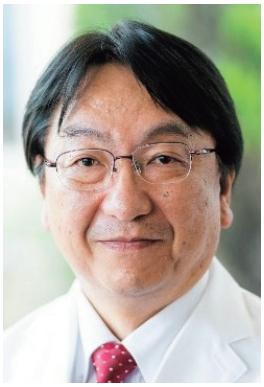


第109回総会ポストグラデュエイトコースの開催にあたって

卒後教育委員会　担当理事　中尾一彦

本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109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「食事と消化器疾患」、「医療統計・ビッグデータ」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も、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109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　食事と消化器疾患 …… 5
演者：内藤　裕二（京都府立医科大学大学院生体免疫栄養学講座）

PGC-2　ビッグデータ・医療統計 …… 11
演者：大庭　幸治（東京大学大学院情報学環，東京大学大学院医学系研究科）

Ⅱ．上部消化管

PGC-3　食道胃接合部癌治療の現状と展望 …… 19
演者：竹内　裕也（浜松医科大学外科学第二講座（消化器・血管外科学分野））

PGC-4　消化管と膵神経内分泌腫瘍 …… 25
演者：松本　繁巳（京都大学大学院医学研究科リアルワールドデータ研究開発講座）

Ⅲ．下部消化管

PGC-5　炎症性腸疾患治療における分子標的薬 …… 33
演者：松岡　克善（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

PGC-6　感染性腸炎 …… 39
演者：土屋　輝一郎（筑波大学医学医療系消化器内科）

Ⅳ．肝

PGC-7　NAFLDの診断と治療 -改訂NASH/NAFLD診療ガイドラインを踏まえて- …… 45
演者：徳重　克年（東京女子医科大学消化器内科）

PGC-8　銅・鉄代謝異常 …… 51
演者：原田　大（産業医科大学第3内科学）

Ⅴ．胆膵

PGC-9　原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の診断と治療 …… 59
演者：内藤　格（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）

PGC-10　慢性膵炎 …… 63
演者：藤森　尚（九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科）

Ⅰ．基本的事項

食事と消化器疾患

内 藤 裕 二
京都府立医科大学大学院生体免疫栄養学講座

略歴
1983年京都府立医科大学医学部卒。1993年学位取得（医学博士）。
京都府立医科大学第1内科入局、同附属病院研修医を経て、1998年同大学助手，第一内科学教室勤務、2000年京都府知事公室職員課参事兼務。2001年米国ルイジアナ州立大学医学部分子細胞生理学教室客員教授。帰国後、2008年同大学院医学研究科消化器内科学 准教授、2015年同大学附属病院内視鏡・超音波診療部部長。2021年より、同大学大学院医学研究科生体免疫栄養学講座 教授、農林水産省農林水産技術会議委員、2025大阪・関西万博大阪パビリオンアドバイザー。専門は、消化器病学、酸化ストレス学、腸内細菌学、抗加齢医学。

1．はじめに

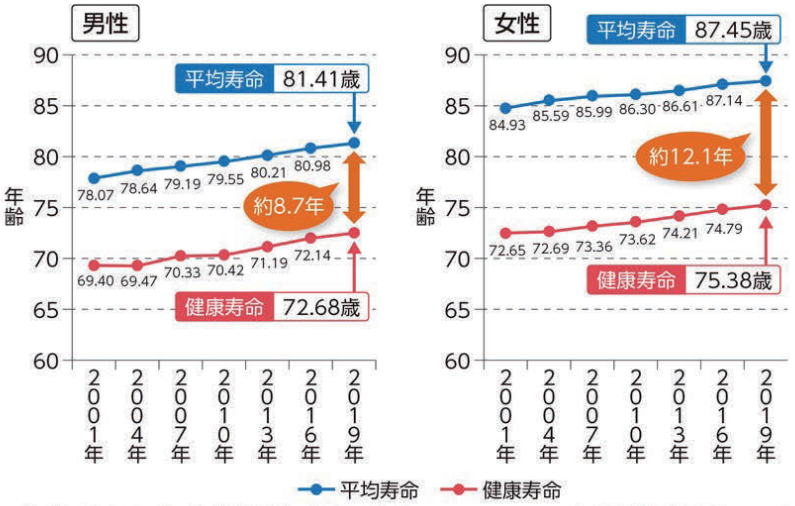
健康維持・増進に対する国民の関心は高く、なかでも食を中心にした疾病予防、健康増進は予防医学、抗加齢医学などの領域で盛んに議論されてきている。しかし一方で、食に関する情報過多となり、正しい情報を見極めることが難しくなってきている。本学会では「食と消化器病委員会」を設置し、体に良い食べ物とは何か、どのような食べ方が体に良いかなど、食に関する様々な疑問に対して、座談会形式で科学的根拠に基づいた正しい情報を提供する取り組みを行ってきた。本セミナーでは、その内容を紹介し、さらに最新の食に関する情報提供を行いたい。

2．日本人の寿命と食

日本人の平均寿命は、明治時代は男女ともに35歳前後とされ、50歳を超えたのは戦後の1947年である。その後、平均寿命は一直線に延長し、2021年には女性87.57歳（世界1位）、男性81.47歳（世界3位）となっている。このような経過ならびに日本における医療、栄養学などの歴史的な背景を考えると、日本人がもともと健康な食品を摂取していたわけでも、日本に健康的な食事が伝統的に存在していたわけでもないことは明らかである。現在の日本人の健康的な食事は、もともとあったのではなく、栄養学を基本にした栄養・食生活改善の成果として手に入れたものとも言える。栄養不良とは、従来、食物の摂取不足による栄養欠乏を対象にしていたが、現在では摂取過剰による肥満やそれに伴う代謝障害も含まれる概念である。栄養学の進歩により、糖質、タンパク質、脂質、ビタミン、ミネラルの5大栄養素を食事から過不足なくとる「バランスの良い食事」、主食、副菜、主菜、牛乳・乳製品、果物、水・お茶、運動も含めた「食事バランスガイド」などの普及が日本人の平均寿命を延長させてきた大きな要因の一つであることは疑いようがない。

しかし、現状において日本人の平均寿命と健康寿命の間には男性で約９年、女性で約12年の差があり、過去20年あまりその差は大きな変化はない（図１）。平均寿命と健康寿命の差は日常生活に制限のある「不健康な期間」を意味していて、この差を縮小させることは重要な課題である。九州久山町コホート研究の成績でも、循環器疾患のリスク因子である肥満や糖代謝異常は1961年の研究開始時から経年的直線的に増加していて、糖代謝異常の有病率は、男性では1961年の12%から2002年の54%に、女性はそれぞれ5%から35%に大幅に上昇している[1)]。日本人全体としても、大腸がん、脂肪肝、糖尿病、認知症などの病気は明らかに増加している。しかし、総摂取カロリーは2,000キロカロリー前後で変化なく、糖質、脂質、タンパク質の比率も1975年頃からほぼ6:2:2で変化していない。単に栄養素の比率が問題なのではなく、炭水化物の質、脂肪の質、タンパク質の質が重要なのではないかと考えられる。2005年度の国民1人当たりの品目別消費量は、45年前と比べて、肉類や牛乳・乳製品が4.3倍、油

脂類が3.1倍に増えているのに対し、米は大きく減少している。人生100年時代において「バランスの良い食事」に加えて、健康長寿に向けた新たな戦略が求められている。



厚生労働省令和3年（2021年）「第16回健康日本21（第二次）推進専門委員会」資料より。平均寿命の2001・04・07・13・16・19年は厚生労働省「簡易生命表」、2010年は「完全生命表」より

図１　日本人の平均寿命と健康寿命の推移

日本食と長寿に関する研究も新たな知見が生まれつつある。国立がん研究センターなどが推進しているJPHC研究のなかで、日本人中高年者の食事摂取状況の調査から、Japanese Diet Index（JDI8）と呼ばれる日本食インデックスのスコア（スコア幅は0～8）を用いて評価すると、JDI8スコアが高いことは、総死亡と心血管死亡リスクが低いことに関係していることが明らかにされた[2)]。JDI8スコアが0～2だったグループを参照群とすると、スコアが6～8だったグループの総死亡のリスクは14%低くなっており、スコアが上昇するにつれて、死亡リスクは低下した。日本食と消化器疾患に関するエビデンスはまだまだ不十分であり、今後に期待したい。

3．食物アレルギー

「食物アレルギー」とは、食物に対する免疫の過剰反応で、じんましん、咳、呼吸困難、下痢など体にとって不利益な反応を引き起こす現象と定義されている。一方、免疫反応が引き金にならない場合は食物アレルギーではなく、「食物不耐症」である。食物アレルギーはさらに、食事を摂取した後、短時間で発症する「即時型」と、時間がたってから発症する「非即時型」の２つのタイプに分けられる。即時型食物アレルギーは、免疫グロブリンE（IgE）抗体というタンパク質が原因となって起こると考えられている。IgE抗体は、食事に含まれるアレルギーの原因物質「食物アレルゲン」を排除するために体内でつくられる。初めて食物アレルゲンに感作されただけではアレルギーは起こらないが、この状態で再び同じ食物アレルゲンを摂取すると、IgE抗体によって肥満細胞が活性化され、ヒスタミンなどの化学物質がつくられる。その結果、皮膚、消化器、呼吸器などの臓器に急激に症状が現れるのが、アレルギー反応である。一方、非即時型食物アレルギーはIgE抗体が原因でない。好酸球性消化管疾患やセリアック病があり、増加傾向にある。

即時型食物アレルギーの発症年齢は０～２歳がピークで、年齢とともに頻度も下がる。消費者庁が定期的に実施している調査の平成30年のデータによると、原因食物で特に多いのは、０～２歳では鶏卵、牛乳、小麦。一方、18歳以上では小麦、甲殻類、魚類が多くなっている。18歳以上の卵や牛乳のアレルギー頻度が下がるのは、年齢とともにこれらの食品に対する耐性を自然に獲得するためである。

食物アレルギーは種々の要因の影響を受けていることが明らかになりつつある。パリで実施されている母子コホート研究では、母乳中のハウスダストとの関連が示唆され、ダニのプロテアーゼによる腸管粘膜透過性亢進、IL-33を介した自然免疫リンパ球ILC2の活性化によりTh2免疫応答の亢進が食物アレルギーを増強することも明らかにされた[3)]。プロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制剤の使

用がアレルギー薬を使用する確率を2倍にすることも報告されている[4)]。小児のアレルギーに影響する環境要因の解析も進められ、リスクを上げる因子として帝王切開、一人っ子、幼少時ストレス、高脂肪食、消毒薬、殺菌薬、抗生物質など、リスクを下げる因子として大家族、ペット、食物繊維、発酵食品、農場などが報告されている。

好酸球性消化管疾患（食道炎や胃腸症）は診断困難例もあり、高率に見逃されているとされている。ステロイド治療が有効な例が多いが、長期使用の問題点もあり、食事療法は極めて重要である。具体的には、入院の上、原因と考えられる複数の食品の負荷試験を行う。アレルゲン除去食とは、原因と考えられる小麦、乳製品、大豆、卵、魚介類、ナッツ類の６種類を除いた食事である。もし体調がよくならない場合は、さらに肉類や米などを除いたアレルゲン除去食を試す。その後、１種類を付加した食事を２～３週間食べながら、原因の食品を割り出していく必要がある。

4．肥満症・脂肪肝と食

肥満と関連する消化器疾患として脂肪肝、胃食道逆流症、大腸ポリープ、大腸がん、胆石、胆のうがん、膵臓がん、肝臓がんなどがある。肥満によって発症した病気は、肥満を解消すれば症状が改善される。例えば非アルコール性脂肪肝炎の場合、体重の3%を減量すると肝臓に蓄積した脂肪が減り、7%減量すれば脂肪肝炎が治癒するとされている[5)]。肥満にならないようにするには、摂取カロリーが消費カロリーを上回らなければいいわけで、「エネルギー密度」という考え方が参考になる。食材の量に対するエネルギー量のことで、蒸し鶏やほうれん草のお浸しなどはエネルギー密度が低い食品、フライドポテトはエネルギー密度の高い食品である。食事のエネルギー密度を低くすることが、摂取エネルギーを抑えるポイントになる。食事のエネルギー密度を低くするには、蒸し料理を手軽に、油を使わずに炒める、炒める前に野菜を加熱しておく、油で揚げるのではなく焼くなどの工夫が大事である。

さまざまな食事療法が提案され、実践されているが、科学的エビデンスの集積されてきているのは地中海食を基本としたものである。地中海食は動脈硬化抑制、心血管イベント抑制が明らかにされているが[6)]、赤身肉/加工肉を減らしたグリーン地中海食は極めて効果的であり、非アルコール性脂肪肝[7)]や内臓脂肪[8)]に対して著明有効であることが示されている。

5．サルコペニア・フレイルと食

加齢に伴って健康が損なわれる大きな原因に、生活習慣病を始めとする各種疾患への罹患、サルコペニア・ロコモ・フレイルが挙げられる。サルコペニアは、筋肉量とともに筋力・身体機能が低下する病態であるが、そこには、慢性炎症やホルモンバランス、栄養状態など、加齢とともに変化する生体内の反応が密接に関連している。肥満・メタボ対策以上に、健康長寿戦略としてはサルコペニア対策が極めて重要である。肝硬変診療ガイドライン2020（改訂第3版）でも肝硬変患者においてはサルコペニアが病態・予後に影響するので評価することが推奨されている。さらに、栄養療法の重要性が解説されていて、新栄養フローチャートの有用性が確認されている[9)]。肝硬変患者においては分岐鎖アミノ酸が栄養療法の鍵である。

消化器癌の術後、内視鏡治療後、化学療法中といったがんサバイバーが増加している。がんサバイバーの予後、治療効果に影響する因子としてサルコペニア、栄養不良が重要となっている。早期胃がんや早期食道がんなどの内視鏡治療後の予後を左右する因子はがん進行度ではなく、宿主の合併症や栄養不良、サルコペニアであることが明らかになっている[10, 11)]。

サルコペニアの病態を考えた場合に、低栄養からサルコペニアを招く原因は、タンパク質同化抵抗性とされている。体内では、筋タンパク質の合成（同化作用）と分解（異化作用）が常に生じている。この合成量と分解量が等しければ、骨格筋の量は一定に保たれる。低栄養、高齢者、担がんでは筋タンパク質の合成反応（同化反応）が減弱することが知られていて、タンパク質同化抵抗性と呼ばれている。この状態では、ただ闇雲にアミノ酸やタンパク質を摂取しても効果的ではない。タンパク質同化抵抗性の病態解明が重要となる。最近、担がんマウスモデルで筋肉量の減少に腸管バリア機能の破

綻と慢性炎症が関与し、水溶性食物繊維による腸内環境改善が有効であることが報告されている[12]。消化器疾患とサルコペニアに対する栄養学的アプローチの新展開に期待したい。

6．腸内細菌叢と食

腸内細菌叢に対するメタゲノム情報と種々の背景情報を組み合わせたオミックス解析は、腸内細菌叢がどうような要因の影響を受け、どのように形成されていくかについて重要な情報を提供しつつある[13]。2,756 家族を含む 3 世代コホートからの 8,208 人のオランダ人の腸内微生物叢に対するショットガンメタゲノムシークエンス解析を実施し、その分類、機能的なパスウエイ、抗生物質耐性、病原性因子、疾病状況、地理的・社会的環境、薬物使用状況、採血・検尿所見などを収集し、各項目と細菌叢の関連を解析された。腸内細菌叢組成に与える影響は、遺伝要因は6.6％に過ぎない一方で、同居していることが48.6％を説明でき、便の特徴や既往症、使用薬剤、身体的特徴などの寄与度が高いとされた。腸内細菌叢組成に関わる要因をまとめると（表１）、アルコールなどを含めた食・栄養、幼少時と現在の環境要因、社会経済学的な要因が明らかになっている。特に、これまでの研究でも指摘されてきたように、糖質など炭水化物、脂質、タンパク質が腸内細菌叢に影響することは明らかであり、加えて出産形式、母乳育児などの出産環境、幼少時の生活環境が常在細菌叢の形成には重要な環境要因である。こういった基盤情報は、疾病関連、薬剤感受性、健康状態の評価などに関連して腸内細菌叢解析を行うにあたり背景因子を考慮するすべき重要な知見を与えている。採取した際の便の状況にはじまり、幼少期の状況、内服歴に至るまで、各情報がそろわない解析では交絡因子の寄与を除外できず解釈が困難であることを示している。

表１　腸内細菌叢を決めるのは食を含めた環境要因

食事	幼少時の環境要因	成人後の環境要因	社会経済的要因
グリセミック負荷	妊娠中の母親の喫煙	緑葉植生指標	所得
総摂取カロリー	早産	ペットの所有	引退後
アルコール	出産形式	NO2濃度	専業主婦または主夫
炭水化物	母乳育児	PM2.5濃度	被雇用
脂肪	幼少時の都市環境	都会性	高所得
動物性タンパク質	幼少期の両親の喫煙	受動喫煙	
植物性タンパク質	幼少期のペット所有	喫煙	
プロバイオティクス		過去の喫煙	
田舎での食生活スコア			

（文献13を参考に筆者作成）

最近、われわれは日本人の腸内細菌叢を特徴づけるエンテロタイプの解析に着手し、健常人と種々の疾病有病者1,803 名の糞便検体を用いて腸内細菌叢解析（16S rRNA V3-V4アンプリコンシーケンス解析）を実施し、そのプロファイル解析を実施した[14]。その結果、日本人では 5 つのエンテロタイプに分類されること、とくに、*Bifidobacterium* 属が優勢なエンテロタイプが日本人に特徴的であること、さらには，それぞれのエンテロタイプが疾患の有病率に関連していることを明らかにした（図２）。5つのタイプそれぞれは食生活との関連が明らかになりつつある。A型は*Ruminococcus*科が多いタイプであるが、大きく目立った特徴はない。食生活では、高タンパク質と高脂肪食との関連がある。B型は、低炭水化物、高タンパク質の食事と関連がある*Bacteroides*属と、低脂肪食で増加する酪酸産生菌として重要な*Faecalibacterium*属が多いタイプである。C型は、B型と同様に*Bacteroides*属が多いが、*Faecalibacterium*属が少ないタイプで、脂肪摂取が少ないと考えられる。また、エネルギー摂取率からは最も炭水化物に偏っていて、全体的に栄養不足なタイプである。D型は*Bifidobacterium*属が平均よりも大幅に多いタイプである。それ以外はA型に類似していて高脂肪食、高タンパク食と関連しているが、果糖、砂糖など単糖類の摂取が多い傾向がある。E型は食物繊維が多い食事と関連がある*Prevotella*属が多く、5つのタイプの中で最も健康的なタイプではないかと考えられ、５つの中で最

も脂質から得るエネルギーが少ない。エンテロタイプ５型分類に関しては、依然として十分な解析ができていないため、今後、多くの研究者に利用していただきながらその有用性を確立していきたいと考えている。

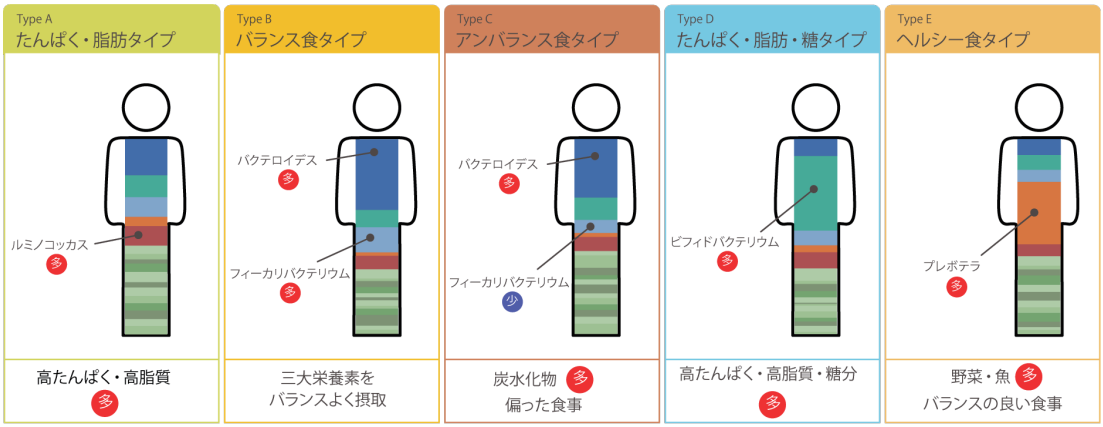


図２　日本人腸内細菌叢のエンテロタイプ５型分類（文献14を参考に筆者作成）

７．おわりに

人生100年時代の健康長寿に向けた戦略上、食・栄養の理解、腸内環境情報は極めて重要である。栄養欠乏時代の食物栄養学として発展した栄養学は、栄養過剰時代の人間栄養学とくに肥満・メタボ対策として変化し、今、人生100年時代の健康栄養学へと進化しようとしている。さらに、持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals: SDGs）として2030年までに世界が取り組むべき目標が設定され、地球温暖化問題、地球人口100億人問題などもあり、ヒトの健康以上に地球の健康が重要視されるOne Health時代になりつつある。消化器疾患の予防、治療において持続可能な健康な食を提案していくことが重要である。

参考文献

1）Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study（1961-2009）. Circulation.2013;128（11）:1198-205.

2）Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, Zhang S, Goto A, Yamaji T, et al. Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. European journal of nutrition. 2021;60:1327-1336.

3）Rekima A, Bonnart C, Macchiaverni P, Metcalfe J, Tulic MK, Halloin N, et al. A role for early oral exposure to house dust mite allergens through breast milk in IgE-mediated food allergy susceptibility. The Journal of allergy and clinical immunology. 2020;145:1416-29.

4）Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Scholl I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. Nature communications. 2019;10（1）:3298.

5）Hannah WN, Jr., Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis. 2016;20（2）:339-50.

6）Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. The New England journal of medicine. 2018;378（25）:e34.

7）Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. Gut. 2021;70（11）:2085-2095.

8） Zelicha H, Kloting N, Kaplan A, Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, et al. The effect of high-polyphenol Mediterranean diet on visceral adiposity: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. BMC medicine. 2022;20（1）:327.
9） Hanai T, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, et al. Usefulness of nutritional therapy recommended in the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. Journal of gastroenterology. 2021;56（10）:928-37.
10） Iwai N, Dohi O, Naito Y, Inada Y, Fukui A, Takayama S, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. 2018;30（5）:616-23.
11） Iwai N, Dohi O, Yamada S, Harusato A, Horie R, Yasuda T, et al. Prognostic risk factors associated with esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing endoscopic submucosal dissection: a multi-center cohort study. Surg Endosc. 2022;36（4）2279-2289.
12） Sakakida T, Ishikawa T, Doi T, Morita R, Endo Y, Matsumura S, et al. Water-soluble dietary fiber alleviates cancer-induced muscle wasting through changes in gut microenvironment in mice. Cancer Sci. 2022;113（5）:1789-800.
13） Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, Sinha T, Klaassen MAY, Bolte LA, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. Nature. 2022;604（7907）:732-9.
14） Takagi T, Inoue R, Oshima A, Sakazume H, Ogawa K, Tominaga T, et al. Typing of the Gut Microbiota Community in Japanese Subjects. Microorganisms. 2022;10（3）:664.

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？

a. 日本人の平均寿命と健康寿命の間には男性で約９年、女性で約12年の差がある。
b. 日本食スコアが高いと総死亡率は低い。
c. 非即時型食物アレルギーはIgE抗体依存性である。
d. 好酸球性消化管疾患は増加傾向にある。

問２．次のうち、誤っているものはどれか？

a. グリーン地中海食は非アルコール性脂肪肝に有効である。
b. サルコペニアは肝硬変の予後に影響しない。
c. 腸内細菌叢組成は環境要因の影響が大きい。
d. 日本人の腸内細菌叢は海外と比較して特徴的である。

ビッグデータ・医療統計

大 庭 幸 治
東京大学大学院情報学環，東京大学大学院医学系研究科

略歴

2005.3	東京大学大学院医学系研究科　健康科学･看護学専攻　卒業
2005.4	京都大学大学院医学研究科　疫学研究情報管理学分野　助手
2006.10	京都大学大学院医学研究科　EBM研究センター　特任助教
2010.4	北海道大学病院　高度先進医療支援センター　助教
2011.12	北海道大学病院　高度先進医療支援センター　データ管理部門部門長／ 講師
2012-2013	キュリー研究所（フランス）、ハッセルト大学（ベルギー）客員研究員
2014.7	東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻　生物統計学分野　准教授
2014.8	東京大学大学院 情報学環 准教授 (配置換) 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野 准教授（兼担） 高知大学 医学部 客員教授（2021.12.－）

はじめに

医学分野において、ビッグデータがいわゆるバズワードとなって久しい。全国の診療録情報やレセプト情報、DPC（Diagnostic Procedure Combination）関連情報などがデータ化され、研究に広く活用されるようになった他、生体分析機器や情報通信技術の進歩によって日々膨大な情報が生み出されている。これら医療ビッグデータに統計学的手法や機械学習を適用することで、臨床課題のより精緻な解決、将来的には個人に最適化された医療、いわゆるPrecision Medicineへの応用等が期待されている。

一方で、このような期待とは裏腹に、ドナルド・トランプの当選を見誤った2016年の米国総選挙の予測[1)]やGoogleのインフルエンザ予測モデルの失敗[2)]、ワクチン接種率を過大評価したといわれる米国最大規模の公衆衛生調査[3)]など、近年「ビッグデータパラドクス」と呼ばれる、ビッグデータを用いたことによる誤った判断に注目が集まっている。このようなパラドクスがなぜ生じるのか、どのように対処すればよいのかを理解することは重要である。本稿では、その理解のために必要となる統計学的考え方について解説する。

系統誤差と偶然誤差

統計学は、”The science and technology of obtaining useful information from data, taking its variability into account（データのバラつきを考慮した上で、データから有用な情報を得るための科学技術）”と定義される[4)]。人間は個体差が大きく、診断や治療の効果にはバラつきが存在する。統計学はまさにそのようなバラつきを前提として、有用な情報を得るための手段を提供する。では、このバラつきが意味するものを、もう少し詳細に考えてみたい。

ビッグデータを用いて、進行大腸癌患者に対する化学療法Aと化学療法Bの腫瘍縮小効果を比較する研究を考えてみよう。この研究で評価したいものは、奏効割合の差、であるとする。つまり、当該集団における奏効割合の差の真値について、ビッグデータを用いて正しく推測することが研究の目標となる。研究から得られた推定値が真値に近ければ、この研究は正確なものであると言えるし、大きくずれていれば不正確なものということになる。真値と推定値の差のことを誤差（error）と呼ぶ。

統計学では、誤差を「系統誤差（バイアス）」と「偶然誤差（ランダムエラー）」の2種類に分類する。そのため、研究で得られる結果について以下のような関係式を想定することになる。

研究で得られた推定値 ＝ 真値 ＋ 系統誤差 ＋ 偶然誤差

上記の関係式にある真値は誰にも分からない。真値が分からない以上、どの研究においても研究の誤差の正確な程度を知ることができない。一方で、研究デザインや統計学的知識を用いることで、系統誤差の可能性を考えたり、偶然誤差について定量化したりすることが可能となる。

偶然誤差の評価

偶然誤差について考えるために、ビッグデータを用いた解析ではなく、同じ集団でランダムに治療を割り付けるランダム化比較試験を想定しよう。この時、計画通りに実施され、完全に評価・追跡がなされた､つまり系統誤差がない理想的なランダム化比較試験を実施できたと仮定する。統計学では、このランダム化比較試験が仮想的に繰り返された状況を考える。ランダム化を繰り返すと割付結果が異なり、個人間差に起因して得られる結果は繰り返しのたびにバラつくことが想定される（図1）。このバラつきが、研究で推定される推定値に関係する偶然誤差に対応する。現実には、1回のランダム化比較試験の結果が得られるだけだが、各試験の人数が多ければ、大数の法則や中心極限定理など、統計学の理論によって、1つの試験結果からこのバラつきの程度を推測することができる。このバラつきを定量化したものを、標準誤差（standard error）と呼ぶ。

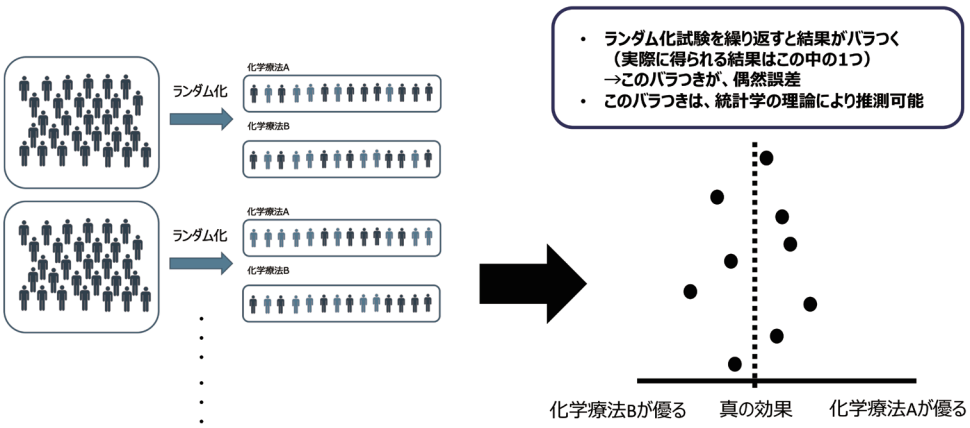


図1　仮想的なランダム化比較試験で想定される結果のバラツキ

標準誤差は様々な場面で利用されている。例えば統計学的検定を実施する際には、観察された2群間の差を標準誤差で割った「検定統計量」を用いてP値を算出しているし、95%信頼区間といった指標は推定値±1.96×標準誤差といった式で算出されることが一般的である。標準誤差は、理論上、研究サイズが大きくなれば小さくなる。つまり、1万人のランダム化比較試験を繰り返した時の推定値の標準誤差は、100人のランダム化比較試験を繰り返した時の標準誤差よりずっと小さい。そのため、いわゆるビッグデータを用いた解析では、（研究で得られた推定値＝真値＋系統誤差＋偶然誤差）の式に含まれる偶然誤差の部分は、非常に小さくなることが想定される。

系統誤差（バイアス）の評価

一方、もう一つの誤差である系統誤差（バイアス）は、研究サイズが大きくなっても減らすことができない。極端な話、偶然誤差は研究サイズを無限大にするとゼロにまで減らすことができるが、系統誤差は影響を受けない（図2）。そのため、研究サイズが大きくなり、偶然誤差が減少するにつれ、系統誤差の相対的な役割は大きくなる。改めて、ビッグデータを用いた進行大腸癌患者に対する化学療法Aと化学療法Bの腫瘍縮小効果を比較する研究を考える場合、憂慮すべき誤差は事実上すべて系統誤差ということになる。系統誤差は何らかの系統的な要因によって、真値からずれることを意味する。そのため、系統誤差はその要因に対応して様々な整理方法が提案されている。代表的なものとし

ては、以下の大きな3つのカテゴリーに分類するのが有用である。「選択バイアス（selection bias）」、「情報バイアス（information bias）」、そして「交絡（confounding）」である[5]。

選択バイアスは、対象者を選択する過程で生じ、研究参加を左右する要因に起因する系統誤差である。この誤差は、研究に参加したものとしなかったものとで、効果が異なる場合に発生する。通常、真値は分からないので、選択バイアスがあるかどうかの判断は、観察ではなく推測に基づかなくてはならない。例えば、解析に用いる際に、奏効の有無が評価された人だけで解析することにする。この場合、本来、対象となった集団から、奏効を評価されなかった人は除外されている。奏効を評価されなかった人たちは、何らかの理由によって評価されないことが多いだろう。急速に増悪してしまったために奏効の有無を評価できなかった可能性もある。このような場合に、化学療法Aと化学療法Bを受けた集団で欠測状況が異なっていた場合には、推定される奏効割合の差にバイアスが生じる。

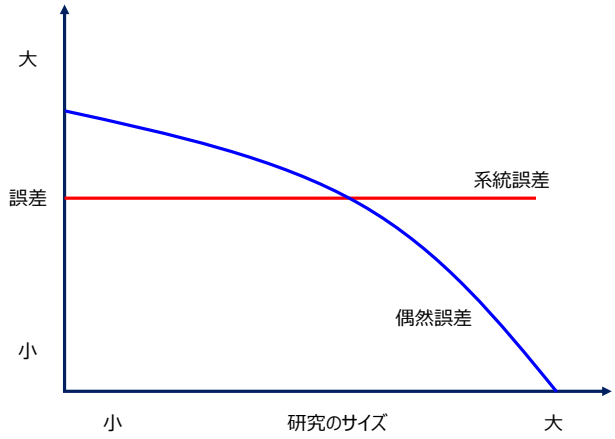


図2　研究のサイズに対する系統誤差・偶然誤差の大きさ

情報バイアスは、研究対象に関する情報が間違っていたり、研究対象から得られた情報が誤っていたりするために発生する。化学療法Aと化学療法Bの比較において、化学療法Aを受けた集団では画像に基づいた中央判定による奏効の評価を、化学療法Bを受けた集団では主訴も踏まえた画像に限定されない基準による研究者判定の評価が行われたとする。この場合、真の奏効の有無を誤分類された結果、推定される奏効割合の差にバイアスが生じるかもしれない。

交絡は観察研究においては中心的に良く取り上げられる問題であり、興味のある治療の効果が他の変数の効果と混ざってしまうことにより生じるバイアスのことである。例えば、化学療法Aと化学療法Bの奏効割合が図3の上表のように得られたとする。この単純な比較では、奏効割合が化学療法Bにおいて8%高い（31% -39%）結果となっている。しかし、実はこのデータには1次治療と2次治療の結果が混ざっていたとしよう。図3下表を見ると、化学療法Aは2次治療として多く使用されており（260人中200人）、化学療法Bは1次治療として多く使用されていたことが分かる（同じく、260人中200人）。1次治療よりも2次治療で奏効割合が低くなることを考えると、図3上表の単純集計の結果は化学療法の影響と1次治療・2次治療の影響が混ざった状況を表していることになる。図3下表は、1次治療、2次治療「別」に化学療法Aと化学療法Bの比較を行うことで、治療ラインによる交絡を取り除いた結果を示しており、いずれの治療ラインにおいても化学療法Aにおいて奏効割合が5%高いという結果となった。これは全体の単純集計とは効果の方向性が逆となっている。

	全体		
治療	全体	奏効	奏効割合
化学療法A	260人	80人	31%
化学療法B	260人	102人	39%

交絡因子（リンパ節転移の有無）を無視した全体の結果

	1次治療			2次治療		
治療	全体	奏効	奏効割合	全体	奏効	奏効割合
化学療法A	60人	30人	50%	200人	50人	25%
化学療法B	200人	90人	45%	60人	12人	20%

交絡因子（リンパ節転移の有無）の影響を取り除くために、層別に確認した結果

図3　交絡によるバイアス

系統誤差は、解析で考慮できる場合もあれば、できない場合もある。解析で考慮できない場合には、データ収集の段階（研究デザインの段階）で影響が小さくなるようにデータの収集を行う必要がある。ビッグデータを用いた解析では系統誤差の影響が相対的に大きくなることを踏まえると、解析方法の

みならず、目的を達成できるほど系統誤差が小さいデータ（＝質が良いデータ）であるか、ということが重要となる。

ビッグデータパラドクス

ここまでの内容を踏まえて、冒頭に触れた「ビッグデータパラドクス」について考えてみたい。今、推測対象の真値を図4A内の青丸で表現する。実際に研究で推定される結果には研究では系統誤差を0にすることができないため、推定されるものは中心からずれた場所に位置することになり、図4B、4Cの赤丸となる。ここで、小規模試験であれば、偶然誤差が大きいため信頼区間が広く、結果として区間内に真値を含んでいる（図4B）。一方で、ビッグデータを用いた研究の場合、研究サイズが大きいことで偶然誤差が小さくなり、信頼区間が狭くなる（図4C）。そのため、信頼区間内に真値を含むことができなくなってしまう。これによって誤った判断をしてしまい、ビッグデータパラドクスが生じると理解できる。

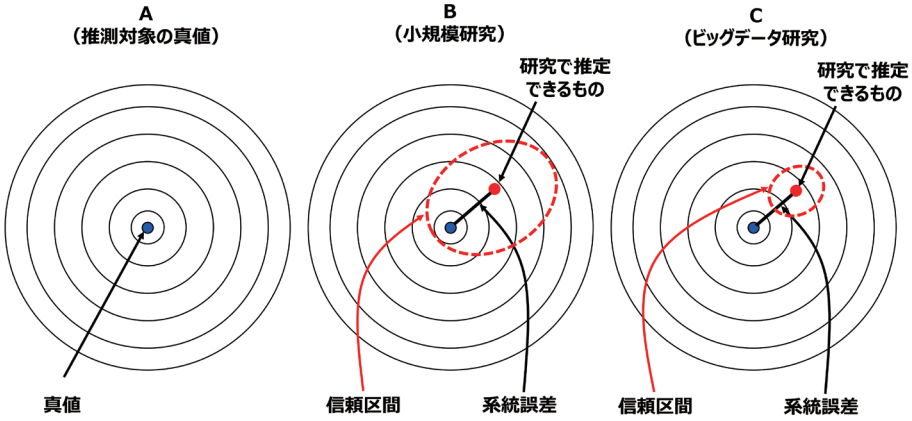


図4　ビッグデータパラドクスの模式図

それでは、このパラドクスに陥らないためにはどうすればよいだろうか？ 1つはここまでに述べてきた通り、疫学的知識をもとに系統誤差の要因に気づき、データ収集、解析において考慮することである。データ収集の段階で可能な限り整理したうえで、解析で対処できるものについては解析で考慮できるようにデータを収集することが重要である。系統誤差の可能性について考える際には、選択バイアス、情報バイアス、交絡、といった整理を参照するのが有用であろう。例えば、医療情報データベースを用いたバイアスと交絡について、野尻は39種類のバイアスを紹介している[6)]。別のアプローチとしては、様々な系統誤差の可能性を定量化した上で、バイアス解析を行って結論の頑健性を検討することである。例えば、解析で考慮できない未測定の交絡の影響について、E-valueという基準を参照してその影響を検討するアプローチが適用され始めている[7)]。今後、ビッグデータを用いた研究が多く発表されることが考えられるが、これまでの小規模研究よりも結論に対する系統誤差の影響を理解し、疫学・統計学の知見を参照しながら、注意深く解釈することが重要である。

参考文献

1）Meng X-L. Statistical paradises and paradoxes in big data（I）: Law of large populations, big data paradox, and the 2016 US presidential election. Ann Appl Stat. 2018;12: 685–726.
2）Lazer D, Kennedy R, King G, Vespignani A. Big data. The parable of Google Flu: traps in big data analysis. Science. 2014;343: 1203–1205.
3）Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M, Sejdinovic D, Meng X-L, Flaxman S. Unrepresentative big surveys significantly overestimated US vaccine uptake. Nature. 2021;600: 695–700.
4）Nature of the prize [Internet]. The Rousseeuw Prize for statistics. [cited 2023 Jan 20]. Available from: https://rousseeuwprize.org/about

5） Rothman KJ.（監訳）矢野栄二, 橋本英樹, 大脇和浩. ロスマンの疫学. 2nd ed. 東京: 篠原出版新社; 2013.
6） 野尻宗子. バイアスと交絡：医療データベースを使った薬剤疫学研究. 薬剤疫学雑誌. 2015;135: 793-808.
7） VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: Introducing the E-Value. Ann Intern Med. 2017; 167: 268-274.

セルフトレーニング問題

問1．偶然誤差を定量化する指標として、正しいものはどれか？

a. 標準偏差
b. 標準誤差
c. 四分位範囲
d. 残差

問2．次のうち、説明として誤っているものはどれか？

a. 過去の情報を質問紙などで調査する場合に問題となる思い出しバイアス（recall bias）は、情報バイアスの一種である。
b. 交絡は、交絡を引き起こす因子が観察されていれば解析で考慮することも可能だが、観察されていなければ解析で考慮することは難しい。
c. 欠測が生じた場合には、欠測がどのような理由で生じたのかを考えることが、そのバイアスの影響や方向性を考察するうえで重要となる。
d. 大規模試験は小規模試験よりも信頼性が高いため、バイアスが少ないと考えられる。

MEMO

Ⅱ．上部消化管

食道胃接合部癌治療の現状と展望

竹 内 裕 也
浜松医科大学外科学第二講座（消化器・血管外科学分野）

略歴

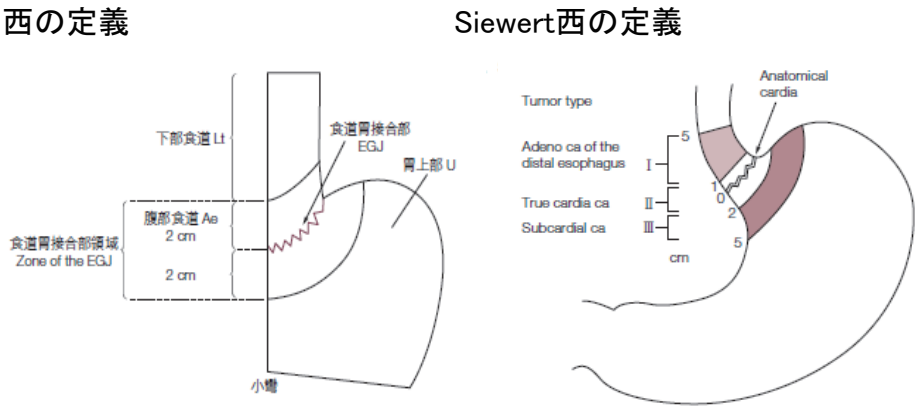
1992年３月	慶應義塾大学医学部卒業
1992年５月	慶應義塾大学医学部外科学教室研修医
1998年５月	独立行政法人国立病院機構東京医療センター外科
2001年４月	Department of Molecular Oncology, John Wayne Cancer Institute（米国）留学
2004年５月	独立行政法人国立病院機構東京医療センター外科
2011年11月	慶應義塾大学医学部外科学教室専任講師
2013年５月	慶應義塾大学医学部外科学教室准教授
2017年３月	浜松医科大学医学部外科学第二講座（消化器・血管外科学分野）教授
2020年４月	浜松医科大学医学部附属病院　副病院長（兼任）
2022年４月	浜松医科大学医学部附属病院　腫瘍センター長（兼任）

１．はじめに

食道胃接合部癌は食道と胃の境界（食道胃接合部）に位置する解剖学的に特殊な悪性腫瘍であり、欧米を中心に増加傾向にある疾患である。わが国においても近年少しずつ増加していると考えられているが、とくに治療法についてはいまだエビデンスが十分でなく、確立したとは言えないのが現状である。本講演では、食道胃接合部癌の治療にかかわる最新ガイドラインの内容を中心に紹介し、食道胃接合部癌治療の現状と展望を概説したい。

２．食道胃接合部癌の定義

食道胃接合部癌の定義としては、これまで西の定義とSiewertの分類がよく知られている（図1）[1, 2]。西の定義では、腫瘍中心が食道胃接合部上下2cm以内にあるものを食道胃接合部癌と定義しており、組織型や食道浸潤の有無を問わない[1]。一方、Siewert 分類は腺癌のみの定義であり、腫瘍中心が接合部より食道側5cmから1cmまでにあるものをtype Ⅰ、接合部食道側1cmから胃側2cmまでにあるものをtype Ⅱ（真の接合部癌）、接合部胃側2-5cmまでのものをtype Ⅲと呼ぶ[2]。Siewert type Ⅱ、



日本食道学会　食道癌取扱い規約第12版
日本胃癌学会　胃癌取扱い規約第15版

図１　食道胃接合部癌：西の定義とSiewertの定義

type IIIでは食道浸潤が必須条件となる。

わが国では胃癌取扱い規約第15版[3]ならびに食道癌取扱い規約第12版[4]において、組織型によらず食道胃接合部の上下2 cm以内に腫瘍中心があるもの（西分類）を食道胃接合部癌と定義している。

UICC TNM分類第8版では食道胃接合部領域を接合部の上下2cmと定義し、Siewert type I/IIは食道癌として扱うが、接合部より胃側2cm以上に腫瘍中心があるSiewert Type IIIは胃癌として扱うことになっている[5]。

３．疫学

近年、世界的に食道胃接合部癌や食道腺癌が増加傾向にある。ここ20年間でアメリカでは約5倍[6]、オランダの男性患者数が約3倍[7]に増加しているなど、とくに欧米で増加が著しい。

わが国ではこれまで食道癌あるいは胃癌として取り扱われてきた経緯から、まとまった報告がほとんどなされていないが、国立がん研究センター中央病院では最近40年間で食道胃接合部癌が約4倍になったとの報告があり[8]、日本食道学会食道癌全国登録データによると食道癌全体に占める腺癌の割合は、2001年は2.3%、2005年は3.6%、2013年は5.2%と少しずつであるが増加傾向がみられている[9, 10]。日本食道学会と日本胃癌学会による合同の全国調査では、2001年から2010年までの間に食道胃接合部癌の手術件数は年々増加しており、とくに腺癌の症例数増加が顕著であった[11]。

４．内視鏡治療

日本消化器内視鏡学会、日本食道学会、日本胃癌学会はこれまでに、食道癌に対するESD/EMRガイドライン[12]、胃癌に対するESD/EMRガイドライン[13]を作成してきたが、食道胃接合部癌の内視鏡治療の適応，根治判定基準についてはまとまった形のものはない。このため、主に扁平上皮癌は食道癌に準じて、腺癌についてはBarrett食道腺癌と噴門癌（胃癌）に分けて解釈する必要があると考えられる。

Barrett食道腺癌の内視鏡的切除術の適応は、術前にcT1a 癌と診断されたものであり切除検体の病理診断で壁深達度がpT1a-SMM（浅層粘膜筋板）およびpT1a-LPM（粘膜固有層）では内視鏡的切除で治癒が期待できる[12]。また切除後の壁深達度がpT1a-DMM（深層粘膜筋板）であっても、脈管侵襲や低分化成分がなければリンパ節転移再発のリスクは低いと考えられる。一方、Barrett粘膜を背景とせず、病変の主座が明らかに胃側にあるような腺癌については胃癌のESD/EMRガイドラインに準じてよいと考えられる[13]。

国内多施設から集めた食道腺癌症例の検討では、脈管侵襲などなければ胃癌に準じてpT1b（SM1）（粘膜筋板より500μm未満）までリンパ節転移のリスクは低いとの結果が示されており[14]、今後症例の増加とともに内視鏡治療適応，根治判定基準もより明確になると期待される。

５．外科治療

食道胃接合部癌の外科治療においては、図2に示すように様々な切除再建術式が採用されている。近年、腹腔鏡手術や胸腔鏡手術、ロボット支援手術のような低侵襲手術が積極的に行われているが、技術的難易度も高く、ひとたび縫合不全のような術後合併症を生じると重篤な状態にもなりうるため、安全性と根治性についての検証が求められる。

わが国における食道胃接合部癌外科治療のエビデンスの多くは、JCOG9502や日本食道学会・日本胃癌学会合同の前向き介入研究の結果に基づいている[15, 16]。現状両学会のガイドライン[17, 18]では、1）cT2 以深の食道胃接合部癌に対する手術療法において，原発巣の食道浸潤長が2 cm 超であれば下縦隔リンパ節郭清を，食道浸潤長が4 cm 超であれば上中下縦隔リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する（図3）。2）食道胃接合部癌に対する手術療法において，予防的な腹部大動脈周囲リンパ節の意義については不明であり、とくに食道切除を伴う場合は全体の手術侵襲を考慮すべきである。3）食道胃接合部癌に対する手術療法において、（胃全摘の代わりに）噴門側胃切除を行うことを弱く推奨する。と記載されている。

本年中に前向き介入研究で登録された患者の長期予後データを用いて、縦隔、腹部の各リンパ節の郭清効果が算出される予定であり、今後至適リンパ節郭清領域がより明確になることが期待される。

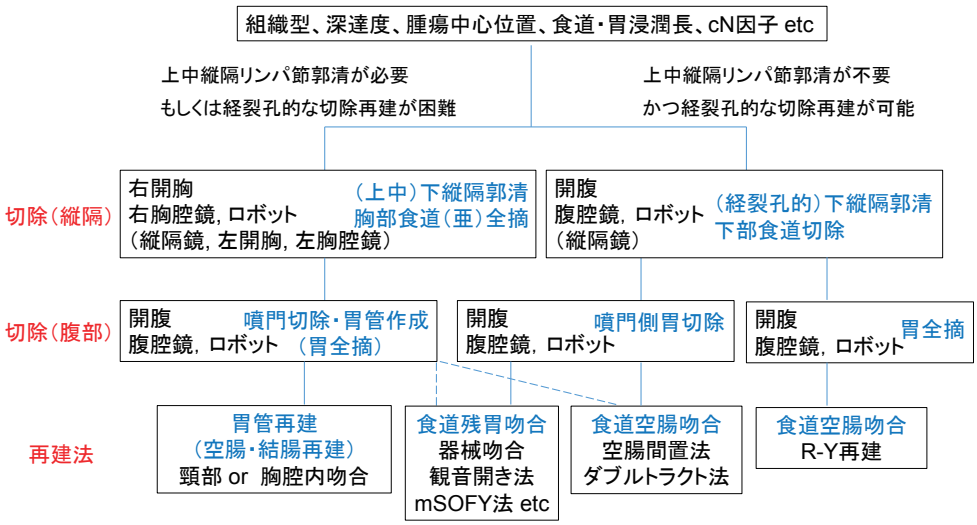
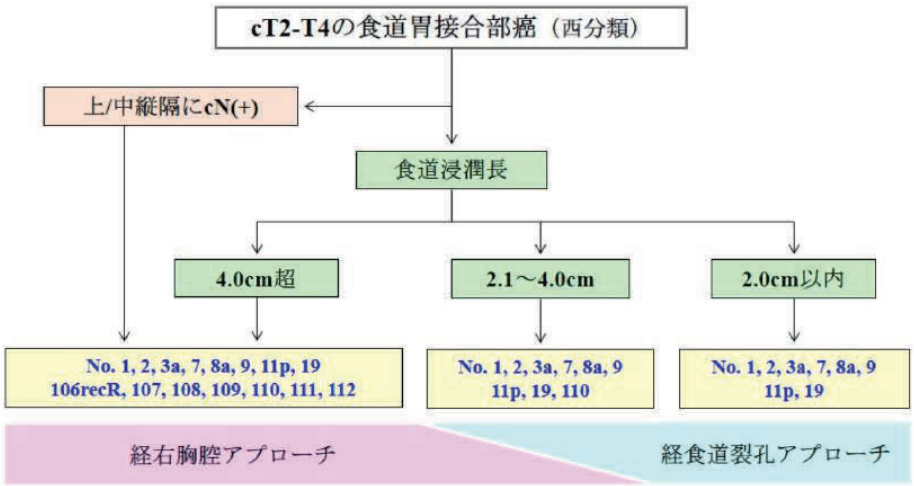


図２　食道胃接合部癌に対する外科治療（切除再建術式）



Kurokawa Y, Takeuchi H, et al: Ann Surg. 2021; 274: 120—127, Figure3 より改変
日本胃癌学会　胃癌治療ガイドライン第6版より引用

図３　食道胃接合部癌に対するリンパ節郭清のアルゴリズム

６．薬物療法

欧米においてはcStage Ⅱ/Ⅲ食道胃接合部癌に対して、術前化学療法あるいは術前化学放射線療法が標準的治療であるが，わが国では集学的治療としての術前補助療法の意義については確立されておらず、ガイドライン上も現時点で明確な推奨はなされていない[17, 18]。実臨床では食道胃接合部扁平上皮癌に対しては食道癌に準じて術前化学（放射線）療法を、食道胃接合部腺癌については胃癌に準じて手術先行＋術後補助化学療法を行う施設が多い。現在Iapan Clinical Oncology Group（JCOG）では、切除可能進行食道胃接合部腺癌に対して、術前化学療法の意義を検証する多施設ランダム化比較試験（JCOG2203）を計画中である。

切除不能進行・再発食道胃接合部癌に対する薬物療法は、扁平上皮癌であれば食道扁平上皮癌、腺癌であれば胃癌に準じたレジメン選択が行われることが多いが、解剖学的、組織学的な特殊性と症例数の少なさから、施設ごとの考え方にも相違があることが示唆されている[19]。今後は遺伝子異常情報に基づいた個別化治療法の開発が期待される。

7．おわりに

H. Pylori菌の除菌が進み、胃食道逆流症が増加するにつれて食道胃接合部癌は無視できない疾患になると予想される。近年、National Clinical Database（NCD）では食道胃接合部癌の全国登録が開始され、国内でも各治療法の比較的まとまった成績が報告されるようになってきている。食道胃接合部癌は食道癌あるいは胃癌として考えるべきか、またはこれをまったく独立した疾患と捉えるべきなのか、今後その解明が進むとともに各病期における標準治療が確立されることを期待している。

参考文献：

1） 西　満正：噴門部癌について―食道胃境界部の提唱―．外科治療　1973；15：1328－1338.

2） Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, et al : Cardia cancer : attempt at a therapeutically relevant classification. Chirurg 1987 ; 58 : 25－32.

3） 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約 第15版. 金原出版 2017.

4） 日本食道学会. 食道癌取扱い規約 第12版. 金原出版 2022.

5） J. D. Brierley, 他 編，UICC 日本委員会TNM 委員会 訳: TNM 悪性腫瘍の分類（第8 版）日本語版，金原出版，2017.

6） Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1184-1187.

7） Dikken JL, Lemmens VE, Wouters MW et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. Eur J Cancer 2012; 48: 1624-1632.

8） Kusano C, Gotoda T, Khor CJ et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1662-1665.

9） Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2013. Esophagus 2021; 18: 1-24.

10） Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H et al. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2009. Esophagus 2016; 13: 110-137.

11） Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al : Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esopha-go-gastric junction carcinoma. Gastric Cancer 2017 ; 20: 69－83.

12） 石原　立，有馬美和子，飯塚敏郎，他：食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン．Gastroenterological Endoscopy 2020; 62: 223-271.

13） 小野裕之，八尾建史，藤城光弘，他：胃癌に対する ESD/EMR ガイドライン．Gastroenterological Endoscopy 2020; 62: 275-290.

14） Ishihara R, Oyama T, Abe S, et al : Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus : a multicenter retrospective study in a Japanes　population. J Gastroenterol 2017 ; 252 : 800－808.

15） Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal–transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 644–651.

16） Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y et al. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. Ann Surg 2021; 274: 120-127.

17） 日本食道学会. 食道癌診療ガイドライン 第5版. 金原出版 2022.

18） 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第6版. 金原出版 2021.

19） 瀬戸泰之：食道・胃接合部癌の病態と治療．日臨外会誌　2018; 79: 661―665.

セルフトレーニング問題

問1．次のうち食道胃接合部癌について誤っているものはどれか？

a. 西の定義では組織型は問わない。
b. Siewertの定義は腺癌のみに対する分類である。
c. UICCTNM分類第８版では食道胃接合部より１㎝胃側に腫瘍中心がある腺癌は胃癌として扱う。
d. 日本では食道胃接合部腺癌が漸増している。

問2．次のうち食道胃接合部癌について誤っているものはどれか？

a. 内視鏡的切除後の壁深達度がpT １a-DMM（深層粘膜筋板）であっても、脈管侵襲や低分化成分がなければリンパ節転移のリスクは低い。
b. 進行癌の食道浸潤長が２cm超であれば下縦隔リンパ節郭清を行うことを推奨する。
c. 食道胃接合部癌に対する手術療法においては必ずしも胃全摘術を必須としない。
d. 日本では、cStageⅡ/Ⅲ食道胃接合部癌に対して術前化学放射線療法が標準治療である。

MEMO

消化管と膵神経内分泌腫瘍

松 本 繁 巳
京都大学大学院医学研究科リアルワールドデータ研究開発講座

略歴
1990年　鳥取大学医学部卒業
1995年　神戸大学医学部附属病院　第４内科医員
1996年　国立がんセンター東病院　消化器内科レジデント
1999年　茨城県立中央病院・地域がんセンター　医員
2000年　京都大学大学院医学研究科 消化器病態学講座　医員
2003年　京都大学大学院医学研究科 探索臨床腫瘍学講座　助教
2011年　京都大学大学院医学研究科 臨床腫瘍薬理学講座特任准教授
2015年　京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座　准教授
2020年　京都大学大学院医学研究科リアルワールドデータ研究開発講座特定教授

はじめに

消化管・膵神経内分泌細胞腫瘍（GEP-NEN: Gastroenteropancreatic-Neuroendocrine neoplasm）に関するUp-to-dateは下記の3点である。

- WHO分類が2019年に改訂となった。NETというterminologyは組織学的に高分化な腫瘍に使用し、神経内分泌細胞腫瘍の総称として新たにNEN（Neuroendocrine neoplasm）というterminologyを使用することとなった。NENは、NETおよび低分化なNEC（Neuroendocrine carcinoma）や混在する組織型を有するMiNENを含む。また、組織学的に高分化でki-67指数が>20％を示すNET G3の概念が新設され、低分化なNECとは明確に区別された（図１）。

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate (mitoses/2 mm^2)	Ki-67 index
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2～20	3～20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High	>20	>20%
NEC, large cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

LCNEC：large cell neuroendocrine carcinoma, MiNEN：mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, NEC：neuroendocrine carcinoma, NET：neuroendocrine tumour, SCNEC：small cell neuroendocrine carcinoma

図１．WHO分類　2019（文献1より引用）

- WHO分類の改訂に伴い、2019年9月に膵・神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019年第２版が発刊され[1]、実臨床のエビデンスに基づいたより実践的なガイドラインとなった。また、海外への啓蒙のために2021年9月にJ Gastroenterolに出版された[2]。
- 2021年6月に、TheranosticsのPRRT（Peptide receptor radionuclide therapy）が、「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」の患者に対して原発臓器を問わず保険承認となり、全国の放射線内用療法が可能な施設で治療が始まった。これまでPRRTのエビデンスは海外から中腸NET

を中心に報告されていたが、わが国では中腸以外の広範囲の「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」として使用可能となり、症例集積が期待されている。

我が国において、PRRTは、NETの治療戦略にけるパラダイムシフトとなる可能性があり、今後、バイオマーカー開発と伴に、Precision medicineが発展することが期待される。

1　新たな疫学

NENは、その希少性とheterogeneityな病態により世界的にも認知度の低い腫瘍である。しかし、この20年間でNENの罹患率は世界的にも上昇傾向にあるが、各地域・国において罹患率のばらつきが大きい。SEER databaseによると、2012年の米国の年間罹患率は6.98/10万人で、1973年の報告1.09人/10万人と比較して約7倍で、さらにSatyaは、世界の地域における罹患動向を調査し、NENの罹患率は、北米では小腸と直腸のNETが多く、アジアでは直腸と膵臓のNETが多く、一方、ヨーロッパでは小腸と膵臓のNETが多いと報告している[3)]。

一方、日本神経内分泌腫瘍学会（JNETS）は、2016年に開始されたがん登録データを用いてNENの罹患率を報告している[4)]。2016年の罹患率は、膵（PanNEN）では0.70/10万人、消化管（GINEN）では2.84/10万人であり、欧米に多い回腸NENの割合はわずか1％であった。食道や肺原発のNENの多くはNECであり、十二指腸、回腸･虫垂･直腸に発生したNENの多くはG1のNETであった。さらに、十二指腸・虫垂・直腸の腫瘍はほとんどが限局し、食道・胃・結腸の腫瘍は遠隔転移を示し、原発部位によりbiological heterogeneityが強い傾向があった。

2　NENに対するバイオマーカー

2.1　網羅的遺伝子解析と遺伝子パネル検査

NENは、ホルモン産生細胞や神経系の細胞に由来し、全身の様々な部位に発生する腫瘍で、組織学的にも非常に多彩である。そのため、この病気の複雑さを克服するための予後予測や治療効果予測のためのバイオマーカー開発が期待されている。我が国でも、リキッドバイオプシーを含む遺伝子パネル検査が保険承認となり、Precision Medicineを牽引するツールとして臨床実装されている。

RADIANT試験の統合解析では、PanNETに関しては*MEN1*、*mTOR*、*DAXX/ATRX*、*PHLDA3*、一方、GINETに関してはmTOR、AKT、SRC等の遺伝子の関連が報告され[5)]、また，ICGA全ゲノム解析では他の肉腫同様に遺伝子変異数は少なく、PanNETに関しては、図２に示す主要な変異遺伝子のパスウェイが明らかになった[6)]。また、*NTRK fusion*や*MSI-H*等のdruggableな変異も1％以下の頻度であり[7)]、NEN患者には、現在、我が国で保険承認されている遺伝子パネル検査でdruggableな薬剤が見つかる可能性は低い事を前提に検査をするべきと考える。

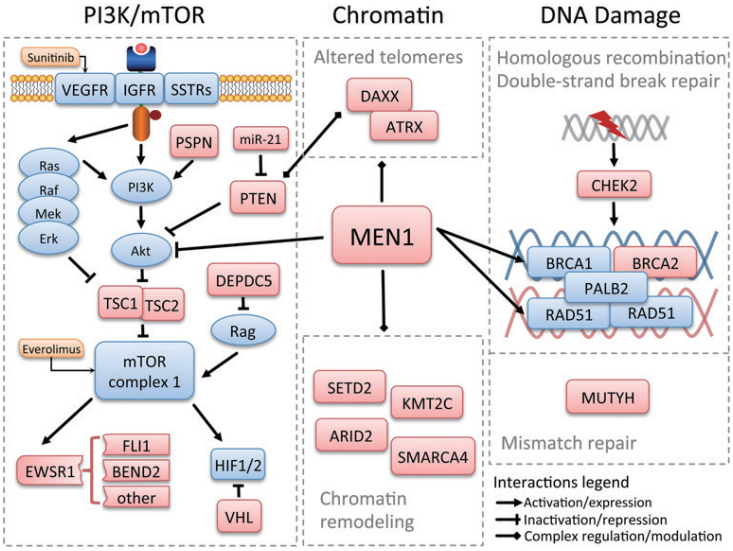


図２　PanNETのゲノムランドスケープ

2.2　NETest

近年、リキッドバイオプシーが注目されており、NENに対してはトランスクリプトーム解析であるNETestが開発され、診断・モニタリング・治療効果予測・予後予測の臨床的有用性に関して期待されており、2022年にPulianiらがシステマティックレビューしている[8)]。

NETestは、全血からmRNAを抽出しcDNA 生成後、循環血液中の51のNET遺伝子転写産物をRT-PCRにて定量化し、特に、（SSTRome、Proliferome、Metabolome、Secretome、Epigenome、および Plurome）を調べ、健常対照者と NENs 患者を区別するアルゴリズムによって分析され、スコア化される。NETest の臨床的有用性は、SDとPDの鑑別に関しては、スコアの上昇（>40%）はPDの鑑別と相関しており、治療予測マーカーとしては、ベースラインスコア >33-40% が腫瘍の進行を予測できる報告がある。また、PRRTの治療後に、NETestスコアの低下または安定は、放射線所見の前に治療反応を予測できる報告もある。さらに、NETestは手術後の腫瘍再発リスクの評価で、NETestスコアが低値（20 ～ 40%）に対し、スコアが高値（40%以上）の場合は、微小残存腫瘍を示唆し、再発リスクと関連したと報告している。結論として、NETestは、病勢評価と術後の腫瘍再発の予測に対する有効性を示した報告が多く、我が国での早期の臨床実装が望まれる。

2.3　画像マーカー：SRS（ソマトスタチン受容体シンチグラフィー）とFDG-PET/CT

^{111}In-Pentetreotide（OctreoScan®）によるSRSは、膵・消化管NETにおいて高い検出感度と臨床的有用性を示し、高分化な組織型のNET診断の標準的検査である。一方、FDG-PETは、高分化なNETでは陽性率は低く、増殖の指標であるKi-67 indexと相関する（図3）。

	Ki-67 index (%)	SRS	FDG-PET	※Loss of DAXX/ATRX	Loss of Rb	TP53 MT
NET G1	< 3	+	-	+	-	-
NET G2	3 - 20	+	-	+	-	-
NET G3	20 - 55	+/-	+/-	+/-	-	-
NEC	> 20	- / +	+	-	+	+

図３　Ki-67 indexとSRSとFDG-PETの関係（遺伝子変異も含む）

3　腫瘍径1cm未満、深達度が粘膜下層までにとどまる直腸NETに対する内視鏡的切除のフォローアップ

NEN診療ガイドラインにおいては、腫瘍径<1cm、PM浸潤なしかつLN転移なしの直腸NETに対しては内視鏡的切除（EMR）がグレードBの推奨となっている。一方、Haneらは、直腸NETに対するEMRの長期経過観察で、約10年後に肝転移を認めた3例を報告しており[9]、さらにKangらは、EMRで治療された直腸NET（20mm以下）におけるLVI（lymphovascular invasion）の発生率とその予後への影響について、システマティックレビューを報告している[10]。1816人の患者を含む合計21の論文が登録され、免疫組織化学的手法を追加し、腫瘍の大きさが5mm以上は、直腸NETにおけるLVIのリスク因子であったが、腫瘍のグレードは影響しなかった。また、5年間の追跡期間中の再発率はわずか0.3%で、LVI陽性の直腸NETに対して直ちに根治手術を行う必要はないが、遅発性の再発に対しては長期的な経過観察が望まれるとしている。現時点では、NEN診療ガイドラインに則り、大きさ5mm以上、D2-40およびelastic免疫染色でリンパ管・脈管侵襲有り、内視鏡像が中央陥凹を有するハイリスクな直腸NETに対しては、10年間の長期間のフォローアップが必要と考えられる。

4　新規薬剤や新たなモダリティーによる集学的治療

4.1　ESMOガイドラインとPanNETの治療選択MAP

NEN診療ガイドラインでは、同時性遠隔転移を伴うNEN対しては集学的治療を行い、基本的に治癒切除可能病変に対しては切除を中心とした治療戦略を推奨している。一方、治癒切除不能病変に対しては各種モダリティを駆使した集学的治療を推奨しており、PRRTの新たなモダリティがわが国で承認された。現時点では、我が国でのPRRTを含めた治療アルゴリズムはまだなく、図4のESMOのガイドラインが参考になる。

ESMOガイドラインに掲載され2019年NEN診療ガイドラインでコラム掲載のCAPTEM（カペシタビン＋テモゾロミド）に関しては、Chatzellisらのレトロスペクティブな解析では、原発部位が膵と肺・

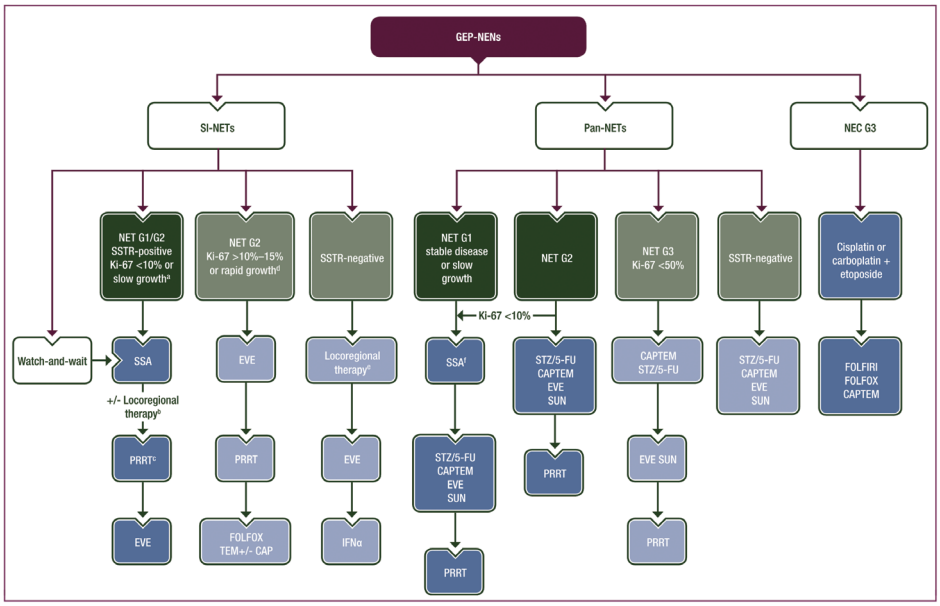


図４　ESMO Guideline in GEP-NENs

胸腺の患者は良好であったが、消化管は多変量解析において（hazard ratio [HR] 0.3, 95% CI 0.1-0.8 p = 0.009）でPFSの独立した予後不良因子であったと報告している[11]。さらに、Thomasらは、NOLANETSのデータベースを使ったレトロスペクティブ解析で、116人のNEN患者の結果は、原発部位が膵臓と膵以外で、PFS、OS、ORR、DCRは、それぞれ29カ月対11カ月、35カ月対38カ月、38％対9％、77％対71％であったと報告している[12]。これらの2つのレトロスペクティブな報告から、CAPTEMはPanNETに対して比較的良好な成績で、GINETに対してはその効果は限定的である。

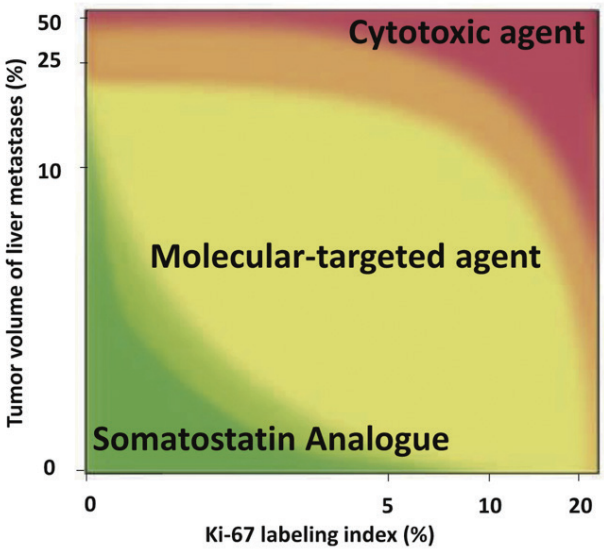


図５　治療選択MAP

現在、PanNETの一次治療に対しては、エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾトシンが選択出来るが、薬物選択は担当医判断によるところが多い。そこで、日本のNENのエキスパートによりプラクティカルレビューされ、コンセンサスとして治療選択MAPが報告された[13]。増殖能（Ki-67指数）と肝転移腫瘍量をプロットしソマトスタチンアナログ製剤や分子標的薬あるいは殺細胞性抗がん薬の薬剤選択に参考となる。GINETに関しては、現在検討中である。

4.2　PRRT

PRRTは、NETの細胞膜にあるソマトスタチン受容体に親和性のあるペプチド（ソマトスタチンアナログ）と放射性核種（ルテチウム-177）を結合させた薬剤で、NET細胞の中に取り込まれ、細胞中でβ線を放出し腫瘍細胞を破壊する内照射療法である。2021年保険承認されたPRRTに関しては、エビデンスとしては中腸を対象としたNETTER-1のみで、中腸以外の前向き試験のデータや我が国のデータはまだない。小林らは、渡航しPRRTを実施した日本人のNEN患者を対象にPRRTの安全性と有効性をレトロスペクティブに評価している[14]。2017年末までに35名の患者が評価され、主な病変は膵臓・直腸・小腸・胃等であった。結果は、ORRは42.9％、PFSは12.8カ月、OSは42.8カ月であった。

重篤な有害事象はリンパ球減少症（20.0％）および血小板減少症（5.7％）で骨髄異形成症候群が1例に認められた。また、PRRTのGEP-NET全体の成績としては、オランダのErasmus MCのレトロスペクティブな報告が参考になる[15)]。対象は^{177} Lu-DOTATATE ＞ 22.2 GBqで治療された 443 人のオランダ人NET患者のRWD（リアルワールドデータ）で全体のORRは39% 、Disease control rateは43% 、PFSは29 ヶ月（26-33, 95%CI）、OSは63 ヶ月（55-72, 95%CI）で、臓器別のOSは膵（71 ヶ月）＞中腸（60）＞肺（52）の順であった。晩期毒性は、4人（0.7％）の急性白血病、9人（1.5％）の骨髄異形成症候群があったが、治療に関連した長期の腎不全または肝不全はなかった。今後は、腫瘍の局在に応じて、NETで有効な治療法（エベロリムス、スニチニブ、ストレプトゾトシン）と比較して、治療アルゴリズムにおける適切なタイミングを確立するための前向きな研究が必要である。さらに、個別化された治療計画に向けて、PRRTの反応を予測する画像および分子データからバイオマーカーを特定することが急務である。

おわりに

肺癌や大腸癌ではbiomarker drivenのprecision medicineが進んでいるが、NENは、希少性・多様性ゆえにまだエビデンスが充実していない。しかし、レジストリ等のRWD等の実診療のデータを活用することで、小さなエビデンスを蓄積することが今後重要と考えられる。

REFERENCES

1） 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編： 膵・神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019（第2版），金原出版，2019

2） Ito T, Masui T, Komoto I, et al.: JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. J Gastroenterol 56:1033–1044. 2021

3） Das S, Dasari A: Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? Curr Oncol Rep 23:43.2021

4） Masui T, Ito T, Uemoto S, JNETS Project Study Group: Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms（GEP-NEN）in Japan: a population-based study. BMC Cancer 20:1104. 2020

5） Yao J, Garg A, Chen D, et. al.,: Genomic profiling of NETs: a comprehensive analysis of the RADIANT trials. Endocrine-Related Cancer 26: 391–403, 2019

6） Mafficini A, Scarpa A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. J Endocrinol 236（3）:161-167, 2018

7） Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al.: JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol 31（7）:861-872, 2020

8） Puliani G, Di Vito V, Feola T, et al.: NETest: A Systematic Review Focusing on the Prognostic and Predictive Role. Neuroendocrinology 112（6）:523-536, 2022

9） Hane Y, Tsuchikawa T, Tanaka K, et al.: Metachronous liver metastases after long-term follow-up of endoscopic resection for rectal neuroendocrine neoplasms: a report of three cases. Surg Case Rep 6:22. 2020

10） Kang HS, Kwon MJ, Kim T-H, et al: Lymphovascular invasion as a prognostic value in small rectal neuroendocrine tumor treated by local excision: A systematic review and meta-analysis. Pathol Res Pract 215:152642. 2019

11） Chatzellis E, Angelousi A, Daskalakis K, et al: Activity and safety of standard and prolonged capecitabine/temozolomide administration in patients with advanced neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 109:333–345. 2019

12）Thomas K, Voros BA, Meadows-Taylor M, et al: Outcomes of Capecitabine and Temozolomide（CAPTEM）in Advanced Neuroendocrine Neoplasms（NENs）. Cancers 12:206. 2020
13）Ikeda M, Morizane C, Hijioka S et al: Optimal strategy of systemic treatment for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors based upon opinion of Japanese experts. Pancreatology 20: 944-950. 2020
14）Kobayashi N, Wild D, Kaul F, et al.: Retrospective study of peptide receptor radionuclide therapy for Japanese patients with advanced neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci 28:727–739.2021
15）Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJ et al.: Long-term efficacy, survival, and safety of [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 23（16）:4617-4624. 2017

セルフトレーニング問題

問1．NETの生物学的特徴として、間違っているものはどれか？

a. NETには、インスリンやグルカゴンを分泌する腫瘍がある。
b. NETの原発部位にて生物学的特徴は多彩である。
c. NETの治療選択に、増殖能（Ki-67指数）や肝転移腫瘍量が参考になる。
d. 2019年WHO分類では、組織学的に高分化でKi-67指数が40%の腫瘍はNECである。

問2．PRRTの特徴として、間違っているものはどれか？

a. PRRTの有害事象として腎障害、晩期毒性として造血器腫瘍がある。
b. PRRTは、ペプチドと結合した核種がα線を放出して腫瘍破壊する内照射療法である。
c. PRRTの適応として、OctreoScan等にてソマトスタチン受容体陽性の確認が必要である。
d. PRRTのバイオマーカーは、まだない。

Ⅲ．下部消化管

炎症性腸疾患治療における分子標的薬

松 岡 克 善
東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

略歴
1996年　慶應義塾大学医学部卒業
1996年　慶應義塾大学病院内科研修医
2000年　慶應義塾大学大学院博士課程医学研究科（内科学専攻）に入学
2005年　米国Pittsburg大学およびNorth Carolina大学に留学
2009年　慶應義塾大学医学部消化器内科
2014年　東京医科歯科大学消化器内科
2018年　東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科教授

1．はじめに

炎症性腸疾患は、腸管に原因不明の慢性炎症が起こる病気の総称である。主に潰瘍性大腸炎とクローン病の2疾患を指す。炎症性腸疾患の治療は、長らく5-アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬であるチオプリン製剤、副腎皮質ステロイド、栄養療法しかない時代が続いていた。しかし、2002年に抗tumor necrosis factor（TNF）-α抗体であるinfliximabがクローン病に対して保険適用となった[1)]。Infliximabはクローン病に対して劇的な効果を示し、”粘膜治癒”と呼ばれる内視鏡的に炎症がない状態にまで病勢を抑えることが可能となり、クローン病の治療体系を一変させた。また、infliximabは、単一の分子を阻害することによって、免疫反応をほぼ完全に抑えることが可能であるということも証明した。それまでは、複数の分子が関与する複雑な免疫反応を、単一の分子を阻害するだけで抑制できるとは考えられていなかったのである。そのため、infliximab以降の炎症性腸疾患の治療薬は、分子標的薬を中心に開発されるようになった（図1）。現在では分子標的薬として6種類の抗体製剤（infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab）、5種類の低分子化合薬（tacroliumus, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, carotegrast methyl）が、炎症性腸疾患の治療に用いられている。

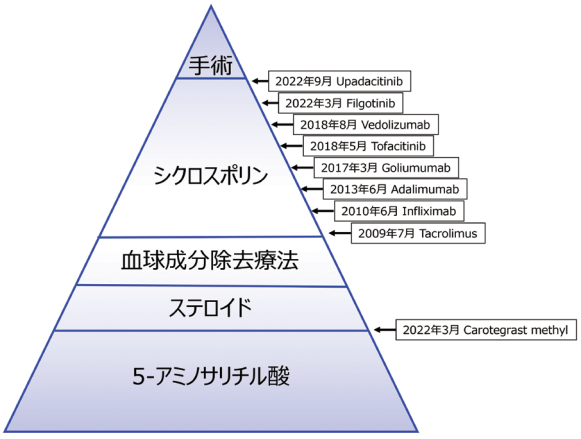


図1A　潰瘍性大腸炎に対する分子標的薬の進歩

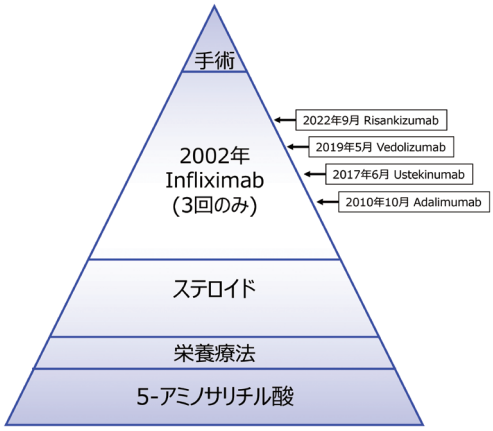


図1B クローン病に対する分子標的薬の進歩

2．腸管免疫機構（図2）

炎症性腸疾患に用いられる分子標的薬は、腸管での免疫反応に関与している分子を標的としているため、それらの薬剤の作用を理解するためには、腸管免疫機構の知識が不可欠である。そのため、腸

管免疫機構による病原体排除のプロセスを、まず概説する。

腸粘膜固有層に侵入した病原体は、樹状細胞に貪食される。病原体を貪食した樹状細胞は腸間膜リンパ節に移動する。腸間膜リンパ節で、樹状細胞はナイーブCD4^{+} helper T細胞（Th細胞）に病原体の抗原を提示するともに、interleukin（IL）-12やIL-23といったサイトカインを産生する。抗原提示とともにIL-12の刺激を受けたTh細胞はTh1細胞に、IL-23の刺激を受けたTh細胞はTh17細胞やTh1/17細胞に分化する。

その後、Th1細胞、Th17細胞、Th1/17細胞は腸間膜リンパ節から移出し、血流を介して炎症部位である腸粘膜固有層に移動する。炎症を起こしている腸粘膜固有層内の血管内皮細胞にはmucosal addressin cell adhesion molecule（MAdCAM）-1が発現している。一方で、腸間膜リンパ節で抗原提示を受けて分化したTh細胞の表面にはα4β7-integrinが発現する。α4β7-integrinはMAdCAM-1と結合し、Th細胞は炎症部位である腸粘膜固有層に遊走することができるようになる。

腸粘膜固有層でTh1細胞およびTh1/17細胞はinterferon（IFN）-γ、Th17細胞およびTh1/17細胞はIL-17を産生する。IFN-γはマクロファージやNK細胞の活性化、形質細胞からの抗体産生などを誘導する。活性化したマクロファージからはTNF-αが産生される。IL-17は末梢血中から好中球を腸粘膜固有層に誘導する。、腸粘膜固有層に侵入した病原体は、このようにして腸管免疫機構によって排除される。腸管免疫機構の暴走が、炎症性腸疾患の病態の中心を形成しているため、腸管免疫機構に関与している分子を阻害することが、炎症性腸疾患の治療となり得る。

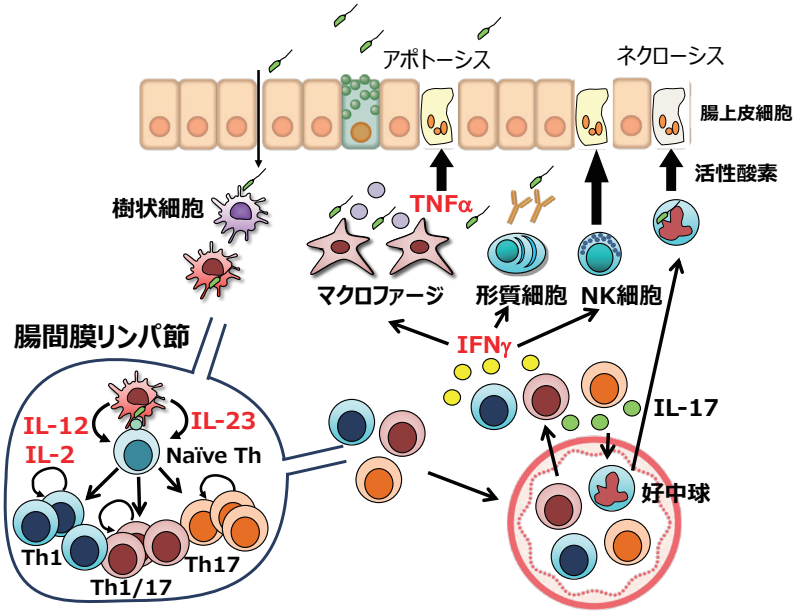


図2.　腸管免疫機構

3.　分子標的薬各論

(1)　抗TNF-α抗体

抗TNF-α抗体として、infliximab, adalimumab, golimumabが炎症性腸疾患の治療に用いられている。Infliximabはマウスの遺伝子配列が30%残っているヒト・マウスキメラ型抗体である[1)]。そのため、infliximabに対する抗体である抗薬物抗体の出現によって効果が減弱することがある。Adalimumab, golimumabはヒト型抗体である。Infliximab[2)], adalimumab[3,4)]はクローン病と潰瘍性大腸炎、golimumab [5,6)]は潰瘍性大腸炎に対してのみ保険適用がある。

(2)　Ustekinumab

IL-12とIL-23はいずれもヘテロ二量体であり、IL-12はp40蛋白とp35蛋白、IL-23はp40蛋白とp19蛋白で構成されている。すなわち、p40蛋白はIL-12、IL-23に共通のサブユニットである。Ustekinumab

はp40蛋白に対するモノクローナル抗体であり、IL-12およびIL-23の両方を阻害する。Ustekinumabは、潰瘍性大腸炎とクローン病のいずれに対しても使用することができる[7,8]。Ustekinumabは、1）抗TNF-α抗体製剤に不応の患者に対しても有効、2）ヒト型抗体であり抗原性が極めて低く、長期的な効果減弱が少ない、3）安全性プロファイルが良好、といった特徴がある。

(3) Risankizumab

RisankizumabはIL-23に特有のサブユニットであるp19蛋白に対するモノクローナル抗体であり、IL-23のみを阻害する。Risankizumabはクローン病に対してのみ保険適用がある[9, 10]。Risankizumabは、1）抗TNF-α抗体製剤に不応の患者に対しても有効、2）皮下注で維持投与中に効果減弱した場合には静注によるレスキューが可能、3）安全性プロファイルが良好、といった特徴がある。

(4) Vedolizumab

Vedolizumabは抗α4β7-integrin抗体である。α4β7-integrinは腸粘膜固有層に遊走する免疫細胞にのみ発現しているので、vedolizumabは全身の免疫を抑制することなく、消化管特異的に免疫を抑制することが可能である。Vedolizumabは潰瘍性大腸炎とクローン病のいずれに対しても使用することができる[11,12]。

(5) Janus kinase（JAK）阻害薬

Tofacitinib、filgotinib、upadacitinibの3種類のJAK阻害薬が潰瘍性大腸炎の治療に用いられている[13,14,15]。JAKは様々なサイトカイン刺激の細胞内シグナルを伝達する分子である。JAKはサイトカイン受容体に結合している。サイトカインが受容体に結合すると、JAKはサイトカイン受容体の細胞質内領域のチロシンをリン酸化する。そのリン酸化部位にSTATが結合する。受容体に結合したSTATもJAKによってリン酸化される。リン酸化されたSTATはホモもしくはヘテロの二量体を形成し、核内に移動して、転写因子として細胞の増殖、分化などに必要な分子の発現を誘導する。JAK-STAT系を利用している免疫に関連するサイトカインとしてはIL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IL-23、IFN-α、IFN-β、IFN-γなどがある。

JAK阻害薬は効果発現が早いのが特徴である。Updacitinibは投与開始後1日目[16]、Tofacitinibは3日目[17]には、症状改善を示した患者の割合はプラセボより有意に高率であった。副作用として、帯状疱疹の発現に注意が必要である。特に日本人は欧米人より帯状疱疹のリスクが2倍に達する。また、50歳以上の心血管事象のリスク因子をもつ関節リウマチ患者を対象とした試験において、主要有害心血管イベント、静脈血栓塞栓症、肺梗塞、悪性腫瘍のリスクが抗TNF-α抗体製剤と比較して高い可能性が示唆されている[18]。

4. Shared decision making（SDM）

分子標的薬は炎症性腸疾患の治療の中で、既存治療不応の中等症から重症の患者に対して、ほぼ同列に位置付けられている。薬剤間の有効性の比較に関しては、潰瘍性大腸炎においてはadalimumabとvedolizumab[19]、クローン病においてはadalimumabとustekinumabの直接比較試験が行われているが、その他には間接的な比較であるnet-work meta-analysisのデータしかない[20,21]。さらに、分子標的薬を投与する前に治療効果を予測するバイオマーカーもない。すなわち、複数ある分子標的薬のうち、どの薬剤を用いるかを医学的に決めることは困難な場合が多い。一方で、それぞれの分子標的薬は投与方法や安全性プロファイルが異なる。

以上のような状況を踏まえて、実際の診療現場ではshared decision making（SDM）で分子標的薬を選択することが多くなってきている。SDMは、ある患者に対する治療選択肢が複数あり、それぞれの薬剤の効果が不確実である際に有効な治療決定法である。SDMでは、医療者から患者に対して選択肢となる各々の薬剤のメリット、デメリットについて情報提供する一方で、患者からはライフスタイルなどに基づいた薬に対する好みを伝える。このように、患者と医療者の双方向性の情報交換を

通じて治療法を決定していくのがSDMである。

5. さいごに

炎症性腸疾患の治療はinfliximabが登場した2000年代以降、分子標的薬を中心に急速に進歩した。様々な分子標的薬が登場し、治療選択に迷うくらいである。それぞれの薬剤が腸管免疫機構の中でどのように作用するのかを理解した上で、それぞれの薬剤の有効性、安全性に関するエビデンスを踏まえ、SDMを通じて患者のライフスタイルなどを考慮して、それぞれの患者にとって最善の薬を選択していく必要がある。

文献

1) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-35.
2) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
3) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut 2007;56:1232-9.
4) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody（adalimumab）in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006;130:323-33; quiz 591.
5) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
6) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:96-109 e1.
7) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
8) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016;375:1946-1960.
9) Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet 2022;399:2031-2046.
10) D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet 2022;399:2015-2030.
11) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369:699-710.
12) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711-21.
13) Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;377:496-7.
14) Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis（SELECTION）: a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
15) Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for

moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399:2113-2128.
16）Loftus EV, Jr., Colombel JF, Takeuchi K, et al. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early as Day 1 of Induction Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2022.
17）Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:139-147.
18）Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2022;386:316-326.
19）Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.
20）Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut 2021.
21）Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut 2022.

セルフトレーニング問題

問題１　薬剤と標的分子の組み合わせのうち、誤っているものはどれか？

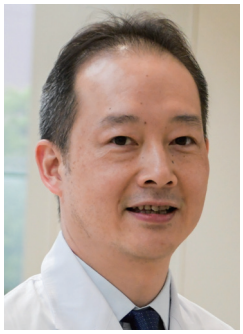
a. Infliximab – TNF-α
b. Vedolizumab – α4β7-integrin
c. Ustekinumab – Interleukin-12/23 p40
d. Tofacitinib – Interleukin-23 p19

問題2　分子とその作用の組み合わせのうち、正しいものはどれか？

a. α4β7-integrin – リンパ節からのリンパ球移出
b. Interleukin-12 – Th17細胞分化誘導
c. JAK - 細胞内シグナル伝達
d. Interleukin-23 – Th2細胞分化誘導

MEMO

感染性腸炎



土屋 輝一郎
筑波大学医学医療系消化器内科

略歴
平成７年　国立山梨医科大学医学部 卒業
平成７年　東京医科歯科大学　第一内科　研修医
平成11年　東京都臨床医学総合研究所　免疫部門　出向
平成15年　東京医科歯科大学大学院　博士（医学）取得
平成17年　東京医科歯科大学　消化器病態学　助教
平成19年　東京医科歯科大学　消化器内科　講師
平成27年　東京医科歯科大学　消化器内科　准教授
令和３年　筑波大学　医学医療系消化器内科　教授
筑波大学附属病院　難病医療センター　副部長
北海道大学　客員教授

はじめに

腸管感染症は患者数も多く、総合内科や消化器内科の日常診療においても最も遭遇する疾患群の一つである。腹部症状や腸炎症状を認める患者の診断・治療としては感染性腸炎と非感染性腸炎をいち早く見分けることが重要である。非感染性腸炎についてもまず感染性腸疾患を否定することが初期に必要であることからも、感染性腸炎の理解は腸炎全般の診断・治療に大きく影響する。感染性腸炎の原因は細菌、ウイルス、寄生虫、真菌など多岐にわたり、感染から発症までの時期も様々であり、治療法も異なることから個々の感染症についてそれぞれ症状・検査法・治療について正確に把握しておくことが迅速な診断・治療につながる。本講演では注意すべき感染性腸炎について概略する。

１、細菌性腸炎

・カンピロバクター（*Campylobacter jejuni, C. coli*）

食品媒介性感染症（食中毒）において、細菌性では最も多い原因菌である（図１）。鶏、牛、豚などの家禽、家畜の腸管に常在しており、その腸内容物や糞便に汚染された食品を生や加熱不十分で摂取することにより感染する。潜伏期間は1－７日間で、下痢・腹痛・発熱などの症状を呈する。特別な治療は必要なく、2-3日で軽快することが多く死亡例の報告はない。カンピロバクター感染の数週間後にギラン・バレー症候群が発症することもある。

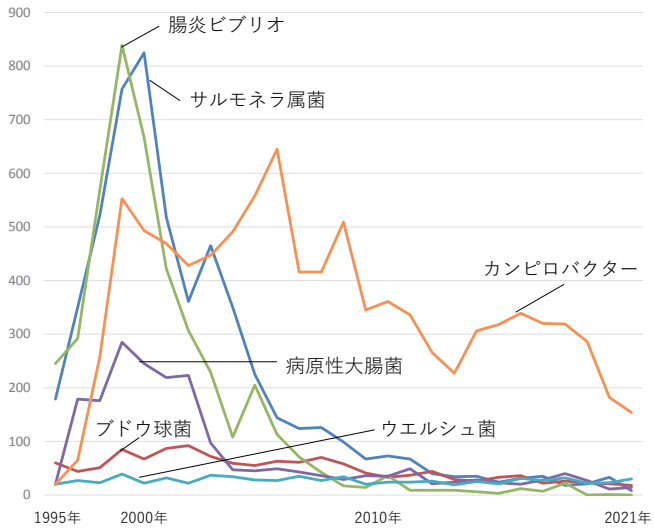


図１　年次別細菌性食中毒事件数
厚生労働省　食中毒統計資料より作図

・病原性大腸菌

大腸菌は通常では病原性はないが、病原性遺伝子を保有し疾患を発症する大腸菌を病原性大腸菌と称する。特に腸管出血性大腸菌（EHEC）はベロ毒素を産生し出血性大腸炎や溶血性尿毒症症候群などの重篤な症状を認める。感染経路は未だ不明な点が多いが、牛は無症状でEHEC を保菌していること

が多く、牛肉、牛乳だけでなく飼料して使用される糞便に汚染された野菜や食品などを介して感染すると言われている。感染後3－８日で発症し、激しい腹痛、下痢、血便を認める。近年では牛生レバーの販売が禁止されたこともあり、発生件数は減少している。

・その他の細菌性食中毒

食中毒統計では、1990年代に腸炎ビブリオ菌やサルモネラ菌の発生が多く報告されているが、全て2010年以降は少数の発生件数となっている。ブドウ球菌、ウエルシュ菌、エルシニア菌など少数報告があるが、年次別では変化なく一定数の発生があることから注意は必要である（図１）。

・感染性腸炎における抗菌薬治療について

感染性腸炎に対する治療については日本感染症学会と日本化学療法学会が共同編集により作成されたJAID/JSC感染症治療ガイド2019が有用である。また、厚生労働省健康局結核感染症課が抗微生物薬適正使用の手引き（第２版）2020をホームページに掲載しているので参考にしていただきたい。2016年には厚生労働省から薬剤耐性アクションプランが策定されており、抗菌薬の使用削減が提唱されている。急性下痢症に対しても軽症であれば対症療法を行い、中等症や重症の場合でも表１に示すような条件の際に抗菌薬の使用を検討する。また軽症であっても、3カ月未満の小児又は65歳以上の高齢者、ステロイド及び免疫抑制薬投与中の患者、炎症性腸疾患患者、血液透析患者、ヘモグロビン異常症（鎌状赤血球症など）、腹部大動脈瘤がある患者、心臓人工弁置換術後患者などの場合は抗菌剤投与を検討する。

表1　感染性腸炎において抗菌薬投与を考慮すべき場合

厚生労働省 健康局 結核感染症課 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版　より引用

急性下痢症において抗菌薬投与を考慮する場合

・血圧の低下、悪寒戦慄など菌血症が疑われる
・脱水やショック状態などで入院加療が必要
・菌血症のリスクが高い場合
　CD4陽性リンパ球数が低値のHIV感染症
　ステロイド･免疫抑制薬投与中など細胞性免疫不全者等
・合併症のリスクが高い
　50歳以上、人工血管･人工弁･人工関節等
・渡航者下痢症

サルモネラ腸炎において抗菌薬投与を考慮すべき症例

・3カ月未満の小児又は65歳以上の高齢者
・ステロイド及び免疫抑制薬投与中の患者
・炎症性腸疾患患者
・血液透析患者
・ヘモグロビン異常症（鎌状赤血球症など）
・腹部大動脈瘤がある患者
・心臓人工弁置換術後患者

・*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile*（CD）感染症（CDI）

毒素産生*C. difficile*が腸管内において下痢や腸炎を引き起こす感染症である。毒素を産生しない株は健常成人でも一定の割合で保菌している。高齢、制酸薬、抗菌薬、抗癌剤などで腸内細菌叢の撹乱下において、*C. difficile*が定着・増殖することにより発症する。地域性も認められ、欧米に認められる強毒株は日本を含めたアジアでは散見されるのみである。しかし、国内でも院内感染としてアウトブレイク事例が見られることからも積極的に疑い早期に診断する必要がある。診断や治療に関しては、*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* 感染症診療ガイドラインが2018年に公益社団法人日本化学療法学会と一般社団法人日本感染症学会が合同で運営する「CDI（Clostridium difficile infection）診療ガ

イドライン作成委員会」から発刊されているので参考にされたい。診断としてはグルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GDH）とCDトキシンの両方を測定できる迅速キットが有用である。治療としてはメトロニタゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン等が用いられる。近年、繰り返す再発事例対しては糞便移植療法の有効性が報告され、注目されている。

・結核菌

本邦においては結核感染症患者の減少と共に腸結核も緩徐に減少しており、2021年の届出数は186名で結核全体の1.6%であった。腸結核特有の症状はなく、無症状も多いため内視鏡検査にて発見されることが多い。回盲部が好発部位であり、輪状配列する不整形潰瘍と萎縮瘢痕帯が特徴である。結核菌の検出率はどの検査でも低いため、可能な全ての検査を行うことが望ましい。内視鏡生検での培養が最も検出率が高い。治療は、イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）の４剤併用が標準治療である。

２、ウイルス性腸炎

・ロタウイルス

ロタウイルスはRNAウイルスであり5歳までにほぼ全て感染する。感染経路はヒト－ヒト間の糞口感染が主であり、白色下痢、嘔吐、発熱が認められる。治療は対症療法のみである。重症化予防のため、ロタウイルスワクチン（経口弱毒生ワクチン）の定期接種が施行されている。初回は生後14週6日までに接種する必要がある。注意すべきは、母親が妊娠中に免疫抑制薬、抗TNF α抗体製剤、膠原病・リウマチの治療薬、生物学的製剤など、免疫を抑制する薬の投与を受けていた場合には、ロタウイルスワクチンの接種を控えた方が良い場合がある。炎症性腸疾患では母親が出産時に生物学的製剤（インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・ウステキヌマブ・ヘベドリズマブ）による治療を受けていた場合には生後６ヶ月までは生ワクチンの接種を原則禁止としているため、ロタウイルスワクチンは接種できない。

・ノロウイルス

RNAウイルスであり、食品媒介性感染症（食中毒）においてウイルス性のほとんどを占める。食事以外でも調理従事者を介した感染や学校・家庭などでの接触感染などヒト－ヒト感染も多い。最近は新型コロナウイルス蔓延の影響のためか外食や接触機会の減少により発生件数は減少している。12～48時間の潜伏期間を経て嘔吐、下痢、発熱などの症状を認める。治療は対症療法のみである。症状が消失した後も１週間程度は便中に排泄されるため二次感染に注意が必要である。消毒は次亜塩素酸ナトリウムを用いる。

・サイトメガロウイルス（CMV）

DNAウイルスであり、ほとんどが不顕性感染であり生涯にわたり潜伏感染する。CMV感染症は免疫能の低下によるウイルスの再活性化により発症する。消化管感染は血管内皮細胞への感染により巨細胞化することによる虚血性変化と考えられている。内視鏡では打ち抜き様類円形潰瘍が特徴的だが、輪状傾向、帯状、縦走、二段潰瘍など多彩な潰瘍が混在する。診断は病変部位からのCMVの証明が必要であるが検出率は低い。生検組織によるフクロウの目様の核内封入体を伴う巨細胞の存在や、血清によるCMV抗原血症検査が診断の補助となる。治療としては、ガンシクロビル等の抗ウイルス薬が用いられる。しばしば潰瘍性大腸炎の重症・難治例においてもCMV陽性を認める場合があるが、病勢を反映した再活性化のみかCMV感染症であるか見極める必要がある。

・SARS-CoV-2

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はSevere acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）の感染により発症する。コロナウイルスのスパイクタンパクがヒト細胞のAngiotensin-converting enzyme 2（ACE2）に結合することにより感染が成立する。消化管上皮細胞ではACE2が高発現しており、ウイルスが結合することにより下痢や嘔気、腹痛などの症状を認める。便中にウイルスの排泄が認められることから、糞便を介した感染や内視鏡検査による感染等に留意が必要であり、内視鏡施行医の適切な個人用防護具（PPE）着用が強く推奨されている。

３、その他の感染症

・赤痢アメーバ

その他の感染症として寄生虫や真菌などが挙げられる。寄生性の原虫である赤痢アメーバ（Entamoeba histolytica）が原因となって惹起された疾患をアメーバ赤痢と称する。原虫の感染は、赤痢アメーバシスト（嚢子）に汚染された飲食物などの経口摂取により、小腸で脱シストして栄養型となり、分裂を繰り返して大腸に到達する。大腸で潰瘍を形成し、粘血便や下痢、しぶり腹を呈する状態が赤痢アメーバ性大腸炎である。罹病期間は数年に及ぶこともあり、内視鏡所見も広範な粘膜の発赤、ビランを伴うことから、しばしば潰瘍性大腸炎と診断加療されている場合もある（図２）。内視鏡生検による病理学的診断は感度が高い。治療はメトロニダゾールを用いる。

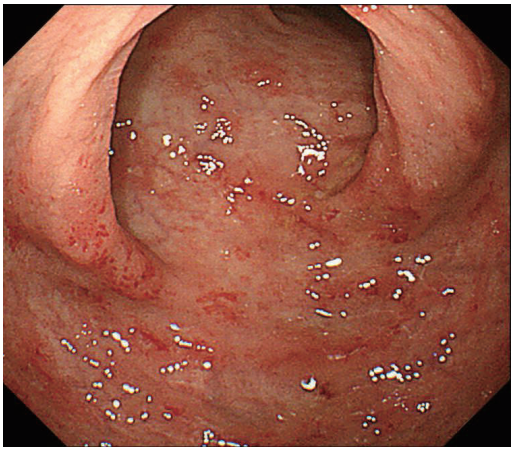


図２　赤痢アメーバ性大腸炎 の内視鏡像
広範な発赤粘膜を認める

おわりに

感染性腸炎の原因は非常に多岐にわたる。本テキストでは日常診療で遭遇する可能性の高い疾患を中心に解説しているが、原因が同定できない場合では網羅的に検索することも念頭に置くことが重要である。本講演が先生方の診療の一助になれば幸いである。

セルフトレーニング問題

問題１　細菌性感染性腸炎について正しいものを一つ選べ

a.　近年の食中毒の原因菌はカンピロバクター属菌が最も多い
b.　腸炎ビブリオ菌が原因の食中毒件数は増加している
c.　病原性大腸菌はA毒素を産生する
d.　原因菌が同定された時点で抗菌薬を使用する

問題2　ウイルス性腸炎について正しいものを一つ選べ

a.　ロタウイルスは成人に感染する
b.　ノロウイルスはアルコールで消毒する
c.　サイトメガロウイルス腸炎はウイルスの再活性化により発症する
d.　新型コロナウイルスは消化管に感染しない

Ⅳ. 肝

NAFLDの診断と治療
-改訂NASH/NAFLD診療ガイドラインを踏まえて-

徳 重 克 年
東京女子医科大学消化器内科

略歴
1984年　筑波大学　医学専門学群　卒業
1984年　東京女子医科大学　消化器内科　入局
1993－1995年　米国マサチューセッツ総合病院　留学
1996年　東京女子医科大学　消化器内科　助手（帰局）
2003年　消化器内科　講師
2010年　消化器内科　准教授
2015年　消化器内科　教授・講座主任
　主に肝疾患の診療と臨床研究に従事。NASH/NASHガイドライン作成委員会委員長。

[はじめに]

肥満・インスリン抵抗性に関連する非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）は、成人の20－30％に認め、最多の肝疾患として大きな問題になっている。2020年に改訂されたNAFLD/NASH（非アルコール性脂肪肝炎）の診療ガイドライン2020 [1]を参考にNAFLDの診断・治療を中心に概略する。

[疫学]

NAFLDの有病率は、欧米諸国では20－40％、アジア諸国では12－30％、我が国では9－30％と報告されている。一方進行性の病態をとるNASH(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)の有病率は、世界的に3－5％とされる。性差・年齢分布は、男性は中年層、女性は高齢層に多いとされる。また、本邦の肝細胞癌(HCC)におけるNASHの頻度は、2－5％とされる。しかし、最近のデータでは、新規HCCの原因の約半数以上が非ウイルス性であることなどより、実態はNAFLD由来のHCCはもっと多い事が予測される。また本邦における2030度予測値では、NAFLD患者数は大きく変化ないが、生命予後に関連する高度線維化NAFLDはて約60万人から約100万人に増加すると予想されており、今後さらに大きな問題となることが想定される。

[NAFLD定義・概念]

NAFLDの定義・概念の問題点としては、１）診断が除外診断によりため、複数の病因・病態を含んでいること、２）NASHとNAFL（非アルコール性脂肪肝）と別疾患として扱っていること、NAFLは本当に進行しないのか？　３）肝生検してまでNASHの診断のために風船様変性が重要か？これらの疑問点がしばしば議論されてきた。表１に今回のNAFLDの定義・概念を示した。今回は“主にメタボリックシンドロームに関連する諸因子とともに、組織診断あるいは画像診断にて脂肪肝を認めた病態”とメタボに関連した脂肪肝と定義した。さらにNAFLに関しては、NAFLとNASHは相互移行があり、NAFLの一部は進行速度は遅いが線維化が進行することが実証されており、そのことを明記した。またAnguloらは、肝細胞の風船様変性より、肝臓線維化のStageが唯一生命予後に関わる因子と報告している。ほぼ同様の報告は、欧州、本邦からも多数報告されている。この点を重視し、“生命予後に最も関連するのは病理所見は、肝線維化であり、線維化の程度に応じて経過観察方法・治療法を考慮すべきである”と明記した。またmetabolic associated fatty liver disease（MAFLD）と言う

概念が提唱され、新たな概念として注目されている。MAFLDは、

①飲酒の有無にかかわらず肝脂肪沈着を認め、

②１）肥満（アジアではBMI 23以上）、２）糖尿病、３）血圧などメタボリック因子の要素２つ以上認めること、

脂肪肝を認め②のうち一つ以上認める場合をMAFLDとする定義した。MAFLDは除外診断でなく、中等度の飲酒群にも適応でき、より病態に直結した疾患概念である。従来のNAFLDと診断されたうち大部分はMAFLDの基準も満たすが、今後どちらの診断基準・名称が適切か？議論が待たれる。

表１　NAFLDの概念・定義

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）は、主にメタボリックシンドロームに関連する諸因子とともに、組織診断あるいは画像診断にて脂肪肝を認めた病態である。アルコール性肝障害、ウイルス性肝疾患、薬物性肝障害など他の肝疾患は除外する。
NAFLDは、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver：NAFL、以前の単純性脂肪肝）と進行性で肝硬変や肝癌の発症母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）に分類される。

１．肝臓の脂肪沈着は、組織学的に５％以上を有意とする。
２．NASHは、病理診断による脂肪変性、炎症、肝細胞障害（風船様変性）が特徴である。
３．NAFLとNASHは、相互移行がある。NAFLの一部は、進行速度は遅いが線維化が進行することもある。
４．飲酒の上限はエタノール換算男性30g/日、女性20g/日が基準である。
５．薬物に起因する脂肪性肝疾患は、基本的に薬物性肝障害として取り扱う。
６．いわゆる小滴性脂肪変性を呈するライ症候群、急性妊娠性脂肪肝などは、NAFLDからは除外する。
７．NASH肝硬変のなかに、進行とともに脂肪変性や風船様変性などのNASHの特徴が消失し、burned-out　NASHを呈するものもある。

＊生命予後に最も関連するのは病理所見は、肝線維化であり、線維化の程度に応じて経過観察方法・治療法を考慮すべきである。

「日本消化器病学会、日本肝臓学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2020、改訂第2版、p. xvii、2020、南江堂」より許諾を得て転載。

[線維化群の拾い上げ、HCCスクリーニング]

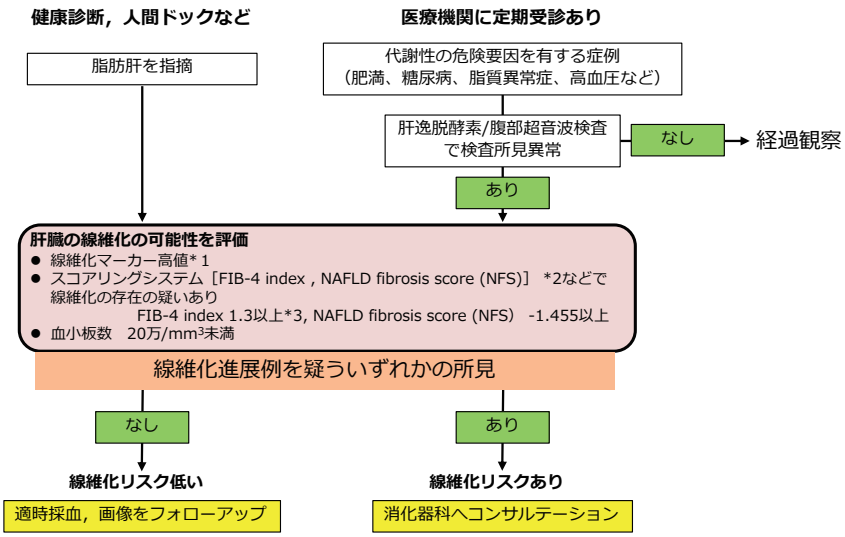
生命予後に関連する肝線維化NAFLDの効率的な拾い上げ方法に関して、フローチャートを図１（1次スクリーニング）に示す。まず人間ドックで脂肪肝を指摘された場合、および代謝性疾患で通院中の患者で脂肪肝を認めた場合、線維化マーカー、FIB4　indexのスコアリングシステム、血小板数などで線維化の可能性を検索することを提案した。その結果肝臓の線維化が疑われた場合、消化器科へのコンサルテーションを明記した。

次に二次スクリーニング（図２）であるがまずはFIB4 index1.3以上またはNAFLD fibrosis score-1.455以上あれば、肝生検またはエラストグラフィー（Fibrosacn, MRエラストグラフィー）を考慮する。特にFIB4 index　2.67以上の場合は、線維化が高確率で疑われ、どちらかの方法で線維化のStageを推定すべきとした。さらにこの結果肝硬変（またはほぼ同等の肝硬度を認め場合）は、半年おきの腹部超音波検査、腫瘍マーカーによりHCCのスクリーニングを行うことを推奨した。さらに男性の場合F2以上、女性の場合F3以上の場合、HCC発癌する可能性あり、半年―1年おきの腹部超音波検査も考慮することを提案した。しかし、マンパワーおよび医療経済的な面からまだベストなスクリーニング法は今後の課題である。

[予後・遺伝的バックグランド・発癌]

NAFLDの自然経過では一般人口と比較するとNAFLDで有意に生存率が低く、死因としては心血管系イベントと肝関連死の増加が目立った。NASHを含むNAFLD組織学的経時変化では、3-14年の線維化の進行は30-40％で、線維化の進行に寄与する因子は肥満・糖尿病・年齢（高齢）と報告された。

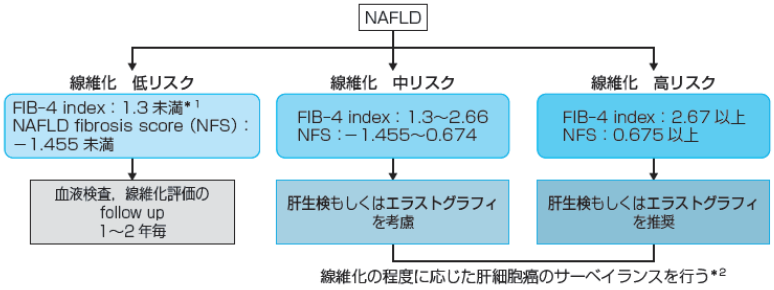
HCC発癌に関しては、グローバルのデータではNAFLDでは0.44 per 1,000 person-years（10年で約0.4%）、NASHでは5.29 per 1,000 person-years（10年で約5%）と報告されている。またNASH肝硬変になると11－13% /5年とかなり高率となる。また発癌のリスク因子としては、１）糖尿病、２）肝線維化、３）男性、４）高齢などが報告されている。またNAFLD/NASHは生活習慣病だが、PNPLA3の遺伝子多型が発症・予後に関わることが明らかになっている。



*1：ヒアルロン酸，Ⅳ型コラーゲン7s，M2BPGi，オートタキシンなど（保険適応考慮）
*2：FIB-4 index：（年齢 × AST）/ ［血小板 (×10⁹/l) × √ALT］
https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html
NFS：-1.675 + 0.037 × 年齢 + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IFG/diabetes (あり= 1, なし = 0) + 0.99 × AST/ALT − 0.013 × 血小板 (×10⁹/l) − 0.66 × アルブミン (g/dl)
https://nafldscore.com/
*3：アルコール性肝障害，高齢者の場合は線維化がなくてもFIB-4 indexは高値となりやすいので注意

「日本消化器病学会、日本肝臓学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2020、改訂第2版、p. xx、2020、南江堂」より許諾を得て転載。

図１　かかりつけ医からNAFLD線維化進展例の可能性がある群の拾い上げ　（1次スクリーニング）



＊1　●FIB-4 index：(年齢 ×AST) / [血小板（×10⁹/L）×√ALT]
https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html
●NFS：－1.675+0.037× 年齢+0.094×BMI（kg/m²)+1.13×IFG/diabetes（あり =1，なし=0)+0.99×AST/ALT－0.013× 血小板（×10⁹/L)－0.66× アルブミン（g/dL）
https://nafldscore.com/
＊2　●肝生検で線維化ステージ F0-1，もしくはエラストグラフィで F0-1 相当であった場合は生活習慣の改善を指導し，エラストグラフィは 1 年後に再評価を考慮する．
●肝硬変の場合には「肝癌診療ガイドライン 2017 年版」に準じ，6 ヵ月毎の超音波検査，6 ヵ月毎の腫瘍マーカーの測定を行い，肝細胞癌のサーベイランスを推奨する．
●男性で線維化ステージ F2 以上（もしくはエラストグラフィで F2 相当以上）
女性で線維化ステージ F3 以上（もしくはエラストグラフィで F3 相当以上）
は肝細胞癌のリスクであり，6～12 ヵ月毎の超音波を考慮する．

「日本消化器病学会、日本肝臓学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2020、改訂第2版、p. xxi、2020、南江堂」より許諾を得て転載。

図２　消化器病・肝臓専門医（２次スクリーニングおよび精密検査）

[治療]

NAFLDは生命予後が低下するため、NAFLD全体を治療対象とすることが大切である。治療の基本は減量と食事･運動療法，生活習慣の是正である。しかし、なかなか生活習慣が改善できない例や、NASH･線維化例は肝硬変に進展しHCC発生の可能性もあり，積極的な薬物療法を考慮すべきである。治療の一覧表を表２に示す。

表２．NAFLD/NASHの治療

１）食事・運動療法；低カロリーによる減量、有酸素運動、レジスタン運動も有効	
	７％以上の体重減量以上が目標
２）薬物療法	基礎疾患がない；ビタミンE＜エビデンスレベルＡ＞（NASHとしての保険適応はない）
	糖尿病合併；ピオグリタゾン＜エビデンスレベルＡ＞
	GLP1アナログ＜エビデンスレベルＣ＞
	SGLT2阻害剤＜エビデンスレベルＣ＞
	高脂血症合併；スタチン製剤＜エビデンスレベルＣ＞
	高血圧合併；アンジオテンシン変換酵素阻害薬＜エビデンスレベルＣ＞
	その他治験中の薬剤多数
３）BMI32以上（＋生活習慣病）	
	胃スリーブ手術

1）　生活習習慣の改善（食事療法、運動療法）：肝機能および肝組織像を改善するために食事・運動療法を実施することが推奨される。7%以上の減量でNASH特異的な変化が改善することが示唆されており、7%以上の減量が推奨される。食事療法はエネルギー摂取量を適正化し，栄養素摂取比率では脂質と糖質を制限する。標準体重あたり，エネルギー摂取量25 ～ 35kcal/kg/ 日，蛋白質摂取量1.0 ～ 1.5g/kg/ 日，脂質はエネルギー摂取量の20％以下に制限し，果糖類は避け、アルコールは禁止。運動療法も、肝機能，肝脂肪化やインスリン抵抗性の改善に有効である。以前は、30 ～ 60分、週3 ～ 4回の有酸素運動が推奨された。最近では有酸素運動とレジスタンス運動を比較したメタアナリシスにより、レジスタンス運動はエネルギー消費量が有酸素運動より低いにもかかわらず、同様にNAFLD患者の肝脂肪化を改善することが報告され、レジスタンス運動も有効であることが証明された。

2）　薬物療法：薬物療法に関しては、現在ゴールドスタンダードはない。いくつかの薬剤の治験が進行中である。現状では、生活習慣病のない場合はビタミンE（抗酸化療法）を、糖尿病，脂質異常症，高血圧などのメタボリックシンドロームと関連する合併症が存在する場合には，その合併症に対する薬物療法を行う。

①抗酸化療法：ビタミンE：生活習慣病のないNAFLDでは、ビタミンEが推奨される（ただしNASHとして保険適応はない）。ビタミンEは、RCT(ランダム化比較試験)で肝組織学的な改善が報告されているほか、高度線維化NAFLDのコホート研究で生命予後の改善効果も報告されている。

②糖尿病治療薬：チアゾリジン誘導体（ピオグリタゾン）はインスリン抵抗性改善作用があり，RCTでは肝線維化を含む組織像の有意な改善が示された。一方，副作用としては心不全，体重増加の報告もあり，また薬剤を中止すると効果は速やかに消褪し，長期投与が必要になると考えられ，長期治療効果の検証が必要である。ビグアナイド系はインスリン抵抗性を改善し発癌抑制効果があるが、NAFLD/NASHの肝機能および組織像の改善は認められない。その他糖尿病薬では、SGLT2(sodium-dependent glucose transporter 2)阻害薬やGLP1(glucagon like peptide-1)アナログ製剤の有効性が報告されている。これら薬剤では心血管系イベントや腎保護作用もあり、全死亡率を低下させることも期待される。

③脂質異常症治療薬：HMG-CoA還元酵素阻害薬は、高コレステロール血症を有するNAFLD/NASH患者において，心血管系イベントを抑制させ、肝機能を改善させる。しかし、肝組織改善効果についてはエビデンスが不十分である。

④降圧薬：アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)は、高血圧を合併したNASH患者において肝機能および肝組織の改善を示した。

3）　外科的治療：BMI≧32で糖尿病などの生活習慣病を合併する場合に考慮する。高度肥満を合併したNAFLD/NASH患者において肝脂肪化および炎症の改善に有効である。本邦では胃縫縮

術（スリーブ手術）が保険適応となっている。保険適応外ではあるが，バイパス手術，胃内留置バルーン療法，腹腔鏡下胃バンディングなどもある。肝予備能が低下している肝硬変患者に対しては禁忌である。

文献

1） 日本消化器病学会、日本肝臓学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2020、改訂第２版、2020、南江堂

セルフトレーニング問題

問題１．NAFLDの予後に最も関連する病理学的所見は何か？

a. 脂肪沈着
b. 炎症所見
c. 線維化
d. 風船様変性

問題２．NASHにおける体重減少効果に関して、NASHに特徴的な肝組織学的特徴の改善が認められるのは何%以上の体重減少か？

a. 2%
b. 5%
c. 7%
d. 20%

MEMO

銅・鉄代謝異常

原田　　大
産業医科大学第３内科学

学歴
1987年３月　久留米大学医学部卒業
1991年３月　久留米大学大学院医学研究科修了
学位
1991年３月　医学博士の学位授与(久留米大学　甲第628号)
職歴
1991年４月　久留米大学助手　医学部内科学(二)講座
2003年６月　久留米大学講師　医学部内科学(二)講座
2005年４月-2007年３月　スタンフォード大学消化器科　客員講師
2008年７月　産業医科大学教授　医学部第３内科学
　　産業医科大学病院　消化管内科・肝胆膵内科診療科長
所属学会における活動
日本内科学会認定総合内科専門医・評議員
日本消化器病学会専門医・財団評議員
日本肝臓学会専門医・評議員
日本臨床分子形態学会・理事
日本消化器内視鏡学会専門医

銅代謝異常

はじめに

銅代謝異常で頻度が高いものは銅欠乏症であるが、本稿では銅過剰症について概説する。

銅は様々な生体の様々な反応に重要な必須元素である。しかし、銅が過剰に存在すると活性酸素が生じて細胞障害が起こる。銅過剰症の代表的な疾患はウイルソン病である。ウイルソン病は常染色体劣性遺伝により遺伝する胆汁中への銅排泄障害による銅過剰症である。肝細胞より毛細胆管への銅の排泄が障害されるとまず肝細胞に銅が蓄積し、その後中枢神経を含む全身臓器に銅が蓄積することで様々な臓器障害が生じる[1-4)]。

病態

本疾患の原因遺伝子は*ATP7B*と命名された。ウイルソン病では*ATP 7B*の変異による銅輸送体のATP7Bの機能損失により、肝細胞から胆汁中への銅の排泄が障害される[1-6)]。

腸管より吸収された銅は、門脈を介して肝細胞に取り込まれる。銅は肝臓から全身に動員されるか胆汁中へ排泄される。銅を胆汁中へ運ぶ役割をATP7Bが果たしており、この機能障害で銅はまず肝細胞へ、その後に他の臓器の細胞へ銅が蓄積して様々な臓器障害がおこる。ATP7Bは肝細胞の後期エンドゾームに存在する[5,6)]。

症状と診断

ウイルソン病の発症年齢および症状は多彩である。肝型や神経型やその両方が起こり得る。偶然の肝機能異常、倦怠感、黄疸、歩行障害、構音障害、振戦、流涎、性格変化、鬱症状、腎障害、内分泌障害、心不全など様々な症状をとりうる。また角膜への銅の沈着によるKayser-Fleischer角膜輪が出現することがある[1-4)]。溶血を伴う急性肝不全で発症することもある。多彩な症状は患者に500以上の異なる*ATP7B*の変異が存在するためと考えられるが、同じ遺伝子変異を有するはずの兄弟で

も異なる病状を示すことがあるため環境因子や生活習慣が病態に関与すると考えられる。多くは成人前に診断されるが、高齢で診断されることもある。頻度は高くないが肝癌の合併もあり、画像検査を含めた経過観察を行うことが重要である。

診断は血清セルロプラスミン値、尿中銅排泄量、肝生検による肝銅含量、Kayser-Fleischer 角膜輪の観察や遺伝子解析などより総合的に行う（表 1）[1-4]。セルロプラスミンが正常な銅過剰症の中には特発性銅中毒症の症例が含まれている可能性がある[7,8]。

ウイルソン病では肝生検で慢性肝炎、脂肪肝炎や肝硬変など多彩な組織像を呈しうる。銅染色では細胞質にびまん性に銅が蓄積する初期の場合は陰性となる。そのため銅染色で陰性でも本疾患は否定出来ない。肝の銅含量の測定が重要である[1-4]。

ATP7B の遺伝子解析も重要である[1-4]。*ATP7B* に変異があっても発症しない場合もある。大切な事は肝障害を有する患者を見た時に通常の慢性肝疾患のみでなく本症を思い浮かべる事である。

表1. ウイルソン病の診断基準

症状ならびに検査項目		点数
Kayser-Fleischer ring		2
神経症状もしくは頭部MRI 所見		1
神経症状が重篤な場合		2
Coombs陰性溶血性貧血		1
尿中銅排泄量	40-80 mg/日	1
	80 mg/日より多い	2
肝銅含量		
	50-250 mg/g乾肝重量	1
	250 mg/g乾肝重量より多い	2
	50 mg/g乾肝重量未満	-1
Rodanine染色		
	陽性*	1
血清セルロプラスミン（mg/dL）		
	10-20	1
	<10	2
*ATP7B*の遺伝子検索		
両方の染色体に有意な変異		4
片方の染色体に有意な変異		1

* 肝銅含量測定が不能の場合

合計点数

4 以上: ウイルソン病である確率が高い。

2-3: ウイルソン病の可能性があり、さらなる検索が必要である。

0-1: ウイルソン病の可能性は低い。

治療

本疾患は数少ない薬物で治療可能な先天性代謝異常症である。早期に診断された場合の予後は良好である。診断の遅れた進行した肝障害や精神神経症状などを生じた症例の予後は不良である[1-4]。

低銅食とするが、生涯を通じての薬物療法が必要である。治療の中断（怠薬）は致命的であり、患者には治療の継続の重要性の充分な説明が必要である。

銅キレート剤としての第一選択は D- ペニシラミンである。空腹時に内服し、ビタミン B6 を併用する。少量より開始して徐々に増量する。妊娠中も必ず継続する。出産児の奇形の率は高くない。副作用で重篤なものには無顆粒球症や様々な自己免疫性疾患類似の症状がある。

副作用で D- ペニシラミンが使用出来ない場合はトリエンチンを使用する。

キレート剤投与量の調節は血清セルロプラスミン濃度や尿中銅排泄量等を参考に行う。過度の除銅

は貧血などの銅欠乏症状を来たす。

酢酸亜鉛も使われる[1-4]。亜鉛はメタロチオネインの発現により腸管からの銅の吸収を抑制する。ただし銅のキレート作用はないため体内に銅が過剰に蓄積している患者の第一選択とはならない。安定期の維持療法において使用される。亜鉛は様々なストレスに対する肝細胞の保護作用も有している[9,10]。

急性肝不全や治療抵抗例は肝移植の適応となることがある。ヘテロ接合体の肉親からの生体部分肝移植も可能である。進行した神経症状は移植でも改善しない。

ウイルソン病は稀ではない遺伝性代謝異常症である。肝障害の患者の診療において本症を思い浮かべることが大切である。

鉄代謝異常

はじめに

鉄代謝異常で最も頻度の高いものは鉄欠乏症であるが、本稿では鉄過剰症について概説する。遺伝子異常、輸血や生活習慣により鉄が過剰に組織に蓄積して臓器障害を来した状態をヘモクロマトーシスと称する[11,12]。近年、いくつかの遺伝子の変異により、鉄代謝に重要であるヘプシジンの機能低下による腸管からの鉄吸収の上昇による過剰症のみをヘモクロマトーシスと呼ぶ狭義の定義も存在する[13,14]。ヘモクロマトーシスの原因遺伝子はいくつか存在するが、遺伝子変異に加えて生活習慣などの環境因子も発症には重要である。過剰な鉄は活性酸素を生じることにより臓器障害を来す。肝障害、糖尿病等の内分泌障害と皮膚の色素沈着がよく知られた症状である。

病態

肝細胞が産生するヘプシジンと腸管上皮細胞の鉄輸送膜蛋白であるフェロポーチンの異常による腸管からの鉄吸収亢進が重要な原因である。腸管上皮において divalent metal transporter 1（DMT1）により apical 側より取り込まれた鉄は、基底側膜のフェロポーチンにより体内へ入る。ヘプシジンが腸管上皮細胞の基底側膜に存在するフェロポーチンと結合すると、フェロポーチンがユビキチン化されてエンドサイトーシスされライソゾームで分解される。そのためヘプシジンが減るとフェロポーチンの膜での発現が増加し、鉄の腸管からの吸収が亢進する。古典的な遺伝性ヘモクロマトーシスの分類を表2に示す。遺伝性ヘモクロマトーシス type 1、2、3では、HFE、hemojuvelin、ヘプシジン、トランスフェリンレセプター2の機能喪失の遺伝子変異（*HFE, HJV, HAMP, TfR2*）でヘプシジンの発現が抑制され、鉄の腸管上皮からの吸収が亢進する[15,16]。これらの遺伝形式は劣性遺伝である（表2）。Type 4はフェロポーチンの遺伝子である *SLC30A1* の変異による。機能喪失により起こる type 4A と機能獲得による type 4B が存在する。Type 4A はフェロポーチン病と type 4B はフェロポーチン関連ヘモクロマトーシスと呼ばれる。これらは優性遺伝の遺伝形式をとる。狭義のヘモクロマトーシスの定義では type 4A であるフェロポーチン病はヘモ

表2. 古典的遺伝性ヘモクロマトーシスの分類

Type 1：常染色体劣性　遺伝子：*HFE*	
蛋白：HFE	
症状：肝硬変、糖尿病、皮膚色素沈着	
Type 2：常染色体劣性	
A：遺伝子：*HJV*	蛋白：ヘモジュベリン
B：遺伝子：*HAMP*	蛋白：ヘプシジン
症状：肝硬変、糖尿病、皮膚色素沈着	
Type 3：常染色体劣性　遺伝子：*TfR2*	
蛋白：トランスフェリン受容体2	
症状：肝硬変、糖尿病、皮膚色素沈着	
Type 4：常染色体優性　遺伝子：*SLC40A1*	
蛋白：フェロポーチン	
A：機能喪失：フェロポーチン病	
症状：肝障害、貧血	
B：機能獲得：フェロポーチン関連ヘモクロマトーシス	
症状：肝硬変、糖尿病、皮膚色素沈着	

クロマトーシスと区別される[13,14,17]。

遊離の鉄はフェントン反応により活性酸素を生ずることにより様々な臓器に障害を引き起こす。鉄の過剰は遺伝子変異のためだけではない。北ヨーロッパでは *HFE* の変異遺伝子保有者の頻度は高い。その約 2 割程度が本症を発症する[16]。そのため環境因子が発症には重要である。

症状と診断

Type 1 から type 3 のヘモクロマトーシスでは腸管上皮細胞の基底側膜でのフェロポーチンの発現が亢進することから、古典的な肝障害、糖尿病と皮膚色素沈着等の症状をきたす。様々な内分泌機能低下や心不全も起こしうる。肝細胞癌の合併も多い。Type 4B ではフェロポーチンとヘプシジンの結合が弱くなり、ヘプシジンが存在してもフェロポーチンが分解されなくなり症状を呈する。これらを狭義のヘモクロマトーシスと考える[3,4,9]。フェロポーチン病（type 4A）ではフェロポーチンの機能低下であるが、腸管上皮細胞での機能低下は少なく、マクロファージでの機能低下が著明でありマクロファージに鉄が蓄積する。そのため血液中への鉄の放出が減少して貧血になりやすい。他のヘモクロマトーシスより肝障害は軽いことが多い。またフェリチンが著しく高くなる。

診断には血清フェリチンの上昇が重要である。欧米では *HFE* の変異の検索が必須であるが、本邦では変異の頻度は低い。しかし、それ以外の遺伝性ヘモクロマトーシスは本邦にも時に存在する[18,19]。CT や MRI にて肝臓への鉄の沈着を推測出来る。最も正確な診断法は肝生検である。鉄染色とともに鉄含量の測定も重要である。ただ、近年必ずしも肝生検を行わずに血清フェリチン、MRI と遺伝子解析等にて診断することもある[13,14]。

治療

瀉血が治療の基本である。初期には週 1 回程度、フェリチンが 10 から 50 ng/mL 程度となるようにする。肝機能や心機能等の改善が望まれる。関節症状、内分泌症状や進行した肝硬変は不可逆的なことがある。食事は鉄制限食とする。貧血や心不全を伴う症例ではキレート剤を使用する。キレート剤には注射の deferoxamine（筋注）と内服の deferasirox（内服）が使用可能である。本邦では deferasirox は原則として輸血後の鉄過剰症のみが保険適応である。

重症例には肝移植が行われることがある[20]。

文献

1） Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 47:2089-2111, 2008

2） European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 56:671-685, 2012

3） Harada M. Pathogenesis and management of Wilson disease. Hepatol Res 44:395-402, 2014

4） 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植学会、日本肝臓学会、他.Wilson病診療ガイドライン 2015. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 29:63-119, 2015

5） Harada M, Sakisaka S, Terada K, et al. Role of ATP7B in biliary copper excretion in a human hepatoma cell line and normal rat hepatocytes. Gastroenterology 118:921-928, 2000

6） Harada M, Sakisaka S, Terada K, et al. A mutation of the Wilson disease protein, ATP7B, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. Gastroenterology 120:967-974, 2001

7） Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. Am J Clin Nutr 63:842S-845S, 1996

8） Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, et al. Idiopathic copper toxicosis: is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease? Med Mol Morphol 53:50-55, 2020

9） Oe S, Miyagawa K, Honma Y, et al. Copper induces hepatocyte injury due to the endoplasmic reticulum stress in cultured cells and patients with Wilson disease. Exp Cell Res 347:192-200,

2016
10) Kusanaga M, Oe S, Ogino N, et al. Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. Int J Mol Sci 20:2192, 2019
11) European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 53: 3-22, 2010
12) Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al: Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease. Hepatology 54: 328-343, 2011
13) Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC et al: Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers: 2018. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
14) Brissot P, Loreal O: Hemochromatoses. J Hepatol 75: 723-724, 2021
15) Pietrangelo A: Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. Gastroenterology 149: 1240-1251, 2015
16) Powell LW, Seckington RC, Deugnie RY: Hemochromatosis. Lancet 388: 706-716, 2016
17) Pietrangelo A: Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Haematologica 102: 1972-1984, 2017
18) Hattori A, Miyajima H, Tomosugi N et al: Clinicopathological study of Japanese patients with genetic iron overload syndromes. Pathol Int 62: 612-618, 2012
19) Honma Y, Karasuyama T, Kumamoto K et al: Type 4B hereditary hemochromatosis due to heterozygous plD157A mutation in SLC40A1 complicated with hypopituitarism. Med Mol Morphol 54: 60-67, 2021
20) Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho B et al: Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. Hepatology 59: 839-847, 2014

セルフトレーニング問題

問題１．ウイルソン病に関して正しいものはどれか。

a. 尿中への銅排泄が阻害されている。
b. 銅の過剰により血清セルロプラスミンが高値となる。
c. 肝生検の病理学的診断で確定診断する。
d. 肝症状、神経症状や内分泌症状など症状は多彩である。

問題２．ヘモクロマトーシスに関して正しいものはどれか。

a. クッパー細胞が産生するヘプシジンが病因に重要である。
b. キレート剤による治療が第一選択である。
c. 診断には肝生検が必須である。
d. 生活環境が発症には重要である。

MEMO

V．胆膵

原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の診断と治療

内藤　格
名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学

略歴
1997年３月　名古屋市立大学医学部　卒業
1997年４月　名古屋市立大学医学部　第一内科
1998年４月　共立湖西総合病院　内科
2001年７月　岐阜県立多治見病院　消化器科
2007年７月　名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学
2010年４月　名古屋市立大学大学院医学研究科　地域医療学　助教
2011年４月　名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学　助教
2013年４月　名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学　病院講師
2015年９月　名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学　講師
2019年４月　名古屋市立大学大学院医学研究科　内視鏡医療センター講師・副部長
2022年10月　名古屋市立大学大学院医学研究科　消化器・代謝内科学講師・副部長　現在に至る

1．はじめに

原発性硬化性胆管炎（PSC）とIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）は、ともに硬化性胆管炎における代表的な疾患である。PSCは原因不明の肝内外胆管の狭窄により、進行性の慢性胆汁うっ滞を来たし、胆汁性肝硬変から肝不全に至る予後不良な疾患である。一方、IgG4-SCは血中IgG4高値、病変局所の線維化とIgG4陽性形質細胞浸潤などを特徴とする予後良好な疾患とされる。IgG4-SCは多彩な胆管像を示し、PSCの胆管像と類似することもあるが、両者は治療法、予後も異なるため、適切な鑑別診断が重要である。本講演ではPSCとIgG4-SCの疾患概念、診断基準、鑑別診断法、治療法について概説する。

2．疾患概念

1）　原発性硬化性胆管炎（PSC）

PSCは肝内・肝外胆管の線維性狭窄により、病期の進行に伴い、慢性肝内胆汁うっ滞から肝不全に至る硬化性胆管炎である。病理組織学的には､胆管上皮側に強い炎症を認める。病因は不明であるが、大腸粘膜における防御機構の破綻による門脈内への持続的細菌流入や免疫異常、遺伝的異常などが推定されている[1,2)]。

本邦における有病率は欧米より低く、年齢分布は若年者･高齢者の二峰性を示すことが特徴である。臨床症状としては黄疸、掻痒感、胆管炎、腹痛などの胆汁うっ滞に起因する症状を来たすが、診断時において約半数は無症状とされる。血液学的検査では、アルカリフォスファターゼ値（ALP）を中心とした胆道系酵素の上昇が特徴的であり、炎症性腸疾患（IBD）を高頻度に合併する。

治療においては、ウルソデオキシコール酸（UDCA）、フィブラートが使用される。胆汁うっ滞性の肝硬変から肝不全に移行し、胆管癌を発生することもあるため予後は不良であり、現時点では肝移植のみが唯一の治療法とされている。

2）　IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）

IgG4-SCは、血中IgG4高値、胆管壁の線維化と著名なIgG4陽性形質細胞浸潤などを特徴とする硬化

性胆管炎である。病理組織学的には全層性の胆管壁肥厚を特徴とし、びまん性のリンパ球、形質細胞浸潤と線維化を認め、多数のIgG4陽性形質細胞浸潤がみられる。また閉塞性静脈炎やstoriform fibrosisも特徴的な所見とされる。病因は不明であるが、各種抗体の出現やステロイドに対する良好な反応性から自己免疫の関与が推測されている[3,4]。

高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。1型自己免疫性膵炎（AIP）を高率に合併するが、単独で発症するisolated IgG4-SCの診断は難しいとされている。治療においては、ステロイド治療が著効し、長期予後は良好であるとされている。

3. 診断基準

1） 原発性硬化性胆管炎（PSC）

2016年にPSC診断基準2016が本邦において提唱された[1]。PSC診断基準2016では、胆管と関連する胆管像、ALPの上昇が大項目に、胆管と関連のないIBDの合併、肝生検組織像としての線維性の胆管炎/onion skin lesionが小項目に分類されて、これらの組み合わせで診断を行う。また、2017年にはPSC診療ガイドライン2017が作成され、PSC診断におけるフローチャートが記載されている[2]。

2） IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）

2012年に本邦より世界に先駆けて、IgG4-SC臨床診断基準2012が提唱され、2020年にIgG4-SC臨床診断基準 2020に改定された[3]。IgG4-SC臨床診断基準2020における診断項目は、1）肝内、肝外胆管の狭窄像、2）胆管壁の肥厚像、3）血清学的所見、4）病理学的所見、5）他のIgG4-RDの合併、6）ステロイド治療の効果の6項目から構成される。診断方法としては、AIP合併の有無で分類した後、胆管像分類別に、各診断項目の組み合わせにより診断を行う。また、2019年にIgG4-SC診療ガイドライン[4]が作成され、IgG4-SC診断におけるアルゴリズムが記載されている。

4. PSCとIgG4-SCの鑑別診断法

1） 血中IgG4値

IgG4-SCでは血中IgG4高値を高頻度に認め、本邦においては135mg/dlがカットオフ値とされている。本邦においては、IgG4高値をIgG4-SCの84-90%、PSCの12-13%に認めると報告されている。血中IgG4値は両者の鑑別に有用であるが、PSCでもIgG4高値を認める症例があり、注意が必要である。

2） 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）における胆管像

IgG4-SCの胆管像は多彩であり、胆管の狭窄部位から鑑別すべき疾患を念頭におき、4つのタイプに分類される（図1）[3,4]。Type2の胆管像は下部胆管のみならず､肝内胆管に狭窄が多発するタイプで、PSCとの鑑別が重要である。MRCPは非侵襲的に胆管の全体像を描出でき、胆管の拡張や狭窄の程度、分布の把握が可能であるが、現時点ではERCPなどによる直接胆管造影の分解能には及ばないことから、胆管狭窄の詳細な評価のためにはERCPが有用であるとされている。PSCに特徴的な胆管像としては数珠状所見、剪定状所見、憩室様所見があり、IgG4-SCに特徴的な胆管像としては、下部胆管の狭窄と肝門部から肝内胆管にかけて比較的長い狭窄とその末梢側胆管の単純拡張が挙げられる（図2）。

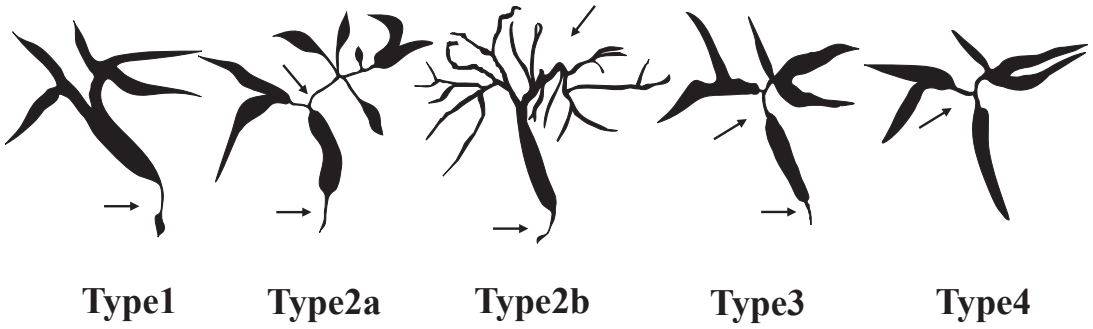


図1　IgG4関連硬化性胆管炎の胆管像分類

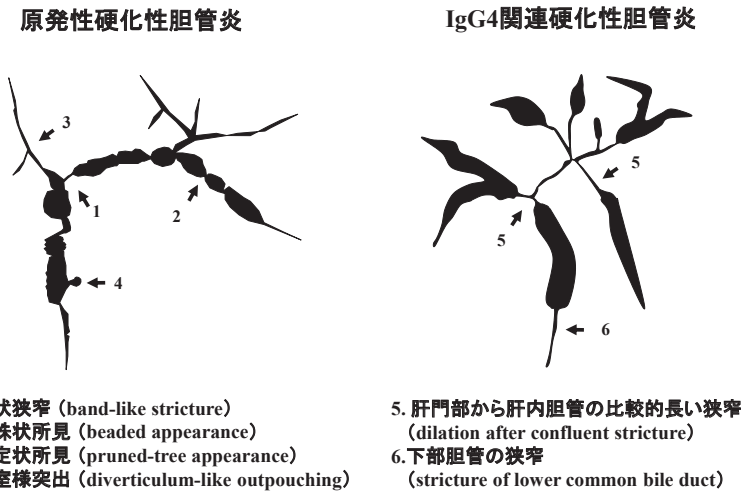


図2　IgG4関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の胆管像の比較

3）　胆管管腔内超音波内視鏡（IDUS）

PSCのIDUS所見としては、非対称性の壁肥厚、不整な内側縁、外側縁の途絶、不均一な内部エコー、3層構造の消失が特徴的とされている。一方、IgG4-SCでは、全周性、対称性の壁肥厚を呈することが多く、さらに内側縁、外側縁は平滑で、内部は均一なエコーを呈するとされている。また、IgG4-SCでは、胆管像における胆管狭窄部のみならず非狭窄部位にも、狭窄部と同様のIDUSによる胆管壁肥厚を認めることが特徴的である。

4）　胆管外病変

PSCではIBDを合併することが多く、2015年の全国調査におけるIBDの合併率は40%と報告されている。一方、IgG4-SCにおいて、IBDの合併はほとんどみられない。PSCに合併するIBDの特徴としては、直腸の所見に乏しく、炎症は右側に強く、炎症が回盲弁を超えて波及するbackwash ileitisを合併しやすいなどの点が挙げられる。IBDの合併、特に右側有意のIBDの存在はPSCを示唆する所見である。

IgG4-SCでは他のIgG4関連疾患（IgG4-RD）を胆管外病変として認めることがある。IgG4-SC臨床診断基準2020では、胆管外のIgG4-RDとしてAIP、IgG4関連涙腺・唾液腺炎、IgG4関連後腹膜線維症、IgG4関連腎臓病が取り上げられているが、AIPを最も高頻度に合併する。2019年の全国調査では、AIPを83.7%、IgG4関連涙腺炎を7.8%、IgG4関連唾液腺炎を16.5%、IgG4関連後腹膜線維症を10.6%、IgG4関連腎臓病4.9%に認め、AIPが最も高頻度なIgG4-RDであった。AIPの存在はIgG4-SCの診断において非常に重要な所見である。

6）　肝生検

PSCに特徴的な肝生検所見は、胆管上皮周囲の同心円状の線維化と胆管内腔の狭窄からなり、onion-skin fibrosisと呼ばれ、肝生検はPSC診断基準2016の診断項目に含まれている。一方で、IgG4-SCに対する肝生検の報告では、強拡大1視野10個以上のIgG4陽性形質細胞が21%から60%に観察される一方、PSCにおいてはIgG4陽性細胞を認めることはなく、IgG4染色を用いた肝生検はPSCとIgG4-SCの鑑別に有用であると報告されている。

5．治療法

1）　原発性硬化性胆管炎（PSC）

内科的治療においては、UDCAやフィブラートが使用されているが、高いエビデンスレベルで推奨できる薬剤は存在しない。UDCAは肝胆道系酵素を改善させるが、長期的な予後の改善については、結論が一致していない。近年、本邦における全国調査の結果からUDCAは無肝移植生存期間を有意に改善したとの報告がなされている。また限局的な胆管狭窄に対してはバルーン拡張術が施行され、予後が改善されると報告もある。持続する胆汁うっ滞により、肝硬変から肝不全に移行し、胆管癌を発

生することもあるため予後は不良であり、現時点では有効な治療薬はなく、肝移植のみが唯一の治療法とされている。

2） IgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）

ステロイド治療が標準治療とされ、著効する。2019年の全国調査では、ステロイドの奏効率は99.5%であり、ステロイド治療後の再燃率は19.7%と報告されている。再燃防止の観点からは3年以上のステロイド維持療法が勧められている。IgG4-SCの診断が確定的で、胆管狭窄への病理学的アプローチが不要な症例や、胆管炎を発症していない閉塞性黄疸例では、必ずしもステロイド治療前に胆道ドレナージを施行する必要はないとされる。ステロイド治療が著効することから、長期予後はおおむね良好な疾患とされている。

6．おわりに

PSCとIgG4-SCの診断と治療につき概説した。両者は、ともに硬化性胆管炎であるが、治療法や予後が異なるため、適切な鑑別が重要である。多くの症例で両疾患の鑑別は可能となりつつあるが、完全な鑑別診断法はいまだ存在しない。両疾患の症例の蓄積や基礎的研究の発展により、病態解明がさらに進展し、両疾患の確実な鑑別診断法、治療法が確立されることが望まれる。

参考文献

1） Nakazawa T Notohara K, Tazuma S, et al：The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 52 :838-844, 2017

2） Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al: Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. J Gastroenterol 53:1006–1034, 2018

3） Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al: Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020:（Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012）. J Hepatobiliary Pancreat Sci 28: 235-42, 2021

4） Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al: Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 26;9-42,2019

セルフトレーニング問題

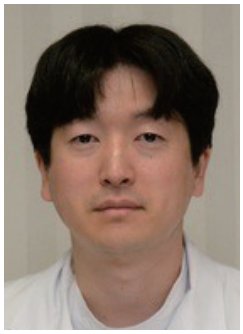
問1．原発性硬化性胆管炎について正しいものを選べ

a. 高IgG4血症を認めることが多い。
b. 膵炎を合併することが多い。
c. ステロイド治療が有効である。
d. 胆管癌の合併を認めることがある。

問2．IgG4関連硬化性胆管炎について正しいものを選べ

a. 若年者に好発する。
b. 炎症性腸疾患を合併することが多い。
c. ステロイド治療が有効である。
d. 肝硬変に移行することが多い。

慢性膵炎



藤森　尚
九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科

略歴
2003年３月　九州大学医学部医学科卒業
2003年６月　九州大学医学部附属病院研修医
2005年５月　九州がんセンター　消化器内科
2007年４月　社会保険仲原病院　内科
2012年３月　九州大学大学院医学系学府　医学専攻　博士課程卒業
2012年４月　九州医療センター　消化器内科
2017年４月　九州大学病院　肝臓・膵臓・胆道内科助教　現在に至る
役職
慢性膵炎診療ガイドライン2021作成委員（日本消化器病学会）
膵・消化管神経内分泌腫瘍ガイドライン第2版作成委員（日本神経内分泌腫瘍研究会）

1．はじめに

慢性膵炎の診断基準が約10年ぶりに改訂され、「慢性膵炎臨床診断基準2019」として提唱された[1)]。その中で、慢性膵炎は、遺伝的や環境要因、その他の危険因子を有し、実質への傷害やストレスに対して持続的な病的反応を生じる個人に起きる、膵臓の病的線維化炎症症候群と定義された。更に、2021年にはガイドラインの改訂第3版として「慢性膵炎診療ガイドライン2021」[2)]が発刊されるなど、この数年で慢性膵炎診療を取り巻く環境が変化した。本講演では、慢性膵炎の臨床像・治療・予後等について、改訂されたガイドラインも踏まえて概説する。

2．慢性膵炎の臨床像

慢性膵炎に関する最新の疫学調査[3)]では、2016年の1年間の患者数が 56,520人（10万人あたり44.5人）とされ、胆道・膵臓疾患におけるcommon diseaseである。成因はアルコールが最も多く、アルコール性と非アルコール性（特発性、遺伝性、家族性など）に分類される。慢性膵炎の臨床経過は潜在期・代償期・移行期・非代償期に分けられる[2)]。一般的に腹痛・背部痛などの症状は潜在期～代償期（早期）までに多いとされ、非代償期（後期）になると膵内外分泌機能の荒廃により、症状はむしろ軽減する。一方、無痛性で、膵石が多発するような非代償期の進行例として慢性膵炎を初めて指摘される場合もある。このように、慢性膵炎の疾患分布は非常に不均一であり、患者毎に病状が大きく異なる。したがって、臨床診断基準2019[1)]を用いて慢性膵炎を正確に診断し、成因や病期を推定することが、治療方針を検討する上での前提となる（表1）。

表1．慢性膵炎の分類

成因	
	アルコール性
	非アルコール性（特発性、遺伝性、家族性など）
病期	
	潜在期
	代償期（腹痛が主症状）
	移行期
	非代償期（膵内外分泌機能障害が主症状）
診断基準	
	早期慢性膵炎
	慢性膵炎準確診
	慢性膵炎確診

従来の臨床診断基準で診断されたものの多くは進行した慢性膵炎であり、より早期の診断と治療介入が望まれてきた。こうした背景か

ら本邦の慢性膵炎臨床診断基準2009において、世界に先駆けて早期慢性膵炎の疾患概念が提唱された。一方、国際的には慢性膵炎を新たに捉え直し、機械論的に定義しようとする動きがあり、その中で早期慢性膵炎の概念を取り入れたmechanistic definitionと呼ばれる新しい慢性膵炎の定義が提唱された[4)]。慢性膵炎患者は at risk, acute pancreatitis-recurrent acute pancreatitis（AP-RAP）, early chronic pancreatitis（CP）, established CP, end stage CP のいずれかの状態にあるとされ、これらが月～年単位で進行していくという概念モデルである（図1）。本邦の診断基準2019でも、このmechanistic definitionの概念が取り入れられている。これまで非可逆性と考えられていた慢性膵炎であるが、本邦だけでなく世界的にも「非可逆性に至る前の状態が慢性膵炎に存在する」ことを提唱されている点は重要である。それぞれの慢性膵炎患者がどの状態にあるかを推定し、治療方針を決定する、言い換えれば、時間軸を考慮することが慢性膵炎診療において重要である。

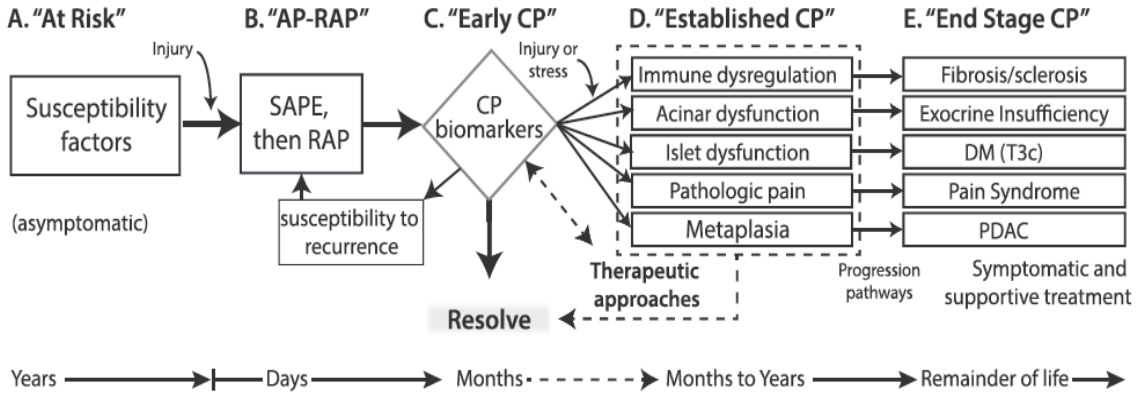


図1.　慢性膵炎の概念モデル（mechanistic definition）（文献4より引用）

AP-RAP, acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis；CP, chronic pancreatitis；SAPE sentinel acute pancreatitis event; DM（T3c）, type 3c diabetes mellitus（pancreatogenic diabetes mellitus）; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

ガイドラインでは慢性膵炎診療のフローチャートが示されているが[2)]、非特異的な消化器症状が前面に出ることもあり、特に早期慢性膵炎の診断は必ずしも容易ではない。臨床所見5項目（反復する上腹部痛または背部痛、血中または尿中膵酵素値の異常、膵外分泌機能障害、純エタノール換算で1日60g以上の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常、急性膵炎の既往）の内3項目以上を有し、早期慢性膵炎の画像所見（EUS所見またはMRCP/ERCP像）を認めるものを、早期慢性膵炎と診断する（表2）。Masamuneらの前向き観察研究によると、2年間の経過観察で早期慢性膵炎83例中4例（4.8%）が慢性膵炎確診例へと進行した[5)]。アルコール性、喫煙歴、急性膵炎の既往、が確診例への進行に関連しており、更なる長期経過の検証が望まれる。また、実臨床においては、非特異的な心窩部痛・背部痛を呈する症例は非常に多く、確定診断が難しいことをよく経験する。例えば、早期慢性膵炎症例と機能性消化管疾患との患者群はオーバーラップしていることが想定されており、両者の鑑別は必ずしも容易でない。Hashimoto らはPPI（proton pump inhibitor）抵抗性の難治性心窩部痛患者に対して、アミラーゼ、リパーゼに加えて、トリプシン、エラスターゼ1、ホスホリパーゼA2の計5種類の膵酵素を測定することで、早期慢性膵炎を効率的に拾い上げる戦略を報告している[6)]。

一方、慢性膵炎が進行すると、画像所見として膵石や膵萎縮、主膵管拡張などを認めることが多く、診断自体は比較的容易となる。進行した慢性膵炎症例（非代償期）では、後述する膵内外分泌機能低下に対する補充療法が中心となる。

3.　慢性膵炎に対する内科的治療（生活指導・薬物療法）

1）生活指導

飲酒及び喫煙は慢性膵炎の代表的な増悪因子であり[7)]、慢性膵炎患者には断酒・禁煙の生活指導を

最初に行う。また、膵消化酵素薬を補充の上で、十分量のエネルギーを摂取することが基本となり、非代償期では画一的な脂肪制限は推奨されない[2)]。一方、疼痛が強い症例や急性増悪時には脂肪制限が必要となる。

表2. 早期慢性膵炎の診断基準（慢性膵炎臨床診断基準2019より引用・改変）

診断項目
① 反復する上腹部痛または背部痛
② 血中または尿中膵酵素値の異常
③ 膵外分泌機能障害
④ 1日60g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴または膵炎関連遺伝子異常
⑤ 急性膵炎の既往

画像所見
a，bのいずれかが認められる
a. 以下に示すEUS所見4項目のうち，1)または2)を含む2項目以上が認められる
1）点状または索状高エコー（Hyperechoic foci; non-shadowing/Stranding）
2）分葉エコー（Lobularity）
3）主膵管境界高エコー（Hyperechoic MPD margin）
4）分枝膵管拡張（Dilated side branches）
b. MRCPまたはERCP像で，3本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる.

早期慢性膵炎：①から⑤のいずれか3項目以上が認められる症例で，早期慢性膵炎の画像所見が確認されるもの
慢性膵炎疑診例：①から⑤のいずれか3項目以上が認められるものの、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されずほかの疾患が否定される症例
早期慢性膵炎疑診例：①～⑤のいずれか2項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、ほかの疾患が否定されるもの

2）薬物療法

(a) 鎮痛薬：迷走神経を介した膵外分泌刺激抑制作用を有する抗コリン薬に加えて、非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）を、鎮痛薬として使用する。NSAIDsの効果が不十分な場合、弱オピオイドとしてトラマドールの使用を考慮してもよい[7)]。各種鎮痛薬を用いても疼痛管理に難渋する場合、オピオイドの使用を検討することになるが、専門医（ペインクリニック）に相談することも考慮する。

(b) 蛋白分解酵素阻害薬：強力なトリプシン活性阻害作用を有しており、腹痛・背部痛を有する代償期の慢性膵炎患者に主に用いられる。経口薬として使用可能なメシル酸カモスタットが本邦で広く用いられている。

(c) 膵消化酵素薬：慢性膵炎による膵外分泌機能不全（Pancreatic exocrine insufficiency: PEI）に対する補充療法として、高力価消化酵素薬であるパンクレリパーゼが広く使用されている。Whitcombらは、慢性膵炎あるいは膵切除術後症例を対象にパンクレリパーゼの有用性を検証するRCTの結果を報告した[8)]。パンクレリパーゼ群はプラセボ群と比較して、脂肪・窒素の吸収、排便回数、便中脂肪・窒素排泄量、腹部の張り、便の性状がいずれも有意に改善していた。慢性膵炎診療ガイドライン2021でも、脂肪便と体重減少を伴うPEIに対して高力価消化酵素薬による補充療法が高いエビデンスレベルで推奨されている[2)]。

(d) 胃酸分泌抑制薬：PEIを伴う慢性膵炎症例では重炭酸塩分泌能低下により、十二指腸内pHが低下しており、膵リパーゼはpH<4.0で失活する。PEIに対する膵消化酵素薬の効果が不十分な場合には、胃酸分泌抑制薬の併用を検討する[2)]。

(e) 膵内分泌機能低下（膵性糖尿病）に対する治療

慢性膵炎が進行すると、膵内分泌機能低下による膵性糖尿病をしばしば合併する。元々の糖尿病（主に2型糖尿病）が慢性膵炎発症に伴い増悪する場合も広義の膵性糖尿病として捉えること

ができる。膵性糖尿病ではインスリン分泌低下に加えて、血糖上昇作用を有するグルカゴン分泌も低下していることが大きな特徴であり、血糖コントロールが不安定になりやすい。膵内外分泌機能を適切に評価し、十分なエネルギー摂取と膵消化酵素薬の補充後に血糖コントロールを行うことが重要である。

膵性糖尿病の治療に関しては、他の病型の糖尿病と同様に、インスリン依存状態であればインスリン療法が基本となる。血糖値の上下が激しいコントロール不安定な膵性糖尿病では、低血糖に十分な配慮が必要である。一方、膵性糖尿病の病態は幅広いため、インスリン非依存状態の膵性糖尿病であれば、2型糖尿病と同様に経口血糖降下薬を使用することが可能である。ただし、膵性糖尿病に対する経口薬のエビデンスは限られており、ガイドラインでも弱い推奨にとどまっている。

4. 慢性膵炎に対する内視鏡治療

1）膵石症に対する内視鏡治療

膵石が主膵管または副膵管内に存在し、疼痛が持続する場合や急性増悪を繰り返す場合、膵石除去の検討が必要であり、内視鏡治療（+ESWL）が第一選択となる。一般的には代償期～移行期の症例で、膵内外分泌機能が保持されている場合が良い適応である。逆に無症状の症例や、慢性膵炎が既に進行して明らかな膵萎縮や糖尿病が出現している症例（膵内外分泌機能の荒廃）は積極的な治療対象とならない。実際の治療では、膵管造影で結石径や部位を確認し、それに応じて膵管口切開やバルーン拡張による乳頭処置を付加する。続けて、バスケットやバルーンカテーテルにて結石除去を行う。

2）膵管狭窄・胆管狭窄に対する内視鏡治療

慢性膵炎ではしばしば膵管狭窄・胆管狭窄を合併し、いずれに対しても内視鏡的ドレナージ術が第一選択となる。膵管狭窄に対してはplastic stent（PS）を用いた内視鏡的膵管ドレナージ術を施行する。PSの径・長さ・形状は様々であり、患者毎に検討する。慢性膵炎に合併した胆道狭窄に対して、ガイドライン2021では、PS複数挿入もしくは FCSEMS（full covered self-expandable metallic stent）を挿入することが提案されている[2)]。海外のガイドラインとほぼ同様の推奨となったが、PS複数挿入やFCSEMS挿入がどの施設でもすぐに行えるわけではない。解説文中には「緊急時、短期に限ればプラスチックステント単数挿入することも許容される」という文言もあり、患者や施設の状況に応じて検討する。膵管、胆管いずれにおいても、PSを用いた場合はステントの定期交換が必要となる（図2）。内視鏡治療は低侵襲治療として短期的に有用であるが、長期の症状改善効果としては外科手術の方が優れている。内視鏡治療の限界も十分理解した上で、時期を逸せず外科手術などの代替治療を検討する姿勢も重要である。

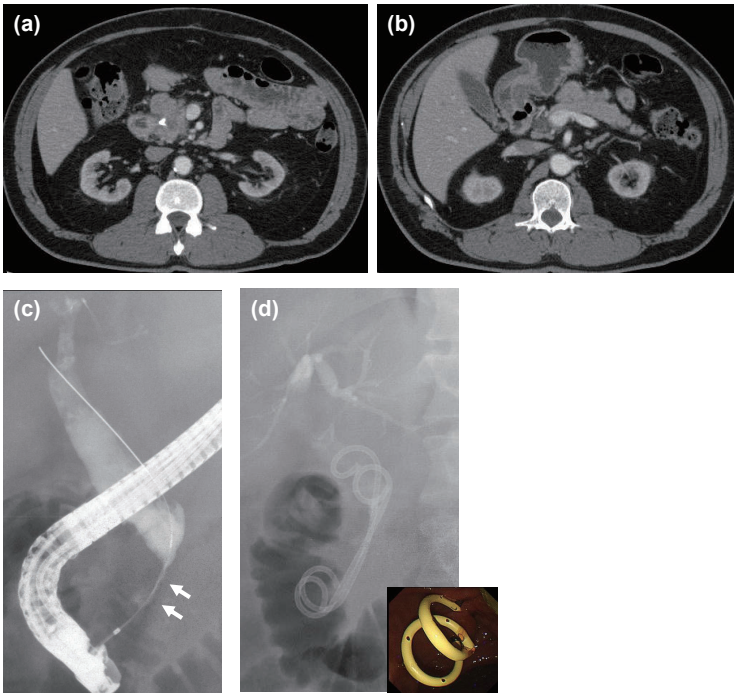


図2.　慢性膵炎に伴う胆管狭窄症例
(a, b) 慢性膵炎に対してFrey手術後。膵頭部腫大と周囲脂肪織混濁を認め、慢性膵炎急性増悪と診断した。胆管拡張を伴っていた。（c, d）ERCPにて遠位胆管狭窄（白矢印）を認め、プラスチックステントを2本留置の上、定期交換している。

5. 予後　～慢性膵炎と膵癌～

慢性膵炎の合併症である膵外分

泌機能不全や膵性糖尿病に対する治療、患者管理は向上しており、慢性膵炎そのものが直接の死因になることは少ない。一方で慢性膵炎が膵癌の高リスクであることは広く知られている。患者の高齢化という要素も加わることから、膵癌を始めとする悪性腫瘍の合併は大きな課題となる。1994年に登録された慢性膵炎患者1073例の4年間の追跡調査結果が本邦から報告されている[9)]。4年後の死亡率が11.8%（127/1073）、飲酒継続が死亡率に大きな影響を与えるとされ、アルコール性慢性膵炎の死亡率が非アルコール性慢性膵炎より高率であった（15% vs 9%）。死亡例の約半数は悪性腫瘍が原因であり、中でも膵癌が最も多い結果であった。海外からの大規模なコホート研究として、Bangらはデンマークの慢性膵炎患者11,972例を後ろ向きに解析しており、コントロール群と比べた場合の慢性膵炎の膵癌発症リスク比は6.9（95%信頼区間; 5.6-8.6）と報告した[10)]。

また、慢性膵炎診断から2年以内の症例を除外した本邦506例の後ろ向き研究では、中央値5.6年の経過観察期間で19例（3.8%）に膵癌を認めた[11)]。ここでも飲酒継続が予後不良のリスクとなっており、飲酒継続群の膵癌発症リスクは禁酒群に比べて有意に高い結果であった（ハザード比5.07, p=0.03）。更に、慢性膵炎に対する手術群では非手術群に比べて膵癌発症率が有意に低い点（ハザード比0.11, p=0.03）も重要である。これらは、慢性膵炎において持続する炎症を軽減・除去（断酒や適切な膵管ドレナージ）することの重要性を示唆している。適切なスクリーニング法が定まっているわけではないが、特に罹病期間の長い慢性膵炎患者に対しては膵癌合併の可能性を念頭に置いた診療や経過観察が重要である。

6. おわりに

慢性膵炎の臨床像、治療や予後について概説した。患者毎に個々の病期や膵内外分泌機能を適切に評価すると共に、長期経過を視野に入れた慢性膵炎診療が重要である。

参考文献

1） 正宗 淳, 入澤 篤志, 菊田 和宏, ら. 慢性膵炎臨床診断基準2019. 膵臓. 2019; 34: 279-81.

2） 日本消化器病学会. 慢性膵炎診療ガイドライン2021（改訂第3版）. 2021.

3） Masamune A, Kikuta K, Kume K, *et al*. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan: introduction and validation of the new Japanese diagnostic criteria 2019. *J Gastroenterol*. 2020; 55: 1062-71.

4） Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, *et al*. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016; 16: 218-24.

5） Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, *et al*. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 2019; 54: 928-35.

6） Hashimoto S, Futagami S, Yamawaki H, *et al*. Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early chronic pancreatitis using endosonography. *J Clin Biochem Nutr*. 2017; 61: 140-5.

7） Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019; 322: 2422-34.

8） Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, *et al*. Pancrelipase delayed-release capsules（CREON）for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2276-86.

9） Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 315-26.

10） Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014; 146: 989-94.

11） Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T, Research Committee of Intracta-

ble Diseases of the P. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013; 153: 357-64.

セルフトレーニング問題

問1.　慢性膵炎に関する記述で正しいものを1つ選べ。

a. 腹痛・背部痛は、非代償期へ進行するほど強くなる。
b. 早期慢性膵炎には特異的な症状があり、他の消化器疾患との鑑別は容易である。
c. 慢性膵炎が進行すると、膵石や膵萎縮、主膵管拡張などを認め、膵内外分泌機能が低下する。
d. 膵消化酵素薬の補充と、厳格な脂肪制限が慢性膵炎の病期を問わず重要である。

問2.　慢性膵炎の治療や予後に関する記述で正しいものを1つ選べ。

a. 鎮痛薬として最初にオピオイドを使用する。
b. 膵外分泌機能不全を合併した場合、高力価消化酵素薬を投与する。
c. 合併症である膵管・胆管狭窄に対しては、内視鏡治療が短期・長期成績いずれにおいても外科治療より優れている。
d. 慢性膵炎患者の死因の多くは感染症であり、悪性腫瘍の合併は少ない。