

第111回総会ポストグラデュエイトコース の開催にあたって

卒後教育委員会 担当理事 中尾 一彦

今年のポストグラデュエイトコースは、オンデマンド配信のみとなっております。受講には第111回日本消化器病学会総会への参加が必須となります。

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

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

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

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

第111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 肝疾患領域におけるAI 5
演者：南 達也（東京大学医学部附属病院 消化器内科）
- PGC-2 医療訴訟—心理的安全性の視点から— 11
演者：日山 亨（広島大学保健管理センター）

II. 上部消化管

- PGC-3 上部消化管の化学療法 17
演者：川上 尚人（東北大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍学分野）
- PGC-4 GERDに対する診断・治療の課題と展望 21
演者：田邊 万葉（昭和大学江東豊洲病院消化器センター）

III. 下部消化管

- PGC-5 小腸の出血性病変 29
演者：矢野 智則（自治医科大学 内科学講座 消化器内科部門）
- PGC-6 腸管リンパ腫 35
演者：今枝 博之（埼玉医科大学消化管内科）

IV. 肝

- PGC-7 肝臓リハビリテーションの現状と今後の展望 45
演者：寺井 崇二（新潟大学大学院消化器内科学分野）
- PGC-8 肝細胞癌の集学的治療 51
演者：建石 良介（東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学）

V. 胆膵

- PGC-9 内視鏡的乳頭切除術 59
演者：川嶋 啓揮（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学）
- PGC-10 膵嚢胞/IPMN罹患者のマネージメント 63
演者：越田 真介（仙台市医療センター仙台オープン病院 消化管・肝胆膵内科）

I. 基本的事項

肝疾患領域におけるAI



南 達也

東京大学医学部附属病院 消化器内科

略歴

2005年3月	東京大学医学部卒業
2005年4月	東京大学医学部附属病院 臨床研修医
2006年4月	太田西ノ内病院 臨床研修医
2007年4月	帝京大学ちば総合医療センター 後期研修医
2009年4月～2014年3月	東京大学大学院医学系研究科博士課程 学位取得
2014年4月～2017年2月	東京大学医学部附属病院 消化器内科 特任臨床医
2017年3月～	東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教

1. はじめに

現代の医療現場では、膨大かつ多様な患者データが生成されており、これらを効率的かつ効果的に統合し、日常臨床に活用することは、多くの臨床医にとって容易なことではない。この課題を克服するための有望な手段として近年、人工知能（AI）技術、特に機械学習の一種である深層学習（ディープラーニング）が注目を集めている（図1）。AI技術の進展により、人間の知的活動をコンピュータ上で再現することが可能となり、従来は人間にしか成し得なかった高度な認知作業もAIが実行可能となったことで、多業種領域においてAI技術は導入され始めている。特に医療分野ではその影響が顕著であり、AIは医師の診断過程を模倣し、画像や臨床データの分析を通じて、迅速かつ正確な情報提供により、診断精度の向上と医師の業務効率化に寄与している。さらに、AI技術の進歩は、個々の患者に適した治療方針の提案や、疾患進行の予測といった、より高度な臨床支援への応用可能性を広げている。本稿では、特に肝疾患領域に焦点を当て、AI研究と将来の展望および課題について概説する。

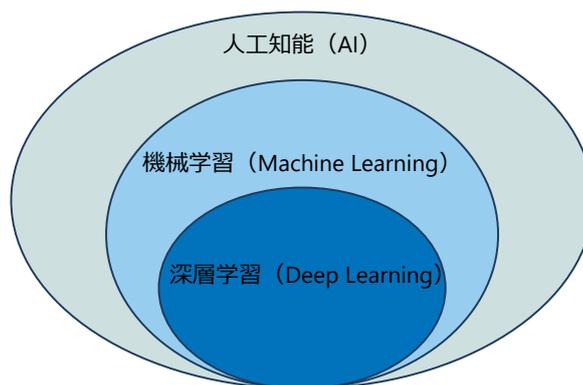


図1. 人工知能、機械学習、深層学習の関係

2. 肝疾患領域におけるAIの応用

肝疾患患者は、無症候性の肝酵素異常から、肝硬変、肝癌、肝不全に至るまで、非常に多様な臨床的特徴を示す。このため、疾患の重症度や予後を予測するモデルが、日常的に収集される臨床データや検査データを利用して開発されてきた。例えば、従来の統計学的方法を用いたモデルとしては、Cox回帰モデルに基づいてTIPS後の予後予測として開発され⁽¹⁾、その後改良されたMELDスコア（末期肝不全予後予測モデル）⁽²⁾や、ロジスティック回帰モデルを用いたFIB-4 index（肝線維化予測モデル）⁽³⁾が挙げられる。近年では、これらの統計手法を改良・補完する形で、機械学習アルゴリズム

を用いた高精度な臨床予測モデルが開発されている。表1に使用頻度の高い機械学習モデルを示す。以下では、肝疾患領域におけるAIを活用した具体的な研究例を概説する。

表1

アルゴリズム	特徴	利点	欠点	適用例
線形回帰	入力と出力の間に線形関係があると仮定し、連続的な数値を予測する。	シンプルで理解しやすい。	複雑な関係を捕捉できない。	連続的な数値の予測。
ロジスティック回帰	ロジスティック関数を用いて、2値または多値のカテゴリカルデータを予測するモデル。	シンプルで理解しやすい。	複雑な関係を捕捉できない。	臨床イベントの予測、疾患分類。
決定木 (Decision tree)	Yes/No形式で分岐し、ツリー構造を用いて可能性を予測する。	解釈が容易で視覚的に理解しやすい。	精度が他モデルより低い場合がある。	臨床イベントの予測、疾患分類。
ランダムフォレスト (Random forest)	多数の決定木を組み合わせ、分類や回帰の精度を高めるアンサンブル学習モデル。	高次元データを処理可能で、高精度である。	計算コストが高いことがある。	臨床イベントの予測、疾患分類。
勾配ブースティング (Gradient boosting)	弱学習器を段階的に強化することで、精度の高いモデルを構築するアンサンブル手法。	高精度を実現。データの前処理が不要で欠損値も扱える。	計算コストが高い。	臨床イベントの予測、疾患分類。
サポートベクターマシン (SVM)	分類や回帰の問題で、最適な境界線 (ハイパープレーン) を見つける。カーネル法を用いて非線形関係も捉えられる。	非構造化データや複雑なデータに適している。	モデルの解釈が難しい、計算コストが高い。	疾患リスク評価、疾患分類、画像診断。
人工ニューラルネットワーク (ANN)	人間の脳の神経回路を模倣し、入力データから複雑な非線形関係を学習するアルゴリズム。	複雑な非線形関係を解析可能で適応性が高い。	モデルの解釈が難しく、計算コストが高い。	画像診断、疾患予測。
畳み込みニューラルネットワーク (CNN)	動物の視覚野を模倣した構造を持ち、画像や空間的特徴を効率的に捉えるアルゴリズム。	画像の空間的特徴を自動で検出できる。	特徴の相対的な位置や方向を符号化しない。	画像診断、自然言語処理。

2-1. 検査データによる疾患の診断・進行の予測

(1) 肝線維化診断

慢性B型肝炎患者490人の臨床データ (年齢、ALT、AST、血小板数) を用いて構築した機械学習モデル (勾配ブースティング) は、独立した検証コホート (慢性B型肝炎患者86人) において、軽度から中等度線維化 (F0-2) と高度線維化 (F3、F4) の識別能がAUROC 0.918と高く、Fib4-indexの0.841を上回っていた。さらに、2つの慢性C型肝炎患者の検証コホート (n=254、230) では、それぞれAUROC 0.797、0.849であり、Fib-4-indexの0.816、0.795と比較して、1つコホートでは機械学習モデルがより高い識別能を示していた⁽⁴⁾。

(2) 肝発癌予測

時間軸を考慮することで生存や累積イベントについて対応できる機械学習モデルも開発されている。慢性C型肝炎患者でSVRを達成した1742人の臨床データ (年齢、性別、AFP、AST、GGT、BMI、多量飲酒歴) を用いて構築した機械学習モデル (ランダムサバイバルフォレストモデル) は、時間軸の分析を可能にしたランダムフォレストモデルの拡張版である。このモデルは、SVR達成患者977人の独立したコホートで検証した結果、c-index 0.87と良好な発癌予測能を示した。これは発癌予測モデルとして使用されていた従来モデルのaMAPスコア⁽⁵⁾の0.83を上回る結果であった⁽⁶⁾。また、肝硬度を用いた肝発癌モデルも発表された。5155人のデータから9個のパラメータ (LSM、血小板数、性別、年齢、肝炎ウイルス感染の有無、ALT、高血圧の有無、クレアチニン、ALP) を用いて機械学習モデル (XGBoost) を構築したところ、香港 (2732人) およびヨーロッパ (2384人) の検証コホートで、c-indexはそれぞれ0.89、0.91と従来モデルのaMAPスコア (0.84、0.88) よりも良好な予測能が示された⁽⁷⁾。

2-2. 放射線科画像解析

(1) 画像診断補助

肝臓高リスク患者1320人の1350件の多相CT画像（1202個の肝臓と78個の非肝臓悪性腫瘍を含む）をtraining set（568件）、tuning set（193件）、test set（589件）にランダムに分割した。畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network; CNN）を用いた深層学習モデルを開発した結果、test setにおいて、感度84.8%、1CTスキャンあたりの偽陽性4.80と優れた検出能力が示された⁽⁸⁾。

また、超音波画像診断においては、29264人の患者から得られた94427のBモード超音波画像を用いて、CNNを活用した3種類のAIモデルを構築した。肝臓腫瘍を嚢胞、血管腫、肝細胞癌、転移性肝臓の4種類に分類したところ、診断精度はそれぞれ、80.0%、81.8%、89.1%であった。一方で、専門医および非専門医の診断精度はそれぞれ67.3%、47.3%であり、AIモデルの診断精度が優れていることが示された。このことからAIは超音波診断におけるエラー防止といった補助的役割を担える可能性が示唆された⁽⁹⁾。

(2) 微小脈管侵襲・組織型の予測

微小脈管浸潤は肝臓の予後を規定する重要な因子であるが、術後の病理結果からでは診断できない。微小脈管侵襲を術前に非侵襲的に予測するため、158人のダイナミックMRI画像を用いて3D CNNによる深層学習モデルが開発された。79人の検証コホートにおいて評価した結果、微小脈管浸潤の診断能は、AUROC 0.72 感度55% 特異度81%であった⁽¹⁰⁾。

また、macrotrabecular-massive HCC（MTM）は悪性表現型であり、予後不良因子とされているが、Dual energy CT（DECT）を用いて画像から組織型を予測すると研究が報告されている。146人のCT画像を用いてDeep learning Radiomicsモデルが構築され、外部コホート81人で検証した結果、AUROC 0.89、感度80%、特異度 90%とMTMを高精度に予測できることが示された⁽¹¹⁾。

2-3. 病理画像解析

(1) 病理診断補助

NASHの病理診断では、病理医間で診断に相違があることが指摘されており、臨床試験への組み入れ、および治療効果判定に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている⁽¹²⁾。そのため、AIによる病理診断補助、定量化に向けた研究が進められている。線維化を定量化するモデル（qFibrosis）はコラーゲン比例面積よりも線維化診断能が優れていることが示された⁽¹³⁾。また、肝線維化寛解の評価において、機械学習モデルを用いて線維化を定量的に評することで、従来の病理診断では測定できなかった抗線維化効果を示すことが可能であった⁽¹⁴⁾。さらに、風船様変性はNAFLDとNASHを鑑別するための主要な特徴とされているが、病理医間の診断にばらつきが認められるため、風船様変性の有無を臨床試験における治療効果の評価基準とするのは適さない可能性が示唆される。この問題に対して、AIを用いた新しい評価方法が、より信頼性の高い手法となる可能性が示唆されている⁽¹⁵⁾。

(2) 肝臓腫瘍結節の鑑別

738人の切除された肝臓腫瘍検体から1115枚のスライド標本デジタル画像を收拾し、213、280のパッチに分割して機械学習を行ったところ、高分化肝臓、高度異形成、軽度異形成、限局性結節性過形成、肝細胞腺腫の鑑別において、検証コホートでAUC 0.935と良好な診断能を示し、病理専門医よりも診断一致率が高かった⁽¹⁶⁾。

(3) 病理画像からの発癌予測

脂肪性肝疾患患者で肝臓生検後7年以上発癌しなかった639例と7年未満に肝臓を発症した46例を対象として、28000枚の画像を用いてCNNを活用した深層学習モデルで訓練したところ、肝臓予測能は81%、AUC 0.80が達成された。この予測能は線維化ステージを用いたロジスティック回帰モデルと

同等であり、さらに、このモデルでは軽度の線維化ステージの患者においても肝癌発症を予測することが可能であった。また、このモデルは核異型、高い核細胞質比を持つ肝細胞、免疫細胞浸潤、線維化、大型脂肪滴の欠如といった肝癌発症に関連する病理学的特徴を強調し、肝発癌リスクとなる線維化以外の病理学的特徴を捉える能力が示唆された⁽¹⁷⁾。

3. おわりに

肝疾患診療におけるAIの応用は、診断精度の向上や業務効率化に貢献しつつある。しかし、臨床現場での実装に向けては、いくつかの課題が残されている。例えば、AIモデルの汎用性、信頼性の確保、学習データのバイアスの排除および、モデルの解釈性を高める技術的な改良といった技術的課題に加え、データのプライバシーや倫理的問題への対応が求められる。また、医療従事者がAIを適切に活用するための教育や、導入コストの削減も重要である。今後は、より正確で個別化された診断治療計画の立案や、長期的な患者アウトカムの改善を目指し、AIと医療の融合がさらに進むことが期待される。

参考文献

1. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
3. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, M SS, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
4. Wei R, Wang J, Wang X, Xie G, Wang Y, Zhang H, Peng CY, et al. Clinical prediction of HBV and HCV related hepatic fibrosis using machine learning. *EBioMedicine* 2018;35:124-132.
5. Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, Mo S, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 2020;73:1368-1378.
6. Minami T, Sato M, Toyoda H, Yasuda S, Yamada T, Nakatsuka T, Enooku K, et al. Machine learning for individualized prediction of hepatocellular carcinoma development after the eradication of hepatitis C virus with antivirals. *J Hepatol* 2023.
7. Lin H, Li G, Delamarre A, Ahn SH, Zhang X, Kim BK, Liang LY, et al. A Liver Stiffness-Based Etiology-Independent Machine Learning Algorithm to Predict Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:602-610.e607.
8. Kim DW, Lee G, Kim SY, Ahn G, Lee JG, Lee SS, Kim KW, et al. Deep learning-based algorithm to detect primary hepatic malignancy in multiphase CT of patients at high risk for HCC. *Eur Radiol* 2021;31:7047-7057.
9. Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, et al. Artificial intelligence (AI) models for the ultrasonographic diagnosis of liver tumors and comparison of diagnostic accuracies between AI and human experts. *J Gastroenterol* 2022;57:309-321.
10. Zhang Y, Lv X, Qiu J, Zhang B, Zhang L, Fang J, Li M, et al. Deep Learning With 3D Convolutional Neural Network for Noninvasive Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2021;54:134-143.
11. Li M, Fan Y, You H, Li C, Luo M, Zhou J, Li A, et al. Dual-Energy CT Deep Learning Radiom-

- ics to Predict Macrotrabecular-Massive Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2023;308:e230255.
12. Soon GST, Liu F, Leow WQ, Wee A, Wei L, Sanyal AJ. Artificial Intelligence Improves Pathologist Agreement for Fibrosis Scores in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1940-1942.e1943.
 13. Xu S, Wang Y, Tai DCS, Wang S, Cheng CL, Peng Q, Yan J, et al. qFibrosis: a fully-quantitative innovative method incorporating histological features to facilitate accurate fibrosis scoring in animal model and chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;61:260-269.
 14. Ratziu V, Francque S, Behling CA, Cejvanovic V, Cortez-Pinto H, Iyer JS, Krarup N, et al. Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase II trial of semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2024;80:173-185.
 15. Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, Guy C, Kleiner DE, Lackner C, Tiniakos DG, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: Defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD. *J Hepatol* 2022;76:1030-1041.
 16. Cheng N, Ren Y, Zhou J, Zhang Y, Wang D, Zhang X, Chen B, et al. Deep Learning-Based Classification of Hepatocellular Nodular Lesions on Whole-Slide Histopathologic Images. *Gastroenterology* 2022;162:1948-1961.e1947.
 17. Nakatsuka T, Tateishi R, Sato M, Hashizume N, Kamada A, Nakano H, Kabeya Y, et al. Deep learning and digital pathology powers prediction of HCC development in steatotic liver disease. *Hepatology* 2024.

セルフトレーニング問題

問1. 人工知能 (AI) に関して、間違っているものはどれか。

- a. 深層学習は機械学習の手法の一つである。
- b. AIのサポートにより、医療の精度と質は向上しうる。
- c. AIの活用にあたり、個人情報への配慮が必要である。
- d. AIの行った判断の根拠は常に明確である。

問2. アルゴリズムとその特徴について、間違っているものはどれか。

- a. ロジスティック回帰 — 二値分類
- b. ランダムフォレスト — カーネル法
- c. サポートベクターマシーン — 非線形分類
- d. 畳み込みニューラルネットワーク — 画像診断

MEMO

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

医療訴訟 —心理的安全性の視点から—



日山 亨

広島大学保健管理センター

【職歴】

- 1991（平成3）年 広島大学医学部卒業
- 1991（平成3）年 広島大学医学部附属病院内科研修医
- 1993（平成5）年 広島大学第一内科入局
- 1993（平成5）年 三次（みよし）地区医療センター内科医師
- 1996（平成8）年 広島大学大学院医学系研究科入学
- 1999（平成11）年 広島大学大学院医学系研究科修了
- 1999（平成11）年 国立療養所賀茂病院内科医師
- 2002（平成14）年 広島大学保健管理センター助手
- 2007（平成19）年 広島大学保健管理センター助教
- 2012（平成24）年 広島大学保健管理センター准教授
- 2021（令和3）年 広島大学保健管理センター教授

【著書】全8冊

- 1) 日山 亨著：臨床医の医療裁判うおっ！チング —トラブル回避のヒントを探してみました，東京医学社，東京，2019.
 - 2) 日山 亨，日山恵美，田中信治，吉原正治編著：訴訟にならない内視鏡診療-虎の巻-，東京医学社，東京，2016.
- など

はじめに

近年、ビジネスの世界を中心に、「心理的安全性」という言葉が話題になっている。「心理的安全性」が高くないと、いくら優秀な人材を集めても、パフォーマンスが上がらないということが報告されたからである¹⁾。この「心理的安全性」に関する研究は、そもそも医療現場において行われたものであり、医療安全のための重要なファクターでもある。本講演では、この「心理的安全性」が関係したトラブル事例を取り上げることを通して、医療の現場における「心理的安全性」について、一緒に考えてみたい。

1. 心理的安全性とは

心理的安全性とは、自分の考え、質問、懸念、間違いなどを発言しても罰せられたり、屈辱を与えられたりしないと思えることである¹⁾。米国の病院における研究により、病院スタッフの心理的安全性が高いと、

- 1) ミスの報告が増える
- 2) 実際のミスは減る
- 3) 次善の対応策が減り、根本の対応策を取る

ことが報告され、そして、最も重要なこととして、

- 4) 患者の予後が良い

ことが示されている^{2),3)}。つまり、医療安全に、心理的安全性がいかに重要かを示す結果である。

2. 心理的安全性が関係したトラブル事例

病院スタッフの心理的安全性が低いと、ミスが増え、しかも、報告が減ることから、トラブルが増えることは容易に想像できる。ここでは、心理的安全性が関係したトラブル事例を3つ紹介する。

1) 「上級医に相談しにくい状況」の元、患者が死亡した事例（朝日新聞DIGITAL、2024/10/1配信）
以下のように報道されている。

不整脈のカテーテル治療を受けた50代女性が出血性ショックで死亡。治療は専攻医（後期研修医）が担当し、ベテラン指導医が付いた。治療を終えた1時間後から血圧低下や嘔吐、足の付け根から腹部にかけての腫れや痛み、・・・、60時間後、出血性ショックが原因の多臓器不全で死亡。医師がそれぞれ重症の患者を抱え、上級医に気軽に相談しにくい状況であった。

「上級医に気軽に相談しにくい状況」が大きな問題点として指摘されている。そのような状況となった理由として、「医師がそれぞれ重症の患者を抱え」ということであり、それこそ、医師の働き方改革が急務であると考えさせられる事例である。

2) 患者取り違え事例（最高裁、平成19年3月26日）⁴⁾

大学病院で、心臓手術予定の患者が、肺手術予定の患者と取り違えられ、予定していなかった肺手術を受け、肺手術予定の患者が心臓手術を受けた事例である。心臓手術担当の麻酔科医は患者が取り違えられているのではと疑い、主治医らに確認を取ったが、主治医らが取り違えに気付かず、そのまま、予定されていない手術が行われた。

一度の確認では不十分なことがあることが知られており、TeamSTEPPS（米国で開発された医療の質向上と患者安全の推進を目的とした、医療チームにおけるコミュニケーションとチームワークの方法論）では、2回チャレンジルール（Two-Challenge Rule）が取り入れられている。

3) EVL鎮静事故事例（神戸地裁、令和3年9月16日）⁵⁾

食道静脈瘤の増大に対し、EVL（食道静脈瘤結紮術）が実施されることとなった。内視鏡挿入前にミダゾラム（ドルミカム）0.08mg/kg 静注により、SpO₂ 88%まで低下し、酸素2Lが開始された。EVL開始。静脈瘤を1か所結紮されたところ、体動が非常に激しくなる。そのため、ミダゾラム0.06g/kgとペンタジン 1/2A、アトラックスP 1/2Aが静注された。その結果、患者は低酸素脳症による遷延性意識障害（判断能力を欠く状態）となった。

この事例であるが、ミダゾラム0.08mg/kg 静注により、SpO₂ 88%まで低下した患者に、ミダゾラム0.06g/kgとペンタジン 1/2A等の静注指示が出された時に、内視鏡室にいた者の中には、追加の鎮静薬が多すぎると感じた者がいたのではないだろうか。担当医に対し、「鎮静薬が多いのでは？ 減らした方がよいのでは？」「ゆっくり投与するのがよいのでは？」という一言があれば、患者の予後は変わったかもしれない。

3. なぜ黙るのか？

なぜ黙るのか？ ということに対して、以下の4つと思われたくないということが指摘されている¹⁾。

- 1) 不勉強 (ignorant)
- 2) 低能力 (incompetent)
- 3) ぶしつけ (intrusive)
- 4) ネガティブ (negative)

4. 心理的安全性を高めるには

心理的安全性を高めるために、Ravishankar は以下の3つの方法を提唱している⁶⁾。

1) 「完璧な」チーム作りに固執しない

- ①間違いを許容する
- ②責める文化から脱却する
- ③メンバーを認め、良い結果が出た時は一緒に祝う

2) 多様性、公平性、包括性の推進

- ①自分と考えが異なる人を尊重する
- ②自分のバイアスに気づく

3) 気配りをしたコミュニケーション

- ①自分の失敗談を話す
- ②エンパシー（共感）を示す

おわりに

以上述べたように、「心理的安全性」は医療安全において非常に重要である。医療機関の高い「心理的安全性」を構築するのは容易ではなく、日々の積み重ねが大切である。重大な医療事故が生じないよう、どの医療機関も「心理的安全性」が高いことが望まれる。

参考文献

- 1) Edmondson AC. The fearless organization: creating psychological safety in the workplace for learning, innovation, and growth. Wiley, 2018.
- 2) Derickson R, et al. Psychological safety and error reporting within Veterans Health Administration Hospitals. J Patient Saf 60: 2015.
- 3) Ridley CH, et al. Building a collaborative culture: focus on psychological safety and error reporting. Ann Thorac Surg 111: 683-9, 2021.
- 4) 日山恵美. 患者取り違え事件. 甲斐克則他編：医事法判例百選第3版, 有斐閣, 142-3, 2022.
- 5) 日山 亨. 鎮静が関係し訴訟事例から学ぶ. 臨床消化器内科 39: 97-101, 2024.
- 6) Ravishankar RA. Harvard Business Review: A guide to building psychological safety on your team. <https://hbr.org/2022/12/a-guide-to-building-psychological-safety-on-your-team>

セルフトレーニング問題

問1. 病院スタッフの「心理的安全性」が高いときに報告されているものとして、誤っているものはどれか。

- a. 実際のミスが減る。
- b. 患者の予後が悪化する。
- c. 次善の対応策が減り、根本の対応策を取る。
- d. ミスした時に報告するスタッフの割合が増える。

問2. スタッフ間の「心理的安全性」を高めるものとして、誤っているものはどれか。

- a. 責める文化から脱却する。
- b. 自分と考えが異なる人を尊重する。
- c. 自分の失敗談・弱点については語らない。
- d. 他のスタッフにエンパシー（共感）を示す。

MEMO

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

II. 上部消化管

上部消化管の化学療法



川上 尚人

東北大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍学分野

略歴

2003年	熊本大学医学部医学科卒業
2004年	京都大学医学部附属病院内科
2005年	大阪赤十字病院消化器科
2006年	国立がんセンター中央病院 消化管内科にて研修（9-11月）
2006年	大阪赤十字病院消化器科
2010年	近畿大学大学院医学研究科腫瘍病態制御学入学（がんプロ大大学院生）
2014年	Mayo Clinic (Rochester) Gastroenterology Research Unit 留学
2016年	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
2024年10月	東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学分野

はじめに

上部消化管がんに分類される食道癌および胃癌は、切除不能・進行再発例において依然として予後が不良である。これらの症例に対する治療の主体は化学療法であるが、近年、免疫チェックポイント阻害剤や新規薬剤の導入により治療成績は徐々に向上している。胃癌においてはバイオマーカーによる個別化医療が広がりを見せており、臨床現場では最新のエビデンスに基づく適切な治療選択が重要となっている。

食道癌における標準的な化学療法

本邦の食道癌の90%以上を占める扁平上皮癌に対しては、従来5-FU+シスプラチン療法（FP）がみなし標準的に1次治療として用いられてきた。また2次治療としてタキサン系抗がん剤（パクリタキセルないしドセタキセル）が用いられてきたが、免疫チェックポイント阻害剤の登場によりこうした状況が一変した。

食道癌における免疫チェックポイント阻害剤の開発は2次治療以降から始まり（ATTRACTION-3試験¹、KEYNOTE-181試験²）、その後1次治療において有効性が示された（KEYNOTE-590試験³、CheckMate-648試験⁴）。有効性の観点から、現在では1次治療より免疫チェックポイント阻害剤を使用することが標準的と考えられる。

【標準的な1次治療】

- ✓ FP+ペムブロリズマブ
- ✓ FP+ニボルマブ
- ✓ ニボルマブ+イピリムマブ

化学療法に対する免疫チェックポイント阻害剤の上乗せ効果は、KEYNOTE-590試験³、CheckMate-648試験⁴のほか、複数の第III相試験で示されており、最も標準的と考えられる。現在本邦ではFP+ペムブロリズマブとFP+ニボルマブの2レジメンが使用可能であるが、優劣について直接比較したデータはなく、また使い分けについては明確な基準はない。なお併用するFPについて、ペムブロリズマブを使用するときには3週ごと、ニボルマブを使用するときには4週ごとの投与となる。

CheckMate-648試験⁴では免疫チェックポイント阻害剤同士の併用療法であるニボルマブ+イピリムマブが、FPに対する優越性を示しており、これも標準治療の一つである。奏効率や無増悪生存期間についてはFP療法に勝ることはないが、奏効例においては優れた長期生存が期待できる。イピリムマブを使用することにより、重篤な免疫関連有害事象（irAE）の発症頻度が高くなる点に注意が必要である。

【標準的な2次治療】

- ✓ ニボルマブ
- ✓ ペムブロリズマブ (CPS \geq 10)
- ✓ パクリタキセルないしドセタキセル

1次治療において免疫チェックポイント阻害剤が未使用の場合（例：FP+放射線療法）、2次治療として免疫チェックポイント阻害剤が単剤療法として可能である。一方、多くの場合は1次治療で免疫チェックポイント阻害剤が使用されているため、2次治療としてはタキサン系抗がん剤（パクリタキセルないしドセタキセル）が使用可能である。FP療法後のパクリタキセルとドセタキセルを探索的に評価したランダム化第II相試験⁵ではパクリタキセルが推奨される結果であった。1次治療でニボルマブ+イピリムマブが行われた症例では、FPを2次治療として行い、3次治療としてタキサン系抗がん剤を行うこととなる。

胃癌における標準的な化学療法

HER2陽性胃癌症例に対してトラスツズマブが有効であることがToGA試験⁶によって示されて以降、胃癌はHER2陽性・陰性によって治療戦略が分けられてきた。胃癌における免疫チェックポイント阻害剤の開発は3次治療以降から始まり（ATTRACTION-2試験⁷）、その後HER2陰性胃癌の1次治療において有効性が示された（CheckMate-649試験⁸、KEYNOTE-859試験⁹）。

【HER2陽性：標準的な1次治療】

- ✓ フッカピリミジン+プラチナ系抗がん剤+トラスツズマブ

免疫染色によってHER2は0～3+まで分けられるが、3+および2+かつISH陽性をHER2陽性胃癌と定義している。HER2陽性胃癌に対しては、FPないしカペシタビン+シスプラチン（XP）にトラスツズマブを加えた治療が標準治療である。併用化学療法レジメンとしては、外来投与での簡便性などから、本邦の実臨床においてはフッカピリミジンとしてS-1やカペシタビン、プラチナ系抗がん剤としてオキサリプラチン療法が用いられる（SOX、CapeOX）ことが多いようである。

【HER2陰性：標準的な1次治療】

- ✓ CapeOXないしFOLFOXないしSOX+ニボルマブ
- ✓ CapeOXないしFP+ペムブロリズマブ
- ✓ CapeOXないしFOLFOX+ゾルベツキシマブ

CheckMate-649試験⁸ではPD-L1タンパクの指標であるCPSが5以上の症例において化学療法（CapeOXないしFOLFOX）に対するニボルマブの上乗せが検証され、有効性が証明された。生存期間の延長は全症例で証明されておりCPS 5未満についても使用可能である。また同時期に行われたATTRACTION-4試験¹⁰では併用化学療法としてSOXやCapeOXが用いられこれら併用レジメンの安全性が示されている。一方、KEYNOTE-859試験⁹の結果、化学療法（CapeOXないしFP）に対するペムブロリズマブの上乗せ効果も証明され使用可能となった。これら免疫チェックポイント阻害剤の併用療法に際してはirAEの管理が重要となる。

dMMR/MSI-Hは免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測マーカーであり、これら対象に対して化学療法+免疫チェックポイント阻害剤を使用することが強く推奨される¹¹。

胃粘膜のバリア因子として重要な役割を持つCLDN18.2は進行胃癌の~40%で陽性となるが、これに対する抗体薬であるゾルベツキシマブが胃癌治療に新たに加わった。HER 2陰性CLDN18.2陽性胃癌に対してFOLFOXおよびCapeOXへのゾルベツキシマブ上乗せの有効性が第III相試験（SPOTLIGHT試験¹²およびGLOW試験¹³）においてそれぞれ証明され、2024年6月より世界に先駆け本邦で使用可能となった。ゾルベツキシマブについては特に初回投与時に強い消化器症状が見られるため、十分な対策を講じる必要がある。

【胃癌におけるバイオマーカー】

胃癌に対する治療選択を考える上で必須のバイオマーカーとして、従来のHER2に加え、CLDN18.2、さらに免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測マーカーであるdMMR/MSI-H、

PD-L1 (CPS) の4つが存在する。これら全てを1次治療開始前から測定することが求められる。

【標準的な2次治療】

- ✓ パクリタキセル+ラムシルマブ
- ✓ ペムブロリズマブ

RAINBOW試験¹⁴の結果、パクリタキセルとラムシルマブがHER2を問わず標準的2次治療として位置づけられている。なお1次治療で免疫チェックポイント阻害剤を使用しなかった（術後補助化学療法中の再発など）dMMR/MSI-H症例は2次治療としてペムブロリズマブが使用可能である¹⁵。

【標準的な3次治療】

- ✓ FTD/TPI
- ✓ ニボルマブ
- ✓ イリノテカン

ATTRACTION-2試験⁷の結果、免疫チェックポイント阻害剤未使用の症例についてはニボルマブ単剤が使用可能である。また3次治療以降の症例を対象としたTAGS試験¹⁶の結果、FTD/TPIも使用可能である。またイリノテカンも使用可能であるが、消化管通過障害などの合併症に注意が必要である。

【HER2陽性：標準的な三次治療】

- ✓ トラスツズマブデルクステカン

DESTINY-Gastric01試験¹⁷の結果、HER2陽性胃癌に対してはトラスツズマブデルクステカン(T-DXd)が使用可能である。間質性肺炎が一定頻度で出現する点には注意を要する。またHER2陽性胃癌の場合、ここまで免疫チェックポイント阻害剤が使用されないためニボルマブが使用可能である。この2剤を直接比較したデータはないが、奏効率を求める場合にT-DXdが先行される。

おわりに

「現時点における」上部消化管化学療法の標準的な考え方について概説した。この分野の開発は目まぐるしい。たとえば近々HER2陽性胃癌において新たな1次治療が登場する予定であり、治療体系に変化が生じる。最適な治療を届けるために、常に最新の情報に触れ、知識を整理しておくことが消化器病を診る臨床家には強く望まれる。

参考文献

- 1 The Lancet Oncology 2019; 20 (11) : 1506-1517.
- 2 J Clin Oncol 2020; 38 (35) : 4138-4148.
- 3 Lancet 2021; 398 (10302) : 759-771.
- 4 N Engl J Med 2022; 386 (5) : 449-462.
- 5 Eur J Cancer 2021; 154: 307-315.
- 6 The Lancet 2010; 376 (9742) : 687-697.
- 7 Lancet 2017; 390 (10111) : 2461-2471.
- 8 The Lancet 2021; 398 (10294) : 27-40.
- 9 Lancet Oncol 2023; 24 (11) : 1181-1195.
- 10 Lancet Oncol. 2022; 23 (2) :234-247.
- 11 Nature. 2022; 603 (7903) :942-948.
- 12 Lancet 2023; 401 (10389) : 1655-1668.
- 13 Nat Med. 2023;29 (8) :2133-2141.
- 14 Lancet Oncol 2014; 15 (11) : 1224-1235.
- 15 Lancet 2018; 392 (10142) : 123-133.
- 16 Lancet Oncol 2018; 19 (11) : 1437-1448.
- 17 N Engl J Med 2020; 382 (25) : 2419-2430.

セルフトレーニング問題

問1. 切除不能・進行再発食道癌に対する化学療法として正しいのはどれか

- a. 1次治療としてDCF療法を行う
- b. 2次治療としてニボルマブ+イピリムマブを行う
- c. 活動性の間質性肺炎があるが免疫チェックポイント阻害剤を使用する
- d. 根治的に行ったFP+放射線療法後3ヶ月以内に出現した肺転移に対して免疫チェックポイント阻害剤単剤で治療する

問2. HER2陰性胃癌に対する3次治療として有効とされる治療法はどれか？

- a. DS（ドセタキセル+S-1）療法
 - b. ニボルマブ単剤療法
 - c. T-DXd療法
 - d. CapeOX+ペムブロリズマブ療法
-

GERDに対する診断・治療の課題と展望



田邊 万葉

昭和大学江東豊洲病院消化器センター

略歴

2009年 鹿児島大学 医学部 卒業
 2009年 沖縄県立中部病院 内科コース 初期臨床研修医
 2011年 沖縄県立中部病院 消化器内科 後期臨床研修医
 2013年 沖縄県立八重山病院（石垣島） 消化器内科
 2015年 新浦安虎の門クリニック
 2016年 昭和大学江東豊洲病院 消化器センター
 2025年 昭和医科大学江東豊洲病院 消化器センター

1. はじめに

胃食道逆流症（Gastroesophageal Reflux Disease: GERD）は、世界的に有病率が増加し、患者の生活の質（QOL）に大きな影響を与える疾患である。GERDは、食道粘膜障害を伴う「逆流性食道炎」と、症状のみを認める「非びらん性逆流症（NERD）」に分類され、胸やけや吞酸をはじめ、慢性咳嗽や胸痛など多様な症状を有する¹⁾²⁾。治療の第一選択肢は、プロトンポンプ阻害薬（PPI）やカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）による薬物療法であり、多くの患者で有効とされている。しかしながら、PPI抵抗性を示す患者は全体の20～30%に及び³⁾、副作用や長期服用⁴⁾への懸念から薬物療法を継続できない患者も少なくない。また、薬物療法は症状を緩和する一方で、胃食道逆流そのものを根本的に防ぐ治療ではない⁵⁾。従来は、逆流防止機構を再建する腹腔鏡下逆流防止手術（Lap-Nissen, Lap-Toupet）が行われてきたが、侵襲性や術後合併症のリスクから、より低侵襲な治療法が求められている。2022年より、内視鏡的逆流防止粘膜切除術が保険適用となり、内視鏡治療が新たな選択肢として注目を集めている。これらの治療法は外科手術と比較して侵襲が少なく、特に顕著な滑脱型食道裂孔ヘルニアを伴わない患者が良い適応である。本稿では、GERDに関連する解剖学的背景や診断・治療の現状を整理し、特に内視鏡的治療の意義と将来展望について概説する。

2. GERDに関連する逆流防止機構の解剖

GERDの病態を理解し、適切な治療を選択するためには、胃と食道領域に位置する逆流防止機構（Anti-Reflux Barrier: ARB）の解剖学および機能的な理解が不可欠である。ARBは大きく分けて、消化管壁外の要因（Extra-mural ARB complex: EM-ARB）と消化管壁内の要因（Intra-mural ARB complex: IM-ARB）に分類される（図1）。

EM-ARBは主に横隔膜脚の広がり（食道裂孔の開大状況）に関与しており、食道横隔靭帯などの構造が呼吸運動に伴う圧変動を調節することで逆流を防止している（Shutter mechanism）。一方、IM-ARBには下部食道括約筋（LES）、Collar sling muscle、Clasp muscle fiber、Gastroesophageal flap valve（GEFV）が含まれる。これらの構造は互いに補完し合い、胃内容物が食道へ逆流するのを防ぐ役割を果たしている。GEFV（噴門粘膜唇）は、粘膜筋板を主要な構成要素とすると考えられていたが、治療内視鏡の過程からCollar sling muscleがその主要な役割を担っていることが判明してきた。またclasp muscle fiberといわれるものは、胃小弯でEGJ直下の2cm以内の内輪筋を指していると考えられた。これらのARBの構造的な理解は、内視鏡的および外科的治療の効果を評価するうえで極めて重要であり、個々の患者の解剖学的特性に基づいた治療計画の立案に寄与する。すなわちEM-ARBおよびIM-ARBの協調した機能を理解することで、GERD治療の成功率を高めることが期待される。

GEJ(胃食道接合部) は様々な解剖学的要素からなり、それらが一体となって胃内容物の逆流を防ぐバリアーを形成している。

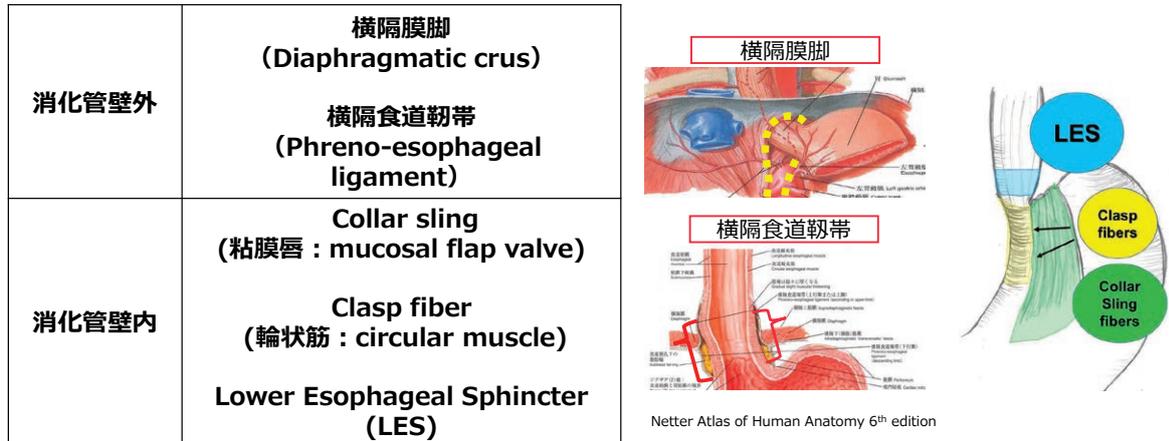


図 1. 逆流防止機構の解剖

3. GERDの診断と課題

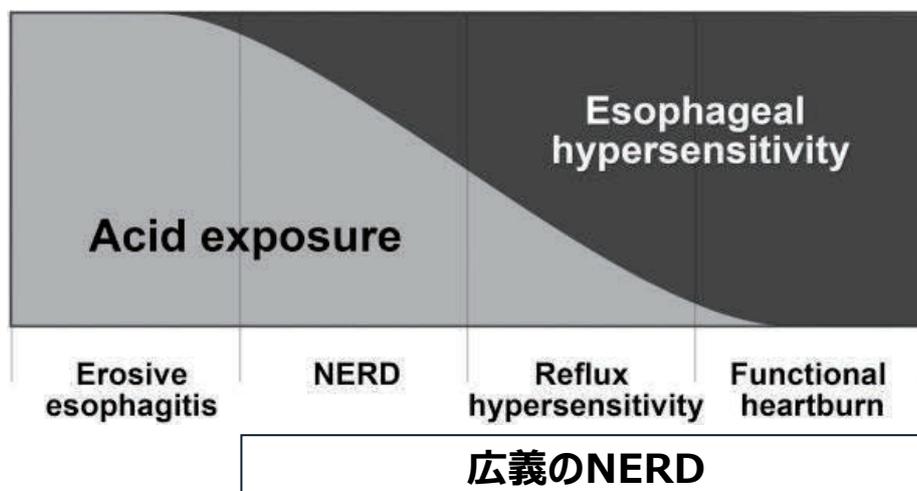
GERDの診断は、患者の詳細な問診や上部消化管内視鏡検査を基盤として行われる。この診断プロセスでは、食道粘膜に明確な傷害があるかどうかを確認し、典型的な症状である胸やけや吞酸を評価することが重要である。しかし、GERD患者の約70%を占めるとされる非びらん性胃食道逆流症(NERD)では、内視鏡検査で明確な粘膜傷害が確認されないため、従来の診断手法だけでは十分でないことが多い⁶⁾。NERDは病態の多様性が特徴であり、診断を複雑化させる一因となっている。特にNERD患者は女性に多く、食道裂孔ヘルニアの合併が少なく、体重が軽い、酸分泌抑制薬に反応しにくいという特徴がある⁷⁾。この背景には、NERDの病態が単なる酸逆流に留まらず、少量の酸や非酸(弱酸)逆流、中枢性の痛覚過敏などの多因子が関与していることが挙げられる。2016年に改訂されたRome IV基準では、胸やけ症状を呈する疾患を食道酸曝露と食道知覚の二つの観点から分類し、逆流性食道炎、NERD、逆流過敏性食道、機能性胸やけの四つに分けている⁸⁾(図2)。この分類において、実臨床で使用される広義のNERDには三つの病態が含まれている。一つ目は、過剰な食道内酸曝露時間を有するNERD(狭義のNERD)であり、二つ目は異常な食道内酸曝露を認めないものの、少量の酸または非酸(弱酸)の胃食道逆流によって症状が出現する逆流過敏性食道である。そして三つ目は、胃食道逆流とは無関係に症状が発生する機能性胸やけである。

このNERDの病態を評価するためには食道生理機能検査が必須である。その中でも、食道インピーダンス・pHモニタリング(MII-pH)とhigh-resolution manometry(HRM)が有用なツールである¹⁾。特にMII-pH検査は、酸逆流だけでなく非酸逆流の評価を可能にし、逆流の性質や症状との関連性を明らかにする重要なツールであり、逆流過敏性食道や機能性胸やけといった病態の精密診断において不可欠な役割を果たす。一方、HRM検査は下部食道括約筋(LES)の圧力や食道体部の運動機能を評価することで、食道胃接合部のバリア機能や食道運動障害の有無を確認するのに有用であり、GERDの鑑別診断において重要な情報を提供する。

一方、我々は新たな機能内視鏡検査としてEndoscopic Pressure Study Integrated System(EP SIS)を報告した⁹⁾。EP SISは、内視鏡検査中に胃内圧を連続的に測定し、下部食道括約筋(LES)の機能を中心に評価する手法であり、侵襲が少なく施行が容易であることが特長である。24時間pHモニタリングにおける胃酸逆流と有意に相関していること¹⁰⁾およびhigh-resolution manometry(HRM)検査で測定したLES圧との関連性¹¹⁾が明らかにされている。この技術は、従来の食道運動機能検査に比べて導入のハードルが低く、普及が期待される。またARBについては、Phase concept¹²⁾を理解することで、包括的に理解することができると考えている。

技術革新により、GERDやNERDの診断と病態評価は大きく進展を遂げつつある。これらの進歩は、

患者の病態をより正確に評価することを可能にし、個別化医療の実現につながる。さらには、診断の質を向上させることで、患者の生活の質（QOL）を改善することも期待されている。今後も、より精密かつ患者負担の少ない診断技術の開発が、GERD診療のさらなる発展に貢献するであろう。



(文献 1 をもとに改変)

図 2. Rome IVにおけるGERDの病態概念

4. GERDの治療選択肢の広がり：内視鏡的逆流防止術の新展開

GERD（胃食道逆流症）の治療には、生活習慣の改善、薬物療法、外科治療、内視鏡治療といった多岐にわたる選択肢が存在する。それぞれの治療法は異なる特性を有しており、患者の病態や希望に応じて適切に選択される必要がある。治療の中核を担っている薬物療法は、胸やけや呑酸といった症状の緩和に一定の効果を示すが、薬物抵抗性症例や長期使用による副作用を懸念する患者が少なくない⁴⁾。さらに、薬物療法はあくまで対症療法であり根本的な逆流防止には寄与せず、症状が持続する患者に対する次なる選択肢が重要となる。

逆流防止機構を解剖学的に再建する外科治療は、GERDに対する根本的治療として長らく用いられてきた。代表的な手術である外科的噴門形成術（Nissen法やToupet法）は、特に顕著な食道裂孔ヘルニア（3 cm以上）を伴う患者には有効性が高いとされている。食道の外科手術の中では安全性は高いとはいえ、外科手術は内視鏡治療にくらべると侵襲性を伴い、術後の嚥下困難やGas bloat syndromeなどのリスクも含まれる。GERDは良性疾患であり、非外科的治療への期待が高まっている。

1990年代以降、欧米を中心に、内視鏡治療が低侵襲かつ効果的な治療法として注目されてきた。内視鏡を利用した治療法には、EndoCinchやEsophyX、GERDx、Strettaなどが挙げられる。これらの治療法では、下部食道や胃噴門部の形状を変更したり、組織を固定することで逆流防止効果を得ることを目的としていた。しかし、異物反応、高額な費用、長期効果の不確実性といった課題が解決されず、標準治療として広く普及するには至っていない。

これに対し、我々は内視鏡的逆流防止粘膜切除術として、ARMS(Anti-reflux mucosectomy)¹³⁻¹⁴⁾を報告した。同時期にOtaらはESD-G (Endoscopic submucosal dissection for GERD)¹⁵⁻¹⁶⁾として報告しており、いずれも良好な成績を残している。ARMSとESD-Gの違いは、治療をおこなう部位にあり、ARMSは胃噴門部で粘膜切除を行うのに対し、ESD-Gは下部食道（食道胃接合部）で実施する点である。これらの治療法はいずれも、その治療過程で形成される人工潰瘍の癒着収縮を利用して胃食道逆流を抑制するものである。2022年にはこれらが内視鏡的逆流防止粘膜切除術として保険適用（12,000点）となり、国内の多くの医療施設で実施されるようになってきている。また、ARMSに代わる治療法として開発されたARMA (Anti-Reflux Mucosal Ablation)¹⁷⁾は、粘膜焼灼による癒着形成を利用した治療法であり、手技が簡便で治療時間が短縮できる利点がある。これらの内視鏡治療法はARMI (Anti-Reflux Mucosal Intervention：逆流防止粘膜治療) と総称されており、有効性と安全性

はこれまでの複数のメタアナリシス¹⁸⁻²⁰⁾で報告されている。ARMIにおいて、その効果が比較的長期間継続する理由は“粘膜を切除したこと”にある。粘膜を切除したあとの潰瘍瘢痕が長期に残ることは周知の事実である。ARMIは、薬物療法と外科治療の中間に位置する新たな選択肢として注目されており、低侵襲でありながら高い治療効果を示す点で優れている。一方で、Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) の技術を応用して開発されたPOEF (Per-Oral Endoscopic Fundoplication)²¹⁾は経口内視鏡で食道の粘膜下層トンネルから、腹腔内に入し、Dor手術 (anterior partial fundoplication) をおこなうものであり、他の内視鏡治療とは一線を画すものである。

ところで、ARMS/ARMAのように、人工潰瘍の治癒過程における瘢痕収縮を狙ったARMIには、瘢痕収縮の個人差や治療後の出血リスクといった課題が依然残されていた。これらの課題を克服するため、我々はARM-P (Anti-reflux Mucoplasty)²²⁾を報告した。ARM-Pは粘膜切除後に粘膜欠損部を縫縮して噴門形成を完成させる手法である。また同時期にLuらによりARM-V (Anti-Reflux Mucosal Valvuloplasty)²³⁾も報告されている。ARM-VはARMSの際に噴門部粘膜のESDによりできた余剰粘膜を利用してValveを形成する技術である。さらにこれらの技術を統合した治療法として、我々はARM-P/V (Anti-reflux Mucoplasty with Valve)²⁴⁾を報告しており、これは粘膜切除と縫縮を組み合わせて、余剰粘膜を活用してValveを形成することで、噴門部の逆流防止機能を最大限に引き出すことを目的としており、ARMIの最新の治療法である (図3)。我々はARMS/ARMA/ARM-P/ARM-PVを含むARMIとPOEFを合わせて、内視鏡的逆流防止術 (EARTh: Endoscopic anti-reflux therapy) と総称している。

このように内視鏡的逆流防止術の進展により、GERD治療の選択肢は大きく広がった。これらの治療法は低侵襲であるにもかかわらず高い効果を発揮し、患者のQOLを向上させる新たな希望として、今後もさらなる発展が期待される。

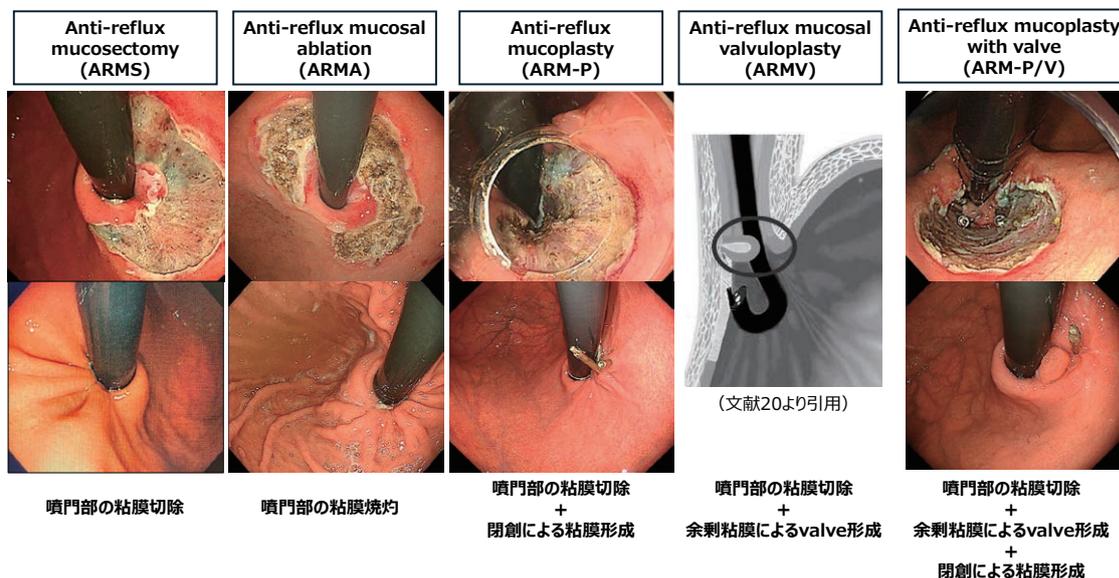


図3. Anti-reflux mucosal intervention (ARMI)

5. おわりに

GERDは多様な病態を持つ疾患であり、患者のQOLに大きな影響を与える。薬物療法が第一選択である一方、治療抵抗性や副作用への懸念から、低侵襲かつ効果的な治療法として内視鏡的逆流防止術が注目されている。日本で開発された内視鏡治療は、新たな選択肢として高い有効性を示し、保険適用に至った。今後は、診断技術や治療法のさらなる進化を通じて、患者個々の病態に応じた最適な治療が提供されることが期待される。GERD診療の発展は、包括的なアプローチと技術革新によってさらに推進されるであろう。

表 1. 内視鏡的逆流防止術 (EARTH: Endoscopic Anti-reflux Therapy) の種類と逆流防止機序

手法	逆流防止機序
Anti-reflux mucosal intervention (逆流防止粘膜治療: ARMI)	
Anti-reflux mucosectomy (ARMS)	噴門部粘膜切除による瘢痕収縮
Anti-reflux mucosal ablation (ARMA)	噴門部粘膜焼灼による潰瘍瘢痕収縮
Anti-reflux mucoplasty (ARM-P) Anti-reflux mucoplasty with valve (ARM-P/V)	噴門部の粘膜縫縮による粘膜形成
Peroral endoscopic fundoplication (POEF)	NOTESによる噴門形成術

<参考文献>

1. 日本消化器病学会編. 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン2021 (改訂第3版). 南江堂, 東京, 2021.
2. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *Journal of gastroenterology* 2022; **57**: 267-85.
3. Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004; **2**: 656-64.
4. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; **153**: 35-48.
5. Moore M, Afaneh C, Benhuri D *et al.* Gastroesophageal reflux disease : A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg* 2016 ; **8** : 77-83.
6. Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *Journal of gastroenterology* 2009; **44**: 518-34.
7. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): Comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *Journal of clinical gastroenterology* 2007; **41**: 131-7.
8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP *et al.* Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016 ; **150** : 1368-79.
9. Inoue H, Shimamura Y, Rodriguez de Santiago E *et al.* Diagnostic performance of the endoscopic pressure study integrated system (EPSIS) : a novel diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy* 2019 ; **51** : 759-62.
10. Shimamura Y, Inoue H, Rodriguez de Santiago E *et al.* Characterization of intragastric pressure wave form in endoscopic pressure study integrated system : Novel diagnostic device for gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc* 2021 ; **33** : 780-7.
11. Fujiyoshi Y, Inoue H, Shimamura Y *et al.* Association between endoscopic pressure study integrated system (EPSIS) and high-resolution manometry. *Endosc Int Open* 2022 ; **10** : E762-8.
12. Inoue H, Tanabe M, Shimamura Y, *et al.* Phase concept: Novel dynamic endoscopic assessment of intramural antireflux mechanisms (with video). *Dig Endosc*. Published online September 22, 2024.
13. Inoue H, Ito H, Ikeda H *et al.* Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: A pilot study. *Annals of gastroenterology* 2014; **27**: 346-51.
14. Sumi K, Inoue H, Ando R, *et al.* Long-term efficacy of antireflux mucosectomy in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc*. 2024;36(3):305-313. doi:10.1111/den.14617
15. Ota K, Takeuchi T, Harada S *et al.* A novel endoscopic submucosal dissection technique for proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014; **49**: 1409-13.

16. Ota K, Takeuchi T, Kojima Y, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastroesophageal reflux disease (ESD-G) for medication-refractory gastroesophageal reflux disease: 35 cases underwent ESD-G including 15 cases followed more than 5 years. *BMC Gastroenterol.* 2021;21 (1) :432.
17. Inoue H, Tanabe M, de Santiago ER *et al.* Anti-reflux mucosal ablation (arma) as a new treatment for gastroesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors: A pilot study. *Endosc Int Open* 2020; **8**: E133-e8.
18. Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B *et al.* Antireflux mucosectomy (arms) and antireflux mucosal ablation (arma) for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2021; **9**: E1740-e51.
19. Yeh JH, Lee CT, Hsu MH *et al.* Antireflux mucosal intervention (armi) procedures for refractory gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; **15**: 17562848221094959.
20. Garg R, Mohammed A, Singh A *et al.* Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022; **10**: E854-e64.
21. Toshimori A, Inoue H, Shimamura Y, Abad MRA, Onimaru M. Peroral endoscopic fundoplication: A brand-new intervention for gerd. *VideoGIE : an official video journal of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 2020; **5**: 244-6.
22. Inoue H, Yamamoto K, Navarro MJ *et al.* Antireflux mucoplasty, an evolution of endoscopic antireflux therapy for refractory gerd. *VideoGIE : an official video journal of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 2023; **8**: 435-40.
23. Lu J, Chen F, Lv X, et al. Endoscopic construction of an antireflux mucosal barrier for the treatment of GERD: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2023;98 (6) :1017-1022. doi:10.1016/j.gie.2023.08.017
24. Inoue H, Yamamoto K, Tanaka I *et al.* Introducing antireflux mucoplasty with valve: A novel endoscopic treatment for gerd. *VideoGIE : an official video journal of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 2024; **9**: 463-7.

セルフトレーニング問題

問1. GERDの診断および病態評価に関して、以下の記述のうち誤っているものはどれか。

- a. 内視鏡検査は、GERD患者の全例において粘膜傷害を検出できる。
- b. 食道インピーダンス・pHモニタリング (MII-pH) は、酸逆流だけでなく非酸逆流の評価も可能である。
- c. 内視鏡検査は、Barrett食道や逆流性食道炎の診断に有用である。
- d. MII-pH検査は、NERDの診断において有用なツールである。

問2. 現在保険適応となっている内視鏡的逆流防止術の主な逆流防止機序として正しいものはどれか。

- a. LES筋層の強化
- b. 人工潰瘍の癒着収縮
- c. 胃内容物の排出促進
- d. 酸分泌の抑制

Ⅲ. 下部消化管

小腸の出血性病変



矢野 智則

自治医科大学 内科学講座 消化器内科部門

略歴

- 1996年 3月 自治医科大学 医学部 卒業
- 2005年 4月 卒業後9年間の義務年限を終了
- 2018年 7月 自治医科大学 内科学講座 消化器内科学部門 准教授
- 2022年 4月 自治医科大学附属病院 光学医療センター内視鏡部 教授
- 2025年 4月 自治医科大学 内科学講座 消化器内科学部門 教授

学位

- 2011年 6月 医学博士号「小腸血管性病変の内視鏡分類と長期予後」

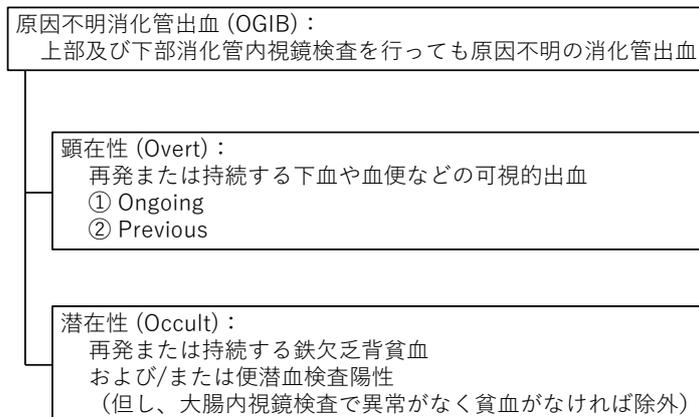
受賞

- 2006年 5月 26th Annual ASGE Audiovisual Award
- 2015年 5月 ASGE Video Plenary Award 2015
- 2020年 4月 ESGE Innovation of the Year Award 2020

小腸出血に関する用語の定義

小腸出血を疑う場合の用語として、「原因不明の消化管出血：obscure gastrointestinal bleeding (OGIB)」という用語が広く用いられてきた。この用語の定義は欧米とは微妙に異なっていたが、本邦では2010年にカプセル内視鏡関連用語^[1]として「上部および下部消化管内視鏡検査を行っても原因不明の消化管出血」と定義（図1）され、日本における小腸カプセル内視鏡の保険適用にもなっていた。

しかし、カプセル内視鏡（capsule endoscopy: CE）やバルーン内視鏡（balloon-assisted endoscopy: BAE）の普及により小腸内視鏡検査が一般化した結果、OGIBという用語は「上部および下部消化管内視鏡検査、小腸内視鏡検査が行われた後も出血源が不明な消化管出血」と定義される流れになってきた。その結果、「上部および下部消化管内視鏡検査を行っても原因不明の消化管出血」については、「小腸出血疑いsuspected small bowel bleeding: SSBB）」という用語が用いられてきている^[2,3]。本邦でも近く改訂予定の小腸内視鏡診療ガイドラインで同様の定義を採用する方向で議論が進んでいる。



日本カプセル内視鏡研究会用語小委員会. カプセル内視鏡関連用語. 寺野彰 監, 榊信廣, 中村哲也 編, カプセル内視鏡スタンダードテキスト. 東京: 南江堂; 2010: 11-14

図1. 本邦で使われてきた原因不明消化管出血 (OGIB) の定義

小腸の出血性病変の種類と頻度

小腸の出血性病変には様々な種類がある。Xinらの集計^[4]では小腸出血疑いでダブルバルーン内視鏡（double-balloon endoscopy: DBE）を行って同定された出血源は血管性病変が40.4%、炎症性病変が29.9%、腫瘍性病変が22.2%、憩室が4.9%、その他が2.7%であった。欧米では血管性病変が多いが、本邦を含むアジアでは炎症性病変の割合が多い傾向にあり、人種差の他、背景疾患の違いや、主に選択される検査方法の違いなどが理由と考えられている。

小腸出血の原因病変の種類は、年齢と併存疾患によって頻度が異なる。併存疾患として心疾患、腎疾患、肝硬変・門脈圧亢進症などを有する患者では血管性病変が多い。これらの併存疾患の無い若年の患者ではMeckel憩室やCrohn病が多い。Ohmiyaらは血管性病変と関連の深い併存疾患を解析して併存疾患指数（Ohmiya index）（表1）を報告している。このOhmiya indexが2以上の患者では血管性病変の頻度が高く、Ohmiya indexが1以下の50歳未満ではMeckel憩室とCrohn病、Ohmiya indexが1以下の50歳以上では炎症性疾患や感染症、薬剤性腸炎の頻度が高い^[5]。

表1. 併存疾患指数（Ohmiya index）^[5]

点数	基礎疾患
1	狭心症
1	不整脈（心房細動、洞不全症候群、上室性頻拍など）
1	糖尿病
1	うっ血性心不全
1	非透析慢性腎臓病（<60 mL/min/1.73 m ² ）
2	透析慢性腎臓病
2	末梢血管疾患
2	心臓弁膜症
3	肝硬変・門脈圧亢進症
3	遺伝性血管疾患（Rendu-Osler-Weber病など）

小腸出血疑いの診断アルゴリズム

小腸内視鏡診療ガイドラインで示された診断アルゴリズム（図2）^[6]では最初の検査として、胸部～骨盤部造影CTを位置づけている。CTでは、造影剤の血管外漏出（extravasation）はもちろん、小腸の壁肥厚、腫瘍、狭窄、拡張の他、リンパ節腫大や異常血管の有無に注意する。CTで異常所見を認めれば、詳細観察が可能なBAEを行い、必要に応じて生検や治療を行う。

大量出血や心肺機能の低下などで、内視鏡施行が困難な場合には、血管造影下の動脈塞栓術を選択する場合もある。

CTで異常所見を認めなければCEを行うが、Crohn病が疑われる場合、腹痛や腹部膨満症状を有する場合、NSAIDs長期使用者、腹部放射線照射歴、腹部手術歴のある場合などでは、狭窄等でCEが排出されないリスクがあるため、パテンシーカプセル（Medtronic製）で消化管開通性を確認してから施行する。腸閉塞症例（疑診例含む）にはCEはもちろん、パテンシーカプセルも施行すべきでない。CEは低侵襲に全小腸を観察可能だが、弱点もある。CEが速く通過する十二指腸～上部空腸の病変は偽陰性になりやすい他、巨大な腫瘍もその口側でしばらく留まった（regional transit abnormality; RTA）後で急速に通過して撮影できないことがある。また、CEは送気できないため、粘膜下腫瘍や憩室を検出しにくい。

CEで異常が見つければ、その内容に応じてBAEを行うか、内科的治療、外科的治療、経過観察が選択される。CEで異常が見つからなければ、臨床経過によりさらなる検査の必要性を判断し、BAE、Meckel憩室シンチなどを追加する。

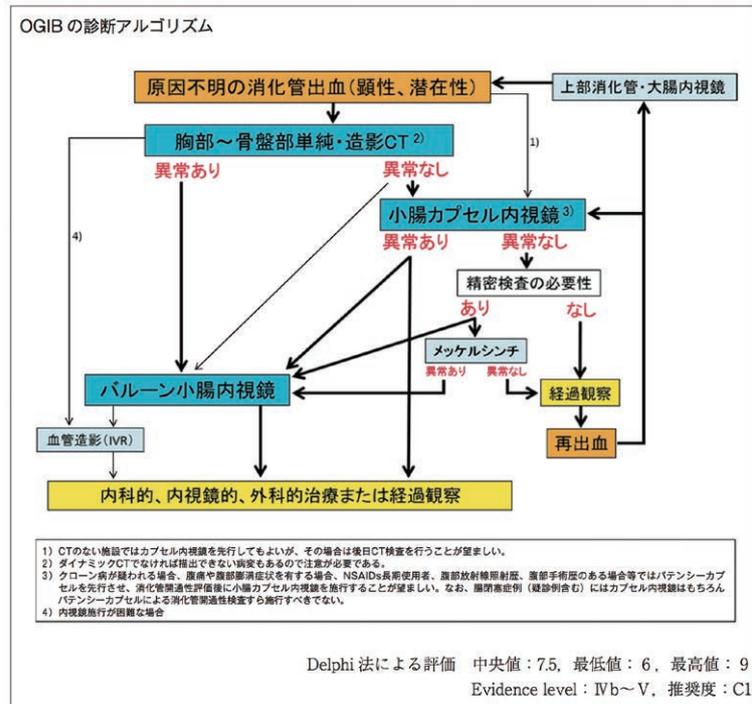


図2. OGIBに対する診断アルゴリズム^[6]

併存疾患のない若年者の小腸出血疑い

Ohmiya indexが1以下の50歳未満のSSBBでは、Crohn病とMeckel憩室の頻度が比較的高い。通常のCTで有意所見を認めないからといってCEを行うと、Crohn病小腸狭窄によるCE滞留リスクがあるほか、Meckel憩室が偽陰性となりやすい。

当施設では、午後1時に予定した経肛門DBEの同日午前に腸管洗浄剤を内服した状態で胸腹部ダイナミックCTを撮影してCT enterography (CTE) としている。このCTEで有意所見があれば対応し、決定的な所見が無ければ経肛門DBEを行う。経肛門DBEでは、回盲弁から150cm程度口側まで挿入しMeckel憩室の有無を確認し、最深部から選択的造影を行っている。それでも異常所見がなければ、CEを行って未観察の小腸を観察する。

炎症性病変

Crohn病やBehcet病、トリソミー8陽性骨髄異形成症候群に合併する小腸潰瘍、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの炎症性疾患の他、腸結核、サイトメガロウイルス腸炎などの感染性腸炎、非ステロイド性抗炎症薬、Angiotensin受容体拮抗薬、ミコフェノール酸モフェチルなどによる薬剤性腸炎の潰瘍が出血源となりうる。

過去の腹部手術で腸管再建されている場合や、瘻孔を形成している場合には、数年から数十年経過してバイパスされた腸管内に潰瘍を形成し、出血や低蛋白血症で盲係蹄症候群を発症する場合がある。

Meckel憩室からの出血も、憩室内で潰瘍を形成して出血をきたす。潰瘍を形成する原因は、異所性胃粘膜からの酸分泌が原因とする説もあるが、異所性胃粘膜がない場合もあり機械的刺激や腸内容の停滞によるbacterial overgrowthが原因とする説もある。

腫瘍性病変

小腸出血の原因病変のうち、悪性腫瘍については診断の遅れが生命予後に大きく影響する。上部・下部消化管内視鏡で原因不明の貧血が続く場合は、鉄剤処方では経過をみるのではなく、小腸精査が望ましい。

本邦で問題となる頻度が高い悪性腫瘍はGIST、癌、リンパ腫である。このうちGISTは血管に富む

腫瘍のため顕性消化管出血をきっかけに診断されることが多い^[7]。小腸GISTの診断には造影CTが有用だが、平衡相では検出しにくい場合もある。ダイナミックCTで撮影すればGISTは造影早期相で濃染され、検出しやすい。

血管性病変

消化管の血管性病変に関する用語は、医学や検査技術が進歩していく過程で、様々な用語が使われてきたが、曖昧な定義で使われる場合も多く、混乱がみられる。消化管の血管性病変は、病態が全く異なる静脈瘤や血管腫を除けば、病理組織学的に①静脈・毛細血管の特徴をもつ病変（angioectasia）、②動脈の特徴をもつ病変（Dieulafoy's lesion）、③動脈と静脈の特徴をもつ病変（arteriovenous malformation）の3種類に分類できる。内視鏡所見から病態を判断して適切な治療を選択するため、拍動性の有無に着目して分類したのが「小腸血管性病変の内視鏡分類（Yano-Yamamoto classification）」（表2）^[8]である。

Type 1は①に相当し、アルゴンプラズマ凝固法で多く治療されることが多いが、スネアで通電せずに切除してクリップをかける治療法^[9]も試みられている。Type 2は②に相当し、止血クリップで結紮して治療する。Type 3は③に相当し、小さな病変では止血クリップで結紮し、大きな病変では腹部血管造影下の塞栓術や外科的治療を選択する。分類不可能な病変はType 4とし、他の検査結果も考慮して治療方針を決定する。

表2. 小腸血管性病変の内視鏡分類（Yano-Yamamoto classification）^[8]

Type	内視鏡所見
1a	点状（1mm未満）発赤で、出血していないかoozingするもの
1b	斑状（数mm）発赤で、出血していないかoozingするもの
2a	点状（1mm未満）で、拍動性出血するもの
2b	拍動をとまなう赤い隆起で、周囲に静脈拡張をとまなわないもの
3	拍動をとまなう赤い隆起で、周囲に静脈拡張をとまなうもの
4	上記に分類されないもの

Heyde症候群

心臓弁膜症や先天性心疾患など、血流中に過度のずり応力が生じる循環器疾患では、そのずり応力によりvon Willebrand因子（VWF）の高分子多量体が分解され、後天性von Willebrand症候群が引き起こされる。この止血異常症により消化管出血が頻発するが、特に大動脈弁狭窄症（aortic stenosis: AS）に合併する消化管出血をHeyde症候群という。

重症ASでは半数程度に中等度～高度の貧血を認め、その多くに血管性病変が認められ、特に小腸に多く認められる^[10]。重症AS患者を対象にした前向き研究で、経カテーテル的大動脈弁留置術（transcatheter aortic-valve replacement: TAVR）の前後でアスピリン内服率が高くなったにもかかわらず、ヘモグロビン値が上昇し、血管性病変の数が減り、その大きさも縮小を認めたと報告されている^[11]。また、別の前向き研究でも血管性病変の数と大きさの改善が報告されている^[12]。

VWF高分子多量体が欠損すると、vascular endothelial growth factor（VEGF）受容体のリン酸化抑制が解除され、血管性病変を生じやすくなる^[13]。また、末梢組織での低酸素状態が引き起こしていたVEGFの増殖も、TAVRによる心拍出量増加で改善する可能性がある^[14]。さらに後天性von Willebrand症候群も改善して、止血機能が正常化する。以上のことから、Heyde症候群では大動脈弁狭窄症を治療することで、再出血が抑制できる可能性がある。

参考文献

1. 日本カプセル内視鏡研究会用語小委員会. カプセル内視鏡関連用語. 寺野彰 監, 榊伸廣, 中村哲也 編, カプセル内視鏡スタンダードテキスト. 東京: 南江堂; 2010: 11-14
2. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-1287
3. Sorge A, Elli L, Rondonotti E et al. Enteroscopy in diagnosis and treatment of small bowel bleeding: A Delphi expert consensus. *Digestive & Liver Disease* 2023; 55: 29-39
4. Xin L, Liao Z, Jiang YP et al. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 563-570
5. Ohmiya N, Nakamura M, Osaki H et al. Development of a Comorbidity Index to Identify Patients With Small Bowel Bleeding at Risk for Rebleeding and Small Bowel Vascular Diseases. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2019; 17: 896-904.e894
6. 山本博徳, 緒方晴彦, 松本主之 et al. 小腸内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy* 2015; 57: 2685-2720
7. Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H et al. Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: the first Japanese multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 70: 498-504
8. Yano T, Yamamoto H, Sunada K et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: 169-172
9. Owada J, Kihara A, Yano T. Novel cold snare technique with clipping for duodenal angioectasia. *Dig Endosc* 2024; 36: 499-501
10. Sugino S, Inoue K, Zen K et al. Gastrointestinal Angiodysplasia in Patients with Severe Aortic Stenosis: The Endoscopic Features of Heyde's Syndrome. *Digestion* 2023; 104: 468-479
11. Yashige M, Inoue K, Zen K et al. Gastrointestinal Angiodysplasia before and after Treatment of Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2023; 389: 1530-1532
12. Goltstein L, Rooijackers MJP, Thierens NDE et al. Gastrointestinal Angiodysplasia Resolution After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e2442324
13. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2017; 15: 13-20
14. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 39: 15-34

セルフトレーニング問題

問1. 下記のうち小腸出血の原因病変として血管性病変の頻度が高くなる背景疾患に該当しない疾患はどれか？ 1つ選べ。

- a. 心臓弁膜症
- b. 家族性大腸腺腫症
- c. 透析期慢性腎臓病
- d. 肝硬変・門脈圧亢進症

問2. 特に併存疾患のない若年者（50歳未満）の小腸出血の原因として多い疾患の組み合わせはどれか？ 1つ選べ。

- a. 異所性痔・Meckel憩室
- b. Meckel憩室・Crohn病
- c. Crohn病・血管性病変
- d. 血管性病変・異所性痔

腸管リンパ腫



今枝 博之

埼玉医科大学消化管内科

略歴

- 1986年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
- 1986年 5月 慶應義塾大学病院内科研修医
- 1988年 5月 国立栃木病院内科
- 1990年 6月 慶應義塾大学消化器内科専修医
- 1992年 6月 慶應義塾大学病院救急部助手
- 1993年 8月 都立大塚病院内科
- 2000年 8月 慶應義塾大学病院内視鏡センター助手
- 2006年 4月 横浜市立市民病院内視鏡センター長
- 2009年10月 慶應義塾大学医学部内視鏡センター講師
- 2011年 1月 埼玉医科大学総合診療内科教授・副診療部長
- 2015年 4月 埼玉医科大学病院内視鏡センター長兼任
- 2016年 4月 埼玉医科大学消化管内科教授・診療部長

現在に至る

はじめに

消化管は節外性リンパ腫の中で30～40%ともっとも頻度の多い発生臓器で、全悪性リンパ腫の約10%を占める^{1,2)}。消化管リンパ腫の定義として、現在では「病変の主体が消化管に存在すれば、病期にかかわらず消化管を原発とする」Lewinの基準（1978年）が用いられている。好発年齢は50～60歳であるが、あらゆる年齢層で発症しうる。消化管リンパ腫の発生部位は、海外からの報告では胃が最も多く（65%）、次いで小腸（20～30%）、大腸（10～20%）であり、食道はまれである（<1%）^{2,3)}。本邦での634例の解析では、胃原発は69%、腸管原発は26%で、44%は胃・腸管の両方に認めている⁴⁾。小腸・大腸では回盲部や直腸に好発する⁵⁾。組織型は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）が36%と最も多く、次いで濾胞性リンパ腫（Follicular lymphoma: FL）25%、MALTリンパ腫22%と多い。T細胞リンパ腫は9%、Burkittリンパ腫は6%を占め、マンツル細胞リンパ腫（Mantle cell lymphoma: MCL）は2%とまれである⁴⁾。肉眼型では隆起型、多発ポリープ型（multiple lymphomatous polyposis: MLP）、潰瘍型、びまん浸潤型、混合型の5型の分類が提唱されており⁶⁾、そのうち潰瘍型が最も多くみられる。病期はLugano分類が用いられ（表1）⁷⁾、Stage I、II₁を限局期、II₂-IVを進行期として扱う。腸管リンパ腫をきたす主な疾患について解説する（表2）。

表1. 消化管原発悪性リンパ腫のLugano病期分類（文献7から引用改変）

Stage I	消化管に限局 孤発病変または非連続性多発病変
Stage II	原発巣から腹腔内へ進展 リンパ節浸潤 II ₁ : 所属リンパ節へ浸潤 II ₂ : 遠隔リンパ節へ浸潤
Stage II E	漿膜を越えて隣接臓器やリンパ節以外の周辺臓器へ浸潤 浸潤臓器をIIE _(脾臓) 、IIE _(大腸) 、IIE _(後腹膜) などと記載する リンパ節浸潤と隣接臓器へ浸潤が併存する場合は、II ₁ E _(脾臓) などと記載する
Stage IV	節外臓器へ播種性浸潤、または横隔膜を越えたリンパ節浸潤

(Stage IIIは定義されない)

Stage I～II₁が限局期、II₂～IVが進行期

表2. 主な腸管リンパ腫の分類

<p>I. B細胞系リンパ腫/リンパ増殖疾患</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) 2. 濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma : FL) 3. MALT リンパ腫 (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) 4. immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) 5. マントル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma : MCL) 6. バーキットリンパ腫 7. 免疫不全及び免疫調整異常関連リンパ増殖性疾患 <ol style="list-style-type: none"> ① Hyperplasias arising in IDD ② Polymorphic LPDs arising in IDD ③ EBV-positive mucocutaneous ulcer (EBVMCU) ④ Lymphomas arising in IDD ⑤ 原発性免疫不全に伴うInborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas <p>II. T細胞/NK細胞系リンパ腫/リンパ増殖疾患</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid and lymphomas <ol style="list-style-type: none"> ① Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract ② Indolent NK-cell LPD of the gastrointestinal tract (iNKLPD) ③ Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) ④ Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) ⑤ Intestinal T-cell lymphoma (ITCL), not otherwise specified (NOS) 2. 成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T cell leukemia / lymphoma : ATL)
--

I. B細胞系リンパ腫/リンパ増殖疾患

1. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)

発症は60歳以降の男性に多く、大腸では半数以上が回盲部にみられ、直腸にも好発する^{4,8)}。小腸・大腸原発例の検討では、回盲部が36%と最多で、次いで21%で空腸に認め、肉眼型は潰瘍型が73%、隆起型が21%と報告されている⁹⁾。一方、大腸原発例のみの検討では隆起型が52%、潰瘍型が38%と報告されている^{5,9)}。

組織学的には中型および大型B細胞がびまん性に増殖し、腫瘍細胞は核の不整や大小不同などの異型を伴う¹⁾。免疫染色ではB細胞抗原のCD20陽性、他にCD10・BCL2・BCL6・IRF4/MUM-1なども発現する。Epstein-Barr virus (EBV)陽性例は予後不良で⁹⁾、また、MYC遺伝子とBCL2遺伝子の転座を同時に認めるdouble-hit lymphoma (DHL)も予後不良である^{8),10)}。

治療はR-CHOP療法を行うが、化学療法中に穿孔を来すことがあるため症例によって手術の先行を検討する。再発・難治例では多剤併用化学療法や、近年ではキメラ抗原受容体発現T細胞 (CAR-T)療法が行われる。さらに最近では抗CD20/CD3二重特異抗体が再発・難治例に承認されている。

2. 濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma : FL)

年単位で進行する低悪性度リンパ腫で、十二指腸型FLは下行部に好発し、StageやHistological gradeは低く非常に予後良好である⁹⁾。50代に多く、本邦における原発性・続発性の消化管FL298例366病変の検討では小腸に71%と最も多く発生するが(うち十二指腸52%、回腸末端13%)、胃(15%)や大腸(12%)にもみられた¹¹⁾。十二指腸下行部にFLを認める症例の多くで空腸または回腸にも病変が拡がっている。内視鏡所見は白色顆粒状隆起を呈することが多いが、回腸末端や大腸では粘膜下腫瘍様隆起として認めることも多い¹¹⁾。

組織学的には粘膜・粘膜下層に濾胞状構造を形成し、小型から中型の濾胞中心細胞 (centrocyte)と大型の濾胞中心芽細胞 (centroblast)が密に増殖する¹⁾。免疫染色ではCD20陽性で、多くの場合CD10・BCL6・BCL2も陽性を示し、CD5は陰性である。

進行が緩徐で化学療法による治癒が難しく、無治療経過観察 (watch and wait : W&W)でも自然寛解することがある。無症候性かつ低腫瘍量の場合にはW&Wを行うことが多い。高腫瘍量の場合はリツキシマブ (R) またはヒト化抗CD20モノクローナル抗体であるオビヌツズマブ併用化学療法を

行う。原発性消化管FLのoverall survival (OS)は10年後95.4%、20年後84.8%と予後良好である¹¹⁾。

3. MALT リンパ腫 (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)

大腸MALT リンパ腫は50～70代の女性に多い。好発部位は直腸と回盲部である。約90%が限局期のStage I-II₁である¹²⁾。小腸MALT リンパ腫の内視鏡所見は隆起型や潰瘍型が多くみられるが、顆粒状粘膜や敷石様変化・嚢状拡張を認めることもあり、約半数では病変が多発している¹³⁾。大腸では直腸に粘膜下腫瘍様隆起として認めることが多く、37%が多発病変である¹³⁾。

組織学的には不均一な小型～中型のB細胞が拡張した濾胞辺縁帯においてびまん性に増殖し、一部は形質細胞への分化を認める¹⁾。大腸MALT リンパ腫ではlymphoepithelial lesion (LEL)を認めないことが多い。免疫染色ではCD20・BCL2が陽性で、BCL6・CD5・CD10は陰性である。

治療として小腸ではおもにR単剤またはR併用化学療法が施行され、多くがcomplete response (CR)を達成している¹³⁾。化学療法前に抗菌薬治療例もみられる。大腸では5～20mm大の単発病変に対しては主に内視鏡切除が施行され、大きな病変や多発病変では放射線治療や手術治療が行われる¹³⁾。中には経過観察にて進行がみられない場合もある。Stage IVの進行期ではFLに準じた化学療法が推奨される。大腸原発MALT リンパ腫の予後は5年後PFS 92%、OS 94%と予後良好である¹²⁾。

4. immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)

IPSIDは、MALTリンパ腫の亜型に分類され、地中海型リンパ腫、 α 鎖病とも呼ばれ、IgAの重鎖の α 鎖のみから成り、軽鎖を欠如した異常免疫グロブリンが過剰産生される疾患で、一因として*Campylobacter jejuni*感染が考えられている¹⁾。中近東やアフリカ、極東などの10～30代に多く¹⁴⁾、本邦ではまれである。最近では肝・腎移植後の患者も報告されている。

吸収不良や慢性下痢、腹痛などの症状をきたす。内視鏡的には十二指腸や空腸を中心に広範囲の皸襞肥厚や浮腫、ポリープ状または微細顆粒状の小隆起からなるびまん性病変を認める¹⁵⁾。病理所見では粘膜および粘膜下層にリンパ形質細胞様細胞の密な増殖を認める。免疫染色ではCD20陽性、CD5・CD10・CD23陰性であるが、形質細胞部分はCD138のみ陽性となることがある。いずれもIgA陽性となるが、免疫グロブリン軽鎖マーカーの κ 、 λ は陰性を示す。

治療は初期の場合には自然寛解もみられるが、症状がある場合には6か月間の抗菌薬治療（アンピシリン、メトロニダゾール、テトラサイクリン単剤、または組み合わせ）が推奨され、30～70%の寛解率を示す。治療に効果がみられない場合には抗菌薬併用CHOP療法が行われる。50%が治癒し、3年生存率は67%と報告されている¹⁴⁾。

5. マントル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma : MCL)

消化管に発生するMCLのうち原発例は約2割と少なく、2次性が約8割である¹⁶⁾。60代男性に多く、腸管においては回腸・結腸・直腸に同程度の割合で発生するが、ほとんどがStage IVで発見される。胃では隆起、雛襞腫大、潰瘍、表層型など多彩な所見を示すが¹⁾、腸管においては大部分がMLP型を呈し、次いで隆起型が多い¹⁷⁾。

組織学的には細胞質が乏しく核小体が目立たない不規則な核を持つ、小型から中型の異型リンパ球が、結節状またはびまん性に増殖する¹⁾。免疫染色ではCD20・CD5・cyclin D1・SOX11・BCL2が陽性で、CD10・CD23は陰性である。

治療は、若年、初発進行期ではR併用高用量シタラビン療法を含む導入療法を行い、奏効例には地固め療法として自家造血幹細胞移植にR維持療法を行う。66歳以上あるいは自家移植非適応の場合は、R併用ベンダムスチン療法が行われている。近年ではブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬であるイブルチニブが再発・難治症例だけでなく初発症例に対しても承認されている。しかし、治癒は困難で再発を繰り返す予後不良な疾患であり、3年後OSは61.1%、3年後EFSは44.4%である¹⁷⁾。

6. Burkittリンパ腫

発症時期は小児期と30代に多いが、高齢者でも発症のピークがあり、男性に多い¹⁸⁾。アフリカなどのマラリア感染地域ではEBVの関連性が高い風土病型が多いが、欧米やわが国ではEBV遺伝子が検出されない散発型が多い。回盲部腫瘍などの腹部腫瘍で発症することが多く、腹腔内リンパ節、卵巣、腎および乳房などに浸潤することもみられる。腹痛、嘔吐を認めることが多く、腸重積症状の報告も散見される。きわめて増殖傾向が強く、骨髄や中枢神経浸潤をきたす。

病理所見で星空像 (starry-sky appearance) が特徴的で、塩基性細胞質と類円形核を有するリンパ球の均一な増殖の中で、胞体に富む大きなマクロファージが散在することで生じる。免疫染色ではCD20・PAX5、CD10・BCL6が陽性で、CD5は陰性である。MYC遺伝子再構成がみられ、またMIB-1陽性である。

治療はCODOX-M/IVAC療法による強化型治療レジメンが推奨され、さらにはR追加により5年PFS75%、OS77%と良好な治療成績が報告されている。しかし、中枢神経浸潤では予後不良である。

7. 免疫不全及び免疫調整異常関連リンパ増殖性疾患

① Hyperplasias arising in IDD、② Polymorphic LPDs arising in IDD、③ EBV-positive mucocutaneous ulcer (EBVMCU)、④ Lymphomas arising in IDD、⑤ 原発性免疫不全に伴う Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas の5型に分類されている。

③ EBV-positive mucocutaneous ulcer (EBVMCU)

後天性免疫不全を来す状態の患者（臓器移植後、HIV 感染、関節リウマチや炎症性腸疾患などに対する免疫調節薬（アザチオプリン、インフリキシマブ、メソトレキセートなど）使用、免疫固がんや血液腫瘍に対する多剤併用化学療法、加齢など）の皮膚や粘膜に発生する、潰瘍形成を伴う限局性のEBV 陽性B 細胞性リンパ増殖性疾患である¹⁾。消化管における好発部位は結腸・直腸で、全身症状やリンパ節腫脹、骨髄浸潤は認めない。内視鏡所見は多くが浅い潰瘍性病変を呈するが、大きな深掘れ潰瘍を形成することもあり、半数近くが多発病変である¹⁹⁾。組織学的には形質細胞、リンパ球、組織球、好酸球など多様な細胞浸潤を認め、小型リンパ球からHRS 様細胞・大型B 細胞まで様々な大きさのB 細胞でEBV 陽性となる。

典型的には緩徐な経過を辿り、自然経過や免疫抑制薬の減量・中止により数カ月以内に退縮することが多い。中には化学療法などによる治療介入が必要な症例もある。穿孔や狭窄により手術を要した症例も全体の33%でみられた。予後は比較的良好で、73%がCR を達成していた¹⁹⁾。

Ⅱ. T細胞/NK細胞系リンパ腫/リンパ増殖疾患

1. Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid and lymphomas

① Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract、② Indolent NK-cell LPD of the gastrointestinal tract (iNKLPD)、③ Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)、④ Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)、⑤ Intestinal T-cell lymphoma (ITCL)、not otherwise specified (NOS) の5つに分類されている。

① Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract

まれな疾患で、10～70代、平均年齢45歳で男性にやや多い²⁰⁾。小腸、大腸に好発し、腹痛、下痢、体重減少を来す。消化管外病変を伴うことはまれであるが、肝臓や骨髄、末梢血中への進展例も報告されている。内視鏡的には発赤、皺襞肥厚、びらん、MLPなどを認め、免疫染色ではCD2・CD3・CD5陽性、CD4またはCD8陽性を呈する。CD8陽性例ではTIA1陽性、granzyme B・CD30・CD56・EBVは陰性で、Ki-67 は<10%である²¹⁾。緩徐な経過を辿るが一部では病変の進行を認める。化学療法への反応性は不良であるが、ステロイド投与が症状を改善することがある。また、低線量 (30Gy)

の病巣部への放射線照射での寛解例も報告されている。

② Indolent NK-cell LPD of the gastrointestinal tract (iNKLPD)

Takeuchi ら²²⁾の日本より提唱されたlymphomatoid gastropathy (LyGa、リンパ腫様胃症) と、北米から報告されたNK cell enteropathy の総称である。LyGa は数カ月以内に自然消退することが多いが、JAK3 遺伝子異常が同定されて腫瘍性病変と考えられている。悪性疾患への進行は報告されていないため“LPD”と示されている⁹⁾。胃に好発するが小腸や大腸にも認められ、内視鏡的には発赤やびらん、潰瘍、ポリープの所見を呈する。免疫染色ではCD3・CD56・TIA1・granzyme B・perforinなどのNK細胞性マーカー陽性で、EBV陰性である。日本からの報告例の多くは*Helicobacter pylori*陽性で、除菌で改善した報告例もみられる²³⁾。

③ Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)

④ Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)

EATLはグルテンにより蛋白漏出性胃腸症を引き起こすセリアック病との関連を1/3の症例で認めるが、本邦では稀な疾患である¹⁾。一方MEITLはセリアック病とはほとんど関連せずアジアやヒスパニック系で多くみられる。EATLは60～70代に発症し、男女比は等しいかわずかに男性に多く、MEITLは50～60代に発症し、男性に多い²⁴⁾。いずれも小腸(空腸>回腸>十二指腸)に好発し、胃や大腸でも散見される。腹痛、下痢、体重減少、血便を来し、腸閉塞や穿孔を契機に診断される症例もみられる。腹部リンパ節や骨髄・肺・肝臓へ及ぶこともあり、約半数はStage IVで発見される²⁵⁾。内視鏡的には多発する潰瘍性病変を呈することが多く、絨毛の萎縮、皺襞肥厚、浮腫状粘膜、びらん、隆起もみられる。大腸MEITLではびまん浸潤病変が最も多い²⁶⁾。

EATLでは大型の異型リンパ球が、MEITLでは中型の異型リンパ球の増殖がみられる。EATLではCD3陽性、CD5・CD4・CD56陰性、CD8は主に陰性、TIA1、granzyme B・perforin・CD103陽性であるのに対し、MEITLではCD3陽性、CD5・CD4陰性、大部分の症例がCD56・CD8陽性を示す。TIA1に陽性を示し、granzyme Bおよびperforinの陽性率はTIA1に比べると低い。EBVの関与は認めない。

治療は手術、化学療法、栄養療法を行うが予後不良で、EATLの特に難治性セリアック病に続発する症例では5年生存率は0～8%と低い。MEITLでの3年生存率は13～65%と報告されている²⁵⁾。

2. 成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T cell leukemia / lymphoma : ATL)

ATLはヒトT細胞白血病ウイルス (human T-lymphotropic virus Type1 : HTLV-1) により発生するT細胞リンパ腫で、本邦での消化管病変54例61病変の検討では、平均年齢62歳、男女比は同じで、リンパ腫型36例(67%)、急性型18例(33%)であった²¹⁾。66%が胃に発生し、18%が小腸、16%が大腸に認め、stage IVが72%で、そのうち急性型は全例stage IVで、次いでstage IIが残りの約1/4を占める²⁶⁾。内視鏡所見は腫瘤形成型が48%、表層拡大型が8%、粘膜肥厚型が14%であり、全体の2/3が多発またはびまん性の病変であった。病理所見は中型から大型の多型性に富む不規則な核を持つ異型リンパ球のびまん性増殖を認め、免疫染色でCD3・CD4・CD25陽性、大部分でCCR4を示す¹⁾。治療は多くはCHOP療法で、一部で抗CCR4抗体療法(モガムリズマブ)も行われているが、生存期間中央値は、リンパ腫型11か月、急性型10か月と両病型とも予後不良である²⁶⁾。

文献

1. 石川恵理、中村正直、川嶋啓揮. 腸管リンパ腫の診断と治療. *Gastroenterol Endosc* 66: 2533-2544, 2024.
2. 中村信彦. 消化管リンパ腫. *日本臨床* 81増刊号3:434-438,2023.
3. Alvarez-Lesmes J, Chapman JR, Cassidy D, et al. Gastrointestinal Tract Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 145: 1585-1596, 2021.
4. Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion* 87 : 182-8, 2013.
5. Yachida T, Matsuda T, Sakamoto T et al. Endoscopic features of colorectal lymphoma according to histological type. *JGH Open* 6 : 257-62, 2022.
6. Nakamura S, T Matsumoto, M Takeshita M, et al. A clinicopathologic study of primary small intestine lymphoma: prognostic significance of mucosa-associated lymphoid tissue-derived lymphoma. *Cancer* 88: 286-94, 2000.
7. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, D Crowther, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 5: 397-400,1994.
8. Hori Y, Yamamoto H, Nozaki Y et al. Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation. *Hum Pathol* 96 : 67-78, 2020.
9. Ishikawa E, Kato S, Shimada K et al. Clinicopathological analysis of primary intestinal diffuse large B cell lymphoma : Prognostic evaluation of CD5, PD-L1, and Epstein-Barr virus on tumor cells. *Cancer Med* 7 : 6051-63, 2018.
10. Ikegami K, Nakamura S, Esaki M et al. Prognostic value of chromosomal translocations in small-bowel diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathology* 68 : 199-209, 2016.
11. Takahashi Y, Taniguchi H, Haruhi F et al. Pathogenesis of Gastrointestinal Follicular Lymphomas : Consideration Based on Histopathology and Endoscopic Findings. *Am J Surg Pathol* 47 : 1134-43, 2023.
12. Jeon MK, So H, Huh J et al. Endoscopic features and clinical outcomes of colorectal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 87: 529-39, 2018.
13. Ishikawa E, Nakamura M, Satou A et al. Mucosa- Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in the Gastrointestinal Tract in the Modern Era. *Cancers (Basel)* 14 : 446, 2022.
14. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) : a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 105 : 2274-80, 2005.
15. Pervez S, Mumtaz K, Ullah SS et al. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) . *J Coll Physicians Surg Pak* 21 : 57-8, 2011.
16. Castellino A, Tun AM, Wang Y et al. Clinical characteristics and outcomes of primary versus secondary gastrointestinal mantle cell lymphoma. *Blood Cancer J* 11 : 8, 2021.
17. Iwamuro M, Okada H, Kawahara Y et al. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. *World J Gastroenterol* 16 : 4661-9, 2010.
18. 石川 聡、大西 康、一迫 玲. バーキットリンパ腫. *日本臨床* 81増刊号: 298-302, 2023
19. Ishikawa E, Satou A, Nakamura M et al. Epstein-Barr Virus Positive B-Cell Lymphoproliferative Disorder of the Gastrointestinal Tract. *Cancers (Basel)* 13 : 3815, 2021.
20. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood* 122: 3599-606, 2013.
21. Matnani R, Ganapathi KA, Lewis SK et al. Indolent T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract : a review and update. *Hematol Oncol* 35 : 3-16, 2017.

22. Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S et al. Lymphomatoid gastropathy : a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. Blood 116 : 5631-7, 2010.
23. Nakajima M, Shimoda M, Takeuchi K et al. Lymphomatoid gastropathy/NK-cell enteropathy involving the stomach and intestine. J Clin Exp Hematop 62 : 114-8, 2022.
24. 西村碧フィリーズ、佐藤康晴. 腸管Tリンパ腫. 日本臨床 別冊血液症候群 (第3版) 29: 367-373, 2023
25. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease : a large retrospective study. Dig Liver Dis 45 : 377-84, 2013.
26. 石橋 英樹, 二村 聡, 平井 郁仁, 竹下 盛重. 消化管T細胞リンパ腫の内視鏡所見の特徴. 胃と腸 58: 871-879, 2023.

セルフトレーニング問題

問1. 腸管リンパ腫の組織型で最も多いのはどれか

- a. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)
- b. 濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma : FL)
- c. MALT リンパ腫 (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)
- d. T細胞リンパ腫

問2. 腸管リンパ腫の肉眼型で最も多いのはどれか

- a. 隆起型
- b. 多発ポリープ型
- c. 潰瘍型
- d. びまん浸潤型

MEMO

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

IV. 肝

肝臓リハビリテーションの現状と今後の展望



寺井 崇二

新潟大学大学院消化器内科学分野

学歴

1984年 山口県立宇部高等学校卒業
1990年 山口大学医学部卒業
1997年 山口大学大学院医学研究科修了 医学博士

職歴

1990-1991年 山口大学医学部附属病院医員（研修医）
1997-2000年 アメリカ国立癌研究所（NCI/NIH）（客員研究員）
2010-2014年 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学分野 准教授
2015年より 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 教授
2016年より 新潟大学医歯学総合病院 光学医療診療部部長（兼任）、
栄養管理部部長（兼任）
2021年より2023年 新潟大学医歯学総合病院 検査部部長（兼任）
2020年より2024年1月 新潟大学研究推進機構（現 研究統括機構） 副機構長
2021年より 新潟大学コア・ステーション 医歯学系附属 未来医療
研究開発センター センター長

主な資格・学会活動（現在）

日本再生医療学会（副理事長）、日本消化器病学会（監事）、日本肝臓学会（理事、評議員、社会保険委員長、肝臓リハビリテーションWG委員長）、日本消化器内視鏡学会（社団評議員）、日本内科学会（評議員）、日本肥満学会（評議員）、日本高齢消化器病学会（理事）、肝細胞研究会（世話人）、肝類洞壁研究会（世話人）、日本超音波医学会代議員、American Association for Study of Liver Disease (Fellow) 文部科学省NBRP Medaka オブサーバー ISCT (International Society for Cell and Gene Therapy) International Exosome committee, Gastrointestinal committee
日本再生医療学会 再生医療認定制度委員会委員長、細胞外小胞等の臨床応用ガイダンス策定WG 座長

（初めに）

肝疾患の進行とともに、骨格筋などのサルコペニアが進行する。この進行に伴い肝機能もより悪化するため、ある意味において肝-骨格筋の悪化の“Malignant Cycle”が進行すると考える。骨格筋の質、量の改善を目指した、肝臓リハビリテーションは2023年4月に日本肝臓学会より“肝臓リハビリテーション指針”が発表され（<https://www.jsh.or.jp/medical/committeeactivity/shakaihoken/>）⁽¹⁾、現在、日本肝臓学会では、リハビリテーションの啓発、さらに管理料などの保険取裁を目指した活動がされている。本稿ではその理論的な背景、実際の実施などについて現状をまとめる。

（肝疾患の進行におけるサルコペニアの進行、診断基準）

肝疾患の進行に伴い、筋肉のサルコペニアが起こる。その機序は図1に示しているが基本、様々な因子が起こる中で起こってくる。また、その進行においては、利尿剤の利用、アルコール飲酒なども悪化因子として上がってくる。機能改善には、肝臓の機能改善が重要なことは明らかであるが、やは

り骨格筋に対する介入が必要になってくる。

サルコペニアの診断については、図2のように肝臓学会にて作成されており、第2版が最新のものとなる。握力、歩行速度、筋力評価が中心になる⁽²⁾。

肝硬変に伴うサルコペニア成因

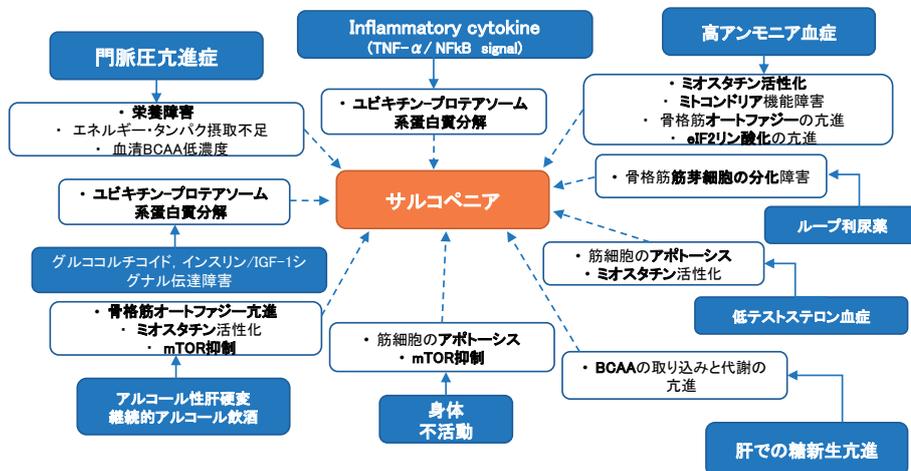
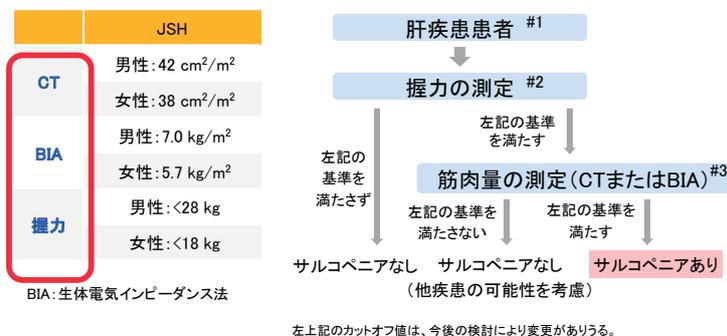


図1. 肝疾患とサルコペニアの進展機序

サルコペニアの判定基準(第2版)

肝疾患のサルコペニア判定基準フローチャート



日本肝臓学会 サルコペニア判定基準 (第2版)

図2. サルコペニア診断基準

(肝臓リハビリテーションの対象疾患)

肝臓リハビリテーションは、慢性肝臓病を対象としており、生活習慣に伴うMASLDから、肝硬変症、肝細胞癌まで対象とする。MASLDに対しては、体重現状を目指し、肝硬変症では、筋肉回復を通じた肝機能の改善、肝細胞癌に対して、様々な化学療法の実施の底上げを目指す方法として推奨される。

(肝臓リハビリテーションの実施)

図3のように、リハビリテーションの効果を誘導するには適切な運動療法と栄養療法の実施が重要になる。どちらか一方のみでは、効果は十分でなく、両方の併用が重要になる。これについては、肝臓リハビリテーションの対象者や研究デザイン (介入内容や期間、アウトカム) を進めることで、よりエビデンスを明確にしていく必要がある。具体的には図4のようなスケジュール、対策にて実施し

ていくことが大事になってくる。初診、導入、実際の実施、その評価など、一つの具体例を今回示した。実施にあたり基本となる栄養管理も重要になる。これを一つのモデルケースとして、実施していくことが大事になる。患者自身に実施したウォーキング、筋力トレーニングを“運動日誌”として記録をして頂くことが重要である。現時点においては、肝臓リハビリテーションの管理料の保険収載はとれておらず、各担当医師、理学療法士の努力により運用されている状況である。レジスタンス運動を踏まえて、現在慶応義塾大学リハビリテーション教室（辻 哲也教授）と一緒に、AMEDプロジェクトとして当科にて開発しているセラバンドを用いたレジスタンス運動の実施例も提示するのでご参考にして頂きたい（図5）。

運動・栄養療法による効果

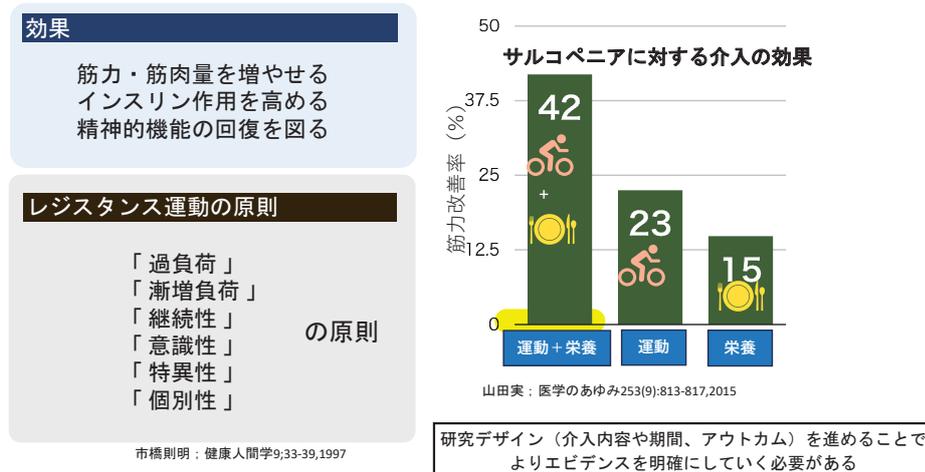


図3. 運動療法と栄養療法

肝臓リハビリテーション実施の具体的例

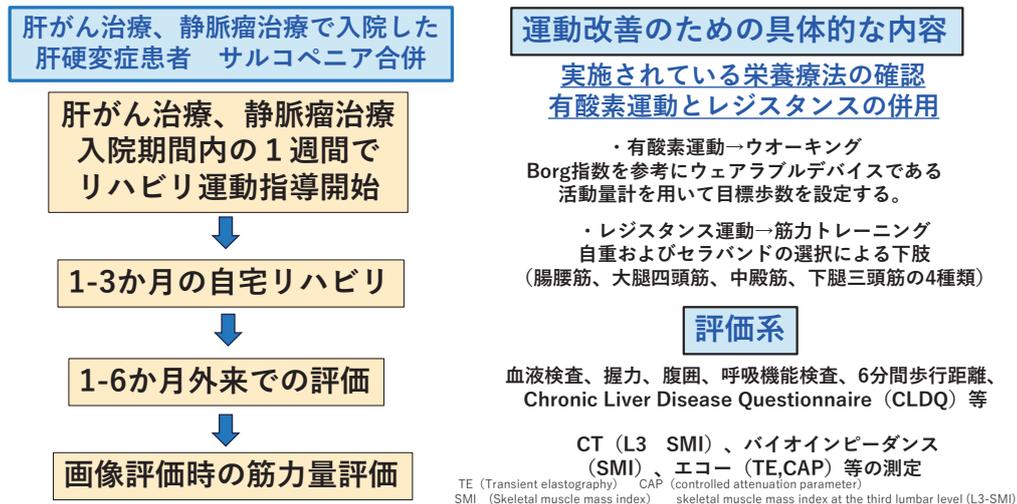


図4. 具体例（肝臓リハビリテーション）

具体的な筋カトレーニング

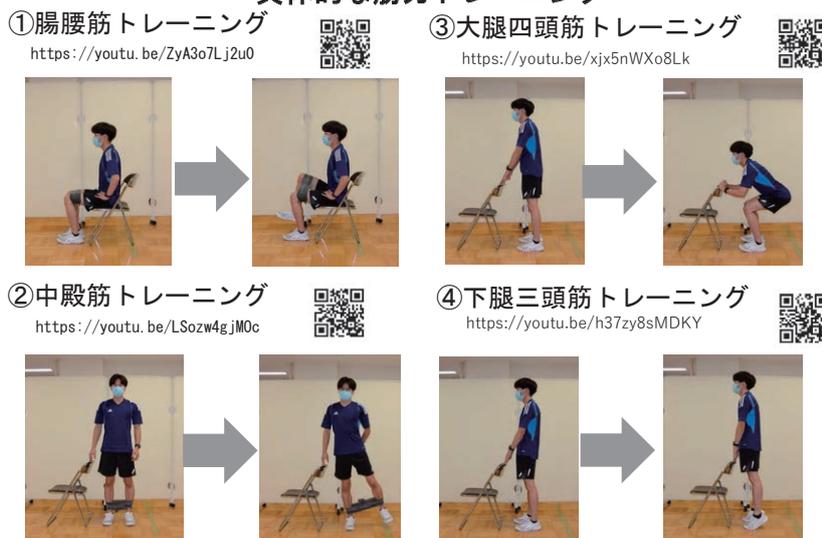


図5. 開発している運動療法 (You Tube参照)

(肝臓リハビリテーションの実施時の注意)

肝硬変症患者の運動療法実施時には、事前の静脈瘤の検査、腹水の有無等の確認が重要であり、出血のリスクがある場合は先に静脈瘤の治療を、腹水がある場合は、そちらの管理を優先することが重要になる。

(今後の課題と近未来のリハビリテーション)

現在、超高齢化社会になり、肝硬変症患者の高齢化はより進んでいる。その中で、総合的なサルコペニア対策は重要になる。別添は、今後の課題であるがより効率的な運動療法、また筋肉の増加評価のバイオマーカーの開発もより進んでいくと考える (図6)。一方で、より多くの患者に対して、最適なりハビリテーション医療を実施していくため、スマートフォン等を利用した、自宅での患者各自のリハビリテーションの実施、さらにロボットスーツを利用したリハビリテーションの開発が進むと考えられる (図7)。この分野、今後大きく展開していくと考えられ、是非参考にして頂きたい。

肝臓リハビリテーション医療の確立

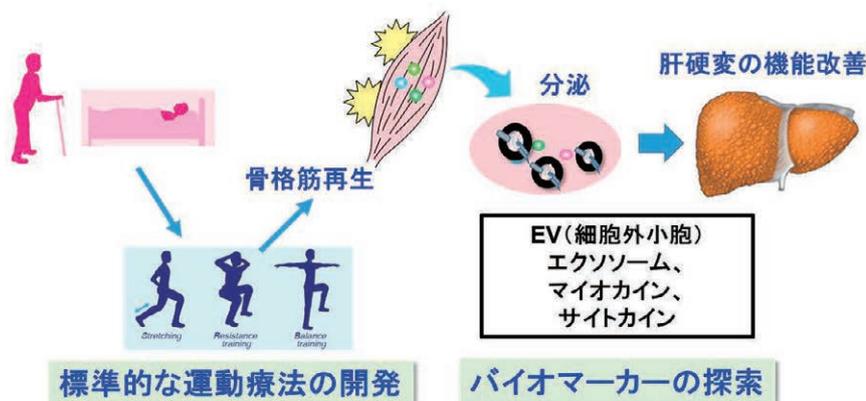


図6. 今後の課題

近未来の肝臓リハビリテーション医療



寺井 崇二 上村 博輝
日本消化器病学会雑誌 120 (9) 701 - 708 2023年9月

図7. 近未来の肝臓リハビリテーション医療

Ref

- (1) “肝臓リハビリテーション指針” (<https://www.jsh.or.jp/medical/committeeactivity/shakaihoken/>)
- (2) 日本肝臓学会 サルコペニア診断基準
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/sarcopenia_criterion_v2.pdf
- (3) 寺井 崇二、上村 博輝
(総論) 肝疾患とサルコペニア
肝疾患とサルコペニア 未来のリハビリテーション医療
一楽しくないと続かない一日消誌 2023 ; 120 : 701—708

セルフトレーニング問題

問1. 肝疾患に伴うサルコペニアの増悪因子として考えにくいものを1つ指摘せよ。

- a. 高アンモニア血症
- b. アルコール摂取
- c. 継続的なループ利尿剤の内服
- d. 胃食道静脈瘤

問2. 運動療法の実施において、適切でないものを1つ選べ。

- a. 事前の栄養評価
- b. 握力測定
- c. 脱水への留意
- d. 運動療法の実際については、外来受診時の医師の問診で評価する

MEMO

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

肝細胞癌の集学的治療



建石良介

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学

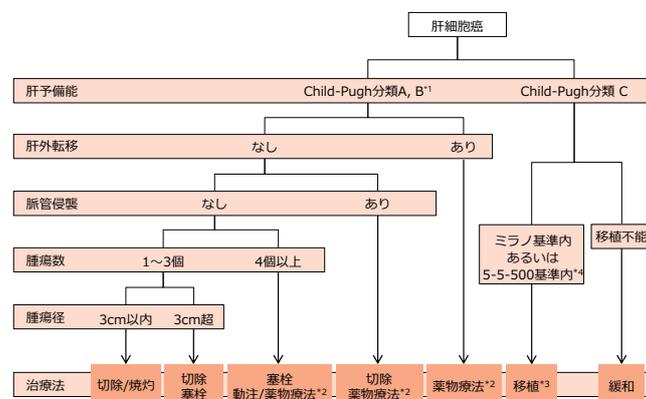
略歴

- 1995年 東京大学医学部卒業
- 1995年 東京大学医学部附属病院内科研修医
- 1996年 三井記念病院内科レジデント
- 1998年 東京大学大学院医学系研究科大学院
- 2002年 東京大学医学部附属病院消化器内科医員
- 2005年 三井記念病院消化器内科医長
- 2006年 東京大学医学部附属病院消化器内科助教
- 2008年 東京大学医学部附属病院消化器内科医局長
- 2013年 東京大学大学院医学系研究科 がんプロ特任講師（消化器内科）
- 2020年 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学講師
- 2023年 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学准教授

1. はじめに

肝細胞癌治療においては、これまでも病期に応じて肝切除、肝移植、アブレーション、肝動脈化学塞栓術（TACE）、動注化学療法、放射線療法、薬物療法など様々な治療が選択されてきた（図1）。他のがん種と比較した肝細胞癌の特徴として、外科切除に代表される根治的治療後も頻回の再発をきたすものの、多くの場合再度根治的治療が可能であり、また再発に際して病期の進行とともに治療法もTACE～薬物療法へとシフトしていく点があげられる。しかし、これらの治療法のシーケンスは、集学的治療とは呼ばれない。集学的治療は、原則として二つ以上の治療法を事前に定めたプロトコルに従って組み合わせて用いる事で、より高い治療効果を目指したものであり、肝細胞癌診療においては近年発展が著しい薬物療法がその中心をなしている。

一方で、集学的治療では患者の病期や治療法の組み合わせが多くなるために、十分なエビデンスの集積には時間がかかり、現時点で科学的根拠に基づく推奨が行えていない。従って、本教育講演では、集学的治療を考慮する上で必要な考え方と今後エビデンスを構築するための枠組み、利用可能なエビデンスを紹介するとどめる。



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5 cm 以内かつ腫瘍数5 個以内かつAFP 500 ng/mL 以下

日本肝臓学会編 肝臓診療ガイドライン2021年版

図1

2. 治療アルゴリズムの背景にある考え方とその再考の余地

図1は日本肝臓学会肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムと呼ばれるものである。上から順に肝予備能、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径ごとに分岐があり、これらをたどっていくことで最終的に一つないしは二つの治療が推奨される仕組みになっている¹。このほかにも全世界で広く使われているBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 治療アルゴリズムなどいくつかのアルゴリズムが提案されているが、地域の事情を反映して多少の治療選択肢の違いはあるものの、使用されている因子はほぼ同じである。

肝細胞癌に限らず病期分類の目的は、外科的切除を中心とした物理的な腫瘍除去による根治の可能性を分類することにあつた。それは局所癌と全身癌という概念に代表され、局所癌には局所療法による根治、全身癌には全身療法による延命を目指す。

一方で両者の間には、オーバラップが存在し、必ずしもクリアカットに分類できるわけではない。例えば、肝外転移の存在は全身癌を示唆するが、単発の肺転移で切除後に長期間無再発であるような症例を時に経験する。

3. 術後補助薬物療法

局所治療後に全身療法を行う事で治癒率が向上するがん種があり、術後補助薬物療法が標準治療となっている。術後補助薬物療法の理論的根拠は、画像診断で捉えきれない微小転移巣が存在する事、微小転移は画像で捉えられる腫瘍よりも薬剤感受性が高いこと、が挙げられる。しかし、これらは細胞障害性抗がん薬時代に構築された理論であり、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤でも有効であるかは不明である。

治療後の再発の危険性が高い患者を対象とした、肝細胞癌に対する術後薬物療法の臨床試験として、動注化学療法やTACEを用いた無作為化比較試験 (RCT) がいくつか報告されているが、実臨床で普及するには至らなかった。分子標的薬を用いた試験としては、ソラフェニブを用いたSTORM試験が行われたが、無再発生存期間 (RFS) 及び全生存期間 (OS) とともに効果を示すことができなかった²。

複合免疫療法を用いた試験として、高い再発率が予想される初回切除後あるいはアブレーション後の患者を対象とし、術後にアテゾリズマブ+ベバシズマブを12ヶ月あるいは17サイクル投与するIMbrave050試験が、中間解析で主要評価項目のRFSの延長を達成したとして報告されたが、後に長期フォローアップの結果、有意差が消失したと報告された^{3,4}。また、中国からPD-1阻害剤であるシンチリマブを用いた無作為化第2相試験が企画され、RFSを有意に延長した (ハザード比 0.534, 95%信頼区間 0.360-0.792; P = 0.002) と報告されている⁵。

国際大規模治験としては、同様の再発リスクの高い患者を対象とし、デュルバルマブ+ベバシズマブ併用療法をデュルバルマブ単独と比較するEMERALD-2試験が進行中である。

4. 術前薬物療法

技術的には全腫瘍を摘除可能であっても、生物学的悪性度等の観点から薬物療法を先行させることをネオアジュバント治療と呼ぶ。ネオアジュバント治療が奏功した場合は、切除範囲の縮小などの利益が得られる事に加えて、術後再発に際しても薬剤感受性が期待できる。一方で、アップフロント手術と比較して、薬物療法中に病勢が進行し、切除不能になるリスク、薬物療法の副作用によって切除が不能になるリスクが存在する。現時点でネオアジュバント治療として、エビデンスレベルの高い報告は存在しない。

技術的に切除不能と考えられる症例に対して薬物療法を行い、結果として腫瘍の縮小によって切除が可能になることをコンバージョンと呼び、ネオアジュバント治療とは区別される。薬物療法が奏効した際に外科的切除を含む局所療法を加える理論的根拠としては、感受性のないクローンを取り除く事による根治性の向上と腫瘍量の減量が挙げられる。コンバージョン治療の有効性に関しては、治療介入のタイミングなどコントロール研究が企画しにくいのが、コホート研究によってコンバージョン治療を受けた症例で35%という高い臨床的あるいは病理学的完全奏効が得られたと報告されている⁶。

近年、複合免疫療法に代表される薬物療法の進歩によって、肝細胞癌においても術前・術後薬物療法が盛んに議論されるようになった。日本肝癌研究会と日本肝胆膵外科学会は、合同ワーキンググループを立ち上げ、肝細胞癌の切除可能分類について、表1に示すような提言を行った⁷。今後この分類に基づき、術前薬物療法に関する臨床研究が行われることが期待されている。

表1. 肝細胞癌の腫瘍学的切除可能性分類 (Expert Consensus 2023)⁷

R: resectable

切除単独で他治療よりも明らかに良好な予後を見込める腫瘍条件
(以下の①から③を満たすもの)

- ① 単発肝細胞癌 (腫瘍径は問わない) または多発腫瘍のうち腫瘍数3個以下、最大腫瘍径3cm以下のもの
- ② 画像上指摘できる肉眼的腫瘍栓を認めない (Vp0-1、Vv0-1、B0-1)
- ③ 肝外病変を認めない

BR1: borderline resectable 1

切除単独では一般に予後不良だが、集学的治療の一環としての切除により予後の改善を期待しうる腫瘍条件
(以下の①～③のいずれかの因子を有するもの)

- ① 多発腫瘍のうち腫瘍数3個超もしくは最大腫瘍径3cm超のもので、腫瘍数5個以下、最大腫瘍径5cm以下を満たすもの
- ② Vp-3、Vv2、またはB2-3に相当する肉眼的腫瘍栓
- ③ 肝外病変のうち以下の条件を満たすもの
(No.3, 8, 12 リンパ節への単発転移、限局性腹膜播種 (P1)、片側副腎転移、少数の肺転移)

BR2: borderline resectable 2 (initially unsuitable for resection)

切除による予後改善効果について十分なエビデンスがなく、集学的治療の中でその適応を慎重に判断すべき腫瘍条件

- (以下の①～③のいずれかの因子を有するもの)
- ① 5個超もしくは最大腫瘍径5cm超の多発腫瘍
 - ② Vp4、Vv3、B4に相当する肉眼的腫瘍栓
 - ③ BR1以外の肝外病変

※本分類は技術的ならびに肝機能的に切除可能な症例に関する腫瘍学的な観点からの切除可能性分類である。

5. TACEとの併用

肝切除、アブレーションに適さない病期で門脈腫瘍栓や肝外転移を認めない症例に対して、TACEが永らく標準治療とされてきた。一方で、TACEは局所根治性で切除やアブレーションに劣るため、TACEと薬物療法を組み合わせた治療が試行されている。TACE後の虚血状態に対して、残存腫瘍から血管新生因子 (VEGF) が放出されている事が知られており、抗VEGF作用をもつ分子標的薬をTACE後に投与することによって腫瘍の再増殖を抑制し、TACEの繰り返し間隔を延長する事が期待される。また、抗VEGF薬をTACE前に投与することによってTACEの効果が増強するという報告もある。TACTICS試験は、TACEの適応となる中間期の肝細胞癌患者に対して、TACE前からTACE後にかけてソラフェニブを投与する群とTACE単独療法を比較した無作為化比較試験であり、無増悪生存期間の有意な延長を認めた⁸。一方で、最終報告では、生存期間の有意な延長が認められなかったと報告されている⁹。ソラフェニブよりもより強力な血管新生阻害作用を有するレンバチニブを用いた単アーム試験TACTICS-Lが企画され、79.0%の高い客観的奏功率を示したと報告されている¹⁰。

複合免疫療法とTACEの組み合わせとしては、TACEにデュルバルマブ+ベバシズマブを併用した群とTACE単独療法を比較したEMERALD-1試験において、TACE単独治療と比較して、TACE+デュルバルマブ+ベバシズマブ群では、PFSは27.9ヶ月 (vs 15.0ヶ月) と有意な延長を認めた (ハザード比 0.77, 95%信頼区間 0.61-0.98, P = 0.032)。一方、TACE+デュルバルマブ群では、有意なPFSの延長は認められなかった。全生存期間についてはTACE+2剤併用群においても有意な延長を認めていないため、引き続き経過観察中である¹¹。

肝外転移や門脈腫瘍栓がある患者での標準治療は薬物療法であるが、これらの患者に対して分子標的薬であるレンバチニブ単独とレンバチニブにTACEを併用した第Ⅲ相試験(LAUNCH)が計画され、レンバチニブ+TACE群は、レンバチニブ単独と比較して生存期間の延長が認められたと報告されている(ハザード比 0.45, 95%信頼区間 0.33-0.61, $P < 0.001$)。

おわりに

近年の薬物療法、特に複合免疫療法の発展に伴って、これらの治療法を軸とし、既存の治療との組み合わせ(アジュバント、ネオアジュバント)やコンバージョン治療が盛んに試行されている。いまだガイドラインで採用するレベルのエビデンスは出現していないものの、用語の整備も行われ、今後標準化が進んでいくことが期待される。

参考文献

1. 日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン 2021年度版: 金原出版, 2021.
2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-54.
3. Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1835-1847.
4. Yopp A, Kudo M, Chen M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC) . *Ann Oncol* 2024;35:Abstract LBA39.
5. Wang K, Xiang YJ, Yu HM, et al. Adjuvant sintilimab in resected high-risk hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Nat Med* 2024;30:708-715.
6. Kudo M, Aoki T, Ueshima K, et al. Achievement of Complete Response and Drug-Free Status by Atezolizumab plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization-Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Proof-Of-Concept Study. *Liver Cancer* 2023;12:321-338.
7. Borderline resectable HCC ワーキンググループ. 「いわゆる borderline resectable HCC に関する WG Expert Panel」 成果報告書 2023.
8. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020;69:1492-1501.
9. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2022;11:354-367.
10. Kudo M, Ueshima K, Saeki I, et al. A Phase 2, Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial of Transarterial Chemoembolization Therapy in Combination Strategy with Lenvatinib in Patients with Unresectable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: TACTICS-L Trial. *Liver Cancer* 2024;13:99-112.
11. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1) : a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2025.

セルフトレーニング問題

問1. 集学的治療について述べた次の文章のうち、正しいものはどれか？

- a. ネオアジュバント療法とは、全腫瘍が切除不可能な癌に対して薬物療法を先行させる治療を指す。
- b. 一般にアジュバント療法の対象は、治療後の再発リスクが低い患者である。
- c. Expert Consensus 2023に基づく肝細胞癌のborderline resectableとは、「切除単独では一般に予後不良だが、集学的治療の一環としての切除により予後の改善を期待しうる腫瘍条件」を指す。
- d. 全腫瘍が切除可能な癌に対して薬物療法を行い、腫瘍の縮小を確認してから切除を行うことをコンバージョン手術と呼ぶ。

問2. 次の文章のうち、間違っているものはどれか？

- a. 肝細胞癌の治療方針は、肝予備能、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径を考慮して決定される。
- b. 肝細胞癌の特徴として、外科切除に代表される根治的治療後も頻回の再発をきたすものの、多くの場合再度根治的治療が可能である点があげられる。
- c. 術後補助薬物療法の理論的根拠は、根治的治療後も残存している画像で捉えられない微小転移が薬物療法によって根絶できるとすることにある。
- d. 肝細胞癌切除後再発危険群に対して、複合免疫療法を用いた術後薬物療法が推奨される。

MEMO

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

V. 胆腓

内視鏡的乳頭切除術



川嶋 啓揮

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学

略歴

1995年3月 名古屋大学医学部卒業
 1995年5月 半田市立半田病院 研修医
 1999年11月 愛知厚生連渥美病院 内科医員
 2002年4月 名古屋大学医学部 第二内科 研究生
 2008年7月 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器疾患病態論 助教
 2015年6月 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 講師
 2019年10月 名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部 准教授
 2022年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授
 2024年4月 名古屋大学医学部附属病院 副院長

はじめに

十二指腸主乳頭部腫瘍（乳頭部腫瘍）に対する内視鏡的乳頭切除術（Endoscopic papillectomy, EP）は胆膵管に進展していない乳頭部腺腫に対してhigh volume centerを中心にひろく行われるようになってきている。しかし、胆管と膵管が開口するという他の消化管の腫瘍と異なる解剖学的特性のため、膵炎などの特有の偶発症が多い問題がある。また、乳頭部腫瘍に対して保険収載されている治療手技は、膵頭十二指腸切除術あるいはそれに準じた外科的手術のみであり、EPは保険収載された手技ではない。2021年に日本内視鏡学会から内視鏡的乳頭切除術診療ガイドライン¹⁾が出されEPの現状における適応、手技、短期・長期成績などがまとめられた。今回は、ガイドラインの内容と我々の経験をもとにEPの現状と課題について概説する。

EPのための診断

診断は、その腫瘍が適応か否かを判断することである。ガイドライン¹⁾ではEPは十二指腸乳頭部腺腫に行うことを提案する。と記載されている。また、解説文には胆膵管内に進展を伴わない腺腫とするのが一般的であるとも記載されている。要するに、胆膵管内進展を伴わない乳頭部腺腫であることを診断する必要がある。陥凹をとまなう発赤調腫瘍などは腺癌の内視鏡所見の特徴とされており、発赤の強くない隆起した腫瘍は腺腫の可能性が高いと診断できるが、最終的には生検結果に頼るしかない。ここで注意を要するのは、生検組織の病理診断正診率（切除後の組織診断との一致率）が39.7%～70%と低いことである。これは、腫瘍内で悪性度が不均一であり胆管開口部に近い深部で一般的に悪性度が高いことが多く、同部の組織採取が困難であることが原因として考えられる。次に、胆膵管内への進展の有無については、一番感度が高いのは理論上、管腔内超音波検査（IDUS）であると考えられる。しかし、IDUS施行のためにはERCPが必要となり、①症例によっては細い膵管にプローブを挿入することが困難であることも多々ある。②ERCP後膵炎のリスクがある。などの問題点も挙げられる。実際の臨床では超音波内視鏡（EUS）による胆膵管内進展の有無の診断を用いることが多い。ガイドラインでも、EPの術前検査として、血液生化学検査、十二指腸鏡による内視鏡観察・生検と、EUSあるいはERCP（IDUS）を推奨する。と記載されている。これら以外に有用な検査として、ダイナミックCTのthinスライスによる乳頭部付近の観察（膵実質の裏打ちの範囲が分かることにより、後壁側の穿孔リスクの判断が可能）や、MRCPによる膵管走行の確認（膵管ステントの長さ・形状の決定に有用）が挙げられる。乳頭部癌においてOddi括約筋への浸潤がない高分化型腺癌はリンパ節転移を認めず局所切除（内視鏡的切除あるいは外科的乳頭切除）の適応とも考えられているが、Oddi括約筋への浸潤の有無を診断できる画像診断が現状では存在していないことも問題である。そ

のため、癌症例は高分化癌であってもガイドライン上EPの適応からは外されている。

また、比較的、偶発症の多いEPの適応については併存疾患や年齢も考慮する必要がある。当科で家族性大腸腺腫症例を除いたEP症例を対象に生命予後予測因子を検討してみると、最終病理所が癌であること ($P=0.923$) や胆管・膵管への進展があること ($P=0.057$) は有意な因子ではなく、併存疾患に注目した予後予測指数であるCharlson comorbidity index (CCI) に50歳以上の症例には10歳年齢を増すごとに1点追加するAge-adjusted CCIが5点以上であることが唯一の生命予後悪化規定因子 ($P<0.001$) であった²⁾。この成績から併存症の多い高齢者の腺腫症例では経過観察を勧めることも考慮する必要がある。

EP手技の実際

ガイドライン上は、EPは腫瘍のスネアリングを行い、高周波で切除し、検体を回収する。と記載されている。さらに解説文には、切除にあたっては、腫瘍の遺残をさせずに、一括で切除することが望ましく、腫瘍の口側、肛門側、前壁、後壁側がきちんとスネア内に入るように注意を払う。実際には、20mm程度の大きさのスネアを用いて、はちまき襷を起点として口側からスネアリングして少し吸引しながら腫瘍を把持、可能な限り短時間での切除を心がける必要がある（長時間の切除は病理断端評価に不利であり、術後膵炎の原因にもなりうると考えられている）（図1）。IwasakiらはEPにおけるEndocut modeとAutocut modeとの成績のRCTを報告している³⁾。これによると出血・膵炎ともに有意な差は認められず、切除検体の組織所見において、Endocut modeのほうが組織挫滅の割合が高いことが示されている。この結果からAutocut modeの方が有利と考えられるが、実際には切除直後の出血を危惧してEndocut modeが使用されていることが多い。当科ではAutocut modeのみの使用経験しかないが、切除直後の出血によってその後の処置が不能になった症例は経験していない。切除後、検体を回収して、切除後潰瘍肛門側のクリップによる縫縮、術後膵炎予防のための膵管ステント挿入、胆管炎予防のための胆管ステント挿入を行う（胆管ステント挿入はせずに乳頭括約筋切開術を追加する施設もある）。乳頭部以外の十二指腸腫瘍における内視鏡治療後は主に穿孔予防で潰瘍底の全縫縮が行われるが、EPの場合は、穿孔予防というよりは後出血予防の意味合いが強いと考えている。潰瘍底の口側にある膵管口と胆管口を確認しながら可能な限り縫縮することによって後出血の予防になると考えられている。近年はクリップの取り回しが良くなり、ステント挿入後でも縫縮が可能になったため膵管口の場所に自信がない場合は先にステントを挿入してしまっても、ステント挿入後にクリップ縫縮を追加することが容易になった。

治療手技に関連する問題点として、①穿孔・膵炎など重篤な偶発症の発生率が高い：他の消化管腫瘍の内視鏡治療では、穿孔や出血に対して内視鏡的に切除後潰瘍底を完全に縫縮することにより治療と予防が可能である。しかし、乳頭部は胆管・膵管を閉じてしまうことはできないため後出血や穿孔が問題になる。穿孔は後壁側に起こりやすいので、後壁側に進展がある腫瘍を治療するときには注意が必要である。また、膵管口に治療の影響が及ぶことにより術後膵炎（0～23.1%）が起こる。膵炎はいったん起こってしまうと治療に難渋する症例があり、一番問題だと考えられている。②広範水平進展腫瘍の切除が困難である：理論上EPは把持するスネアの大きさにより一括切除できる腫瘍の大きさが規定されてしまう。近年では十二指腸の内腔方向に広く水平進展している腫瘍に対して、他の消化管で施行されている内視鏡的粘膜下層剥離術の応用も進んでいる。EPとくらべ長時間を要し、穿孔などの危険性も高いと考えられるが当科でも15例以上施行し今のところ大きな偶発症も起こさず治療切除できている。③胆管・膵管に進展した腫瘍の治療法が確立されていない：乳頭部腫瘍の進展様式は立体的に考える必要がある。すなわち十二指腸の水平方向への進展と胆管・膵管の長軸方向への進展（実際には胆管への進展のみの症例が多い）を合わせて考慮する必要がある。胆管の長軸方向への進展は腫瘍の深さ方向への浸潤とは異なり上皮を置換するような表層進展であるため理論上は内視鏡的に治療が可能であると考えられるが、治療方法が確立されていないため、EPの適応は胆膵管に進展がない症例とされている。しかし、近年ではプローブ型のRadiofrequency Ablation機器が発売されhigh volume centerにおいて治療経験が報告されているため⁵⁾、今後の発展が期待される（図2）。

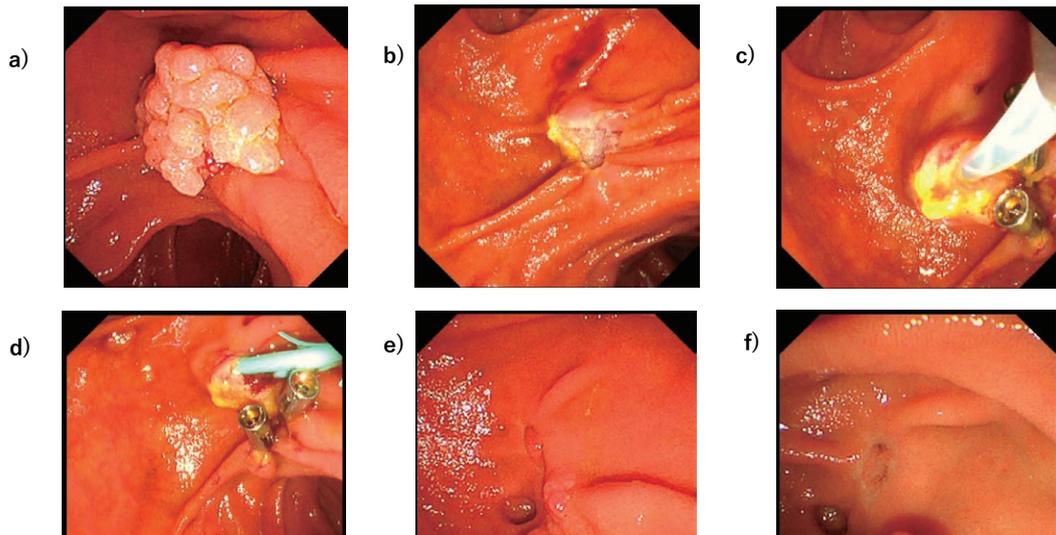


図1. 内視鏡的乳頭切除術

a) b) c) d) : 実際の内視鏡手技 e) : 6か月後 f) : 18か月後

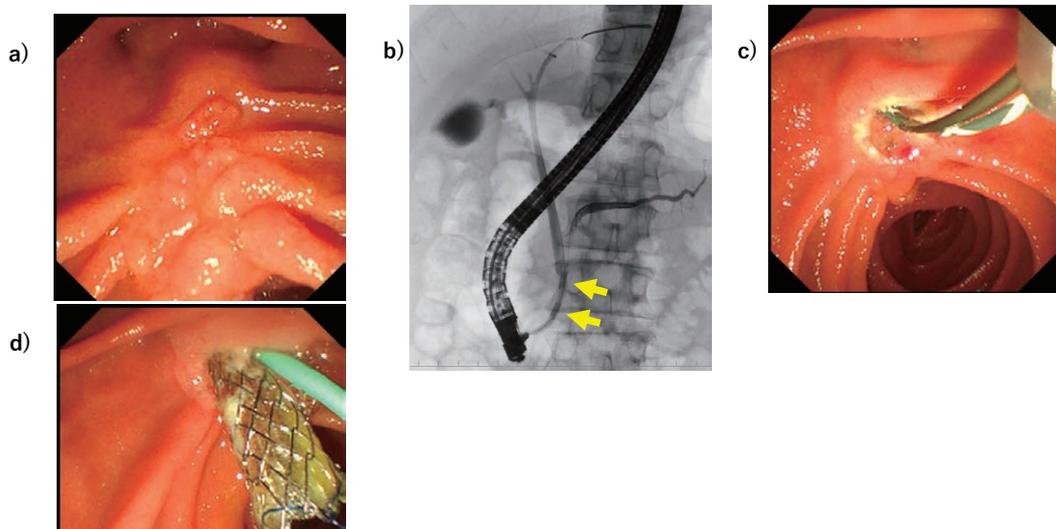


図2. プローブ型のRadiofrequency Ablation機器による遺残病変の焼灼術

- a) : 胆管口に遺残病変を認める
- b) : 黄色矢印の電極間が焼灼される
- c) : 焼灼後
- d) : 狭窄予防のため胆管にフルカバーのメタリックステントを留置

EPの治療成績と長期予後

253例（188例の腺腫例と65例の高分化型腺癌例）を対象とした当科の成績は、治療あるいは追加治療6か月後の遺残病変なしを治癒切除と定義した治癒切除率は95.9%であり、5年累積再発率は22%、5年累積追加外科的手術率は5.9%であった⁴⁾。多変量解析による追加手術必要の危険因子は術前診断で胆管・膵管への進展ありのみであり、高分化腺癌症例と腺腫症例で有意差は認めなかった。乳頭部腫瘍の病理学的切除断端評価は、十二指腸内腔にたいする水平・垂直方向に加えて胆管・膵管方向の断端評価も必要となる。病理診断で切除断端陽性（腺腫）と診断されても経過観察すると遺残病変を認めないことや、その逆もありうる。このような病理学的評価の問題点を背景に遺残・再発については、治療後3ヶ月あるいは6ヶ月の期間において遺残病変の有無を確認し、遺残病変がないことが確認された症例を治癒切除例とし、その後腫瘍が再出現した症例を再発例と定義している報告が多くなっている。しかし、統一された見解がないため治療成績の比較が困難である。前述の治療後数か月後に遺残病変がないことを確認した報告でも再発率は7～23%と報告されており、ガイドライ

ンでは「EP 後は定期的な経過観察を行うことを推奨する。」と記載されているが期間は明記されていない。当科では最低5年の経過観察を勧めている。

おわりに

EPの手技、現状の問題点について概説した。今後は、ガイドラインの主旨を正確に啓蒙し、多くの施設で適切な症例を安全に治療できるようにし、本邦での保険収載を目指すことが必要だと考える。その一方で、high volume centerにおいては、現状で適応とされないOddi括約筋に浸潤のない高分化型腺癌、胆管・膵管内進展の腺腫例など、局所治療が可能であると考えられる症例に対する適応拡大を目指し治療法の向上を目指していくことになると考えられる。

参考文献

- 1) 糸井 隆夫,良沢昭銘, 渦沼朗生, 他：内視鏡的乳頭切除術（endoscopic papillectomy:EP）診療ガイドライン。Gastroenterological Endoscopy 63: 451-480. 2021
- 2) Takada Y, Kawashima H, Ohno E, et al. The impact of the age-adjusted Charlson comorbidity index as a prognostic factor for endoscopic papillectomy in ampullary tumors. J Gastroenterol; 57: 199-207, 2022.
- 3) Iwasaki E, Minami K, Itoi T et al. Impact of electrical pulse cut mode during endoscopic papillectomy: pilot randomized clinical trial. Dig Endosc ; 32:127-35. 2020
- 4) Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, et al. Endoscopic papillectomy for ampullary adenoma and early adenocarcinoma: Analysis of factors related to treatment outcome and long-term prognosis. Dig Endosc; 33: 858-869. 2021
- 5) Yamamoto K, Itoi T, Tsuchiya T, et al. Intraductal radiofrequency ablation therapy for eradication of intraductal residual lesions after endoscopic papillectomy for ampullary adenoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci.;29:e112-e115. 2022

セルフトレーニング問題

問1. 内視鏡的乳頭切除術の適応について正しいのはどれか

- a. Oddi筋層をこえる浸潤を認める乳頭部癌
- b. 胆管内に25mmの進展を認める乳頭部腺腫
- c. 胆膵管内に進展を認めない乳頭部腺腫
- d. 明らかな浸潤所見を認めない乳頭部未分化癌

問2. 内視鏡的乳頭切除術の偶発症について正しいのはどれか

- a. 穿孔は乳頭の腹側（前壁側）におこることが多い
- b. 膵管ステントは術後膵炎予防に有用と考えられている
- c. 胆管ステントは術後胆管狭窄予防に必須である
- d. クリップによる縫縮は主に穿孔予防目的に行われている

膵嚢胞/IPMN罹患者のマネージメント



越田 真介

仙台市医療センター仙台オープン病院 消化管・肝胆膵内科

学歴・職歴

2004年3月 東北大学医学部 卒業
 2004年5月 いわき市立総合磐城共立病院 研修医
 2006年4月 同 後期研修医
 2008年4月 仙台市医療センター仙台オープン病院 後期研修医
 2009年4月 同医員
 2015年4月 同医長
 2019年4月 同消化管・肝胆膵内科部長

所属学会

日本内科学会（認定医、専門医、指導医）
 日本消化器病学会（専門医、指導医、支部評議員、学会評議員）
 日本消化器内視鏡学会（専門医、指導医、学術評議員、支部評議員）
 日本膵臓学会（認定医、嚢胞性膵腫瘍委員会委員）
 日本肝臓学会（専門医）
 日本がん治療認定医機構（がん治療認定医）
 日本胆道学会
 日本超音波医学会
 日本癌治療学会

研究会

日本消化器画像診断研究会 世話人
 膵癌早期診断研究会 世話人
 東北腹部画像診断検討会 世話人

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas : IPMN）は嚢胞性膵腫瘍の代表疾患であり、日常遭遇するincidental pancreatic cystの大部分を占めると推測されている。IPMNは現在WHO分類にて、組織学的にlow-grade IPMN（LG-IPMN、良性に該当）、high-grade IPMN（HG-IPMN、上皮内癌に該当）、IPMN associated with an invasive carcinoma（浸潤癌）に分類されているが、その多くが経過観察可能な良性のLG-IPMNに該当すると考えられている¹⁾。また、浸潤癌はIPMN自身に由来するIPMN由来癌の他に、IPMNとは別個に膵に発生するIPMN併存膵癌を含んでいることに留意が必要である²⁾。

IPMNを扱う上で臨床的に重要な点は、①IPMN自体の悪性病変（いわゆるIPMN由来癌、HG-IPMNとIPMN由来浸潤癌を含む）の診断と②IPMN併存癌の診断である。本稿では主に膵嚢胞/IPMN罹患者の膵発癌に関する事項と、また同罹患者を扱う上での現在の問題点も加えて概説する。

改訂IPMN国際ガイドライン（Kyoto guidelines）の概要

IPMNの国際ガイドラインは最初の2006年版の公表以降、最新の2024年版まで計4回改訂されている。その診療アルゴリズムの特徴は2009年改訂版以降に設けられたHigh-risk stigmata（HRS）とWorrisome features（WF）の設定であり、これによりリスク因子の層別化に従った診療方針決定が可能となった¹⁾。元々はIPMN自体の悪性化（IPMN由来癌）を検出することに重きを置いていたアルゴリズムであったが、改訂ごとにIPMN併存癌に伴う所見も組み入れた内容に変化してきている。

HRSは手術適応決定のための因子で構成され、①閉塞性黄疸、②造影される壁在結節 ≥ 5 mmまたは充実性腫瘍の検出、③主膵管径 ≥ 10 mm、④細胞診陽性の4因子からなるが、IPMN由来癌と併存癌両者を意識した因子で構成されている（図1）。WFの評価についてはHRSを認めないIPMN症例に対して行われ、主には経過観察の間隔の選別に用いられる。一方で、①（IPMNに起因した）再燃する膵炎、②WFの因子を複数有する場合、③若年で手術が適している場合は手術を検討となっており、これはHRSよりは相対的な手術適応のカテゴリーとみなすことができる。また経過観察となった症例では、WF陽性因子の内容や嚢胞の大きさに応じてと観察期間の間隔が決められており、20mm未満で5年間進行を認めない症例は経過観察終了の選択肢も記載されている（図2）。

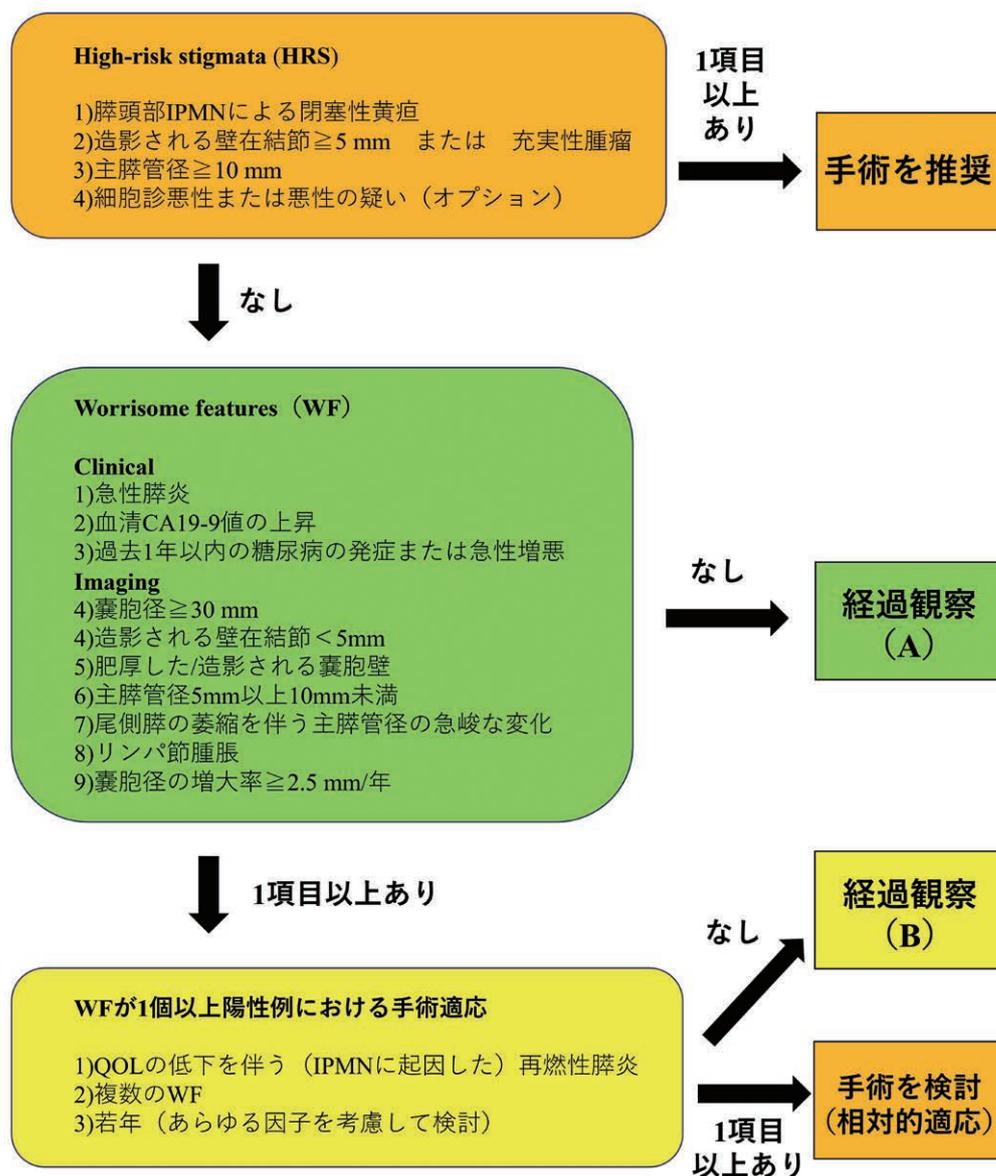


図1. 2024年改訂版IPMN国際ガイドラインの分枝型IPMNの診療アルゴリズムの手術適応決定に関する部分のシエーマ（文献1を参照して著者作成）。

* HRS/WFの評価はCT/MRIでの評価加えて、EUSを用いても良い。

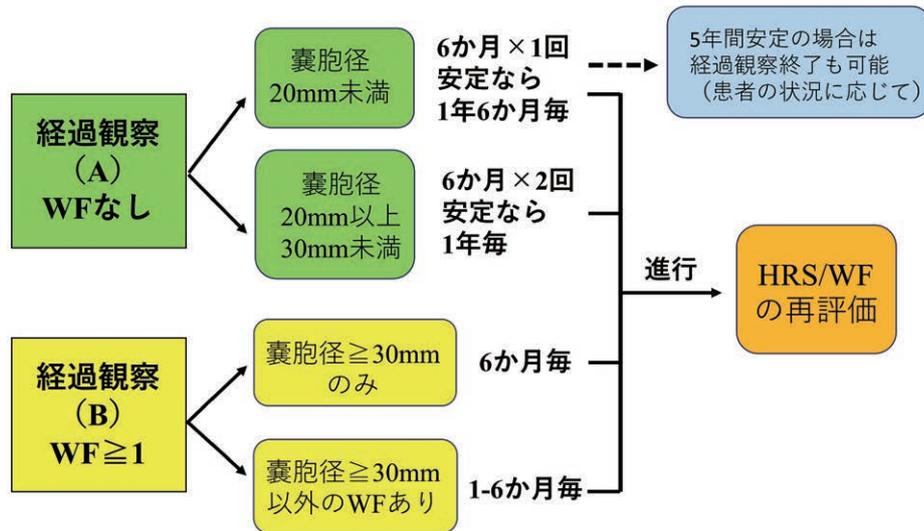


図2. 2024年改訂版IPMN国際ガイドラインの分枝型IPMNの診療アルゴリズムの経過観察法に関する部分のシエマ (文献1を参照して著者作成)。

IPMN由来癌の悪性診断の最近のtopic

IPMN自体の悪性化 (いわゆるIPMN由来癌) の診断は、嚢胞径 (特に30mm以上)、主膵管径 (5mm以上、10mm以上など)、壁在結節の有無や大きさ (本邦では高さを用いることが多い) の画像検査上の3つの形態所見が重要視されてきた。特に壁在結節の所見は悪性診断の精度が高く、特にその大きさ/高さに関する悪性診断に適したcut-off値の報告が幾つかみられる。報告はさまざまであるが、特に5mm³⁾か10mm⁴⁾⁵⁾かのcut-off値が議論になるが¹⁾、悪性例を取りこぼさないという観点から (つまり感度を高くするために)、5mmという現在の設定は比較的妥当かもしれない。壁在結節の評価に関する検査法についてはEUSが優れているため⁶⁾、IPMN自体の悪性化の評価には必須である。

しかしながら単独の因子のみではその悪性診断の精度に限界があり、複数の因子の組み合わせで評価するという考えもある。日本膵臓学会の嚢胞性膵腫瘍委員会が企画した多施設共同研究では、切除IPMN患者1130例のデータから悪性診断に有効な因子として最終的に嚢胞径、主膵管径、壁在結節高を抽出し、これらの数値別の悪性率をスコア化し、その合計スコアによって悪性予測率を提示している⁷⁾。更にはこのようなIPMNに関する複数の因子から人工知能を用いて悪性診断を行う試みが最近報告されており⁸⁾、IPMN悪性診断の更なる向上への寄与が今後期待される手法である。

このような臨床および画像所見に関する因子を利用した悪性診断の他に、病変などからの検体採取の評価による悪性診断法がある。本邦では経乳頭的に (ERCP下に) カテーテルなどを用いて主膵管内から採取した膵液を用いた細胞診が広く行われているが、その感度は一般的に10-30%程度と十分とは言えない⁹⁾¹⁰⁾。感度向上の試みとしてセクレチン使用¹¹⁾、セルブロック法による検体処理¹²⁾¹³⁾、p53/Ki67/MUC1などの免疫染色の追加¹³⁾、CEA値の測定¹⁴⁾、膵管鏡下の検体採取¹⁵⁾などの報告がある一方で、経乳頭的な検体採取後の急性膵炎が問題であり、現状IPMN症例に対する経乳頭的なアプローチは、手術を迷う症例など限定的な施行が望ましい。本邦では播種リスクから敬遠されているが、海外では専らEUS下で検体採取を行っており、最近ではFNA針の中にmicro biopsy forcepsを通して行うEUS-guided through-the-needle biopsy (TTNB) が普及しており¹⁶⁾、その診断精度の高さから注目されている。

IPMN併存癌の発生率、リスク因子、診断

IPMNを伴う膵からは膵癌の発症が多いという主に本邦からの報告を元に、IPMN併存癌という概念が2011年に提唱された²⁾。IPMN併存癌は由来癌に比して発見時の進行例が多く、また予後が悪いことから¹⁷⁾、IPMN罹患者にとって重要な予後規定因子である。

最近本邦から10mm以上のHRSを有さない分枝型IPMN（混合型も含む）の多施設前向き観察研究の結果が公表された。EUSおよびMRCPと造影CTを半年ごとに交互に行い、計5年間追跡する研究で、計74施設からの2104症例が追跡された（嚢胞径中央値は20mm、観察期間中央値5.17年）¹⁸⁾。5.17年累積膵発癌率は3.91%で、膵発癌の種類別には由来癌1.91%、併存癌2.11%と概ね同等の頻度であった。観察期間中に71例で発癌を認め（由来癌35例、併存癌38例、重複あり）、その79%は切除可能な段階で発見可能であった。しかしながら、併存癌の最終的な切除率は66%、早期診断と言えるstage 0/IAは併存癌全体の18%に止まり、EUSの膵発癌に対する一定の有効性は示したものの、併存癌の早期診断については課題を残す結果であった。

この本邦での前向き研究の結果は10mm以上の分枝型IPMN症例に限定していたが、10mm未満の分枝型IPMNも含んだ大多数の比較的長期の後ろ向き観察研究が最近本邦から報告されている¹⁹⁾。嚢胞径中央値14mm（10mm未満の症例が28%含む）の計1404例を観察期間中央値で6.0年追跡し、68例で膵発癌を認め（うち由来癌38例、併存癌30例）、累積5年膵発癌率は3.3%であった。前述の前向き試験に比して膵発癌率はわずかに低めの結果であったが、これは対象の嚢胞径の違いが反映されている可能性がある。

IPMN併存癌は由来癌よりも予後が不良なため、どのようなIPMN患者が併存癌の高リスク群なのかを明らかにすることが、その予後改善のために重要である。しかしながら、併存癌の決定的なリスク因子は解明されておらず、例えば前述の本邦からの大規模な2つのIPMN経過観察症例の研究では、有意なものとして検出されたのが高齢と女性のみであり、高リスク群を抽出するには十分とは言えない結果であった。現状は通常の膵管癌を診断するように、血清CA19-9値など腫瘍マーカーの推移や、膵癌家族歴などの素因、糖尿病、喫煙歴などの有無に注意を払い、画像検査としては腫瘍の同定に加え、腫瘍が明らかでなくとも限局性膵萎縮²⁰⁾や主膵管狭窄²¹⁾への着目が早期の膵癌検出に結び付く可能性がある。IPMN併存癌に伴う腫瘍の同定についてはEUSが最も優れているという報告があり²²⁾、このことから、IPMN由来癌の評価のみならず、IPMN併存癌の発症という点でもEUSを用いた経過観察法は有効である。

Indeterminate pancreatic cystとIPMN

近年画像検査の進歩に伴い、偶発的に発見される膵嚢胞（incidental pancreatic cyst）の頻度が増えている。膵疾患精査以外の目的で行ったMRIにて偶発的に認めた膵嚢胞は、全施行者の13.5%を占めており、その多くが単発単房性の1cm未満の小嚢胞（中央値6mm）であった²³⁾。このように“incidental” pancreatic cystの多くがIPMNに特徴的な形態所見を欠き、いわゆる“indeterminate” pancreatic cystに該当する。しかしながら、IPMN罹患者には他部位の膵に複数のindeterminate pancreatic cystが併存することが珍しくない（この場合通常はIPMNの多発と評価される）。更には組織学的なindeterminate pancreatic cystに対する遺伝子解析の研究からは、その多くがIPMNと共通の遺伝子異常を有していることが示されており²⁴⁾、IPMNとindeterminate pancreatic cystを臨床的に区別する意義について検討が必要かもしれない。

特にindeterminate pancreatic cystとIPMNの違いを考えると、その罹患者の膵癌発症率へ注目することが重要と思われる。本邦からの2006年の報告で、膵嚢胞197例（IPMN 80例、non-IPMN cyst 117例）の観察中に7例の膵発癌が生じ（平均観察期間3.8年）、4例はIPMN症例（HG-IPMN 2例、膵管癌 2例）、残り3例はnon-IPMN cyst症例（3例とも膵管癌）で発生した²⁵⁾。すなわちIPMNと診断し得ない膵嚢胞についても、概ね同程度の膵発癌の可能性を考慮した対応が必要であることを示唆する結果であった。一方、最近の本邦からの大多数の膵嚢胞経過観察例の後ろ向き研究の報告では、悪性化のlow-risk groupである1030例を解析して、IPMNの特徴を有する膵嚢胞と有さない膵嚢胞の累積膵発癌率を比較すると、後者の膵嚢胞は膵発癌が有意に低値であった（累積5年:3.8% vs. 0.8%）²⁶⁾。

このようにIPMNと比較したindeterminate pancreatic cystの膵発癌率はまだ議論の余地があるが、一般人口の中で比較的commonな所見と考えられるincidental pancreatic cystの多くがIPMN/

incidental pancreatic cystと推定され、これら全てを膵癌の高リスク群と考えることはマンパワーも含めた医療資源の不足や医療経済的な問題が生じ得る。このような頻度の高いincidental pancreatic cystの多くが10mm未満の病変であることから、日本膵臓学会嚢胞性膵腫瘍委員会が「10mm未満膵嚢胞前向き追跡調査」を実行するグループを立ち上げた。比較的頻度が高いと考えられる10mm未満膵嚢胞の膵発癌率を明らかにすることを目的として、2016年7月より対象者の参加登録を開始し、最終的に参加39施設から計1130例が登録され、計5年間前向きに追跡する観察研究が実施されており、その結果が注目されている (UMIN000023213)。

おわりに

以上膵嚢胞、特に日常しばしば遭遇するIPMN/indeterminate pancreatic cystにおける膵発癌に関する事項を中心に概説した。浸潤性膵管癌は予後不良の癌腫であるが、切除例でみるとIPMNに関連する膵管癌が全体の約1/3を占めており¹⁷⁾、IPMN含めた膵嚢胞を適切にマネジメントすることは膵癌の予後向上に強く影響を与えるものと思われる。一方で膵嚢胞症例の中で、医療経済的要素も考慮した適切な膵癌高リスク群をどのように設定するかが今後の課題である。

文献

- 1) Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2024;24:255–270.
- 2) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011;40:571–580.
- 3) Kim TH, Song TJ, Hwang JH, et al. Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A nationwide multicenter study. *Pancreatology* 2015; 15: 405–410.
- 4) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Obana T, Takasawa O. Ultrasonographic findings and natural history of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *J Med Ultrason (2001)* 2008;35:85–96.
- 5) Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol* 2011;46:657–663.
- 6) Kin T, Shimizu Y, Hijioka S, et al. A comparative study between computed tomography and endoscopic ultrasound in the detection of a mural nodule in intraductal papillary mucinous neoplasm -Multicenter observational study in Japan. *Pancreatology* 2023;23:550–555.
- 7) Shimizu Y, Hijioka S, Hirono S, et al. New Model for Predicting Malignancy in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg* 2020; 272: 155–162.
- 8) Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al. Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:1–8.
- 9) Suzuki R, Thosani N, Annangi S, et al. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based cytology for distinguishing malignant and benign intraductal papillary mucinous neoplasm: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2014;26:586–593.
- 10) Nagayama R, Ueki T, Shimizu Y, et al. Is preoperative pancreatic juice cytology useful for determining therapeutic strategies for patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2024;31:183–192.
- 11) Takeda Y, Matsumoto K, Onoyama T, et al. Efficacy and Safety of Pancreatic Juice Cytology

- with Synthetic Secretin in Diagnosing Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:744.
- 12) Sai JK, Nobukawa B, Matsumura Y, Watanabe S. Pancreatic duct lavage cytology with the cell block method for discriminating benign and malignant branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2013;77:726–735.
 - 13) Koshita S, Noda Y, Ito K, et al. Pancreatic juice cytology with immunohistochemistry to detect malignancy and histologic subtypes in patients with branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1036–1046.
 - 14) Hirono S, Tani M, Kawai M, et al. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012;255:517–522.
 - 15) Koshita S, Noda Y, Kanno Y, et al. Digital peroral pancreatoscopy to determine surgery for patients who have intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. *Endosc Int Open* 2024;12:E1401–E1410.
 - 16) Yang D, Trindade AJ, Yachinski P, et al. Histologic Analysis of Endoscopic Ultrasound-Guided Through the Needle Microforceps Biopsies Accurately Identifies Mucinous Pancreas Cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1587–1596.
 - 17) Kawakami Y, Koshita S, Kanno Y, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A investigation of those clinicopathological features by analyzing 48 patients who underwent surgery for those lesions. *Pancreatology* 2023;23:674–681.
 - 18) Ohtsuka T, Maguchi H, Tokunaga S, et al. Prospective multicenter surveillance study of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; risk of dual carcinogenesis. *Pancreatology* 2024;24:1141–1151.
 - 19) Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology* 2020;158:226–237.
 - 20) Nakahodo J, Kikuyama M, Nojiri S, et al. Focal parenchymal atrophy of pancreas: An important sign of underlying high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia without invasive carcinoma, i.e., carcinoma in situ. *Pancreatology*. 2020;20:1689–1697.
 - 21) Kanno Y, Koshita S, Ogawa T, et al. Predictive Value of Localized Stenosis of the Main Pancreatic Duct for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Clin Endosc* 2019;52:588–597.
 - 22) Kamata K, Kitano M, Kudo M, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014;46:22–29.
 - 23) Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079–2084.
 - 24) Matthaei H, Wu J, Dal Molin M, et al. GNAS sequencing identifies IPMN-specific mutations in a subgroup of diminutive pancreatic cysts referred to as "incipient IPMNs". *Am J Surg Pathol* 2014;38:360–363.
 - 25) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1265–1270.
 - 26) Yoshioka T, Shigekawa M, Ikezawa K, et al. Risk Factors for Pancreatic Cancer and the Necessity of Long-Term Surveillance in Patients With Pancreatic Cystic Lesions. *Pancreas* 2020;49:552–560.

セルフトレーニング問題

問1. 2024年改訂版IPMN国際ガイドライン (Kyoto guidelines) におけるhigh-risk stigmataに該当しない項目を1つ選べ。

- a. 膵頭部IPMNによる閉塞性黄疸
- b. EUSで造影される6mm高の壁在結節
- c. 最大8mmの主膵管径
- d. IPMNとは別の部位の膵に15mmの充実性腫瘤を検出

問2. IPMNに関して正しいものを1つ選べ。

- a. IPMN罹患者の膵発癌に関し、EUSはIPMN併存癌の診断には有用だが、IPMN由来癌の診断には有用性は低い。
- b. 本邦における分枝型IPMN低リスク群の経過観察中の累積5年膵発癌率は概して10%程度である。
- c. 最新のIPMN国際ガイドラインに準拠すると、嚢胞径35mmの分枝型IPMNが1年間で5mm増大した場合には手術を検討しても良い。
- d. 本邦ではIPMNに対する細胞診としてEUS-FNAが主流であり、近年はEUS-guided through-the-needle biopsy (TTNB) の普及が進んでいる。

MEMO

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