

症例報告

オクトレオチドが有効であった食道癌術後乳糜胸の1例

東京医科大学八王子医療センター消化器外科, 東京医科大学外科第3講座*

高木 真人 岡田 了祐 青木 利明 松田 大助
安田 祥浩 李 正植 鈴木 芳明 加藤 文昭
寿美 哲生 青木 達哉*

症例は42歳の男性で、胸部中部進行食道癌に対し術前化学放射線療法を施行後、右開胸開腹食道亜全摘、3領域リンパ節郭清(胸管温存)を行った。第3病日より胸腔ドレーンの排液が増し、翌日経腸栄養を開始したところ排液が白濁したため乳糜胸と診断した。同日総排液量は1,800mlに達し循環動態に影響が出たため手術を施行した。下縦隔で胸管をクリッピングしたが上縦隔からの乳糜漏出は停止せず、上縦隔左側を展開し胸管の乳糜漏出部を確認し、その足側をクリッピングして漏出を停止できた。しかし、翌日にはドレーンから再度多量の乳糜流出が認められたため、オクトレオチド50 μ g \times 3回/日の間歇皮下投与を試みた。2日目から排液は著明に減少し、計8日間漸減投与し中止としたが乳糜漏の停止が確認され退院できた。食道癌術後の乳糜胸には難渋することがあるが、オクトレオチド間歇皮下投与は、副作用も認められず試みる価値があるものと思われた。

はじめに

食道癌術後の合併症としての乳糜胸の頻度は2%程度とされ比較的まれではあるが¹⁾、術後の経過に悪影響を及ぼし、治療に難渋することもある。我々は食道癌術後の乳糜胸に対し胸管結紮術を施行したが効を奏せず、オクトレオチド投与後に治癒した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：42歳、男性

主訴：つかえ感

現病歴：平成15年6月中旬よりつかえ感を自覚。8月に近医受診し、上切歯列より28~37cm、胸部中部食道に右前壁中心3/4周性の2型食道癌(moderately differentiated squamous cell carcinoma.cT3N0M0 cStageII.)を指摘され紹介入院となった。

既往歴：昭和63年よりネフローゼ症候群にて当院内科で経過観察中であり、シクロスポリン50

mg/dおよびプレドニゾロン2.5mg/d内服にてコントロールは良好であった。

入院時現症：身長165.5cm、体重45kg(2kg減少/2か月)。その他特記すべきことなし。

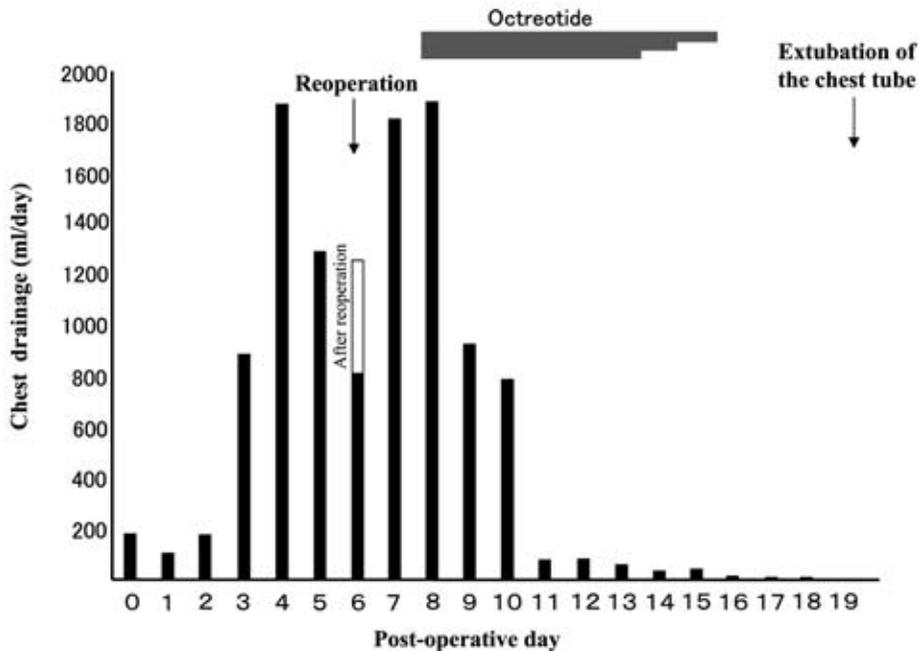
入院時検査所見：白血球数は11,690/ μ lと上昇し、ヘモグロビンは13.8g/ μ lと正常、総蛋白5.9g/dl、アルブミン2.7g/dlと低下していた。尿素窒素13.2mg/dl、クレアチニン0.9mg/dl、24時間クレアチニンクリアランス108ml/minと正常であった。腫瘍マーカーはSCCのみ4.1ng/mlと高値を示していた。

入院経過：平成15年9月初旬から10月初旬まで術前化学放射線療法を行った。放射線は2Gy \times 20回、化学療法FP(5FU500mg/day/body/24hrs; day 1~5, 8~12, 15~19, 22~26, CDDP 10mg/day/body/1hr; day 1~5, 15~19.)を行った。効果判定はPRであった。

初回手術所見：11月初旬、右開胸開腹食道亜全摘、3領域リンパ節郭清、頸部食道胃管吻合、胃瘻造設、経胃十二指腸栄養チューブ挿入術を行った。食道周辺は癒着が強かったが、胸管は温存した。

<2005年7月27日受理>別刷請求先：高木 真人
〒193-0998 八王子市館町1163 東京医科大学八王子
医療センター消化器外科

Fig. 1 Changes in the chest tube drainage
The drainage decreased markedly by administration of octreotide.



sT3N1 (109L) M0 IM0, sStage III, R0, PM0, DM0, EM0, D2, 手術的根治度 A であった. 病理所見では no remnant cancer で Grade 3 と判定された.

初回術後経過：第3病日より胸腔ドレーン総排水量が890mlと急増し、第4病日に経腸栄養剤を注入したところ、7時間後に胸腔ドレーン排水が白濁したため乳糜胸と診断した。同日総排水量は1800mlに達し、循環動態は不安定化し、総蛋白も前日の6.0g/dlから4.8g/dlと急激に低下したため保存的治療の限界と判断し、第5病日、漏出部が認識できるように経胃十二指腸栄養チューブから牛乳、脂肪乳剤を注入したうえで再手術を施行した (Fig. 1)。

再手術所見：前回開胸創で再開胸した。癒着は容易に剥離された。黄白色の乳糜が肺外側から上縦隔に付着していたので、これを辿り上縦隔を展開した。気管左側から乳糜が漏出していることが判明したものの、周囲はフィブリンに覆われ左反回神経が識別できず、明らかな漏出点は不明で

あった。剥離操作がさらなる胸管損傷や神経麻痺を引き起こす可能性を考え、まず下縦隔大動脈前面にて胸管を確認し二重にクリップした。しかし上縦隔からの乳糜流出の勢いは弱まらなかったため、上縦隔左側を慎重に剥離し、ようやく胸管漏出部を確認した。漏出部の足側を二重にクリップしたところ乳糜漏出が停止した。漏出部頭側胸管は確認が困難であったので処理を控えた。洗浄して他部位からの乳糜漏出のないことを確認、胸管損傷部周囲をフィブリン糊にて被覆後閉胸した。

再手術後経過：術後翌日朝までに胸腔ドレーンから440mlの白濁乳糜の流出が認められ、第1病日の総排水量が1,810mlに達したことから、十分説明し同意を得たうえで、第2病日よりソマトスタチンアナログであるオクトレオチド50μgを3回/日皮下注射を開始した。投与2日目には乳糜排出量は半減し、4日目には115mlと著明に減少した。投与7日目よりオクトレオチドを漸減し、計8日間使用し中止するも、この間とくに副作用は認めなかった。翌日、経腸栄養を開始しても胸

腔ドレーン排液の増加を認めないため経口摂取を開始し、3日目に胸腔ドレーンを抜去した (Fig. 1)。その後胸水の再貯留なく退院し、外来にて経過観察中である。

考 察

ソマトスタチンは、1973年 Brazeau ら²⁾によって視床下部から単離同定され、成長ホルモンの分泌抑制効果のあるペプチドとして報告された。現在では膵ランゲルハンス島、胃、十二指腸など消化管のD細胞からも生成分泌され、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し、消化管からの栄養素の吸収や消化管運動を抑制することが知られている。胸管リンパ流に対する効果については1981年 Nakabayashi ら³⁾が、イヌにソマトスタチンを投与すると胸管リンパ流量が即効性に78~91%に減少することを報告した。そして1990年、喉頭癌に対する手術後に生じた乳糜漏に対してソマトスタチンを適用し乳糜漏が治癒した報告が術後乳糜漏に対する臨床使用有効例の最初の報告と思われる⁴⁾。近年、乳糜胸、乳糜腹水に対するソマトスタチンやオクトレオチドの臨床有効例が散見されるようになってきている^{5)~9)}。とくに小児心臓血管外科における術後の乳糜胸に対して使用した報告が多いが、決して頻度の高い合併症ではないためいまだまとまった数の prospective study の報告はないようである。実験では、Markham ら¹⁰⁾がイヌの頸部の胸管損傷モデルを作成し、オクトレオチドの効果を検討しており、オクトレオチド使用群では、対照群と比較して乳糜漏停止までの期間は半分以下となり、また第0および第1病日の1日乳糜漏出量に差はないが、第2病日以降の1日乳糜漏出量は有意に少なかったと報告している。

食道癌術後の乳糜胸に対してソマトスタチンまたはオクトレオチドを使用した報告は医学中央雑誌で1983年以降、MEDLINEで1951年以降2005年2月まで、キーワードを乳糜胸 (chylothorax)、ソマトスタチン (somatostatin)、オクトレオチド (octreotide) で検索したところ2例のみ見つかった。1例は Barrett 食道腺癌に対する開胸による食道切除例で、迷走神経・胸管・右奇静脈

合併切除、胃管再建が行われ、退院後に左乳糜胸が発症したもので、14日間のソマトスタチン持続投与と完全中心静脈栄養により治癒している¹¹⁾。もう1例は、手術後5日目頃から乳糜胸が明らかとなり、保存的治療で改善しないため術後13日目からソマトスタチンを持続投与したところ、2日目にはドレーンからの乳糜流出が著減したものである¹²⁾。また、乳糜胸ではないが食道癌術後の乳糜腹水に対してオクトレオチドの有効性が示唆されたとする報告もある¹³⁾。

胸管などリンパ管には平滑筋が存在し自律神経の支配を受けて律動運動を起こすとされる¹⁴⁾。Nakabayashi ら³⁾の実験では、横隔膜レベルで迷走神経を切離することにより胸管流量の減少を認めたことから迷走神経の胸管流量への影響が示された。また、切離後にソマトスタチンを投与しても胸管流量減少効果が認められなかったことから、ソマトスタチンの即効性の胸管流量減少効果が、迷走神経を介したものであることが示唆された。しかし、ソマトスタチンを長時間使用した場合の効果は検討されていない。進行食道癌の手術においては迷走神経は肺枝分岐後には通常切除されるので、迷走神経を介したソマトスタチンの即効性の胸管流量減少効果は現れないか減弱する可能性はある。自験例でも初日には明らかな効果は認められなかったものの、2日後には著明な乳糜の減少を認めたことから、長時間のソマトスタチン (オクトレオチド) の投与は迷走神経を介さずとも胸管流量を減少させる可能性がある。北野ら¹⁵⁾は一部のリンパ組織や血管平滑筋におけるソマトスタチンレセプターの存在とソマトスタチンの血管収縮作用から類推し、ソマトスタチンが胸管平滑筋を収縮させ胸管流量が減少するのではないかと述べている。また、ソマトスタチンは、多くの消化管ホルモンの分泌抑制作用を示し消化液分泌も抑制するので、結果として消化液の吸収による胸管流量も減少すると推定される。

自験例の手術について考察すると、アプローチに関しては、開胸手術後の開胸側乳糜胸であれば、今回の経験から術後早期の再開胸は容易で侵襲もあまり大きくないのではないかと考えられた。反対

側発症や非開胸手術後の発症であれば発症側からの胸腔鏡下の処置は有用と思われる。準備としてあらかじめ、牛乳、バター、クリーム、脂肪乳剤などを消化管に注入しておく、術中に乳糜が白濁し漏出部を見つけるのに有用であるが、吸収に1.5時間は必要とするので、3~4時間前に投与しておくのが良いとされる¹⁶⁾。次いで手術操作であるが、はじめに下縦隔で胸管をクリッピングしたのに乳糜漏出が減少しなかったのは、胸管が正常型でなく左右1対みられるもののうち、左のものが右に注ぎ単管となって左静脈角に注ぐ Adachi の分類の III 型であったか、手前で太い分枝や迂回路が存在した可能性が考えられる¹⁷⁾。次に、上縦隔左側の胸管損傷部において、漏出部足側の胸管しか分離確認できなかったので頭側胸管には手を付けず足側のみクリッピングし、直視下に漏出停止をみたので手術終了としたが、結果として術後再度乳糜が流出した。原因として、損傷部足側胸管の処理後、1)乳糜は頭側胸管に達する迂回路を経由し頭側胸管から逆流して再漏出した、2)分枝に逆流し、分枝の損傷部から再漏出した、などの可能性を考えている。胸管に弁は存在するが、その数は1~32個と個人差が著しい。静脈弁が完成された2葉のポケット型であるのに対して、胸管弁は半月状、鎌状、線状、1葉、逆向きなど逆流を防止するには不完全であり、胸管には迂回路や椎前リンパ管系などへの分枝も多く存在する¹⁷⁾。乳糜胸の原因は胸管の損傷とは限らず、迂回路や分枝が原因のこともある^{18)~21)}。また、胸管損傷の場合でも必ずしも損傷部が1か所とは限らないこと、胸管の走行には多くのバリエーションや個体差もあることから¹⁷⁾、余裕があれば術前にMRI、リンパ管シンチ、リンパ造影などで、胸管の走行や損傷部に関する情報を得ておくのが得策と考える^{22)~24)}。また、術中には可能なら乳糜漏出部の近位と遠位の処理も行われるべきとも考えられた。フィブリン糊撒布が有効であったとする報告もあるが²⁵⁾、自験例では有効ではなかった。本例のように乳糜漏出が多い場合には効果が弱いのだと思われる。この経験からも乳糜胸が手術によっても確実に治せるとは限らないことは明記すべきと思わ

れた²⁶⁾²⁷⁾。

術後乳糜胸への対処法としては、絶食かつIVH管理とした上でドレナージを含めた保存的治療をまず行うのが一般的である。リピオドールリンパ管造影後に乳糜胸が治癒したとする報告もあり²⁸⁾、この検査が治療となる可能性もある。オクトレオチド以外では、エチレフリンの経静脈投与が有効であったとする報告がある²⁹⁾。また、癒着療法は手術となった場合のアプローチが困難になることも予想される。術後早期の発症で量が多く循環動態に影響する場合には手術が選択されやすいが、最近では低侵襲治療として経皮的胸管塞栓術の報告も出てきている³⁰⁾³¹⁾。

今回、乳糜胸術後の乳糜漏にオクトレオチドを使用し有効と考えられたが、オクトレオチドをどの時点で適用するのがよいのかについての報告はない。心臓血管の術後に乳糜胸が生じた症例で、禁飲食、IVHやドレナージなどの保存的治療に加えてソマトスタチンやオクトレオチドを適用したところ、乳糜胸が治癒し、重篤な副作用もなかったとする報告は多い⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾。自験例では効果発現に数日を要したが副作用はなかったことから、全身状態のコントロールに若干の余裕があれば乳糜胸に対していつでも試みる価値はあると考える。

文 献

- 1) Bolger C, Walsh TN, Tanner WA et al : Chylorthorax after oesophagectomy. *Br J Surg* **78** : 587-588, 1991
- 2) Brazeau P, Vale W, Burgus R et al : Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* **179** : 77-79, 1973
- 3) Nakabayashi H, Sagara H, Usukura N : Effect of somatostatin on flow rate and triglyceride levels thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs. *Diabetes* **30** : 440-445, 1981
- 4) Ulibarri JI, Sanz Y, Fuentes C et al : Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* **336** : 258, 1990
- 5) Rimensberger PC, Müller-Schenker B, Kalangos A et al : Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. *Ann Thorac Surg* **66** : 2532-2554, 1998
- 6) Kelly RF, Shumway SJ : Conservative management of postoperative chylothorax using somatostatin. *Ann Thorac Surg* **69** : 1944-1945, 2000

- 7) Buettiker V, Hug MI, Burger R et al : Somatostatin : a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. *Intensive Care Med* **27** : 1083—1086, 2001
- 8) Rosti L, Binni RM, Chessa M et al : The effectiveness of octreotide in the treatment of post-operative chylothorax. *Eur J Pediatr* **161** : 149—150, 2002
- 9) Al-Zubairy SA, Al-Jazairi AS : Octreotide as a therapeutic option for management of chylothorax. *Ann Pharmacother* **37** : 679—682, 2003
- 10) Markham KM, Glover JL, Welsh RJ et al : Octreotide in the treatment of thoracic duct injuries. *Am Surg* **66** : 1165—1167, 2000
- 11) Collard JM, Laterre PF, Boemer F et al : Conservative treatment of postsurgical lymphatic leaks with somatostatin-14. *Chest* **117** : 902—905, 2000
- 12) Michelet P, Embriaco N, Roch A et al : Somatostatin for the treatment of a post-oesophagectomy chylothorax. *Ann Fr Anesth Reanim* **23** : 56—58, 2004
- 13) 菅野雅彦, 橋本貴史, 工藤圭三 : ソマトスタチンアナログの有効性が示唆された食道癌術後乳糜腹水の1例. *日臨外会誌* **65** : 366—370, 2004
- 14) 山下 昭 : リンパの化学的組成とリンパ内細胞. 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄編. *リンパ管*. 西村書店, 新潟, 1997, p195—210
- 15) 北野正尚, 井原正博, 高橋隆一ほか : 先天性心疾患術後に合併した乳糜胸に対するオクトレオチドの効果. *日小児循環器会誌* **18** : 639—644, 2002
- 16) Robinson CLN : The management of chylothorax. *Ann Thorac Surg* **39** : 90—95, 1985
- 17) 鈎スミ子 : 胸管. 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄編. *リンパ管*. 西村書店, 新潟, 1997, p296—301
- 18) 花岡芳雄, 谷 昌尚, 原 修ほか : 術後乳糜胸の治療経験. *外科* **49** : 703—707, 1987
- 19) 神崎正人, 大貫恭正, 兼安秀人ほか : 胸腔鏡により治癒し得た肺癌術後乳糜胸の1例. *JSES* **3** : 408—411, 1998
- 20) 藤田秀春 : 術後乳糜胸. *臨外* **46** : 216—217, 1991
- 21) 長田信洋, 伊藤健二, 大川恭矩 : 術後乳糜胸. *小児外科* **19** : 1569—1574, 1987
- 22) Hayashi S, Miyazaki M : Thoracic duct : visualization at nonenhanced MR lymphography—initial experience. *Radiology* **212** : 598—600, 1999
- 23) 西澤 聡, 大杉治司, 竹村雅至ほか : リンパ管シンチグラフィを治療方針決定に応用した食道癌術後乳糜胸の1例. *日臨外会誌* **64** : 3044—3047, 2003
- 24) 石田 修 : 脈管の造影—診断と治療の応用—. 南山堂, 東京, 1991, p287—311
- 25) 森田理一郎, 赤荻栄一, 鈴木有二ほか : 胸腔鏡下ファイブリン糊注入により治癒し得た肺摘除術後乳糜胸の1例. *日胸外会誌* **38** : 2465—2467, 1990
- 26) 藤田博文, 上坂邦夫, 濱辺 豊ほか : 持続陽圧呼吸と Minomycin 胸腔内注入による食道癌術後多量乳糜胸の1治験例. *外科* **64** : 228—232, 2002
- 27) 江田匡仁, 市原利彦, 朝倉貞二ほか : ^{99m}Tc-HAS-D リンパシンチグラフィが有用であった術後乳糜胸. *胸部外科* **55** : 1035—1038, 2002
- 28) 植村 守, 土岐祐一郎, 石川 治ほか : リピオドールリンパ管造影にて治癒した食道癌術後難治性乳糜胸水の1例. *日消外会誌* **38** : 7—12, 2005
- 29) Guillem P, Billeret V, Lecomte M et al : Successful management of post-esophagectomy chylothorax/chyloperitoneum by etilefrine. *Dis Esophagus* **12** : 155—156, 1999
- 30) Schild H, Hirner A : Percutaneous translymphatic thoracic duct embolization for treatment of chylothorax. *Rofo* **173** : 580—582, 2001
- 31) Cope C : Management of chylothorax via percutaneous embolization. *Curr Opin Pulm Med* **10** : 311—314, 2004

A Case of Post-Esophagectomy Chylothorax Successfully Treated with Octreotide after the Failure of Thoracic Duct Ligation in an Esophageal Cancer Patient

Makoto Takagi, Ryosuke Okada, Toshiaki Aoki, Daisuke Matsuda,
Yoshihiro Yasuda, Jeong Sik Lee, Yoshiaki Suzuki, Fumiaki Kato,
Tetsuo Sumi and Tatsuya Aoki*

Department of Digestive Tract Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center
Third Department of Surgery, Tokyo Medical University*

The patient was a 42-year-old male. After preoperative chemotherapy and radiation therapy for esophageal cancer in the mid-thoracic region, subtotal esophagectomy with three-field lymph node dissection was performed via a right thoracalaparotomy (the thoracic duct was preserved). Chest tube drainage increased suddenly on postoperative day 3. On the postoperative day 4, enteral nutrition was instituted, and the drainage fluid turned cloudy white. A diagnosis of chylothorax was made, and since the total volume of drainage fluid measured 1,800ml and was affecting the patient's hemodynamics, surgery was performed. Ligation of the thoracic duct in the inferior mediastinum failed to stop the leakage from the superior mediastinum. The left superior mediastinum was therefore widened to localize the site of chyle leakage in the thoracic duct, and the duct was ligated distal to the site. The following day, however, a large volume of chyle again leaked from the drain, and intermittent subcutaneous octreotide $50\mu\text{g} \times 3/\text{day}$ was instituted. On the second day of treatment, the drainage decreased markedly. Octreotide was continued for a total of 8 days, gradually reducing the dose and then discontinued. It stopped the chyle leakage, and it became possible to discharge the patient. Chylothorax is a complication of esophagectomy that is difficult to manage. Intermittent subcutaneous octreotide has no adverse effects and should be considered as a treatment option.

Key words : chylothorax, octreotide, esophageal cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 164—169, 2006]

Reprint requests : Makoto Takagi Department of Digestive Tract Surgery, Tokyo Medical University
Hechiouji Medical Center
1163 Tatemachi, Hachioji, 193-0998 JAPAN

Accepted : July 27, 2005