

## 主論文

### **Chemopreventative Effect of a Cyclooxygenase-2-specific Inhibitor (Etodolac) on Chemically induced Biliary Carcinogenesis in Hamsters**

(Cox2 選択的阻害薬(etodolac)を用いたハムスター胆道化学発癌の抑制実験)

常岡伯紹、田島義証、北里周、福田顕三、北島知夫、黒木保、鬼塚伸也、兼松隆之

Carcinogenesis (in press)

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻  
(指導教授：兼松隆之教授)

## 緒言

胆道再建術は肝胆膵領域の外科疾患に対して標準的に施行される手術法である。しかし、胆道再建術後に胆道系発癌が見られる事が、近年注目されている。これらの臨床的背景から、教室ではハムスターを用いた実験系を独自に開発し、胆道再建術後の発癌に関する一連の研究を行ってきた。このモデルを用いると、胆道再建術後の長期観察により胆道癌が自然発生し、この発癌には術後にみられる胆道系の遷延性の炎症が関与している事を明らかにしてきた。

今回、この胆道再建術後の炎症を抑制する事により、胆道癌の発生を抑制することができるかどうかについて、ハムスターモデルを用いて実験的検討を行った。なお、抗炎症剤としては、炎症で発現する cyclooxygenase 2(以下 cox2)の阻害剤が大腸癌の発生を抑制する事に着目し、選択的 cox2 阻害剤である etodolac を使用した。

## 材料と方法

- (1)実験動物：7週令雌性 Syrian Golden hamster
- (2)胆道再建術：胆管空腸 Roux-en Y 吻合
- (3)発癌物質：N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP)  
抗炎症剤：選択的 cox2 阻害剤 (etodolac)
- (4)実験群：etodolac 群：胆管空腸 Roux-en Y 吻合 + BOP + etodolac (n=18)  
control 群：胆管空腸 Roux-en Y 吻合 + BOP (n=17)  
・ BOP は術後 4 週目より 10mg/kg(1回/2wk) x 9 回皮下投与

- ・ Etodolac は 4 週目より 10mg/kg(週 3 回)、x 18 週経口投与
- (5) 観察期間：両群とも術後 22 週目に犠牲死
- (6) 検討項目：1.胆道癌・腺腫の発生率と平均発生個数  
2.胆管炎の発生率と程度(炎症スコア)  
3.胆道上皮の cell kinetics の変化(PCNA 免疫組織染色)  
4.cox2 活性の変化(肝組織中 Prostaglandine E<sub>2</sub> 値測定、以下 PGE<sub>2</sub>)

### 結果

1. 胆管癌の発生率・発生個数は control 群で 15/17(88%)・11.4±12.4 個、etodolac 群で 6/18(33%)・1.8±3.5 個であり、発生率・発生個数ともに etodolac 群で有意に低下していた(p<0.01)。腺腫の発生率・発生個数は control 群で 15/17(88%)・5.4±4.1 個、etodolac 群で 11/18(61%)・2.1±2.4 個で発生率には差を認めなかったが、発生個数は etodolac 群で有意に低下していた(p<0.01)。
2. 胆管炎発生率は両群間で有意差は認めなかったが、炎症スコアは control 群で 2.08±0.97、etodolac 群で 1.28±0.89 となり、etodolac 群で有意に低値を示した(p<0.05)。また、PCNA 免疫染色での PCNA Labeling index は、control 群で 9.67±5.90%、etodolac 群で 5.14±4.55%であり、etodolac 群で有意に低値を示した(p<0.05)。すなわち、control 群に比べ etodolac 群では有意に炎症が抑制されていた。
3. 肝組織中 PGE<sub>2</sub> 値は etodolac 群で有意に低値を示した(p<0.05)。

### 考察

Etodolac 投与により胆道再建術後の胆道発癌を抑制しうることが明らかになった。胆道再建術では必然的に逆流性胆管炎が惹起される。この炎症性刺激により cox2 が発現し、引き続いて PGE<sub>2</sub> の産生が誘導される。cox2 と PGE<sub>2</sub> はともに起炎物質ならびに発癌物質としての働きを有すると考えられており、etodolac による cox2 活性阻害作用の結果、遷延性胆管炎の抑制、胆管上皮細胞増殖活性の抑制、最終的に胆道発癌の抑制につながったものと考えられた。

Etodolac は従来の非ステロイド抗炎症剤(NSAID)と異なり cox2 のみを選択的に阻害するため消化器系への副作用が少ないのが特徴で、長期間の投与が可能である。今後、胆道再建術後患者に対する臨床応用にも効果が期待される。