

糖質制限により炎症反応、肝胆道系酵素、予後 Index の改善がみられた再発肝門部胆管癌の 1 例

○高坂 佳宏、白畑 敦
IMS グループ横浜旭中央総合病院外科

【はじめに】昨今、分子生物学的な解明には目覚ましいものがあり、腫瘍を代謝・炎症性疾患と捉えた治療の Strategy が脚光を浴びようになってきた。今回糖質制限により炎症反応、肝胆道系酵素、予後 Index の改善がみられた症例を経験したので文献的な考察を加え報告する。

【症例】67 歳、男性。2009 年 8 月某大学病院にて肝門部胆管癌に対し拡大肝右葉切除術施行 (pStage 4a)。胆管切除断端陽性のため GEM6ヶ月と放射線照射 50Gy を補助療法として施行。2012 年 8 月十二指腸球部再発に対して、GEM+CDDP の化学療法を 2014 年 8 月まで行うが、腫瘍増大と胆管炎頻発のため抗腫瘍治療を断念し、緩和ケア目的で当科に紹介となった。

<来院時現症>身長 170cm、体重 45kg、BMI15.6、WBC5600 (Neut.79.8, lym.11.9)、Plt.26.4 万、NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) 6.7、PLR (Platelet Lymphocyte Ratio) 396.4、sAlb4.0g/dl、T. Bil3.7mg/dl、AST111IU/l、CRP4.4mg/dl、CEA54.3ng/ml、食事は食欲低下もあり口当たりの良い炭水化物を主体に摂取していた。

<介入及び指導>緩和医療における支持療法という位置づけで説明し納得された上で、糖質摂取量が 1 日 20g 以下となるように食事指導し、目標摂取カロリー等細かい指導は行わず 2ヶ月間介入した。飲酒は蒸留酒のみ可とし、内服薬の変更は行っていない。

【結果】実際の食事を解析し平均すると、総摂取カロリー 880kcal/日、糖質量 62g/日 (28% E)、蛋白質質量 44g/日 (20% E)、脂質量 49g/日 (52% E)、焼酎 30ml/日という状況であった。体重 44kg、BMI15.2、WBC4700 (Neut.75.4, lym.17.3)、Plt.23.1 万、NLR4.3、PLR284.1、sAlb3.8g/dl、T. Bil1.5mg/dl、AST56IU/l、CRP1.5mg/dl、CEA73.9ng/ml と数値の変動がみられた。経過中低栄養、低血糖症状等問題はなかった。

【考察】糖質制限により肝胆道系酵素、炎症反応の低下と NLR、PLR の改善をみた可能性が考えられる。その機序として 1) Warburg 効果を有する腫瘍に対するエネルギー源と基質供給の抑制による抗腫瘍効果、2) またそれによる腫瘍由来炎症性サイトカインの産生低下、3) 高血糖状態で惹起する腫瘍増殖シグナル伝達系 (Ras/MAPK 系、PI3K/mTOR 系) 及び炎症系シグナル伝達系 (NF- κ B、TNF- α 等) の抑制等が考えられる。

【結語】腫瘍及びそれによる炎症に対する Strategy としての糖質制限の可能性が示された。

糖質制限の分子標的治療としての可能性について

○高坂 佳宏、白畑 敦
IMS グループ横浜旭中央総合病院外科

【目的】切除不能・再発癌に対し化学療法が選択されるが、無効となり推奨されるレジメンが無い場合、われわれ外科医は敗北感とともに緩和療法といった best supportive care をすすめることが多い。しかし昨今、分子生物学的な解明には目覚ましいものがあり、腫瘍を代謝病としてとらえた治療の Strategy が脚光を浴びようになってきた。今回そのひとつである糖質制限 (Ketogenic Diet とほぼ同意) について、最新知見をもとに分子標的治療としての可能性を提唱し、担癌患者に対する現在の栄養療法につき警鐘を鳴らしたい。

【方法】分子生物学、腫瘍学等の最新の文献より理論構築を行う。

【結果】1) Fine らによる臨床研究 [Nutrition 2012; 28 (10): 1028-1035] や Poff らによるマウスの実験 [Int J Cancer, 2014; 135 (7): 1711-20] では、糖質制限で抗腫瘍効果が見られた。2) 糖質制限により Warburg 効果を有するほとんどの腫瘍に対して、エネルギー源と構造基質の供給を抑制し得る (正常細胞は Keton 体を利用できるが、腫瘍細胞はできない)。3) 最大の promoter である糖質を制限することにより、ligand である insulin や IGF (insulin-like growth factor) -1 の分泌を抑制し、膜型チロシンキナーゼの 1 種である insulin receptor や IGF-1 receptor のシグナル伝達 (Ras/MAPK 系、PI3K/AKT/mTOR 系) を抑制し得る。4) 高血糖状態で活性化する WNT/ β -catenin 経路や NF- κ B 経路等を糖質制限で制御することにより、腫瘍の増殖・分化及び IL-6、TNF- α 等の炎症性サイトカインを抑制し得る。5) 糖質制限に付随し増加した血中ケトン体が、腫瘍細胞に epigenetic な影響を及ぼし抗腫瘍効果を発揮し得る。6) その他

【結論】1) 分子標的治療としての糖質制限こそ最も合理的で安全な抗腫瘍治療であり得る。2) 糖質投与は担癌患者に対し栄養状態の改善ではなく、むしろ腫瘍増殖を促し予後を悪化させ得る。3) いわゆるがん難民となる患者に対して、治療の新たな選択肢として提示することができる。

外科と代謝・栄養 49 巻 3 号 185 頁
2015 年 06 月 15 日