

第108回日本消化器病学会総会

THE 108TH GENERAL MEETING OF THE JAPANESE SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY

消化器病学の夢 ~Dream of Gastroenterology~

POSTGRADUATE COURSE

JSGE

1898

会長

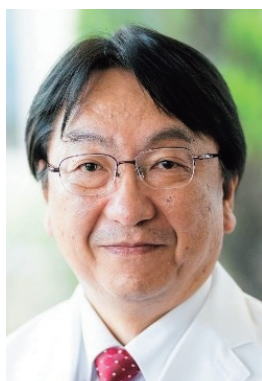
榎本 信幸 (山梨大学医学部第一内科)

日時

2022年4月23日(土) 9:00 ~ 16:20

会場

京王プラザホテル5F コンコード A+B+C



第108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、第108回日本消化器病学会総会の最終日に現地開催といたしました。加えて、オンデマンド配信も予定しております。受講には第108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年より始めました。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いますので、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／胆臓）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「臨床研究・治験」、「消化管疾患における免疫」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108回日本消化器病学会総会 ポストグラデュエイトコース

2022年4月23日（土）
第1会場（京王プラザホテル 5階 コンコードA+B+C）

午前の部（9：00～11：30）

総合司会：中尾 一彦（長崎大学消化器内科）

I. 基本的事項（9:00～10:00）

司会：中本 安成（福井大学内科学（2）分野）

PGC-1 新規医療の開発と臨床研究 7
演者：久津見 弘（滋賀医科大学臨床研究開発センター）

PGC-2 消化管疾患における免疫 15
演者：久松 理一（杏林大学医学部消化器内科学）

II. 上部消化管（10:00～11:00）

司会：永原 章仁（順天堂大学消化器内科）

PGC-3 十二指腸の非乳頭部腫瘍 25
演者：加藤 元彦（慶應義塾大学医学部消化器内科）

PGC-4 早期胃癌診断・治療に関する最近の知見 31
演者：八田 和久（東北大学消化器病態学分野）

III. 肝（11:00～11:30）

司会：梅村 武司（信州大学医学部内科学第二教室）

PGC-5 肝硬変のトータルマネジメント～栄養療法と薬物療法～ 39
演者：清水 雅仁（岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学）

第108回日本消化器病学会総会 ポストグラデュエイトコース

2022年4月23日（土）

第1会場（京王プラザホテル 5階 コンコードA+B+C）

午後の部（13：50～16：20）

肝（13:50～14:20）

司会：朝比奈 靖浩（東京医科歯科大学消化器内科）

- PGC-6 原発性肝癌 47
演者：水腰 英四郎（金沢大学附属病院消化器内科）

IV. 下部消化管（14:20～15:20）

司会：金井 隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）

- PGC-7 大腸がんの最新のトピックス 53
演者：砂川 優（聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座）

- PGC-8 薬剤性腸疾患 61
演者：杉本 健（浜松医科大学内科学第一講座）

V. 胆膵（15:20～16:20）

司会：清水 京子（東京女子医科大学消化器内科）

- PGC-9 膵・胆管合流異常 69
演者：調 憲（群馬大学医学研究科総合外科学講座肝胆膵外科）

- PGC-10 総胆管結石の診断と治療 75
演者：良沢 昭銘（埼玉医科大学国際医療センター消化器内科）

I. 基本的事項

司会 中本 安成
(福井大学内科学 (2) 分野)

新規医療の開発と臨床研究



久津見 弘

滋賀医科大学臨床研究開発センター

略歴

1987年 福井医科大学卒業
 1987年 大阪鉄道病院 研修医・修練医
 1995年 京都府立医科大学 医学博士
 1996年 京都第一赤十字病院 消化器科
 2005年 神戸大学 消化器内科 助教授（准教授）
 2009年 神戸大学 地域医療ネットワーク学 特命教授
 2010年 医薬品医療機器総合機構（PMDA）スペシャリスト
 2012年 神戸大学 消化器先端医療開発部門 特命教授
 2015年 滋賀医科大学医学部附属病院 臨床研究開発センター センター長・教授
 2016年 滋賀医科大学学長補佐 兼務（～2021年）
 2021年 滋賀医科大学副理事 兼務（現在に至る）

はじめに

疾病の予防法、診断法、治療法の適応拡大・改良・開発は、我々医療に携わる者にとって常に追求していかなければならない大きな役割の一つである。これら適応拡大・改良・開発品（方法）の有効性・安全性の評価において臨床研究は重要な役割を担う。臨床研究の結果は、臨床現場に大きな影響力を持つため、信頼性が担保されていなければならない。一方で、臨床研究は研究対象者の善意による直接の参加あるいは検体やデータの提供により成り立ち、研究者はその善意を無駄にしない責任があり、研究には倫理性、社会的意義、科学的妥当性が求められる。本講義では、医療の適応拡大・改良・開発における臨床研究の種類と役割、並びにそれらに関わる規制について解説する。

診療行為と臨床研究（図1）

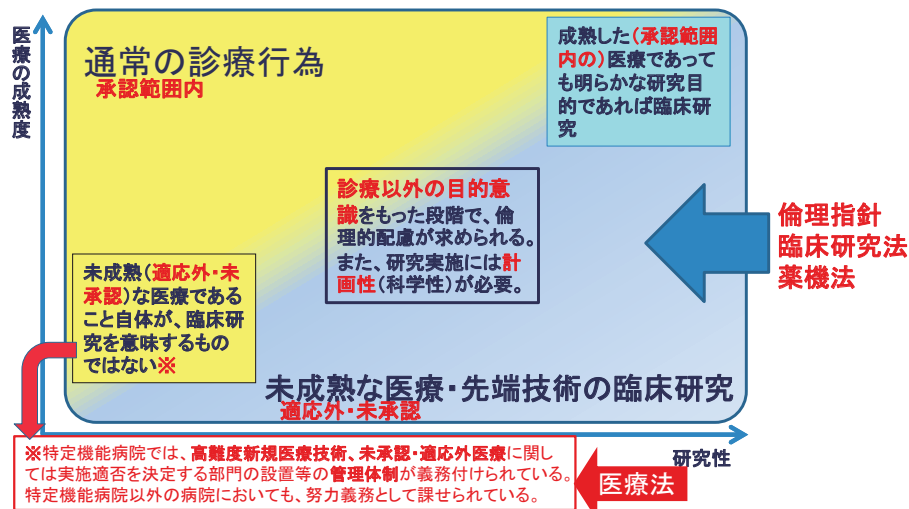


図1. 「診療行為」と「臨床研究」

診療行為は、患者と医師との間の信頼関係の下で行われ、成熟度の高い医療（一般的には承認された医薬品や医療機器を承認された範囲内の医療）が適用される。しかし、承認範囲を超えた医療であつ

ても、純粋に患者の診療を目的に行われるものも診療行為として捕らえることができる（医療法の遵守が必要）。一方、治療成績の比較など診療以外の目的を持った医療行為は、例え承認された通常診療の範囲内の医療であっても研究の要素を含んだものになる。その場合、患者に対し倫理的な配慮と科学的に妥当な計画性が必要となり、それらを規定した各種法令が定められている。

臨床研究の種類と適用法令（図2）

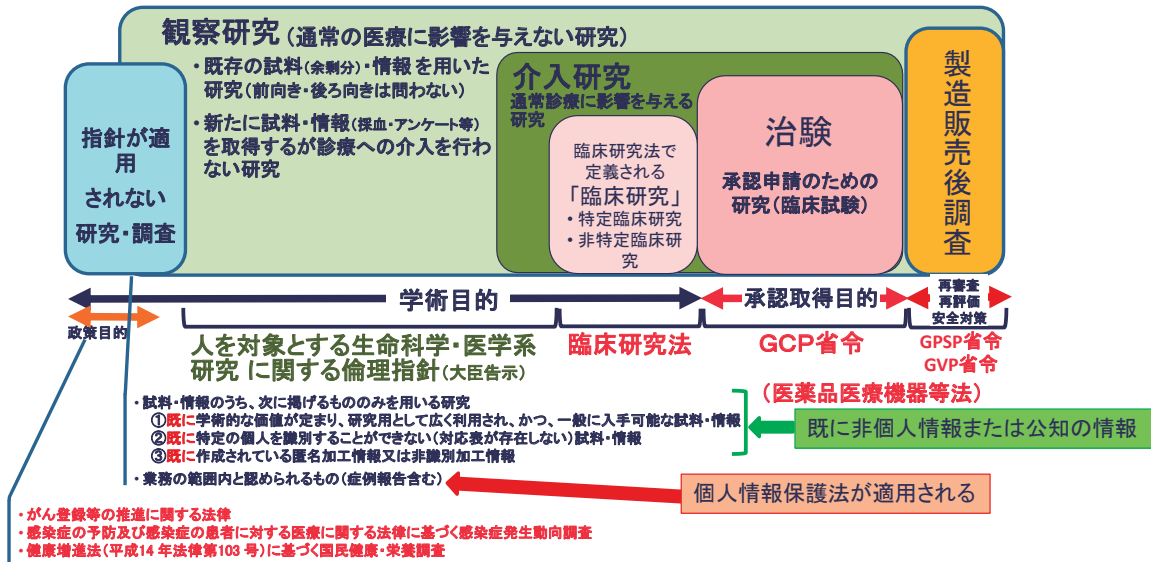


図2. 臨床研究の種類と適用法令

臨床研究は大きく観察研究と介入研究に分類できる。観察研究は、通常の診療行為や判断に何ら影響を与えることの無い研究であり、既存の試料・情報を用いるものと、新たに試料・情報を取得するものがある。既存の試料・情報とは通常診療や別研究など当該研究とは異なる目的で取得された試料・情報を指し、前向き・後ろ向きは問わない。観察研究のうち、特殊なものとして製造販売後調査（製販後調査）があるが、これは医薬品医療機器等の市販後の品質・有効性・安全性の確保と適正な使用方法の確立を目的として医薬品医療機器等法（薬機法）に基づく省令を遵守して実施される。

介入研究は、治療法を2群に割付たり、ある一定の治療法に制限する研究や、新しい医薬品や医療機器を用いるなど、通常診療に影響を与える研究が該当する。介入研究のうち、薬事承認を目的としたものが治験で、薬機法に基づくGCP省令を遵守して実施される。

製販後調査と治験以外の研究は、基本的に学術目的で実施される。学術目的に実施される介入研究のうち、医薬品・医療機器等の有効性・安全性を評価する研究は「臨床研究法」が適用される。その中でも特に、「未承認または適応外の医薬品・医療機器等を用いた研究」「医薬品・医療機器企業の資金提供を受けそれらを評価する研究」は特定臨床研究と定義され、臨床研究法を遵守する義務がある。それ以外は法遵守の努力義務とされている。

臨床研究法が適用されない介入研究と観察研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（生命・医学系指針）」を遵守して実施しなければならない。また、「生命・医学系指針」が適用されないものとして、法令による調査や非個人情報を扱う研究等がある。法令による調査・研究としては、「がん登録法」「感染症予防法」「健康増進法」の3つ法の下での調査・研究があり、情報を全国から収集し担当のナショナルセンターで解析され政策等に用いられる。試料・情報のうち、①既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報、②既に特定の個人を識別することができない（対応表が存在しない）試料・情報、③既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報は非個人情報であり、指針等の法令は適用されない。症例報告や業務の範囲内と認められるものも、指針は適用されないが、個人情報保護法が適用される。

企業治験と医師主導治験

治験の多くは開発企業が主体となる企業治験として実施されるが、開発企業がベンチャー企業等で資金面・実施支援体制面で体力不足であったり、大手企業であっても市場性や保険収載上の問題で採算が取れない等の理由で企業に申請意思がないものは医師主導治験として実施される。この場合、たとえ医師主導治験であっても企業治験同様GCP省令の遵守は求められ、実施に当たっては、実施支援体制の確保とそれにかかる経費（企業治験よりは安くできるが膨大な費用が必要）の確保が必要である。医師主導治験の資金としては、AMEDや日本医師会治験推進センターが実施する治験推進研究事業が中心となる。

治験のプロセス（表1）

表1. 医薬品と医療機器の治験プロセス

医薬品 (プロセスと評価法は確立している)		医療機器 (確立したプロセスや評価法がない)	
第Ⅰ相	<ul style="list-style-type: none"> ・初めてヒトに試みる ・通例、健康人を対象 ・体内動態チェック ・安全性評価 	探索的試験 (フィージビリティ試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトで「使えるか」どうかを試みる ・医師等の意見を収集し、頻繁に改良を繰り返す ・最初から患者を対象とする機器も多い ・行わないこともある
第Ⅱ相	<ul style="list-style-type: none"> ・少数の患者(初めて患者)に試みる ・用量、適応疾患の範囲を探索 ・有効性の見積もり ・至適用法用量の設定 	パイロット試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ピボタル試験のデザインのための知見を得る (適応症例、症例数、使用方法等) ・行わないこともある
第Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> ・適応となる患者(多数) ・二重盲検ランダム化比較試験が標準 ・至適用法用量の確認 ・安全性・有効性の検証 	ピボタル試験 (検証試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・適応となる患者 ・安全性・有効性の検証 ・一般に盲検は困難 ・比較対照群を置かない(置けない)ことも多い

医薬品の治験は、第Ⅰ相（健康な人を対象とし、主に安全性を調べる）、第Ⅱ相（少数の患者を対象とし、有効性の見積もりと投与量等を確認する）、第Ⅲ相（多数の患者を対象とし、有効性・安全性を最終的に確認する）と治験としてのプロセスが確立している。それに比べ、医療機器の場合は治験のプロセスや評価法は確立されておらず、第Ⅰ相として探索的試験、第Ⅱ相としてパイロット試験、第Ⅲ相としてピボタル試験（検証試験）が相当するが、機器によっては探索的試験やパイロット試験が実施されない場合もある。また、医療機器は完成品というものはなく常に改良が行われており、探索的試験で用いられた機器がピボタル試験の段階では改良された機器で試験が実施されることもある。

また、医療機器では盲検化が困難、比較対照が置けない、使用者の熟練度などの術者要因や実施可能な症例数に限度があるなど、医薬品の治験で標準とされる二重盲検ランダム化比較試験が実施困難な場合が圧倒的に多いのが特徴としてあげられる。治験デザインに関しては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）での相談システムが確立しており、積極的な利用が必要である。

先進医療（表2）

未だ保険診療として認められていない医療について、一定の安全性、有効性が確認できるものは、保険導入に向けた評価のための先進医療として実施することが可能である。先進医療は先進医療Aと

表2. 先進医療の種類

先進医療A (24種類、300件)※	未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術
	未承認、適応外の体外診断薬の使用を伴う医療技術等であって当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
先進医療B (60種類、547件)※	未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術
	未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの#

※ 2021年12月1日現在

#:

- ①技術自体の成熟度が低い(有効性・安全性等に不明確な点が多い、手技手法の改善の余地がある、申請時点の実績症例数が少ない等)と考えられる技術等、施設を限定して実施すべき技術
- ②施設基準で設定可能な要因以外の要因が大きく影響し施設基準の設定だけでは適切な評価が可能なデータの入手が困難な技術等、詳細なプロトコルを定めて評価すべき技術

先進医療Bに分類され、何れも混合診療が認められた医療である (表2)。

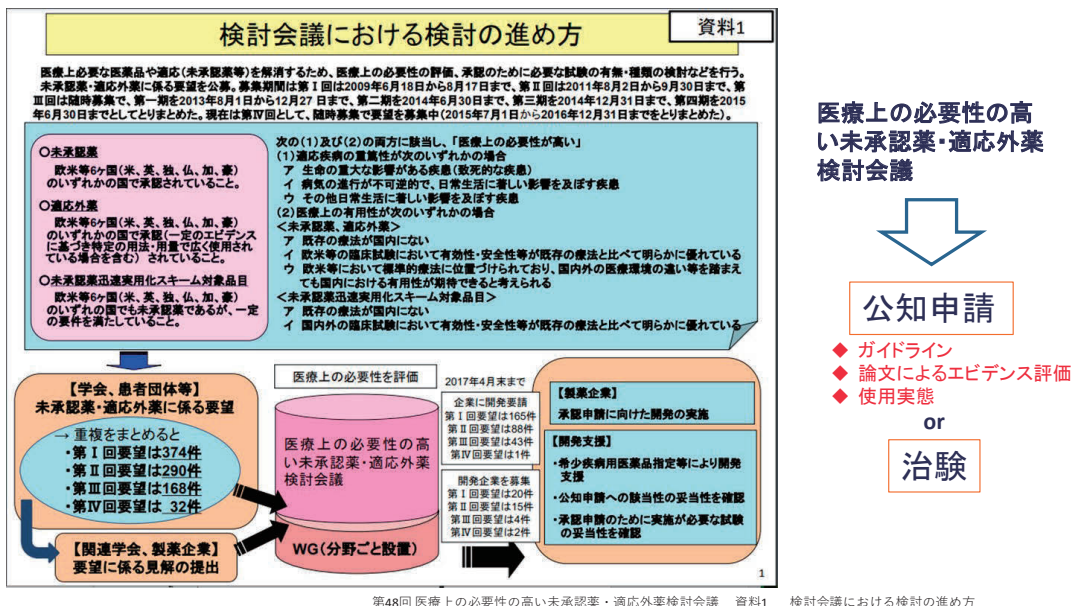
先進医療Aは、厚生労働省の先進医療会議で審査され実施の可否の決定ならびに実施可能な医療機関の施設基準が設定される。先進医療Aを実施する施設は、厚生労働大臣に届け出を行い、基準を満たしていることが認められれば実施可能である。また、先進医療Aは、定期的に見直され、その成果により、「継続」、「終了 → 保険収載」、「先進医療Bへ移行」、「終了 → 先進医療から削除」の何れかが決定される。

先進医療Bは、侵襲も大きいため漫然と実施することは許されず、原則的に統計学的根拠に基づいた実施症例数を設定した臨床研究(原則として特定臨床研究)としての実施が求められる。先進Bの中でも未承認・適応外のもの、先進終了後原則的に保険収載の前に薬事承認が必要となる。

消化器領域では、大腸ESD、POEM、胃癌・直腸癌のロボット手術等が先進医療として実施され、保険収載に繋がっている。

公知申請 (図3.4)

公知申請は、海外では認められているが日本では未承認のため使用できない医薬品について、有効性や安全性など科学的根拠が十分と認められた場合には医学薬学上「公知」であるとされ、臨床試験の一部あるいは全部を行わなくとも承認が可能となる制度。同様の制度は、医療機器においてもある。



第48回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料1 検討会議における検討の進め方

図3. 医薬品の公知申請の流れ

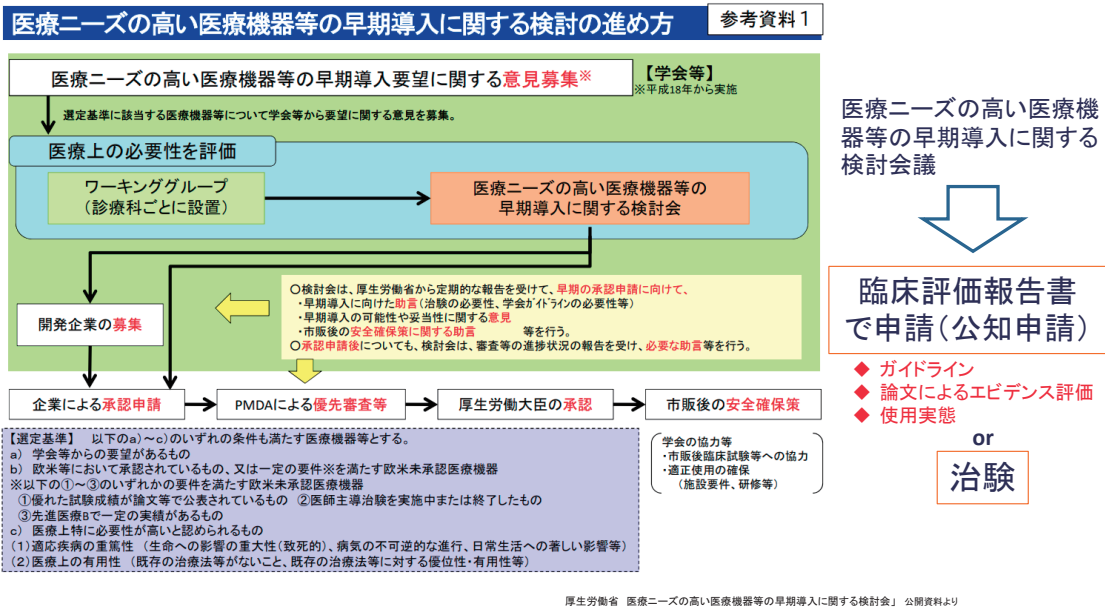


図4. 医療機器の告知申請の流れ

本制度の適否に関して、医薬品の場合は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、医療機器は「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で検討する制度があるが、何れも学会を通して検討の申請が行われる。

未承認・適応外医療の実施体制間の関連 (図5)

未承認・適応外の医療を診療として実施する場合は、それら医療の実施前の承認体制、実施後の管理体制を整えておくことが医療法で特定機能病院では遵守義務としてそれ以外の病院では努力義務として課せられている。これらの、医療として実施された未承認・適応外の医療がある程度蓄積してくると、それらを生命・医学系指針を遵守して観察研究として実施され発表されることになり、それらの結果から有効性・安全性が見込まれると、介入研究や、場合によっては先進医療、治験へと発展し薬事承認を取得していくものも出てきます。これらには、それぞれ規制が適用される。適応拡大・改良・新規医療の開発において、その有効性・安全性の評価は必ず必要であり、それらは臨床研究として実施され、その結果の重大性や、研究対象者へ負担の度合いによって守るべき規制が定められている。

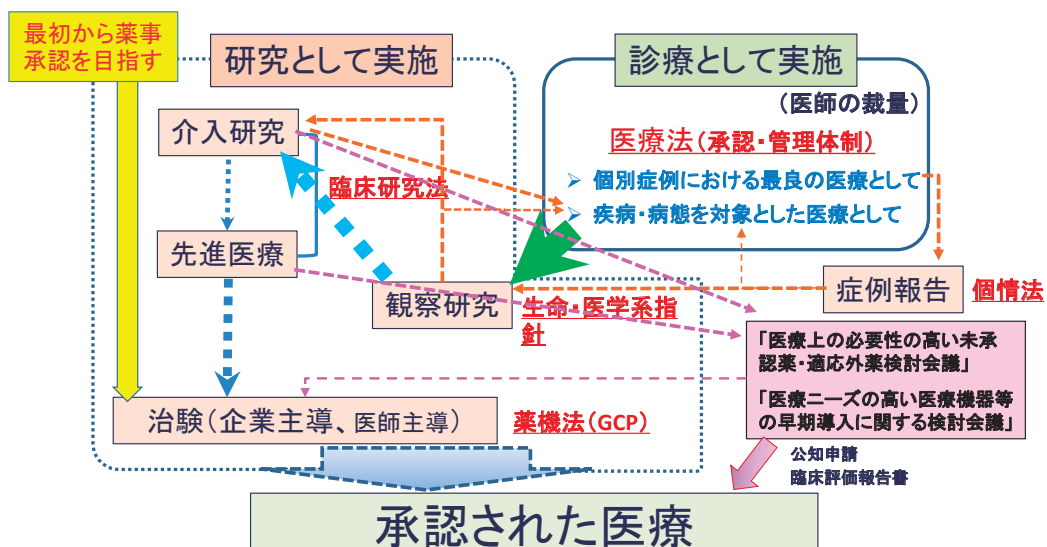


図5. 未承認・適応外医療の実施体制間の関連

指針改正

講義では時間の都合上触れることができないかもしれないが、2021年3月「医学系指針」と「ゲノム指針」が統合され、新しく「生命・医学系指針」が制定された。加えて改正個人情報保護法が2022年4月から全面施行される。そこで、臨床研究を実施するにあたり知っておくべき事項つき整理しておく。

【研究の最終責任者】

研究の最終責任者が機関の長から研究責任者に変更となり、機関の長は研究者の監督責任のみとなった。

【倫理審査委員会の位置づけ】

倫理砂浜差委員会が、院長の諮問機関から独立した委員会となった。

【多機関共同研究の倫理審査】

多機関共同研究の審査は、原則一つの倫理委員会で一括審査することとなった。

【共同研究機関、研究協力機関、既存の試料・情報のみを提供する機関】

旧指針では、新たに試料・情報を取得し提供するのみの機関（ゲノム指針では、それらに加えて既存の試料・情報を提供する機関も）、全て共同研究機関として扱われていたが、新指針では、新たに研究目的で試料や情報を取得しても、それらを提供するのみの機関は「研究協力機関」として定義され、研究機関としての要件は求められなくなった。但し、指針上研究者以外はICが取れないため、研究協力機関でICが必要な場合は研究機関の研究者が協力機関に赴いてICを取得するか、ネットやビデオを利用した電磁的方法でICを取得することが許容された。

既存の試料・情報の提供のみを行う機関に関しては、従来通り研究機関としての要件は求めている。

【個人情報保護法改正によるデータの利活用の促進】

データの利活用を促進する観点から、「仮名加工情報」制度が新設され、目的外利用が緩和されることになった。

おわりに

臨床現場では現場のニーズ・疑問に基づいて数多くの臨床試験が行われ、その成果は学会や論文で発表され医学の進歩に貢献している。この臨床試験は医学系指針に従って実施しなければならない。我々は臨床研究を実施する側の大変さばかりに目が行きがちであるが、そこには患者の善意に基づく協力があることを忘れてはならない。そして、臨床研究を実施する側は、人手を増やすことで負担軽減は可能であるが、臨床研究に参加して頂く被験者においては負担を減らすことができないことを肝に銘じておかねばならない。

セルフトレーニング問題**問1. 次のうち適切なものを選び**

- a. 治験は企業でないと実施できない。
- b. 未承認の医療であっても、患者にとって最適な医療であると判断される場合は診療として実施することが可能であるが、医療法を遵守する必要がある。
- c. 保険で承認されている2種の薬の有効性の比較する研究は、適応範囲内の使用であれば倫理審査は不要である。
- d. 既存の情報のみを用いる研究は、患者に負担が無いので倫理審査は不要である。

問2. 次のうち不適切なものを選び

- a. 先進医療では混合診療が認められている。
- b. 企業から資金提供を受けた医薬品・医療機器等の有効性・安全性を評価する臨床研究は特定臨床研究であり、臨床研究法の遵守義務がある。
- c. 医学的公知のベースになるのは臨床研究に基づくエビデンス（論文等）である。
- d. がん登録事業に参加するには倫理審査が必要である。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

消化管疾患における免疫



久松 理一

杏林大学医学部消化器内科学

略歴

1991年 慶應義塾大学医学部卒。2003年学位取得（医学博士）。慶應義塾大学病院内科研修医を経て同消化器内科に入局。2000-2003年米国ハーバード大学マサチューセッツ総合病院消化器科研究員。帰国後2010年より慶應義塾大学医学部内科学（消化器）専任講師、2015年杏林大学医学部第三内科学（消化器内科）教授。2019年より杏林大学医学部消化器内科学教授、杏林大学医学部附属病院炎症性腸疾患包括医療センター長。炎症性腸疾患の臨床と病態研究に従事。2020年より厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」研究代表者。

1. 腸管免疫 ～その静と動～

1) バリア機構としての腸管免疫

腸管は管腔内に存在する100兆個以上の細菌やその他の微生物、多くの食物由来抗原に常に曝露している。これらの外的因子に対して、腸管はさまざまなバリア機構を有する。非特異的な「守り」のバリア機構としては、粘液層、特に上皮直上のムチン層や上皮細胞のタイトジャンクションが挙げられる。さらに粘液層および管腔側に分泌された抗微生物ペプチドや分泌型IgAは上記の物理的障壁とともに微生物侵入を阻止する。近年、これらの化学的バリアと考えられていたものが、腸管微生物と宿主のクロストークに重要な役割を果たすことが明らかとなっている [1]。一方、腸管には「攻め」のバリア機構も存在する。パイエル板などに存在するM細胞は外来抗原を取り込み、樹状細胞を介して抗原がリンパ球などの免疫細胞に提示されることで適切な免疫応答が誘導される。腸管では腸管関連リンパ組織（gut-associated lymphoid tissue; GALT）が発達し、ヒト体内のリンパ球の60-70%が腸管に存在するとされている。

2) 腸管免疫の免疫寛容機構

腸管免疫は、「排除」と「寛容」の両立を外界との境界で担っている。すなわち、有害な外的因子を排除する一方で、食物抗原や共生細菌への免疫応答は抑制する必要がある。そのため、腸管では抗原特異的な免疫寛容を獲得する機構が存在する。経口摂取された抗原や食物成分は、M細胞での取り込みや上皮細胞での吸収、マクロファージや樹状細胞を介した取り込みを介して免疫細胞に提示され、経口免疫寛容の成立につながる。食物アレルギーの原因として経口免疫寛容機構の破綻が指摘されている [2]。近年、アレルギー治療としてアレルゲンに対する経口免疫寛容を誘導するアプローチが注目されている。またM細胞などによる抗原取り込みを利用した粘膜ワクチンの開発もすすめられている [3]。

3) 腸管微生物叢との共存における腸管免疫の役割

腸管微生物叢と腸管免疫機構は密接に相互作用しながら宿主の健康に寄与している。腸内細菌およびその代謝物が存在することで、宿主における健全な免疫細胞の分化、免疫機構の成立が可能となる。たとえば過剰な免疫応答を抑制する制御性T細胞の誘導には、*Clostridium*属や*Bacteroides fragilis*が関与することが報告されている。一方、抗菌ペプチドや腸管IgAを含む宿主免疫機構は腸管細菌叢を制御する [4]。腸管微生物叢と腸管免疫の恒常性が保たれる背景には、ダイナミックな両者の相互関係が存在している（図1）。

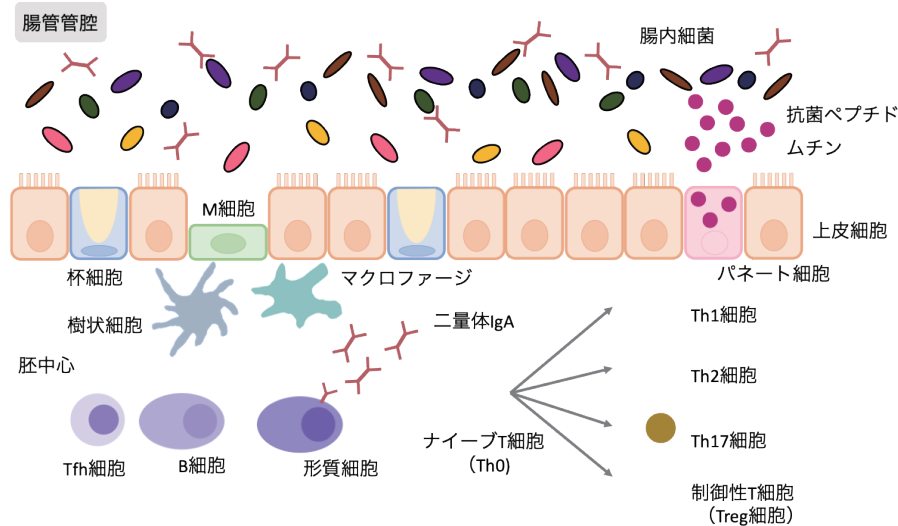


図1. 腸管微生物叢と腸管免疫

2. 消化管疾患と免疫

1) IBDにおける腸管免疫異常と分子標的治療の進歩

(1) IBDの病態生理 – 腸管免疫異常と治療標的 –

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) は若年者に好発する原因不明の慢性腸炎である。IBDの病態生理の中心は腸管内の様々な抗原 (腸内細菌、食餌抗原など) に対する腸管粘膜内での過剰な免疫応答と考えられている (図2)。IBD患者ではCD14陽性の炎症性マクロファージが腸管粘膜内に認められ、TNF- α やIL-6等の炎症性サイトカインを産生し、組織傷害と免疫応答の誘導に重要な役割を果たしている [5]。近年、腸管免疫機構の解明とともに、IBDの病態生理に関わるサイトカインや分子メカニズムが明らかになり、その鍵となる特定の分子を標的としたIBD治療薬の開発が精力的に行われている (表1)。

表1. IBDにおける主な分子標的治療とその標的分子

カテゴリー	薬剤名	標的分子	投与方法	IBDでの適応状況
抗TNF- α 抗体	infliximab	TNF- α	静注	UC, CD
	adalimumab		皮下注	UC, CD
	golimumab		皮下注	UC
抗IL-12/23p40抗体	ustekinumab	IL-12/23p40	静注, 皮下注	UC, CD
抗IL-23p19抗体	risankizumab	IL-23p19 subunit	静注, 皮下注	治験中
	mikilizumab		静注, 皮下注	治験中
	guselkumab		静注, 皮下注	治験中
JAK阻害薬	tofacitinib	JAK1, JAK3	経口	UC
	upadacitinib	JAK1	経口	治験中
	filgotinib	JAK1	経口	治験中
接着因子阻害剤	vedolizumab	$\alpha 4 \beta 7$ integrin	静注	UC, CD
	AJM300	$\alpha 4$ integrin	経口	治験中
	etrolizumab	anti- $\beta 7$ integrin	皮下注	治験中
S1P受容体調節薬	ozanimod	S1P ₁ , S1P ₅	経口	治験中
	etrasimod	S1P ₁ , S1P ₄ , S1P ₅	経口	治験中
	amiselimod	S1P ₁	経口	治験中

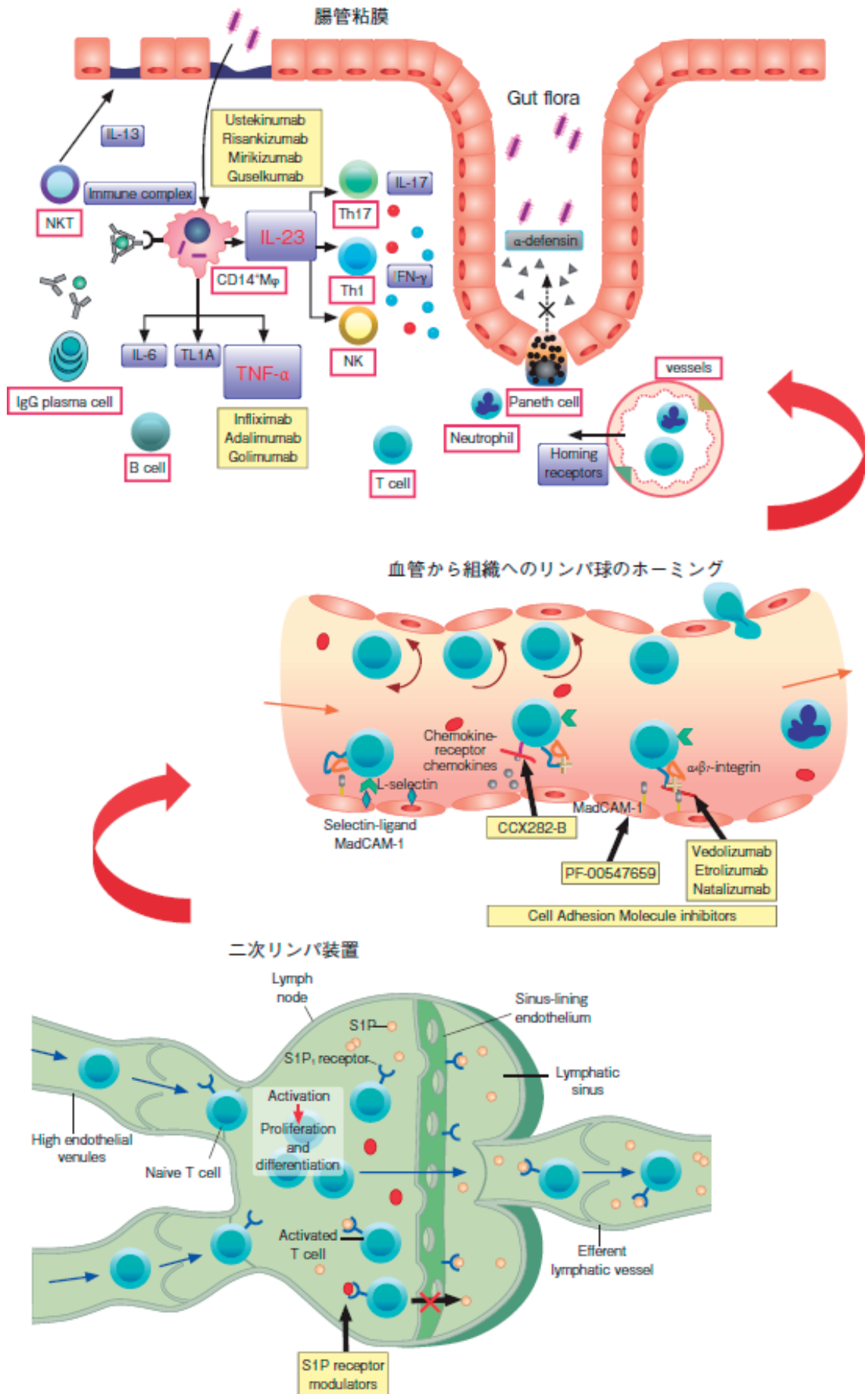


図2 炎症性腸疾患における腸管粘膜の免疫異常と治療標的分子

I. 基本的事項

II. 上部消化管

III. 肝

IV. 下部消化管

V. 胆嚢

(2) 抗TNF- α 抗体製剤

IBDに対する分子標的治療の先駆けは抗TNF- α 抗体製剤である。1990年代後半に登場した抗TNF- α 抗体製剤の登場は従来の薬剤では治療困難であったIBD患者のQOLを劇的に改善し、IBD治療に大きな変革をもたらした。抗TNF- α 抗体製剤はIBDのみならず、関節リウマチ、乾癬、ベーチェット病、強直性脊椎炎などにも適応拡大され、免疫疾患に対する代表的な分子標的薬の一つとなっている。

(3) IL-12/IL-23を標的とした治療薬

次に炎症性サイトカインを標的とした抗体製剤として登場したのがustekinumabである。IL-12とIL-23は自然免疫と獲得免疫の橋渡しをする重要なサイトカインであり、これらのサイトカインはヘテロ二量体を形成する。ustekinumabはその共通サブユニットp40に対する完全ヒト型IgG1モノクローナル抗体であり、既にIBDや乾癬などに対する治療薬として用いられている。特に、IL-23はTh1ならびにTh17型免疫応答の誘導のみならず、IL-23受容体の遺伝子多型がIBDの疾患感受性と関連することが近年報告され、IL-23がIBDの新たな治療標的として注目されている [6]。現在、IL-23に対する選択的に作用する薬剤として、IL-23特有のサブユニットであるp19を標的とした抗体製剤 (risankizumab、mirikizumab、guselkumabなど) の開発が進められている。

(4) Janus kinase (JAK) 阻害薬

IBDの病期進行に伴い病態に関与するサイトカインが多岐にわたることが報告されている [7]。そのため、サイトカイン刺激後の共通した細胞内シグナル伝達経路であるJAK /STAT経路を特異的に阻害し、複数のサイトカイン刺激を同時に抑制するJAK阻害薬が注目されている。現在、トファシチニブ (tofacitinib) は関節リウマチや潰瘍性大腸炎に対する治療薬として既に臨床応用され、その他にも新しいJAK阻害剤の開発が進んでいる。

(5) リンパ球動態を標的とした治療薬 – 接着因子阻害剤、S1P受容体調節薬

IBDにおける慢性炎症の持続には、抗原提示細胞による抗原刺激を受けて活性化したリンパ球が二次リンパ組織から全身循環へ移出され、循環中のリンパ球が腸管局所に絶えず供給されることが必要である。腸管組織へのリンパ球のホーミングはリンパ球に発現する $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと腸管の血管内皮細胞に選択的に発現する接着因子であるmucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) によって制御される。ヒト化抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体であるベドリズマブ (vedolizumab) は腸管特異的にリンパ球のホーミングを阻害し、その優れた治療効果と高い安全性からIBD治療薬として国内外で広く用いられている。この他にも接着因子を標的とした新たな治療薬の開発が進められている [8]。

一方、二次リンパ組織からのリンパ球の移出にはスフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) とその受容体が重要な役割を果たしている。S1Pは細胞膜の構成成分であるスフィンゴ脂質の代謝産物であり、血管やリンパ管の発生と機能調節、白血球の遊走、細胞増殖や接着など様々な生理機能に関わっている。S1Pには5種類のS1P特異的な受容体が存在し、二次リンパ組織からのリンパ球の移出にはS1PとS1P受容体の相互作用が必須である。そのため二次リンパ組織から全身循環へのリンパ球移行を阻害し、その結果として腸管組織へのリンパ球の動員を抑制することを目指したS1P受容体調節薬 (ozanimod etrasimod、amiselimodなど) が新しいIBD治療として注目され、現在、開発が進んでいる [9]。

2) 免疫チェックポイント阻害薬による腸炎 (irAE関連腸炎)

免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍細胞に対する宿主の免疫反応を活性化させることにより抗腫瘍効果を発揮する。一方、これらの薬剤を用いた治療では自己反応性T細胞の活性化により免疫寛容状態が破綻し、従来の抗がん剤と異なる特有の免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) を時に生じる [10]。irAEは皮膚、腸管、肝臓、肺、甲状腺、下垂体など全身のさまざまな臓器や組織に自己免疫疾患に類似した病変を生じ、腸炎はirAEの中でも比較的頻度が高く、重篤な経過を辿る場合があり注意を要する。

3) 過敏性腸症候群と腸内細菌叢

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome, IBS) は機能性腸疾患に分類されるが、以前よりIBS患者では健常人と比較して腸内細菌叢にdysbiosisが認められることが判明しており、宿主自身の遺伝的素因と環境因子、特にストレスや食事が腸内細菌叢構成に影響を及ぼす。腸内細菌叢の変化がどのようにIBSの病態に関与するかは完全に解明されてはいないが、visceral sensation hypersensitivityや消化管運動機能異常に関与すると考えられており、さらにIBSにおいてもサイトカイン産生異常を含めた腸管免疫異常の関与が示唆されている [11]。

3. 注目される消化管多臓器連関

腸内細菌叢と腸管免疫の関係は消化管疾患のみならず、肝疾患、肥満やメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患、慢性腎障害、多発性硬化症などの神経免疫疾患、関節リウマチ、自閉症、など多臓器疾患に影響を及ぼしている可能性が指摘されている (図3)。このように腸管は腸内細菌に対する免疫機構を介して臓器間ネットワークの中心に存在しており、腸脳相関、腸肝相関といった多臓器連関を示す言葉が使われるようになってきている。肝臓は門脈を介し腸管と最も近い臓器であるが、NAFLDの病態に腸内細菌叢あるいはその代謝物の関与が示唆されている [12]。難病である原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) では腸管上皮障害性を有する*K. pneumoniae*が胆管障害性Th17細胞の誘導に関与している可能性が報告された [13]。腸内細菌と代謝性疾患の研究では、肥満の研究が有名で、肥満マウスの便を正常マウスに移植すると体脂肪が増えることが報告され、腸内細菌叢が全身の代謝を制御していることが明らかになった [14]。慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) においてもいわゆるleaky gutと呼ばれる腸管上皮バリアの機能低下と腸内細菌叢代謝物の変化が疾患の進行に関与していると考えられている [15]。

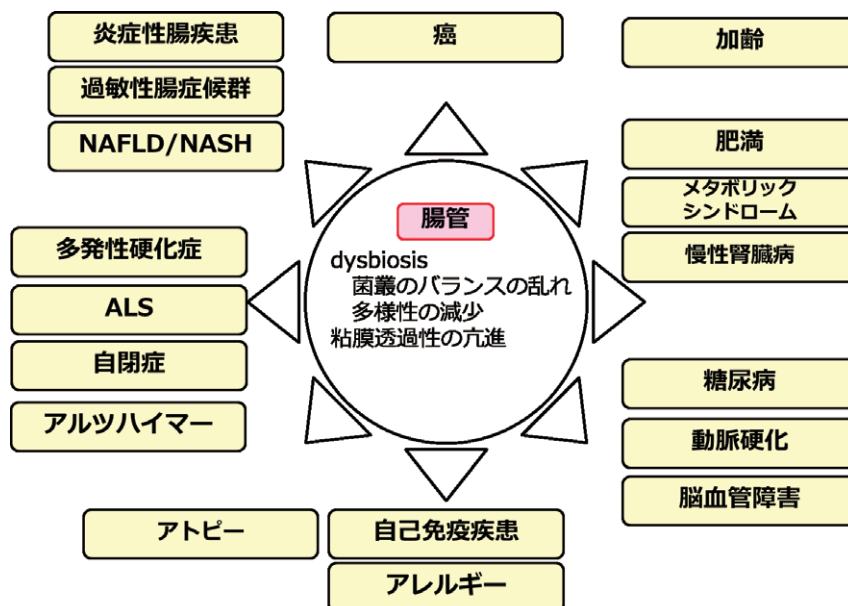


図3. 腸内細菌叢が関与すると想定される疾患

中枢神経系脱髄疾患である多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) の原因に神経免疫の関与が考えられているが、MS患者の腸内細菌叢では健常人と比較しdysbiosisが生じていること [16]、さらにMSのモデルである実験的脳脊髄炎マウスでは腸炎発症後に髄鞘のミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) に反応するCD4 T細胞が小腸に認められMOGと類似の蛋白を有する特定の腸内細菌がTh17応答を刺激していることが示される [17]。また最新の研究として腸管に存在する制御性T細胞自身が自律神経からの制御を受けているという事実も明らかとなっており [18]、腸管を中心とし

た多臓器連関の研究は今後もますます盛んになると考えられる。

引用文献

- 1) Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunol.* 2020;13 (1) :12-21.
- 2) Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol.* 2018;9:2939.
- 3) Miquel-Clopés A, Bentley EG, Stewart JP, Carding SR. Mucosal vaccines and technology. *Clin Exp Immunol.* 2019;196 (2) :205-214.
- 4) Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30 (6) :492-506.
- 5) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest.* 2008;118:2269-80.
- 6) Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 2021 Mar 30;12:622934. doi: 10.3389/fimmu.2021.622934.
- 7) Danese S, Grisham M, Hodge J, et al. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310:G155-62.
- 8) Lamb CA, O'Byrne S, Keir ME, et al. Gut-Selective Integrin-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:S653-S668.
- 9) Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in Inflammatory Bowel Disease: New Avenues for Modulating Intestinal Leukocyte Migration. *J Crohns Colitis.* 2018;12:S678-S686.
- 10) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-168.
- 11) Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, et al. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312:G52-G62.
- 12) Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, Nieuwdorp M, Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;17 (5) :279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
- 13) Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T, Kanai T. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol.* 2019 Mar;4 (3) :492-503. doi: 10.1038/s41564-018-0333-1.
- 14) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21;444 (7122) :1027-31. doi: 10.1038/nature05414.
- 15) Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39 (3) :230-237.
- 16) Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Tomita A, Sato W, Kim SW, Morita H, Hattori M, Yamamura T. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One.* 2015 Sep 14;10 (9) :e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429. eCollection 2015.

- 17) Miyauchi E, Kim SW, Suda W, Kawasumi M, Onawa S, Taguchi-Atarashi N, Morita H, Taylor TD, Hattori M, Ohno H. Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords. *Nature*. 2020 Sep;585 (7823) :102-106. doi: 10.1038/s41586-020-2634-9.
- 18) Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Shibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu PS, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. *Nature*. 2020 Sep;585 (7826) :591-596. doi: 10.1038/s41586-020-2425-3.

セルフトレーニング問題

問1. 次のうち、誤っているものはどれか？

- 1人の人間の有する腸内細菌数は約100兆個と考えられている。
- 腸管に分泌されるIgGは腸内細菌叢の形成に関与している。
- 腸管上皮細胞の表面にはムチンを主成分とした粘液層があり微生物の侵入を防いでいる。
- 腸管免疫装置には積極的に腸管内抗原を取り込むシステムがある。

問2. 次のうち、誤っているものはどれか？

- 炎症性腸疾患に使用される vedolizumab は臓器非選択的な接着分子阻害薬である。
- IL-23はp40とp19の二量体で、ustekinumabはp40に対するモノクローナル抗体製剤である。
- tofacitinibは非選択的ヤヌスキナーゼ阻害薬である。
- 免疫チェックポイント阻害薬関連腸炎は腸管免疫の異常な活性化によって生じるため、副腎皮質ステロイドや抗TNF α 抗体製剤が治療として使用される。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

II. 上部消化管

司会 永原 章仁
(順天堂大学消化器内科)

十二指腸の非乳頭部腫瘍



加藤 元彦

慶應義塾大学 医学部 消化器内科

略歴

2002年3月 大阪大学医学部医学科卒業
 2006年4月 大阪府立成人病センター消化器内科 レジデント
 2013年3月 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学卒業
 医学博士号取得
 2014年4月 国立病院機構東京医療センター消化器科 医員
 2017年4月 慶應義塾大学消化器内科 助教
 2017年10月 慶應義塾大学消化器内科 専任講師 (学部内)

所属学会:日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本内科学会、日本消化管学会、胃癌学会

役職等: 十二指腸癌診療ガイドライン作成委員 (2021年)、食道癌に対するESD/EMRガイドライン作成委員 (2020年)、非静脈瘤性上部消化管出血内視鏡的止血診療ガイドライン作成委員 (2015年)、米国消化器内視鏡学会ESDハンズオンセミナー講師 (2015-2019年)

1. はじめに

最近の全国がん登録データに基づく研究によれば、十二指腸癌の発生率は10万人年あたり2.37人で(1)、大腸癌の人口10万人あたり120.4人、胃癌の99.7に比べきわめて稀である。一方、欧米諸国では近年十二指腸癌が増加傾向であることが報告されており、十二指腸の詳細な観察が行われている本邦では十二指腸癌の発見は欧米諸国での10倍以上と著しく高いことから、今後非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (Superficial non-ampullary duodenal epithelial neoplasia: SNADET) が発見される機会はさらに増加して来ることが予想される。SNADETは疾患の希少さにより、その病態については不明な点が多く、内視鏡診断も確立しておらず、その治療は偶発症が多いことが知られていたが、近年この分野で多くの報告がなされ進歩も著しい。本稿ではSNADETの内視鏡診断、治療について概説する。

2. SNADETの臨床病理学的特徴

近年、SNADETの臨床病理学的特徴を考える上で、その粘液形質が注目されている。SNADETには免疫組織化学でMUC2、CD10、CDX-2など腸型の形質を発現する腫瘍とMUC5AC、MUC6など胃型の形質を発現する腫瘍とに分類することができ、胃型と腸型は異なる臨床像を呈することがわかって来た。すなわち腸型の腫瘍は十二指腸肛門側に多く存在し、平坦、陥凹型の肉眼型を呈し、病理組織学的には低異型度のものが多い一方、胃型の腫瘍は十二指腸の口側に存在し、隆起型の肉眼型を呈し、病理組織学的にも高異型度腫瘍やSM浸潤癌の割合が多く、胃型腫瘍は治療後のdisease free survivalが腸型腫瘍に比べて不良であることが報告されている (2)。さらに遺伝子変異のプロファイルも腸型腫瘍ではAPCの変異が多いのに対し、胃型腫瘍ではGNASやKRASの変異が多く、両者の間には相違があることもわかって来た。

3. SNADETの内視鏡診断

SNADETの内視鏡生検診断による腺腫と癌の鑑別能は、感度37.5%、特異度 83.1%、正診率 71.6%と特に感度が低く不十分であり、特に平坦陥凹型病変では粘膜下層に強い線維化を来とし、後の内視鏡治療が困難となることもある。このため非侵襲的な内視鏡診断が重要である。近年の研究では粘液形質を加味することで診断が可能なが報告されている。

SNADETのうち胃型の形質を有するものは絨毛状の表面構造を反映して画像強調内視鏡併用の拡大内視鏡 (IEE-ME) では類円形、多角形、魚鱗状の表面構造を呈することが多い。一方管状の構造を呈する腸型の腫瘍はIEE-MEでスリット状の表面構造を呈する。また粘膜内白色不透明物質 (white opaque substance: WOS) の沈着が見られることも特徴である。これらの所見を加味することで高異型度腫瘍や粘膜下層浸潤癌のリスクの高い胃型腫瘍を鑑別することが可能になることが期待されている (3)。

同様に腫瘍、非腫瘍の鑑別を行うことが可能であり、最近の研究では感度88%、特異度98%、正診率92%と高い診断能が報告されている (4)。

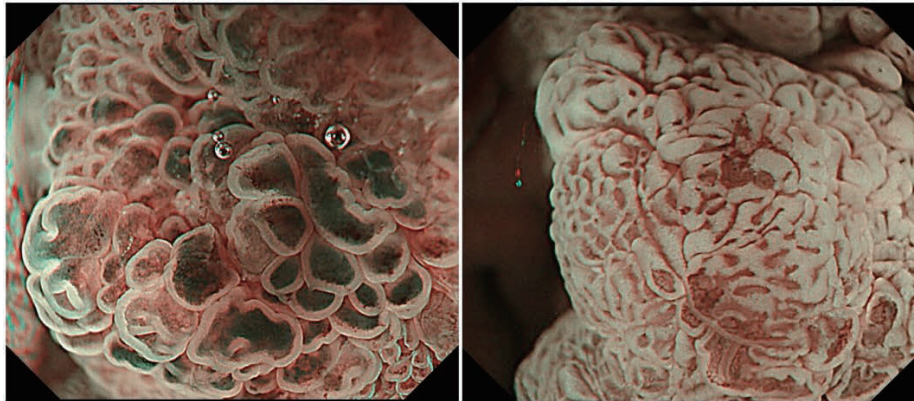


図1. SNADETの画像強調併用拡大内視鏡所見

胃型腫瘍 (左)。類円形、多角形、魚鱗状の表面構造を呈する
腸型腫瘍 (右)。スリット状の表面構造を呈し、病変全体にWOSの沈着を認める

4. SNADETに対する内視鏡治療

1) 小型病変に対する内視鏡治療

SNADETでの内視鏡切除は他の臓器に比べて困難であるとされていたが、近年cold snare polypectomy (CSP) やunderwater EMR (UEMR) などの新しい治療法とその有効性が報告されている。

CSPはスネアで病変を絞扼した後、高周波電流を用いずに物理的に病変切除する方法で、SNADETのうち特に家族性大腸腺腫症の多発十二指腸一度に数十個の病変を一度に切除しても重篤な偶発症はなかったことが報告され (5)、他の臓器に比べ遅発性偶発症リスクが高い十二指腸の小病変に対しては有望な治療法として期待されている。

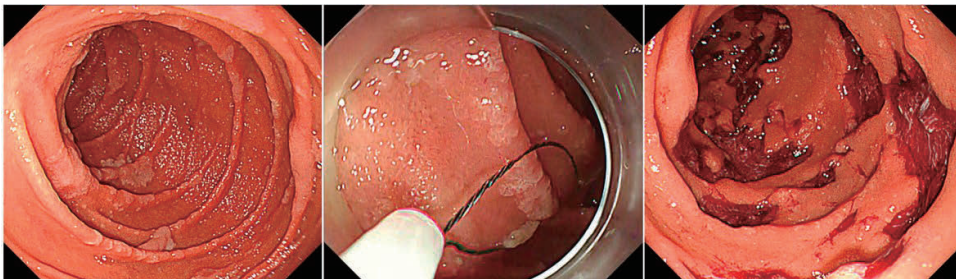


図2. 家族性大腸腺腫症の多発十二指腸病変に対するCold snare polypectomy

十二指腸下行部に白色の小隆起が多発している (左)。スネアを用いて病変を切除 (中央)。切除後。患者は偶発症なく経過した (右)

UEMRは、十二指腸の内腔を水または生理食塩水で満たし、粘膜下層への注入を行わずにスネアで病変を切除する方法である。UEMRでは粘膜下層の線維化によるnon-lifting signを回避でき病変を確実に切除することができる。最近の多施設共同前向き研究では、UEMRの非再発割合は97%と良

好な成績が報告されており (6)、20mm以下のSNADETに対する標準的な治療法の一つとして注目されている。

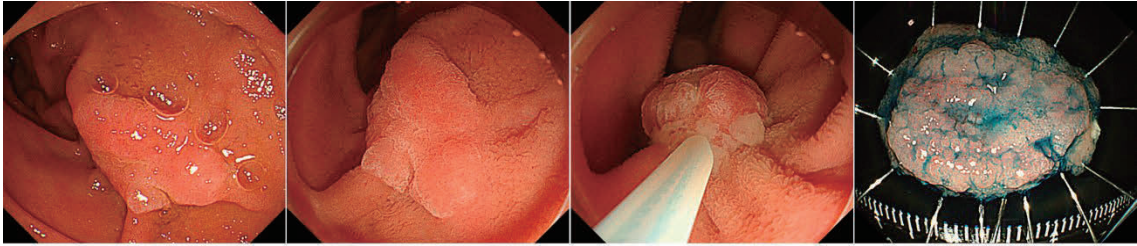


図3. 十二指腸病変に対するUnderwater EMR

下十二指腸角外側壁の18mm大の隆起性病変(左)。浸水後(中央左)。病変は偶発症なく一括切除された(中央右、右)

2) 大型病変に対する内視鏡治療

ESDは病変の大きさにかかわらず高い一括切除を得ることができる方法であるが、十二指腸では内視鏡の操作性が制限されること、壁が非常に薄く容易に穿孔すること、Brunner腺が豊富なため剥離できる粘膜下層のスペースが狭いことなどからすでに他の臓器で豊富なESD経験を有している内視鏡医にとっても技術的難易度がきわめて高い。

こうした十二指腸ESDの技術的困難性を克服するために、十二指腸の内腔を生理食塩水で満たし、スコープのウォータージェットからの水流を利用して粘膜下層を可視化するwater pressure method (WPM) (7) や全周切開をせずにポケット状に粘膜下層を剥離して視野の安定を得るpocket creation method (PCM) (8) などのテクニックが報告され、術中穿孔の減少や処置時間の短縮に寄与することが報告されている。

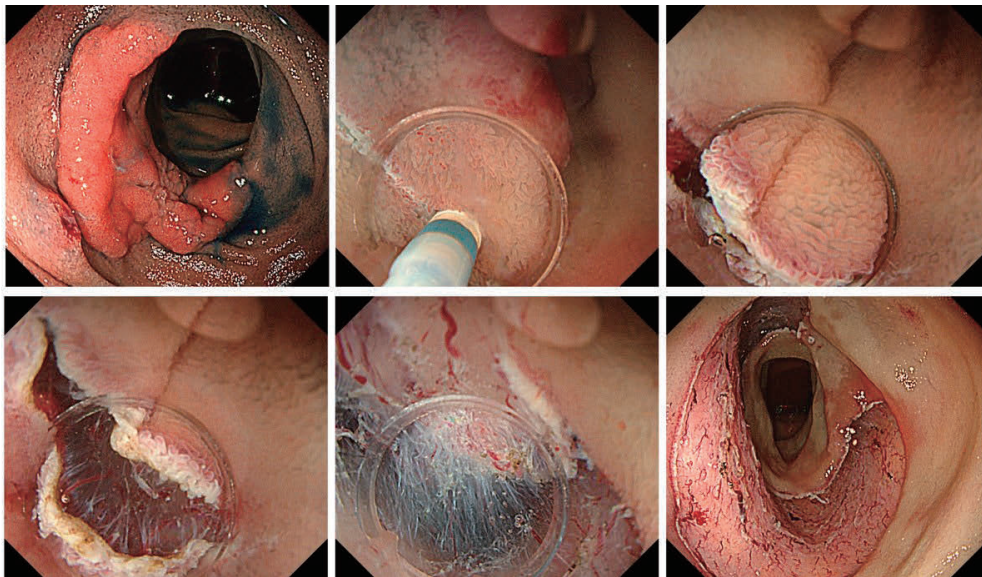


図4. Water pressure methodによる十二指腸ESD

十二指腸下行部内側壁、約40mm大の平坦隆起性病変(上段左)。粘膜切開においても十二指腸の粘膜下層の展開は不良である(上段中央、右)。Water jetからの水流を当てることで切開部の粘膜下層の視認性が向上する(下段左)。完全に粘膜下層に潜り込むことで安定して剥離する層の視認性が得られる(下段中央)。病変は偶発症なく一括切除された(下段右)

大型SNADETに対してもう一つの選択肢として、腹腔鏡を用いて十二指腸の外側から創部を縫合・補強する腹腔鏡内視鏡合同手術(D-LECS)がある。最近、D-LECSを受けた206例を含む多施設の後向き研究が報告され、R0切除割合95%、穿孔1.5%、狭窄1.9%、出血1%と良好な結果が報告されている(9)。

3) 治療法の使い分け

昨年、本邦18施設での10年間に内視鏡治療を受けたSNADET 3000例超の内視鏡治療（ESD 1017例を含む）の成績が報告された。これによればESD群は一括切除割合94.8%、R0切除割合78.7%といずれも非ESD群に比べて有意に高かった一方で術中穿孔が9.3%に発生し、非ESD群の0.6%に比べて有意に高かった。同様に、ESD群では非ESD群に比べて遅発性偶発症が有意に多く認められた（ESD群 6.8% vs 非ESD群 2.4%）。特に、ESD群の遅発性穿孔の発生割合は2.3%で、非ESD群の10倍以上であった。

病変サイズと病変部位による内視鏡治療の種類別の転帰を比較すると、ESDを行わないグループでは、腫瘍の大きさが大きくなるにつれて一括切除割合が低下し、20mm以上の病変に対するUEMRの一括切除割合は30.3%、EMRの一括切除割合は56.5%であった。これに対し、ESDでは病変の大きさによる差は見られず、20mm以上の病変でも90%以上の一括切除割合を示した。遅発性偶発症については、非ESD群においては腫瘍径が大きくなればなるほど割合は上昇し、もっとも小さい9mm以下の群で1.0%であったその割合はもっとも高い40mm以上の群では23.8%にまで上昇していた一方、ESD群では腫瘍径によらずほぼ一定で、20mm以上の病変に限っては、ESDとそれ以外の治療法の間有意差は認められなかった。

以上のことから19mm未満の比較的小型の病変に対するESDは遅発性偶発症の高さからは推奨されない。他方、20mm以上のSDETに対しては、経験豊富な内視鏡医によるESDが選択肢の一つとなる可能性がある。

5. 術後の偶発症の対策と発生時のマネジメント

前述のように、十二指腸内視鏡治療は技術的に困難であるが、それだけでなく術後に潰瘍底への暴露される胆汁、膵液の影響で、穿孔や出血などの遅発性偶発症のリスクが高いことが知られている。このためクリップによる単純閉鎖、糸付きクリップ法、Over the scope clipを用いる方法、ポリグリコール酸（PGA）シート貼付などさまざまな方法により切除後の潰瘍の保護が行われている。最近のシステムティック・レビューでは、実際にこれらの方法で創部を保護することで、遅発性偶発症のリスクが80%以上減少することが報告されている（10）。

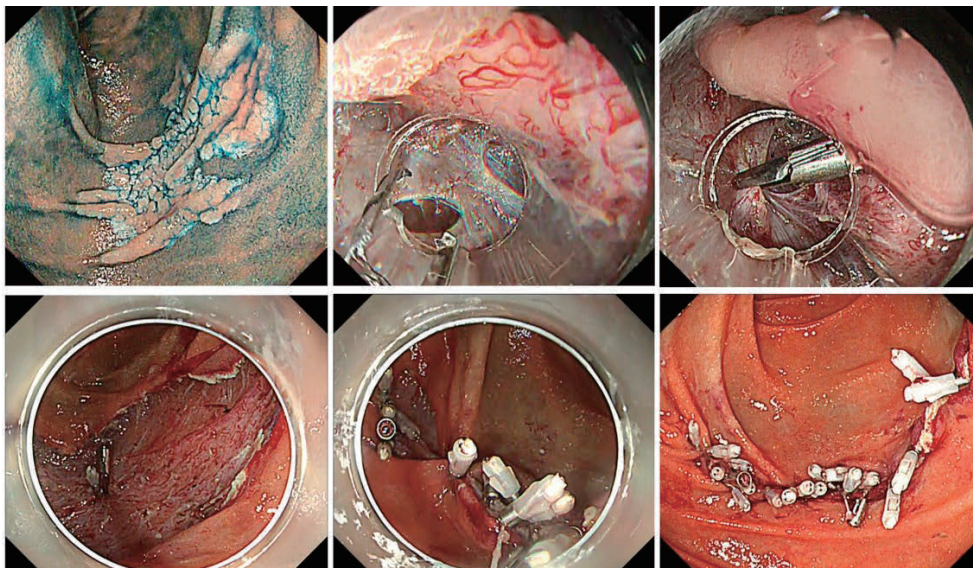


図5. 十二指腸ESD術中穿孔に対して粘膜欠損部の完全縫縮を行った例

下十二指腸角、約40mm大の平坦隆起性病変（上段左）。粘膜下層の剥離中に径3mmほどの穿孔を生じた（上段中央）。同部をクリップで閉鎖（上段右）。病変を一括切除した後の剥離後の潰瘍底（下段左）。糸付きクリップ法を用いて潰瘍底全体を完全に縫縮した。患者はパス通り退院した。（下段中央、右）

このように粘膜欠損部の保護は、遅発性偶発症を防ぐために必要な手段であるが、課題もいくつか

ある。たとえばOTSCは非常にコストが高く、PGAシート被覆に用いるフィブリン糊は献血された血液を原料とする血液製剤であり、感染の危険性が無視できない。糸付きクリップ縫合法は比較的安価であるが、技術的に難しく、病変部の位置や進展の程度によっては、経験豊富な内視鏡医でも完全な閉鎖ができないことがある。今後の成績向上のためにはさらに安価、安全、簡便、確実な方法の開発が望まれる。

上記のような処置を講じてもやはり一定の頻度で遅発性偶発症は発生する。このうち遅発穿孔が発生した場合は炎症により組織の脆弱性が惹起され、縫合閉鎖が難しいことが多い。こうした際に有効な方法としてERCPのテクニックを利用した胆汁と膵液の外瘻ドレナージが有効である。実際に遅発性穿孔症例が保存的に管理できたことが報告されている(11)。この研究ではERCP後膵炎の発生割合が16%と高く、経験豊富な胆膵内視鏡医により行われる必要はあるが、偶発症発生時の「最後の砦」として位置付けられる治療法である。

6. 治癒切除基準

SNADETはその発生が稀であるため、内視鏡治療後の治癒切除基準についてはまだ十分な情報が無い。最近の報告では粘膜内癌ではリンパ節転移は認められなかったものの、粘膜下層に浸潤した癌では42%に転移をみとめたと報告(12)されている、一方で現時点ではリンパ節転移陽性症例の数が少なく、リンパ節転移の発生についての詳細とその危険因子はいまだ不明であり、粘膜下層浸潤癌については内視鏡治療のみでは不十分であると考えられる。十二指腸診療ガイドラインでも粘膜下層に浸潤を認めた症例についてはリンパ節郭清を伴う手術(膵頭十二指腸切除術)が推奨されている(13)

7. おわりに

SNADETはまれな腫瘍であるが、今後発見の機会が増加して来ることが予想される。粘液形質の違いを加味した画像強調拡大内視鏡による診断、UEMRやCSPなど小型SNADETに対する内視鏡治療、切除後の創部の保護や胆管膵管ドレナージなどによりその治療成績は向上して来ている。今後この領域の知見の蓄積が期待される。

8. 参考文献

- 1) Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima N, Kato M, Iguchi M, Yamamoto Y, et al. The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021;36 (5) :1216-21.
- 2) Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, Lauwers GY. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38 (11) :1484-93.
- 3) Akazawa Y, Ueyama H, Tsuyama S, Ikeda A, Yatagai N, Komori H, et al. Endoscopic and Clinicopathological Features of Superficial Non-Ampullary Duodenal Tumor Based on the Mucin Phenotypes. *Digestion*. 2021;102 (5) :663-70.
- 4) Nakayama A, Kato M, Takatori Y, Masunaga T, Kubosawa Y, Hayashi Y, et al. Differential diagnosis of superficial duodenal epithelial tumor and non-neoplastic lesion in duodenum by magnified endoscopic examination with image-enhanced endoscopy. *Journal of gastroenterology*. 2021 Online ahead of print.
- 5) Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Ezoe Y, Arao M, Suzuki S, et al. Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. *Endoscopy*. 2018;50 (5) :511-7.
- 6) Yamasaki Y, Uedo N, Akamatsu T, Kagawa T, Higashi R, Dohi O, et al. Non-recurrence rate of underwater EMR for ≤ 20 -mm non-ampullary duodenal adenomas: a multicenter prospective study (D-UEMR study). *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021 Online ahead of print.

- 7) Kato M, Takatori Y, Sasaki M, Mizutani M, Tsutsumi K, Kiguchi Y, et al. Water pressure method for duodenal endoscopic submucosal dissection (with video) . Gastrointest Endosc. 2021;93 (4) :942-9.
- 8) Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK, Yamamoto H. Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. Endoscopy. 2017;49(1):8-14.
- 9) Nunobe S, Ri M, Yamazaki K, Uraoka M, Ohata K, Kitazono I, et al. Safety and feasibility of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neoplasm: a retrospective multi-center study. Endoscopy. 2021;53 (10) :1065-8.
- 10) Tsutsumi K, Kato M, Kakushima N, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, et al. Efficacy of endoscopic preventive procedures to reduce delayed adverse events after endoscopic resection of superficial nonampullary duodenal epithelial tumors: a meta-analysis of observational comparative trials. Gastrointest Endosc. 2021;93 (2) :367-74 e3.
- 11) Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, Machida Y, Tamagawa H, Kawasaki S, et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: Feasibility study (with video) . Dig Endosc. 2021;33 (6) :977-84.
- 12) Yoshimizu S, Kawachi H, Yamamoto Y, Nakano K, Horiuchi Y, Ishiyama A, et al. Clinicopathological features and risk factors for lymph node metastasis in early-stage non-ampullary duodenal adenocarcinoma. J Gastroenterol. 2020;55 (8) :754-62.
- 13) 十二指腸癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版; 2021.

セルフトレーニング問題

問1. 次のうち非乳頭部十二指腸腫瘍について誤っているものはどれか

- a. 胃型の十二指腸腫瘍は十二指腸近位側からの発生が多い。
- b. 腸型の十二指腸腫瘍はAPCの遺伝子変異が多い。
- c. 胃型の十二指腸腫瘍は画像強調内視鏡拡大観察で粘膜内白色不透明物質がびまん性に陽性となる。
- d. 腸型の十二指腸腫瘍は画像強調内視鏡拡大観察でスリット状の表面構造を呈する。

問2. 次のうち非乳頭部十二指腸腫瘍の内視鏡治療で正しいものはどれか

- a. Cold snare polypectomyは簡便な方法ではあるが、十二指腸では術後の偶発症リスクが高いため、一度に複数の病変を切除するべきでない。
- b. Underwater EMRでは粘膜下層への局注を行わないために穿孔のリスクが上昇する。
- c. 最近の治療成績の向上により十二指腸ESDは広く一般的に行われている。
- d. 内視鏡治療後の粘膜欠損部の完全閉鎖により術後の遅発性偶発症の発生リスクが80%以上減少する。

早期胃癌診断・治療に関する最近の知見



八田 和久

東北大学消化器病態学分野

略歴

2003年 金沢大学医学部医学科卒業
 2003年 岩手県立胆沢病院内科 医師
 2011年 東北大学大学院医学系研究科博士課程修了
 2011年 福島厚生連白河厚生総合病院第一内科 医長
 2013年 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 助教
 2019年 東北大学病院消化器内科 助教

受賞

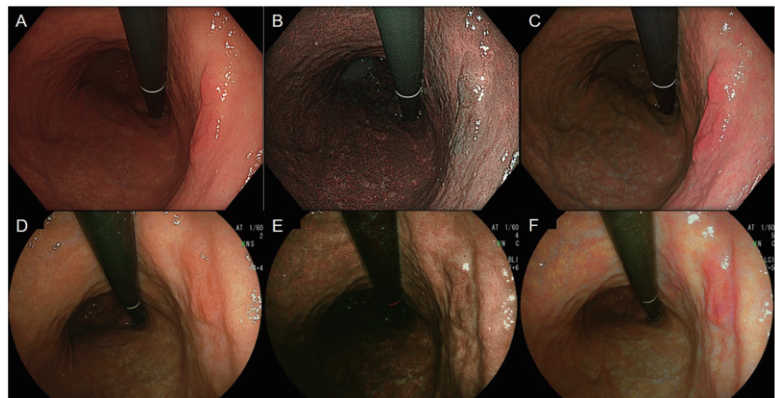
Travel grant (2009 ~ 2019年に10回)、日本消化器内視鏡学会東北支部例会優秀演題賞 (2010年)、JDDW優秀ポスター賞 (2010年)、日本消化器内視鏡学会賞 (2016年)、Digestive Endoscopy Best Reviewers Award (2017 ~ 2021年に4回)、日本消化器病学会JDDW/KDDW/TDDW rising star (2018年)、日本胃癌学会優秀研究賞 (2018年)、日本消化器病学会奨励賞 (2018年)

1. はじめに

本邦では、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率の減少とともに胃癌も減少しつつある。だが、2018年の本邦の胃癌罹患数は126,009例 (第2位)、胃癌死亡数は42,931人 (第3位) であり、いまだに頻度の高い疾患である¹⁾。早期胃癌に関しては、近年の機器の進歩、内視鏡の粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) を中心とした技術の進歩、研究の進行により新たな知見が多く得られてきたが、胃癌患者の高齢化など新たな課題もでてきている。本講演では、早期胃癌の診断と治療に関する最近の知見を解説する。

2. 早期胃癌検出に関する最近の知見

近年、narrow band imaging (NBI) /blue light imaging (BLI) に加えて、富士フィルム社からはlinked color imaging (LCI)、オリンパス社からはtexture and color enhancement imaging (TXI) などの使用が可能となり、ますます画像強調内視鏡の重要度が増してきている。近年、いくつかの大規模多施設共同ランダム化比較試験が行われ、様々な知見が得られた。LCIにおける早期胃癌は、オレンジ色を基調とした“orange-red”、“orange”、あるいは“orange-white”の色調で認識されることが特徴であるが (図1)²⁾、LCIは白色光に比して早期胃癌を含めた上部消化管腫瘍の検出が優れていた³⁾。一方で第2世代NBIは、白色光に比し早期胃癌検出能を改善しなかった⁴⁾。だが、10 mm以下の陥凹性病変の早期胃癌診断においては、



著者、発行年	アウトカム	症例数	試験治療、率	標準治療、率	P値
Ono et al, 2021 ³⁾	上部消化管腫瘍検出率	1502例	LCI, 8.0%	白色光, 4.8%	0.011
Yoshida et al, 2021 ⁴⁾	早期胃癌検出率	4472例	第2世代NBI, 2.3%	白色光, 1.9%	0.412
Ezoe et al, 2012 ⁵⁾	早期胃癌正診率	353例	NBI拡大, 90.4%	白色光, 64.8%	<0.001

図1. 早期胃癌の各種観察モードにおける内視鏡像

A. 白色光 (オリンパス社)、B. NBI、C. TXI、D. 白色光 (富士フィルム社)、E. BLI、F. LCI、G. 近年の多施設共同ランダム化比較試験の結果

通常白色光にNBI拡大内視鏡を併用することで感度・特異度が飛躍的に向上することが報告されている⁵⁾。TXIに関しては、発売からの経過が短いことからその有用性は確立していない。したがって、現在のスクリーニング手法としては、富士フィルム社製内視鏡ではLCI>白色光を、オリンパス社製では白色光で行うのが最も妥当と思われる。

また、本講演では詳細は省くが、人工知能による胃癌検出能の研究も進んできている。Hirasawaらはディープラーニングを用いた人工知能と内視鏡医の胃癌を検出する感度、特異度を検討し、人工知能（感度58.4%、特異度87.3%）は内視鏡医（感度31.9%、特異度97.2%）に比し感度が有意に高く、特異度が有意に低い結果であった⁶⁾。

3. 早期胃癌の治療

1) 内視鏡治療適応・根治性評価とESD合併症

早期胃癌に対する治療は、内視鏡治療と外科切除に大別される。内視鏡治療適応、内視鏡的根治性評価は細かく規定されているが、最新の胃癌治療ガイドラインでは近年のJCOG0607⁷⁾、JCOG1009/1010試験⁸⁾の良好な成績により、以前「内視鏡治療適応拡大病変」だったカテゴリーが「ESD絶対適応病変」となっている（図2）⁹⁾。また、分化型癌においては、初回のESD/EMR時に絶対適応病変かつeCuraC-1で、その後にcT1a（M）で局所再発した場合には、ESD適応拡大病変となった。呼称に関しては、胃癌治療ガイドライン第5版以降は、「適応外病変」が「相対適応病変」に、内視鏡的根治性評価が「治癒切除、適応拡大治癒切除、非治癒切除」から「eCuraA/B/C-1/C-2」に変更となっている⁹⁾。

ESDは本邦では広く普及しており、内視鏡治療の90%以上を占めるに至っている。現在ではESDは安全な治療として認識されているが、合併症として穿孔、後出血、血栓塞栓症などがあり、大規模研究ではそれぞれの発生率は2.3%¹⁰⁾、4.7%¹¹⁾、0.03%¹¹⁾と報告されている。近年では早期胃癌ESD後

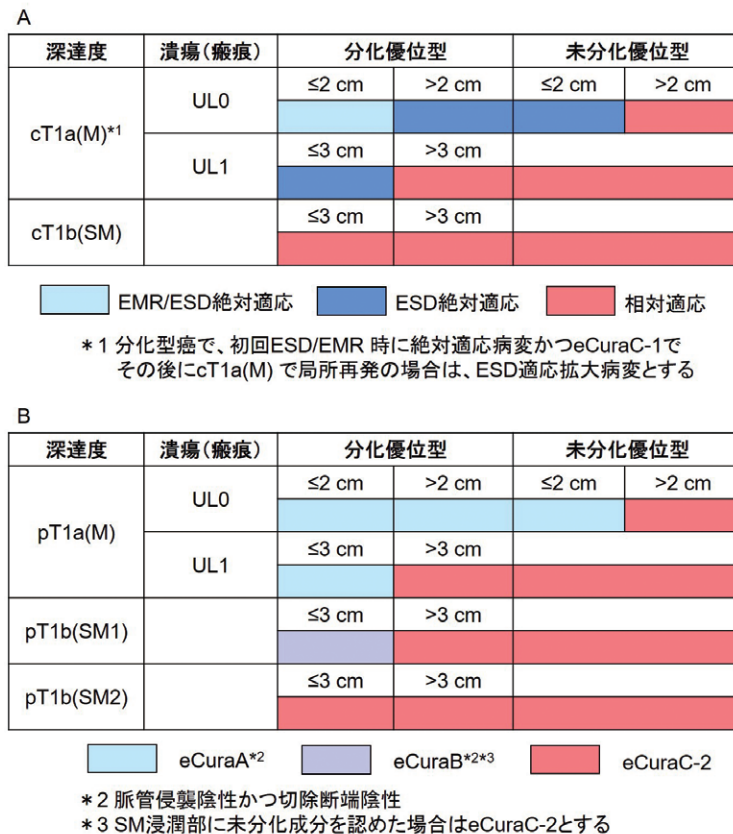


図2. 早期胃癌内視鏡治療適応と根治性評価（文献9を一部改変して引用）

A. 内視鏡治療適応基準、B. 内視鏡治療根治性評価

出血予測モデル、その無料アプリが開発されている¹²⁾ (図3)。また、大規模データベース解析より、強力な酸分泌抑制能を有するボノプラザン (≥20 mg/日) がプロトンポンプ阻害薬に比しESD後出血リスクが約30%低いことが明らかとなっている¹³⁾。

2) 早期胃癌eCuraC-2後の対応

早期胃癌eCuraC-2患者では追加外科切除が標準治療であるが、実臨床では約半数が様々な理由より無治療経過観察を選択する¹⁴⁾。早期胃癌eCuraC-2患者のリンパ節転移率は、メタ解析では8.0% (95%信頼区間7.1-8.9%) と報告されているが¹⁵⁾、eCuraC-2患者に対するリンパ節転移リスクスコアリングシステムeCura systemの開発によりリンパ節リスク層別化がなされ¹⁶⁾、無料アプリも開発された (図4)。eCura systemではリンパ管侵襲が3点、腫瘍径>30 mm、垂直断端陽性、pT1b (SM2)、静脈侵襲でそれぞれ1点が割り当てられており、低、中、高リスクのリンパ節転移率はそれぞれ2.5%、6.7%、22.7%と報告されている。また、eCura systemにて無治療経過観察を選択した際にも、低リスクでは5年疾患特異的生存率が99.6%と非常に高い。だが、このような場合でも無治療経過観察の選択には慎重になるべきである。その理由としては、無治療経過観察を選択してその後転移再発を来した場合には、根治や長期生存がほぼ不可能であるためである^{14,17)}。したがって、eCuraC-2で無治療経過観察を選択する際には、必ず「もし再発したら根治や長期生存はほぼ困難である」ことを患者に説明する必要がある。

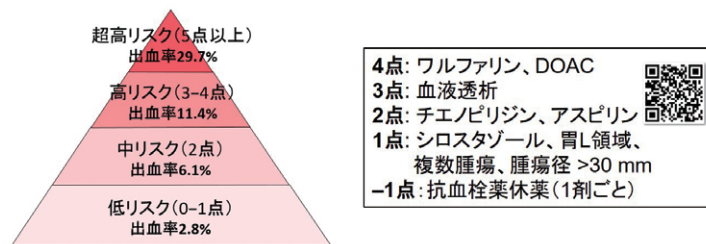


図3. 早期胃癌ESD後出血予測モデルBEST-J score (文献12を一部改変して引用)

早期胃癌ESD後出血リスクを予測可能なスコアリングシステムである (QRコードより無料アプリダウンロード可)。

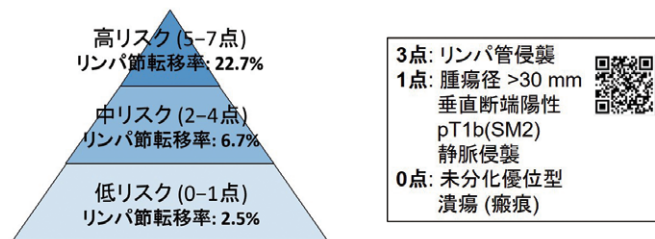


図4. 早期胃癌eCuraC-2後リンパ節転移リスクスコアリングシステムeCura system (文献16を一部改変して引用)

早期胃癌eCuraC-2後のリンパ節転移リスクを予測可能なスコアリングシステムである (QRコードより無料アプリダウンロード可)。

3) 外科切除あるいは追加外科切除後の長期予後

早期胃癌のうち内視鏡治療相対適応病変や内視鏡治療後eCuraC-2病変は、リンパ節郭清を伴う外科切除が標準治療である。早期胃癌に対する外科切除の成績は良好である。古くは、粘膜内癌に対する外科切除後の5年疾患特異的生存率が99.3%、粘膜下層浸潤癌では96.7%であることが報告され¹⁸⁾、これらを基に内視鏡治療が許容可能なカテゴリーの基準を、粘膜内癌、粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移率の95%信頼区間上限がそれぞれ1%未満、3%未満と定められた。一方、追加外科切除では術後に生活の質 (quality of life: QoL) が低下するとの報告があり、手術に伴う合併症 (幽門側胃切除術にて11.9-15.6%、胃全摘術にて21.5%)、周術期死亡 (幽門側胃切除術にて0.36-0.59%、胃全摘術にて2.3%) の問題がある¹⁹⁾。また、少ないながら早期胃癌eCuraC-2にて追加外科切除後も再発が認められる (1.3%)²⁰⁾。その再発リスク因子としてはリンパ節転移、静脈侵襲 (ESD標本にて) が報告され、さ

らにリンパ節転移をTNM分類で細分類して検討したところ、N2（静脈侵襲の有無を問わず）もしくはN1かつ静脈侵襲有の場合に転移再発リスクが急激に高くなる（19.4-42.9%）ことが明らかとなった²⁰⁾。早期胃癌に対する術後補助化学療法の基準は定められていないが、これらの結果が今後の術後補助化学療法の基準設定の一助となる可能性がある。

4. 胃癌患者の高齢化

本邦では、超高齢社会の到来とともに胃癌患者の年齢ピークも上昇して75-79歳となっており、今後80歳を超えることが予測されている。高齢胃癌患者の診療においては、癌の予後だけでなく全生命予後を加味する必要がある。高齢早期胃癌、特に粘膜内癌にて無治療経過観察が許容されるかという課題があるが、胃癌治療ガイドラインでは系統的レビューの結果から「高齢者に対する内視鏡的切除は治療に伴う偶発症リスク（特に肺炎）に留意したうえで、実施することを強く推奨する」としている⁹⁾。

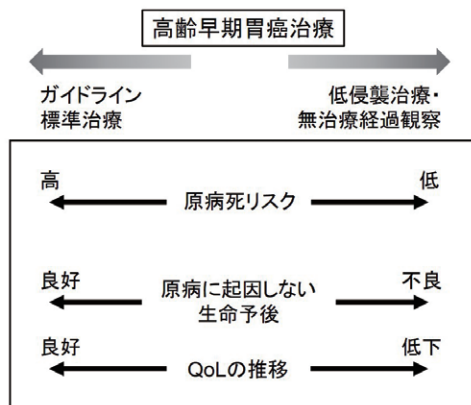


図5. 高齢早期胃癌の治療方針選択と考慮すべき因子（文献22を一部改変して引用）

高齢早期胃癌患者の治療方針選択においては、胃癌死の他に非胃癌死、QoLの推移も考慮する必要がある。

ただ、この分野はエビデンスが不足しており、今後エビデンスの集積が必要である。一方、早期胃癌eCuraC-2患者における死亡原因の多くが胃癌以外であり¹⁴⁾、特に高齢者ではその傾向が顕著となる²¹⁾。さらに、高齢者ではQoLの推移も非常に重要であり、International Society of Geriatric Oncology (SIOG) からは副次的評価として重要であることが述べられている。このため、高齢早期胃癌患者では、胃癌死の他に非胃癌死、QoLの推移を考慮した治療選択が重要である（図5）が²²⁾、現場の判断で行われているのが現状である。現在、高齢（80歳以上）早期胃癌患者に対する適切な治療法確立のための多施設共同前向きコホート研究（E-STAGE trial）が行われており、同研究結果より高齢早期胃癌患者に対する適切な治療方針が確立されることが期待されている。

5. 早期胃癌内視鏡治療後の異時性胃癌

早期胃癌内視鏡治療後には異時性胃癌の発生が問題となりうる。異時性胃癌の発生は5年で10%程度とされてきたが、主に分化型胃癌の報告であった。近年の報告では、分化型胃癌に比し未分化型胃癌のESD後の異時性胃癌発生率が有意に低かった²³⁾。また、前向き試験の事後解析では、未分化型胃癌ESD後の5年異時性胃癌発生率は1.0%であった²⁴⁾。

異時性胃癌予防には*H. pylori*除菌が有用である。韓国からの*H. pylori*除菌の有無に関するランダム化比較試験では、*H. pylori*除菌は胃癌リスクを半分（ハザード比0.50）に減少させることが明らかとなっている²⁵⁾。これ以外にも、異時性胃癌のリスクとして、内視鏡的萎縮²⁶⁾や喫煙^{23, 27)}などが報告されている。

6. おわりに

本講演では、早期胃癌に関する最近の知見を解説した。本領域はここ数年で多くの新たな知見が得られたが、高齢患者への対応などいまだ解決されていない課題もある。胃癌に関する研究は本邦が世界をリードしており、今後のさらなる研究の発展を期待したい。

文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん情報サービス (<https://ganjoho.jp/public/cancer/esophagus/patients.html>)
- 2) Fukuda H, Miura Y, Osawa H, et al. Linked color imaging can enhance recognition of early gas-

- tric cancer by high color contrast to surrounding gastric intestinal metaplasia. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 396-406.
- 3) Ono S, Kawada K, Dohi O, et al. Linked Color Imaging Focused on Neoplasm Detection in the Upper Gastrointestinal Tract : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021; 174: 18-24.
 - 4) Yoshida N, Doyama H, Yano T, et al. Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut.* 2021; 70: 67-75.
 - 5) Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology.* 2011; 141: 2017-25 e3.
 - 6) Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer.* 2018; 21: 653-60.
 - 7) Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a) : the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607) . *Gastric Cancer.* 2018; 21: 114-23.
 - 8) Takizawa K, Ono H, Hasuike N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010) . *Gastric Cancer.* 2021; 24: 479-91.
 - 9) 日本胃癌学会 編. 胃癌治療ガイドライン 医師用 第6版. 金原出版. 東京, 2021.
 - 10) Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, et al. Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in Japan. *Dig Endosc.* 2019; 31: 30-9.
 - 11) Shiroma S, Hatta W, Tsuji Y, et al. Timing of bleeding and thromboembolism associated with endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36: 2769-77.
 - 12) Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, et al. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut.* 2021; 70: 476-84.
 - 13) Abe H, Hatta W, Ogata Y, et al. Prevention of delayed bleeding with vonoprazan in upper gastrointestinal endoscopic treatment. *J Gastroenterol.* 2021; 56: 640-50.
 - 14) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 175-84.
 - 15) Hatta W, Gotoda T, Kanno T, et al. Prevalence and risk factors for lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2020; 55: 742-53.
 - 16) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 874-81.
 - 17) Takizawa K, Hatta W, Gotoda T, et al. Recurrence Patterns and Outcomes of Salvage Surgery in Cases of Non-Curative Endoscopic Submucosal Dissection without Additional Radical Surgery for Early Gastric Cancer. *Digestion.* 2019; 99: 52-8.
 - 18) 笹子三津留, 木下平, 丸山圭一. 早期胃癌の予後. *胃と腸.* 1993; 28: 139-46.
 - 19) Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. Management following endoscopic resection in elderly patients with early-stage upper gastrointestinal neoplasia. *Dig Endosc.* 2020; 32: 861-73.
 - 20) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is Additional Surgery Always Sufficient for Preventing

- Recurrence After Endoscopic Submucosal Dissection with Curability C-2 for Early Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol.* 2019; 26: 3636-43.
- 21) Esaki M, Hatta W, Shimosegawa T, et al. Age Affects Clinical Management after Noncurative Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *Dig Dis.* 2019: 1-11.
 - 22) Hatta W, Gotoda T, Koike T, et al. Is Additional Gastrectomy Required for Elderly Patients after Endoscopic Submucosal Dissection with Endoscopic Curability C-2 for Early Gastric Cancer? *Digestion.* 2022; 103: 83-91.
 - 23) Ishioka M, Yoshio T, Miyamoto Y, et al. Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2021; 93: 557-64 e1.
 - 24) Abe S, Takizawa K, Oda I, et al. Incidence and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study-post hoc analysis of JCOG1009/1010. *Gastric Cancer.* 2021; 24: 1123-30.
 - 25) Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1085-95.
 - 26) Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful Helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer.* 2016; 19: 911-8.
 - 27) Ami R, Hatta W, Iijima K, et al. Factors Associated With Metachronous Gastric Cancer Development After Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 494-9.

セルフトレーニング問題

問1. 次のうち誤っているものを選び

- a. わが国における胃癌の罹患数は癌腫の中で第2位である。
- b. 上部消化管腫瘍検出において、LCIは白色光に比して優れている。
- c. 早期胃癌検出において、第2世代NBIは白色光に比して優れている。
- d. 未分化型胃癌ESD後の異時性胃癌発生率は、分化型癌ESD後の異時性胃癌発生率に比し有意に低い。

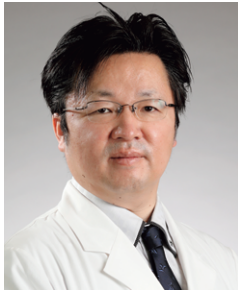
問2. 次のうち誤っているものを選び

- a. 早期胃癌eCuraC-2におけるリンパ節転移率は、約8%である。
- b. 早期胃癌eCuraC-2後のリンパ節転移リスクスコアリングシステムeCura systemではリンパ管侵襲は3点と最もリスクの高い因子となっている。
- c. 早期胃癌外科切除後補助化学療法の基準は定まっていない。
- d. 早期胃癌ESD後出血のリスクとして、抗血栓薬の中ではP2Y12受容体拮抗薬が最もリスクが高い。

Ⅲ. 肝

司会 梅村 武司
(信州大学医学部内科学 第二教室)

肝硬変のトータルマネジメント～栄養療法と薬物療法～



清水 雅仁

岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学

略歴

- 1995年 岐阜大学医学部医学科 卒業
- 1995年 岐阜大学医学部第一内科 入局
- 2001年 岐阜大学医学部大学院医学研究科 卒業
- 2002年 米国Columbia University Medical Center Research fellow
- 2013年 岐阜大学医学部附属病院第一内科 講師
- 2015年 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 教授
岐阜大学医学部附属病院第一内科 科長
- 2016年 岐阜大学医学部附属病院 副病院長
- 2021年 岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授 (講座改組)

はじめに

肝硬変の治療目標は、各種合併症に対して栄養療法と薬物療法によるトータルマネジメントを行うことで自覚症状とQOLを改善し、肝関連死（肝不全死および肝癌死）を予防することである。本講演では、2020年10月に改訂された「肝硬変診療ガイドライン2020（肝硬変GL2020、改訂第3版）、日本消化器病学会・日本肝臓学会編」¹⁻³⁾に基づき、肝硬変の栄養療法と各種合併症（腹水・浮腫、肝性脳症、門脈血栓症など）に対する薬物療法について概説する。

1. 肝硬変の栄養療法・サルコペニア

肝予備能が低下する肝硬変患者は、様々な栄養・代謝障害を高頻度に合併する。特に蛋白質・エネルギー低栄養（protein energy malnutrition: PEM）やサルコペニアは、同患者の予後やQOLの悪化に深く関与しているため、早期より適切な栄養評価と栄養療法を行う必要がある。栄養状態の評価および栄養療法の基本方針に関する肝硬変GL2020のフローチャートを示す（図1）。サルコペニアの判定は、日本肝臓学会が作成した「肝疾患におけるサルコペニア判定基準（肝硬変GL2020策定時は第1版を使用、2021年に第2版に改訂）」を用いる（図2）。

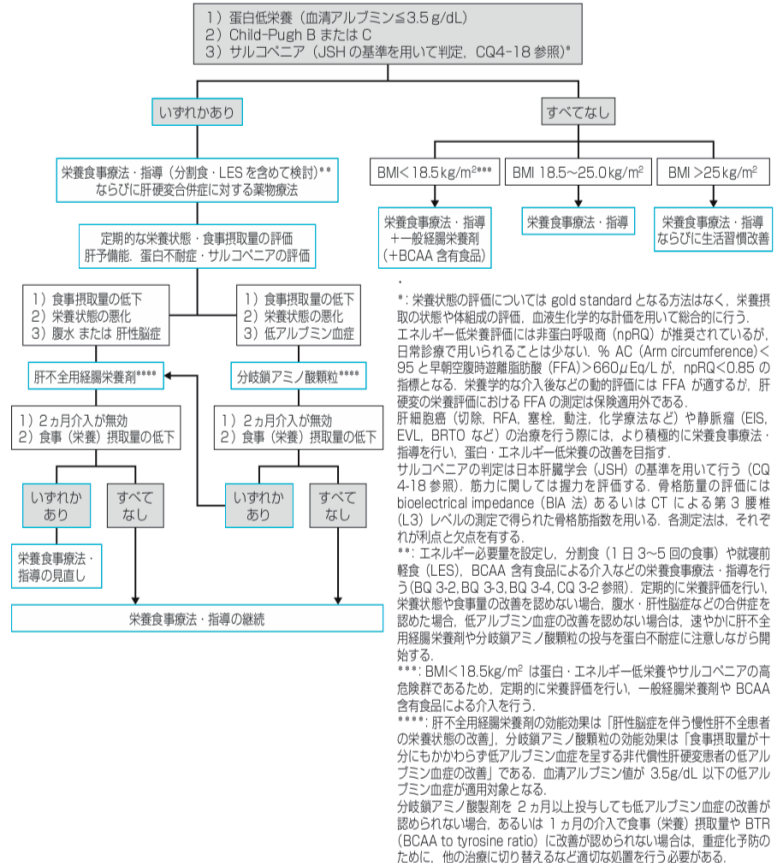


図1. 肝硬変栄養療法のフローチャート (文献1~3より引用)

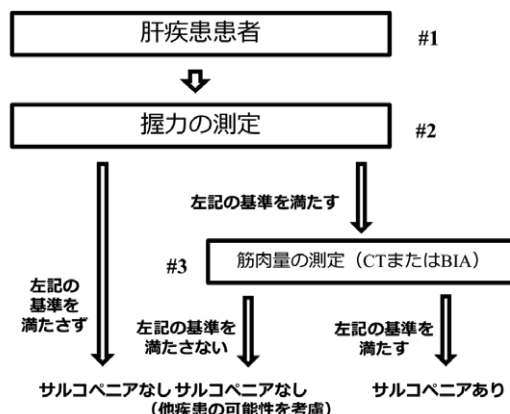
肝硬変患者の栄養基準は、①エネルギー必要量は生活活動強度に応じ25～35kcal/kg（標準体重）/日（耐糖能異常がある場合は25～30kcal/kg）、②蛋白必要量は1.0～1.5g/kg/日、③脂肪必要量は総エネルギーの20～25%を目安とする。蛋白質の摂取はサルコペニア対策としても有用であるが、過剰な蛋白負荷は肝性脳症を誘発する可能性があるため、脳症の既往がある症例や蛋白不耐症がある場合は、低蛋白食（0.5～0.7g/kg/日）や分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acids：BCAA）を含む肝不全用経腸栄養剤を用いる。特にエネルギー低栄養状態にある肝硬変患者に対しては、分割食（1日3～5回の食事）や就寝前補食（late evening snack：LES）などの栄養サポートを行う。BCAA製剤は肝硬変栄養療法におけるkey drugである。

サルコペニアは肝硬変患者の予後やQOLの低下と関連しており、肝硬変GL2020においても同病態を適切に評価することが推奨されている。また同GLにおいて、肝硬変に合併するサルコペニアの治療として運動療法と栄養療法が提案されているが、その具体的な内容についてはまだ確立されていない。特に肝硬変患者の運動療法に関しては、安全性を第一に担保する必要がある。栄養療法の基本は適切な蛋白質の摂取であり、BCAA製剤の投与が有用である。

日本肝臓学会が提唱するサルコペニアの判定基準（第2版）

	JSH
CT	男性: 42 cm ² /m ²
	女性: 38 cm ² /m ²
BIA	男性: 7.0 kg/m ²
	女性: 5.7 kg/m ²
握力	男性: <28 kg
	女性: <18 kg

BIA：生体電気インピーダンス法



左上記のカットオフ値は、今後の検討により変更がありうる。

- #1. 肝疾患関連のサルコペニアは、肝疾患患者において筋肉量の減少と筋力低下を来した状態と定義する。
- #2. 握力測定に関しては、スمدレー式握力計を用いた新体力テストに準ずる。
- #3. CT面積は第三腰椎（L3）レベルの筋肉量を原則として採用する。今回のデータは筋肉量計測ソフトを用いて導かれたデータを採用した。筋肉量計測ソフトを持たない施設においては簡易法としてL3レベルでの腸腰筋の長軸 X 短軸の左右合計（カットオフ値：男性6.0 cm²/m²、女性3.4 cm²/m²）やmanual trace法によるPsoas muscle index（カットオフ値：男性6.36 cm²/m²、女性3.92 cm²/m²）を用いてもよい。これらのカットオフ値は今後の検討により変更がありうる。

図2. 日本肝臓学会が提唱するサルコペニアの判定基準（日本肝臓学会のホームページ：https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/sarcopenia_criterion_v2.pdfより引用）

2. 合併症対策：腹水・浮腫

肝硬変GL2020の腹水治療に関するフローチャートを図3に示す。塩分制限は、まずGrade 1の単純性腹水に対して試みられるが、長期間にわたる過度の塩分制限は、食欲の低下による蛋白栄養不良状態をもたらすため推奨できない。Grade 2～3の単純性腹水に関しては、塩分制限に加えて利尿薬の治療が行われる。利尿薬は抗アルドステロン薬（スピロラクトン：25～50mg/日）が第一選択となり、初回からのループ利尿薬の単剤投与は勧められない。スピロラクトンの効果が不十分な場合は、ループ利尿薬（フロセミド：20～40mg/日）の併用投与を考慮するが、併用の際には低用量から開始する。フロセミドの頻回な増量や高用量の長期投与は、電解質異常や腎障害の発生要因になるため避けるべきである。

実臨床では、スピロラクトン50mg/日とフロセミド20mg/日の併用投与にて腹水のコントロール

がつかない場合は、フロセミドを増量することなくトルバプタンの早期使用（既存の利尿薬と併用、入院にて導入）を考慮する。トルバプタン抵抗性で腎機能障害がない場合は、アルブミン製剤と利尿薬の静脈治療を行う。トルバプタン不耐例の難治性腹水に対しては、腹水穿刺排液（+アルブミン製剤の投与）や腹水濾過濃縮再静注法が適応となる。

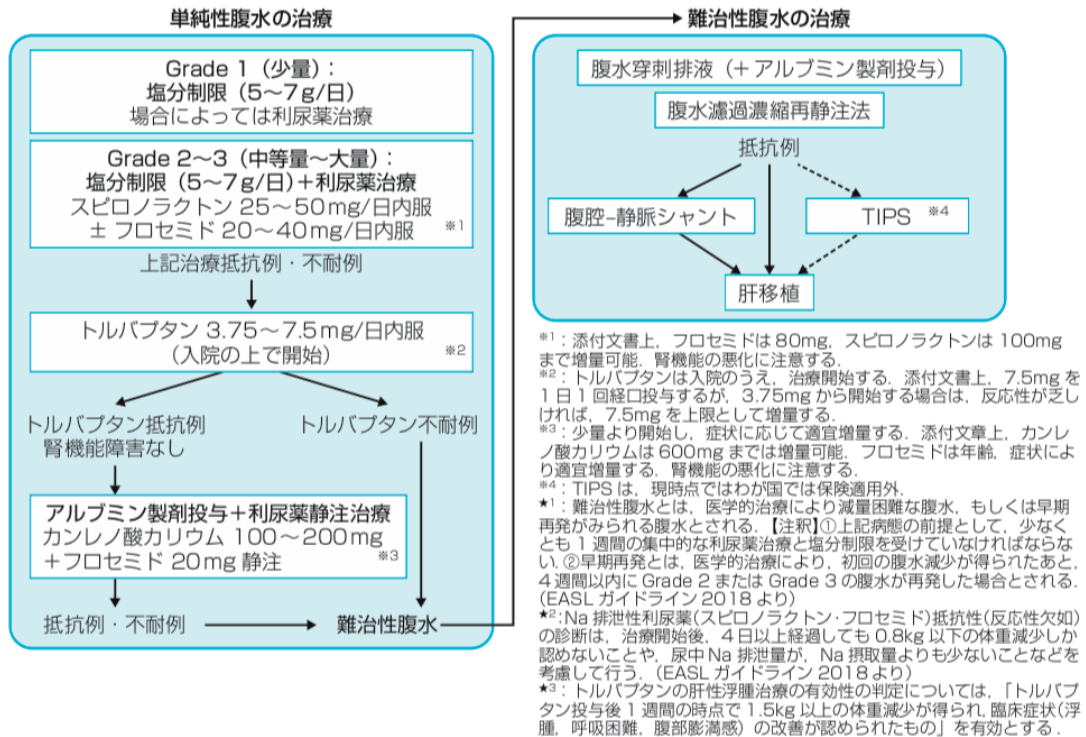


図3. 腹水治療のフローチャート (文献1~3より引用)

3. 合併症対策：肝性脳症

肝性脳症の発症・増悪因子として、高蛋白食、便秘、感染、消化管出血、脱水などが挙げられる。したがって肝性脳症の基本的治療は、適切な生活指導と栄養療法および薬物療法である。肝性脳症に対する一般的な治療方針を図4に示す。

近年、肝性脳症の昏睡度分類として不顕性肝性脳症 (covert脳症) が注目されている。不顕性肝性脳症とは、精神神経症状が明らかでなく臨床的には肝性脳症とは認められない肝硬変において、鋭敏で定量的な精神神経機能検査を行うことで精神神経機能の異常が指摘される病態である (羽ばたき振戦や傾眠は認めない)。不顕性脳症は肝硬変患者の30~50%に合併し、転倒や交通事故のリスク上昇、さらには顕性脳症への移行や長期予後の低下にも関連するため、早期発見が重要である。肝硬変GL2020では、「背景肝の状況が悪化しているなどの高リスクを有する不顕性肝性脳症の症例には治療を提案する」と記載されている。

肝性脳症の改善・予防における第一選択薬は、非吸収性合成二糖類である。同剤は不顕性肝性脳症から顕性肝性脳症の患者まで幅広く使用されている。非吸収性合成二糖類の治療効果が不十分な場合、あるいは継続が困難な場合には、腸肝非吸収性抗菌薬 (リファキシミン) を投与する。同剤に対しては、肝硬変GL2020に記載された肝性脳症治療薬の中で、最も高い推奨度 (強) とエビデンスレベル (A) が与えられている。リファキシミンの吸収率は0.4%以下と極めて低値であり、非吸収性合成二糖類と同程度の有効性と安全性を持つことが報告されている。

BCAA製剤は肝性脳症に対しても有用であり、栄養状態や窒素摂取量、蛋白不耐症を評価して投与する (LESとしても用いる)。亜鉛欠乏を呈する肝性脳症患者に対しては亜鉛製剤による補充を、またカルニチン欠乏を呈する患者に対してはカルニチン製剤による補充を考慮する。肝硬変において亜

鉛欠乏症やカルニチン欠乏症は必ずしも稀ではなく、特に高齢の患者やサルコペニアを合併した患者においては、これらの病態を常に念頭に置いて診療にあたる必要がある。

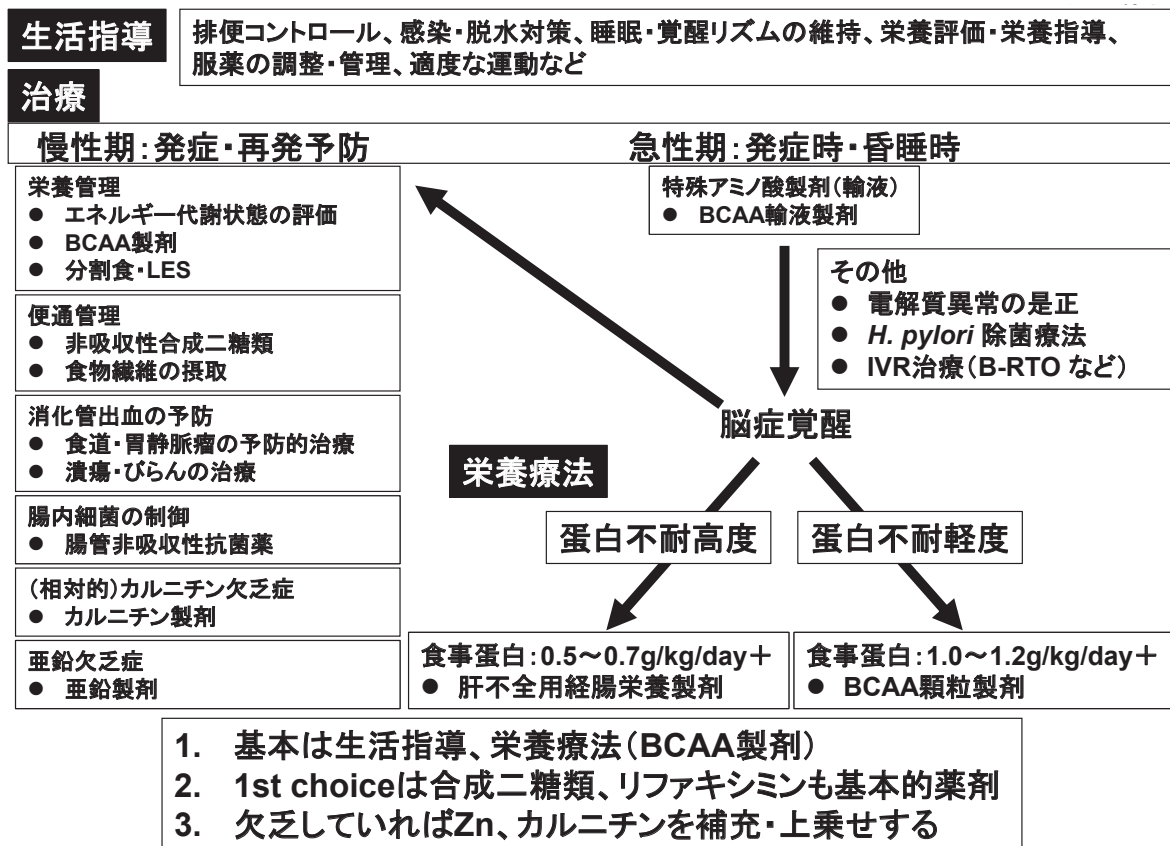


図4. 肝性脳症の治療方針 (筆者作製)

3. 合併症対策：その他（門脈血栓症、有痛性筋痙攣、血小板減少症、掻痒症）

門脈血栓症は肝硬変患者の10～25%にみられる合併症であり、進行性の門脈血栓を生じる症例や、症状を伴う急性血栓の症例に対しては抗凝固療法を行う。門脈血栓症に対する抗凝固薬治療としては、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)製剤、ダナパロイドNa、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ワルファリンKが挙げられる。2017年8月に「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」に対してAT-Ⅲ製剤が保険収載された。同剤に関しては、AT-Ⅲ活性が70%以下に低下した症例における門脈血栓の縮小効果が報告されており、AT-Ⅲ活性を評価した上で使用する。ダナパロイドNaによる門脈血栓の縮小効果も報告されているが、本邦における同剤の保険適用は播種性血管内凝固症候群である。

有痛性筋痙攣は肝硬変患者の約50%にみられる合併症であり、睡眠障害やQOL低下の原因となる。有痛性筋痙攣に対する治療としては芍薬甘草等、カルニチン製剤、BCAA製剤、亜鉛製剤などが一般的に用いられており、肝硬変GL2020においてもこれらの薬剤を選択することが提案されている。サルコペニア、カルニチン欠乏症、亜鉛欠乏症などの病態に応じて薬剤を使い分ける必要があるが、肝硬変合併筋痙攣に対するこれらの薬剤の保険適用はない。

肝硬変に伴う血小板減少症に対する、トロンボポエチン受容体作動薬ルストロンボパグの有用性が報告されている。通常、ルストロンボパグ投与による血小板値は投与後7～14日に最高値となるため、待機的な観血的手技（ラジオ波焼灼術、内視鏡的静脈瘤結紮術など）を予定している肝硬変患者においては、薬剤効果のピークを予想して8～13日前を目安に先行投与する。

慢性肝疾患患者は掻痒症を合併しやすい。掻痒症に対しては、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬が投与されていたが、その効果は不十分であった。近年、これらの既存治療が奏効しない慢性肝疾患の難治性掻痒症に対する経口掻痒症改善薬として、選択的オピオイドκ受容体作動薬ナルフラフィン塩酸塩の有用性が報告されている。掻痒症も肝硬変患者のQOLを低下させるため、詳しい問診を行っ

た上で対応していく必要がある。

おわりに

近年、肝硬変の合併症に対する様々な薬剤が臨床の現場で使用可能となり、治療の選択肢が広がっている。これらの薬剤の採用機序と栄養療法のベネフィット、さらには肝臓を中心とする臓器関連ネットワーク（肝腸相関、肝腎相関、肝肺相関など）を包括的に捉え、患者一人一人に対して適切な栄養療法と薬物療法（トータルマネジメント）を実践することが、肝硬変患者のQOLおよび予後の改善に繋がる。

参考文献

- 1) 日本消化器病学会・日本肝臓学会（編）. 肝硬変診療ガイドライン2020（改訂第3版），南江堂，東京，2020
- 2) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021; 56(7): 593-619.
- 3) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. Hepatol Res. 2021; 51(7): 725-749

セルフトレーニング問題

問1. 肝硬変の病態、栄養療法、薬物療法において誤りはどれか

- a. サルコペニアを合併する肝硬変患者に対しては速やかに栄養療法を開始する。
- b. BCAA製剤は就寝前補食（late evening snack：LES）としても用いられる。
- c. 肝性腹水治療における利尿薬の第一選択はループ利尿薬である。
- d. 便秘、感染、消化管出血、脱水は肝性脳症の発症・増悪因子である。

問2. 肝硬変の病態、栄養療法、薬物療法において誤りはどれか

- a. 肝硬変患者では亜鉛欠乏症やカルニチン欠乏症を合併しやすい。
- b. ルストロンボパグは観血的手技予定日の3日前を目安に投与する。
- c. 消化管におけるリファキシミンの吸収率は0.4%である。
- d. 不顕性肝性脳症（covert脳症）では羽ばたき振戦は認めない。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

Ⅲ. 肝

司会 朝比奈 靖浩
(東京医科歯科大学消化器内科)

原発性肝癌



水腰 英四郎

金沢大学附属病院消化器内科

略歴

1992年	金沢大学医学部卒業	
1992年	金沢大学医学部附属病院内科	
1996年	金沢医療センター消化器内科	
1998年	金沢大学医学部附属病院消化器内科	
1999年	米国国立衛生研究所NIDDK Liver Disease Section	
2002年	金沢大学医学部附属病院消化器内科	助教
2006年	金沢大学附属病院消化器内科	講師
2014年	金沢大学医薬保健研究域	准教授

はじめに

原発性肝癌は多彩な病理組織型を呈するが、WHO分類では90%以上を肝細胞癌、約5%を肝内胆管癌、約1%を混合型肝癌が占め、それ以外の上皮性悪性腫瘍として細胆管細胞癌、胆管囊胞腺癌、肝芽腫、未分化癌が含まれる。肝細胞癌はC型肝炎やB型肝炎など慢性肝疾患に合併することが多く、その多くは前癌病変からの多段階発癌という発症形式を示すが、一部には前癌病変の状態を経ない de novo の発症形式もあると考えられている。その形態は肝細胞に類似した組織ならびに細胞形態を示し、肉眼的には小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節融合型、浸潤型に分けられ、特徴として肝内に多中心性に発生すること、異時性に再発を繰り返すこと、門脈や肝静脈を侵襲して腫瘍塞栓を形成することが挙げられる。

肝細胞癌の診断は各種画像検査を組み合わせて行われ、サーベイランスと診断アルゴリズムが確立されている。治療においては肝予備能と癌の進行度が治療法の決定において重要な因子となる。初回治療として外科的切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法がほとんどの患者に対して行われる。これらの治療法で制御できない場合や肝外転移のある場合は薬物療法の適応となる。近年、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬を含む複数の全身薬物療法が保険適応となり、治療法の選択肢が広がっている。

1. 疫学

わが国における原発性肝癌の2019年の死亡数は年間25,264人であり、部位別癌死亡数では肺、大腸、胃、膵臓に次いで第5位である。性別では、男性が16,750人、女性が8,514人と男性に多い¹⁾。原発性肝癌の死亡者数は近年、減少傾向であり、その要因として、献血におけるB型肝炎及びC型肝炎ウイルスのスクリーニングにより新規感染者が減少したこと、肝炎ウイルスに対する治療が進歩したこと、肝細胞癌のスクリーニングが普及し、早期発見ならびに早期治療ができるようになったこと等が挙げられる。一方で、最近では肥満や糖尿病などの生活習慣病、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) 等が関連する非B非C型肝炎が増加傾向にある (図1)²⁾。

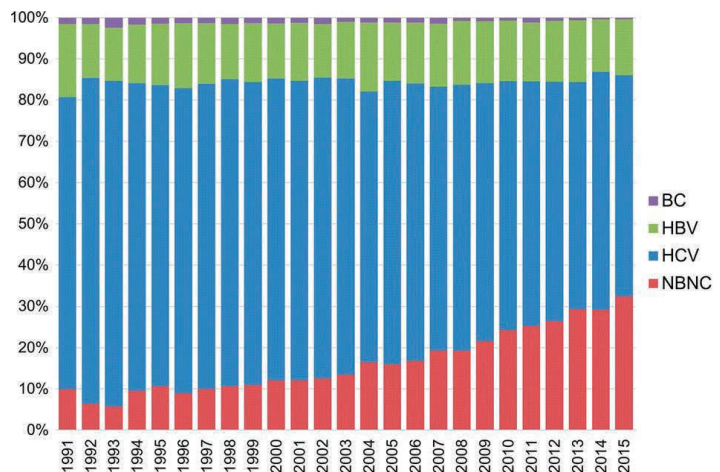


図1. 肝細胞癌のEtiologyの年次推移 (文献²⁾より引用)

2. 臨床症状・所見

肝細胞癌による症状は多くの場合、進行するまで認められない。合併する慢性肝炎や肝硬変、ならびにその合併症による症状が認められ、倦怠感、食欲不振、皮膚掻痒感、黄疸、浮腫、腹水などがある。進行した肝細胞癌では、腫瘍の破裂に伴う腹痛、貧血、ショックや、門脈への腫瘍の浸潤に起因する門脈圧亢進により食道静脈瘤の破裂が生じ、吐血などを呈する。肝外転移をきたせば、転移部位により様々な症状が認められる。近年、他の疾患で撮像した画像検査で偶然に発見されることも多くなってきている。

3. 診断

わが国では、肝細胞癌の発症リスクが高い患者として、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎または非ウイルス性肝硬変のいずれかを有する患者を高危険群、B型肝硬変またはC型肝硬変を有する患者を超高危険群と定義している。こうした高危険群および超高危険群に対するサーベイランス・診断アルゴリズムが確立されている³⁾。

肝細胞癌のサーベイランスでは腹部超音波検査や腫瘍マーカーによる検査が行われる。主な肝細胞癌の腫瘍マーカーは、 α -fetoprotein (AFP)、Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II)、AFP-レクチン分画 (AFP-L3) である。AFPは比較的感度が高く、PIVKA-II及びAFP-L3は特異度が95%前後と高い特徴がある。高危険群では6か月毎の超音波検査と6か月毎の腫瘍マーカーの測定、超高危険群では3～4か月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定ならびに6～12か月毎のdynamic CT/MRI (option) が行われる。腫瘍マーカーとしてはAFPとPIVKA-IIの2つの同時測定が推奨されている。

肝細胞癌の診断は、背景に慢性肝疾患が併存することと、腹部dynamic CT/MRIによる腫瘍の造影パターンによって行われる。高危険群または超高危険群の患者において、典型的な造影パターンが認められれば、病理学的な評価を行わなくても、肝細胞癌と診断することが可能である。典型的な肝細胞癌は、動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管を有しているため、動脈相で濃染し、門脈・平衡相で周囲肝実質と比較して相対的な低吸収域 (washout) となる。最近では、肝臓造影剤であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) を用いたdynamic MRIが行われるようになり、早期肝細胞癌の検出に有用とされている。dynamic CTとGd-EOB-DTPA MRIのいずれもが行えるような場合にはGd-EOB-DTPA MRIを行うことが推奨されている。肝外転移が疑われる場合には、FDG-PETを行うことも推奨されている。各種画像検査で非典型的な所見を呈する場合には、腫瘍生検を考慮する。肝細胞癌の鑑別診断としては限局性結節性過形成、血管筋脂肪腫、血管腫、肝細胞腺腫、炎症性偽腫瘍、胆管細胞癌、細胆管細胞癌、転移性肝癌等が挙げられる。

4. 病期分類と肝予備能の評価

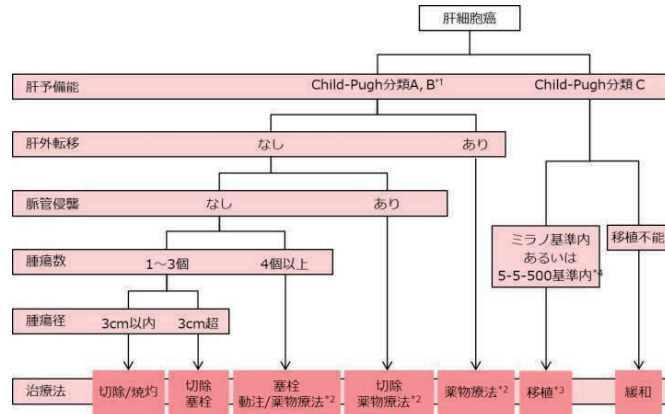
肝細胞癌の進行度は、腫瘍径・腫瘍数・血管浸潤によるT因子、リンパ節転移のN因子および遠隔転移のM因子から分類され、国際分類であるUICCのTNM分類とわが国の「原発性肝癌取扱い規約」の進行度分類が用いられる⁴⁾。肝細胞癌では癌の進行度と同時に肝予備能が治療選択や予後に大きくかわる。肝予備能の指標にはChild-Pugh分類と「原発性肝癌取扱い規約」の肝障害度があるが、最近ではChild-Pugh分類が多く用いられている。

5. 治療

肝細胞癌に対する治療選択は肝予備能と癌の進行度に応じて決められ、「肝癌診療ガイドライン」による肝細胞癌の治療アルゴリズムが示されている (図2)³⁾。このアルゴリズムは肝予備能、肝外転移・脈管侵襲の有無、腫瘍数、腫瘍径の5因子を基に設定されている。肝予備能の評価はChild-Pugh分類に基づいて行われ、肝切除を考慮する場合はICG検査を含む肝障害度を用いる。

肝細胞癌の治療には、肝切除、穿刺局所療法 (ラジオ波焼灼療法を含む)、肝動脈化学塞栓療法、肝動注化学療法、薬物療法、肝移植がある。肝予備能がChild-Pugh分類のCであり、肝移植が不可能

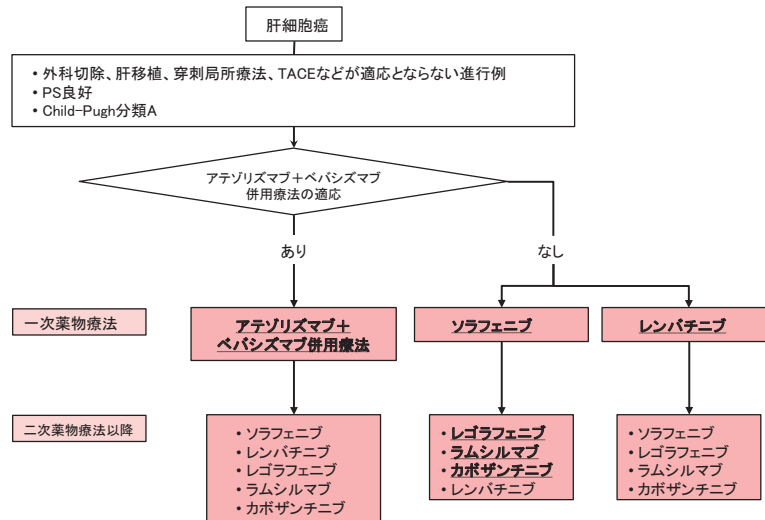
な場合は緩和ケアのみとなる。



治療法について、2段になっているものは上段が優先される。スラッシュはどちらも等しく推奨される。
 *1 肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨
 *2 Child-Pugh分類Aのみ
 *3 患者年齢は65歳以下
 *4 遠隔転移や血管侵襲なし、腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500ng/mL以下

図2. 肝細胞癌の治療アルゴリズム (文献³⁾より引用)

近年、肝細胞癌に対する薬物療法が進歩し、6種類の薬物療法が保険収載されている。外科切除、肝移植、穿刺局所療法、塞栓療法 (TACE) などが適応とならない進行例における薬物療法のアルゴリズムが示されている (図3)。免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の適応がある場合は一次薬物療法として行うことが推奨されており、自己免疫疾患などの併存疾患のために適応がない場合にはソラフェニブまたはレンパチニブによる治療が推奨されている。



TACE: 肝動脈化学塞栓療法, PS: Performance status
 太字はランダム化比較試験によるエビデンスあり

図3. 肝細胞癌の薬物療法アルゴリズム (文献³⁾より引用)

6. 予後

わが国の「第23回全国原発性肝癌追跡調査報告」による肝細胞癌の5年累積生存率は、53.6%である。肝細胞癌では癌の進行度、肝予備能が予後因子となる。癌進行度としては、腫瘍数 (単発・多発)、腫瘍径、血管侵襲および遠隔転移の有無が重要な予後因子であり、stage I、II、III、IV A、IV Bの5年累積生存率は、それぞれ74.8%、66.7%、45.3%、20.1%、7.7%である⁵⁾。

文献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス. 2020年のがん統計予測[https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (accessed21-08-31)]

- 2) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsunami H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. J Gastroenterol. 54(4):367-376, 2019.
- 3) 日本肝臓学会 編：肝臓診療ガイドライン 2021年版 金原出版, 2021.
- 4) 日本肝臓学会 編：臨床・病理 原発性肝臓癌取り扱い規約 第6版補訂版 金原出版, 2019.
- 5) 日本肝臓学会：第23回全国原発性肝臓癌追跡調査報告(2014～2015). 日本肝臓学会事務局, 2021.

セルフトレーニング問題

問1. 次のうち正しいのはどれか。

- a. B型慢性肝炎患者は肝細胞癌の超高危険群である。
- b. 肝細胞癌のサーベイランスで測定される腫瘍マーカーはAFPとCEAである。
- c. 肝細胞癌の診断にはエコーガイド下腫瘍生検による病理診断が必須である。
- d. dynamic CTにおいて典型的な肝細胞癌は動脈相で濃染し、門脈・平衡相でwashoutとなる。

問2. 肝細胞癌の治療について正しいのはどれか。

- a. 肝予備能が保たれており、2cmの腫瘍が肝臓内に1個の場合は外科的切除が優先される。
- b. 肝細胞癌に対する治療選択は肝予備能と癌の進行度に応じて決められる。
- c. 肝細胞癌に対する肝移植の適応となる患者の年齢は70歳以下である。
- d. 肝細胞癌の一次薬物療法としてレンバチニブが推奨される。

IV. 下部消化管

司会 金井 隆典
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

大腸がんの最新のトピックス



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 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

ゲノム情報に基づいたprecision medicineが世界的な標準治療となり、本邦においては遺伝子パネル検査を用いたゲノム医療の実装が開始されている。現在本邦では、大腸がん薬物療法においてレジメン選択に繋がる効果予測因子としてRAS/BRAF遺伝子、MSIを測定するようになった。これからますますゲノムサブタイプに基づいた大腸がん薬物療法の治療戦略が重要になってくる（図1）。このコースでは、切除不能進行再発大腸がん治療の最新のトピックスについて解説する。

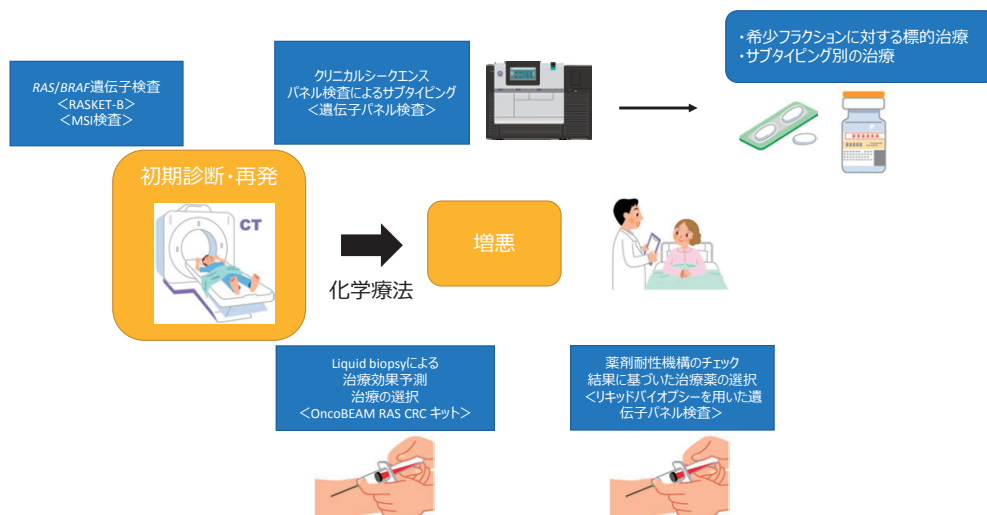
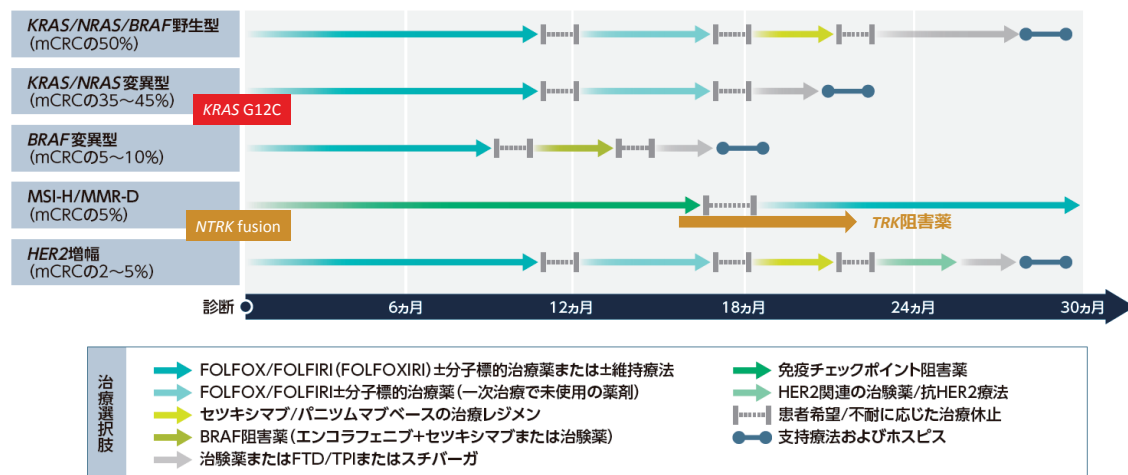


図1. 切除不能進行再発大腸がん治療と検査

1. ゲノムサブタイプに基づいたレジメン選択 (図2)

RAS/BRAF遺伝子と原発巣部位

腫瘍内のKRAS遺伝子に変異を認めると、抗EGFR抗体薬の効果が得られないことが示され¹⁾、抗EGFR抗体薬パニツムマブの有効性を検証した第III相PRIME試験の前向きな解析でも明らかとなった²⁻⁵⁾。また、大腸がんは原発巣部位により腫瘍分子生物学的に違いがあることが示され、切除不能進行再発大腸がんにおいては原発巣部位が予後因子であり、右側原発腫瘍が予後不良であることが明らかとなった⁶⁾。抗EGFR抗体薬の有効性を検討した過去の6つの大規模臨床試験 (CRYSTAL試験、FIRE-3試験、CALGB/SWOG80405試験、PRIME試験、PEAK試験、20050181試験) のデータを統合し、原発巣部位による解析が行われた結果、RAS遺伝子野生型の左側原発大腸がんでは、全生存期間でベバシズマブ併用療法よりも抗EGFR抗体薬併用療法が良好であることが示された⁷⁾。この結果に伴い、本邦のガイドライン⁸⁾やPan-Asian adapted ESMO コンセンサスガイドライン⁹⁾では、RAS/BRAF遺伝子野生型かつ左側原発の症例に対して、抗EGFR抗体薬併用療法が第一選択レジメンとして推奨されている。



JAMA 2021 16;325(7):669-685を改変

図2. ゲノムサブタイプ別の治療ストラテジー 2022

BRAF遺伝子

BRAF V600E変異を有する大腸がんは、極めて予後が不良であり、本邦における頻度は4.5-6.7%と報告され^{10,11)}、RAS遺伝子変異とBRAF V600E変異とは相互排他的である。BRAF V600E変異症例を対象としたFOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の第II相試験と¹²⁾、1次治療としてFOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法とFOLFIRI+ベバシズマブ併用療法とを比較検証した第III相TRIBE試験のBRAF V600E変異のサブ解析において、FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の効果が期待できる結果が示された¹³⁾。これらの結果を踏まえ、本邦のガイドライン⁸⁾およびPan-Asian adapted ESMOコンセンサスガイドラインでは、BRAF V600E変異症例に対する1次治療レジメンとしてFOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法が第一選択肢として記載されている⁹⁾。しかし、triplet+ベバシズマブ併用療法とdoublet+ベバシズマブ併用療法について個別患者データを用いて比較したメタアナリシス研究において、BRAF V600E変異症例ではFOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の有効性は示されなかった¹⁴⁾。

そんな中、BRAF V600E変異大腸がん症例を対象としたエンコラフェニブ (BRAF阻害薬) +ビニメチニブ (MEK阻害薬) +セツキシマブ (抗EGFR抗体薬) の3剤併用療法群、エンコラフェニブ+セツキシマブの2剤併用療法群、FOLFIRIまたはイリノテカン+セツキシマブ併用療法のコントロール群の3群を比較した第III相BEACON CRC試験が行われ、BRAF阻害薬併用療法の有効性が示された¹⁵⁾。

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) を有する固形がんを対象としたペムプロリズマブの第II相KEYNOTE-016試験¹⁶⁾と既治療の切除不能進行再発MSI-High/dMMR大腸がん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大腸がん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大腸がんを対象とした第II相CheckMate-142試験において有効性が示され¹⁷⁾、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¹⁷⁾。MSI-High大腸がんの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大腸がんの1次標準治療になっている¹⁸⁾。

ERBB2遺伝子

大腸がんの1.6 ~ 5.2%にERBB2増幅を認めるHER2陽性大腸がんが存在することが報告されている¹⁹⁻²³⁾。HER2陽性大腸がん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²⁴⁻²⁶⁾。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療法が承認され標準治療の一つとなることが期待されている。

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%、大腸がんなどの他の固形がんでは1 ~ 3%に認められる^{27,28)}。KRAS G12C変異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変異大腸がんの新たな治療になることが期待される。

2. 遺伝子パネル検査の臨床実装

本邦において2019年6月に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）が保険償還され、ゲノム医療の臨床実装が開始された。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行うことが期待されている。切除不能進行再発大腸がんの日常臨床では、2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し、治療標的となる遺伝子異常が同定された場合、治験や患者申出療養を利用した治療が行われている。

NTRK融合遺伝子は遺伝子パネル検査で測定でき、臓器横断的に治療薬が承認されている遺伝子異常のひとつであるが、大腸がんでは頻度が1%以下と低頻度である³²⁾。ROSI/TRK阻害薬であるエストレクチニブとTRK選択的阻害薬であるラトロレクチニブがNTRK融合遺伝子をもつがんに保険適用されている^{33,34)}。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がんに対して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。

本邦では2021年8月から血液を用いた遺伝子パネル検査、FoundationOne Liquid CDxが臨床実装されており、今後Gaurdant360[®]検査とともに、腫瘍組織検査を用いた遺伝子パネル検査に比べてより迅速に検査結果が返却され、より多くの患者さんが治療に繋がることが期待できる。一部の患者では生検などによる腫瘍組織の採取が難しいケースがあり、このような場合にリキッドバイオプシーを用いた遺伝子解析が有効である。

3. リキッドバイオプシーの臨床応用

血中には腫瘍細胞や壊死アポトーシスなどによりがん細胞から逸脱した腫瘍由来のDNAが遊離し

ている³⁵⁾。リキッドバイオプシーはこれらの血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells; CTCs) や無細胞の循環腫瘍由来DNA (circulating tumor DNA; ctDNA) を血液から採取し解析する方法で、リキッドバイオプシー検体には、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。全身の腫瘍プロファイルを網羅的に把握することができ、さらに、治療中に新たに薬剤耐性が得られた場合、腫瘍の薬剤への応答性・耐性機構を確認し、耐性機構に対する治療薬を検討することが可能である。リキッドバイオプシー検査を用いることにより効果的な患者マネジメントに繋がることが期待されている。

微小残存腫瘍の検出

治療切除を行ったStage IIの大腸がんを対象にctDNAと予後について検証した研究では、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³⁶⁾。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ることが期待されている。切除不能進行再発大腸がん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³⁷⁾。

治療効果のモニタリング

治療中にctDNAを連続的に測定し、ctDNA中の遺伝子異常の変化を見ることにより、腫瘍の薬物療法への反応を治療後の早い段階で評価することができる³⁸⁾。リキッドバイオプシーによるモニタリングを利用して、維持療法移行への是非や移行のタイミングの検討ができる可能性がある。連続的なctDNAモニタリングは、より個別化された治療法の決定に役立つ可能性があり、将来的には、効果が望めない治療によるコストと毒性を抑制し、より効果的な治療法への切り替えを迅速に行うことに繋がることを期待される³⁹⁾。

治療耐性機構の確認と新規標的の発見

大腸がんにおける抗EGFR抗体薬の耐性獲得には、EGFR細胞外ドメインの変異⁴⁰⁾、*MET*遺伝子発現⁴¹⁾、*ERBB2*遺伝子増幅^{42,43)}、*RAS*遺伝子変異を有するクローンの出現⁴⁴⁾などが報告されている。リキッドバイオプシーを利用した耐性化の診断と耐性機構を治療標的とした薬剤開発が行われており^{42,45,46)}、大腸がんlate-lineの薬物療法の検討において、血液を用いた遺伝子パネル検査が有用である可能性がある^{44,47)}。

本邦では2020年8月にOncoBEAMTM RAS CRC kitが保険適用され、日常臨床において血中の*RAS*遺伝子の有無を確認することができるようになった。抗EGFR抗体薬治療後の腫瘍の*RAS*遺伝子の状態を把握することが可能であり、抗EGFR抗体薬リチャレンジ治療の効果・予後を予測するツールになりえることが海外と本邦の臨床試験で示されている^{48,49)}。

Reference

- 1) Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al: Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 26:13-21, 2015
- 2) Peeters M, Oliner KS, Parker A, et al: Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 19:1902-12, 2013
- 3) Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al: Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 21:5469-79, 2015

- 4) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1023-34, 2013
- 5) Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al: A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 115:1206-1214, 2016
- 6) Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al: The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 70:87-98, 2017
- 7) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol*, 2017
- 8) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン—医師用2019年版. 金原出版, 東京, 2019
- 9) Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al: Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 29:44-70, 2018
- 10) Yokota T, Ura T, Shibata N, et al: BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 104:856-62, 2011
- 11) Nakanishi R, Harada J, Tuul M, et al: Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 18:1042-8, 2013
- 12) Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al: FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 50:57-63, 2014
- 13) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16:1306-15, 2015
- 14) Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al: Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*: JCO2001225, 2020
- 15) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383:2207-2218, 2020
- 19) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330-7, 2012
- 20) Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al: HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 111:1977-84, 2014
- 21) 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
- 22) 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

- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 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) Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15:731-747, 2018
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al: DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 61:1659-65, 2001
- 36) 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
- 37) Loupakis 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
- 38) Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al: Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 28:1325-1332, 2017
- 39) Parikh AR, Mojtahed A, Schneider JL, et al: Serial ctDNA Monitoring to Predict Response to

- Systemic Therapy in Metastatic Gastrointestinal Cancers. *Clin Cancer Res* 26:1877-1885, 2020
- 40) Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, et al: Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med* 18:221-3, 2012
 - 41) Bardelli A, Corso S, Bertotti A, et al: Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer Discov* 3:658-73, 2013
 - 42) Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al: Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med* 3:99ra86, 2011
 - 43) Takegawa N, Yonesaka K, Sakai K, et al: HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA from patients with cetuximab-resistant colorectal cancer. *Oncotarget* 7:3453-60, 2016
 - 44) Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al: Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 21:827, 2015
 - 45) Hurwitz H, Raghav KPS, Burris HA, et al: Pertuzumab + trastuzumab for HER2-amplified/overexpressed metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim data from MyPathway. *Journal of Clinical Oncology* 35:676-676, 2017
 - 46) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:738-46, 2016
 - 47) Strickler JH, Loree JM, Ahronian LG, et al: Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 8:164-173, 2018
 - 48) Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al: Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5:343-350, 2019
 - 49) Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, et al: RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precision Oncology*: 898-911, 2020

セルフトレーニング問題

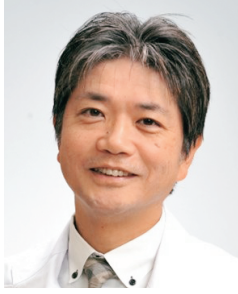
問1. 次のうち、切除不能進行再発大腸がんに対する薬物療法について、正しいものはどれか

- a. 1次治療開始前のレジメン選択においては、*RAS*遺伝子と原発巣部位を考慮し、*BRAF*遺伝子は考慮する必要がない。
- b. *BRAF*遺伝子変異大腸がんに対して、*BRAF*阻害薬と*MEK*阻害薬の2剤併用療法が標準治療である。
- c. *MSI-H*大腸がんに対して、1次治療から免疫チェックポイント阻害薬を使用することを検討する。
- d. *HER2*陽性大腸がんの頻度は3-5%であり、今後抗*HER2*療法の効果は期待できない。

問2. 次のうち、大腸がんに対する遺伝子検査について、間違っているものはどれか

- a. 大腸がん根治切除後にリキッドバイオプシー検査を行うことによって、術後の早期再発が予測できることが期待されている。
 - b. *OncoBEAM RAS CRC*キット検査を行うことにより、抗*EGFR*抗体薬治療の耐性を予測することができる。
 - c. がん遺伝子パネル検査を行うタイミングについて、2次治療以降の適切な時期に実施することが推奨されている。
 - d. 切除不能進行再発大腸がんにおいて、血液を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査は保険適用されていない。
-

薬剤性腸疾患



杉本 健

浜松医科大学内科学第一講座

略歴

平成5年3月26日 浜松医科大学医学部医学科卒業
 平成5年6月1日 浜松医科大学第一内科研修医
 平成6年6月1日 国立熱海病院内科研修医
 平成7年6月1日 共立菊川病院内科医員
 平成8年6月1日 藤枝市立総合病院消化器科医員
 平成11年4月11日 浜松医科大学大学院医学研究科博士課程入学
 平成15年3月26日 同大学院卒業
 平成15年4月1日 浜松医科大学第一内科医員
 平成15年8月1日 米国マサチューセッツ総合病院、Research Fellow（病理学講座）
 平成20年6月1日 浜松医科大学内科学第一助教
 平成23年2月1日 浜松医科大学第一内科講師
 平成25年11月1日 浜松医科大学内科学第一准教授
 令和3年4月1日 浜松医科大学内科学第一教授

1. はじめに

実地臨床において薬剤に起因した腸疾患をしばしば経験することがあり、その多くは抗菌薬や消炎鎮痛剤の使用に伴って発生するいわゆる『薬剤起因性腸炎』であるが、なかには腸管気腫症のように必ずしも腸炎を伴わない薬剤性の腸疾患も存在する。本講演では近年問題となっている免疫チェックポイント阻害薬に伴う免疫関連有害事象（immune-related adverse event : irAE）による腸炎を含め、日常診療で注意しておくべき薬剤使用によって引き起こされる腸疾患を『薬剤起因性腸疾患』として広く解説する。

2. 抗菌薬起因性の大腸炎

1) 抗生物質起因性出血性大腸炎

抗生物質起因性出血性大腸炎（antibiotic-associated hemorrhagic colitis : AAHC）は抗菌薬投与数日後に血性下痢と腹痛で突然発症することより急性出血性腸炎とも呼ばれる。比較的若年者に多く、起因薬剤は合成ペニシリン系単剤で最も多いが、セフェム系、テトラサイクリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系でも見られる¹⁾。発症機序としては菌交代現象である *Klebsiella oxytoca* の増殖が原因の一つである²⁾。

AAHCの診断は典型的な病歴と画像所見、他の感染性腸炎の除外により診断される。内視鏡所見としては深部大腸に区域性に全周性の発赤、浮腫、びらんをきたすが（図1）、直腸や盲腸に病変が及ぶことは稀である²⁾。粘膜内出血により粘膜は鮮紅色で、光沢やハウストラは保たれていることが多いが、炎症が高度な場合は粘膜粗糙や白苔がみられる（図1）。

AAHCの治療としては原因薬剤の中止

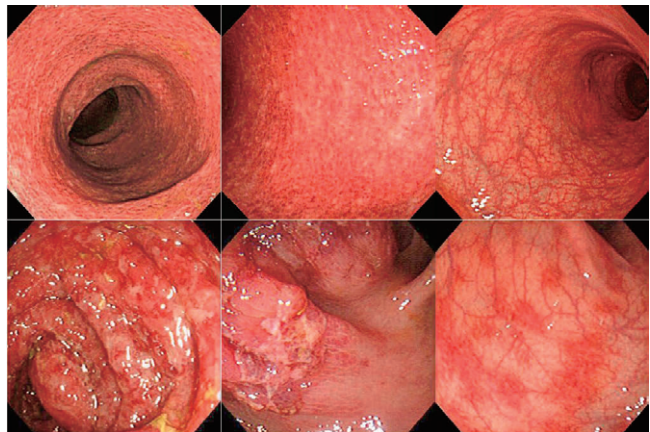


図1. AAHCの内視鏡所見（文献²⁾より引用）

と補液や安静などの対症療法のみで十分であり、数日以内に症状は消失することが多い。

2) Clostridioides difficile感染症

Clostridioides difficile (CD) は偏性嫌気性グラム陽性有芽胞杆菌であり、抗生剤投与による菌交代現象でCDが異常増殖することによりCD infection (CDI) が発症する。高齢者が多く、入院中の抗生剤投与中に発症することが多い。原因薬剤としては広域スペクトルのセフェム系、ペニシリン系、リンコマイシン系が多くニューキノロン系での発症も報告されている¹⁾。臨床症状としては投与後1～3週間後に緩徐な下痢や発熱をきたすことが多い²⁾が、腹痛や腹部膨満などの症状が認められることもある¹⁾。

CDIについて「Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドライン」³⁾では、「24時間以内に3回以上もしくは平常時よりも多い便回数でブリストル・スケール5以上の下痢を認め、かつCDI検査で便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性のCDを分離するもの、あるいは下部消化管内視鏡や大腸病理組織で偽膜性腸炎を呈するもの」と定義されている。

CDIの内視鏡所見として典型的なのは粘膜面に多発する偽膜である。偽膜以外の所見として発赤、びらん、潰瘍、ポリープ様隆起など様々な所見がみられるが、異常が見られない場合もある²⁾。

CDIの治療法は原因となった抗菌薬の中止とCDIに対する抗菌薬の投与である(図2)。初発軽症例ではメトロニダゾールを、初発重症例でバンコマイシン(VCM)を経口投与する。再発例ではVCMかフィダキソマイシン(FDX)を、難治例ではFDXを第一選択とする。

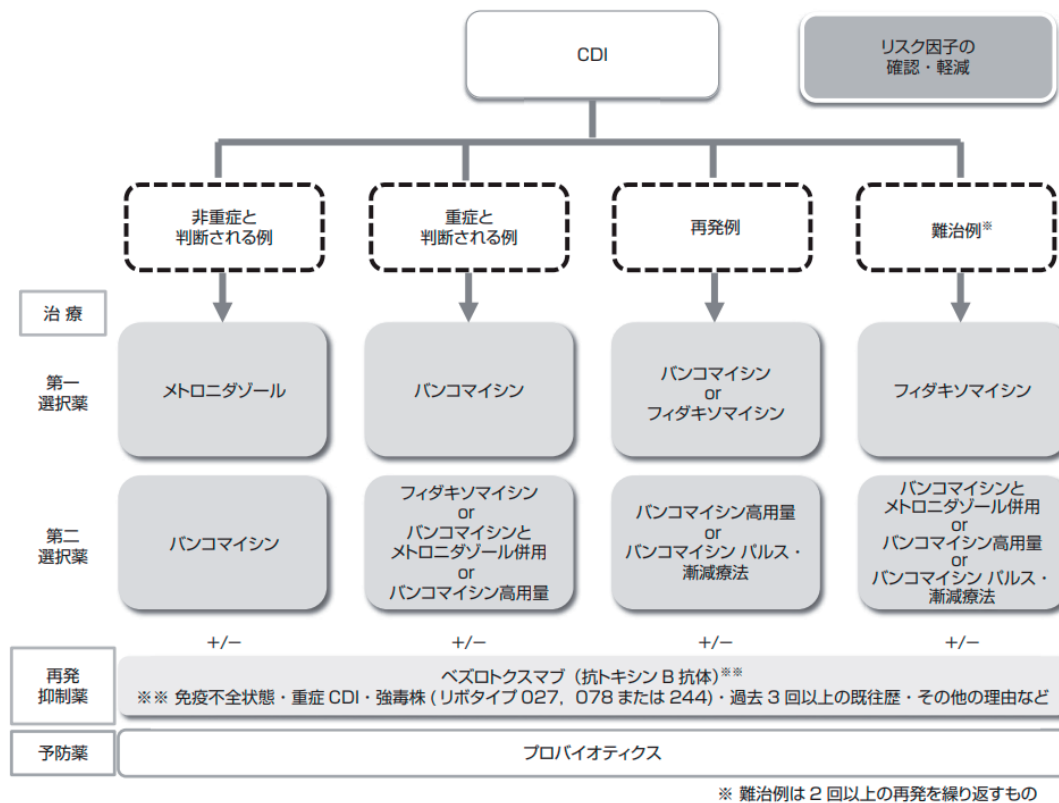


図2. CDI治療のフローチャート(文献³⁾より引用)

3. 免疫チェックポイント阻害薬関連腸炎

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)による副作用は皮膚を始め消化器、呼吸器、甲状腺、下垂体などさまざまな臓器に及ぶ。これらは過剰な自己免疫反応による副作用と考えられており、このような有害事象の総称を免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)と呼ばれており、その中でも下痢や腸炎は発現頻度が比較的高いと報告されており、

ICIによる大腸炎は8～22%に生じると報告されている⁴⁾。おもな自覚症状としては下痢が特徴的であり、腹痛、血便、悪心、嘔吐、発熱の順に頻度は低下する⁵⁾。

腸炎としては潰瘍性大腸炎類似しており、内視鏡所見としては血管透視の消失、顆粒状粘膜、発赤、びらん、潰瘍などが認められ、また病理学的には炎症細胞浸潤や陰窩膿瘍、陰窩炎、アポトーシスが認められる(図3)⁶⁾。

irAE腸炎に対する治療は、下痢や腹部症状等の重症度をもとに検討する⁵⁾。軽症例はICIを継続したまま対象療法のみで経過をみる事が可能であるが、2週間程度症状が持続する場合には、ICIを中止のうえ、プレドニゾロン内服による治療を検討する。中等症ではまず対象療法のみで経過観察をおこない、中等症症状が1週間程度遷延する場合にはICIの中止を検討し、プレドニゾロンの投与を開始する。重症例ではただちにICIを中止し、プレドニゾロンによる治療を開始し、効果に乏しい場合にはインフリキシマブの投与を行う。

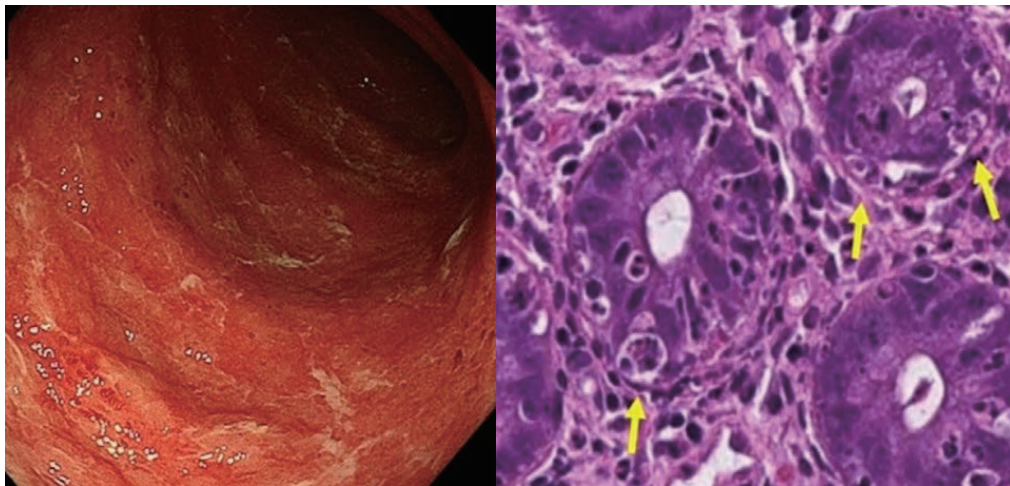


図3. irAEの内視鏡所見(右)と病理組織所見(左)
黄色矢印はアポトーシス細胞を示す。(文献⁶⁾より引用)

4. 非ステロイド性抗炎症薬起因性腸病変

非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)起因性腸病変は、低用量アスピリンを含むNSAIDsによって正常な小腸・大腸に惹起された粘膜病変と定義される⁷⁾。本症の診断は①腸病変の確認、②NSAIDsの使用歴の確認、③他疾患の除外、および④NSAIDsの使用中止による病変の治癒軽快の確認による。

病変は内視鏡像から、局所的な潰瘍形成を主体とする潰瘍型と、びまん性の炎症像を呈する腸炎型に大別され、さらに潰瘍型は膜様狭窄合併の有無により、非狭窄型と膜様狭窄合併型に分類される⁷⁾。臨床症状は非狭窄型では無症状あるいは血便、膜様狭窄合併型では腸閉塞や貧血、腸炎型では下痢の症状を呈することが多い。

治療としては、NSAIDs起因性小腸傷害に対してプロスタグランジンE製剤や一部の意粘膜保護剤の効果が報告されているが、現時点ではNSAIDsの投与中止が最も確実な治療法である⁸⁾。

5. Collagenous colitis

Collagenous colitisは慢性の水様性下痢と大腸粘膜直下の膠原線維帯の肥厚を特徴とし、中年以降の女性に好発する。本邦ではランソプラゾールとの関連が非常に高く、本症患者におけるランソプラゾールの内服率は本邦では53～83%と極めて高い⁹⁾。臨床症状としては慢性・持続性の水様下痢が必発し、しばしば血便、腹痛や体重減少を伴う。

本症の内視鏡所見としては、正常あるいは毛細血管の増生などの非特異的所見にとどまることが多いが、mucosal tearsと呼ばれる幅の狭い縦走潰瘍がみられることもある(図4)⁹⁾。病理組織学的特徴としては上皮直下の膠原線維帯の肥厚がみられる。膠原線維帯はマッソン・トリクローム染色で青

色に染色され、その程度として垂直方向に10 μ m以上の厚さが本症の診断基準になっている。

治療については、まず内服歴を詳細に聴取し、薬剤との関連が疑われる場合は被疑薬を中止する。起因薬剤が明らかな場合には、薬剤の中止のみで軽快することが多いが、改善しない場合は軽症患者に対してはロペラミドやコレステラミン（保険適応外）の投与が推奨される。

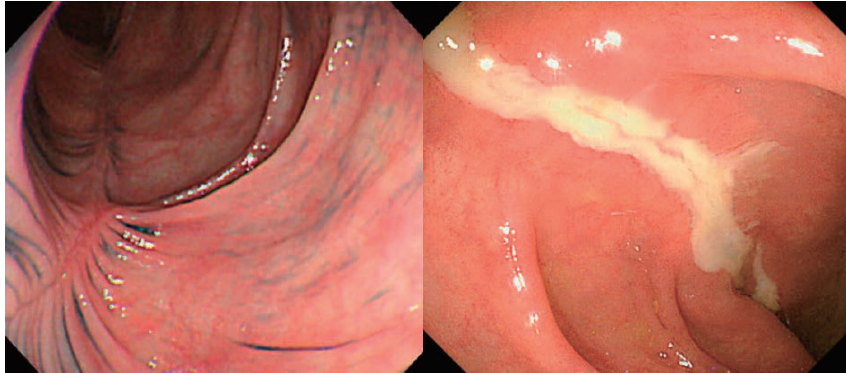


図4. Collagenous colitisの内視鏡所見（文献⁹⁾より引用）

6. 腸間膜静脈硬化症

腸間膜静脈硬化症は、大腸壁内から腸間膜にかけての静脈の石灰化、静脈還流障害による腸管の慢性虚血性変化をきたすまれな疾患である。近年、山梔子成分を含む漢方薬を長期間服用していた症例が高率であることが判明し、本症発生の主要因と考えられている¹⁰⁾。漢方薬の処方としては加味逍遙散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯が上位を占める。本症は慢性の経過をたどり、腹痛、便通異常、イレウスなどの症状を来すが、無症状のことも少なくない。

内視鏡所見では青銅色、暗紫色、赤褐色などの色調変化がみられ、浮腫や狭窄、びらん・潰瘍、血管透視の消失などを伴う。罹患部位はほとんどの場合が右側結腸であり、腹部CTでは大腸壁の肥厚、および腸管壁ないし腸間膜に一致した石灰化像を認める¹⁰⁾。病理組織学的所見として、粘膜固有層の膠原線維沈着や静脈壁肥厚がみられる。

治療の第一選択は保存的加療であり、漢方薬が被疑薬である場合は中止する。保存的加療で症状が改善せず、重篤化する場合は外科手術を考慮する。

7. オルメサルタン関連スプルー様腸疾患

オルメサルタン関連スプルー様腸疾患はオルメサルタン服用後に発症する慢性下痢と体重減少を主症状とする吸収不良症候群である¹¹⁾。オルメサルタン内服開始後数カ月～数年経過して発症し、平均は3.1年といわれる。

内視鏡所見としては、小腸絨毛の萎縮・白色顆粒状隆起の集簇・粗糙粘膜が特徴的である。病理組織像は、小腸絨毛の萎縮、上皮内リンパ球の増加、上皮下の膠原繊維の肥厚が特徴的であるとされる。

治療はオルメサルタンの中止のみで5日～20日という短期間で臨床症状の改善がみられ、また内視鏡的、組織学的にも改善することが報告されている（図5）¹¹⁾。

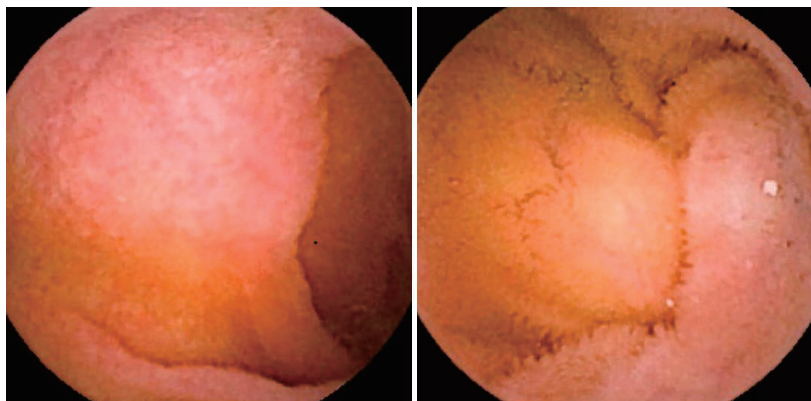


図5. オルメサルタン関連スプルー様腸疾患のカプセル内視鏡所見
オルメサルタン中止前（右）、中止後4か月（左）（文献¹¹⁾より引用）

8. α -グルコシダーゼ阻害薬による腸管嚢胞状気腫症

腸管嚢胞状気腫症 (pneumatosis cystoides intestinalis : PCI) は腸管壁の粘膜下または漿膜下に多房性あるいは直線状の含気性嚢胞を形成する比較的まれな疾患である¹²⁾。症状としては腹部膨満感、腹痛、下痢、便秘などであり特異的症狀に乏しい。画像診断としてCTでは腸管壁に沿ったガス像が典型的であり、大腸内視鏡では粘膜下腫瘍様隆起が集簇して多発するのが特徴的である。

α -グルコシダーゼ阻害薬によるPCIの発生機序としては、消化されずに腸内に残っていた二糖類が小腸下部から大腸にかけて停滞し腸内細菌の増殖・発酵を促すために、腸管内に水素、メタンなどのガスが発生し腸管内圧が上昇すると考えられているが、さらに糖尿病性末梢障害により蠕動運動障害が生じ腸管内圧が相乗的に上昇するとの説も唱えられている¹²⁾。

PCIの治療は、基本的に原疾患の治療や原因薬剤の休薬、高濃度酸素療法などの保存的治療が第一選択とされており、予後は一般的に良好であるとされているが、再発の可能性もあるため経過観察が必要である。

9. おわりに

外来診療において腹痛、下痢などの症状を訴える患者を診察する際に、鑑別に挙げるべき疾患は多くあるが、薬剤起因性腸疾患は盲点になりやすい。問診の際に内服歴を詳細に聴取することは重要であるが、比較的まれな薬剤起因性腸疾患の場合は、その疾患の存在自体を知識として知らなければ、鑑別診断として想起することができない。今後も様々な疾患に対する新薬が登場し、それに伴う薬剤起因性腸疾患も増加してくることが想定されるため、常に知識をupdateしておくことが重要である。

文献

- 1) 松林保、大西洋英：薬剤起因性腸炎の診療—その特徴と診断のポイント—。Medical Practice 27: 1345-1347, 2010
- 2) 清水誠治、小木曾聖、池田京平、他：抗菌薬起因性の大腸炎。消化器内視鏡 31: 918-923, 2019
- 3) 日本化学療法学会・日本感染症学会、CDI診療ガイドライン作成委員会（編）：*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染診療ガイドライン。2018
- 4) Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, et al. Systematic review : colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Aliment Pharmacol Ther 42: 406-417, 2015
- 5) 千田彰彦、浜本康夫：IBDに伴うがん/悪性腫瘍をどう診るか？免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象による腸炎の実際と対策。IBD Research 14: 210-213, 2020
- 6) Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol 15: e80-e81, 2017
- 7) 松本主之編：下部消化管内視鏡診断アトラス。医学書院; 2020
- 8) 高木智久、向井理英子、福居顕文、他：NSAIDs腸炎。IBD Research 12: 125-129, 2018
- 9) 梅野淳嗣、松本主之、中村昌太郎、他：Collagenous colitisの診断と治療。Gastroenterological Endoscopy 52: 1233-1242, 2010
- 10) 鈴木茉理奈、田中 一光、平田 甫、他：特発性腸間膜静脈硬化症の一例。函館医学誌 41: 51-54, 2017
- 11) 葛西豊高、川辺 晃一、村松 誠司、他：オルメサルタン関連スプルー様腸疾患の1例。Gastroenterological Endoscopy 61: 1554-1560, 2019
- 12) 山下哲郎、米田政幸： α -グルコシダーゼ阻害剤による腸管気腫症の1例。京都府立医科大学雑誌 123: 255-262, 2014

セルフトレーニング問題

問1. irAE関連腸炎について正しいのはどれか

- a. 臨床症状として発熱が最も多い。
- b. 内視鏡像はクローン病と類似している。
- c. 病理組織像で大腸の陰窩上皮にアポトーシスがみられる。
- d. 軽症例でも免疫チェックポイント阻害薬では中止する必要がある。

問2. α -グルコシダーゼ阻害薬によって引き起こされる腸疾患として正しいのはどれか

- a. collagenous colitis
 - b. 腸間膜静脈硬化症
 - c. スプルー様腸疾患
 - d. 腸管嚢胞状気腫症
-

V. 胆瘳

司会 清水 京子
(東京女子医科大学消化器内科)

膵・胆管合流異常



調 査

群馬大学医学研究科総合外科学講座肝胆膵外科

略歴

昭和61年（1986）6月 九州大学医学部附属病院（研修医）（第二外科）
 平成 2年（1990）7月 米国ミネソタ大学研究員（外科）
 平成 6年（1994）4月 九州大学医学部附属病院 助手（第二外科）
 平成16年（2004）4月 麻生飯塚病院 外科 診療部長
 平成24年（2012）6月 九州大学大学院消化器・総合外科 准教授
 平成27年（2015）11月 群馬大学大学院病態腫瘍制御学講座 肝胆膵外科
 分野教授
 平成30年（2018） 4月 群馬大学医学部附属病院外科診療センター長
 群馬大学医学研究科総合外科学講座 講座主任
 令和 3年（2019） 4月 群馬大学医学部附属病院 副病院長
 現在に至る
 （所属学会）

日本消化器外科学会（評議員、理事）、日本癌治療学会（代議員、副理事長）、
 日本肝胆膵外科学会（評議員、副理事長）、日本消化器病学会（学会評議員）

はじめに

本テキストは、日本膵・胆管合流異常研究会（合流異常研究会）による全国症例登録集計¹⁻³⁾、それに基づき発刊された診療ガイドライン^{4,5)}、診断基準⁶⁾を参照に、作成した。

1. 膵・胆管合流異常の定義

膵・胆管合流異常（合流異常）は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常¹⁾と定義されている。

2. 膵・胆管合流異常の病態

機能的に十二指腸乳頭部括約筋（Oddi筋）の作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁の相互逆流が起こり、胆汁や膵液の流出障害や胆道癌など胆道ないし膵にいろいろな病態を惹起する。とくに膵液と胆汁の相互逆流においては、特に膵管内圧が胆管内圧より高いことによる膵液の胆道内逆流により胆道粘膜傷害を引き起こす。さらに膵液と胆汁の混和物の停滞は、胆管もしくは膵に炎症や結石形成によるさまざまな病態の原因となるとともに、胆道癌の発生率を増加させる²⁾（図1）。

膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常

共通管が長く、十二指腸乳頭部括約筋(Oddi括約筋)作用が膵胆管合流部に及ばないため膵液と胆汁が相互に逆流する。

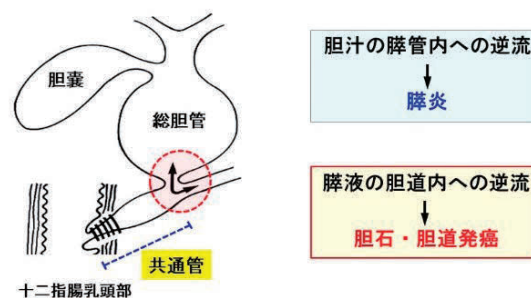


図1. 膵・胆管合流異常の病態

3. 膵・胆管合流異常の診断基準

診断は、画像または解剖学的検索によって行われ、以下のいずれかを満たせばよい。画像診断においては、1) 直接胆道造影（ERCP、経皮経肝胆道造影、術中胆道造影など）またはMRCPや3D-DIC-CT像などで、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか、異常な形で合流することを確認する。ただし、共通管が比較的短い例では、直接胆道造影で乳頭括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないことを確認する必要がある。2) EUSまたはMD-CTのmulti-planar reconstruction (MPR) 像などで、膵管と胆管十二指腸壁外で合流することを確認する。共通管の短い症例や複雑な合流様式を示す非典型例、およびMRCPで膵胆管合流部の描出が不十分な症例では直接胆道造影による診断が必要となる。解剖学的診断においては手術または剖検などで膵胆管合流部が十二指腸壁外に存在するか、または膵管と胆管が異常な形で合流することを確認する。

さらに有力な補助診断として、高アマラーゼ胆汁や肝外胆管の拡張の所見があげられる。胆管内または胆嚢内の胆汁中膵酵素が異常高値を示す場合には有力な補助診断となる。しかしながら、膵・胆管合流異常症例でも血清濃度に近い症例やそれ以下の低値例も少なからず存在する。また、膵胆管合流部に乳頭括約筋作用が及ぶ例でも、胆汁中膵酵素が異常高値を呈し、膵・胆管合流異常と類似する病態を呈する場合がある。

4. 膵・胆管合流異常の分類

膵・胆管合流異常は胆管拡張型と胆管非拡張型に分類される。総胆管を含む胆管に嚢胞状、紡錘状、円筒状などの拡張が認められるときには、膵・胆管合流異常の詳細な検索が必要である。総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併するものは先天性胆道拡張症（狭義）と定義されている。

全国登録の集計⁷⁾によれば、小児例では胆管拡張型950例（93.3%）、非拡張型68例（6.7%）で成人例では胆管拡張型997例（66.0%）、非拡張型514例（34.0%）で、拡張型は小児例において成人例と比較して多く見られた。

膵・胆管合流異常に関しては膵管と胆管の合流形式による複数の分類があるが、合流形式より胆管が膵管に合流する胆管（合流）型、膵管が胆管に合流する膵管（合流）型、複雑な合流形式を呈する複雑型の3者に分ける分類が診療ガイドライン⁵⁾に取り上げられている。小児・成人例ともに拡張型では胆管（合流）型の頻度が高く、非拡張型では小児・成人ともに膵管（合流型）の頻度が高かった。

5. 先天性胆道拡張症との関連

先天性胆道拡張症は従来より報告されていたが、1977年Todaniら⁸⁾は新たな分類を提唱した。その後、先天性胆道拡張症は高率に膵・胆管合流異常を合併することが明らかとなり、戸谷⁹⁾は1995年に膵・胆管合流異常の概念を加えた分類を発表した（図2）。現在では全例に膵・胆管合流異常を合併する

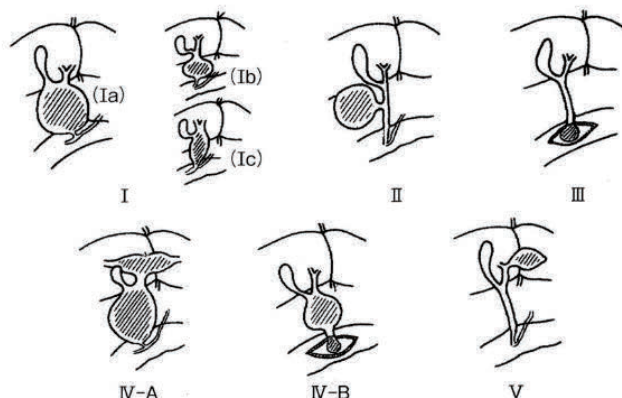


図2. 先天性胆道拡張症戸谷分類（1995年改変）（文献5より引用）

Ia, Ic型およびIV-A型の先天性胆道拡張症が狭義の先天性胆道拡張症と定義されるに至った^{10,11)}。

6. 膵・胆管合流異常の臨床像

1) 症状と結石形成

小児は症状が生じて発見されることが多いが、成人の約3割は無症状で発見される。全国登録の集計⁷⁾によれば拡張の有無に関わらず、小児例では成人例と比較して有意に有症状例が多かった。主な症状は腹痛、嘔吐、黄疸、発熱などである。小児・成人、胆管拡張の有無に関わらず腹痛が最も多く、特に小児例では成人例と比較し嘔吐が高頻度にみられた。その他、黄疸と発熱の症状が比較的多く見られた。その他の症状として小児では急性膵炎と肝機能障害、胆道穿孔が多く、成人では肝機能障害、胆道穿孔が比較的高頻度に認められた。一方で無症状時には多くの場合、血液検査に異常はなく、有症状時に異常がみられることも特徴である。異常としては血中アマラーゼ、ビリルビン、胆道系酵素などである。

膵・胆管合流異常では胆道結石を合併しやすく、胆道結石の頻度は先天性胆道拡張症では17.9%、胆管非拡張型膵・胆管合流異常では27.3%と胆道結石の頻度が高い。結石の局在としては拡張型では胆管内、非拡張型では胆嚢内が多かった。

2) 癌発生頻度と局在

膵・胆管合流異常は胆道癌のリスク因子である。成人における胆道癌合併頻度は、拡張型が21.6% (215 / 997例)、非拡張型が42.4% (218 / 514例) と高率であった (図3)。このように合流異常は胆管拡張の有無に関わりなく胆道癌の癌発生の高リスクと考えられ、特に胆嚢癌合併に注意を要するが、比較的低頻度と考えられてきた非拡張型における胆管癌合併にも配慮が必要であるとする意見もある。小児例における胆道癌合併は症例報告に留まり、その発生頻度は不明である。しかしながら、小児や若年成人の発癌例もみられることは临床上重要である。

胆道癌の発生機序は通常adenoma-carcinoma sequenceやde novo発癌とは異なり、合流異常症例の胆道系の慢性炎症に起因すると考えられるp53やk-rasなどの遺伝子異常の報告が認められ¹²⁻¹⁷⁾、hyperplasia-dysplasia-carcinoma sequenceと推定されている。

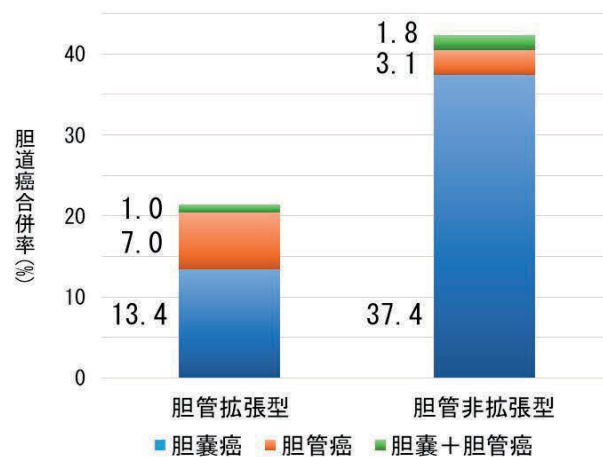


図3. 胆管拡張の有無からみた胆道癌合併率

3) 癌の好発年齢

膵・胆管合流異常の成人における胆道癌発生の好発年齢は50～65歳である。本邦における通常の胆道癌の好発年齢が75～79歳である¹⁸⁾ことから、合流異常症例の癌合併年齢は通常よりも15～20歳程度若年と考えられる。

以上、表1に膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の特徴を示す¹⁹⁾。

表1. 膵・胆管合流異常に合併する胆道癌の特徴（文献19を改変。）

胆管拡張の有無に関わらず、胆嚢癌が多く、胆管拡張型では胆管癌も多い。
合流異常非合併に比べ、年齢が10~15歳若い。
癌合併率は年齢とともに増加する。
胆石合併率が低い。

7. 膵・胆管合流異常に対する推奨される術式

手術時期について明確なエビデンスは存在しないが、若年での発癌の報告もあることから、診断確定後は早期の手術が推奨されている。新生児や乳児では有症状例では可及的早期に、無症状例は肝機能などを慎重に観察し、3~6ヵ月頃まで待機することが提案されている²⁰⁾。

術式としては、発癌母地を切除する目的で肝外胆管切除が行われる。膵側胆管切除は可能な限り胆管を残さないように、膵管との合流部直上で切離することが推奨されている。

肝側胆管の切除に関しては肝外胆管切除再建術後の長期合併症として肝内結石の形成や繰り返す胆管炎があり、ひいては胆道癌の発生のリスクとなることが懸念されている。その要因として、吻合部や肝内胆管の狭窄があげられる。吻合部狭窄については総肝管で切離して総肝管消化管吻合を行うと術後長期間を経て吻合部狭窄をきたすため、左右肝管外側にそれぞれ5~10mmの割を入れ、吻合口を大きくする術式が考案されている（図4）。一方、先天性胆道拡張症においては肝内胆管（総肝管上流と左右肝管を含む）には狭窄が7~8割の例に存在し、その大半は肝門部で対処可能な位置に存在する。対処法には総肝管の内側から切除・形成する方法と狭窄を越えて胆管側壁を切開する方法（戸谷・Lilly式）がある。

胆道再建法に関しては統一した見解は得られておらず、Roux-en Y型空腸吻合、胆管十二指腸吻合が行われる。

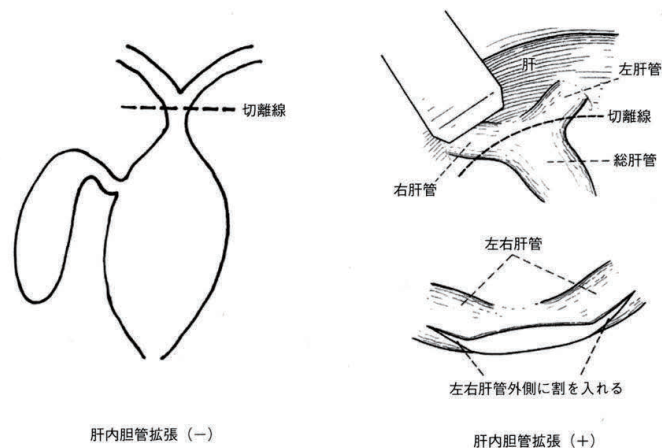


図4. 肝側切除ライン（文献5より引用）

おわりに

膵・胆管合流異常については日本膵・胆管合流異常研究会の全国症例登録をはじめとした活動により、その定義や病態が明らかになり術式などにも詳細な検討が行われてきた。一方で、胆管拡張型の胆管径に基づく明確な定義は不明瞭であった。正常の経過の中で胆管径は加齢とともに拡張していくことが明らかにされており、拡張型、非拡張型の定義も年齢を加味したものが導入されるべきと考えられており²¹⁾、これにより更に病態が明らかになることが期待される。

肝外胆管切除+胆道再建後の長期にわたるフォローアップや肝内結石・胆管炎の発生を予防する術式の確立など解決されるべき課題は多い。また、成人の非拡張型においても一定の頻度の胆管癌の発生が認められており、全国症例登録⁷⁾では成人の約3割に肝外胆管切除+再建が行われていることが明らかになっている。胆道癌診療ガイドライン²²⁾においては非拡張型に対する胆管切除再建は推奨されていないものの、今後更なる検証が必要と考えられる。また、近年諸外国では手術が腹腔鏡下やロボット支援手術などの低侵襲化が図られているものの十分な肝外胆管切除が行われているかなどの見地から、長期的な予後に関する慎重なフォローアップなどが必要であろう。

最後に本テキストを作成するにあたって資料を提供いただいた徳島大学消化器・移植外科学 森根裕二先生、島田光生先生に深謝を申し上げます。

文献

- 1) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM) , The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria. Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1; 219-221: 1994.
- 2) Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10; 345-351: 2003
- 3) Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. J Hepatobiliary Pancreat Sci 20; 472-80: 2013
- 4) Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. J Gastroenterol 47; 731-759: 2012.
- 5) 日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会編. 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版. 2012.
- 6) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21:159-61, 2014.
- 7) 森根裕二、島田光生、石橋広樹. 全国集計からみた膵・胆管合流異常. 日消誌111;699-705, 2014
- 8) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts : Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 134 : 263-269, 1977.
- 9) 戸谷拓二. 先天性胆道拡張症の定義と分類. 胆と膵 16 : 715-717, 1995.
- 10) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会 : 先天性胆道拡張症の診断基準2015. 胆道29 : 870-873, 2015.
- 11) Hamada Y, Ando H, Kamisawa T, et al. Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci 23 : 342 - 346. 2016.
- 12) Hanada K, Itoh M, Fujii K, et al. K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. Cancer 77; 452-458: 1996
- 13) Tomono H, Nimura Y, Aono K, et al. Point mutations of the c-Ki-ras gene in carcinoma and atypical epithelium associated with congenital biliary dilatation. Am J Gastroenterol 91; 1211-1214: 1996
- 14) Matsubara T, Sakurai Y, Sasayama Y, et al: K-ras point mutations in cancerous and non cancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. Cancer 77; 1752-1757: 1996
- 15) Tanno S, Obara T, Fujii T, et al: Proliferative potential and K-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. Cancer 83; 267-275: 1998
- 16) Iwase T, Nakazawa S, Yamano K, et al: Ras gene point mutations in gallbladder lesions associated with anomalous connection of pancreaticobiliary ducts. Hepatogastroenterol 44; 1457-1462:

1997

- 17) Matsubara T, Funabiki T, Jinno O, et al: p53 gene mutations and overexpression of p53 product in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6; 286-293: 1999.
- 18) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Japanese Journal of Clinical Oncology 39; 850-858: 2009
- 19) 日本膵・胆管合流異常研究会学術委員会編. エピソードで綴る膵・胆管合流異常の40年. 247: 2017.
- 20) 石橋 広樹、島田 光生、森根 裕二ら. 先天性胆道拡張症の診療ガイドライン (簡易版) 胆と膵 38:329-37, 2017.
- 21) 濱田 吉則. 先天性胆道拡張症の診断基準の制定をめぐって. 胆と膵 38:323-7, 2017
- 22) 胆道癌診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン. 改訂第3版; 第3章 予防・疫学 CQ2 膵・胆管合流異常に予防的手術はおこなうべきか? : 2019.

セルフトレーニング問題

問1. 膵・胆管合流異常について正しいものを選び

- a. 胆汁アミラーゼが高値であれば確診である。
- b. 胆管の拡張がなければ膵・胆管合流異常ではない。
- c. 胆管非拡張型では拡張型に比べて胆嚢癌が多い。
- d. 症状としては黄疸が最も多い。

問2. 膵・胆管合流異常について正しいものを選び

- a. 膵・胆管合流異常の手術は成人になってから行うべきである。
- b. 肝内胆管切除の際は膵液漏のリスクがあるので膵内胆管は温存すべきである。
- c. 先天性胆道拡張症に対しては嚢胞空腸吻合が基本術式である。
- d. 胆道癌の発生機序としてhyperplasia-dysplasia-carcinoma sequenceが重要である。

総胆管結石の診断と治療



良沢 昭 銘

埼玉医科大学国際医療センター消化器内科

略歴

1991年 山口大学医学部卒業
 1991年 山口大学医学部第一内科
 1994年 新潟大学第一病理学講座国内留学（指導：渡辺英伸教授）
 1997年 山口大学大学院卒業
 2000年 Hamburg大学内視鏡科留学（指導：Nib Soehendra教授）
 2003年 山口大学医学部附属病院第一内科 助手
 2007年 同 講師
 2011年 昭和大学横浜市北部病院消化器センター 講師
 2013年 埼玉医科大学国際医療センター消化器内科 教授（現在に至る）
 2014年 同 内視鏡検査治療センター長（現在に至る）
 2021年 同 消化器センター長（現在に至る）

■はじめに

胆石症は実地診療で遭遇する消化器疾患のなかでも最も頻度の高い疾患のひとつである。人間ドックなどの健診での胆石発見率は2-5%である。大部分は胆嚢結石であるが、2013年の日本胆道学会全国調査では、胆嚢結石74.5%、総胆管結石25.6%、肝内結石3.7%であり、男女比では1:0.87と男性にやや多くなっている¹⁾。胆石症診療は一般内科医から高度技能医まで様々な立場で行われている。実地診療における疾患が多様化するなかにあつて、頻度の高い疾患を効率よく診療することは費用対効果の観点からも重要な課題である。それらの実状を踏まえて、2009年に日本消化器病学会から胆石症診療ガイドラインが発表されて一定の指針が示された。さらに、その後2016年に改訂第2版が、2021年に改訂第3版²⁾とup dateされている。本講演では、最新の「胆石症ガイドライン2021」に基づいて、総胆管結石の診断と治療について概説する。

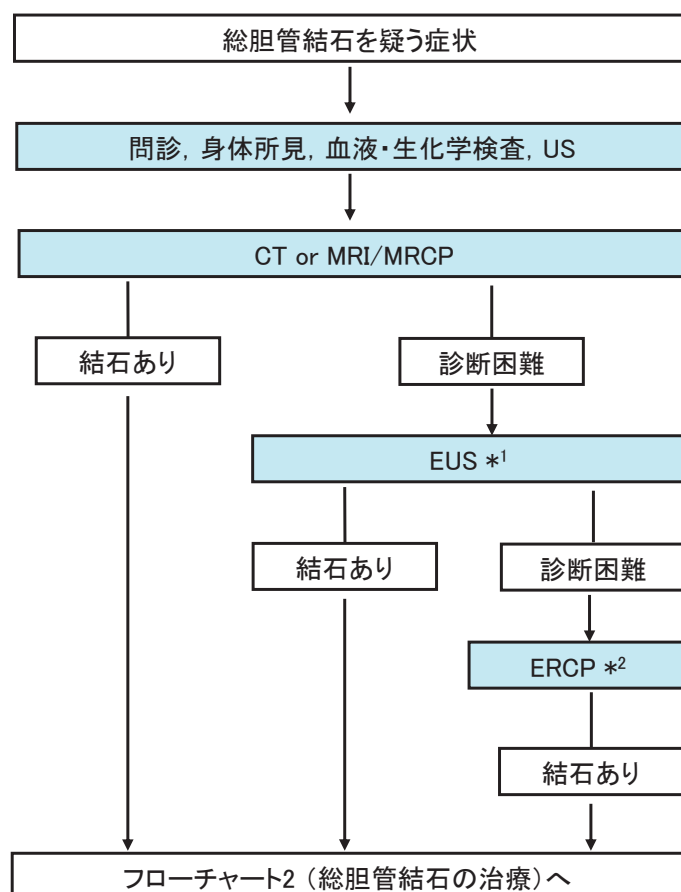
■診断

1. 総胆管結石の症状は？

総胆管結石では、腹痛・背部痛、発熱、黄疸、嘔気・嘔吐などの症状を認めることが多いが、無症状のこともある。

2. 総胆管結石の診断はどのように進めるか？

総胆管結石を疑う症例では、血液検査を行い黄疸の有無や胆道系酵素の上昇および肝機能をチェックする。臨床症状や血液・生化学検査で総胆管結石が疑われたら、腹部USに続いて、CT, MRI/MRCP (MR cholangiopancreatography: MR胆管膵管造影) を適宜行い、結石が認められない場合はEUSを検討する。胆管炎症状があればERCPを行う。CTによる総胆管結石の描出はカルシウムの含有量に左右され、その診断能は感度77.3%、特異度72.8%である。MRCPによる診断能は感度90%、特異度95%と良好であるが5mm以下の小結石では診断能が不良である²⁾。EUSは内視鏡を使用したやや非侵襲的な検査であるが空間分解能が最も優れており、CTやMRCPなどの検査で診断がつかない場合に利用するとよい。しかし、EUSの診断能は術者により差があるので、十分に技術を習得した専門医が行う必要がある。CT, MRCP, EUS (endoscopic ultrasonography: 超音波内視鏡検査) でも結石が描出できない場合は、次に行うべき検査としてERCP, IDUS (intraductal ultrasonography: 管腔内超音波検査), PTC (percutaneous transhepatic cholangiography: 経皮経肝胆道造影) があげられる。これらのモダリティは小結石の描出も良好であるが、侵襲的な検査であり、必要な症例のみに治療を前提として行うべきである。(フローチャート1)



*1: 可能であれば施行する
*2: 治療を前提に検査を行う

フローチャート1. 総胆管結石の診断 (文献2より)

■治療

総胆管結石には多くは黄疸や腹痛がみられ、急性胆管炎を合併することも多い。たとえ無症状であっても、急性胆管炎の合併により重症化して致命的になる可能性がある。したがって、一般的に総胆管結石はいずれ胆管炎を生ずるので、総胆管結石の治療を行うことが勧められ、すべてが治療の対象となる。

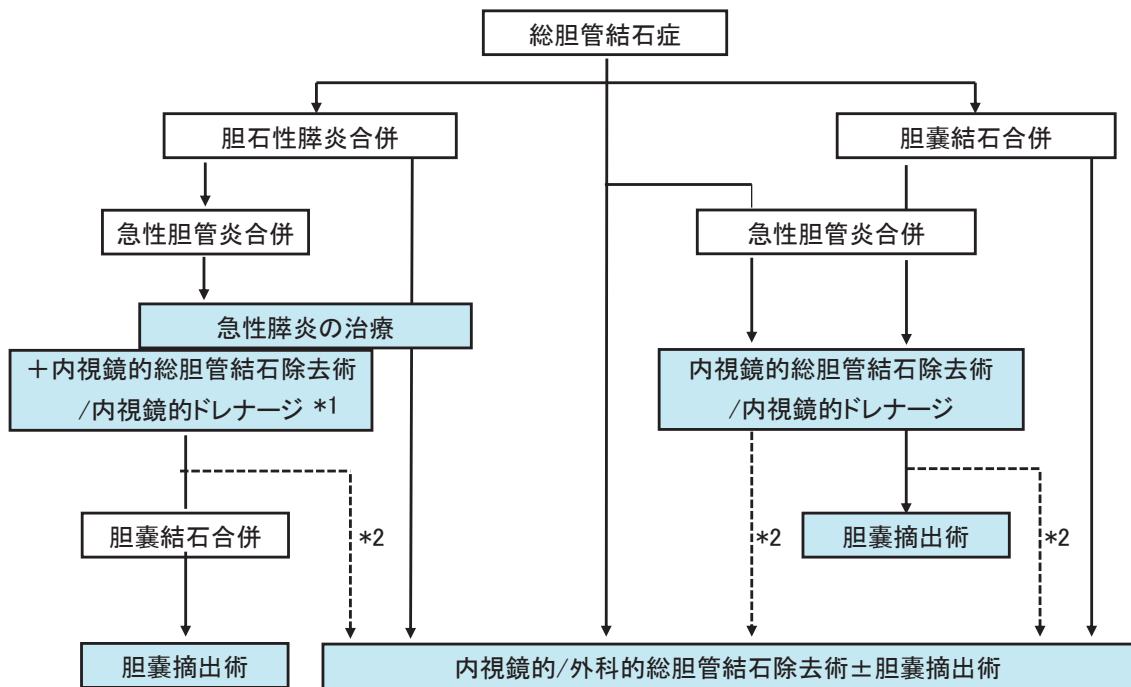
1. 総胆管結石に対する治療

総胆管結石に対する内視鏡的治療の標準治療はEST (endoscopic sphincterotomy: 内視鏡的乳頭括約筋切開術) による結石除去であるが、EPBD (endoscopic papillary balloon dilation: 内視鏡的乳頭バルーン拡張術) も行われている。通常の内視鏡的治療が困難な結石に対しては、EPLBD (endoscopic papillary large balloon dilation: 内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術) やPOCS (peroral cholangioscopy: 経口胆道鏡)、PTCS (percutaneous transhepatic cholangioscopy: 経皮経肝胆道鏡)、バルーン内視鏡、EUSを用いた結石除去も行われている。また、外科的治療として開腹手術、腹腔鏡下手術がある。

2. 治療のフローチャート

急性胆管炎合併の有無や胆石性膵炎、胆嚢結石合併の有無などの病態により、それぞれ異なる治療戦略が推奨されている。急性胆管炎合併総胆管結石に対して一期的な内視鏡的結石除去は可能であるが、患者の状態によっては、ドレナージ後に二次的結石除去を選択する。急性胆管炎合併あるいは合併疑いの胆石性膵炎に対しては、早期に内視鏡的治療を行う。内視鏡的治療と外科的治療の優先性の点でいまなお議論のあるところであるが、具体的な手技は医療施設の環境や設備、陣容に依

存しているのが実情である。(フローチャート2)



*1: 結石除去不成功の場合/施設によってはPTBD

*2: ドレナージのみを行った場合

フローチャート2. 総胆管結石の治療 (文献2より)

■おわりに

最新の「胆石症ガイドライン2021」に基づいて、総胆管結石の診断と治療について概説した。総胆管結石治療においては、患者のQOLに配慮しながら、個々の患者の意志、年齢、合併症、社会的状況、医療施設の陣容や設備、実績に基づいた診療が推奨される。

参考文献

- 1) 日本胆道学会学術委員会：胆石症に関する2013年度全国調査結果報告. 胆道2014; 28:612.
- 2) 日本消化器病学会編：胆石症ガイドライン2021 (改訂第3版). 南江堂. 東京, 2021

セルフトレーニング問題

問1. 総胆管結石の診断について、正しいものはどれか。

- a. 総胆管結石があればなんらかの症状を呈し、無症状のことはない。
- b. 画像診断では、USに続いてCTあるいはMRI/MRCP検査を行う。
- c. EUS検査はCTやMRI/MRCPと比べて空中分解能が低い。
- d. 総胆管結石の診断としてERCPは必須である。

問2. 総胆管結石の治療について、正しいものはどれか。

- a. 無症状であれば治療の必要はない。
 - b. 内視鏡的治療の標準治療はESTである。
 - c. 術後再建腸管症例は内視鏡的治療の適応にならない。
 - d. 胆石性膵炎は内視鏡的治療の禁忌である。
-

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

