

第110回総会ポストグラデュエイトコース の開催にあたって

卒後教育委員会 担当理事 中尾一彦

今年のポストグラデュエイトコースは、オンデマンド配信のみとなっております。受講には第110回日本消化器病学会総会への参加が必須となります。

本コースは先生方の卒後教育を目的として2006年より始まりました。消化器病専門医試験の受験には、本ポストグラデュエイトコース、支部教育講演会、JDDW教育講演会のいずれかに1回以上の参加が必須条件となっておりますので、受験を予定されている先生は、是非、受講いただければと思います。また、専門医更新に必要な単位取得にもご活用ください。

新専門医制度の運用開始に伴い、本学会でも新しいカリキュラムに則って、1講演30分とし全10講演（基本的事項／上部／下部／肝／胆膵）のポストグラデュエイトコースを企画しています。今回、基本的事項のテーマとして「高齢消化器癌のがん薬物療法」、「消化器癌におけるゲノム医療」を取り上げました。全10講演、いずれのテーマも第一線でご活躍の先生方にご講演をいただきます。セルフチェック問題も作成していただきましたので、皆さまご自身の理解度チェックにご利用ください。

さらに、本コースに参加できなかった先生方のために、講演内容を動画視聴（e-learning）することによって、専門医更新単位を修得できるようになっています。e-learningには別途登録が必要ですが、合わせてご活用いただければ幸いです。

新専門医制度における消化器病専門医は、サブスペシャルティー領域のなかでは最大級の規模です。専門医数が多いことから、求められる領域が広範で高水準であることが分かります。ご参加の先生におかれましては、ポストグラデュエイトコースをはじめとした卒後教育の機会を十分にご利用され、診療、研究、教育にお役立ていただければ幸いです。

第110回日本消化器病学会総会 ポストグラデュエイトコース

I. 基本的事項

- PGC-1 高齢消化器癌のがん薬物療法 5
演者：浜本 康夫（東京医科歯科大学臨床腫瘍学分野）
- PGC-2 消化器癌におけるゲノム医療 9
演者：砂川 優（聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座）

II. 上部消化管

- PGC-3 *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴 21
演者：上山 浩也（順天堂大学医学部消化器内科）
- PGC-4 減量・代謝改善手術の概要とその効果 27
演者：内藤 剛（北里大学医学部下部消化管外科学）

III. 下部消化管

- PGC-5 増加している急性下部消化管出血のマネージメント 35
演者：永田 尚義（東京医科大学）
- PGC-6 小腸および大腸の虚血性腸病変 39
演者：江崎 幹宏（佐賀大学医学部内科学講座消化器内科）

IV. 肝

- PGC-7 薬物性肝障害の診断 -RECAM-J 2023- 47
演者：田中 篤（帝京大学内科）
- PGC-8 肝疾患の画像診断（肝線維化・脂肪化診断） 55
演者：今城 健人（新百合ヶ丘総合病院消化器内科
福島県立医科大学低侵襲腫瘍制御学講座）

V. 胆膵

- PGC-9 膵癌の集学的治療（外科） 65
演者：里井 壯平（関西医科大学外科学講座）
- PGC-10 急性胆道炎に対する内視鏡的ドレナージ 71
演者：土井 晋平（帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科）

I. 基本的事項

高齢消化器癌のがん薬物療法



浜本 康夫

東京医科歯科大学臨床腫瘍学分野

職歴

1995年4月	北海道公立大学法人	札幌医科大学附属病院	臨床研修医
1999年8月	国立研究開発法人	国立がん研究センター東病院	任意研修医師
2001年1月	北海道公立大学法人	札幌医科大学附属病院	医員(研究生)
2003年6月	国立研究開発法人	国立がん研究センター東病院	非常勤医師
2005年6月		栃木県立がんセンター	
2011年7月	慶應義塾大学医学部		特任講師
2017年11月	慶應義塾大学医学部	腫瘍センター	専任講師・副センター長
2019年12月	慶應義塾大学医学部	消化器内科	准教授
2020年7月	慶應義塾大学医学部	腫瘍センター	准教授
2021年10月	慶應義塾大学病院	医療安全部門	副部長(兼任)
2023年1月	慶應義塾大学病院	医師主導治験審査委員会	副委員長(兼任)
2023年3月	慶應義塾大学医学部	臨床研究実施部門	長(兼任)
2024年4月	東京医科歯科大学	臨床腫瘍学分野	教授

現在に至る

1. 高齢消化器癌における治療の特徴と課題

高齢消化器癌に対するがん薬物療法においては生理的な変化と合併症のリスクのみならず様々な側面を考慮する。肝機能や腎機能の低下、心血管系の疾患をはじめとした合併症も多く、その他の老化に関連する変化が、治療選択と管理に影響を与える。そのため健康状態、合併症、生活の質、がんの進行度を総合的に考慮して治療計画を立てる必要がある。栄養状態や身体機能の維持・改善は高齢者に比較すると治療介入により大きく低下することがある。年齢だけでなく、生物学的年齢(身体の高齢化度合い)の評価も重要である。またポリファーマシーが多く既に服用中の薬との相互作用や、副作用による影響もある。必要に応じて副作用やリスクを最小限に抑えるために、できるだけ侵襲性の低い治療を選択が推奨される。しかしながらリスクを過大評価し不十分な治療を行うことによりベネフィットも低下してしまうためリスク軽減には科学的なアプローチが必要である。リスク軽減や患者の意向次第では緩和ケア重視の戦略も非常に重要となる。高齢者特有の問題点としては意思決定の困難さも大きな問題である。治療に関する意思決定は当事者のみでは困難になることがある。そのため患者や家族、医療チーム間での情報共有やコミュニケーションを綿密に計画し患者、家族が一体となったアプローチが必須である。

2. 高齢者機能評価

高齢者総合的機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment: CGA)は高齢者を医学的のみならず身体機能、精神的そして社会的側面から多面的に多職種によって行う評価し、さらにみつかった問題点に対して多職種で共同して介入計画を立てて長期にフォローアップを行うことと定義されている。近年複数の臨床試験が立て続けに報告されCGAの有用性が検証されている(GAIN試験、GAP70試験、GO試験)^{1),2),3)}。本邦でも各種ガイドラインで推奨され提案されているものの現実的に体系的に実施されている施設は少ない。とくに介入計画を多職種で実践していく点は十分に理解されていないことが現実である。さらに残念なことに、一部の専門性の高い施設(がん専門施設など)では「高齢者のがん治療の経験が乏しい」、「臨床試験重視主義」や「実地診療が多忙である」ことなどを理由に、高齢者機能評価に対して否定的で拒絶しているのは非常に残念である。

高齢者機能評価としてはADL(日常生活動作)、IADL(器質的日常生活動作)、認知機能テスト、

栄養状態の評価などが多彩である。これらの評価は治療の適応、種類、強度を決定する上で重要で治療計画とその結果に大きな影響を与える。当院でも可能な限りスクリーニングを行うが外来診療において薬物療法前に時間的な制約がある場合にはポイントを絞って実施している。ADL、IADL、チャールソンインデックスに関してはおおむね問診のやり取りなどで十分に情報収集出来ていることが多いため現実的にはG8、MMSE、CARGスコア⁴⁾を必ず実施するように心がけている。特にCARGスコアに関しては薬物療法のレジメン介入も実施できるため非常に有用性が高いと認識している。またMMSEに関しては多少、時間を要するものの認知機能低下に早期に気づくことが医療者ならびに患者、患者家族ともに有益であり時間が許す限り実践している。MMSEに関しては合計点数も重要であると同時に、どのドメインが低下しているのか、なども参考になる。なお質問内容はデリケートな事項もあり無神経に扱くと患者の気分を害することもあるため、それなりの習熟に加えて十分な時間の余裕をもって行うことが望ましい。

3. 抗がん剤治療の選択基準と管理

抗がん剤の選択には、薬剤特有の毒性プロファイルと高齢者の生理的特徴を考慮する必要がある。特に腎排泄を必要とする薬剤の使用には注意が必要である。また血管新生阻害剤などは深部静脈血栓症をはじめとした心血管系イベントに直結するため使用する際には十分な配慮が必要である。現場で問題になるのは化学療法の毒性を予測し科学的に薬剤量を決定することである。76歳以上は標準量の80%やレベルマイナス1などに設定して実施するような方法もあるものの、近年、「元気な高齢者」が増えており年齢だけで薬剤量を決めるのは科学的な手法とはいえない。

前述したCARGスコアは項目の中に、「単剤か併用か?」、「標準量か減量か?」という項目があり、これを調整することで毒性の程度を推測することが可能である。CARGスコアに関してはウェブで入力すると容易に自動計算できるため是非とも一度利用していただくと有用性を実感できるはずである(表1)。<https://www.cancercalc.com/carg.php>

表1

リスク因子	スコア
72歳以上	2
消化管または尿生殖器原発腫瘍	2
計画された薬剤用量が標準投与量	2
多剤併用レジメン	2
ヘモグロビン<11g/dL (男性)、10g/dL (女性)	3
クレアチンクリアランス<34mL/分	3
聴力は普通か、やや難聴	2
過去6カ月間に転倒の既往あり	3
服薬に介助を要する	1
ワングロック歩くことができない	2
過去4週間に肉体的、精神的理由で社会参加が減っている	1
合計スコア	
low : 0 ~ 5	
medium : 6 ~ 9	
high : 10 ~ 19	

我々の施設では高齢者の化学療法ではルーチンでCARGスコアを利用し毒性の予測ができることを確認している。ちなみに殺細胞性抗がん剤の毒性予測ツールとして用いているため、たとえばカペシタビン+ベバシズマブなどの併用レジメンに関しては単独レジメンとしてスコアリングしている。

また耐糖能異常を有することも多いため制吐作用を目的としたデキサメサゾンの使用は注意が必要である。予防的な制吐剤が多彩であるため耐糖能異常を有するケースには漫然としたステロイド使用

は回避するように心がけている。

4. 高齢者における副作用管理

高齢者は、抗がん剤の副作用に対する耐性が低く、特に骨髄抑制、消化器症状、心毒性が重要な懸念事項である。またCARGスコアでは難聴や転倒歴をリスクとしてカウントしているように直接的に副作用を増やすわけではないものの間接的に影響する項目があるため配慮が必要である。たとえば難聴の独居あるいは老々介護の事例では外来化学療法の電話対応が機能しない場合がある。また5FUでは骨髄抑制を来しやすいレジメンと手足症候群を来しやすいレジメンが存在するが高齢者の骨髄抑制は感染の重症化も懸念されるため骨髄抑制は回避したいところである。一方で手足症候群を来すと転倒が増えるという報告もされているため⁵⁾、個々の患者において、なにを優先すべきかを、必ず多職種で時間をかけて協議することが理想的である。ちなみに高齢者機能評価で毒性を軽減することができた臨床試験（GAIN試験、GAP70試験、G0試験）に関しては、「多職種による介入」を実施して初めて実現したという点を十分に理解する必要がある。単に高齢者機能評価をやれば良いというわけではない。

参考文献

- 1) Daneng Li 1, Can-Lan Sun 1, Heeyoung Kim et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021; 7(11): e214158.
- 2) Supriya G Mohile 1, Mostafa R Mohamed 2, Huiwen Xu, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet 2021 Nov 20; 398(10314): 1894-1904.
- 3) Peter S. Hall, PhD1, 2; Daniel Swinson, MD3; David A. Cairns, PhD1; et al. . Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021; 7(6): 869-877.
- 4) Hurria A et al. J Clin Oncol 2011; 29(25): 3457-65
- 5) Komatsu H, Yagasaki K, Komatsu Y, et al. Falls and Functional Impairments in Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Asia Pac J Oncol Nurs. 2019 Jul-Sep; 6(3): 253-260.

セルフトレーニング問題

問1. 高齢者のがん薬物療法について正しいのはどれか

- a. 暦年齢で決定する。
- b. 生物学的年齢の評価が必要である。
- c. リスク軽減を最優先とする。
- d. 意思決定は家族の意向を優先する。

問2. 高齢者機能評価について誤っているのはどれかにおける治療の特徴と課題

- a. 医学的な意義はcontroversialである。
- b. MMSEにより認知能力を評価する。
- c. CARGスコアで毒性を予測する。
- d. CGAは評価と介入計画、フォローアップを行うことと定義されている。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing horizontal dashed lines for writing. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page, providing a template for a memo or note.

消化器癌におけるゲノム医療



砂川 優

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座

略歴

- 2003年 3月 日本医科大学卒業
 - 2003年 4月 埼玉協同病院 研修医
 - 2006年 5月 埼玉医科大学病院臨床腫瘍科 助手
 - 2007年 4月 埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科 助教
 - 2012年 学位取得、埼玉医科大学大学院医学研究科臨床医学研究系専攻臨床腫瘍学（がんプロ）
 - 2012年12月 昭和大学横浜市北部病院内科 助教
 - 2013年 2月 University of Southern California/Norris Comprehensive Cancer Center, postdoctoral research fellow
 - 2015年 7月 昭和大学横浜市北部病院内科（腫瘍内科） 助教
 - 2016年 5月 昭和大学横浜市北部病院内科（腫瘍内科） 講師
 - 2017年 7月 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 准教授
 - 2018年 4月 聖マリアンナ医科大学病院腫瘍内科副部長、腫瘍センター副センター長 兼
 - 2019年 4月 聖マリアンナ医科大学病院ゲノム医療推進センター 副センター長 兼
 - 2020年 3月 聖マリアンナ医科大学病院腫瘍センター センター長 兼
 - 2021年 4月 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 主任教授、聖マリアンナ医科大学病院腫瘍内科部長 兼
- * 昭和大学医学部（昭和大学病院腫瘍内科） 兼任講師

はじめに

本邦の「がんゲノム医療」は2019年6月から臨床実装が開始され、がん関連遺伝子を対象とした包括的ゲノムプロファイリング検査（遺伝子パネル検査）で腫瘍のゲノムプロファイルを把握し、測定結果に意味付けをすることにより、最適な治療選択肢・治療薬を提案、各腫瘍、各個人に最適な治療を提供している。2021年8月には、血液を用いた遺伝子パネル検査が保険適用され「がんゲノム医療」がますます活用しやすくなった。

消化器癌においても、薬剤開発とともに治療に繋がる重要な遺伝子異常が同定され始め、ゲノム医療の臨床的意義が高くなってきている。がんゲノム医療では適切な症例、適切なタイミングで遺伝子パネル検査を行うことが重要であり、本項では消化器癌におけるゲノム医療について解説する。

1. 遺伝子パネル検査の意義と臨床活用

遺伝子パネル検査は、がんの発生に関わる複数の「がん関連遺伝子」の変化を次世代シーケンサーで一度に調べる検査で、患者のがん組織や血液を使って、数十から数百のがん関連遺伝子を調べ、その中で起きている遺伝子変化を確認することができる。測定された遺伝子変化について「エキスパートパネル」と呼ばれる専門家の会議で検討し、推奨治療を提案。担当医はその結果を参考にして、患者に対する治療を検討する。本邦では、2019年6月の組織を用いた遺伝子パネル検査の承認後、2021年8月にリキッドバイオプシーを用いた遺伝子パネル検査が承認され、遺伝子パネル検査の臨床的有用性が向上した。リキッドバイオプシー検査は、腫瘍を含むさまざまな組織、細胞からの情報が含まれているため、全身の腫瘍プロファイルを網羅的に俯瞰できる。さらに、リキッドバイオプシー検査では、治療中に獲得された薬剤耐性機構や新たな遺伝子異常を確認することが可能であり、検査結果に基づいた最適な治療選択に繋がることを期待できる。

1.1 遺伝子パネル検査

2024年1月時点で5種類の遺伝子パネル検査が承認されている（表1）。大きく分けて組織を用いたパネル検査と、血液を用いて血中循環腫瘍関連遺伝子（ctDNA）を解析するパネル検査があり、組織パネル検査には血液を用いてマッチドペア解析する検査、RNAも解析できる検査がある。現時点ではこれらの遺伝子パネル検査の使用が生涯に1回だけ保険適用されており、標準薬物療法開始後に実施することが可能である。

遺伝子パネル検査を行った後の治療出口には図1のような選択肢がある。保険適用された薬剤使用に繋がればどのような医療機関でも治療は可能であるが、もしエビデンスはあるものの保険適用されていない薬剤に繋がる遺伝子異常が検出された場合は、治験または患者申出療養（受け皿試験）の選択肢を検討する。

表1

製品名	OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム	FoundationOne® CDx が んゲノムプロファイル	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant360® CDx	GenMineTOP®がんゲ ノムプロファイリングシ ステム
対象遺伝子数	124 (DNA)	324 (DNA)	324 (cfDNA)	74 (cfDNA)	737 (DNA), 455(RNA)
解析に要する期間	4-5週	4-5週	10日	2週	5-6週
保険診療	保険診療 いずれか1回まで				
がんゲノムプロファイ リング機能	あり	あり	あり	あり	あり
コンパニオン診断機能	胆道癌: FGFR2 融合	非小細胞癌: EGFR(exon- 19del, exon21 L858R, exon20 T790M), ALK 融合, ROS1 融合, MET exon14 skipping 悪性黒色腫: BRAFV600E/K 乳癌: ERBB2 コピー数異常 大腸癌: KRAS/NRAS 野生型 固形癌: NTRK1/2/3 融合 卵巣癌: BRCA1/2	非小細胞癌: EGFR(exon- 19del, exon21 L858R, exon20 T790M), ALK 融合, ROS1 融合, MET exon14 skipping 固形癌: NTRK1/2/3 融合 前立腺癌: BRCA1/2	非小細胞癌: KRAS G12C ERBB2 変異 大腸癌: KRAS/NRAS 変異 BRAF V600E ERBB2 増幅 MSI-High 固形癌: MSI-High	—
TMB	○	○	—	—	○
MSI	○	○	—	○	—

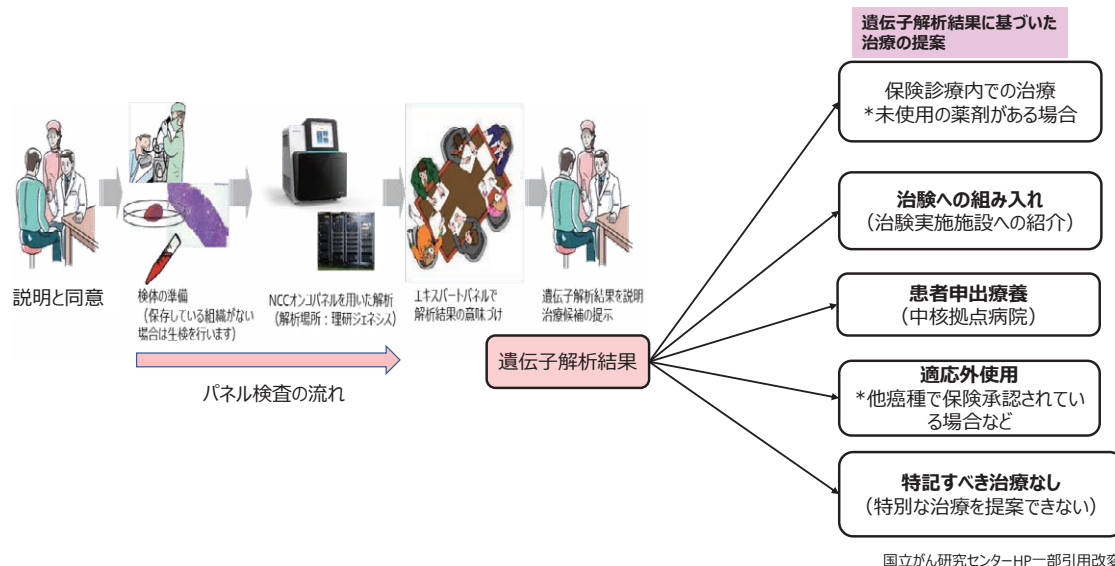


図1

1.2 遺伝子パネル検査を行うタイミング

遺伝子パネル検査の適用は、標準治療があるがんにおいて、標準治療が耐性になった段階または耐性が見込まれる段階とされている。しかし、標準治療耐性時の患者の全身状態は不安定であり、薬物療法を受けることができない“unfit”な状態になっていることが多い。「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第2.1版）」では、遺伝子パネル検査を行うタイ

ミングについて、治療ラインのみで遺伝子パネル検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨している。切除不能進行再発大腸がんにおいては、大腸癌治療ガイドライン2022において、1次治療以降の適切なタイミングで遺伝子パネル検査を実施することが推奨されている（大腸癌治療ガイドライン医師用2022年版、金原出版）。薬物療法のレジメンが少ない膵癌・胆道癌でも、2次治療の開始前に遺伝子パネル検査を検討するのが妥当であり、ESMOガイドラインでは胆道癌において1次治療開始前の実施が推奨されている¹⁾。

1.3 遺伝子パネル検査の選び方

一般的に、遺伝子パネル検査に利用可能な組織検体がある場合は、組織を用いたパネル検査を選択する。しかし、生検検体で腫瘍量が小さい場合、検体内の腫瘍細胞含有量が少ない場合、または採取してから5年以上経過している場合等は次世代シーケンサーで遺伝子増幅・融合などの変化が測定困難な場合があるため、このようなケースでは血液を用いたパネル検査を選択するのが望ましい。胆膵癌のように組織採取が難しいがん種においてもリキッドバイオプシーを用いた遺伝子解析は有効である。さらに、腫瘍組織の解析には現状約1か月程度の時間を要しており、治療決定に時間をかけることできないケースでは、短い解析期間のリキッドバイオプシー検査が臨床的に有用である。リキッドバイオプシーを治験のスクリーニングに取り入れた結果、従来の腫瘍組織検査を用いた場合に比べてより迅速に検査結果が返却され、より多くの患者が治験に登録されたことが示されている。実際に、リキッドバイオプシーが腫瘍組織検査と比べ、約22日早く解析結果が判明し、消化器癌における検討では組織遺伝子パネル検査では4.1%が、血漿を用いた遺伝子パネル検査では9.5%の症例が遺伝子異常に基づいた臨床試験に登録 ($P < 0.0001$) されていた²⁾。

一方、リキッドバイオプシー検査が向かないケースもある。膵癌は約90%の症例にKRAS遺伝子変異を認めることが報告されている³⁾。しかし、進行膵癌を対象に行われたリキッドバイオプシー検査の研究では、KRAS遺伝子変異の検出率は60-70%であった^{2,4)}。すなわち、組織と血液のKRAS遺伝子変異検出のコンコードランスが悪いことが示唆される。また、切除不能進行再発大腸癌症例を対象に行われた研究では、肺転移のみを有する症例でリキッドバイオプシー検査による遺伝子異常の検出率が悪いことが報告されている⁵⁾。小さい肺転移のみを認める症例に対してリキッドバイオプシー検査を行う際は、測定結果が偽陰性になる可能性を考慮すべきである。

2. 消化器癌における遺伝子異常と推奨治療

2.1 遺伝子パネル検査のコンパニオン診断と推奨治療

遺伝子パネル検査で検出された遺伝子異常に対して、保険適用された薬剤があれば有効な治療になりえる。コンパニオン診断薬 (Companion Diagnostics; CDx) は、特定の医薬品の安全性や有効性を担保するために、医薬品の投与に必須の診断・検査と定義されており、本邦では「特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用するものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器であること」と定義されている [https://www.pmda.go.jp/files/000213148pdf]。現時点で、遺伝子パネル検査でコンパニオン診断の承認を得ている薬剤は表2の通りであり、消化器癌で関連する遺伝子異常はMSI、NTRK融合遺伝子、ERBB2遺伝子増幅、FGFR2融合遺伝子、BRAF V600E変異、BRCA1/2遺伝子変異、TMB (Tumor Mutational Burden)-Highである。

リキッドバイオプシー検査を用いた遺伝子パネル検査ではFGFR融合遺伝子の検出は薬事承認されているが、コンパニオン診断としては認められていない。しかし、エキスパートパネルで検討し、遺伝子解析の結果に基づき薬剤使用について検討することは可能である。

表2 薬事承認を受けている遺伝子パネル検査のコンパニオン診断機能を有する遺伝子異常
(2024年1月1日現在)

パネル検査の種類	バイオマーカー	がん種	標的の医薬品
F1CDx, F1LCDx	活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異	非小細胞肺癌	アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ダコチニブ
F1CDx, F1LCDx	<i>EGFR</i> エクソン20 T790M変異		オシメルチニブ
F1CDx, F1LCDx	<i>ALK</i> 融合遺伝子		アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ
F1CDx, F1LCDx	<i>ROSI</i> 融合遺伝子		エヌトレクチニブ
F1CDx, F1LCDx	<i>MET</i> 遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ
G360	<i>KRAS</i> G12C変異		ソトラシブ
G360	<i>ERBB2</i> 遺伝子変異		トラスツズマブデルクステカン
F1CDx	<i>BRAF</i> V600E及び <i>BRAF</i> V600K変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブ、トラメチニブ、ベムラフェニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ
G360	<i>BRAF</i> V600E変異	結腸・直腸癌	エンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブ
F1CDx	<i>ERBB2</i> 遺伝子増幅	乳癌	トラスツズマブ
G360	<i>ERBB2</i> 遺伝子増幅	結腸・直腸癌	トラスツズマブ、ベルツズマブ
F1CDx, G360	<i>KRAS/NRAS</i> 野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ、パニツムマブ
F1CDx, G360	MSI-High	結腸・直腸癌	ニボルマブ
F1CDx, G360	MSI-High	固形癌	ベムプロリズマブ
F1CDx	TMB-High	固形癌	ベムプロリズマブ
F1CDx, F1LCDx	<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ
F1CDx	<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ
F1CDx, F1LCDx	<i>BRCA1/2</i> 遺伝子変異	前立腺癌	オラパリブ
F1CDx	<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	胆道癌	ベミガチニブ
NCCOP	<i>FGFR2</i> 融合遺伝子	胆道癌	フチバチニブ

F1CDx, Foundation One CDx ; F1LCDx, Foundation One-Liquid CDx ; G360, Guardant360 ; NCCOP, NCCオンコパネル

2.2 消化器癌における遺伝子異常と推奨治療

NTRK融合遺伝子

TRK阻害薬の有効性を検証した試験では、臓器横断的にさまざまながん種が登録され、消化器癌では数例登録され有効性が検証されている。大腸癌における*NTRK*融合遺伝子の頻度は1%以下と低頻度である⁶⁾。TRK選択的阻害薬であるラロトレクチニブの有効性を検証する試験において、大腸癌8例中3例が奏効したことが報告されている^{7,8)}。大腸癌研究会からTRK阻害薬の位置づけに関するステートメントが出されており、*NTRK*融合遺伝子陽性大腸癌に対して2次治療以降の最適な治療ラインで遺伝子パネル検査と治療を検討することが提案されている。

FGFR2融合遺伝子

FGFR2融合遺伝子を認めるがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌に対してペミガチニブが保険適用されている。化学療法歴のあるFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌患者を対象とした国際共同第2相試験（FIGHT-202試験）において有効性および安全性が検証され、奏効率は35.5%であったことが報告されている⁹⁾。

BRCA1/2遺伝子変異

生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異陽性転移性膵癌に対してオラパリブの維持療法が保険適用されている（遺伝子パネル検査はコンパニオン診断として承認されていない）。プラチナ製剤ベースの1次化学療法で病勢進行が認められなかったBRCA遺伝子変異陽性転移性膵癌症例を対象に、オラパリブ単剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験（POLO試験）が行われ、主要評価項目である無増悪生存期間においてオラパリブ群が有意に良好であることが示された¹⁰⁾。リキッドバイオプシーを用いた遺伝子パネル検査では生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異を確定診断することができず、オラパリブ使用可否の判断にはBRCA Analysis検査が必要である。

ERBB2遺伝子増幅

ERBB2遺伝子増幅を認めるHER2陽性大腸癌に対して抗HER2薬が有効であることが報告されている¹¹⁻¹³⁾。大腸癌の1.6～5.2%にERBB2増幅を認めるHER2陽性大腸癌が存在することが報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。HER2陽性大腸癌に対する治療開発は、トラスツズマブ併用療法とトラスツズマブデルクステカンを中心に行われており、海外・本邦含めた複数の試験結果では奏効率が35～45%であることが報告されている¹¹⁻¹³⁾。NCCNガイドラインでは、ERBB2増幅を認める大腸がんに対して2次治療以降で抗HER2療法が推奨されており、本邦でも抗HER2療法が承認され3次治療以降の標準治療の一つとなっている。

ERBB2遺伝子増幅は臓器横断的に重要な治療標的であり、胆道癌でも抗HER2療法の有効な治療成績が報告されている^{19, 20)}。

Tumor Mutational Burden (TMB)

TMBが高い癌細胞ほど、免疫細胞が攻撃しやすくなり、TMB-Highを有する癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が良好な効果を認めることが報告されている²¹⁾。組織のTMB-High（10 Muts/Mb以上）に対するペムプロリズマブが保険適用され、臓器横断的に遺伝子パネル検査によってTMBを測定することが重要な検査となった。リキッドバイオプシーを用いた遺伝子パネル検査でもTMBは測定可能であるが、現時点でコンパニオン診断機能として薬事承認されていない。また、TMBと免疫チェックポイント阻害薬の治療効果の相関はすべての癌種で同様な結果が示されているわけではない。特に、消化器癌ではエビデンスは不明確であり、さらにTMB-Highと判断する変異量のcut-off値も癌種により様々である²²⁾。

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）を有する固形癌を対象としたペムプロリズマブの第II相KEYNOTE-016試験²³⁾と既治療の切除不能進行再発MSI-High/dMMR大腸癌を対象としたペムプロリズマブの第II相KEYNOTE-164試験において、MSI-High大腸癌に対するペムプロリズマブの有効性が示された。ニボルマブもMSI-High/dMMR大腸癌を対象とした第II相CheckMate-142試験において有効性が示され²⁴⁾、その後、CheckMate-142試験においてニボルマブとイピリムマブ併用療法の有効性と安全性が示された²⁴⁾。MSI-High大腸癌の1次治療を検証したKEYNOTE-177試験では、1次治療におけるペムプロリズマブ単剤療法の有効性が報告され、現在MSI-High大腸癌の1次標準治療になっている²⁵⁾。

KRAS G12C変異

KRAS G12C変異はKRAS蛋白質の12番目のグリシンからシステインへの病的変異であり、非小細胞肺癌で13%、大腸癌などの他の固形癌では1～3%に認められる^{26,27)}。KRAS G12C腫瘍に対してKRAS G12C阻害薬の有効性が報告されており、今後臨床応用されることが期待されている²⁸⁾。さらに、KRAS G12C変異を有する大腸癌を対象に開発されたsotorasib (AMG510)²⁹⁾とadagrasib (MRTX849)の有効性を探索する臨床試験では、抗EGFR抗体薬との併用療法の奏効率が良好であることが報告されており^{30,31)}、今後KRAS G12C変異大腸癌の新たな治療になることが期待される。

表3 消化器癌で薬剤投与に繋がる可能性がある遺伝子異常

遺伝子	異常の種類	癌種	期待できる薬剤
<i>BRAF</i>	V600E変異	全消化器癌	大腸癌：エンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブ それ以外の癌：ダブラフェニブ、トラメチニブ
<i>ERBB2</i>	増幅	胃癌、大腸癌、胆道癌	胃癌：トラスツズマブ、トラスツズマブデルクステカン 大腸癌：トラスツズマブ、ベルツズマブ、トラスツズマブデルクステカン 胆道癌：トラスツズマブ、ツカチニブ
<i>FGFR2</i>	融合遺伝子	胆道癌	ペミガチニブ、フチバチニブ
<i>KRAS</i>	G12C変異	大腸癌、腫瘍	ソトラシブ、アダグラシブ

3. ゲノム検査のさらなる活用 ～術後早期再発の予測～

治療切除を行ったStage IIの大腸癌を対象にctDNAと予後について検証した研究において、周術期ならびに術後補助化学療法期間・治療終了後に一定間隔でリキッドバイオプシー検査が行われ、術後ctDNA陽性群ではctDNA陰性群よりも有意に再発までの期間が短く予後が不良であることが示された³²⁾。これは、病理学的な進行度に関わらずctDNA陽性が予後不良因子であったことから、再発しやすい、予後が悪い症例を同定するための新しいツールになり、現在臨床実装に向けた取り組みが行われている。本邦では、SCRUM-Japanの基盤を活用したCIRCULATE-Japanプロジェクトが開始されている³³⁾。病理学的な進行度に関わらずctDNA陽性が予後不良因子であったことから、再発しやすい、予後が悪い症例を同定するための新しいツールになることが期待されている。切除不能進行再発大腸癌においてリキッドバイオプシーを用いた微小残存腫瘍の測定は、化学療法後にconversion surgeryを行った症例に期待できるかもしれない³⁴⁾。

Reference

- 1) Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al: Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34: 127-140, 2023
- 2) Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al: Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med* 26: 1859-1864, 2020
- 3) Patel H, Okamura R, Fanta P, et al: Clinical correlates of blood-derived circulating tumor DNA in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 12: 130, 2019
- 4) Botrus G, Kosirorek H, Sonbol MB, et al: Circulating Tumor DNA-Based Testing and Actionable Findings in Patients with Advanced and Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncologist* 26: 569-578, 2021
- 5) Kagawa Y, Elez E, García-Foncillas J, et al: Combined Analysis of Concordance between Liquid and Tumor Tissue Biopsies for RAS Mutations in Colorectal Cancer with a Single Metastasis Site: The METABEAM Study. *Clin Cancer Res* 27: 2515-2522, 2021

- 6) Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 731-747, 2018
- 7) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378: 731-739, 2018
- 8) Drilon A, Siena S, Ou SI, et al: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7: 400-409, 2017
- 9) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21: 671-684, 2020
- 10) Golan T, Hammel P, Reni M, et al: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 381: 317-327, 2019
- 11) Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al: Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 19: 256-262. e2, 2020
- 12) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al: TRIUMPH: Primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): A GOZILA sub-study. *Annals of Oncology* 30: v199-v200, 2019
- 13) Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway) : an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 20: 518-530, 2019
- 14) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487: 330-7, 2012
- 15) Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al: HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 111: 1977-84, 2014
- 16) Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al: Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 28: 1481-91, 2015
- 17) Richman SD, Southward K, Chambers P, et al: HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol* 238: 562-70, 2016
- 18) Kato T, Hamaguchi T, Hara H, et al: The Nationwide Cancer Genome Screening Project in Japan, SCRUM-Japan GI-SCREEN: Efficient identification of cancer genome alterations in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol. abstr* 3591, 2016
- 19) Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, et al: Tucatinib and Trastuzumab for Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (SGNTUC-019) : A Phase II Basket Study. *J Clin Oncol* 41: 5569-5578, 2023
- 20) Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al: Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-Pan-Tumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 42: 47-58, 2024
- 21) Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al: Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 362, 2018
- 22) Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al: Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 51: 202-206, 2019
- 23) Le DT, Uram JN, Wang H, et al: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372: 2509-20, 2015

- 24) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142) : an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18: 1182-1191, 2017
- 25) Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383: 2207-2218, 2020
- 26) Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, et al: Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 205: 858-62, 2009
- 27) Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ: Distribution of KRASG12C Somatic Mutations across Race, Sex, and Cancer Type. *New England Journal of Medicine* 384: 185-187, 2021
- 28) Strickler JH, Satake H, George TJ, et al: Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 388: 33-43, 2023
- 29) Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al: KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine* 383: 1207-1217, 2020
- 30) Weiss J, Yaeger R, Johnson M, et al: LBA6 KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Annals of Oncology* 32: S1294, 2021
- 31) Fakih M, Falchook G, Hong D, et al: 434P CodeBreakK 101 subprotocol H: Phase Ib study evaluating combination of sotorasib (Soto), a KRASG12C inhibitor, and panitumumab (PMab), an EGFR inhibitor, in advanced KRAS p. G12C-mutated colorectal cancer (CRC). *Annals of Oncology* 32: S551, 2021
- 32) Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al: Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 8: 346ra92, 2016
- 33) Tsukada Y, Matsushashi N, Murano T, et al: Impact of postoperative integrated genomic and epigenomic signatures of circulating tumor DNA (ctDNA) on recurrence in resected colorectal cancer: Initial report of a prospective ctDNA monitoring study COSMOS-CRC-01. *Journal of Clinical Oncology* 40: 168-168, 2022
- 34) Loupakakis F, Derouazi M, Murgioni S, et al: 405MO Personalized circulating tumour DNA assay for the detection of minimal residual disease in CRC patients after resection of metastases. *Annals of Oncology* 31: S413, 2020

セルフトレーニング問題

問1. 次のうち、遺伝子パネル検査について、正しいものはどれか

- a. 虫垂癌の症例に対して、1次治療開始前に遺伝子パネル検査を行った。
- b. 胆道癌症例に対して原発巣の腫瘍生検で採取した検体の腫瘍細胞含有量は少なかった。遺伝子パネル検査には原則腫瘍組織検体を使用して検査を行うのが一般的であるため、この検体を用いて遺伝子パネル検査を実施した。
- c. 再発大腸癌で2か所の小さな肺転移を認める症例に対して、薬剤選択の補助としてリキッドバイオプシーを用いた遺伝子パネル検査を実施した。
- d. 遺伝子パネル検査でNTRK融合遺伝子を認めた大腸癌症例に対して、がんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院のみでTRK阻害薬の使用が可能である。

問2. 次のうち、遺伝子異常と推奨される薬剤の組み合わせで、間違っているものはどれか

- a. *BRAF* V600E変異 - ダブラフェニブ、トラメチニブ
- b. *ERBB2*遺伝子増幅 - セツキシマブ
- c. *FGFR2*融合遺伝子 - フチバチニブ
- d. *KRAS* G12C変異 - ソトラシブ

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dashed lines for writing.

II. 上部消化管

H.pylori未感染胃上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴



上山 浩也

順天堂大学医学部消化器内科

略歴

2004年 聖マリアンナ医科大学 医学部 卒業
 2004年 順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研修医
 2006年～2010年 順天堂大学医学部 消化器内科 大学院 学位取得
 2010年 順天堂大学医学部附属順天堂練馬病院 消化器内科 助教
 2011年 順天堂大学医学部 消化器内科 助教
 2017年 順天堂大学医学部 消化器内科 准教授

専門分野

胃底腺型胃癌 (Gastric adenocarcinoma of fundic-gland type)

H.pylori未感染胃上皮性腫瘍

消化管病変に対する拡大内視鏡診断と内視鏡治療

胃拡大内視鏡AI画像診断支援システム

拡大内視鏡を用いた消化管粘膜の血流速度研究

1. はじめに

Helicobacter pylori (*H.pylori*) 感染により生じる萎縮性胃炎、腸上皮化生などの組織学的な変化が胃癌発生に関連していることは周知の事実である。ただし、本邦において*H.pylori*感染率は年々減少傾向であり、*H.pylori*感染に関連する胃癌は将来的には減少すると予想されている。近年、*H.pylori*が胃癌発生に関与しない*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の報告が増加し、施設間により差はあるが様々なタイプが存在することが明らかになった¹⁾。本セミナーでは、現状での*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の分類、その臨床病理学的・内視鏡的特徴について紹介する。

2. H.pylori未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的・組織学的分類

自験例から現状での*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍は、1. 食道胃接合部癌、2. 胃底腺型胃癌 (胃底腺型腺癌、胃底腺粘膜型腺癌)、3. ラズベリー型胃腫瘍 (腺窩上皮型胃腫瘍)、4. 白色扁平隆起型の低異型度高分化腺癌、5. その他の胃型腺癌、6. 幽門腺領域に発生する腸型・胃腸混合型形質の低異型度高分化腺癌、7. 未分化型腺癌に分類される (図1)¹⁾。現状では計7つのタイプに分類

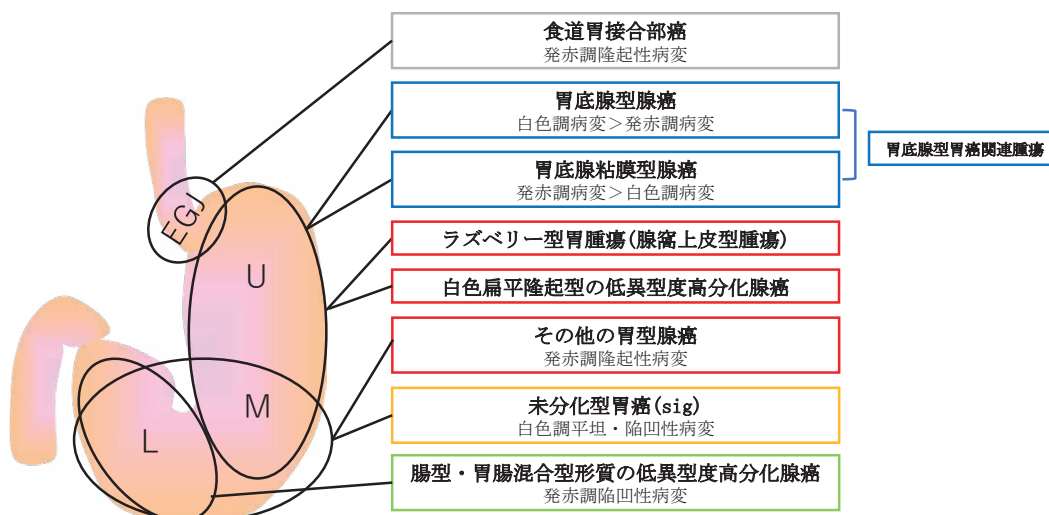


図1 H.pylori未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的・組織学的分類 (仮)

されるが、各施設で分類の様式が違うこと、今後も新たなタイプが見つかる可能性もあり、統一された分類の確立は今後の課題である。実臨床ではその他に、遺伝的背景に伴う胃癌（遺伝性胃癌 Hereditary diffuse gastric cancer、家族性大腸ポリーポシス、Lynch症候群、Li-Fraumeni症候群、gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)、juvenile polyposis syndromeに伴う胃癌など）、胃ポリープ（胃底腺ポリープ、PPI関連ポリープ）・胃型腺腫由来の胃癌、自己免疫性胃炎に伴う胃癌、Epstein-Barr virus関連胃癌などが挙げられる。本テキストでは、特殊な背景因子のない比較的頻度が高いと予想される前述の7つのタイプについて内視鏡所見を中心に概説する。

①食道胃接合部癌

*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍は早期癌の報告が多いが、食道胃接合部癌は他のタイプと異なり進行癌の報告が多いのが特徴である。また、鑑別診断としてバレット食道腺癌が挙げられ、食道胃接合部癌の正確な診断には病理組織学的にバレット食道腺癌を確実に除外する必要がある。早期癌の特徴としては、既報と自験例のみの検討であるが、発赤調の隆起性病変を呈する可能性が高く、白色光観察でも拡大内視鏡観察でも癌と診断は可能と考えられる²⁾。

②胃底腺型胃癌（胃底腺型腺癌、胃底腺粘膜型腺癌）

胃底腺型胃癌は組織学的に胃底腺型腺癌と胃粘膜型腺癌に分類され、胃底腺型腺癌は、頸部粘液腺～胃底腺への分化のみを示す分化型腺癌であり、表層は非腫瘍粘膜に覆われる。免疫染色ではpepsinogen-I（主細胞のマーカー）and/or H+/K+-ATPase（壁細胞のマーカー）が陽性となる胃腫瘍で、ほとんどの症例でMUC6（頸部粘液細胞～主細胞、幽門腺細胞のマーカー）も陽性となる³⁾。胃底腺粘膜型腺癌は、胃底腺への分化に加え腺窩上皮への分化も示し、免疫染色ではpepsinogen-I and/or H+/K+-ATPase and/or MUC6陽性に加え、MUC5AC（腺窩上皮細胞のマーカー）が陽性となる^{4,5)}。胃底腺粘膜型腺癌は、粘膜構造の組織構築により、①Type 1（組織構築保持／非腫瘍性上皮の被覆なし）、②Type 2（組織構築崩壊／非腫瘍性上皮の被覆なし）、③Type 3（組織構築崩壊／非腫瘍性上皮の被覆あり）の3つのタイプに亜分類される⁴⁾。胃底腺粘膜型腺癌は胃底腺型腺癌に比較して、脈管侵襲陽性率が高く、SM浸潤距離も大きいいため悪性度が高いことが報告されている⁴⁾。また、胃底腺粘膜型腺癌はリンパ節転移を伴う症例や通常型の胃癌を伴い進行癌となった症例などの報告もある。

胃底腺型腺癌の白色光観察での内視鏡的特徴として、上皮・粘膜下腫瘍様の隆起性病変、白色調・褪色调、拡張した樹枝状の血管、背景粘膜に萎縮性変化を認めない、の4つの所見を報告した⁶⁾。また、胃底腺型腺癌の拡大内視鏡観察での内視鏡的特徴として、明瞭なDLなし、腺開口部（crypt opening; CO）の開大、窩間部（intervening part; IP）の開大、irregularityに乏しい微小血管、の4つの所見を報告した⁷⁾。表層が非腫瘍粘膜で覆われ深部に腫瘍が存在するという胃底腺型胃癌の発生母地や発育進展形式によって修飾された所見であるため、胃底腺型腺癌の特徴と考えられる。

胃底腺粘膜型腺癌は、前述の白色光観察と拡大内視鏡観察の特徴を伴わないことが多く、胃底腺型腺癌に比較して腫瘍径は大きく、表層に腺窩上皮型の癌成分が存在していることから、境界が比較的明瞭であり、表面構造の凹凸や不整さが強い印象がある⁸⁾。ただし、多様性があることが判明しており、今後、更に症例を集積して内視鏡的特徴を検討する必要がある。

Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G)、VS classification systemでは、胃底腺型腺癌は表層が非腫瘍粘膜で覆われるため癌と診断することが困難な症例が多い^{6,8)}。胃底腺粘膜型腺癌のType1、Type2は表層に腺窩上皮型の癌成分が露出しているため癌と診断することが可能であることが多い。ただし、症例によっては表層の癌成分の異型度が非常に低かったり、癌成分と非腫瘍成分が混在していたり、Type3のように完全に非腫瘍性上皮に覆われたりするため、癌と診断できない症例もあり注意が必要である⁸⁾。

③ラズベリー型胃腫瘍（腺窩上皮型胃腫瘍）

raspberry様の色調や形態を示す病変で、腺窩上皮型の胃腫瘍のみで構成され、境界は明瞭で山田III~IV型のやや隆起の高い病変が多いとされる⁹⁾。病変の色調は均一で強発赤調を示し、表面構造は微細顆粒状で均一性があり、辺縁に過形成性変化による白色領域を認めることが多い。胃底腺領域の大弯側に好発し、単発の症例が多いが、同時性・異時性多発する症例もある。病理組織学的には、腺窩上皮型腺癌、もしくは腺腫（Foveolar type adenoma）と診断され、免疫染色ではMUC5AC（腺窩上皮細胞のマーカー）のみ陽性となり、粘液形質は胃型形質、Ki-67 MIB-1 LIは比較的高値である。日本国内では腺窩上皮型腺癌と診断されていたが、海外ではFoveolar type adenomaと診断され、近年、国内においても腺窩上皮型腺腫と診断されることが多くなり、今後、腫瘍診断基準を含め病理診断の統一化が求められている。

内視鏡的な鑑別病変として、*H.pylori*未感染胃に発生する過形成性ポリープなどの非腫瘍性病変や発赤調隆起型の胃底腺型胃癌（胃底腺型腺癌、胃底腺粘膜型腺癌）、PPI関連胃底腺ポリープの腫瘍化などが鑑別に挙げられる^{10,11)}。

④白色扁平隆起型の低異型度高分化腺癌

*H.pylori*未感染胃に白色調扁平隆起性病変を認めた際にはまずはこのタイプを考える必要がある。表面構造は比較的整で顆粒状・結節状であり拡大観察では、上皮内血管パターンを示し窩間部の開大を認め、症例によってはVEC patternも認めることもある。腫瘍の異型度が非常に低い場合、MESDA-Gでは非癌と診断され限界症例と判断されるため、注意が必要である。病理組織学的には、症例により組織学的異型度の差があり、粘液形質は胃型形質（MUC5AC、MUC6が陽性）を示すが構成される腫瘍細胞の組み合わせ（腺窩上皮・胃底腺・頸部粘液腺・幽門腺）も多彩であり、様々なバリエーションがあると考えられる。

⑤その他の胃型腺癌

自施設での色調と形態の特徴は弱発赤調の隆起性病変であり、胃底腺型胃癌、ラズベリー型胃腫瘍、白色調扁平隆起型の低異型度高分化腺癌とは異なる内視鏡所見であるため、その他の胃型腺癌と定義した。病理組織学的には低異型度の高分化腺癌で、免疫染色ではMUC5AC、MUC6が陽性であり、白色調扁平隆起型の低異型度高分化腺癌と同様のパターンを示すことが多い。このタイプは明確な定義がないため、今後どの様な位置づけになるのかは不明であり、多数例での解析が必要である。

⑥幽門腺領域に発生する腸型・胃腸混合型形質の低異型度高分化腺癌

*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍のうち、このタイプのみにL領域の幽門腺粘膜に発生し、粘液形質は腸型形質（MUC2、CD10が陽性）を示す。色調は発赤調で周囲に隆起を伴う陥凹性病変として視認されることが多く、M癌の報告が多いがSM癌も報告されている¹²⁾。*H.pylori*未感染胃の前庭部に単発の発赤陥凹を認めた場合には、このタイプを考慮する必要がある。

⑦未分化型腺癌

*H.pylori*未感染胃に発生する未分化型腺癌の特徴は、発生部位はM/L領域（腺境界領域）、腫瘍径は比較的小さく、深達度はM癌、組織型はsigが多いとされ¹³⁾、拡大観察ではMESDA-Gで癌と診断されないことが多い。病変の表層に存在する非腫瘍性粘膜の厚みによりMVとMSの所見が異なるため、表層の近くまで全層性に腫瘍が増殖した場合、表層の非腫瘍性上皮の丈が平坦化するため腫瘍に修飾された不整な微小血管構築像や窩幹部の開大などの表面微細構造の所見も視認され、拡大観察で癌と診断されるようになる。

3. おわりに

*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍のうち早期胃癌を中心に、内視鏡的・組織学的分類、各タイプの内視

鏡的特徴に関して解説をした。現状の問題点として悪性度の評価があり、進行胃癌となりうる病変の抽出やその発育進展様式を解明することが求められている。また、多数例での解析を経て悪性度評価を含む*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の病態解明をもとに、検診の間隔、内視鏡治療適応、追加外科切除適応などを含む*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍全体の診療指針の確立も望まれる。

本セミナーでは、*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡画像と病理画像を提示し、各タイプの臨床病理学的特徴と*H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡診断のコツを紹介する予定である。

参考文献

- 1) 上山浩也 他. *H.pylori*未感染胃癌の動向：ポスト*H.pylori*時代に向けて. 日本ヘリコバクター学会誌 2022.
- 2) 吉村大輔. *H. pylori* 未感染胃粘膜に生じる食道胃接合部腺癌. 消化器内視鏡. 2022 ; 34 : 266-273.
- 3) Ueyama H, Yao T, Nakashima Y et al : Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type) proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 34 : 609-619, 2010.
- 4) Ueyama H, Yao T, Akazawa Y et al : Gastric epithelial neoplasm of fundic-gland mucosa lineage: proposal for a new classification in association with gastric adenocarcinoma of fundic-gland type. J Gastroenterol. 56; 814-828, 2021.
- 5) 田邊寛, 岩下明德, 池田圭祐ほか. 胃底腺型胃癌の病理組織学的特徴. 胃と腸 2015 ; 50 (12) : 1469-1479.
- 6) Ueyama H, Matsumoto K, Nagahara A, et al: Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type). Endoscopy 46: 153-157, 2014
- 7) 上山浩也, 八尾隆史, 松本健史ほか. 胃底腺型胃癌の臨床的特徴 拡大内視鏡所見を中心に-胃底腺型胃癌のNBI併用拡大内視鏡診断. 胃と腸 2015; 50 (12): 1533-1547.
- 8) Matsumoto K, Ueyama H, Yao T et al. Endoscopic Features of Gastric Epithelial Neoplasm of Fundic Gland Mucosa Lineage. Diagnostics (Basel). 2022 Nov 2;12 (11): 2666. doi: 10.3390/diagnostics12112666.
- 9) Shibagaki K., Fukuyama C., Mikami H., et al.: Gastric foveolar-type adenomas endoscopically showing a raspberry-like appearance in the *Helicobacter pylori* -uninfected stomach. Endosc Int Open 7; E784-E91, 2019
- 10) Yatagai N, Ueyama H, Ikemura M et al. Clinicopathological and Endoscopic Features of Raspberry-Shaped Gastric Cancer in *Helicobacter pylori*-Uninfected Patients. Digestion. 2020; 15: 1-8.
- 11) Suzuki N, Ikeda A, Ueyama H, Yatagai N, Uemura Y, Yamamoto M, Iwano T, Utsunomiya H, Uchida R, Abe D, Oki S, Akazawa Y, Takeda T, Ueda K, Hojo M, Yao T, Nagahara A. Endoscopic Diagnosis Strategy of Raspberry-Shaped Gastric Lesion in *Helicobacter Pylori*-Uninfected Patient. J Clin Med. 2023 Aug 22; 12 (17): 5437. doi: 10.3390/jcm12175437.
- 12) Takita M, Ohata K, Inamoto R et al. Endoscopic and histological features of *Helicobacter pylori*-negative differentiated gastric adenocarcinoma arising in the antrum. JGH Open. 2021 2; 5 (4): 470-477.
- 13) 藤崎順子, 堀内祐介, 山本智理子ほか : *Helicobacter pylori*未感染胃癌における未分化型早期胃癌の特徴. *Helicobacter Research* 19 : 28-37, 2015

セルフトレーニング問題

問1. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍について、誤っているものはどれか。

- 胃底腺型胃癌は胃底腺型腺癌と胃底腺粘膜型腺癌に分類される。
- 胃底腺型胃癌は脈管侵襲を伴うことがある。
- ラズベリー型胃腫瘍（腺窩上皮型胃腫瘍）には鑑別病変が存在する。
- H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の粘液形質は胃型形質を示す。

問2. *H.pylori*未感染胃と診断するのに必要な条件に関する記述のうち誤っているものはどれか。

- 除菌歴がない。
- H.pylori*感染判定法の1項目が陰性。
- 内視鏡で胃角にRACを認め、萎縮性胃炎を認めない。
- 組織学的に活動性胃炎を認めず、かつ萎縮・腸上皮化生・リンパ濾胞を認めない。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dashed lines for writing.

減量・代謝改善手術の概要とその効果



内藤 剛

北里大学医学部下部消化管外科学 主任教授

略歴

平成2(1990)年3月 東北大学医学部卒業
 平成4(1992)年4月 東北大学医学部第一外科学教室
 平成7(1995)年9月 Cleveland Clinic Foundation, Minimally Invasive Surgery Center, Department of General Surgery, Research fellow.
 平成8(1996)年10月 東北大学医学部第一外科 文部教官助手
 平成11(1999)年6月 仙台市医療センター仙台オープン病院
 平成21(2009)年10月 東北大学病院 肝胆膵外科/胃腸外科 講師
 平成25(2013)年4月 東北大学大学院 消化器外科学分野 准教授
 平成29(2017)年4月 東北大学病院 胃腸外科 特命教授
 令和2(2020)年1月 北里大学医学部 下部消化管外科学 主任教授

【はじめに】

肥満の程度は体格指数 (Body Mass Index (BMI) = 体重 (kg) / 身長 (m)²) を指標としており、我が国ではBMI \geq 25kg/m²を肥満としている。「肥満症」とは肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする疾患と定義されている¹⁾。肥満症の中でBMI \geq 35kg/m²の状態を重症肥満症あるいは病的肥満症と呼ぶ。重症肥満症に対する外科的治療 (減量手術) は、1991年に米国の国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) から出されたステートメント²⁾によると、「重症肥満症に対しては、唯一外科治療のみがその長期間の減量効果が証明されている治療法である」とされており、その後の腹腔鏡下手術の発展と相まって急速に普及した。またこの手術は、肥満を伴った2型糖尿病や脂質異常症などの代謝性疾患の改善をもたらすことも明らかとなり、現在では「代謝改善手術」としても認知され、両者を合わせて「減量・代謝改善手術」と称されるようになった。

日本内視鏡下肥満・糖尿病外科会研究会で実施しているアンケート調査では、我が国の減量・代謝改善手術施行例数は近年右肩上がりに増加しており、2022年には985例が実施されている。

【減量手術の概要とその変遷】

重症肥満症に対する外科的治療は、減量手術 (Bariatric surgery) と称され、現在米国では年間20万件以上の減量手術が行われている。これらの背景には重症肥満症に対する良好な体重減少効果と、糖尿病を始めとする代謝性疾患に対する良好な成績がある。スウェーデンで行われた4000例を超える重症肥満症例の大規模なコホート調査によると、内科的治療群では介入後に一時的に体重が減少するものの長期的な追跡ではほとんどがリバウンドするのに対し、減量手術施行群では体重減少効果が有意に高く、その効果が15年間継続するとしている³⁾。

減量手術は、消化管の解剖学的構造を変化させることにより摂食量の減少や栄養吸収を抑制することで体重を減少させ、肥満に伴う併存症を改善し生命予後の改善を目的とした手術である。

減量手術は1950年代に施行された、空腸回腸バイパス術 (Jejunioileal Bypass: JIB) が最初とされている⁴⁾。1960年代の半ばにはMasonとItoによって胃バイパス術 (Gastric Bypass) が開発され⁵⁾、その後この術式はルーワイ胃バイパス術 (Roux-en Y Gastric Bypass: RYGB) として広く普及することとなる⁶⁾。その後ScopinaroによってJIBの空腸の盲端をなくした手術として胆膵路変更術 (Bilio-Pancreatic Diversion: BPD) が開発され⁷⁾、その高い減量効果と糖尿病改善効果が注目を集めた。この術式は、後にBPDに十二指腸置換術 (Duodenal Switch: DS) を伴ったBPD/DSとして今日に至っ

ている⁸⁾。またRYGBやBPD/DSなどの複雑な術式ではなく、胃縮小術のみで減量を図る方法も開発され、垂直遮断胃形成術 (Vertical Banded Gastroplasty: VBG)⁹⁾や胃バンディング術 (Gastric Banding: GB)¹⁰⁾などの手術も開発されてきた。

我が国における減量手術は1982年に千葉大学の川村らが施行した胃バイパス術が最初である¹¹⁾が、空置した胃の癌発生を危惧し1984年にVBGを本邦に導入した。このVBGは「胃縮小術」として1988年に保険収載された。

その後2000年代始めには、BMIが60kg/m²を超えるような超重症肥満患者にBPD/DSを二期分割手術として行う際の、一期目の手術としてのスリーブ状胃切除術 (Sleeve Gastrectomy: SG) の有用性が報告され¹²⁾、SG単独で普及するようになってきた。また我が国においてはRYGBは空置胃の癌の発見が遅れるとの懸念から導入に問題があるとされ、スリーブ状胃切除術に小腸バイパス術を併施した、スリーブ状胃切除術および十二指腸空腸バイパス術 (スリーブバイパス術) (Sleeve Gastrectomy/Duodenal-jejunal Bypass: SG/DJB) が笠間らによって開発され¹³⁾、現在先進医療Aとして一部の施設で行われている。

現在の減量手術は大きく分けて、胃の縮小もしくは胃の形成を行って摂食量の制限を行う手術「摂食制限手術」と、これにバイパスなどの消化管の経路変更によって消化吸収を抑制する手術を付加する「摂食制限+吸収抑制手術」に大別される。摂食制限手術としてはスリーブ状胃切除術 (SG) と胃バンディング術 (GB) が主なものであり、吸収抑制手術を付加したものとしては、ルーワイ胃バイパス術 (RYGB) と胆膵路変更術 (BPD/DS) もしくはその改良型であるスリーブバイパス術 (SG/DJB) が主なものである (図1)。

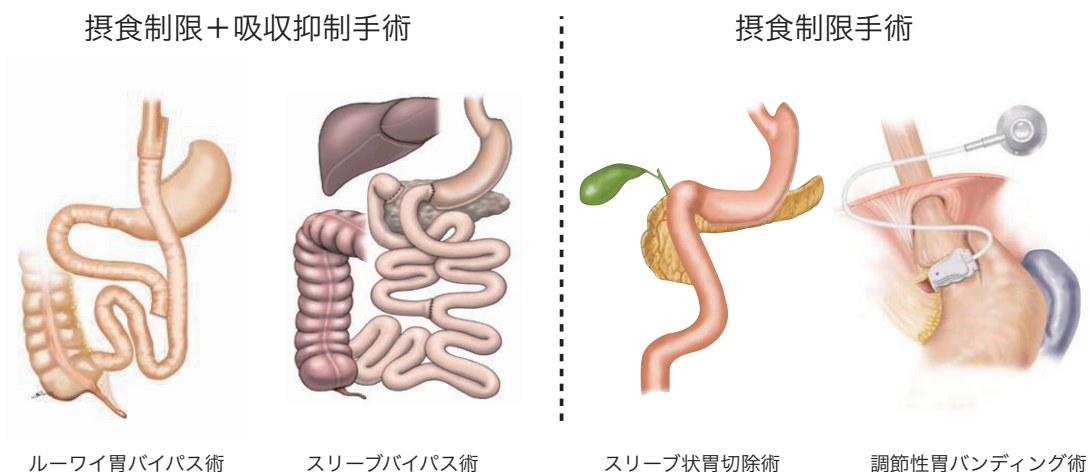


図1. 減量・代謝改善手術の主な術式

【代謝性疾患に対する治療効果】

減量手術は、体重減少効果はもちろんであるが、術後数日から数週間以内というまだ体重減少が起こる前の極めて早い段階で著明な糖尿病改善効果があることが報告されている。このことから減量手術には、体重減少と独立した直接的な糖尿病改善効果があることが示されている。また同時に糖尿病のみならず、脂質異常症や高血圧症に対しても高い改善効果があることから「減量・代謝改善手術 (Bariatric/Metabolic Surgery)」と呼称されるようになった。特に糖尿病に対する治療効果は高く、糖尿病治療薬やインスリン投与から離脱してHbA1Cが正常範囲を保ついわゆる臨床的寛解症例も多く認められる^{14,15)}。一般に摂食制限手術単独よりも吸収抑制手術を付加した手術の方が糖尿病改善効果が高いとされている¹⁶⁾。また代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD) に対しても高い改善効果が示されている¹⁷⁾。

代謝性疾患の改善効果の機序に関しては、まだ一定の見解は出されていないが、1) GLP-1やPYYの分泌亢進、グレリンの分泌低下などの消化管ホルモンの分泌動態の変化、2) 血中胆汁酸濃度上昇

に伴う代謝関連因子の発現変化、3) 腸内細菌叢の変化などが示唆されている¹⁸⁾。

【減量・代謝改善手術の適応】

減量・代謝改善手術の適応に関して、現在我が国で公的保険の対象となるのは、ア) 6か月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られないBMI \geq 35kg/m²の肥満症の患者であって、糖尿病、高血圧症、脂質異常症又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を合併しているもの。もしくはイ) 6か月以上の内科的治療によっても十分な効果が得られないBMIが32～34.9 kg/m²の肥満症の患者であって、HbA1c \geq 8.0% (NGSP値) の糖尿病、高血圧症 (降圧剤による薬物治療を行っても収縮期血圧 \geq 160mmHg)、脂質異常症 (薬物治療を行ってもLDLコレステロール \geq 140mg/dL又はnon-HDLコレステロール \geq 170mg/dL) 又は閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (AHI \geq 30) のうち2つ以上を合併しているもの、とされており、手術術式としては腹腔鏡下スリーブ状胃切除術のみとしている (表1)。

表1. 医療保険制度における減量・代謝改善手術の適応基準

K656-2 腹腔鏡下胃縮小術 (スリーブ状切除によるもの)	40,050点
1) 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が対象	
2) 6か月以上の内科的治療で効果が得られないもの	
3) BMI \geq 35kg/m ² の患者	
● 糖尿病、高血圧症、脂質異常症、SASのうち1つ以上を合併	
4) BMI: 32.0~34.9kg/m ² の患者で以下の2つ以上を合併	
● 糖尿病でHbA1c \geq 8.0% (NGSP値)	
● 高血圧症 (収縮期血圧 \geq 160mmHg)	
● 脂質異常症 (LDLコレステロール \geq 140mg/dL もしくは Non-HDLコレステロール \geq 170mg/dL)	
● 睡眠時無呼吸症候群 (AHI \geq 30)	

一方、2021年に日本肥満症治療学会・日本肥満学会・日本糖尿病学会の3学会合同委員会から発出された「日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント」では、糖尿病罹患歴が短く、インスリン分泌能がよく保持されている症例ではスリーブ状胃切除術を推奨しており、インスリン分泌能が低下している症例では、消化管バイパス術などの吸収抑制付加手術の適応を考慮してもよいとしている。さらに消化管バイパス術を選択する場合は、スリーブバイパス術が先進医療Aとして承認されているため、スリーブバイパス術を第一選択として考慮するべきであるとしている。

またBMIの基準の引き下げに関しても、受診時のBMIが32kg/m²以上では、専門医による治療で6か月以内に5%以上の体重減少が得られないか血糖コントロールが不良な場合は手術を考慮しても良いとしている。血糖コントロール不良の基準としてはHbA1cが8.0%以上としており、現在の保険診療の基準よりも緩やかな基準となっている¹⁹⁾。

国際的には、2022年に米肥満代謝外科学会 (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery: ASMBS) と国際肥満代謝外科連盟 (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders: IFSO) が減量・代謝改善手術の適応に関する新しいガイドラインを発表した。米国ではこれまで1991年にNIHが出した声明に基づいて手術適応が議論されてきたが、これが約30年ぶりに改定されたものである。この中でBMIの基準が引き下げられたほか、人種特性によってその基準が見直され、日本人を含むアジア人の場合はBMIが27.5kg/m²から一部の症例では減量・代謝改善手術を検討するよう推奨された。これはアジア人が欧米人に比較して低いBMIで糖尿病が発症しやすいことによる。また小児や高齢者への手術適応も追加され単に年齢のみで判断するのではなく、全身状態を考慮して適応を決めるべきであるとしている²⁰⁾。

【おわりに】

減量・代謝改善手術においては、新しい術式の開発やガイドラインの整備が進む一方で、公的保険が適用される手術適応と学会などのガイドラインにおける適応で齟齬があるなど、まだまだ解決しなければならない課題も多くある。また体重減少効果や糖尿病改善効果はあくまでも手術施行後の適切な栄養指導と食事療法、運動療法を行うことによって得られる物であり、それを怠ると重篤な健康障害を起こす可能性もある。今後我が国でこの治療法が健全に普及していくためには更なるエビデンスの集積と、公的保険制度の整備が必要であると考えらる。

【参考文献】

- 1) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン2022. ライフサイエンス出版. 東京, 2022.
- 2) Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Draft Statement. *Obes Surg*. 1991; 1: 257-266.
- 3) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357 (8): 741-752.
- 4) Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1969; 118 (2): 141-147.
- 5) Mason EE., C. Ito: Gastric Bypass in Obesity. *Surg. Clin. North Am* 1967; 47: 1345-1351.
- 6) Griffen WO Jr, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg* 1977; 186 (4): 500-509.
- 7) Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, et al. Two years of clinical experience with biliopancreatic bypass for obesity. *Am J Clin Nutr* 1980; 33 (2 Suppl): 506-514.
- 8) Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8 (3): 267-282.
- 9) Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982; 117 (5): 701-706.
- 10) Bo O, Modalsli O. Gastric banding, a surgical method of treating morbid obesity: preliminary report. *Int J Obes* 1983; 7 (5): 493-499.
- 11) 川村 功, 碓井貞仁, 坂本昭雄, ほか. 肥満症に対するGastric Bypass術. *外科* 1983; 45: 179-184.
- 12) Regan JP, Inabnet WB, Gagner M. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg* 2003; 13 (6): 861-864.
- 13) Kasama K, Tagaya N, Kanehira E, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass: technique and preliminary results. *Obes Surg* 2009; 19 (10): 1341-1345.
- 14) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA*. 2014; 311 (22): 2297-2304.
- 15) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes -5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16; 376 (7): 641-651.
- 16) Naitoh T, Kasama K, Seki Y, et al. Efficacy of Sleeve Gastrectomy with Duodenal-jejunal Bypass for the Treatment of Obese Severe Diabetes Patients in Japan: a Retrospective Multi-center Study. *Obes Surg* 2018; 28 (2): 497-505.
- 17) Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, Guidone C, Angelini G, Pennestri F, Sessa L, Vecchio FM, Riccardi L, Zocco MA, Boskoski I, Casella-Mariolo JR, Marini P, Pompili M, Casella G, Fiori E, Rubino F, Bornstein SR, Raffaelli M, Mingrone G. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023 May 27; 401 (10390): 1786-1797.

- 18) Leishman DJ, Ikramuddin S, Naitoh T. Mechanism of metabolic surgery for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Mini-invasive Surg* 2023; 7:27. <https://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2023.29>
- 19) 日本肥満症治療学会, 日本糖尿病学会, 日本肥満学会監修. 日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術に関するコンセンサスステートメント. 日本人の肥満2型糖尿病患者に対する減量・代謝改善手術の適応基準に関する3学会合同委員会 (編). コンパス出版局, 東京, 2021.
- 20) Eisenberg D, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022; 18 (12):1345-1356.

セルフトレーニング問題

問1. 減量・代謝改善手術に関して誤ったものを選び

- a. 減量・代謝改善手術の術式は、胃の縮小など摂食量の制限を行う、あるいはこれに消化管バイパス術などの吸収抑制手術を付加した手術である。
- b. 糖尿病や脂質異常症などの代謝性疾患に対する改善効果が高く、代謝改善手術とも呼ばれる。
- c. 近年、代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD) に対しても高い改善効果がある。
- d. 腹腔鏡下ルーワイ胃バイパス術は日本で最も多く行われている術式である。

問2. 減量・代謝改善手術の糖尿病改善効果について正しいものを選び

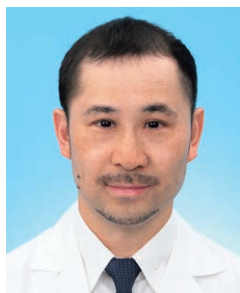
- a. 日本肥満症治療学会・日本肥満学会・日本糖尿病学会の3学会合同委員会から出されたコンセンサスステートメントは基本的に保険診療の適応基準を踏襲している。
- b. 減量・代謝改善手術の糖尿病改善効果は薬物療法と比較して高いが、糖尿病治療薬が不要となる症例は稀である。
- c. 日本人は欧米人に比較して低いBMI (体格指数) で糖尿病が発症しやすいため、手術適応となるBMIの基準値は欧米人より低い。
- d. 減量・代謝改善手術の術式によって糖尿病改善効果は異なっており、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術は最も改善効果が高い術式とされている。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dashed lines for writing. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page.

Ⅲ. 下部消化管

増加している急性下部消化管出血のマネジメント



永田 尚義

東京医科大学

略歴

学歴

2002年 関西医科大学 医学部 卒業

2016年 佐賀大学医学部大学院 医学系研究科 博士課程専攻修了

職歴

2002年4月～2004年3月 国立国際医療センター内科研修医

2004年4月～2010年3月 国立国際医療センター消化器内科レジデント

2010年4月～2019年6月 国立国際医療センター消化器内科医員

2019年7月～東京医科大学病院 内視鏡センター 准教授

専門分野

急性下部消化管出血、消化管感染症、口腔内と腸内マイクロバイオーームと疾患・健康

政策提言

AIDSに合併するカポジ肉腫等のHHV-8関連疾患における診断と治療の手引き作成委員

消化管カポジ肉腫の診断と治療（厚生労働省エイズ対策研究事業）作成委員
大腸憩室症ガイドライン作成 委員2017

大腸憩室症ガイドライン改定 委員長2023

獲得研究資金

日本医療研究開発機構（AMED）新興再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 代表

日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業 代表

上原記念生命科学財団研究助成2022 代表

COCKPI-T Funding 2021 代表

JSPS科学研究費助成事業基盤研究C 2017-21 代表

武田科学振興財団研究助成 2019 代表

ダノン学術研究助成2019代表 など

1. 予防薬がない急性下部消化管出血は今後も増加

頻回または多量の血便・暗赤色便を呈し、小腸や大腸からの消化管出血を急性下部消化管出血 (acute lower gastrointestinal bleeding: 以下ALGIB) と定義され¹⁻³⁾、急性消化管出血の半数を占める²⁾。上部消化管出血が胃酸分泌抑制薬で高い再発予防効果があるのにたいし、ALGIBでは効果はなく⁴⁾、有効な再発予防薬がない。また、ALGIBのリスクである抗血栓薬やNSAIDsの使用は、高齢化に伴い使用頻度が増加している。さらに、ALGIBの長期再発率は1年で約15～20%^{5,6)}と極めて高い。以上から、今後もALGIBで入院する患者は益々増加していくと考えられる。

2. ALGIBマネジメントの新たなガイドラインが提唱

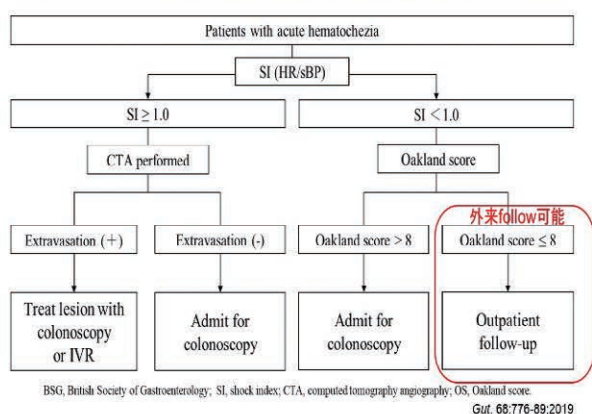
ALGIBでは一旦止血しても15%の患者が入院中に再出血する³⁾。また、受診時や再出血時に貧血を呈していることが多く、ALGIB入院患者の輸血率は約30%と極めて高い³⁾。さらに、診断のための大腸内視鏡の時期は24時間以内がよいのか^{7,8)}、内視鏡前に造影CTを撮影すべきか⁹⁾、などの重要な課

題が残されている。さらに、重度出血時に抗血栓薬を継続・中止すべきか、などの課題もあり、そのマネジメントは時に複雑化し臨床医を悩ませる。

そのような中、2019年UKからガイドラインが報告され¹⁰⁾、2023年にはUSからガイドラインが改定された¹¹⁾。なかでもUKガイドラインが提唱する初期診療マネジメントはこれまでにない指針が記載されている(図1A)。ショックインデックスと造影CT所見、重症度スコア(オークランドスコア)からALGIB患者を層別化するものであり¹⁰⁾、外来followが可能となる患者も同定できる可能性がある。一方、NOBLADスコア(図1B)¹²⁾も日本の複数施設で妥当性が検証されており、他の国でも有効性が確認されていることからこの戦略に組み込める可能性がある。今後、このUKガイドラインの方針の妥当性の検証が必要である。

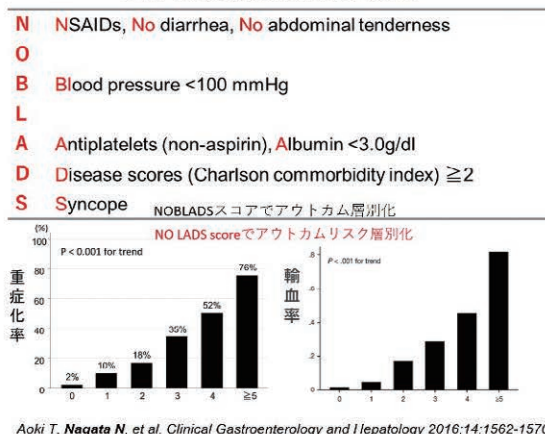
図1A

2019 BSGガイドラインによる斬新な提案: 急性下部消化管出血の初期評価(<24 hours)



B

日本から作成されたALGIB重症予測スコア

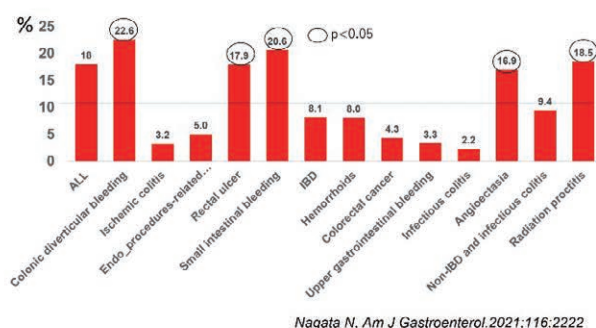


3. ALGIBの原因疾患は多彩であり、疾患ごとに再発率が異なる

ALGIBの原因疾患は多彩である。疾患の鑑別に、腹痛、発熱などの随伴症状が参考になることがあるが、症状だけでは正確に鑑別することは困難である³⁾。重要なことは、疾患により再出血率が明瞭に異なる点である(図2A)³⁾。例えば、大腸憩室出血、小腸出血、直腸潰瘍は再発率が高い疾患群であり入院中、患者の状態悪化に注意が必要である。これは患者への説明や医療者間でのリスク情報共有において重要である。また、ALGIB患者の大腸内視鏡施行は、確定診断につながるだけでなくその後のマネジメントにも寄与するため臨床的意義は大きい³⁾。

図2A

原因疾患により短期再発率が異なる



B

急性下部消化管出血の内視鏡治療

	Clipping	EBL	EDSL	OTSC
簡便性	○	△	○	△
有効性	△	○	○	△
合併症	穿孔、憩室炎	穿孔、憩室炎、	憩室炎	穿孔、狭窄
費用	約1,000円/本	約10,000円	約29,000円	約80,000円
家事承認	大腸憩室の止血	大腸憩室の止血	承認未	消化管の止血
保険点数	10,390点	10,390点		10,390点
K/22 小腸結腸内視鏡的止血術				

永田尚義 作成

4. ALGIBの内視鏡治療は有効性・安全性、費用などを考慮した選択が重要

内視鏡治療の種類別にその有効性や安全性を図2Bにまとめた。クリップ法、バンド結紮法、スネア結紮法、OTSC、凝固法、エタノール局注法などがあるが、憩室出血では凝固法やエタノール局注法は穿孔のリスクがあり日本ではあまり使用されていない³⁾。有効性はクリップ術と比較し、結紮術

が良好であるが^{13,14)}、スネア結紮術は薬事未承認のため臨床研究ベースで行う必要がある。どの治療にも偶発症（憩室炎や穿孔）が存在することに注意が必要である。また、OTSCは止血術のコストの約8割を占めることや再発率も高いことから初回治療としては推奨されない。

5. ALGIB患者の血栓塞栓症予防や再出血予防において薬剤マネージメントが重要

NSAIDsを内服中に発症したALGIB患者において、退院後に再開・継続すると再発率が極めて高く、中止により再発を著明に抑制できるデータがある¹⁵⁾。ガイドラインでも可能な限りNSAIDsの中止が推奨されている¹¹⁾。抗血栓薬のマネージメントにおいては2023年のUSガイドライン¹¹⁾が世界中のガイドラインの中で最も詳細に記載されている。それによると、抗凝固薬は基本的には継続使用が推奨されている。重症出血における拮抗薬を選択する際は、ワルファリンでは4因子プロトロンビン複合体濃縮物が、DOACにおいてはイダルシズマブやアンデキサネットアルファが推奨されているが、ともにエビデンスレベルは低い¹¹⁾。アスピリンを含む抗血小板薬においても基本的には継続使用が推奨されている。重症出血の際に中断する際は非アスピリンの中断が推奨されている¹¹⁾。中断した抗血栓薬は早急に再開すべきであり、抗凝固薬は7日以内に、抗血小板薬は内視鏡で止血が確認した直後に再開すべきとされている¹¹⁾。また、抗血小板薬の中止においては、過去1年以内に急性冠症候群を発症した患者は慎重になるべきであるが、抗血小板薬が高血圧症、脂質異常症、糖尿病などの動脈硬化性疾患の予防で処方（1次予防）されている場合は中止が推奨される¹¹⁾。ただし、どの推奨度もエビデンスレベルは低いため、現状ではガイドラインを熟知し、施設の状況、個々の患者の状態に合わせて処方専門医と相談しながら決定するのが望ましい。

参考文献

- 1) Nagata N ed. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. S. Karger AG; 2019.
- 2) Okazaki H, Fujiwara Y, Sugimori S, et al. Prevalence of mid-gastrointestinal bleeding in patients with acute overt gastrointestinal bleeding: multi-center experience with 1,044 consecutive patients. *J Gastroenterol* 2009; 44: 550-555.
- 3) Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, et al. Identifying Bleeding Etiologies by Endoscopy Affected Outcomes in 10,342 Cases With Hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2222-2234.
- 4) Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1079-1086.
- 5) Sato Y, Aoki T, Sadashima E, et al. Long-term Risks of Recurrence After Hospital Discharge for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Large Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.05.021>.
- 6) Aoki T, Nagata N, Niikura R, et al. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 488-494. e1.
- 7) Nagata N, Niikura R, Sakurai T, et al. Safety and Effectiveness of Early Colonoscopy in Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding on the Basis of Propensity Score Matching Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 558-564.
- 8) Niikura R, Nagata N, Yamada A, et al. Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 168-175. e6.
- 9) Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1162-1172.
- 10) Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointes-

- tinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776–789.
- 11) Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, et al. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 208–231.
 - 12) Aoki T, Nagata N, Shimbo T, et al. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1562–1570. e2.
 - 13) Kobayashi K, Nagata N, Furumoto Y, et al. Effectiveness and adverse events of endoscopic clipping versus band ligation for colonic diverticular hemorrhage: a large-scale multicenter cohort study. *Endoscopy* 2022; 54: 735–744.
 - 14) Nagata N, Niikura R, Ishii N, et al. Cumulative Evidence for Reducing Recurrence of Colonic Diverticular Bleeding Using Endoscopic Clipping versus Band Ligation: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15370>.
 - 15) Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Impact of discontinuing non-steroidal antiinflammatory drugs on long-term recurrence in colonic diverticular bleeding. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1292–1298.

セルフトレーニング問題

問1. 急性下部消化管出血の中で短期再出血率が10%を超す高い疾患はどれか。

- a. 内視鏡治療後出血
- b. 虚血性腸炎
- c. 感染性腸炎
- d. 大腸憩室出血

問2. 大腸憩室出血の内視鏡止血法として薬事承認されていない治療法はどれか。

- a. クリップ法
- b. バンド結紮術
- c. スネア結紮術
- d. Over-The-Scope Clip (OTSC)

小腸および大腸の虚血性腸病変



江崎 幹 宏

佐賀大学医学部内科学講座消化器内科

学歴

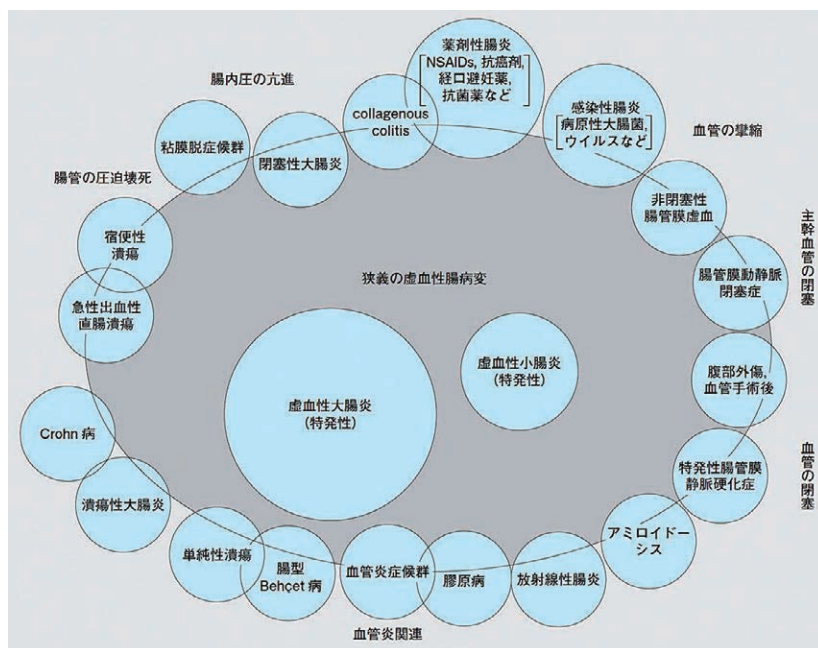
- 1992年 九州大学医学部医学科卒業
- 2000年 九州大学大学院医学系研究院内科系修了

職歴

- 1992年 福岡赤十字病院 (研修医)
- 1993年 九州大学医学部附属病院 (研修医)
- 2001年 九州大学医学部附属病院 (助手)
- 2011年 九州大学病態機能内科 (講師)
- 2018年 佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部 (部長・准教授)
- 2020年 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科 (教授)
- 2021年 佐賀大学医学部附属病院炎症性腸疾患センター長 (併任)
- 現在に至る

はじめに

虚血性腸病変とは、血流障害が主因となって腸管炎症を生じる疾患の総称であるが、その原因としては全身の循環障害、腸間膜血管の障害、腸管壁の血行障害に至るまで、多くの病態が関与する。また、血圧低下、動脈硬化、血管炎、微小血管の攣縮などの血管側因子のみならず、便秘などによる腸管の内圧上昇や蠕動運動亢進など腸管側因子が複雑に絡み合って虚血を引き起こす場合もある。したがって、虚血性腸病変には図1に示すようにきわめて多種多様な疾患が含まれることになる¹⁾。これらの虚血性腸病変は従来より様々な観点から分類がなされているが、一般的には明確な原因が特定できない特発性のものと、血管炎症候群や薬剤、放射線障害など血流障害の原因が特定できる続発性のものに分類されることが多い。本講演では、小腸・大腸の特発性虚血性腸炎、および続発性虚血性腸病変では血管炎症候群を中心に概説する。



*文献1より引用

図1 虚血性腸病変の疾患概念*

1. 特発性虚血性腸炎

1) 虚血性大腸炎

1963年にBoleyら²⁾によりreversible vascular occlusion of the colonとして報告され、その後MarstonらがIschemic colitisと命名し疾患概念を確立させた³⁾。特発性とは言うものの、何らかの虚血準備状態があって、これに血管側因子（血栓、塞栓、動脈硬化、全身の循環不全など）や腸管側因子（蠕動運動亢進、腸管内圧の上昇など）が複雑に絡み合って発症する。1966年の報告³⁾では、Marstonらは本症を壊死型、狭窄型、一過性型の3型に分類していたが、のちに本症の定義を「主幹動脈に明らかな器質的閉塞を伴わず、腸管粘膜の血流障害によって生じた大腸の可逆的な区域性炎症のうち原因不明（特発性）のもの」と改訂し、狭窄型と一過性型のみに限定した。本邦においても、一過性型と狭窄型を虚血性大腸炎とする考え方が一般的である。

本症は女性が男性の約3倍多く、60歳代以上で好発する⁴⁾が若年層に見られることも少なくない。腹部症状としては突発する腹痛、下痢、血便が3主徴とされ、高血圧や糖尿病、脂質代謝異常症などの基礎疾患を有する場合が多い⁵⁾。罹患部位は末梢での吻合枝が少ない下腸間膜動脈の支配領域にあたる下行結腸～S状結腸が好発部位であり、急性期には腹部エコーやCTで腸管浮腫による区域性の腸管壁肥厚像、注腸X線造影検査では拇指圧痕像を認める。大腸内視鏡検査では区域性に粘膜発赤・びらん、腸管浮腫や縦走潰瘍を認め、重症例では粘膜面は暗赤色調を呈する⁵⁾。また、段差を伴う潰瘍は狭窄型を疑う所見とする報告⁶⁾もある。本症は自然治癒傾向が強く、約90%は一過性型の経過を辿るため基本的には経過観察のみでよい。一方、狭窄型では治癒が遷延するため腸管安静などの保存的加療を要することが多く、高度の管腔狭小化をきたした場合は内視鏡的拡張術や外科的手術が考慮される。

2) 虚血性小腸炎

虚血性大腸炎と比較すると頻度は低く、稀な疾患とされている。その理由として、小腸は側副血行路が豊富であること、診断基準が確立されていないこと、診断が容易でなく急性病変が見逃されている、などが挙げられてきた。しかし、小腸内視鏡の進歩に伴い、報告例の増加が指摘されている。

本症は虚血性大腸炎と同様に高血圧や糖尿病、虚血性心疾患などの基礎疾患を有する60歳前後に多いとされるが、男性の報告例が多い⁷⁾。腹部症状としては腹痛や嘔吐をきたす場合が多く、虚血性大腸炎に比べると下血や血便をきたすことは少ないとされるが、これは本症の大半が狭窄型を呈し腸閉塞に至ることが多いことに起因すると考えられる。我々は特発性虚血性小腸炎19例の臨床像及び画像的特徴を検討し、初発症状、基礎疾患、腸閉塞合併率は既報とほぼ同様であったことを確認した⁸⁾。また、画像所見を詳細に検討すると病変が回腸に限局する症例（13例）と十二指腸・空腸にも病変を有する症例（6例）に分類された。これら2群を比較すると、回腸限局例が有意に高齢で（平均67.2 vs. 47.7歳、 $p=0.0003$ ）で、高度狭窄が多い傾向が見られた（69.2% vs. 16.7%、 $p=0.057$ ）。また、急性発症例と亜急性発症例を比較すると、前者が若年で（平均57.7 vs. 68.3歳、 $p=0.035$ ）、回腸限局例が少ない傾向がみられた（46.2% vs. 0%、 $p=0.10$ ）。以上の結果から、高齢者で見られる特発性虚血性小腸炎は回腸限局例が多く、治癒期に至り高度の腸管狭窄に基づく腸閉塞症状を契機に診断に至るといった臨床像が推測された。

画像所見としては、急性期にはX線造影検査で拇指圧痕像、皸裂腫大、開放性潰瘍などの所見が見られるが、治癒期には口側腸管の拡張を伴った高度の管腔狭窄を認める場合が多い。小腸内視鏡検査の進歩に伴い、小腸病変が疑われる場合にはカプセル内視鏡やバルーン内視鏡検査を実施する機会が増えてきたが、本症ではカプセル内視鏡の腸管内滞留リスクが高いため注意が必要である。治療としては腸管狭窄に対し、外科的手術が必要となる場合が多い。

2. 続発性虚血性腸炎

1) 血管炎症候群

血管炎とは血管壁に生じる炎症の総称であり、原疾患自体が血管炎である原発性血管炎と全身疾患

に血管炎が合併する二次性血管炎とがある。このうち、前者が血管炎症候群と称され、後者には Behçet病やループス血管炎、リウマトイド血管炎などが含まれる。1993年に開催されたChapel Hill Consensus Conference (CHCC) において、原発性血管炎を主たる傷害血管の太さにより大型・中型・小型血管炎の3つのカテゴリーに分類することが提唱された⁹⁾。のちのCHCC2012¹⁰⁾ではShönlein-Henoch紫斑病、Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症など人名を冠する呼称が病因・病態を反映する疾患名に変更された(表1)¹¹⁾。これらの血管炎症候群では、種々の程度に消化管病変を合併するが、小腸や大腸が罹患する頻度が高い。

表1 CHCC2012における血管炎の分類と疾患名*

CHCC2012原文	和訳
Large vessel vasculitis: LVV Takayasu arteritis: TAK Giant cell arteritis: GCA	大型血管炎 高安動脈炎 巨細胞性動脈炎
Medium vessel vasculitis : MVV Polyarteritis nodosa: PAN Kawasaki disease: KD	中型血管炎 結節性多発動脈炎 川崎病
Small vessel vasculitis : SVV Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis : AAV Microscopic polyangiitis: MPA Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : GPA Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : EGPA Immune complex SVV Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease Cryoglobulinemic vasculitis: CV IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) : IgAV Hypocomplementemic urticarial vasculitis: HUV (anti-C1q vasculitis)	小型血管炎 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 顕微鏡的多発血管炎 多発血管遠征肉芽腫症 (Wegener肉芽腫症) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) 免疫複合体性小型血管炎 抗糸球体基底膜抗体病 (抗GBM病) クリオグロブリン血症性血管炎 IgA血管炎 (Henoch-Schönlein紫斑病) 低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎)
Variable vessel vasculitis: VVV Behçet's disease: BD Cogan's syndrome: CS	多様な血管を侵す血管炎 Behçet病 Cogan症候群
Single-organ vasculitis: SOV Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis Isolated aortitis	単一臓器血管炎 皮膚白血球破砕性血管炎 皮膚動脈炎 原発性中枢神経系血管炎 限局性大動脈炎
Vasculitis associated with systemic disease Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis	全身性疾患関連血管炎 ループス血管炎 リウマトイド血管炎 サルコイド血管炎
Vasculitis associated with probable etiology Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus-associated vasculitis Syphilis-associated aortitis Drug-associated immune complex vasculitis Drug-associated ANCA-associated vasculitis Cancer-associated vasculitis	推定病因を有する血管炎 C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 B型肝炎ウイルス関連血管炎 梅毒関連大動脈炎 薬剤関連免疫複合体血管炎 薬剤関連ANCA関連血管炎 がん関連血管炎

*文献10), 11) より改変して引用

a) IgA血管炎

IgA血管炎はアレルギー機序による全身性の細小血管炎で小児に好発する。皮膚の白血球破壊性血

管炎 (leukocytoclastic vasculitis) を伴う紫斑を特徴とするが、腹部症状、関節症状、腎症状など多彩な臨床徴候を呈する。なかでも腹部症状は70~80%と高頻度に出現するだけでなく、紫斑に先行して出現する場合もあるため、消化管内視鏡検査が本症診断に果たす役割は大きい。我々は皮膚生検によりleukocytoclastic vasculitisが証明され、腹部症状出現後早期に全消化管検索が可能であった本症15例の消化管病変の特徴を検討した¹²⁾。その結果、消化管病変は80%で複数臓器に観察されたが、臓器別の罹患頻度は小腸が93%と最も高く、次いで十二指腸が87%、胃と大腸はいずれも47%であった。消化管病変を有したIgA血管炎の過去報告例の集計でも十二指腸を小腸の罹患頻度は最も高く、腹部症状を伴う本症では十二指腸を含めた小腸の検索がきわめて重要と考えられる。

IgA血管炎の内視鏡所見については十二指腸病変に関する報告が多く、発赤、びらん、粘膜浮腫、潰瘍、紫斑様病変など多彩な所見を呈する。このうち潰瘍性病変については横走する潰瘍や暗赤色調の潰瘍底を呈する潰瘍が本症の特徴である可能性が示唆されている^{13,14)}。前述した我々の検討では、小腸においても発赤斑に加えてびらん・潰瘍の多発を認め、潰瘍は横走ないし不整形病変が多かった。IgA血管炎の消化管病変は予後規定因子となることは少ないが、消化管病変が高度な場合にはステロイド剤を使用する。なお、稀ではあるが腸重積や閉塞、穿孔例の報告もあるため、適切な画像評価が重要である。

b) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA)

気管支喘息などのアレルギー性疾患に引き続いて、末梢血の著明な好酸球増多と血管炎に伴う臨床徴候をきたす。病理組織学的には小血管周囲の好酸球浸潤と血管外肉芽腫を伴う全身性壊死性血管炎である。本邦集計ではEGPAは中年女性に多く、典型例では血管炎出現時に発熱、体重減少、筋肉痛に加えて、多発単神経炎を90%以上に認めるとされる。また、約半数でMPO-ANCA陽性となるが、MPO-ANCA陽性例と陰性例で臨床像が異なるとする報告も見られる。

本症の消化管病変は稀であるが、多発性の発赤斑やびらん、潰瘍が大腸あるいは小腸に出現し、大腸では遠位大腸に病変を認めることが多いとされる¹⁵⁾。EGPAでは消化管穿孔合併例の死亡率は40-55%と高く、高度の消化管障害は腎機能障害、蛋白尿、高度の心機能障害、中枢神経障害と並んで、5年生存率に関連する予後不良因子¹⁶⁾とされている。

c) その他の血管炎症候群における虚血性腸病変

本講演の主旨とは異なるが、大血管炎に含まれる高安動脈炎は潰瘍性大腸炎を合併する頻度が高いことが知られている。これは、主に遺伝的背景の類似性が両疾患の合併率に影響しているものと推測される¹⁷⁾。

その他、巨細胞性動脈炎、EGPA以外のANCA関連血管炎、IgA血管炎と同様に免疫複合体性小型血管炎に分類されるクリオグロブリン血症性血管炎などでも稀であるが消化管障害をきたし得る。これらの血管炎症候群に生じる消化管病変は原則として多発するが病変形態から他疾患と鑑別することは難しく、血液データや他の臨床徴候を参考にする必要¹⁸⁾がある。

おわりに

特発性虚血性腸炎、および続発性虚血性腸炎の代表格である血管炎症候群を中心に概説した。虚血性腸炎は日常診療で遭遇する機会が比較的多く、その臨床像や画像的特徴を正しく認識しておく必要がある。なお、講演では時間があれば血管炎症候群以外の続発性虚血性腸炎の特徴についても触れてみたい。

参考文献

- 1) 小林広幸. 虚血性腸病変の疾患概念. 胃と腸 48: 1685-1688, 2013
- 2) Boley ST, Schwartz S, Lash J, et al. Reversible vascular occlusion of the colon Surg Gynecol Obstet 116: 53-60, 1963

- 3) Marston A, Pheils MT, Thomas L, et al. Ischaemic colitis Gut 7: 1-15, 1966
- 4) 大川清孝, 青木哲哉, 上田渉, 他. 高齢者非腫瘍性疾患の特徴-虚血性大腸炎と虚血性直腸炎. 胃と腸 47: 1840-49, 2012
- 5) 大川清孝, 青木哲哉, 上田渉, 他. 虚血性大腸炎の臨床像. 胃と腸 48: 1689-1702, 201
- 6) 宮崎亮佑, 猿田雅之. 虚血性大腸炎の特徴-内視鏡像を中心に- 消化器内視鏡 29: 97-101, 2017
- 7) 飯田三雄, 岩下明德, 松井敏幸, 他. 虚血性小腸炎15例の臨床像およびX線像の分析. 胃と腸 25: 523-535, 1990
- 8) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 前畠裕司, 他. 虚血性小腸炎の臨床像. 48: 1704-1716, 2013
- 9) Jennete JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37: 187-192, 1994
- 10) Jennete JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65:1-11, 2013
- 11) 吉田雄一郎, 蔵原晃一. 血管炎 チャペルヒル分類胃と腸54: 783-785, 2019
- 12) 江崎幹宏, 梅野淳嗣, 前畠裕司, 他. 血管炎による消化管病変の臨床診断-IgA血管炎 (Henoch-Schönlein紫斑病) 胃と腸 50: 1363-1371, 2015
- 13) 大川清孝, 青松和揆, 大平美月, 他. 全身性疾患と消化管病変 - Schönlein-Henoch紫斑病. 胃と腸 38: 559-565, 2003
- 14) 江崎幹宏, 松本主之, 中村昌太郎, 他. Schönlein-Henoch紫斑病における十二指腸病変の特徴. 胃と腸 37: 791-800, 2002
- 15) 岡本康治, 蔵原晃一, 江崎幹宏, 他. 血管炎による消化管病変の臨床診断-好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) 胃と腸 50: 1372-1380, 2015
- 16) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78: 26-37, 1999
- 17) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, et al. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. Arthritis Rheumatol 67: 2226-32, 2015
- 18) 江崎幹宏, 岡本康治, 川崎啓祐, 他. 血管炎症候群. 消化器内視鏡 29: 150-154, 2017

セルフトレーニング問題

問1. 虚血性腸炎について間違っているものはどれか。

- a. 虚血性大腸炎は60歳代の女性に好発する。
- b. 虚血性腸炎の急性期のX線所見の特徴は拇指圧痕像である。
- c. 虚血性腸炎の急性期の組織像の特徴は立ち枯れ壊死像である。
- d. 虚血性小腸炎の多くは一過性型に分類される。

問2. 血管炎症候群について間違っているものはどれか。

- a. IgA血管炎では紫斑に先行して腹部症状が出現する場合がある。
- b. IgA血管炎の消化管病変は十二指腸を含む小腸で最も高率に出現する。
- c. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症ではPR3-ANCAが高率に陽性となる。
- d. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では多発単神経炎を90%以上に認める。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing horizontal dashed lines for writing. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page, providing a template for a memo or journal entry.

IV. 肝

薬物性肝障害の診断 —RECAM-J 2023—



田中 篤

帝京大学内科

略歴

1988年東京大学医学部医学科卒業。聖路加国際病院内科、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター研究員を経て1996年-1999年にカリフォルニア大学デービス校へ留学。帰国後2003年より帝京大学医学部内科学講座 講師、2006年同助教授、2011年同教授。所属学会：日本内科学会、日本消化器病学会、日本肝臓学会、アメリカ肝臓病学会（AASLD）、アジア太平洋肝臓学会（APASL）、ヨーロッパ肝臓学会（EASL）等。2019年よりGlobal PBC Study Group steering committee。

資格：日本内科学会内科認定内科専門医、日本消化器病学会専門医・指導医、日本肝臓学会専門医・指導医、日本胆道学会指導医、アメリカ肝臓病学会フェロー。

厚労省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」研究代表者、同「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」研究分担者、同「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」研究分担者

1. はじめに

薬物性肝障害（Drug-induced liver injury; DILI）は、用量依存性かつ予測可能な中毒性DILI、および用量非依存性かつ予測不可能な特異体質性DILIに分類され、さらにこの2型以外の特殊型として、脂肪化（脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎）や腫瘍形成（良性・悪性肝腫瘍）が知られている。近年報告例が増加している免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor: ICI）による肝障害も特殊型に分類される。

特異体質性DILIの診断において、従来日本では2004年にJDDWで発表されたスコアリングシステム¹⁾が使用されてきたが、その後20年近く経過し、その間の肝疾患臨床の進歩と相まって改定の機運が高まっていた。われわれは2022年に欧米で発表されたDILI診断スコアリングシステムであるRECAM²⁾を基に、日本版のRECAM-J 2023を作成し、2023年JDDWにおいて公開した。その後日本消化器病学会および日本肝臓学会のホームページ上でパブリックコメントを募集し、これを受け内容を確定した³⁾。

一方ICIによる肝障害は、他学会が作成したICIによる副作用ガイドラインで触れられてはいるものの、肝予備能を考慮して治療を行うなど肝臓専門医の立場から記載されたものはなかった。診断においても特異体質性DILIの診断のためデザインされた上記RECAM-J 2023は適合できないため、われわれは2023年にICIによる肝障害の診断指針を作成し、RECAM-J 2023と合わせて発表した。

本稿では紙幅の関係からこのRECAM-J 2023のみについて概説する。ICIによる肝障害診断指針については日本肝臓学会和文誌「肝臓」に投稿予定であり、そちらを参照されたい。

2. RECAM-J 2023とは？

特異体質性DILIの診断に感度・特異度の高いバイオマーカーや病理所見は存在しない。薬物投与と肝障害発症との時間的経過をよく把握し、肝障害のパターンと発症後の経過を注意深く観察するとともに、考え得る肝障害の他の成因を丁寧に除外することが診断の基本である。このことは、日本の2004年スコアリングシステムでもRECAMでも、RECAM-J 2023でも変わらない。

RECAM、および日本版であるRECAM-Jは5つのドメインから構成され、DILIが疑われる症例について各ドメインのスコアをつけ、合計スコアでDILIという診断の可能性を評価するスコアリング

システムである（表1）。すなわち、発症までの期間、肝障害発症後の経過、過去の肝障害の報告、他の原因の除外、その他の5つのドメインに分けて各症例にスコアをつけ、合計スコアが8点以上の場合には「非常に可能性が高い（Definite/Highly likely）」、4～7点で「可能性高い（Probable）」、「-3～3」点では「可能性が残る（Possible）」、-4点以下の場合には「可能性低い（Unlikely）」となる。以下、各ドメインを順にみていこう。

表1 薬物性肝障害スコアリング（RECAM-J 2023）*1-5

カテゴリー	スコア
1. 発症までの期間（日） 投与中の発症、中止後の発症のいずれにおいても1aと1bを両方計算する。	
1 a. 投与開始から発症までの日数	
≤1日	-6
2-9日	3
10-60日	4
61-90日	2
>90日	0
1 b. 投与中止から発症までの日数（半減期≥15日の薬物では0点）	
≤30日	0
31-60日	-1
61-90日	-2
91-120日	-4
>120日	-6
現在まだ投与中	0
2. 肝障害発症後の経過 R≥5の場合はALT値を、R<5の場合はALPあるいはビリルビンのいずれか高スコアとなる値を適用する*6。 R値の算出には発症時の検査値を使用する。	
ピーク値の50%を上回る段階で、薬物を継続していても低下する	-6
薬物中止後、ピーク値の50%未満に低下する日数が	
1-30日	4
31-90日	3
91-182日	2
183-365日	1
>365日	0
50%未満に低下しない	0
182日を超えた任意の日時あるいは移植前にピークの90%超となる	-6
3. 過去の肝障害の報告	
日本の添付文書、PMDAの医療用医薬品情報*7、文献に肝障害の記載がある、あるいはLiverTox category*8 AかB	3
LiverTox category CかDかE*	1
LiverTox category EかX	0
4. 他の原因の除外 以下の疾患を除外する（カッコ内は除外のための条件。詳細については表2を参照）	
A型肝炎（IgM-HAV抗体陽性）	-6
B型肝炎（HBs抗原陽性、かつIgM-HBc抗体陽性）*9	-6
C型肝炎（HCV抗体陽性、かつHCV-RNA陽性）*9	-6
E型肝炎（IgA-HEV抗体陽性）	-6
サイトメガロウイルス（IgM-CMV抗体陽性）*10	-6
EBウイルス（IgM-VCA抗体陽性）*10	-6

単純ヘルペスウイルス (IgM-HSV抗体陽性) *10	- 6
アルコール (60g/日以上の飲酒量、AST: ALT ≥ 2、かつAST≤500)	- 6
肝・胆道系疾患 (胆道閉塞、ないし肝の50%以上を占める悪性腫瘍)	- 6
自己免疫性肝炎 (IgG高値、抗核抗体陽性等)	- 6
虚血性肝障害、急性うっ血性肝障害 (病歴あり)	- 2
敗血症による胆汁うっ滞 (病歴あり)	- 2
5. その他	
既往歴の確認	
既往に被疑薬の服用歴なし	0
既往に被疑薬の服用歴あるが黄疸を伴う肝障害なし	0
既往に被疑薬の服用歴あり黄疸を伴う肝障害を発症	1
偶然の再投与 *10	
なし	0
あり: AST, ALT 2-3xULN and/or ALP 1-2x ULN	0
あり: 同じ病型、60日未満に発症、AST, ALT > 3xULN and/or ALP > 2x ULN	6
あり: AST, ALT < 2xULN and ALP正常	- 3
肝生検	
施行せず	0
薬物性肝障害が疑われる	0
特定の型の薬物性肝障害と一致	1
他の疾患と診断できる	- 6
DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome), Stevens-Johnson syndrome	
なし、あるいは情報なし	0
あり	1

≥ 8	非常に可能性が高い (Definite/Highly likely)
4 ~ 7	可能性高い (Probable)
- 3 ~ 3	可能性が残る (Possible)
≤ - 4	可能性低い (Unlikely)

*1 RECAM-J 2023は薬物性肝障害 (DILI) の可能性を評価するスコアリングシステムである。DILIか否かを判定する基準ではない。

*2 RECAM-J 2023は以下の値をとるDILIを想定している。

ALT ≥ 5 x ULN

ALP ≥ 2 x ULN

ALT > 3 x ULN、かつ総ビリルビン > 2 x ULN

これより軽度の肝障害を呈するDILIに対するRECAM-J 2023の妥当性は今後の検討課題である。

*3 慢性肝障害が存在し、ベースライン値が異常高値の場合には、ULNをベースライン値に置き換えて評価する。

*4 アセトアミノフェンによる中毒性DILI、またタモキシフェン等による特殊型DILIに対してRECAM-J 2023を用いるべきではない。また、免疫チェックポイント阻害薬、漢方薬・健康食品・自然食品・サプリメントによるDILIに対するRECAM-J 2023の妥当性は今後の検討課題である。

*5 小児例ではALPに代わってγ-GTを使用する。

*6 R値 = (ALT/ULN) ÷ (ALP/ULN)

R ≥ 5 : hepatocellular

2 < R < 5 : mixed

R ≤ 2 : cholestatic

*7 PMDAの医療用医薬品情報検索: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

*8 LiverTox: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

*9 HBV、HCVの慢性感染例にDILIが合併することがある。またC型急性肝炎ではHCV抗体が陰性となる場合がある (表2参照)。

*10 サイトメガロウイルス、EBウイルス、単純ヘルペスウイルスの抗体を測定していない場合、スコアを0点と

する。

*11 被疑薬の意図的な再投与は行うべきではない。偶然の再投与が行われた場合、ベースライン値が基準値上限を超えていた場合にはULNに代わってベースライン値を用いる。

(1) 発症までの期間

ここは「1a. 投与開始から発症までの日数」「1b. 投与中止から発症までの日数」に分かれ、投与中に発症した場合でも中止後に発症した場合でも両方を計算する（投与中の発症の場合1bは0点となる）。多くのDILIでは投与中に肝障害を発症し、中止後の発症は中止後間もない場合に限られることから、「1b. 投与中止から発症までの日数」では「30日以内」が0点となり、それ以上では減点される。このドメインでの最高スコアは「投与開始から10-60日に発症」かつ「『現在投与中』あるいは『投与中止から30日以内の発症』」の場合の4点である。投与開始から1日以内の発症、あるいは投与中止から120日超での発症の場合、いずれもDILIの可能性はきわめて低いと判断され-6点となる。

(2) 肝障害発症後の経過

一般にDILIによる肝障害では、被疑薬の投与を継続する限り肝酵素は上昇し、中止により速やかに低下する。このような経過を辿る症例では4点（中止後ピーク値の50%未満に低下する日数が1-30日）だが、ピーク値の50%を上回る段階で投与を継続しているにもかかわらず低下する場合は-6点となる。

注意したいのは、肝障害の評価のため「どの」肝酵素の「いつ」の値を用いるか、ということである。DILIのパターンは肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類されるが、RECAMではこの分類にR値が用いられている。R値はALT/ULNとALP/ULNの比（ULN; upper limit of normal）であり、ALT上昇が主であればR値は上昇し、ALP上昇が主であれば低下する。R値が5以上であればALT値、5未満であればALPあるいはビリルビンのいずれかスコアが高くなる値を用いるとされている。

「いつ」に関してはRECAMには厳密な記載がない。肝障害もフェーズによって異なる肝酵素が上昇することがあるが、ここは日本版作成時に肝障害発現時の値を採用することに取り決めた。

(3) 過去の肝障害の報告

過去に肝障害を惹起した報告があるかどうかという点もDILIの診断上重要である。欧米ではLiverToxというデータベースが広く使用され、個々の薬剤が「DILIを起こすことがよく知られている（Category A）」から「可能性が低い（E）」および「不明（X）」の6カテゴリーに分類され、記載されている。RECAMではLiverToxのみが使用されているが、LiverToxには日本で頻繁に使用される薬剤が必ずしもすべて記載されていないこと、DILIの発症には人種差が存在する可能性があることから、RECAM-J 2023ではLiverToxに加え、国内のDILIデータベースとして添付文書、PMDAの医療用医薬品情報、文献を追記し、これらに記載があった場合3点とした。

(4) 他の原因の除外

以上の時間的経過や過去の報告に加え、DILIの診断には除外診断が不可欠である。

RECAMでは肝炎ウイルス、アルコール、肝胆道疾患、自己免疫性肝炎、肝虚血・うっ血肝、敗血症による胆汁うっ滞のそれぞれについて詳細な検査項目が記載される。それぞれの診断を確定できる検査所見が得られた場合RECAMでは-6の減点となり、ここでスコアリングを中止してもよい。一方、IgM抗HA抗体、IgM抗HBc抗体、IgM抗HEV抗体等の肝炎ウイルスマーカーが測定されていない場合には各々-3点となる。

RECAMでは除外診断に対し詳細な記述およびスコアリングが設定されているが、日常臨床で用いるにはやや煩雑であることから、RECAM-J 2023ではカテゴリー4として除外すべき疾患、および必要な検査項目を記載するととどめ、詳細については表2として別に記載した。

表2 除外すべき他の原因とそのための情報・検査 *1

他の原因	情報・検査	除外のためのコメント
A型急性肝炎	IgM-HAV抗体	
B型急性肝炎	HBs抗原とIgM-HBc抗体 *2	B型急性肝炎の除外には両方測定し、いずれも陰性であることが必要
C型急性肝炎	HCV抗体とHCV-RNA *3	C型急性肝炎の除外には両方測定し、いずれも陰性であることが必要
E型急性肝炎	IgA-HEV抗体	
サイトメガロウイルス	IgM-CMV抗体	CMV-IgG抗体のペア血清も除外診断に有用
EBウイルス	IgM-VCA抗体	EBNA抗体、またVCA-IgG抗体のペア血清も除外診断に有用
単純ヘルペスウイルス	IgM-HSV抗体	
アルコール性肝障害 *4	飲酒量の確認	純エタノール60 g/日以上以上の飲酒（ただし女性では40g/日以上でもアルコール性肝障害を起こし得る）
	AST/ALT	AST:ALT ≥ 2 、かつAST ≤ 500 がアルコール性肝障害では特徴的
肝・胆道系疾患	画像診断（US、CT）	胆道閉塞ないし肝の50%以上を占める悪性腫瘍を除外
自己免疫性肝炎 *5 *6	抗核抗体、抗平滑筋抗体、IgG	自己免疫性肝炎診断指針を参考とする
虚血性肝障害、急性うっ血性肝障害	病歴の確認	低酸素血症、低血圧・ショック、急性うっ血性肝障害の病歴を確認
敗血症による胆汁うっ滞 *7	病歴の確認	敗血症の病歴を確認

*1 RECAM-J 2023は急性肝障害を対象としている。原発性胆汁性胆管炎など慢性に経過する疾患が鑑別対象となることは稀である。

*2 HBs抗原陽性、かつIgM-HBc抗体陰性の場合はHBVキャリアに発症したDILIの可能性はある。

*3 HCV抗体陽性、かつHCV-RNA陽性の場合にはHCVキャリアに発症したDILIの可能性はある。またC型急性肝炎ではHCV抗体が陰性で、HCV-RNAのみ陽性となる場合がある。

HCV抗体陽性・陰性にかかわらずHCV-RNA陽性の場合には、R値、慢性感染の有無、100日以内のHCV感染機会の有無を慎重に検討する。

*4 通常は慢性に経過する。発症前6週間以内の飲酒量の増加がなければ急性肝障害を呈することは少ない。

*5 急性発症する自己免疫性肝炎ではしばしば抗核抗体陰性、ないしIgG正常であることに注意が必要である。

*6 ミノサイクリン等では抗核抗体陽性、IgG上昇を伴う薬剤誘発性AIHが生じうる。肝生検を施行し組織像を確認した上で免疫抑制薬による治療の適応を検討する。

*7 敗血症による肝障害は通常胆汁うっ滞性である。敗血症が消退した後まで遷延することがある。

(5) その他

RECAMには“Domain 5. Additional data”として、既往における当該薬剤による肝障害の有無（retrospective rechallenge）、偶然の再投与（prospective rechallenge）、肝生検、CMV、EBV、HSV、DRESS・Stevens-Johnson syndrome (SJS) の7項目について記載されている。RECAM-J 2023ではCMV、EBV、HSVは除外項目として（4）に記載し、前者3項目、および日本ではDRESSよりもよく知られた名称であるDIHS（drug-induced hypersensitivity syndrome）、SJSとして記載した。2004年スコアリングシステムに記載されていたDLSTと好酸球増多については現在まで十分なエビデンスがなく、RECAMにも記載がないことからRECAM-J 2023では割愛した。

3. RECAM-J 2023はどのような症例を対象とするか？

まず大前提として、RECAM-J 2023は急性発症する肝障害を対象としており、慢性に経過するDILIは対象外である。また、RECAMでは「①ALT \geq 5xULN、②ALP \geq 2xULN、③ALT $>$ 3xULN、かつ総ビリルビン $>$ 2xULN、以上を対象とする」と記載されており、より軽度の肝障害を呈するDILIに対するRECAMの妥当性は担保されていない。RECAM-J 2023についても軽症のDILIに対する妥当性は今後検証される必要がある。また、日本で少なからず遭遇する漢方薬、自然食などによるDILIに対する妥当性も不明であり、今後の重要な検討課題である。さらにアセトアミノフェン等による中毒性DILI、あるいはICIによる肝障害もRECAM-J 2023の対象外である。

一方RECAM-J 2023は、ALPをGGTに置き換えることによって小児例にも、またULNをベースライン値に置き換えることによって、B型・C型慢性肝炎、アルコール性肝障害などの慢性肝疾患を有する症例に発症するDILIにも対応可能である。さらに、欧米で使用されていくRECAMと同一項目を用いていることから、国内DILI症例と海外例との比較検討が容易になることが期待される。

4. 国内症例におけるRECAM-J 2023のパフォーマンスは？

われわれはRECAM-J 2023を作成するにあたり、国内5施設から肝臓専門医が診断したDILI症例533例の臨床情報を集積しスコアリングを行った³⁾。その結果、上記(1)~(3)、(5)についての減点項目はなかったものの、肝炎ウイルスマーカー未測定による減点が多く、結果として「非常に可能性が高い」「可能性高い」に分類されたのは199例(37%)のみであった。これは、仮にHBs抗原陰性であった場合IgM抗HBc抗体は測定しない場合が多いこと、日本ではE型肝炎の診断にIgMではなくIgA抗HEV抗体を用いること、胆汁うっ滞型DILIでは肝炎ウイルスマーカーを測定しない例もあること、などが理由であると推察された。そこで、肝炎ウイルスマーカー未測定による減点がないものとして再計算すると、「非常に可能性が高い」「可能性高い」に分類される症例は413例(78%)となった。今後RECAM-J 2023を前向きに使用していく場合、肝炎ウイルスマーカー未測定による減点は大きな問題とはならないと考えられ、RECAM-J 2023の国内症例における適合性は良好であると考えた。

5. 終わりに

最後に、RECAM-J 2023は2004年スコアリングシステムやRECAMと同様、DILIを診断するための「診断基準」ではないことを強調しておきたい。RECAM、およびその原型であるRUCAMはあくまでCausality assessment method、すなわち「因果関係の評価方法」であり、肝障害がDILIである可能性を評価するためのスコアリングシステムである。2004年スコアリングシステムとは異なり、RECAM-J 2023は肝臓専門医・非専門医を問わずすべての臨床医に使用されることを想定し、かつ歓迎しているが、誰が使用したとしてもRECAM-J 2023から導かれる結果はDILIである可能性の高低のみであり、最終的にDILIと診断するかどうかはあくまで臨床医の判断に任されている。

文 献

- 1) 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪, 他: DDW-J 2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46; 85-90: 2005
- 2) Hayashi P. H., Lucena M. I., Fontana R. J., et al: A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. Hepatology 76; 18-31: 2022
- 3) Tanaka A, Tsuji K, Y Komiyamal, et al: RECAM-J 2023 - validation and development of the Japanese version of RECAM for the diagnosis of DILI. Journal of Gastroenterology. 2024

セルフトレーニング問題

問1. 薬物性肝障害の可能性が高いのはどれか。

- a. 投与開始当日の発症
- b. 投与中止から150日後の発症
- c. 投与を継続中に肝障害がピークアウト
- d. 投与中止後15日でピーク値の40%に低下

問2. RECAM-J 2023について正しいのはどれか。

- a. 小児例に対してもALP値を用いる。
- b. 漢方薬による薬物性肝障害の診断にも有用である。
- c. スコアが10点の場合薬物性肝障害と確定診断する。
- d. 慢性肝障害の場合にはR値算出にベースラインの肝酵素値を用いる。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dashed lines for writing.

肝疾患の画像診断（肝線維化・脂肪化診断）



今城 健人

新百合ヶ丘総合病院消化器内科 部長
福島県立医科大学低侵襲腫瘍制御学講座 特任准教授

学歴、職歴：

2005年 金沢大学医学部医学科卒
2012年 横浜市立大学大学院医学博士課程卒業
2014年 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学助教に就任
2020年 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学講師に就任
2021年 新百合ヶ丘総合病院 消化器内科 部長に就任
2023年 福島県立医科大学 低侵襲腫瘍制御学講座 特任准教授併任

臨床における専門：肝臓癌及び門脈圧亢進症に対する治療、脂肪肝診療
主な研究テーマ：脂肪性肝疾患の非侵襲的診断法、肝臓癌の局所治療に対する研究

1. はじめに

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) を含む慢性肝疾患において肝線維化診断は治療方針の決定や発癌リスクを含め臨床的に最も重要である。また、肝脂肪化はMASLD診断において不可欠な所見である。肝線維化や肝脂肪化の診断には肝生検がゴールドスタンダードであるが、肝生検により得られる病理組織は肝臓全体の5万分の1程度であり、検体内でも組織の不均一性があること、病理医間で評価が異なること、出血等の合併症など、多くの問題点がある。一方、通常の超音波BモードやCTでは形態学的な評価は可能であるが、肝線維化の定量化は困難であった。しかし、近年開発されたエラストグラフィは、特殊な超音波装置やMRIを用いることで組織弾性度の測定を行うことができ、線維化診断が可能となった¹⁾。さらに、超音波減衰法やMRIによるプロトン密度を評価することで肝脂肪定量も可能となった²⁾。これらの検査は非侵襲的であるため患者の忍容性も高く、フォローアップに極めて有用である。本講演では、肝線維化及び肝脂肪化の画像を用いた非侵襲的診断法についての現状と今後の展望を概説する。

2. 肝線維化の画像診断

慢性肝疾患では肝炎から肝線維化を来し、肝硬変へと至る。MASLDでは肝線維化が唯一の予後因子であるとの報告もある³⁾。肝硬変へ至る過程で、肝臓は“硬く”なっていくわけであるが、この“硬さ”、即ち組織弾性度を定量化したものがエラストグラフィである。このエラストグラフィは超音波とMRIを用いた方法に分けられる。

2.1 超音波エラストグラフィを用いた肝線維化診断

超音波を用いた組織弾性イメージング法の登場により、肝臓の硬さを非侵襲的に測定可能となった。中でもvibration-controlled transient elastography (VCTE) は世界各国で使用されており、日米欧の診断ガイドラインでも推奨されている^{4,5)}。肋間上に設置したプローブから50Hzの低振幅の機械的パルスを送信することで測定が可能となる（図1A）。MASLDの線維化stage 3以上の診断能で感度85%、特異度82%と報告されている⁶⁾。

Point Shear Wave Elastography (pSWE) は、音響放射力インパルスを用いて肝組織にせん断波を発生させる（図1B）。Bモードを用いて行うため測定部位の構造が確認可能である。システムティックレビューにてMASLDの線維化評価への有用性が示されている⁷⁾。診断能はVCTEと同等とする報告が多いが、検査成功率はVCTEより高く、ある程度の肥満者や腹水症例にも施行可能である。

Two-Dimensional Shear Wave Elastography (2D-SWE) は、Bモードを用いて音響エネルギーを肝臓の複数の部位に集中させ、VCTEやpSWEよりもはるかに広い領域 (35 mm×25 mm) で肝硬度を2次元で定量化することができる (図1 C)。MASLDの線維化診断ではpSWEよりも診断能が高く、VCTEと同程度という結果であった^{8,9)}。さらに、肥満患者を対象としてVCTEのXLプローブと比較した際に同等の診断成功率と診断能を有しており、ある程度の肥満患者でも施行可能である¹⁰⁾。しかし、ROIの測定に関する標準化がなされておらず今後の検討課題である。

2.2 MRエラストグラフィを用いた肝線維化診断

MayoクリニックよりMRIを用いて弾性率を測定するMRエラストグラフィが開発された。体外振動により肝内に弾性波を生じさせる加配装置 (MR Touch) と弾性波の振動位相をプロトンの回転位相に変換させ、この位相差をMRIの位相画像で検出し弾性率が得られる (図1 D)。MASLD肝線維化診断について、いずれのステージにおいてもMREはVCTEと同等もしくはそれよりも高い診断能を有していた¹¹⁾。海外での報告でも同様の結果を示している¹²⁾。VCTE、pSWE、2D-SWEとMREの各線維化ステージ診断のためのカットオフ値を表1に示す。VCTE及び2D-SWEとの直接比較では、いずれのエラストグラフィも高い線維化診断を有していた¹³⁾。その中でもMREは特に線維化stage 4の診断で有意に優れていた。超音波エラストグラフィは比較的安価で簡便であるが肥満患者では失敗率が高いということ、肝臓の一部しか測定できないというデメリットがある。一方、MREは高価であるため普及率が低いというデメリットがあるが、最も高い精度を持つため治験などのエンドポイントとして使用されている¹⁴⁾。超音波エラストグラフィとMREの特徴を表2にまとめる。これらを考慮し、状況に応じた使い分けが重要である。

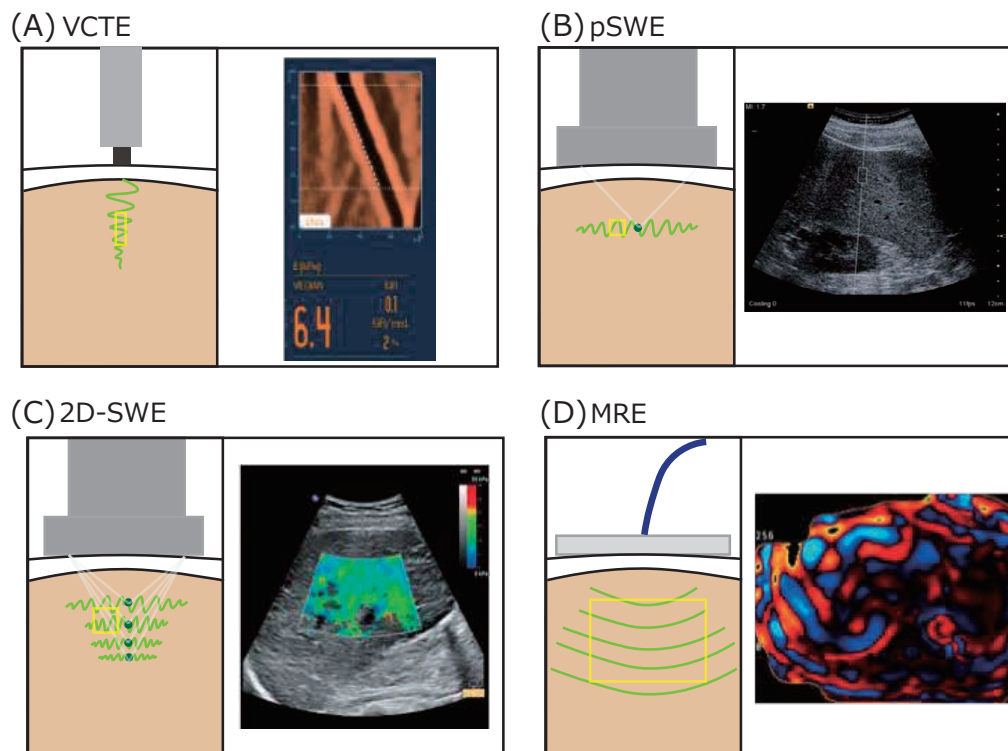


図1. 代表的なエラストグラフィの原理

2.3 肝線維化進展例絞り込みのための2ステップ診断アルゴリズム

2020年に改訂された日本消化器病学会・日本肝臓学会編の「NAFLD/NASH診断ガイドライン2020」では非侵襲的検査であるスコアリングシステム、エラストグラフィをどのタイミングで使うかを「肝線維化進展例の絞り込みのためのフローチャート」として提唱している¹⁵⁾。第一段階として陰

表1. 各線維化ステージ及び脂肪化グレードの診断における超音波及びMRIの代表的なカットオフ値

肝線維化	F _{≥1}	F _{≥2}	F _{≥3}	F=4
VCTE (kPa) *1 (文献 12)	6.2	7.6	8.9	11.9
pSWE (m/s) *2 (文献 7)	1.105	1.165	1.480	1.635
2D-SWE (kPa) *3 (文献 9)	-	7.1	9.2	13.0
MRE (kPa) *1 (文献 12)	2.61	2.97	3.62	4.69

肝脂肪化	S _{≥1}	S _{≥2}	S=3
CAP (db/m) *4 (文献 20)	248	268	280
UGAP (db/cm/MHz) *5 (文献 21)	0.65	0.71	0.77
ATI (db/cm/MHz) *6 (文献 22)	0.66	0.67	0.68
PDFF (%) *7 (文献 10)	5.2	11.3	17.1

*1. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17(4);630-637.

*2. Aliment Pharmacol Ther 2014;39;254-69.

*3. Hepatology 2018;67(1);260-272.

*4. J Hepatol 2017;66;1022-30.

*5. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;10;S1542-3565(21)01182-4.

*6. Ultrasound Med Biol 2019;45(10);2679-2687.

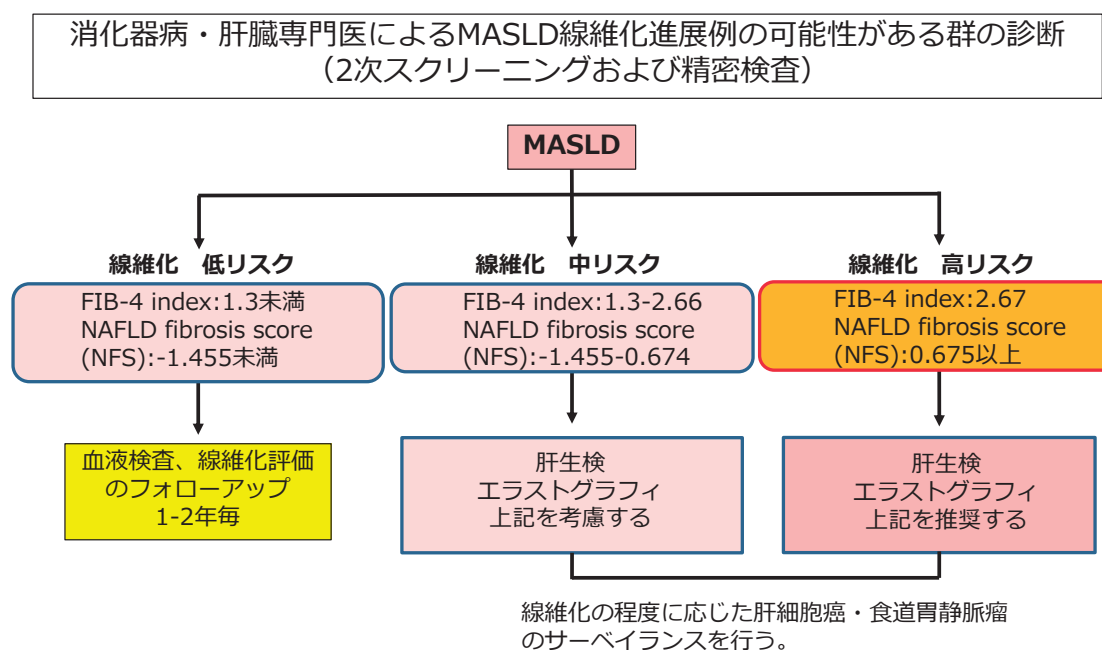
*7. Gastroenterology 2016;150;626-37.

表2. 超音波エラストグラフィとMRエラストグラフィの比較

	VCTE	pSWE	2D-SWE	MRE
振動	機械的	超音波	超音波	外部加振装置 (空気圧)
観測技術	Mモード	Bモード	Bモード	MRI
測定範囲	狭い	狭い	やや広い	広い
腫瘍性病変	測定不可	測定可能	測定可能	測定可能
観察者による再現性	優	良	良	優
同一観察者による再現性	優	良	良	優
腹水患者	測定不可	測定可能	測定可能	少量であれば測定可能
肥満	XLプローブ使用により可	ある程度測定可能	ある程度測定可能	測定可能
鉄沈着	測定不可	測定不可	測定不可	測定可能
簡便性	高い	高い	高い	低い
費用	安い	安い	安い	高い
施行可能施設	多い	やや少ない	やや多い	少ない

性的中率の高いスコアリングシステムで線維化進行のリスク症例を絞り込み、第二段階として特異度の高いエラストグラフィを用いる手法は2ステップ診断アルゴリズムと評され、日欧米でもその有用性が提唱されている(図2)。UCSDの Tamakiらは、MREと線維化評価のスコアリングシステムであるFIB4-indexを組み合わせた、MEFIBスコアを提唱した¹⁶⁾。MEFIBスコアは予後が悪化する線維

化stage 2以上を効率よくかつcost effectiveに拾い上げが可能である。



NAFLD/NASH診療ガイドライン2020より改変

図2. 肝線維化進展例の絞り込みのためのフローチャート
(2 step診断アルゴリズム)

3. 肝脂肪化の画像診断

肝脂肪化はこれまで、超音波Bモードによる肝腎コントラストの有無、脈管の不明瞭化、深部エコーの減衰、bright liverの4項目により診断されてきた(図3A)。しかし、これらの項目は検者の主観的かつ定性的であり、また軽度脂肪肝、具体的には肝細胞への脂肪沈着が30%未満の場合には診断率が低いことが知られている¹⁷⁾。また、CTを用いた肝脂肪定量についても、肝/脾のCT値比を用いた際、カットオフ値1.1によって30%以上の脂肪化を感度83.3%、特異度81.5%で判別しようと報告されている¹⁸⁾が、30%未満の脂肪定量は困難である。複数のエネルギー領域でのCT値の変化を解析する、dual-energy CTを用いると5%以上の脂肪化診断能がMR spectroscopy (MRS)と同程度という報告もされている¹⁹⁾が、エビデンスが不十分であること、放射線被曝の問題があることから日常診療への応用は一般的ではない状況である。一方、超音波減衰法及びMRIを用いた脂肪化定量法が開発され、スタンダードになりつつある。

3.1 超音波を用いた肝脂肪化診断

VCTEに搭載されたCAP (controlled attenuation parameter) とよばれる肝脂肪定量法が開発され、臨床的有用性が示されている²⁰⁾。プローブより発生する勇断波の減衰速度計測により、脂肪量の測定を行うことが可能である(図3B)。簡便に測定可能だが、肝硬度測定と同様に特殊な端子が必要であること、肝臓のどの部位を測定しているかが不明なことなどの欠点がある。さらに近年では、通常の超音波装置によるBモードで超音波減衰を数値化できるアプリケーションが開発され、日常診療でも使用されている。Ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP) (図3C) 及びAttenuation imaging (ATI) (図3D) がその代表であり、今後の臨床応用が期待される²¹⁻²²⁾。ただ、あくまでも脂肪沈着による減衰を評価しており、直接的に脂肪沈着を見ているわけではないことに留意が必要である。

3.2 MRIを用いた肝脂肪化診断

MRIは体内の水分子と脂肪分子に付着するプロトン（水素原子）から信号を得るという点で、肝臓の脂肪定量に最適なツールである。以前は脂肪評価のためにMRSを利用した方法が用いられていたが、肝臓の一部のみしか測定できないというデメリットがあった。そのため、近年では肝臓全体の評価を行うことが出来る proton density fat fraction (PDFF) が注目されている。脂肪スペクトルピークを複数設定してsamplingを行うことで正確な脂肪比率の定量評価が可能とされている（図3E）。実際、CAPとPDFFの直接比較ではPDFFに軍配が上がった¹¹⁾。ここで、CAP、UGAP、ATIとPDFFの各脂肪化グレード診断における代表的なカットオフ値を示す（表1）。PDFFはその正確性ゆえに治験のinclusion criteriaやエンドポイントにも利用されており、肝生検に代わるゴールドスタンダードとなりつつある。

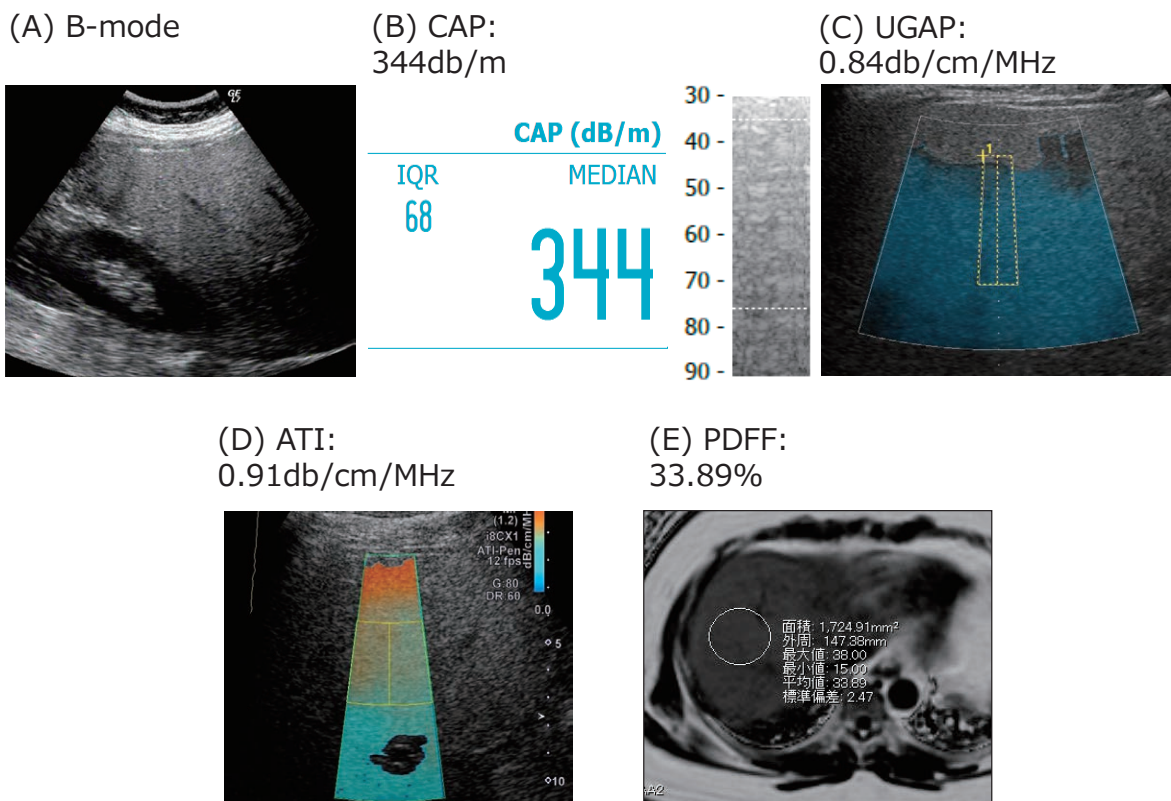


図3. 超音波及びMRIを用いた肝脂肪化評価 (Grade 3)

4. おわりに

慢性肝疾患、特にMASLDにおける肝線維化及び肝脂肪化の画像検査について概説した。MASLDの罹患患者数および関連死亡者数は増加の一途をたどっている。本稿で述べたような非侵襲的診断法を用いて効率よく病態進展症例を拾い上げていくことで不必要な侵襲的肝生検を避けることが可能となり、医療費削減や合併症回避といった大きなメリットが得られる。今後、治験を含めた臨床的診断において、これらのモダリティを用いる機会が増えていることが予想される。

文献

- 1) Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152; 1544-1577.
- 2) Ma J. Breath-hold water and fat imaging using a dual-echo two-point Dixon technique with an efficient and robust phase-correction algorithm. *Magn Reson Med* 2004; 52; 415-419.

- 3) Angulo P, Kleier DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 149; 389-397; 2015.
- 4) European Association for the Study of the Liver (EASL) ; European Association for the Study of Diabetes (EASD) ; European Association for the Study of Obesity (EASO) . EA-SL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64; 1388-402.
- 5) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67; 328-357.
- 6) Kwok R, Tse YK, Wong G, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39; 254-69.
- 7) Liu H, Fu J, Hong R, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10; e0127782.
- 8) Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63; 1817-27.
- 9) Herrman E, de Ledinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1); 260-272.
- 10) Yoneda M, Thomas E, Sclair SN, et al. Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography With the XL Probe Accurately Detect Fibrosis in Overweight or Obese Patients With Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13; 1502-9.
- 11) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016; 150; 626-37.
- 12) Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(4); 630-637.
- 13) Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, et al. Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(4); 908-917.
- 14) Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R, et al. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65; 1006-1016.
- 15) 日本消化器病学会, 日本肝臓学会編集. NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 (改訂第2版). 南江堂. 2020.
- 16) Tamaki N, Imajo K, Sharpton S, et al. Magnetic resonance elastography plus Fibrosis-4 versus FibroScan-aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology* 2022; 75(3); 661-672.
- 17) Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyama A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis. A prospective study. *J Hepatol* 2009; 51; 1061-1067.
- 18) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78; 1501-1505

- 19) Hyodo T, Yada N, Hori M, et al. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT : Clinical Evaluation. Radiology 2017; 283(1); 108-118.
- 20) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol 2017; 66; 1022-30.
- 21) Imajo K, Toyoda H, Yasuda S, et al. Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 10; S1542-3565(21)01182-4.
- 22) Tada T, Iijima H, Kobayashi N, et al. Usefulness of Attenuation Imaging with an Ultrasound Scanner for the Evaluation of Hepatic Steatosis. Ultrasound Med Biol 2019; 45(10); 2679-2687.

セルフトレーニング問題

問1. 肝線維化診断に関して、正しいものを選べ

- a. 肝生検による病理診断がゴールドスタンダードである。
- b. 最も広い範囲での硬度測定が可能なのは2D-SWEである。
- c. 日常診療において、MRエラストグラフィが超音波エラストグラフィよりも優先される。
- d. ガイドラインでは、肝線維化診断のため最初にエラストグラフィの施行が推奨されている。

問2. 肝脂肪化診断に関して、正しいものを選べ

- a. 腹部超音波Bモードで脂肪化定量が可能である。
- b. CTでは5%以上の脂肪化を高精度に診断可能である。
- c. 超音波減衰法のうち、CAPはBモード下で測定場所を確認しながら施行可能である。
- d. MRI-PDFFは体内の水分子と脂肪分子に付着するプロトンを評価することで脂肪定量が可能となる。

MEMO

A large rectangular area with rounded corners, containing 25 horizontal dashed lines for writing. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page.

V. 胆瘁

膵癌の集学的治療（外科）



里井 壯平

関西医科大学外科学講座

略歴

平成3年3月 関西医科大学卒業
 平成3年5月 関西医科大学附属病院外科 医員
 平成6年4月 八尾徳洲会総合病院外科 医員
 平成11年4月 英国 バーミンガム大学 肝胆膵・移植外科臨床研究員
 平成12年4月 仏国 リヨン赤十字病院 一般・肝移植外科 臨床研究員
 平成12年5月 独国 レーバークーセン総合病院 一般外科 臨床研究員
 平成12年10月 関西医科大学 外科学講座 助手
 平成21年4月 関西医科大学 外科学講座 講師
 平成25年4月 関西医科大学 外科学講座 准教授
 平成27年8月 東京医科大学 消化器・小児外科学講座 客員教授
 平成30年8月 関西医科大学 外科学講座 胆膵外科 教授、現在に至る
 令和元年11月 米国コロラド大学 腫瘍外科学講座 客員教授
 令和3年1月 リトアニア ビリニウス大学 外科学講座 客員教授

はじめに

膵癌全体の5年生存率は10%未満であり予後不良な難治癌の一つとして位置づけられている。その多くは画像上局所進行ならびに遠隔転移を有する切除不能膵癌である。最近では、有用な多剤併用の全身化学療法が登場し、集学的治療の遂行が膵癌全体の治療成績を改善するために重要と考えられるようになった。本セミナーでは、術前画像診断に基づく切除可能性分類に従い、膵癌に対する集学的治療の意義について、ガイドラインや取り扱い規約を紹介しながら概説する。

疫学

治療前画像診断にてその20-30%は切除可能膵癌として分類され、S-1による術後補助治療を行った患者群では5年生存率は50%近い成績が報告されているものの¹⁾、70-80%を占める切除不能膵癌の5年生存率は5%以下であり、切除後再発患者同様に標準治療として化学（放射線）療法がおこなわれる（図1）。膵癌全体の長期成績改善のためには切除不能膵癌の治療成績改善が急務である。

1. 日本膵癌取り扱い規約（第8版）における切除可能性分類とstage 分類

膵癌取り扱い規約はUICCのStage分類（第7版）との整合性や切除可能性分類との対照性をもち治療計画作成に役立つことを重視して第7版増補版²⁾に改訂された。さらに第8版³⁾では、1群、2群リンパ節という分類を変更し領域リンパ節を部位別に定義した。腹腔細胞診（CY）を遠隔転移（M）と定義し、超音波内視鏡下穿刺吸引生検法（EUS—FNAB）の病理診断の記載、ならびに薬物・放射線療法の組織学的効果判定基準の記載が変更・追記された。

A) 切除可能性分類：CT画像に基づいて、切除可能（Resectable：R）、切除可能境界（Borderline resectable：BR；BR-PV（portal vein）、BR-A（artery））、切除不能（Unresectable：UR；UR-LA（locally advanced disease）、UR-M（metastatic disease））と分類された。Rは標準的手術によってR0切除が達成可能なもの、BRは標準的手術のみでは組織学的に癌遺残のあるR1切除となる可能性が高いもの、局所進行によるURは大血管浸潤を伴うため肉眼的に癌遺残のあるR2切除となる可能性が高いものである。なお、本規約の切除可能性分類では、腫瘍の主座は規定せず、動脈の破格は問わない。

B) Stage 分類：Stage II までは切除可能（R）または切除可能境界（BR-PV）膵癌、Stage IIIは切除可能境界（BR-A）または局所進行切除不能膵癌（UR-LA）、Stage IVは遠隔転移（UR-M）に該当する（図1）。

2. 切除可能膵癌の集学的治療（図1）

A) 術前補助化学（放射線）療法

術前補助療法は、膵癌の進行度を下げて根治切除率の向上、術中の癌細胞の遺残・散布のリスクの軽減、そして適切な患者選別を期待して行う集学的治療のひとつである。

- PREP-02/JSAP-05研究⁴⁾は切除可能膵癌を対象として、手術先行治療群との比較において術前補助化学療法の予後改善効果を示した（ハザード比 0.72, 95%信頼区間 0.55-0.94, p=0.015）。膵癌診療ガイドライン2022年版⁵⁾では、切除可能膵癌に対する術前補助療法としてゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことが提案されている。

B) 術後補助化学（放射線）療法

術後補助療法は、切除により遺残・散布された癌細胞や潜在性の遠隔転移に対する治療効果を期待して行われる。術後補助化学療法に対するエビデンスは豊富であるが、術後補助化学放射線療法に対するエビデンスは少ない。膵癌診療ガイドライン2022年版⁵⁾では、下記のごとく記載されている。

- 肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、切除単独に比べ生存期間を有意に延長させるため、行うことが推奨される。
- そのレジメンとしては、S-1単独療法が推奨される。
- S-1に忍容性の低い患者などでは、ゲムシタビン塩酸塩単独療法が推奨される。
- 海外では、modified FOLFIRINOX療法（保険未収載）およびゲムシタビン塩酸塩+カベシタビン併用療法（保険未収載）がゲムシタビン塩酸塩単独療法よりも生存期間を有意に延長させることが報告されている。

3. 切除可能境界膵癌の集学的治療（図1）

BR膵癌は術前ならびに術後補助療法を含めた集学的治療の導入により予後の改善が期待されている。最近、韓国（2018年）⁶⁾とオランダ（2022年）⁷⁾から無作為化比較第3相試験として、BR膵癌における術前化学放射線療法（ゲムシタビン塩酸塩+体外照射）の有用性が報告された。膵癌診療ガイドライン2022年版⁵⁾では、下記のごとく記載されている。

- 主要動脈に進展する切除可能境界膵癌では、腹腔動脈幹合併膵体尾部切除や肝動脈合併切除を行うことは提案されるが、合併症率や死亡率が高く生存利得が低いことから上腸間膜動脈合併切除は行わないことが提案される。
- 化学放射線療法や化学療法を行うことを提案する。
- BR膵癌の術前補助療法として確立されたレジメンはなく、今後の課題である。
- BR膵癌に対して術後補助化学療法を行うことを提案する。

4. 腹腔細胞診陽性膵癌（顕微鏡的腹膜播種）

画像上 R/BR膵癌と診断された場合、微小遠隔転移の可能性が10-30%程度、局所進行膵癌では30-50%程度存在することが報告されており、腫瘍マーカー高値・腫瘍径が大きい患者ではそのリスクが高い。

膵癌切除患者の検討によると腹腔細胞診陽性膵癌の予後は陰性と比較して有意に不良であり、腹膜播種再発と有意に関連することが報告されている。腹膜播種診療ガイドライン2021年版⁸⁾や膵癌診療ガイドライン2022年版⁵⁾において、手術先行による外科的治療は行わないことが提案され、膵癌取り扱い規約第8版³⁾において腹腔細胞診陽性は遠隔転移と規定された。化学療法に不耐性もしくは不適応な場合を除き、集学的治療の導入後に治療効果を判定して切除を検討することが妥当とされる。

5. 切除不能膵癌（局所進行）（図1, 2）

UR-LA患者において、化学放射線療法と化学療法単独は実地臨床として広く浸透し、安全性も高いとの認識から、どちらの治療も一次治療として提案されている。膵癌診療ガイドライン2022年度版⁵⁾では、下記のごとく記載されている。

- 化学放射線療法を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗腫瘍薬またはゲムシタビンと放射線治療の併用療法を行うことが提案される。
- 強度変調放射線治療・体幹部定位放射線治療・粒子線治療など高精度放射線治療を用いた線量増加を行うことが提案される。
- UR-LA膵癌に対する化学放射線治療では、消化器毒性の頻度の増加を鑑み大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことが提案される。
- 全身化学療法を行う場合には、ゲムシタビン塩酸塩療法、S-1療法、FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことが提案される。
- 集学的治療が奏功し治癒切除が可能と判断された患者には、良好な生存期間や無再発生存期間が得られる可能性があるため、原発巣切除を行うことが提案される。
- UR-LA膵癌に対する原発巣切除後に術後補助化学療法を行うことが提案される。

6. 切除不能膵癌（遠隔転移）（図1, 2）

UR-M患者に対する化学療法は、患者の年齢、performance status、併存症などを考慮して選択される。腫瘍のバイオマーカーなど患者情報に基づいて益と害のバランスの取れた治療法を推奨することが今後重要となる。膵癌診療ガイドライン2022年度版⁵⁾では、下記のごとく記載されている。

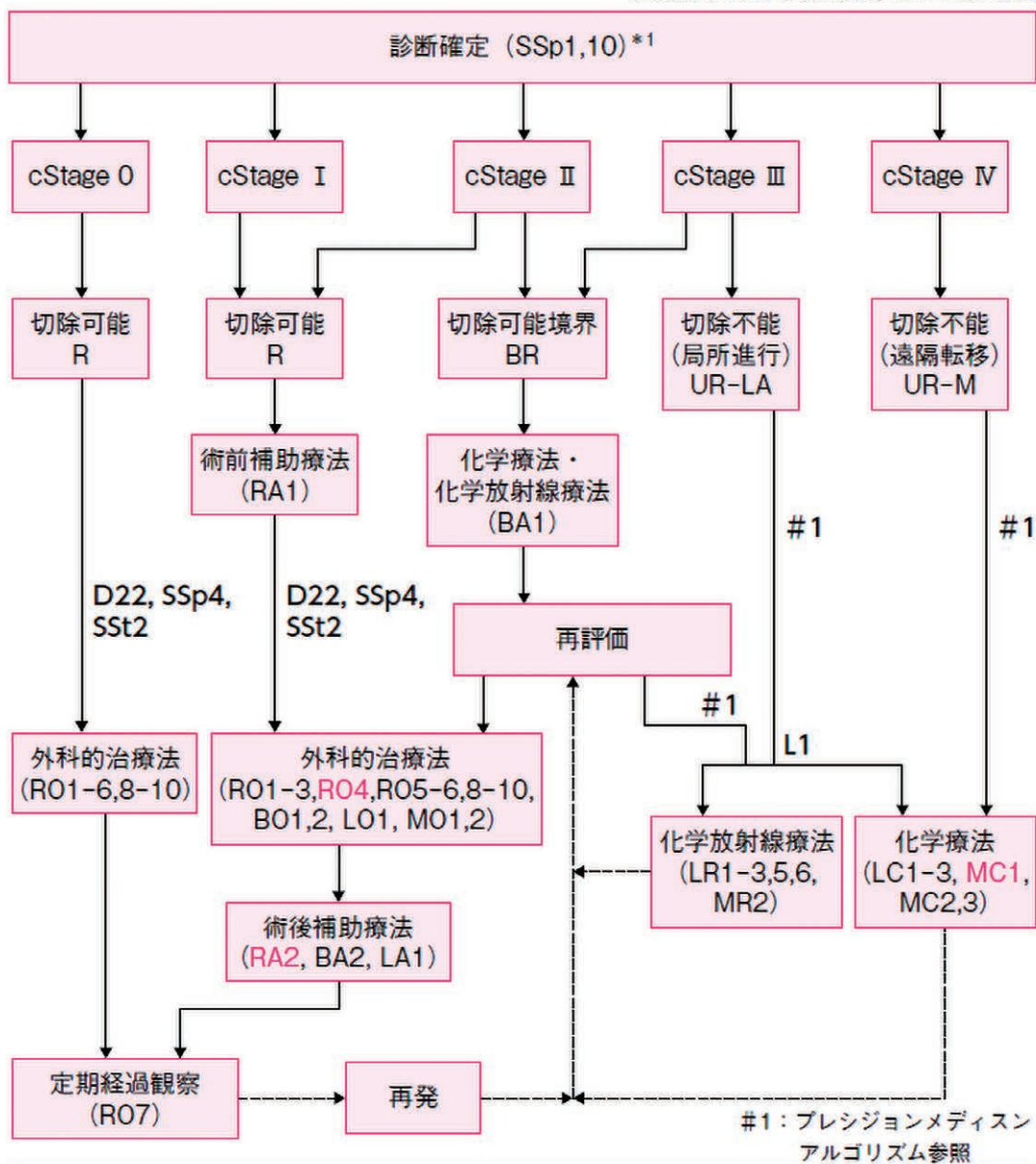
- 一次療法として、FOLFIRINOX療法もしくはゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が強く推奨される。
- 全身状態や年齢などからFOLFIRINOX療法ならびにゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が適さない患者に対しては、ゲムシタビン塩酸塩療法もしくはS-1療法を行うことが提案される。
- UR-M患者で、原発部位および遠隔転移に集学的治療が奏効した場合であっても、外科的治療を行うべきか否かは明らかではない。今後多施設による大規模症例集積による臨床研究の結果が待たれる。

7. 切除不能膵癌（全体）（図1, 2）

- 一次療法不応後のUR膵癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、二次化学療法を行うことを提案する。
- （二次化学療法）高頻度マイクロサテライト不安定性、もしくは腫瘍遺伝子変異量高スコアの膵癌患者では、ペムプロリズマブでの治療を提案する。
- （二次化学療法）NTRK融合遺伝子を認めれば、エントレクチニブ単独療法あるいはラロトレクニチブ単独療法を行うことを提案する。
- 生殖細胞系列BRCA1/2の病的バリエントを保有する膵癌に対して、プラチナレジメンによる化学療法を行うことが提案される。またプラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられたUR患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢のひとつとして提案する。
- 高齢者の進行膵癌に対する一次化学療法は、performance statusや併存疾患を考慮して、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、もしくはS-1単独療法を行うことを提案する。

● 治療アルゴリズム

※CQ番号の黒字は弱い推奨、赤字は強い推奨



ステント療法 (SSSt1-6) [外科的吻合術 (SSSt5)], 放射線療法 (LR4, MR1), 支持・緩和療法 (SSp2,3,5-9)*2

cStage分類, 切除可能性分類は日本膵臓学会「膵癌取り扱い規約」(第7版増補版)による。
 *1膵癌患者においては診断初期から痛み・消化吸収障害・糖尿病・不安などに対する支持・緩和療法が必要となる。詳細については各病態の診療ガイドラインおよび日本緩和医療学会のHP (<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/>)を参照されたい。
 *2ステント療法, 外科的吻合術, 放射線療法, 支持・緩和療法は患者の病状により適応とする (適応は本文に詳述)。

図1

●化学療法アルゴリズム

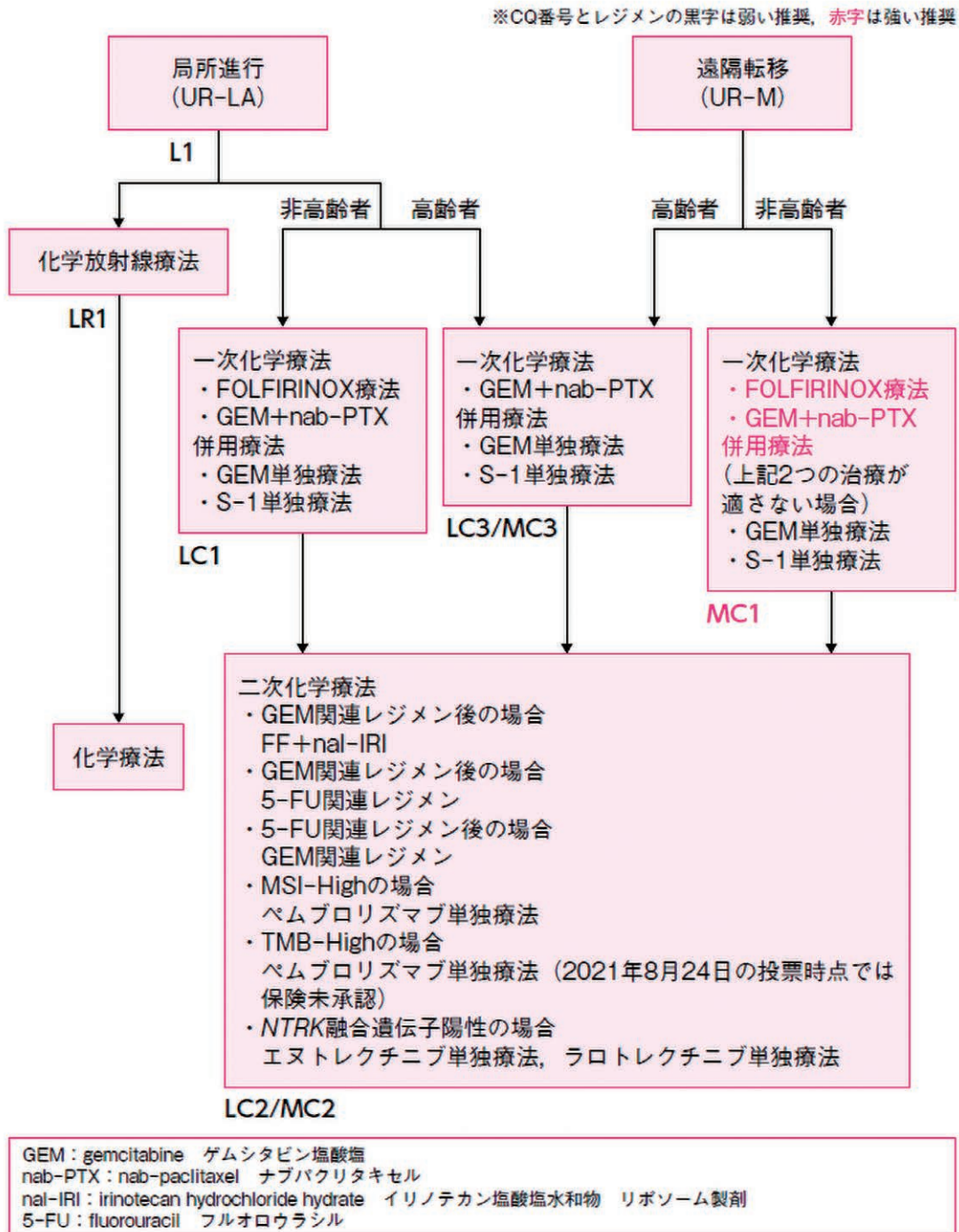


図2

図1. 膵癌診療ガイドラインにおける膵癌治療アルゴリズム. 日本膵臓学会編 膵癌診療ガイドライン (2022年版) 金原出版株式会社 2022. ページ74.

図2. 膵癌診療ガイドラインにおける化学療法アルゴリズム. 日本膵臓学会編 膵癌診療ガイドライン (2022年版) 金原出版株式会社 2022. ページ75.

参考文献

- 1) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al, JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388: 248-57.
- 2) 日本膵臓学会編 日本膵癌取り扱い規約（第7版増補版） 金原出版株式会社 2020.
- 3) 日本膵臓学会編 日本膵癌取り扱い規約（第8版） 金原出版株式会社 2023.
- 4) Satoi S, Unno M, Motoi F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4126. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4126.
- 5) 日本膵臓学会編 膵癌診療ガイドライン（2022年版） 金原出版株式会社 2022.
- 6) Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg.* 2018; 268: 215-222.
- 7) Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for **Resectable** and **Borderline Resectable** Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial.; Dutch Pancreatic Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2022 10; 40: 1220-1230.
- 8) 日本腹膜播種研究会編 腹膜播種ガイドライン（2021年版） 金原出版株式会社 2021.

セルフトレーニング問題

問1. 切除可能膵癌について正しいのはどれか。

- a. 切除可能膵癌とは、“標準的手術のみでは組織学的に癌遺残のあるR1 切除となる可能性が高いもの”、である
- b. 切除可能膵癌に対する術後補助放射線化学療法の施行は推奨される
- c. 本邦における膵癌切除患者における術後補助化学療法の第一選択薬はFOLFIRINOX療法である
- d. 切除可能膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩+S1併用療法による術前補助化学療法の施行が提案されている

問2. 切除不能・再発膵癌に対する治療について正しいのはどれか。

- a. 局所進行切除不能膵癌に対する一次治療は、化学放射線療法であり、化学療法単独の治療は行われない
- b. 膵癌診療ガイドライン2022年版において、初診時遠隔転移を有する膵癌に対する集学的治療後の原発巣切除は、一定の条件下で提案される。
- c. 腹腔細胞診陽性膵癌患者では、手術先行による外科的治療は行わないことが提案される
- d. 遠隔転移膵癌に対する一次治療は、Gemcitabine+S-1療法が第一選択として推奨される

急性胆道炎に対する内視鏡的ドレナージ



土井 晋平

帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科

略歴

2002年3月 長崎大学医学部 卒業
 2002年5月 神戸大学医学部附属病院第二内科 医員
 2006年4月 岐阜大学医学部附属病院第一内科 医員
 2013年4月 同上 助教
 2014年4月 帝京大学医学部附属溝口病院消化器内科 講師
 2018年4月 同上 診療科長代行
 2020年4月 同上 准教授、科長
 2021年4月 同上 副院長補佐
 2023年1月 同上 教授

はじめに

急性胆道炎は、胆道内の閉塞と内圧上昇に伴い、細菌感染により生じる疾患であり、近年の高齢化社会においてその重要性が高まっている。日本では、急性胆道炎の診療は、急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018 (Tokyo Guidelines 2018: TG18) に基づいた診断と治療が一般的になっており、これにより、科学的根拠に基づいた標準的なアプローチが提供されている¹⁾。胆管ドレナージの方法には、内視鏡的経乳頭的ドレナージや経皮的ドレナージが一般的であったが、近年では超音波内視鏡や小腸バルーン内視鏡を用いた新しい内視鏡的ドレナージテクニックが開発されている。これら、多様化する治療選択肢の特徴を理解し、それぞれの患者にとって最善の選択を行うことが、急性胆道炎の診療における重要な課題となる。本稿では、急性胆道炎の治療における最新のトレンドと、TG18を基本とする診療の実際について概説する。

急性胆管炎

1. 重症度判定と胆管ドレナージの適応

TG18においては、急性胆管炎の重症度判定基準が明確に示されており、軽症の一部を除き、胆管炎患者の多くに胆管ドレナージが推奨されている (表1)²⁾。特に重症例では緊急ドレナージが必要であることは、国内外の多くの研究により支持されている^{3,4)}。保存的治療 (抗菌薬治療など) に反応が見られない軽症や中等症の患者においても、早期の胆管ドレナージが必要である。ただし、夜間や休日の緊急手技の実施体制は施設によって幅があり、人的リソースや設備・器具の利用制限などにより、平日の昼間と同じレベルの診療が行えない場合も想定される。その際、施設体制や患者の状態から考えて最適なタイミングで手技を実施することが、安全性と治療成果の向上のためには不可欠である。

2. ドレナージの方法とその選択

急性胆管炎に対する内科的ドレナージの方法は表2のとおりである。以下にそれぞれの手技の特徴と適応について解説する。

1) 内視鏡的経乳頭的胆管ドレナージ (endoscopic biliary drainage: EBD) (図1a)

EBDは、外瘻の内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage: ENBD) と内瘻の内視鏡的胆管ステント留置術 (endoscopic biliary stenting: EBS) に大別される。ENBDでは5-7Frの経鼻胆管ドレナージチューブを、EBSは7-10Frのプラスチックステントを胆管内に留置する。プラスチックステントにはストレート型と両端ビッグテイル型があり、ストレート型は挿入が容易であるこ

表1. TG18 急性胆管炎重症度判定基準

重症急性胆管炎 (Grade III)
急性胆管炎のうち以下のいずれかを伴う場合 <ul style="list-style-type: none"> ・循環障害 (ドーパミン$\geq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$、もしくはノルアドレナリンの使用) ・中枢神経障害 (意識障害) ・呼吸機能障害 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$比$< 300$) ・腎機能障害 (乏尿、もしくは$\text{Cr} > 2.0\text{mg}/\text{dl}$) ・肝機能障害 ($\text{PT-INR} > 1.5$) ・血液凝固異常 (血小板$< 10$万/$\text{mm}^2$)
中等症急性胆管炎 (Grade II)
初診時に、以下の5項目のうち2つ該当するものがある場合 <ul style="list-style-type: none"> ・WBC$> 12,000$ or $< 4,000$ /mm^2 ・発熱 (体温$\geq 39^\circ\text{C}$) ・年齢 (75歳以上) ・アルブミン ($<$健常値下限$\times 0.73\text{g}/\text{dl}$) 上記の項目に該当しないが、初期治療に反応しなかった急性胆管炎も「中等症」とする
軽症急性胆管炎 (Grade I)
急性胆管炎のうち、「中等症」、「重症」の基準を満たさないもの

文献2より引用、一部改変

表2. 内科的胆道ドレナージ手技の種類

胆管ドレナージ
<ol style="list-style-type: none"> 1. 経皮経肝胆管ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD) 2. 内視鏡的ドレナージ <ol style="list-style-type: none"> 1) 内視鏡的経乳頭的胆管ドレナージ (endoscopic biliary drainage: EBD) <ol style="list-style-type: none"> a. 内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage: ENBD) b. 内視鏡的胆管ステント留置術 (endoscopic biliary stenting: EBS) 2) 超音波内視鏡ガイド下胆管ドレナージ (endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: EUS-BD) <ol style="list-style-type: none"> a. 超音波内視鏡下経胃肝内胆管ドレナージ (EUS-guided hepaticogastrostomy: EUS-HGS) b. 超音波内視鏡下経空腸肝内胆管ドレナージ (EUS-guided hepaticojejunostomy: EUS-HJS) c. 超音波内視鏡下経十二指腸肝外胆管ドレナージ (EUS-guided choledochoduodenostomy: EUS-CDS) d. 超音波内視鏡下ランデブー法 (EUS-guided rendezvous method: EUS-RV) e. 超音波内視鏡下順行性治療 (EUS-guided antegrade treatment: EUS-AG) 3) バルーン小腸内視鏡下胆管ドレナージ (balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography: BE-ERCP)
胆嚢ドレナージ
<ol style="list-style-type: none"> 1. 経皮経肝胆嚢ドレナージ (percutaneous transhepatic gallbladder drainage: PTGBD) 2. 経皮経肝胆嚢吸引穿刺術 (percutaneous transhepatic gallbladder aspiration: PTGBA) 3. 内視鏡的経乳頭的胆嚢ドレナージ (endoscopic transpapillary gallbladder drainage: ETGBD) <ol style="list-style-type: none"> a. 内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージ (endoscopic naso-gallbladder drainage :ENGBD) b. 内視鏡的胆嚢ステント留置術 (endoscopic gallbladder stenting: EGBS) 4. 超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ (endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage: EUS- GBD)

と、両端ピッグテイル型では迷入・逸脱が少ない点がそれぞれの利点とされているが、ステントの種類を比較した研究はほとんど無く、実臨床では施行医の好みによりステントが選択されることが多い。

EBDは術後膵炎などERCP手技に特有のリスクはあるものの、他の手技と比べて総じて安全性と有効性が高く、多くの症例で第一選択となる。特に、胆管炎の成因である結石の治療を一期的に行えることが大きな利点である。しかし、十二指腸閉塞例や術後腸管再建例では手技の完遂が困難な場合も

あり、後述する別の手技の方が好ましいこともある。

ENBDとEBSのどちらを選択するかは、病態や施行医の好みによって決定される。感染胆汁の粘稠度が高い場合や肝門部胆管狭窄例にはENBDが有用であるが、高齢者では自己抜去の懸念がある。対してEBSは手技や管理が簡便だが、早期ステント閉塞のリスクがある。

2) 経皮経肝胆管ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD)

今日行われているPTBDの方法は、体外式超音波ガイド下に胆管を穿刺し、ドレナージチューブを留置する手技が一般的である。PTBDは、急性胆管炎の治療法として有効であるが、関連するリスクとして、出血、胆汁性腹膜炎、チューブ管理に関連したトラブルなどがある。特に、肝臓を介してドレナージを行うため、出血のリスクが他の手技より高く、凝固能異常や抗血栓薬を内服している場合には相対的禁忌となる。また、手技を施行するにあたり、ある程度、胆管が拡張している必要がある。PTBDが有用な状況としては、ERCPで胆管挿管が困難、術後再建腸管例、十二指腸狭窄症例が挙げられる。また、呼吸・循環動態が不安定で鎮静下内視鏡手技が困難な重篤な急性胆管炎の場合には有用な代替手段となる。

3) 超音波内視鏡ガイド下胆管ドレナージ (endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: EUS-BD) (図1b)

EUS-BDは、超音波内視鏡を使用し消化管を介して胆管にアプローチし、ドレナージを行う手技である。EUS-BDの方法には、経胃的または経空腸的に肝内胆管を穿刺し、瘻孔形成を行うEUS-HGS/HJS、経十二指腸的に肝外胆管を穿刺するEUS-CDS、経消化管的に胆管に穿刺し、順行性に十二指腸まで誘導したガイドワイヤーを介して経乳頭的アプローチに移行するEUS-RV、順行性にステントを留置するEUS-AGなど、様々な派生手技があり、患者の状態に応じて選択される。

EUS-BDに関する1,437人の患者を対象としたメタ解析の結果では、手技成功率は91.5%、臨床的有効率は87%であった。全体の偶発症発生率は17.9%で、主な内訳としては胆汁漏 (4.1%)、ステント逸脱 (3.9%) などが挙げられている⁵⁾。

ERCP不成功時における手技として、EUS-BDはPTBDと比べて、外瘻が不要であること、入院期間が短縮されることなどの利点がある。ERCP不成功例におけるEUS-BDとPTBDを比較したメタ解析では、手技成功率と臨床的有効率に関しては両群間に有意差はみられなかったが、偶発症発生率はEUS-BDの方が低かったと報告されている⁶⁾。今後、EUS-BDは、とりわけERCP不成功例や困難例に対する選択肢としてPTBDに代わる選択肢として確立されていく可能性があるが、現時点では、専用デバイスが少なく、技術的難易度も高いため、手技に習熟した施行医のいる施設でのみ行うべき手技と考えられる。

4) 術後再建腸管例に対するバルーン小腸内視鏡による胆管ドレナージ

従来、術後再建腸管例に対しては、内視鏡を用いた胆管へのアプローチが困難だったが、バルーン内視鏡が登場したことにより、これらに対するERCPが可能となった。バルーン内視鏡には、シングルバルーン小腸内視鏡とダブルバルーン小腸内視鏡があり、近年、有効長152cmで鉗子口径3.2mmのショートタイプが登場したことで、多くのERCP関連デバイスが使用可能となり、術後再建例のERCP手技成功率が飛躍的に向上した。

Tanisakaらによるシングルバルーン内視鏡を用いたERCP手技に関するメタ解析によると、乳頭もしくは胆管吻合部への到達率86.6%、胆管挿管成功率90%、手技成功率75.8%、偶発症発生率6.6%と報告されている⁷⁾。一方で、バルーン内視鏡手技はラーニングカーブが長いため、実際の手技成功率は施設により差が大きい。術後再建腸管例では、他より低侵襲なバルーン内視鏡下のERCPを可能な限り第一選択とすべきであるが、技術的困難が予想される症例では、PTBDやEUS-BDなど他の選択肢を考慮する必要もある。

急性胆嚢炎

1. 重症度判定と治療方針

TG18では急性胆嚢炎の重症度判定及びそれぞれに対応する治療方針が示されている (表3)⁸⁾。軽

表3. TG18 急性胆嚢炎重症度判定基準

重症急性胆嚢炎 (Grade III)
急性胆嚢炎のうち以下のいずれかを伴う場合 <ul style="list-style-type: none"> ・循環障害 (ドーパミン$\geq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$、もしくはノルアドレナリンの使用) ・中枢神経障害 (意識障害) ・呼吸機能障害 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$比$< 300$) ・腎機能障害 (乏尿、もしくは$\text{Cr} > 2.0\text{mg}/\text{dl}$) ・肝機能障害 ($\text{PT-INR} > 1.5$) ・血液凝固異常 (血小板$< 10$万/$\text{mm}^3$)
中等症急性胆嚢炎 (Grade II)
急性胆嚢炎のうち、以下のいずれかを伴う場合 <ul style="list-style-type: none"> ・$\text{WBC} > 18,000 /\text{mm}^3$ ・右季肋部の有痛性腫瘤触知 ・症状出現後72時間以上の症状の持続 ・顕著な局所炎症所見 (壊疽性胆嚢炎、胆嚢周囲膿瘍、肝膿瘍、胆汁性腹膜炎、気腫性胆嚢炎などを示唆する所見)
軽症急性胆嚢炎 (Grade I)
急性胆嚢炎のうち、「中等症」、「重症」の基準を満たさないもの

文献8より引用、一部改変

症例では、早期の腹腔鏡下胆嚢摘出術 (Lap-C) が第一選択となる。手術リスクが高いと判断される場合には、保存的治療の後に状態の改善を待ってから待機的なLap-C が選択される。中等症例では、熟練した内視鏡外科のいる施設では、早期のLap-Cが第一選択となるが、高リスク例に対しては抗菌薬などによる保存的治療後に待機的Lap-Cを検討する。保存的治療に反応が乏しい場合には、胆嚢ドレナージを行った後に待機的Lap-Cを検討する。重症例では、抗菌薬投与と臓器サポートを行い、治療に反応する場合には、高次施設では早期Lap-Cを検討する。高次施設ではない、治療反応に乏しい、PS不良例、などのうちいずれかに該当する場合には胆嚢ドレナージを行った後に待機的Lap-Cを検討する。

2. 急性胆嚢炎に対する内科的ドレナージ

急性胆嚢炎に対する内科的ドレナージ法を表2にまとめた。ここでは、内視鏡的ドレナージ手技について更に詳細に述べる。

1) 内視鏡的経乳頭的胆嚢ドレナージ (endoscopic transpapillary gallbladder drainage: ETGBD) (図2a)

ETGBDの主な利点は、①生理的アプローチのため新たに瘻孔を形成する必要がなく、術後合併症として腹膜炎や出血のリスクが少ないこと、②胆嚢へのドレナージと同セッションで胆管結石の治療も可能であること、③瘻孔形成を待つ必要が無いため入院期間が短縮できること、④EUS-GBDと比べデバイスが安価であること、といった点が挙げられる。一方問題点としては、術後膵炎などのERCP特有の合併症リスクがあること、手技難易度が他とくらべ高いことが挙げられる。Janduraらによるメタ解析によると、手技成功率は82.62%と報告されている⁹⁾。手技不成功の要因としては、術者の技術水準やデバイスによるもの以外にも、胆嚢管の位置や方向、胆嚢管結石の有無など患者側の要因が大きく関わっていると考えられる。重症例では特に難易度が高く、胆嚢腫大や周囲の炎症波及により胆嚢管が圧迫され手技困難となっている場合が多い。

2) 超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ (endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage: EUS-GBD) (図2b)

EUS-GBDに関しては、特に海外よりLumen-apposing metal stent (LAMS) を用いたEUS-GBDの

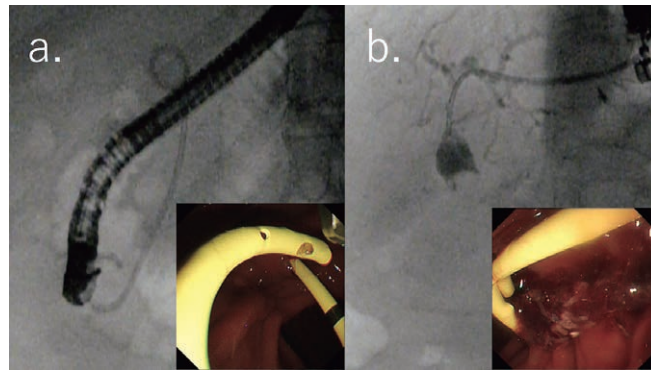


図1. 胆管ドレナージュの実際

a. 内視鏡的胆管ステント留置術 (EBS)、b. 超音波内視鏡下経空腸肝内胆管ドレナージュ (EUS-HJS)

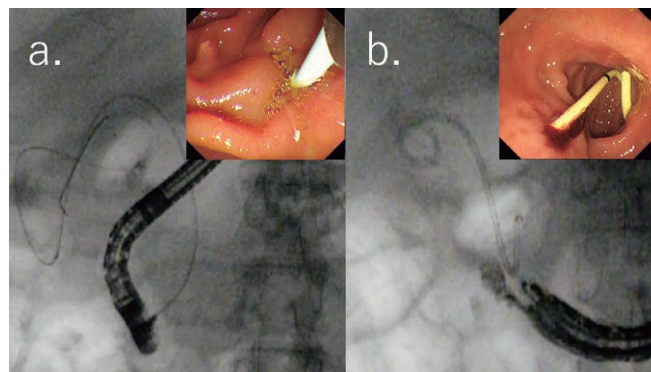


図2. 胆嚢ドレナージュの実際

a. 内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージュ (ENGBD)、b. 超音波内視鏡下胆嚢ドレナージュ (EUS-GBD)

有用性が多く報告されている。MohanらによるPTGBD、ETGBD、EUS-GBDを比較したメタ解析によると、手技成功率と臨床的有効率は、PTGBDが98.7%と89.3%、ETGBDが83%と88.1%、EUS-GBDが95.3%と96.7%と報告されており、臨床的有効率に関してはEUS-GBDが他より有意に高い結果となっている¹⁰⁾。前述のとおり、海外からのEUS-GBDの報告は、10mm以上の口径を持つ金属ステント、LAMSが用いられたものが多く、プラスチックステントを用いたEUS-GBDと比べ、高いドレナージュ効果と出血や腹膜炎などの偶発症リスクの軽減が期待できる。本邦では、まだLAMSを用いたEUS-GBDは薬事承認されておらず、上記の成績が国内の状況にそのまま当てはまらないことは留意しておく必要がある。

おわりに

急性胆道炎の診療における最新の治療トレンドと、TG18に基づく標準的な治療法を詳述した。多様な治療手法の適応と効果を理解し、それぞれの患者に最適な治療を選択することが、今後の臨床現場においてますます重要となる。

参考文献

- 1) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会編: 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018. 医学図書出版, 2018
- 2) Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Jan; 25(1): 17-30.
- 3) Huang YC, Wu CH, Lee MH, Wang SF, Tsou YK, Lin CH, et al. Timing of endoscopic retro-

grade cholangiopancreatography in the treatment of acute cholangitis of different severity. *World J Gastroenterol.* 2022 Oct; 28(38): 5602–13.

- 4) Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Prz Gastroenterol.* 2018; 13(1): 16–21.
- 5) Dhindsa B, Mashiana H, Dhaliwal A, Mohan B, Jayaraj M, Sayles H, et al. EUS-guided biliary drainage: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2020; 9(2): 101.
- 6) Hayat U, Bakker C, Dirweesh A, Khan MY, Adler DG, Okut H, et al. EUS-guided versus percutaneous transhepatic cholangiography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures in patients who have failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopic Ultrasound.* 2022 Feb; 11(1): 4.
- 7) Tanisaka Y, Ryozaawa S, Mizuide M, Araki R, Fujita A, Ogawa T, et al. Status of single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: Systematic review and meta-analysis on biliary interventions. *Digestive Endoscopy.* 2021; 33(7): 1034–44.
- 8) Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2018; 25(1): 41–54.
- 9) Jandura D, Puli S. Efficacy and safety of endoscopic transpapillary gallbladder drainage in acute cholecystitis: An updated meta-analysis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy.* 2021; 13: 345–55.
- 10) Mohan BP, Khan SR, Trakroo S, Ponnada S, Jayaraj M, Asokkumar R, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, transpapillary drainage, or percutaneous drainage in high risk acute cholecystitis patients: a systematic review and comparative meta-analysis. *Endoscopy.* 2020; 52(2): 96–106.

セルフトレーニング問題

問1. Tokyo Guidelines 2018 (TG18) では、急性胆管炎に対する第一選択として推奨される胆道ドレナージ方法は何であるか？

- a. 経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD)
- b. 内視鏡的経乳頭的ドレナージ (EBD)
- c. 外科的ドレナージ
- d. 超音波内視鏡ガイド下胆管ドレナージ (EUS-BD)

問2. Tokyo Guidelines 2018 (TG18) において、急性胆嚢炎の初期治療として推奨されるのは何であるか？

- a. 抗菌薬治療
- b. 胆嚢摘出手術
- c. 経皮経肝胆嚢ドレナージ
- d. 対症療法