり腹部大動脈の右後側に沿って上り、横隔膜の大動脈裂孔を通過して胸腔に入り、胸部大動脈と奇静脈の間で後縦隔を上行するが、第5胸椎のレベルで正中より左側となり食道の左側を上行する。それは左鎖骨下静脈と左内頸静脈との合流部に入り、終了する。この胸管のどの部分の障害においても乳びの蓄積は起こり、縦隔側の胸膜を破ると乳び胸となるし、傷口より漏出すると乳び瘻となる。乳びは基本的に吸収した脂肪を含み、胸管によりそれは静脈系に輸送される。乳びはトリグリセリド、脂肪酸、蛋白、リンパ球を多く含む。乳びの喪失は患者の栄養面、電解質の面、そして免疫状態の面において多大な不利益を及ぼす。乳びの一日の産出量は成人で3リッターにも達する¹⁾。

2. 乳び胸の診断

飢餓状態では通常胸管からの液は少量で、外観は清明である。したがって、術中の胸管損傷の診断は困難で、術後患者が通常の食事をして初めて診断がつくことが多い。通常、乳び胸の診断は臨床的なもので、患者の胸水やドレーンからの液がミルク状であれば疑われ、液のトリグリセライドが、110mg/dl以上であり、また、ズダン染色で脂肪球が染められると乳び胸と診断される。Buttikerらは小児の乳び胸の診断として、1.1mmol/L以上のトリグリセライドを含み、総細胞数が1,000cells/ μ L以上で、リンパ球がそのうち80%以上であることを診断基準として提唱している²⁾。

3. ソマトスタチンおよびその合成アナログであるオクトレオチドについて

1) 歴史

1960年代より視床下部と膵臓にソマトスタチンの存在が示唆されていたが、1973年にBrazeauとGuilleminが視床下部に存在する、成長ホルモン放出を抑制する物質を抽出し、これをsomatotropin release-inhibiting factor(SRIF)またはsomatostatin(ソマトスタチン)と名付けた³⁾。オクトレオチド(octreotide)はソマトスタチン(somatostatin)の合成アナログである。オクトレオチドはソマトスタチンと同等の活性を持ち、ソマトスタチンに比較して半減期が長く、選択性が高いため使用しやすく、皮下注射でも使用可能であり(ソマトスタチンは点滴静注が原則)、最近の乳び胸に対する治療の報告ではオクトレオチドの報告が多くみられる⁴⁾。

2) 生理

ソマトスタチンは全身のいたるところで認められる。ソマトスタチン作用性ニューロンは視床下部、大脳皮質、海馬、脊髄など中枢神経周辺部に広く分布している⁵⁾。ソマトスタチンを分泌する細胞は消化管のいたる所に存在し、胃から大腸にいたる腸管上皮内および膵臓ランゲルハンス島D細胞に存在する。それはまた腎臓、甲状腺、眼そして唾液腺等の組織にも広く認められる^{5,6)}。

ソマトスタチンの作用機序は臓器により異なる。中枢神経系ではそれは神経伝達物質として作用し、他の部位では内分泌ホルモン(遠くに作用)として作用したり、近傍に作用する(paracrine)物質として作用したり、さらには自分

自身を制御する(autocrine)物質として作用する．表に実験状況下におけるソマトスタチンの作用についてまとめた⁷⁾(Table)．

3)ソマトスタチンおよびオクトレオチドの乳び胸に対する効果について

くわしい作用機序はまだ明らかではない．しかしいずれにしても胃腸管系に対する抑制的な効果によるものであろうと考えられている．オクトレオチドは肝，内臓および門脈の血流を抑制するのみならず，その他多くの消化管抑制効果を持つことが知られている⁸⁾．それらは膵臓分泌の抑制，胆 収縮の低下，消化管通過時間の延長，糖とアミノ酸の吸収の抑制，そして胃腸管のペプチドホルモン分泌の抑制などである^{7, 8)}(Table)．ソマトスタチンは栄養面でのホメオスタシスに有用であることが示され⁹⁾，また，生理的な量でイヌの胸管のリンパ流量を低下させることが示された¹⁰⁾．

Uribarriらが成人において，喉頭癌で声帯上喉頭切除術後に胸管損傷を来しリンパ液漏出を来した例に対しソマトスタチンを使用したのが臨床的に使用された第1例と思われる¹¹⁾．

4)今後の展望および問題点

現在までの段階では，オクトレオチドは比較的副作用が少なく安全に使用でき，また多くの報告では乳び胸に対して有効であるとの報告が多いので，今後は心疾患後の乳び胸に対しても本剤は積極的に使用されるべき薬剤であると考えられる．いままで保存的治療が困難であった本症に対して非常に福音的である．今後の問題点として，先天性心疾患術後の乳び胸に対し

Table Effects of somatostatin on the GI Tract⁷⁾

Hormone inhibition
Enteroglucagon
Gastric inhibitory peptide
Gastrin
Motilin
Secretin
Vasoactive intestinal peptide
Glucagon
Insulin
Pancreatic polypeptide
Somatostatin
Functions inhibited
Gastric secretion of acid, pepsin, intrinsic factor
Gastric and small intestinal motility
Splanchnic blood flow
Pancreatic secretion of enzymes, bicarbonate
Intestinal absorption of nutrients (amino acids, sugar, fatty acids)
VIP-stimulated water and electrolyte transport
Gallbladder contractility

て，オクトレオチドをどの段階で，どの量を投与するのはまだ確立されてはいない．この辺を明らかにする必要がある．また現実的な問題としては，本剤は消化管ホルモン産生腫瘍と下垂体性巨人症，末端肥大症には適応はとれているが，乳び胸水に対しては適応がとれていない．これも今後クリアすべき問題ではある．

【参考文献】

- 1) Markham KM, Glover JL, Welsh RJ, et al: Octreotide in the treatment of thoracic duct injuries. *Am Surg* 2000; 66: 1165-1167
- 2) Buttiker V, Fanconi S, Burger R: Chylothorax in children: Guidelines for diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 682-687
- 3) Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-79
- 4) Pratap U, Slavik Z, Ofoe VD, et al: Octreotide to treat postoperative chylothorax after cardiac operations in children. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1740-1742
- 5) Polak JM, Bloom SR: Somatostatin localization in tissues. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl 119) 11-21
- 6) Reichlin S: Medical progress: Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-1501
- 7) Grosman I, Simon D: Potential gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1061-1072
- 8) Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al: Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-254
- 9) Schusdziarra V, Harris V, Arimura A, et al: Evidence for a role of splanchnic somatostatin in the homeostasis of ingested nutrients. *Endocrinology* 1979; 104: 1705-1708
- 10) Nakabayashi H, Sagara H, Usukura N, et al: Effect of somatostatin on the flow rate and triglyceride levels of thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs. *Diabetes* 1981; 30: 440-445
- 11) Ulibarri JI, Sanz Y, Fuentes C, et al: Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990; 339: 258