



第112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 田中靖人

本年の第112回日本消化器病学会総会におきましても、消化器病専門医をはじめとする先生方の卒後教育を目的として、ポストグラデュエイトコースを企画いたしました。本コースは2006年の開始以来、消化器診療に携わる医師の皆様に対し、専門医制度と連動した体系的かつ実践的な教育の場を提供してまいりました。

消化器病専門医試験の受験にあたっては、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への参加が必須条件とされています。また、2027年以降の専門医更新申請においては、本学会主催の総会ポストグラデュエイトコースに1回以上出席していることが求められ、半日単位で実施されるコースの場合には2回以上の出席が必要となります。なお、新規申請については2028年から変更となります。受験・更新を予定されている先生方におかれましては、制度変更の内容をご確認のうえ、ぜひ本コースをご活用いただければ幸いです。

新専門医制度に対応し、本コースは1講演30分、全10講演（基本的事項／上部消化管／下部消化管／肝／胆膵）からなる構成としております。第112回では、基本的事項として「医師のための生成 AI 活用術：基礎から実践まで」および「今なぜ利益相反（COI）なのか？」を取り上げ、急速に変化する医療環境の中で、臨床医として必須となる新たな知識と視点を学んでいただける内容といたしました。

各領域においても、胃がんのバイオマーカーと治療戦略、Helicobacter pylori感染症、遺伝性消化管腫瘍、慢性便秘症、自己免疫性肝疾患、脂肪性肝疾患（MASLD）、胆道癌、急性膵炎など、日常診療と密接に関連し、最新の知見を反映したテーマを第一線でご活躍の先生方にご講演いただきます。さらに、セルフチェック問題やe-learningによる受講体制も整えております。本コースが、先生方の日常診療の質の向上はもとより、研究・教育活動の深化にも資する機会となることを願っております。

第112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 医師のための生成AI活用術：基礎から実践まで 5
演者：三澤 将史（昭和医科大学横浜市北部病院消化器センター）
- PGC-2 今なぜ利益相反（COI）なのか？ 11
演者：上野 義之（山形大学医学部内科学第二講座（消化器内科学））

II. 上部消化管

- PGC-3 胃がんのバイオマーカーと治療戦略 17
演者：山口 研成（がん研究会有明病院消化器化学療法科）
- PGC-4 *H. pylori*感染症（ガイドライン改訂を踏まえて） 23
演者：伊藤 公訓（広島大学病院 総合内科・総合診療科）

III. 下部消化管

- PGC-5 遺伝性消化管腫瘍 29
演者：中島 健（大阪国際がんセンター 遺伝子診療部 遺伝性腫瘍診療科）
- PGC-6 慢性便秘症診療の最前線 35
演者：伊原 栄吉（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学）

IV. 肝

- PGC-7 自己免疫性肝疾患の診断と治療 43
演者：阿部 雅則（愛媛大学大学院地域医療・総合診療学講座）
- PGC-8 脂肪性肝疾患診療は薬物療法の時代に—MASLD診療ガイドライン今後の展望— 49
演者：芥田 憲夫（虎の門病院 肝臓内科）

V. 胆膵

- PGC-9 胆道癌診療ガイドライン改定の要点 59
演者：江畑 智希（名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科）
- PGC-10 急性膵炎 63
演者：竹中 完（近畿大学 消化器内科）

I. 基本的事項

医師のための生成AI活用術：基礎から実践まで



三澤 将史

昭和医科大学横浜市北部病院消化器センター

■略歴

2005年3月	新潟大学医学部医学科卒業	
2005年4月1日	新潟県厚生連長岡中央総合病院	初期研修医
2007年4月1日	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	助教（員外）
2013年10月1日	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	助教
2017年10月1日	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	講師
2023年4月1日	昭和大学内科学講座消化器内科学部門	講師 (学内ローテーション)
2023年7月1日	昭和大学江東豊洲病院消化器センター	講師 (学内ローテーション)
2023年10月～	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	講師
2025年8月～	昭和医科大学横浜市北部病院消化器センター	准教授

■受賞歴

2023年11月	公益社団法人発明協会 特許庁長官賞
2021年10月	日本医用画像工学会 功績賞
2021年1月	Annals of Internal Medicine, Best Reviewers

1. 主要な生成AIサービスの紹介

2022年11月のChatGPT登場以降、生成AIは急速に進化を遂げ、現在では複数の有力なサービスが医療現場でも活用され始めている。米国医師会の調査では、すでに66%の医師が生成AIを活用しているとの報告がある¹⁾。ここでは、医師が知っておくべき主要な3つのサービスを紹介する。

ChatGPT (OpenAI) は、最も汎用性が高く、多機能で拡張性のある生成AIである。2025年にリリースされたGPT-5シリーズでは、テキスト、画像、音声、動画など多様なデータを処理できるマルチモーダル機能が統合された。コード実行やファイル解析、エージェント操作など多彩な機能を搭載しており、ビジネス・教育・開発現場でも最も広く使われている。無料プランでも基本的な機能は利用可能であるが、本格的な活用にはPlusプラン（月額20ドル）への加入が推奨される。

Claude (Anthropic) は、自然で読みやすい日本語生成と要約が得意であり、文章支援に最適なサービスである。論理的かつ安全を重視した設計で、長文処理やプログラミング補助に強みがある。2025年に登場したOpus 4.5は性能面で大きく進化しており、特にソフトウェアエンジニアリング分野のSWE-benchでは72.5%の精度を記録している²⁾。

Gemini (Google DeepMind) は、長文・書籍・PDFの読解に圧倒的な強みがあり、文脈処理能力が高い。最大100万トークンという長大なコンテキストウィンドウを持ち、一度に処理できる情報量が群を抜いている。Google Workspaceとの連携も優れており、実務における「AI秘書」としてのポテンシャルも大きいと考えられる。

これらのサービスは、「ChatGPTで創造性を高め、Claudeで正確性を担保し、Geminiで実務連携を仕組み化する」という使い分けが、現時点でのビジネスAI活用の一つの形として提案されている。しかしながら、どのサービスを選ぶべきかは「どの仕事を任せたいか」によって異なるため、まずは一つのサービスを使い込んで慣れていくことが重要である。

2. 生成AI利用におけるリスク

生成AIを医療現場で活用する際には、その原理・メカニズムに起因するリスクを十分に理解しておく必要がある。

2.1 ハルシネーション（幻覚）

生成AIにおけるハルシネーション（Hallucination）とは、AIが生成する「もっともらしいが事実と異なる情報」のことを指す³⁾。AIは学習したデータをもとに、次に来る単語として「最も確率的にありえそうなもの」を予測し、繋ぎ合わせて文章を生成する。そのため、学習データに誤りが含まれていたり、学習データが不足している領域の質問をされたりすると、それらしい言葉を無理やり繋ぎ合わせてしまい、結果として誤った情報を生成してしまうのである。

ハルシネーションの発生率はモデルによって異なるが、Vectaraが開発したHHEM-2.1（Hughes Hallucination Evaluation Model）を用いた実験では、概ね1～2%程度とされている⁴⁾。これは100回に1～2回は誤りが生じる可能性があることを意味する。医療現場では、薬剤情報の誤認識、診断支援での誤導、文献情報の歪曲といったリスクが想定されるため、必ず出力内容が医学的に正しいか、人間の専門家がダブルチェック（ファクトチェック）を行うことが不可欠である。

2.2 サイコファンシー（忖度現象）

サイコファンシー（Sycophancy）とは、もともと「追従」や「おべっか」を意味する言葉であり、AIの文脈では「ユーザーの意見や好みに過度に合わせる傾向」を指す⁵⁾。2025年4月、OpenAIのGPT-4oアップデートでこの問題が大きな話題となり、ユーザーの発言に過剰に同意・追従するAIの振る舞いがSNS上で批判的となった。OpenAIは急遽アップデートを撤回し、「短期的なフィードバックに重点を置きすぎた」と説明している⁶⁾。

Northeastern大学の研究では、AIのサイコファンシーは単なるシステムの癖ではなく、大規模言語モデルをより誤りやすくする可能性があることが明らかになっている⁷⁾。また、長いコンテキストでのインタラクションはトピックに関係なくサイコファンシーが増加することが判明している⁸⁾。医療においては、AIが医師の誤った判断を肯定してしまうリスクがあり、批判的思考を維持しながら活用することが求められる。

3. プロンプト設計の原則とメタプロンプト

生成AIから適切な回答を引き出すには、その処理方法を理解したうえでプロンプト（指示文）を設計する必要がある。LLMの性能が向上した今、「もはやプロンプトエンジニアリングは不要だ」という議論がある一方で、Schulhoffらの研究によればプロンプトの質が悪い場合には正答率が0%だった問題でも、優れたプロンプトを使うことで正答率を90%にまで向上させられたケースも報告されている⁹⁾。

3.1 プロンプト設計の基本原則

効果的なプロンプトは以下の原則に基づいている¹⁰⁾。

1. 目標設定：何を達成したいのかを明確にする
2. コンテキスト整理：背景情報や前提条件を適切に提供する
3. 出力形式の指定：期待する回答の形式を具体的に示す
4. 改善指示：必要に応じて修正や追加の指示を与える

例えば、「急性腹症の鑑別診断は？」と漠然と聞くのではなく、「50代男性、右下腹部痛、発熱38.5℃、白血球12,000の患者について、緊急度の高い順に鑑別診断を5つ挙げ、それぞれの特徴的な所見を説明してください」というように、具体的な情報と出力形式を指定することで、より有用な回答が得られる。

3.2 メタプロンプトの活用

メタプロンプトとは、「プロンプトそのものを設計するためのプロンプト」である。これを活用すれば、組織やチーム内でプロンプトノウハウを統一し、誰もが再利用しやすい形に整理することができる。「どのようにプロンプトを設計し、作り出すか」という視点を持つことで、より高度な運用が可能になると考えられる。

4. 論文執筆・査読における生成AI利用の指針

研究および学術論文執筆における生成AIの活用には、明確な倫理的枠組みが必要である。International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) recommendationの2024年アップデートでは、生成AIに関する記載が追加された¹¹⁾。

4.1 論文査読での使用

論文査読においては、原則として生成AIの使用は控えるべきである。査読プロセスは機密性が求められ、投稿された原稿を外部のAIサービスに入力すること自体が守秘義務違反となりうる。また、査読者の批判的評価能力そのものが問われる場面であり、AIに判断を委ねることは査読の本質に反すると考えられている¹²⁾。ICMJEでは査読プロセスにAIを使用する場合には、ジャーナルに許可を取る必要があるとしている。

4.2 論文執筆での使用

論文執筆においては、内容の修正を伴わない校正 (AI assisted copy editing) は許容されると考える。具体的には、文法エラーの修正、フォーマットの調整、言語と読みやすさの改善などが該当する。一方で、科学的洞察、結論、推奨事項の生成については明確な規定がなされておらず、慎重な対応が求められる。

使用した場合には、使用法についてMethods、Acknowledgement、Cover letterのいずれかに記載することが必須である。また、ICMJEではAIは著者になれないことが明記されており、説明責任と最終承認の観点から、人間が完全な責任を負うことになる。

なお、雑誌ごとに対応は異なり、明確に生成AIの使用を全面的に禁止している雑誌もあるため、投稿前に必ず各雑誌の指針を確認することが重要である。

5. 学習に活用できるプロンプト例

生成AIは「24時間365日聞き放題の教師」として、学習ツールとしての活用に大きな可能性を持っている。以下に具体的な活用例を紹介する。

5.1 Advanced Voice Modeでの英会話練習

ChatGPTのAdvanced Voice Modeを活用すれば、実践的な医療英会話の練習が可能である。このモードの特徴は、英語で話しつつも、フィードバックや話し方のアドバイスについては日本語で受けられる点にある。まるでバイリンガルの講師にマンツーマンレッスンを受けているような体験ができる。

以下のようなプロンプトが有効である：

あなたは私の英会話コーチです。これから救急外来での外国人患者対応のロールプレイを行います。

あなたは胸痛を訴えて来院した40代男性患者役を演じてください。

私が英語で話しかけますので、患者として自然に応答してください。

会話の後、私の英語について改善点があれば日本語でフィードバックをお願いします。

5.2 論文精読の補助

単に要約を求めるのではなく、批判的な問いをAIにぶつけながら論文を読み進めることで、より深い理解が得られる。

この論文のMethods sectionを読みました。以下の点について、医学統計の初学者にもわかるように説明してください：

1. なぜこの統計手法を選んだと考えられるか
2. この研究デザインの限界は何か
3. 自分の施設で同様の研究を行うとしたら何を改善すべきか

5.3 試験対策としての問題作成

経験した症例を基にした問題を生成することで、効率的な知識の整理が可能である。

以下の症例を基に、内科専門医試験レベルの5択問題を3つ作成してください。

それぞれの選択肢がなぜ正解または不正解なのか、エビデンスに基づいて解説してください。

[症例情報を入力]

おわりに

生成AIは医療の質を向上させる可能性を秘めた強力なツールである。しかし、その活用には原理・メカニズムの理解と、適切なリスク管理が不可欠である。ハルシネーションやサイコファンシーといったリスクを認識し、批判的思考を維持しながら、「考える主体は人間である」という原則を守ることが重要である。

生成AIは思考の代替ではなく、学習と業務を効率化するためのパートナーとして位置づけるべきであり、その出力は常に検証 (verify) したうえで信頼 (trust) することが求められる。本稿が、読者の生成AI活用の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) American Medical Association. 2 in 3 physicians are using health AI. AMA Digital Health Research. 2024. <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital-health/2-3-physicians-are-using-health-ai-78-2023>
- 2) Anthropic. Claude 4 Model Card. Anthropic. 2025. <https://www.anthropic.com/claude> (accessed 2026-01-21)
- 3) Ji Z, Lee N, Frieske R, et al. Survey of Hallucination in Natural Language Generation. ACM Computing Surveys. 2023 ; 55(12):1-38.
- 4) Vectara. Hallucination Leaderboard. Vectara. 2024. <https://github.com/vectara/hallucination-leaderboard> (accessed 2026-01-21)
- 5) Perez E, Ringer S, Lukošiuūtė K, et al. Discovering Language Model Behaviors with Model-Written Evaluations. arXiv preprint arXiv:2212.09251. 2022.
- 6) OpenAI. Model Spec update addressing sycophancy. OpenAI Blog. 2025年4月.
- 7) Northeastern University. AI sycophancy is not just a quirk, it's a liability, new research finds. Northeastern Global News. 2025年11月24日. <https://news.northeastern.edu/2025/11/24/ai-sycophancy-research/> (accessed 2026-01-21)
- 8) Sharma M, Tong M, Korbak T, et al. Extended AI Interactions Shape Sycophancy and Perspective Mimesis. arXiv preprint arXiv:2509.12517. 2025.
- 9) Schulhoff S, Ilie M, Balepur N, et al. The Prompt Report: A Systematic Survey of Prompting Techniques. arXiv preprint arXiv:2406.06608. 2024.
- 10) IBM. The 2026 Guide to Prompt Engineering. IBM. 2026. <https://www.ibm.com/topics/prompt-engineering> (accessed 2026-01-21)
- 11) International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. ICMJE. 2024年1月更新. <https://www.icmje.org/recommendations/> (accessed 2026-01-21)
- 12) Tools such as ChatGPT threaten transparent science ; here are our ground rules for their use. Nature. 2023 ; 613:612.

セルフトレーニング問題

問1. 生成AI利用におけるハルシネーション (Hallucination) について、本文の内容として最も適切なものはどれか。

- a. モデルの性能低下により応答が停止する現象
- b. ユーザーの意見に過剰に同調する挙動
- c. もっともらしいが事実と異なる情報を生成する現象
- d. 学習データをそのまま出力する現象

問2. 医学論文の査読における生成AIの利用について正しいものはどれか。

- a. 原稿のPDFを直接入力してよい
- b. ジャーナルの許可がなければ使用できない
- c. 使用内容を査読コメントに記載すれば問題ない
- d. 著者が同意していれば自由に使用できる

MEMO

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

今なぜ利益相反（COI）なのか？



上野 義之

山形大学医学部内科学第二講座（消化器内科学）

学歴： 昭和62年 東北大学医学部卒業
 平成3年 東北大学大学院医学研究科内科学系修了医学博士
 経歴： 平成4年 米国メイヨークリニック研究員
 平成8年 東北大学医学部助手
 平成9年 東北大学病院講師
 平成21年 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学准教授
 平成23年 山形大学医学部内科学第二講座 教授
 令和2年 山形大学医学部長（兼医学研究科長）（至令和6年3月）

所属学会：

日本学術会議（第25・26期連携会員 移植/再生医療分科会）
 日本肝臓病学会（監事、専門医、指導医）
 日本消化器病学会（理事（財務担当）、専門医、指導医）
 日本内科学会（評議員、認定専門医、指導医、利益相反委員長）
 Fellow American college of physicians (FACP)
 American Gastroenterological Association Fellow (AGAF)
 Fellow American Association of Study of Liver Diseases (FAASLD) 他

表彰

平成27年 日本学術振興会 審査会専門委員 表彰 他

【総論】

利益相反（conflict of interest：COI）は、医学研究や臨床活動の信頼性を担保するために不可欠な概念である。COIとは、研究者や医療者が専門的判断を行う際に、個人的利益が公的利益や学術的客観性と衝突する、あるいは衝突すると周囲から認識される可能性のある状況を指す。ここで重要なのは、COIそのものが不正行為を意味するわけではなく、むしろ「適切に管理されていないCOI」が学術的及び社会的な信頼性の低下を招く点である。

日本医学会は2011年に「医学系研究における利益相反に関するガイドライン」を公表し、国内の医学系学会におけるCOI管理の基盤を築いた。特に、研究費の受領状況、企業からの報酬、株式保有、寄附金、指導料などの金銭的關係だけではなく、研究者としての地位や名誉、共同研究における優位性といった非金銭的利益もCOIの範疇として整理された（日本医学会, 2011）。この枠組みは、近年の産学連携の拡大、デバイス産業の発展、AI医療の導入などに伴い、ますます重要性を増している。

消化器病学は、治療薬、内視鏡デバイス、画像診断技術の革新が最も活発な領域の一つであり、製薬企業・医療機器企業・ICT企業との連携が必須となる。したがって、透明性あるCOI管理は、学会活動全体の公正性と信頼性を支える基盤であり、同時に研究者の社会的責務でもある。また、COIの適切な開示は、学术界と社会との信頼関係を築き、研究成果の社会実装を円滑にするための重要な要件である。

国際的には、ICMJE（International Committee of Medical Journal Editors）が統一COI申告書を提示し、米国医学研究所（IOM）はCOI管理の制度化を進める報告書を公表するなど、透明性向上に向けた取り組みが強化されている（Lo & Field, 2009; ICMJE, 2021）。日本消化器病学会としてもこれらの国際潮流を踏まえ、制度整備を行うことが求められている。

【各論】

1. COIの基本概念と分類

COIは一般に、以下の二つに大別される。

①個人COI

研究者自身が企業等と経済的・非経済的関係を有することで、専門的判断に影響を与える可能性がある状況。

②組織COI

研究機関や学会が企業等と強い利害関係を有し、組織としての判断に影響が生じ得る状況。

さらに、COIは「実際に利益が衝突している状態」だけでなく、「衝突していると第三者から認識される可能性がある状態（appearance of conflict）」も重要であるとされている。これは、研究の信頼性が実態だけでなく、社会からの“見え方”によっても左右されるためである。

2. 日本医学会のCOI指針の骨格

日本医学会のガイドラインは、日本の医学研究におけるCOI管理の基本文書として機能しており、以下の要点が示されている。

- 研究費、報酬、寄附金、株式保有などの金銭的利益の申告
- 報酬額・契約額の階層化（例：50万円以上、500万円以上）
- 論文投稿時のCOI開示義務化
- ガイドライン作成委員会におけるCOI基準
- 査読者・委員の辞退基準の規定
- 学術講演会における演者のCOI開示スライドの義務化

これらの指針は、多くの医学系学会で準拠されており、日本消化器病学会も例外ではない。特に、学術講演会でのCOIスライド開示は、消化器領域特有の産学連携の複雑性を踏まえた透明性向上策として重要である。

3. 消化器病学領域におけるCOIの特徴

消化器病学は、企業との関係が特に密接な領域であり、以下の特性がある。

- 新規内視鏡デバイスの開発・評価
- 画像強調観察・AI診断支援技術の導入
- 肝疾患・炎症性腸疾患に対する新規分子標的薬の開発
- 多施設共同研究、レジストリ研究の増加

これらの活動は企業支援なしには成立しないことが多く、COIの発生はむしろ研究の活発さを反映する側面がある。しかし、透明性確保が不十分である場合、学術的中立性が損なわれる懸念が生じるため、制度的な管理が不可欠である。

特に診療ガイドライン作成においては、担当委員が企業から高額報酬等を受けている場合、その推奨度に偏りが生じる可能性がある。海外では、AASLDやESGEが委員のCOI管理を厳格化し、COIの程度に応じて発言権の制限や議決権の調整を行っている。

4. 論文投稿・査読におけるCOI

消化器病学領域の学術誌では、ICMJEの統一COI申告様式に従った開示が求められるようになってきている。研究結果の客観性を担保するため、著者だけでなく査読者にもCOIが要求され、企業資金の提供を受けた研究では、研究デザイン・データ解析・原稿作成への企業の関与を明記する必要がある。

さらに、ghostwritingや企業によるデータ管理の不透明性といった問題は、過去に国際的議論を引き起こしており、消化器領域でも注意が必要である。

5. 日本消化器病学会が今後取り組むべきCOI制度の整備

(1) 申告内容の精緻化と電子化

国際基準に整合した申告フォーマットを整備し、毎年の更新を電子化することで負担軽減と精度向上を図る。

(2) ガイドライン作成委員のCOI管理

委員選任段階でCOIを明確に評価し、COIの程度に応じた役割制限を設ける。

(3) 若手研究者への教育

COIの理解は医学倫理教育の基盤であり、大学院教育・学会セミナー等での体系的教育が望まれる。

(4) 透明性確保の徹底

企業との契約内容、指導料の取り扱い、寄附金の管理について、学会として統一的ガイドラインを設ける。

【まとめ】

利益相反（COI）は、現代の消化器病学において避けて通れない重要課題である。特に本領域は産学連携がきわめて密接であるため、COIを適切に管理することは、学会の信用を維持し、臨床研究の質を担保するうえで極めて重要である。日本医学会の指針を参考にしつつ、国際基準と整合した透明性の高いCOI管理体制を構築することが、日本消化器病学会に課せられた責務である。今後も制度の改善と会員教育を継続し、学術的信頼に裏付けられた消化器病学の発展に寄与することが期待される。

【参考文献】

1. 日本医学会COI管理ガイドライン2025.
2. Lo B, Field MJ. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. National Academies Press, 2009.
3. ICMJE. Disclosure of Interest Forms, 2021.

セルフトレーニング問題

問1. もし自分が新規内視鏡デバイスに関する多施設共同研究の代表研究者であり、このデバイスを開発した企業から年間120万円の指導料を受けているとする。その場合本研究のプロトコル作成会議に出席する際、最も適切な対応はどれか。

- a. 会議参加のため企業との関係を解消する
- b. COIを申告し、必要に応じ議決権を制限する
- c. 他の研究者に代表を譲り研究から完全に離れる
- d. COIを申告したうえで、議論・意思決定に制限なく参加する

問2. 新規治療薬のガイドライン作成委員に選任された。しかし、自分はこの治療薬を製造する企業から年間120万円の講演料を受領している。最も適切な対応はどれか。

- a. COIの開示は不要である
- b. ガイドライン委員を辞退する
- c. COIを申告し、全議論に制限なく参加する
- d. COIを開示し、推奨度の議論・投票には参加しない

MEMO

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

II. 上部消化管

胃がんのバイオマーカーと治療戦略



山口 研成

がん研究会有明病院消化器化学療法科

略歴

- 1990年 4月 防衛医科大学校病院 研修医
- 1992年 5月 自衛隊中央病院 内科 医員
- 1996年 8月 埼玉県立がんセンター臨床検査部医員
- 2013年 4月 埼玉県立がんセンター消化器内科 科長兼部長
- 2015年10月 公益財団法人がん研究会がん研有明病院消化器センター消化器化学療法科部長
- 2023年 9月 副院長 兼 消化器センター 消化器化学療法科部長
- 2011年-2012年 胃癌治療ガイドライン・ガイドライン委員
- 2014年-2019年 胃癌治療ガイドライン・ガイドライン委員
- 2019年 大腸がん治療ガイドライン・ガイドライン副委員長

進行胃癌に対する分子標的治療薬は長らく抗HER2抗体薬のtrastuzumabのみであった。また二次治療の標準治療となっているramucirumabは血管新生阻害剤のために、バイオマーカーは存在しなかったが、今や複数のバイオマーカーが治療選択において重要な役割を担っている (図1)¹⁾。

抗がん剤治療において、一次治療の選択は重要である。不適切な抗がん剤が選択された時点で、その治療に暴露され癌は抵抗性を獲得し始める。また、ついで重要になるのがシークエンスである。したがって、治療戦略に際してはバイオマーカーによる適切な薬剤選択とその後の増悪時に備えた治療ラインの選択を考慮した上でたてられるべきである。また、プレジジョンメディスンにおいても、バイオマーカーだけが注視されるのではなく、患者の身体的状態のみならず社会的背景も加味されて治療戦略を立案することが求められている (図2)²⁾。

MSI-H (高頻度マイクロサテライト不安定性) やPD-L1発現 (CPS) といった免疫学的指標が、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の治療反応性を予測する重要な因子として臨床導入された。さらに、2024年には新

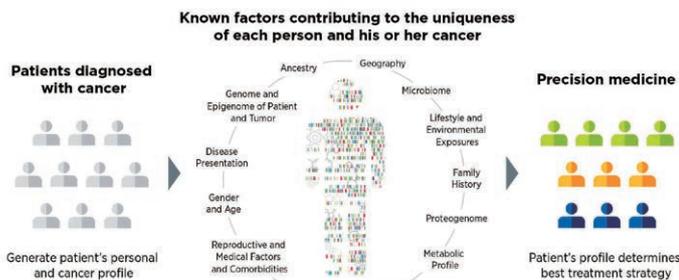
実施タイミングのスキーム: 4 検査同時実施 (もっとも推奨される検査タイミング)



*PD-L1 検査として2つの検査キットが存在するが、HER2 陽性患者へのトラスツズマブとペムブロリズマブ併用療法の適用判定でPD-L1 発現を確認する検査として薬事承認されているのはPD-L1 IHC 22C3 pharmDx : 「ダコ」のみであることに留意する。すなわち、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx を用いた場合、保険収載上はトラスツズマブとペムブロリズマブ併用療法の適用判定としてPD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」による再検査が必要となる可能性がある。

図1

Precision Medicine



<https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>

図2

たな治療標的としてClaudin 18.2 (CLDN18.2) が確立され、ゾルベツキシマブの承認により、HER2陰性症例における治療体系はさらなる細分化を遂げている。本稿では、現在の日常診療において必須となるHER2、MSI、PD-L1、そしてCLDN18.2といった主要バイオマーカーの意義を整理するとともに、実臨床における治療選択を概説する。

HER2陽性胃がん

胃がん全体の約15～20%を占めるHER2陽性例は、トラスツズマブの登場以降、標的治療の恩恵を最も受ける集団となった。しかし、胃がんは乳がんと比較してHER2発現のheterogeneityが強いために、生検組織での評価には注意を要する。現在の一次治療の標準はCPS \geq 1においてはトラスツズマブ+化学療法+ペムプロリズマブ、CPS<1においてはトラスツズマブ+化学療法である。

PD-L1発現 (CPS) によって上乗せ効果が異なるため、HER2判定と同時にCPSの確認が必須である。またCPSの測定に際してはHer2陽性胃がんのペムプロリズマブ使用に際してはコンパニオン診断になっている22C3で測定する必要がある。

トラスツズマブを一次治療で投与された患者が、二次治療移行時にHer2陽性であれば、T-DXdが標準となる。パクリタキセル+ラムシルマブを上回る有効性が示されているが、再生検が必要となる。陰性だった場合ないしは生検ができない場合はパクリタキセル+ラムシルマブを二次治療に用い、その後T-DXdの投与を検討する。

HER2陰性胃がん

CPSとCLDN18.2の測定結果を加味して、免疫チェックポイント阻害剤のニボルマブかペムプロリズマブを用いるかゾルベツキシマブを用いるかを定める。CheckMate 649においてニボルマブがにおいてKeynote859試験においてペムプロリズマブがCPSの値に関わらず、化学療法の上乗せを示している。

一方、タイトジャンクションを形成しているクローデインのアイソフォームCLDN18.2が陽性の場合、ゾルベツキシマブの併用も選択肢となる。

いずれの治療を選択するかにおいては、CLDN18.2陽性であればゾルベツキシマブ併用療法が優先される傾向にあるが、患者背景（腫瘍量、全身状態）を考慮した選択が求められる。

MSI/MMR

MSI-H症例ではICIの上乗せ効果が極めて高いことが臨床試験 (CheckMate 649³⁾、Keynote859⁴⁾ のサブグループ解析で証明されている。したがって、CLDN18.2などのバイオマーカーが陽性であってもHER2陰性の一次治療としては「殺細胞性抗がん剤 (5-FU系+プラチナ製剤) +抗PD-1抗体 (ニボルマブ・ペムプロリズマブ等)」が標準とされている。

治療ラインを繋ぐ工夫(図3)⁵⁾

胃がん化学療法もcontinuum of careの概念が導入されてきている。

この概念は、特定のレジメンの投与のみをゴールとするのではなく、患者の全病期 (Tを通じたベネフィットの最大化を目指す考え方である。化学療法は、一次治療から二次、三次治療、そして支持療法や緩和ケアまでを「一つの連続した流れ」とし

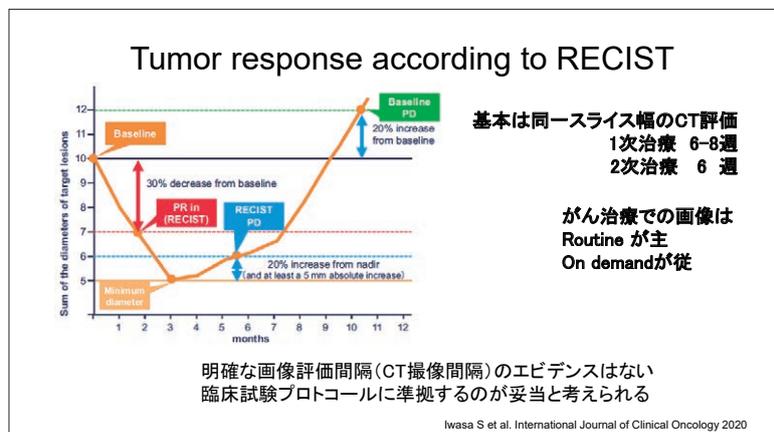


図3

て捉え、治療の強度や目的をシームレスに適応することを指す。治療継続において重要性をなすのが、ラインの切り替えになる。そこで鍵になるのが投与しているレジメンの増悪の判断である。特に胃がんは治療変更のタイミングを見失うと臓器障害などが発症し後方ラインに進めなくなる。そのために定期的な画像評価が大切になる。多くの場合はCTが用いられるが、適切な評価間隔においては一定した見解はない。ただ、多くの臨床試験では6週から8週ごとに撮像されているので、これを踏襲することが推奨される。

一方、胃がんは腹膜転移の頻度が高く定期的な画像診断でも増悪の判断がつきにくい。通常、症状や腫瘍マーカーより画像を優先するべきなのだが、腹膜播種（時に骨転移）は画像で判断ができない場合もあるので注意を要する（表1）。

表1 腹膜転移の増悪を判断するポイント

<p>腹膜播種結節の増悪、腸管壁の肥厚、腹水の貯留、および腸管狭窄腸閉塞または狭窄症状の増悪 (例：食事摂取量の低下、腹痛、悪心・嘔吐。 ただし、抗がん剤の副作用によるものと判断される場合は除く)</p> <p>腹部膨満感の増悪 腎機能の悪化 (例：腹膜播種の進行に伴う尿管狭窄・水腎症の発現)</p> <p>全身状態（パフォーマンスステータス：PS）の悪化 (例：原疾患に起因すると判断されるPSの低下)</p> <p>腹水穿刺（排液）の必要回数の増加 画像検査の結果からは判断が困難な病勢進行 がん性疼痛の増悪 弥散性血管内凝固症候群（DIC）の発現および増悪 腫瘍マーカーの上昇</p>
--

Iwasa S et al. International Journal of Clinical Oncology 2020

レジメンの有害事象について

ゾルベツキシマブのマネジメント

ゾルベツキシマブの標準治療は、2つの大規模第III相試験で確立された。SPOTLIGHT試験とGLOW試験の両試験において、従来の標準治療（プラセボ + 抗がん剤）と比較し、PFS（無増悪生存期間）およびOS（全生存期間）の有意な延長が証明された。ゾルベツキシマブはclaudin18.2に対する抗体でADCC活性とCDC活性を持っている。当初はステロイド併用が効果を減弱させるとの懸念からステロイドの使用が制限されていた。しかし報告された追加解析ではステロイドを使用した方が有効性が高いことが示された⁶⁾。

ゾルベツキシマブ投与には主に対応が必要な副作用としては、嘔気嘔吐と低アルブミン血症があげられる。これらは、on target off tumor toxicityと考えられており、完全なコントロールは困難と考えられている。悪心と嘔吐は、ゾルベツキシマブに関連する最も一般的な有害事象で制吐予防、投与速度の変更、患者教育は、副作用低減のみならず治療継続を維持し、効果の最大化にもつながる。

SPOTLIGHT/GLOW両試験において、悪心の発現率は約80%に達し、この悪心は一般的な化学療法によるものとはメカニズムが異なり、投与開始後、早期に発症するのが特徴である。そのマネジメントにおいては、予防的制吐剤投与が推奨。主に5-HT₃受容体拮抗薬、NK1受容体拮抗薬、デキサメタゾン、それに加えてオランザピンの併用が推奨されている。同時に、投与速度の段階的調整をおこなう。投与中に悪心・嘔吐が発症した場合には、点滴を中断し、制吐剤の追加投与、症状消失後の再開を基本とする。症状が消失した後、中断前の半分以下の速度から再開することが進められている⁷⁾。

最近注目されているのが、低アルブミン血症である。タイトジャンクションの分子であるCLDNを阻害するために、タンパクが漏出することがメカニズムと考えられている。現時点で適切な薬剤介入が確立されておらず、対処においてはゾルベツキシマブの間欠的な投与が工夫されている。これらの対処法の確立が早期に望まれる⁸⁾。

TDX-d

HER2陽性胃癌の三次治療以降におけるDESTINY-Gastric01試験において高い奏功率と生存期間の延長を示したことで三次治療標準治療になった⁹⁾。また先日報告されたDESTINY-Gastric04試験においては、従来の標準治療であったパクリタキセル+ラムシルマブ療法に生存期間中央値を有意に延長した¹⁰⁾。そのことから今後二次治療での展開が期待される。

高い臨床的有用性を示す一方、薬剤性肺障害が注意すべき有害事象としてあげられる。致死的な確率は1~3%であるが、早期の発見と適切な治療介入が求められる。肺障害が残ってしまうと、その後の治療のリスクが高くなるので、注意を要する。

免疫チェックポイント阻害剤の免疫関連副作用

免疫チェックポイント阻害剤は胃がんのみならず多くのがんで治療のランドスケープを変えた。現在胃がん治療では、一次治療のHER2陰性胃がんでは化学療法+ニボルマブとペムブロリスマブ、HER2陽性胃がんではCPSスコア1以上では化学療法+トラスツズマブ+ペムブロリスマブ、そして三次治療でニボルマブ単独が適応となっている。投与時の副作用は軽いですが、T細胞の抑制を阻害することで自己の免疫を再活性化させる。この際、免疫の「ブレーキ」が外れすぎることによって、自己抗原に対しても攻撃が及び、全身のあらゆる臓器に炎症性疾患が生じることがirAEの本態である。

主な副作用は、間質性肺炎：時に致死的になり得るため、軽微なSpO2低下や乾性咳嗽を見逃さないことが肝要。大腸炎・下痢：抗がん剤の有害事象との鑑別が必要。内分泌障害（下垂体機能低下、甲状腺機能障害、1型糖尿病）：一度発症すると不可逆的であることが多く、ホルモン補充療法が長期にわたって必要になる。適切な補充療法で治療継続は可能。肝障害：薬剤生徒の鑑別が必要。副作用が多岐にわたるために、各臓器別専門医（呼吸器、消化器、内分泌、皮膚、神経等）との連携が重要とされている。院内体制の構築が望まれる。なお、免疫関連副作用の発症時期を図に示す（図4）¹¹⁾。注意していただきたいのは、投与開始からかなり幅広い時期に発症していることである。したがって、投与開始からの時期に関わらず免疫関連副作用を念頭において診療にあたる必要がある。

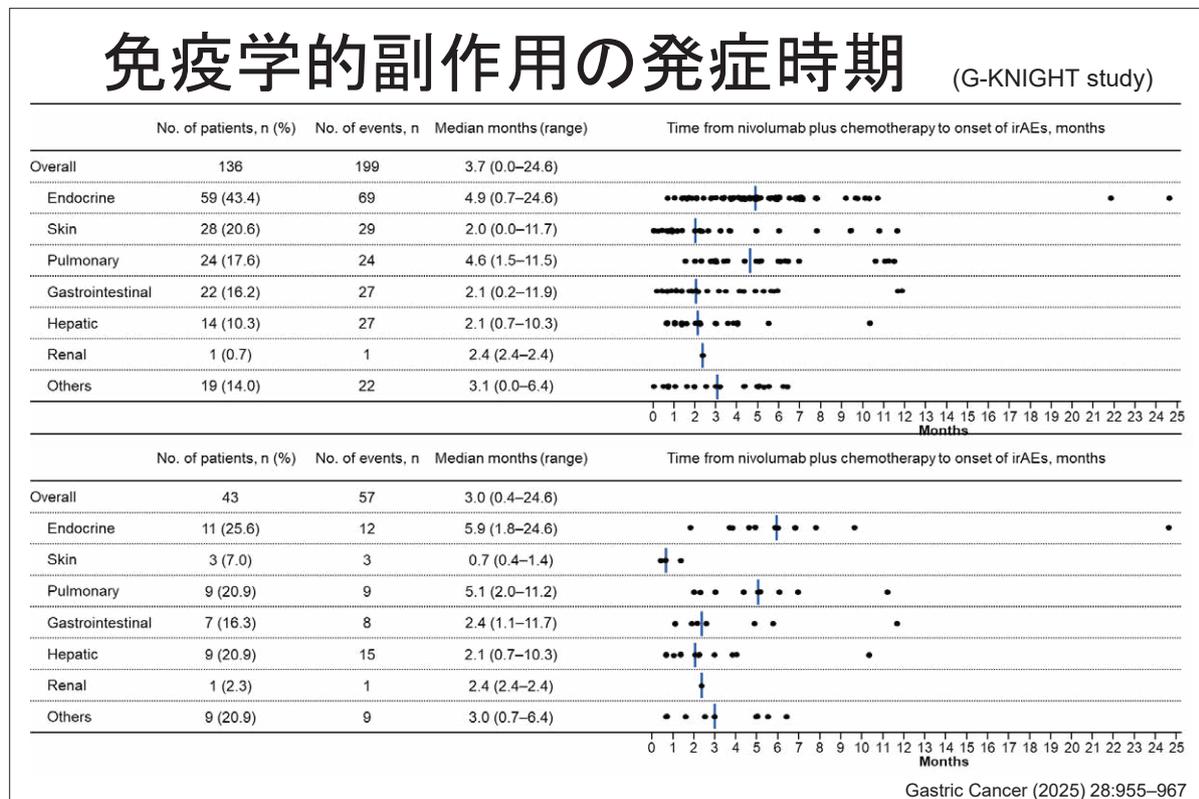


図4

胃がんの化学療法のバイオマーカーに基づく治療方針を記載したが、紙面の関係で要点のみの解説になったこと、深謝したい。化学療法の開発は日進月歩のために、適切な治療を提供するために胃癌学会の発刊する最新の胃癌治療ガイドラインや、その速報、そして切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引きを参照いただきたい。

<https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2024.100128>

<https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100257>

Practical guidance for the evaluation of disease progression and the decision to change treatment in patients with advanced gastric cancer receiving chemotherapy.

Iwasa S, Kudo T, Takahari D, Hara H, Kato K, Satoh T. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jul;25(7):1223-1232

文献

- 1) 『切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き』第2班
https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2025/05/tebiki_02_202505.pdf
- 2) AACR CANCER PROGRESS REPORT
<https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>
- 3) Janjigian YY, et al.: *Lancet*. 398(10294): 27-40, 2021
- 4) Rha SY et al. *Lancet Oncol* 2023; 24: 1181-1195
- 5) Iwasa S, Kudo T, Takahari D, Hara H, Kato K, Satoh T. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jul;25(7):1223-1232
- 6) Shitara K et al. *ESMO Open* 2025
- 7) Shimozaki K et al. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 2024
<https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2024.100128>
- 8) Shimozaki K et al. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 2025
<https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2025.100257>
- 9) Shitara K et al. *N Engl J Med*. 2020;382: 2419-2430.
- 10) Shitara K et al. *N Engl J Med*. 2025 Jul 24;393(4):336-348
- 11) Kadowaki S et al. *Gastric Cancer* (2025) 28:955-967

セルフトレーニング問題

問1. 切除不能進行胃癌の診断時に治療選択のために不要なバイオマーカーは？

- a. HER2
- b. PDL1
- c. FGFR2
- d. CLDN18.2

問2. 胃癌化学療法の一次治療で用いられない分子標的薬・免疫チェックポイント阻害剤はどれか

- a. トラスツズマブ（抗Her2抗体）
- b. セツキシマブ・パニツムマブ（抗EGFR抗体）
- c. ゴルベツキシマブ（抗クローデイン18.2抗体）
- d. ニボルマブ・ペムブロリスマブ（免疫チェックポイント阻害剤）

MEMO

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

H. pylori感染症（ガイドライン改訂を踏まえて）



伊藤 公訓

広島大学病院 総合内科・総合診療科

1988年 広島大学医学部医学科卒業
 1996年 広島鉄道病院 医長
 2000年 広島大学 保健管理センター 助手
 2007年 広島大学病院 消化器診療科 講師
 2016年 広島大学大学院 消化器・代謝内科学 准教授
 2017年 広島大学病院 消化器・代謝内科 診療教授
 2019年10月より 広島大学病院 総合内科・総合診療科 教授（現職）

加入学会

日本消化器病学会（財団評議員）、日本消化器内視鏡学会（社団評議員）、日本ヘリコバクター学会（副理事長）、日本消化器がん検診学会（代議員）、日本内科学会（評議員）、日本病院総合診療医学会（評議員）、日本プライマリ・ケア連合学会、日本癌学会、日本消化管学会、日本肝臓学会

1. はじめに

日本消化器病学会では、2020年に「消化性潰瘍ガイドライン2020（改正第3版）」を刊行し、ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する適切な診療内容について提示した。同学会では（このテキストを記載している2025年12月の時点において）同ガイドラインの第4版改訂を進めており、ヘリコバクター・ピロリ感染症診療に関する最新情報を提示する予定である。このガイドラインは、あくまで消化性潰瘍症例に対しての診療を対象としているが、ヘリコバクター・ピロリ感染症は、消化性潰瘍のみならず、胃がん対策においても重要な位置を占める。

2024年11月、日本ヘリコバクター学会から「H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2024改訂版」が発行された。初版は2000年に刊行され、その後2003年、2009年、2016年と改定されてきた。2009年版の内容は、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対しての除菌治療拡大に大きく貢献し、前版の2016年版では胃がん一次予防についての「提言」が示され、日本全国に拡大しつつある若年者test and treatの普及に大きく貢献した。

この講演では、上記2つのガイドラインの内容を中心に、昨今の様々な臨床課題について最新の提言を紹介する。

2. 診断について

新しい検査法として実施されている核酸増幅法に加え、測定法や結果解釈が変化してきた血清抗体法、便中抗原法について注意が必要である。とりわけ、検診や実臨床で多く使用されている血清抗体価の使用について、注意を言及したい。すでに日本ヘリコバクター学会からは2022年12月に「血清抗体法を用いたヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）感染診断に関する注意喚起（2022年版）（https://www.jshr.jp/medical/committee/stomach/file/com_info_2022.pdf）」が公表されている。「血清抗体陽性はH. pylori現感染のみを反映するものではないため、その結果のみで除菌治療を行わないことを推奨する（推奨の強さ：強い）」というステートメントは、ぜひ実臨床で実践していただきたい。それに先立ち、同学会では、2021年5月にも「血清抗体価は現在のピロリ菌感染状態を反映するものではないため、血清抗体陽性という情報だけで除菌治療を行うことは推奨されず、除菌に際してはその他の検査法のいずれかまたは複数を用いて現感染を確認する」旨を文書として公表している。血清抗体陽性のみでピロリ菌現感染と判断すると、既に除菌された患者に本来は不要な抗菌薬を投与することになりかねない。過去にピロリ菌除菌歴がなくても、感染症に罹患して抗菌薬を処方され、偶然ピ

ロリ菌が除菌されている例（偶然除菌例）などが考えられる。

なお、ピロリ菌検査は人間ドックの検査項目に入っていることが多く、血清抗体検査や血清ペプシノゲン検査を毎年受けている人や、除菌判定を定期的に行っている人がいる。血清抗体検査は、ほとんどの場合は毎年測定するべきではなく、除菌治療後の判定は再感染が疑われる場合を除いて繰り返す必要もない。こうした過剰な検査を抑制するためにも、正しい知識は必要である。

検査法についてのもう一つの特筆すべき点は、便中抗原測定法、核酸増幅法、培養法、鏡検法、抗体検査はPPIを休薬せずに実施可能であることを示したことである。これを受けて、厚生労働省は2024年10月、診療報酬改定の疑義解釈を公表し、PPIまたはP-CABを休薬せずに、便中抗原測定法、核酸増幅法、培養法、鏡検法、抗体検査を実施した場合、当該検査の費用を「算定できる」と明示したことは認識しておいてほしい。

3. 治療について

ガイドラインにおいて特記すべきは、「その時点かつその地域で最も高い除菌率が期待できるレジメンを選択することを強く推奨する」というステートメントを掲げたことである。そのため、まずピロリ菌感染者と判明したら、最初に薬剤感受性試験を行うよう推奨している。除菌成功率を上げるには薬剤感受性試験が不可欠である。現行の保険診療においても、除菌前の薬剤感受性試験は「保険適用」であるという理解が得られており、除菌成功率を上げるため薬剤感受性試験結果に基づく最適な薬剤選択が重要である。両ガイドラインにおいて、細かなステートメントは若干の相違があるが、この考え方にに基づき「治療のフローチャート」を掲載している点は一致している。一次除菌治療においては、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）がPPIよりも推奨されている。さらにペニシリンアレルギーや透析症例など、患者側素因に基づく治療バリエーションも提示されている。フローチャートが除菌率の高さを重視した記載になっている点が大きなポイントといえる。

現状で保険が適用されるレジメンは、PPIまたはP-CAB、クラリスロマイシン、アモキシシリンによる一次治療、およびクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した二次治療だけである。使用できる抗菌薬に限られる以上、薬剤感受性試験にはそれほど意味がないとする考え方もあるかもしれないが、一次治療、二次治療、三次治療と進むごとに除菌は困難になる。クラリスロマイシン耐性が明らかになった場合には、一次治療の段階でメトロニダゾールなどを用いるよう、フローチャートでは強く推奨している。一次治療でPPIよりも高い除菌率が示されたP-CABを強く推奨しているのも、「早期に除菌を成功させるべき」という意向を反映したものである。

4. 胃がん予防について

胃がん予防については、日本ヘリコバクター学会からのガイドラインで詳しく記載されている。ピロリ菌除菌治療により胃がん予防効果が期待でき、早期の除菌が欠かせないが、どのような人に、どの年齢から行うべきかといった課題も残っている。無症状の一般住民（成人）に対して胃がん予防として血清学的ピロリ菌検査を実施することの有用性については「エビデンス不足のため現時点での推奨提示は困難」となっている。今後重要性を増してくる未成年者においては、「中学生以上の未成年無症候者に施策として*H. pylori*感染検査を行うこと、さらに無症状*H. pylori*感染者に対して中学生・高校生で胃がん予防としての除菌治療を実施すること」は「提案する」（推奨の強さ：弱い）と記載されている。

ピロリ菌除菌で胃がん発症が抑制できることはほぼ確立した事実と言ってよい。ガイドライン改訂に当たっては、胃がん撲滅に向けた次のステップとして、「未成年者も含めた、無症状の一般住民に対し、胃がん予防目的でピロリ菌感染検査を行うか」を継続して検討すべき重要事項に位置付けている。

5. おわりに

ヘリコバクターピロリ感染症に対する医療行為は、日常診療で一般的なものとなっているが、意外

にも誤った理解に基づく診療がされていることも稀ではない。本セミナーの内容を参考にいただき、適正な診療が実施され、多くの国民に利益がもたらされること期待する。

参考文献

消化性潰瘍ガイドライン2020改訂第3版 日本消化器病学会 2020 南江堂

H. pylori感染の診断を治療のガイドライン2024改訂版 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会 2024. 先端医学社

セルフトレーニング問題

問1. ヘリコバクター・ピロリ感染診断のうち、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) の休薬が必要なものはどれか。

- a. 便中抗原測定法
- b. 核酸増幅法
- c. 培養法
- d. 上記 a-c 全て休薬なしで実施可能

問2. ヘリコバクターピロリ感染診断のうち、現感染以外でも陽性となりうる検査法はどれか (偽陽性は除く)。

- a. 便中抗原測定法
- b. 核酸増幅法
- c. 培養法
- d. 血清抗体法

MEMO

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

Ⅲ. 下部消化管

遺伝性消化管腫瘍



中島 健

大阪国際がんセンター 遺伝子診療部 遺伝性腫瘍診療科

略歴

1997年3月 横浜市立大学医学部卒業、
4月より横浜市立大学医学部附属病院研修医
1999年6月 横須賀北部共済病院 第一内科勤務
2001年6月 国立がんセンター中央病院 レジデント
2007年6月 国立がんセンター中央病院 内視鏡部 医員
2013年2月 遺伝相談外来担当（併任）
2015年4月 内視鏡科 外来医長
2017年4月 日本医療研究開発機構 産学連携部
医療機器研究課（主幹）へ出向
2018年8月 がん研究会がん研有明病院遺伝子診療部 部長
2021年3月 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学専攻
医療倫理学・遺伝医療学 准教授
2024年4月 大阪国際がんセンター 遺伝子診療部
遺伝性腫瘍診療科 部長

所属学会（資格、役割等）

日本内科学会（認定医）、日本消化器病学会（認定医）、日本消化器内視鏡学会（指導医、認定医）、日本癌学会、日本人類遺伝学会（臨床遺伝専門医、指導医）、日本遺伝性腫瘍学会（理事、遺伝性腫瘍専門医・指導医、評議員、遺伝性腫瘍セミナー委員会委員長、倫理審査委員会委員、遺伝性びまん性胃癌部会部会長）、大腸癌研究会（遺伝性大腸癌委員会、遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会委員）、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本乳癌学会、日本がん治療学会

1. 総論：遺伝性消化管腫瘍の意義

遺伝性腫瘍とは、単一遺伝子の病的バリエーション（疾患の原因となる遺伝子の変化）を原因として発症する腫瘍性疾患群であり、家系内に集積して発症する傾向・特徴を有する。大腸癌全体の約5～10%が遺伝性とされ、決して稀な疾患ではない。一方で、家族歴が明確でない症例も多く、診断に至らず見逃されているケースが少なくない。

遺伝性消化管腫瘍の診療において重要なのは、「一人の患者の診断が、その家族（血縁者）全体の診療およびがん予防につながる」という点である。消化器医、特に内視鏡医や外科医は、若年発症例、多発・重複癌症例、特徴的な病理所見を契機として遺伝性腫瘍を疑う立場にあり、その役割は極めて大きい。海外および本邦のガイドラインも発行されている^{1,2}。本稿では総論的に基本事項を解説する。

2. 遺伝性大腸癌の分子基盤

大腸癌の発生には複数の分子経路が関与するが、遺伝性大腸癌では主に染色体不安定性(chromosomal instability: CIN)とDNAミスマッチ修復(mismatch repair: MMR)異常が重要である。家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)では、APC遺伝子異常を起点とするCIN経路により腺腫が多発し、ほぼ必発的に大腸癌へ進展する。一方、Lynch症候群ではMMR遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションによりマイクロサテライト不安定性(Microsatellite Instability: MSI)が生じ、比較的腺腫数が少なくても大腸癌が発症する。

MSI-High腫瘍は右側結腸に多く、低分化腺癌や粘液癌の頻度が高いことが知られているがそれに

該当しない症例も多い。また、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が高いことから、治療選択の観点からもMSIまたはMMR 機能の評価は重要である。

3. Lynch症候群

Lynch症候群は、遺伝性消化管腫瘍の中で最も頻度が高く、臨床的にも重要な疾患である。原因遺伝子はMMR 遺伝子 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*EPCAM*) であり、常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる。本症候群に関連する大腸癌は、若年発症、右側結腸優位、異時性・多発性という傾向を有する。また、大腸外腫瘍として子宮体癌（子宮内膜癌）、卵巣癌、胃癌、小腸癌、尿路系腫瘍など多彩ながんを合併する（表1）²。特に女性では子宮体癌が大腸癌に先行して発症することも多く、診療科横断的な視点が求められる。

診断の第一歩として、海外では全大腸癌や70歳未満の大腸癌を対象に、広く二次スクリーニング検査（MMRタンパク質の免疫組織化学染色（MMR-IHC）またはMSI検査）を実施するユニバーサルスクリーニングが推奨されている²。大腸癌組織に対する二次スクリーニング検査にてMMR欠損が疑われた場合、遺伝カウンセリングを経て生殖細胞系列（germline）での遺伝学的検査を行う。本邦でのガイドラインでは改訂ベセスダガイドラインの基準に基づいて二次スクリーニング検査を行う方法も併記されており、各施設での判断にゆだれられている現状がある¹。家族歴が明確でない症例も少なく、病理所見から拾い上げることも重要である。

確定診断後のサーベイランスとしては、大腸内視鏡検査を1～2年ごとに実施することが推奨される。日本では胃癌リスクも無視できず、上部消化管内視鏡検査の併用が重要である（表1）。

表1：Lynch症候群：遺伝子別がんリスク比較（²より改変）

部位	一般集団 (生涯)	<i>MLH1</i>		<i>MSH2/EPCAM</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
		平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク	平均 発症年齢	80歳までの 累積リスク
大腸 (結腸・直腸)	4.1%	44歳	46%-61%	44歳	33%-52%	42-69歳	10%-44%	61-66歳	8.7%-20%
子宮体部 (子宮内膜)	3.1%	49歳	34%-54%	47-48歳	21%-57%	53-55歳	16%-49%	49-50歳	13%-26%
卵巣	1.1%	46歳	4%-20%	43歳	8%-38%	46歳	≤1%-13%	-	-
腎盂・尿管	—	59-60歳	0.2%-5%	54-61歳	2.2%-28%	65-69歳	0.7%-5.5%	-	-
膀胱	2.3%	59歳	2%-7%	59歳	4.4%-12.8%	71歳	1.0%-8.2%	-	-
胃	0.8%	52歳	5%-7%	52歳	0.2%-9.0%	45歳と81歳 に2例	≤1%-7.9%	-	-
小腸	0.3%	47歳	0.4%-11%	48歳	1.1%-10%	54歳	≤1%-4%	-	-
膵臓	1.7%	データ なし	6.2%	データ なし	0.5%-1.6%	データ なし	1.4%-1.6%	-	-
胆道 (胆道系)	—	50歳	1.9%-3.7%	57歳	0.02%-1.7%	データ なし	0.2%-≤1%	-	-
前立腺	12.6%	63歳	4.4%-13.8%	59-63歳	3.9%-23.8%	63歳	2.5%-11.6%	-	-
脳	0.5%	データ なし	0.7%-1.7%	データ なし	2.5%-7.7%	43-54歳	0.8%-1.8%	-	-

4. 家族性大腸腺腫症とその他の遺伝性大腸ポリポーシス

FAPは*APC*遺伝子の病的バリエーションにより発症し、若年から大腸に多数の腺腫を形成する。古典型FAPでは数百～数千個の腺腫が出現し、適切な介入がなければほぼ必発的に大腸癌に進展する。一方、attenuated FAPでは腺腫数が比較的少なく、診断が遅れることがある。「家族性」という表現となっているが、両親がFAPでない新生突然変異（*de novo*）症例は稀ではなく、20-25%が該当するとされる³。臨床的にFAPが疑われても*APC*遺伝子に病的バリエーションが検出されない場合がある。

FAPでは大腸外病変も重要であり、十二指腸腺腫、胃底腺ポリポース、デスマイド腫瘍などが問題となる。内視鏡検査での管理には限界があり、大腸全摘術の適切なタイミング判断が求められるとされてきたが、本邦では、主に非密生型のFAPを対象にIntensive Downstage Polypectomy (IDP) という名称で大腸内視鏡にて一度の多数のポリペクトミーの実施が多施設共同研究の成果により保険収載 (5,000点) されている^{4,5}。専門施設での実施が望ましい。

FAPの大腸外病変として、歯牙異常や骨腫がある。小児期に認めた場合には家族歴がなくてもFAPの鑑別が必要と考える。

その他の遺伝性消化管腫瘍として、常染色体劣性遺伝形式をとるMUTYH関連ポリポース (MAP)、Peutz-Jeghers症候群⁶、若年性ポリポースなどが知られている。ポリポースを認めた場合でもFAPに限定せず、鑑別診断を意識することが重要である (表2)。特に過誤腫は数が少ない場合でも診断のために、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査の適応となっている。若年性ポリポースに関しては、本邦では大腸にほとんどポリープを認めない胃限局型の報告も多く、注意が必要である。

表2：大腸での腺腫性ポリープと過誤腫ポリープからのポリポース鑑別診断一覧 (1を参考に作成)

大腸ポリープの種類と個数	病的バリエーションの遺伝子	疾患名
腺腫性ポリープが10個以上	APC	古典的FAP (家族性大腸腺腫症) 非典型FAP (減弱型FAP: AFAP)
	MUTYH (両アレル)	MUTYH関連ポリポース (MAP)
	POLE/POLD1	Polymerase proofreading-associated polyposis: PPAP
	MSH3	MSH3-associated polyposis
	NTHL1	NTHL1-associated polyposis
	同定できない	原因不明の大腸腺腫性ポリポース (colonic adenomatous polyposis of unknown etiology: CPUE)
過誤腫性ポリープが2個以上	STK11	ポイツ・ジェガース症候群 (Peutz-Jeghers Syndrome: PJS)
	SMAD4/BMPRIA	若年性ポリポース症候群 (Juvenile Polyposis Syndrome: JPS)
	PTEN	カウデン症候群 (Cowden Syndrome: CS) / PTEN過誤腫腫瘍症候群 (PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: PHTS)

5. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

本疾患は、胃体部から穹窿部に局限して多発する腺腫性ポリポースと、胃腺癌の高リスクを特徴とする遺伝性疾患である。原因としてAPC遺伝子プロモーター 1B領域の病的バリエーションが同定されており、常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる⁷。

臨床的特徴として、多発した胃底腺ポリポースを呈するが、幽門前庭部や十二指腸には病変を認めない点が重要である。また、大腸ポリポースを伴わないことから、FAPとの鑑別が問題となる。ポリープの背景粘膜はH. pylori陰性であることが多い。

GAPPSでは、腺腫から腺癌への進展リスクが高く、内視鏡的サーベイランスのみでは癌の早期発見が困難な症例も報告されている。そのため、病的バリエーション保有者に対しては予防的胃全摘術が検討される点が特徴である。若年者において胃体部優位の多発ポリポースを認め、大腸病変を欠く場合には、本疾患を鑑別に挙げ、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を検討する必要がある。

6. 遺伝性びまん性胃癌 (Hereditary diffuse gastric cancer: HDGC)

遺伝性びまん性胃癌 (HDGC) は、主にCDHI遺伝子の病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝疾患であり、若年発症のびまん性胃癌 (特に印環細胞癌) を特徴とする⁸。E-cadherinをコードするCDHI遺伝子の機能喪失により、粘膜内に散在性に印環細胞癌が発生するため、早期の段階では内視鏡的に明らかな腫瘍の認識が困難なことが多い。

臨床的には、40歳未満で発症するびまん性胃癌や、家族内に複数の胃癌症例を認める場合に本疾患を疑う必要がある。また、女性では乳腺小葉癌の合併が重要な特徴であり、消化器領域にとどまらない

い包括的な診療が求められる。

HDGCの診断においては、家族歴の聴取が極めて重要であり、国際的な診断基準を満たす症例では遺伝カウンセリングを経てCDHI遺伝学的検査を検討する。海外では内視鏡サーベイランスはランダムな多点生検を行っても感度が低いとされているが、本邦では多発する印環細胞癌を認めた場合には本疾患を疑う必要がある⁹。CDHIの病的バリエーション保有者に対しては予防的胃全摘術が選択肢となる点が、他の遺伝性消化管腫瘍と大きく異なるが、手術を拒否した場合には嚴重な内視鏡サーベイランスを専門施設で実施する場合もある。

日本は胃癌高頻度地域である一方、HDGCの認知度は高いとは言えない。若年発症例や家族歴を伴うびまん性胃癌（特に印環細胞癌）に遭遇した際には、本疾患を鑑別に挙げ、専門施設との連携を図ることが重要である。

7. 診断アプローチと多職種連携

遺伝性消化管腫瘍を疑う契機として、若年発症、多発・重複癌、特徴的病理所見、家族歴が挙げられる。消化器医はこれらの所見を見逃さず、適切なタイミングで遺伝カウンセリングへつなぐ役割を担う。

近年、検査前後の説明や心理的支援は不可欠であり、遺伝医療専門職（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）を含む多職種連携が重要である。

従来の遺伝カウンセリングでは、既往歴および家族歴から可能性の高い遺伝性疾患の遺伝学的検査を優先的に実施する方法が取られていた。近年、自費診療ではあるが遺伝性腫瘍の多遺伝子パネル検査（Multi gene panel testing：MGPT）が普及し、診断の幅は広がっており、また費用対効果も高くなってきている。自己負担額は10～15万円程度で実施できる。大腸腺腫性ポリポーシスを認めた場合に、原因はAPC遺伝子以外にある場合もあり鑑別のためにMGPTが推奨される¹。2025年にMGPTの手引が発刊されており診療に有用である¹⁰。

近年では包括的がんゲノムプロファイリング（CGP）検査の二次的所見またはその疑いとして遺伝性消化管腫瘍の関連遺伝子が挙がる場合もある¹¹。MGPTも含め遺伝学的検査の多くは保険未収載だが、自費診療での自己負担額は低下傾向であり遺伝医療部門を持つ多くの施設で実施可能である。

8. まとめ

遺伝性消化管腫瘍は、消化器診療の中で遭遇する頻度が決して低くない重要な疾患群である。診断の第一歩は「疑うこと」であり、消化器医がそのゲートキーパーとなる。適切な診断とその後の医学的管理（サーベイランス）により、患者本人のみならず血縁者のがん予防に大きく貢献できることを強調したい。

文献

1. 大腸癌研究会・遺伝性大腸癌ガイドライン作成委員会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版. 金原出版; 2024.
2. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025.
3. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121-125.
4. Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, et al. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy.* 2016;48(1):51-55.
5. Ishikawa H, Yamada M, Sato Y, et al. Intensive endoscopic resection for downstaging of polyp burden in patients with familial adenomatous polyposis (J-FAPP Study III): a multicenter prospective interventional study. *Endoscopy.* 2023;55(4):344-352.
6. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Manage-

- ment of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335-347.
7. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):830-842.
 8. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e397.
 9. Yamada M, Fukagawa T, Nakajima T, et al. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with a large deletion involving CDH1. *Gastric Cancer*. 2014;17(4):750-756.
 10. 日本遺伝性腫瘍学会および「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班(厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業)作成. 遺伝性腫瘍症候群に関する多遺伝子パネル検査(MGPT)の手引き 2025年版. 金原出版; 2025.
 11. 「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班(厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業)作成. がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 対応手順に関する指針(2025 版). 2025.

セルフトレーニング問題

問1. 大腸腺腫性ポリポージスを認めた場合の記述として、誤っているのはどれか

- a. 鑑別のために多遺伝子パネル検査が推奨される。
- b. 両親のどちらかにも、大腸腺腫性ポリポージスを認めない場合がある。
- c. 家族性大腸腺腫症の診断としてAPC遺伝子の病的バリエーションの同定が必要である。
- d. 主に非密生型の場合には、大腸内視鏡検査によるIntensive Downstage Polypectomy (IDP)の適応となる。

問2. リンチ症候群に関する記述として、誤っているのはどれか

- a. 大腸癌の罹患率(浸透率)は80%以上である。
- b. ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査は保険収載されていない。
- c. リンチ症候群を疑った場合に、がん組織でのマイクロサテライト不安定検査は保険収載されている。
- d. リンチ症候群を疑った場合に、がん組織でのミスマッチ修復タンパク質の免疫組織化学染色は保険収載されている。

MEMO

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

慢性便秘症診療の最前線



伊原 栄吉

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

略歴

1995年3月：九州大学医学部医学科卒業
 2001年4月：済生会福岡総合病院・内科レジデント
 2003年4月：済生会福岡総合病院・内科医長
 2005年4月：カナダ国カルガリー大学ポストドクトラルフェロー
 2009年4月：北九州市立医療センター・消化器内科部長
 2011年4月：九州大学病院・肝臓膵臓胆道内科・助教
 2019年12月：九州大学大学院医学研究院・消化器代謝学・准教授
 2023年4月：九州大学大学院医学研究院・病態制御内科学・准教授

学位

2001年 医学博士（九州大学）

受賞

2006年 CAG/AstraZeneca/CIHR Research Initiative Award
 2008年 Post-doctoral award of BMB at University of Calgary

1. はじめに

慢性便秘症は、症状から生活の質や社会労働生産性を低下させるのみならず、長期生命予後にも関与することが明らかとなり、改めて重要な疾患として認識されている。近年、腸内細菌を中心とした腸内環境は、迷走神経を介する腸-脳-臓器連関を通じて、生体の恒常性維持に極めて重要な役割を果たすことが示されている。その破綻（Dysbiosis）は、循環器疾患、脳血管疾患、腎疾患、さらには神経変性疾患などの多様な全身疾患の発症や進展に関与することが報告されている。たとえば、L-カルニチンやトリプトファンは腸内細菌によりそれぞれTMA（Trimethylamine）とインドールに代謝され、さらに肝臓でTMAO（Trimethylamine N-oxide）およびインドキシル硫酸に変換される。これらの代謝産物は、それぞれ動脈硬化や慢性腎臓病のリスク因子として知られる。また、腸管粘膜で産生される α -シヌクレインが迷走神経を介して脳に到達・沈着することにより、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の発症に関与する可能性も示されている。これらの病態は、腸内細菌叢の乱れ（Dysbiosis）および腸管粘膜バリア機能障害により助長されると考えられている。このように腸内環境の重要性が注目される中、近年、さまざまな機序を有する新規慢性便秘症治療薬が開発され、慢性便秘症診療は大きな転換期を迎えている。本講演では、「便通異常症診療ガイドライン2023-慢性便秘症」および最近の研究成果の基づき、慢性便秘症診療の要点と今後の展望について概説する。

2. 便秘と慢性便秘症の定義

「便秘」状態名として、「慢性便秘症」は病態（疾患名）として定義される。「便秘」の状態は、結腸内の便が適切に直腸まで運搬できない状態と直腸内の便を適切に排泄できない状態の2つである。したがって、「便秘」は状態名として、「本来排泄すべき糞便が大腸内に滞ることによる兔糞状便・硬便、排便回数の減少や、糞便を快適に排泄出来ないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を認める状態」と定義された。一方、慢性便秘症は、「慢性的に続く便秘のために日常生活に支障をきたしたり、身体にも様々な支障をきたし得る病態」と定義された。慢性便秘症の定義として、長期生命予後への影響を及ぼす可能性が記載されている。

3. 慢性便秘症の診断基準

慢性便秘症の診断基準は、Rome IV基準に準拠している（図1）。定義に基づいた本ガイドライン独自の考え方として、Rome IV基準で提唱される6項目を定量的な排便中核症状（便形状と排便頻度）と定性的な排便周辺症状（怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感・困難感、用手的介助）に分類している。この6項目のうち、2項目以上認められる場合、便秘症の診断となる。排便中核症状は後述する排便回数減少型を示す指標であるのに対して、排便周辺症状は排便困難型を示す指標となる。一方、「慢性」の診断は、Rome IV基準に基づいた学術的な基準は、6ヶ月前から症状があり最近3ヶ月間は便秘症の基準を満たしていることであるが、日常診療においては、患者を診察する医師の判断に委ねることが記載されている。なお、兎糞状便・硬便はブリストルスケールの1と2である（図2）。

- 「便秘症」の診断基準

以下の6項目のうち、2項目以上を満たす

排便中核症状 (Constipation-related quantitative signs) 排便回数減少型

QS1: (便形状) 排便の4分の1超の頻度で、兎糞状便または硬便である
(ブリストル便形状スケール1、2)

QS2: (排便頻度) 自発的な排便回数が、週に3回未満である

排便周辺症状 (Defecation-related subjective symptoms) 排便困難型

SS1: (怒責) 排便の4分の1超の頻度で、強くいきむ必要がある

SS2: (残便感) 排便の4分の1超の頻度で、残便感を感じる

SS3: (閉塞感・排便困難感) 排便の4分の1超の頻度で直腸肛門の閉塞感や排便困難感がある

SS4: (用手的介助) 排便の4分の1超の頻度で、用手的な排便介助が必要である
- 「慢性」の診断基準

学術的: 6ヶ月以上前から症状があり、最近3ヶ月は慢性便秘症の基準を満たす
日常診療: 慢性を具体的な期間で区切らず、患者を診察する医師が判断できる

便通異常診療ガイドライン2023-慢性便秘症
Ihara E et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Chronic Constipation 2023 Digestion1-28, 2024

図1 慢性便秘症の診断基準

タイプ		
硬便	1	●●●●
	2	●●●●
	3	●●●●
	4	●●●●
	5	●●●●
軟便	6	●●●●
	7	●●●●

小塊が分離した木の实状の硬便・通過困難

小塊が融合したソーセージ状の硬便

表面に亀裂のあるソーセージ状の便

平滑で柔らかいソーセージ状の便

小塊の辺縁が鋭く切れた軟便・通過容易

不正形で辺縁不正の崩れた便

固形物を含まない水様便

Longstroth GF, et al. Gastroenterology 2006; 130: 1480-1491

図2 ブリストル便形状スケール

4. 慢性便秘症の分類

診断基準に合致する慢性便秘症は、種々の病態が含まれる（図3）。オピオイド・三環系抗うつ薬・抗精神病薬を代表とする薬剤性便秘症、糖尿病・強皮症・甲状腺機能低下症を代表とする症候性便秘症、大腸癌・炎症による消化管狭窄によって糞便の通過が物理的に障害される狭窄性器質性便秘症、消化管の形態変化や運動障害を伴う非狭窄性器質性便秘症（消化管運動障害型便秘症）、および機能性消化管疾患の範疇にある機能性便秘症である。日常診療における症状分類として、便がでない・排便回数減少型と便がだせない・排便困難型に分類される。

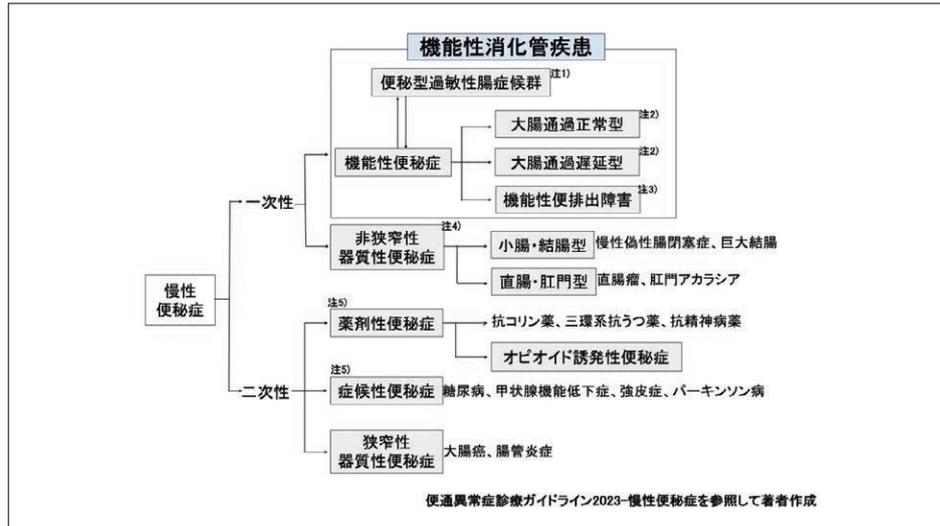


図3 慢性便秘症の分類

5. 治療

機能的便秘症 (図4)

排便回数減少型

排便回数減少型に対する治療の第一選択は、食事指導と生活習慣の改善である。食事は結腸運動を刺激し、便の運搬が促進するため、1日3食、規則正しく摂取することが重要である。特に結腸運動を最も刺激する朝食の摂取は重要である。また、食物繊維を十分にとれているかを確認する。機能的便秘症に対して、キウイフルーツ、プルーン、サイリウム（オオバコ）の有効性が示されている。生活習慣の見直しや食事療法を行っても改善が得られなければ、薬物療法の適応となる。第一に考慮すべき薬剤は、酸化マグネシウム（塩類下剤）に代表される浸透圧性下剤である。ただし、高齢者や担癌患者では腎機能低下を認める例も多く、高マグネシウム血症を来すリスクがある症例に対してはPEGやラクツロース製剤が考慮される。これらが無効な場合には、大腸内の胆汁酸濃度を上昇させること

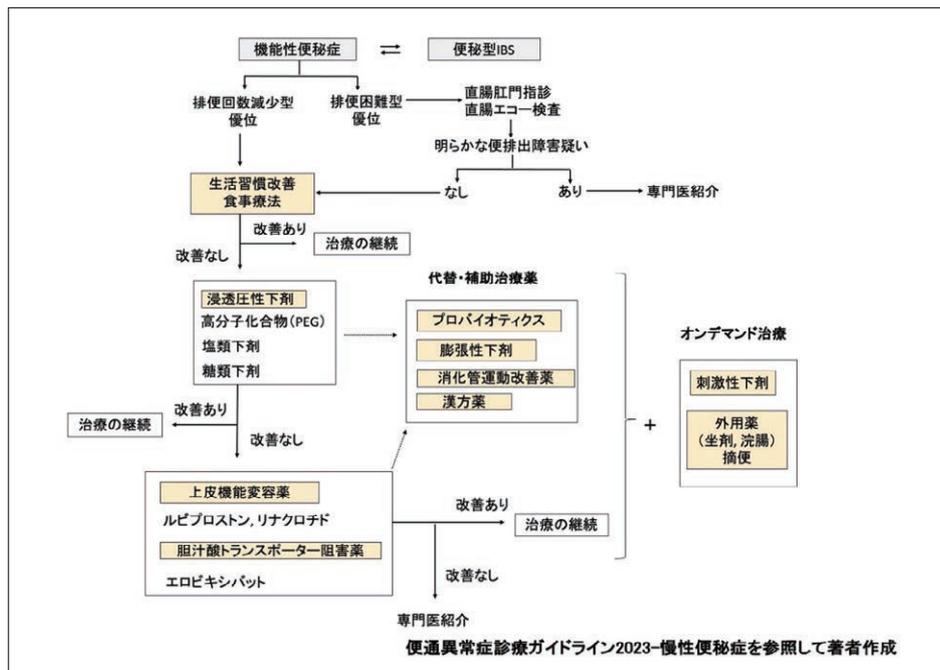


図4 機能的便秘症の治療方針

で腸管に水を引く作用および結腸運動亢進作用の両方を有する胆汁酸トランスポーター阻害薬（エロビキシバット）やクロライドチャンネルに作用して腸管内に水を引く上皮機能変容薬（ルビプロストン/リナクロチド）が候補となる。一方、刺激性下剤は、耐性や習慣性を避けるために、頓用または短期間での投与とする。また、プロバイオティクス、膨張性下剤、消化管運動改善薬および漢方薬は代替・補助治療として用いる。新薬であるエロビキシバット、ルビプロストンおよびリナクロチドの3剤の使い分けに関して、未だ明確な基準とコンセンサスは得られていないが、エロビキシバットは腹痛、ルビプロストンは嘔吐、そしてリナクロチドは下痢が主な副作用であり、患者の状態に応じて副作用の観点から使い分ける方法が提案されている [1]。また、最近、新薬のエビデンスがいくつか報告されている。刺激性下剤よりルビプロストンへ切り替えをおこなった観察研究では、切り替え後、短期間の自発排便の頻度や安全性に大きな問題は認められなかったことが示されている。ただし、刺激性下剤は即効性があり、患者満足度が比較的高い薬であることから、有効性や患者QOLに影響を及ぼす可能性があり、ルビプロストン単剤への切り替えには段階的に行うなど慎重な治療戦略が必要であると結論されている [2]。酸化マグネシウム治療にて効果不十分な患者に対してリナクロチドへ切り替えをおこなった観察研究では、患者QOLの改善、自発排便および完全自発排便の増加、便形状の改善を認めたと報告されている [3]。また、Rome IV基準をみたま機能性便秘症に対して、酸化マグネシウムとエロビキシバットの2群に分けて有効性を検討した研究では、大腸通過正常型において両者の有効性に差は認めなかったが、大腸通過遅延型においてエロビキシバットは、有意に自発排便および完全自発排便を改善させたと報告されている [4]。

排便困難型

排便困難型は、CT検査、腹部エコー検査、直腸視診などで明らかな便排出障害が認められる場合は、専門家へ紹介の上、直腸肛門内圧検査、バルーン排出検査、排便造影検査などを行なって病態評価することがガイドラインで推奨されている。直腸に多量の空気が貯留し拡張している場合、便排出障害である可能性が高い。検査結果によって外科治療やバイオフィードバック治療の適応となる。明らかでない場合、外用薬や内服治療をおこなって経過をみる。治療のポイントは、理想的な排便姿勢の指導と理想的な便形状を目指すことである。理想的な排便姿勢は、和式トイレ使用時のしゃがむ前傾姿勢である。この姿勢は直腸と肛門が作る直腸肛門角を鈍角化させ、排便を促進する姿勢であるが、高齢者となってこの排便姿勢がうまくできていない患者の一群が存在する。洋式の便座が高く、この理想的な排便姿勢がつかれない場合、足置きを置くことで便排出機能が改善する。一方、理想的な便形状はブリストルスケール4である。生活習慣の改善や食事療法、および内服治療にて調節する。60歳以上の慢性便秘症患者に対して行われたプラセボ対照無作為比較試験にて、エロビキシバットは便意を改善したことが報告されている [5]。Rome IV基準をみたま機能性便秘症に対して、酸化マグネシウムとエロビキシバットの2群に分けて有効性を検討した前述の研究では、エロビキシバットは、有意に便意を回復させることが示されている [4]。

オピオイド誘発性便秘症 (Opioid-induced constipation; OIC)

オピオイドは、腸管粘膜下層のマイスナー神経叢に存在する μ オピオイド受容体に作用して腸管内への水分分泌を抑制し、また筋層間のアウエルバッハ神経叢に存在する μ オピオイド受容体に作用して腸管蠕動運動を抑制する。現時点でOICに対して有効性が確認されている薬剤は、末梢性 μ 受容体拮抗薬 (Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist; PAMORA) であるナルデメジンとルビプロストンの2剤である。OIC患者の多くは担癌患者であり、便秘の原因は単にオピオイドの影響だけでなく、例えば食事摂取量や水分摂取量の低下、便秘を誘発する抗がん剤の使用など複合的な要因が関与している場合がある。また、担癌患者では腎機能障害を合併している頻度が高いことも重要な留意点である。治療においては、個々の患者の状況を鑑みて、上記の2剤の他にも浸透圧性下剤または刺激性下剤の中から、安全性やコスト面を考慮し、薬剤選択を行っていく。注意すべき点は、オピオイドによる消化器症状の副作用に関して、嘔気は耐性が形成されるが、便秘は耐性が形成され

ないことである。また、弱オピオイド（例：トラマドール）のOICの発症率が、強オピオイド（例：オキシコドンやフェンタニル）と同等であることである。

参考文献

1. Rao SS, Manabe N, Karasawa Y, Hasebe Y, Nozawa K, Nakajima A, et al. Comparative profiles of lubiprostone, linaclotide, and elobixibat for chronic constipation: a systematic literature review with meta-analysis and number needed to treat/harm. BMC Gastroenterol. 2024; 24(1): 12. Epub 20240102.
2. Maruyama M, Miida S, Sato T, Kimura T, Watanabe A, Watanabe H, et al. Effectiveness and safety of lubiprostone after switching from stimulant laxatives in elderly patients with chronic constipation. JGH Open. 2023; 7(9):610-7. Epub 20230811.
3. Yoshihara T, Kessoku T, Takatsu T, Misawa N, Ashikari K, Fuyuki A, et al. Efficacy and safety of linaclotide in treatment-resistant chronic constipation: A multicenter, open-label study. Neurogastroenterol Motil. 2024; 36(12):e14938. Epub 20241006.
4. Kessoku T, Ishihara Y, Takahashi K, Dang TH, Ohira M, Horiuchi M, et al. Comparison of the Effectiveness of Magnesium Oxide and Elobixibat on Improving Rectal Sensitivity and Colonic Transit Time in Patients With Chronic Constipation: An Observational Study. Neurogastroenterol Motil. 2025; 37(12):e70106. Epub 20250624.
5. Manabe N, Umeyama M, Ishizaki S, Ota T, Kuratani S, Katsumata R, et al. Elobixibat improves rectal sensation in patients with chronic constipation aged ≥ 60 years: a randomised placebo-controlled study. BMJ Open Gastroenterol. 2023; 10(1). Epub 20231122.

セルフトレーニング問題

問1. 機能性便排出障害の診断および治療に関して、誤っているものはどれか。

- a. CT検査にて直腸内腔径の拡張を認めた場合、機能性便排出障害の可能性がある。
- b. 慢性便秘症患者では健常者と比較して直腸の感覚閾値が上昇していることが多い。
- c. 排便時に足置きを使用し、姿勢を前傾（しゃがむ姿勢）にすることで直腸肛門角が鋭角化し、排便が促進されることがある。
- d. 排便時には、内肛門括約筋の弛緩と直腸内圧の上昇が同時に起こることで、有効な便排出が得られる。

問2. オピオイド誘発性便秘症（Opioid-Induced Constipation: OIC）について、正しいものはどれか。

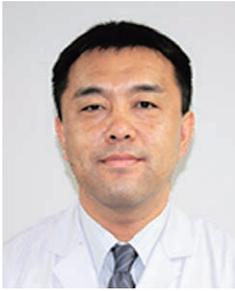
- a. オピオイドは、腸管粘膜下層のマイスナー神経叢に存在する κ オピオイド受容体に作用して腸管内への水分分泌を抑制し、また筋層間のアウエルバッハ神経叢に存在する κ オピオイド受容体に作用して腸管蠕動運動を抑制する。
- b. 弱オピオイド（例：トラマドール）のOICの発症率は、強オピオイド（例：オキシコドンやフェンタニル）と同等である。
- c. オピオイドによる消化器症状の副作用には嘔気と便秘があるが、これらは次第に耐性が形成される。
- d. ナルデメジン投与時に注意すべき主な副作用の1つは嘔気である。

MEMO

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

IV. 肝

自己免疫性肝疾患の診断と治療



阿部 雅則

愛媛大学大学院地域医療・総合診療学講座

略歴

- 1994年 愛媛大学医学部医学科 卒業
- 2001年 愛媛大学大学院医学系研究科 修了
- 2003年 米国ピッツバーグ大学外科 留学
- 2008年 愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学 講師
- 2009年 愛媛大学大学院医学系研究科地域医療学 准教授
- 2013年 愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学 准教授
- 2025年 愛媛大学大学院医学系研究科地域医療・総合診療学 教授

主な学会活動

日本消化器病学会（財団評議員・指導医）、日本肝臓学会（評議員・指導医）、日本消化器内視鏡学会（学術評議員・指導医）、日本超音波医学会（評議員・指導医）、日本消化器免疫学会（評議員）、日本内科学会（支部評議員・指導医）

1. はじめに

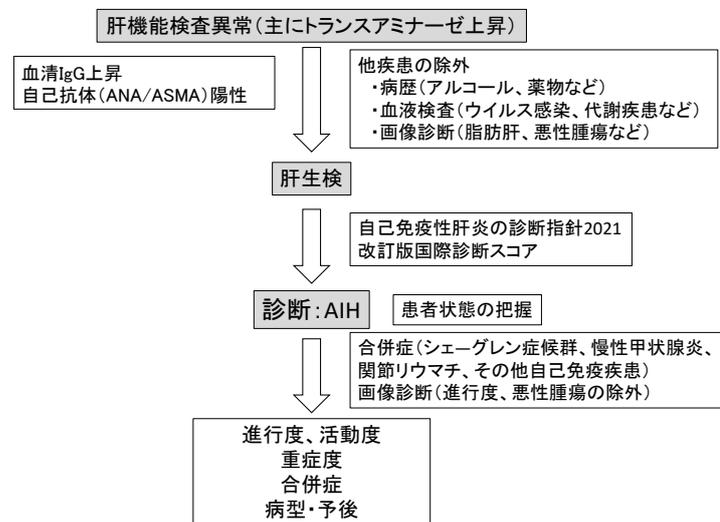
ウイルス性肝炎の治療法の発展に伴い、原因不明で進行性の経過を辿る自己免疫性肝疾患の診療における重要性も増加している。自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）は決して患者数は多くはないが、有病率は増加しており、厚生労働省の指定難病でもあるため消化器病専門医として知っておくべき疾患と考えられる。本講演では、AIHとPBCの診断と治療を中心に概説する。

2. 自己免疫性肝炎（AIH）

1) 診断

AIHでは特異的な診断マーカーがないことから、他の肝疾患の除外を行うとともに自己抗体と肝病理組織学的な検索が重要である（図1）。国際AIHグループ（IAIHG）の国際診断基準を参考に、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の診断指針¹⁾に従って診断する。

AIHは中高年以降の女性に多いが、小児から高齢者まであらゆる年齢で発症し、最近では男性例も増加している。また、臨床病型は多彩であり、最近は特に急性発症例が増加している。急性発症例は急性肝障害／肝不全の鑑別診断として重要であるが、血清IgG高値や自己抗体陽性を呈さないこともあるため診断困難なこともある。可能な限り肝組織診断を行い診断することが望ましい。肝障害をきたすあらゆる疾患の除外・鑑別が必要であるが、臨床的に特に問題となるものとしては、薬物性肝障害、



(図1) AIHの診断アルゴリズム

代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）があげられる。

診断時には重症度評価¹⁾を行う必要がある（表1）。急性発症型で重症である場合は肝移植、肝補助療法なども勘案し、肝疾患の治療対応が可能な専門施設への移送を考慮することが重要である。

（表1）自己免疫性肝炎の重症度判定（文献¹⁾より引用）

臨床所見	臨床検査所見
① 肝性脳症あり	① ASTまたはALT > 200 U/l
② 肝萎縮あり	② 総ビリルビン > 5mg/dl
	③ プロトロンビン時間 (PT-INR) \geq 1.3
重症	
次のいずれかが見られる	
1. 臨床所見：①または②	
2. 臨床検査所見：③	
中等症	
臨床所見：①、②、臨床検査所見：③が見られず、臨床検査所見：①または②が見られる	
軽症	
臨床所見：①、②、臨床検査所見：①、②、③のいずれも見られない	

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
3. 中等症の症例で、黄疸高度、60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。
4. 肝萎縮はCT volumetryが測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。
5. 急性肝不全の診断は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断基準（2011年版）を用いる。

2) 治療

AIHは適切な治療が行われないと肝硬変や肝不全に進展する疾患であり、原則として薬物療法が必要である。国際AIHグループ（IAIHG）は治療のエンドポイント²⁾を提唱している（表2）。Complete biochemical response（CBR）を達成できなかった症例では、CBR達成例に比べて予後不良であることがIAIHGのレジストリを用いた検証試験でも確認されている³⁾。

治療としては、CSであるプレドニゾロン（PSL）が第一選択であり、治療目標はトランスアミナーゼとIgGを持続的に基準値範囲内でコントロールすることである¹⁾。診断確定後に速やかに十分量のCS（PSL 0.6-0.8mg/kg以上）で治療を開始する。血液検査をみながら徐々にCSを減量するが、減量が早すぎると再燃の要因となる。再燃回数は予後に影響するために減量・中止は慎重に行う必要がある。

アザチオプリン（AZA）は①CSで効果が不十分な患者、②再燃した患者、③CSに関連した副作用が懸念される患者などで使用が考慮される、AZAを併用することで、CSの投与量を減らすことができる。AZAに関連した副作用のうち、服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛が本剤の代謝に関連するNUDT15遺伝子多型と関連している。投与前のNUDT15遺伝子型検査にてCys/Cys型の場合、重篤な副作用が出現するリスクが非常に高いため、原則としてAZAの使用を回

（表2）自己免疫性肝炎の治療反応基準とエンドポイント（文献²⁾を一部改変）

Complete biochemical response (CBR)	治療開始後6か月以内に血清トランスアミナーゼおよびIgGの正常化
Incomplete response	治療開始後6か月以内にCBRの未達成
Non-response	治療開始後4週以内に血清トランスアミナーゼ50%未満の低下
Remission	Hepatitis activity index < 4/18（肝組織での肝炎の活動性低下）
Intolerance to treatment	薬剤副作用による治療継続の不可

避する必要がある。

これらの標準治療に不耐・不応例に対する治療として、海外ではミコフェノール酸モフェチル (MMF) が使用されることが多いが、本邦では保険未収載である。最近、ドイツで未治療AIH患者に対する1st lineとしてのAZAとMMF (いずれもPSL併用) の多施設共同RCTが行われ、MMFがAZAに比べて24週後の生化学的奏効率が高く、副作用発現が少なかったことが報告されている⁴⁾。

急性肝炎様に発症 (急性発症) する症例においても通常のAIH同様にCS治療 (PSL 0.8-1.0mg/kg) を行う。重症例においてステロイドパルス療法や肝補助療法 (血漿交換や血液濾過透析) などの治療が効果を示す場合があるが、これらの特殊治療のエビデンスは確立されていない。1～2週間でビリルビン、PT-INR、MELDスコアなどの改善がみられなければ、肝移植などの他の治療法も考慮すべきである¹⁾。

3. 原発性胆汁性胆管炎

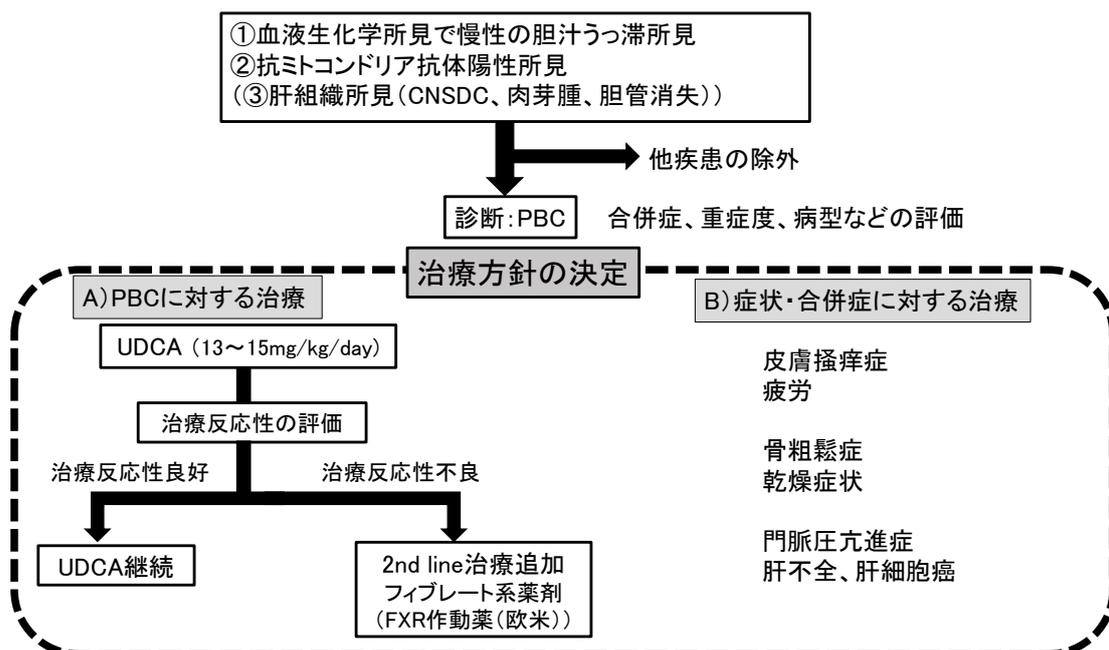
1) 診断

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の診断基準⁵⁾に従って診断する。診断には、他疾患の除外に加えて①血液検査で慢性の胆汁うっ滞所見、②抗ミトコンドリア抗体陽性、③肝組織像で特徴的所見 (慢性非化膿性破壊性胆管炎、肉芽腫、胆管消失) がみられることが鍵となる。

臨床病期は自覚症状の有無によって症候性PBCと無症候性PBCに分類される。多く (7～8割) の症例は無症候の時期に診断され、無症候のまま長期間経過することが多いが、一部は症候性へと進展する。PBCの症候としては、皮膚掻痒感、黄疸、食道・胃静脈瘤、腹水、肝性脳症などがある。症候性PBCは難病医療費助成の対象となっている。他の肝疾患と比較して門脈圧亢進症症状は肝硬変に至らずとも出現しやすく、PBCの進展は緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型に分類されている。

2) 治療

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は肝胆道系酵素の低下作用のみならず、肝組織像の改善をもたらす。肝移植・死亡までの期間の延長効果が確認されていることから、PBCの標準治療としてUDCA (至適投与量は13～15 mg/kg) が用いられている。PBC症例の約20～30%ではUDCAの治療効果が十分ではなく、追加治療を併用することが推奨される。



(図2) PBCの診断・治療アルゴリズム

UDCA投与の治療反応性について国際的に統一されたものはないが、投与開始から1年時点での生化学検査の改善で診断されることが多い⁶⁾(表3)。最近行われた第III相RCTでは、POISE基準(治療開始1年後におけるALP<1.67×基準値上限+投与前値より15%以上のALP低下+ビリルビン基準値範囲内)がエンドポイントとして使用されている^{7),8),9)}。また、UDCA投与開始1年後の生化学的改善がみられた症例の中でも、ALPが基準値範囲内まで改善した患者では非移植生存率が高いことから¹⁰⁾、最近ではこの基準も用いられている。

UDCAの治療効果が不十分であった場合の第二選択薬として、欧米では2016年にFXR作動薬であるオベチコール酸(OCA)が承認(条件付き)された。しかし、死亡/肝移植+肝関連イベントによる複合エンドポイントを用いた長期RCTでは実薬群とプラセボ群の間に差がなかったことから、欧州ではOCAの長期投与の認可が却下された。

本邦では2nd line治療としてPPAR作動薬であるベザフィブラート(BZF)が併用されることが多い(PBCに対する保険適用はない)。本邦のPBCレジストりに登録され、1年以上の観察を行った症例の後ろ向き観察研究では、BZF投与群ではmatched cohortより全死亡、肝関連死+肝移植が低下していた¹¹⁾。

Seladelpar(PPAR δ 作動薬)⁸⁾、Elafibranor(PPAR α/δ 作動薬)⁹⁾はUDCA不応PBC例に対する国際第III相RCTでプラセボ群に比べてPOISE基準達成率、ALP正常化達成率が有意に高く、皮膚搔痒感の改善もみられた。現在、本邦でも第III相試験が進行中である。本邦ではPemafibrate(PPAR α 作動薬)の第II相試験も行われている。

近年、胆汁酸プールを回腸末端での吸収阻害により減少させるiBAT阻害薬が、胆汁うっ滞性肝疾患由来搔痒症の治療薬として注目を集めている。現在、PBCに対する皮膚搔痒症に対して、linerxibat(第III相試験終了)¹²⁾、volitibat(第II/III相)の国際臨床試験(日本も含む)が行われている。

(表3) 主なUDCA治療反応性の評価(文献⁶⁾を一部改訂し作成)

定性的	判定時期 (治療開始後)	治療不応の定義
Barcelona	1年	ALP低下 \leq 40% あるいはALP \geq 1 \times UNL
Paris I	1年	ALP \geq 3 \times UNLあるいはAST \geq 2 \times UNL あるいは T.Bil >1 mg/dl
Paris II	1年	ALP \geq 1.5 \times UNLあるいはAST \geq 1.5 \times UNL あるいは T.Bil >1 \times UNL
Rotterdam	1年	T.Bil >1mg/dl あるいは Albumin<1 \times UNL
Toronto	2年	ALP >1.67 \times UNL
Ehime	6か月	GGT 低下 \leq 70% あるいはGGT \geq 1 \times UNL
Rochester	1年	ALP \geq 2 \times UNL あるいは T.Bil >1 mg/dl
POISE基準	1年	ALP \geq 1.67 \times UNL あるいは ALP低下<15% あるいは T.Bil >1 \times UNL

定量的	判定時期 (治療開始後)	使用項目	推定値
GLOBE	1年	T.Bil, ALP, Albumin, 血小板数, 年齢	全生存率(3/5/10/15年)
UK-PBC	1年	ALP, AST/ALT, T.Bil, Albumin, 血小板数	肝移植+肝関連死(5/10/15年)

UNL, 基準値上限

4. おわりに

自己免疫性肝疾患、とくにAIHとPBCの診断と治療を中心に概説した。AIH、PBCとも適切に診断し、標準治療を行うことで長期予後は良好であるが、治療不応・不耐例も存在する。これらの症例に対しては、まず標準治療への治療反応性を評価し、治療反応性が不十分な場合には2nd line以降の治療を追加するという“response-guided”な治療が行われているのが現状である。今後は、病態解明に関する研究の発展と新規薬物の開発などにより、健康関連QOL向上と予後改善を目指した治療法が確立することが期待される。

文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎(AIH)の診療ガイドライン(2021年)
- 2) Pape S, et al: Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 76(4): 841-849, 2022.
- 3) Slioter CD, et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAIHG retrospective registry. Hepatology 79(3): 538-550, 2024.
- 4) Snijders RJALM, et al: An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis. J Hepatol 80(4): 576-585, 2024.
- 5) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 原発性胆汁性胆管炎(PBC)の診療ガイドライン(2023年)
- 6) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 67(1): 145-172, 2017.
- 7) Nevens F, et al: A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 375(7): 631-643, 2016.
- 8) Hirschfield GM, et al: A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 390(9): 783-794, 2024.
- 9) Kowdley KV, et al: Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 390(9): 795-805, 2024.
- 10) Corpechot C, et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? Hepatology 79(1): 39-48, 2024.
- 11) Tanaka A, et al: Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 75(3): 565-571, 2021.
- 12) Hirschfield GM, et al: Linciclib in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 11(1): 22-33, 2026.

セルフトレーニング問題

問1. 自己免疫性肝炎について誤っているものはどれか。1つ選べ。

- a. 有病率は増加傾向にある
- b. 治療目標は血清トランスアミナーゼ、IgG値を持続的に基準値内でコントロールすることである
- c. アザチオプリン投与前にはNUDT15遺伝子多型を調べるべきである
- d. 重症例では原則として副腎皮質ステロイド投与は行わず、肝移植を考慮する

問2. 原発性胆汁性胆管炎について誤っているものはどれか。1つ選べ。

- a. 肝機能検査が基準値内であっても皮膚掻痒感があると難病医療費助成の対象となる
- b. ウルソデオキシコール酸(UDCA)は生命予後を改善する
- c. UDCAの治療反応性は投与開始後1～3か月で評価されることが多い
- d. PBCに対するベザフィブレート投与は保険収載されていない

MEMO

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

脂肪性肝疾患診療は薬物療法の時代に—MASLD診療ガイドライン今後の展望—



芥田 憲夫
虎の門病院 肝臓内科

【略歴】

- 1995年3月 岐阜大学医学部卒業
- 1995年4月 虎の門病院 内科レジデント
- 2000年4月 虎の門病院 肝臓内科 医員
- 2012年6月 虎の門病院 肝臓内科 医長
- 2022年4月 虎の門病院 肝臓内科 部長
- 虎の門病院 治験・臨床研究部臨床研究センター長
- 2024年4月 虎の門病院 内科総代

【主な役職・学会活動】

- 日本消化器病学会 財団評議員
- 日本肝臓学会 理事
- 日本消化器病学会・日本肝臓学会合同 MASLD診療ガイドライン作成委員会 委員長
- 2023～2025年度 日本消化器病学会臨床研究助成

【脂肪性肝疾患の新規分類とMASLDの概念・定義】

2023年、脂肪性肝疾患 (steatotic liver disease, SLD) の新たな分類が報告された。従来使用されてきた、“fatty” や “alcoholic” という単語が患者に対してステイグマを伴うことから、名称変更の必要性が生じた。具体的には、エタノール摂取量を基準に大きく3群に分類され、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (MASLD and increased alcohol intake, MetALD)、アルコール関連肝疾患 (alcohol-associated [alcohol-related] liver disease, ALD) と分類された (図1)。

MASLDは、画像診断または組織学的に診断されるSLDのうち、心代謝系危険因子 (cardiometabolic risk factor, CMRF) を1つ以上有し (図1)、飲酒量はエタノール換算で女性<140g/週 (20g/日)、男性<210g/週 (30g/日)、かつ他の原因が関わるSLDを除く疾患である。MASLDのうち組織学的に

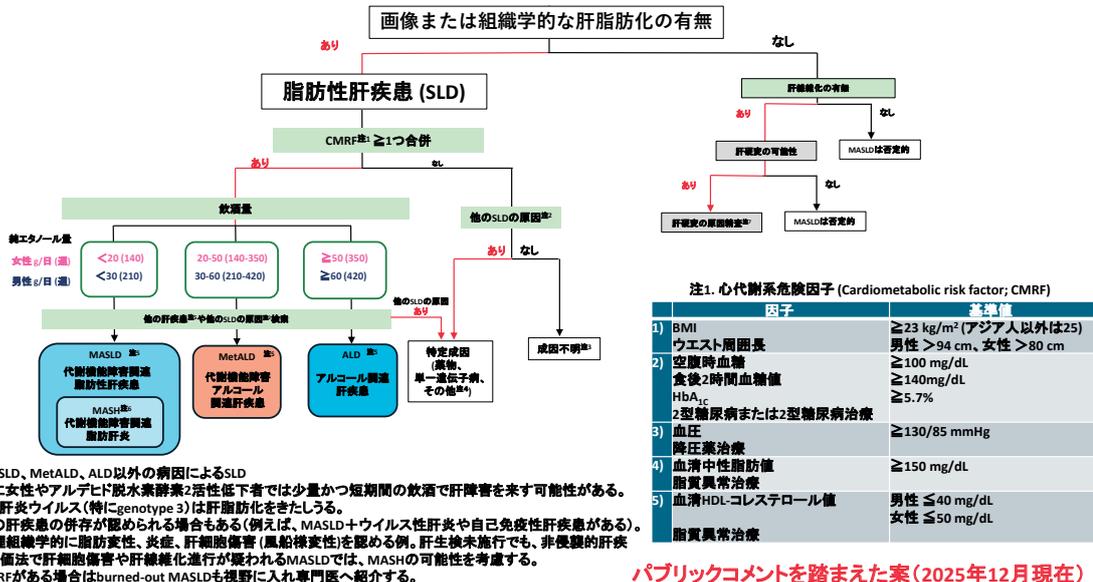


図1. MASLD・MetALD・ALD診断のフローチャート (案)

脂肪肝炎（脂肪変性、炎症、風船様変性）を認める症例は、代謝機能障害関連脂肪肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH）と診断される（図1）¹⁻³⁾。

MASLDは、肥満、耐糖能異常、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病と密接に関連し、肝線維化、肝硬変、さらには肝癌へと進展する。病状の進行には、環境要因と遺伝的要因が影響する。更に、脳・心血管疾患、肝臓以外の悪性疾患、腎機能障害など、全身性の合併症リスクを伴う疾患である。なお、これまで使われてきたNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）/NASH（非アルコール性脂肪肝炎）とMASLD/MASHの臨床像や診療アルゴリズムは概ね一致しており、従来のエビデンスは引き続き活用可能である^{4,5)}。

また、CMRFはメタボリックシンドローム（MetS）の診断基準とは異なる点に留意する必要がある。例えば、MetSでは、腹囲の基準値は男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cmであるが、CMRFでは、男性 > 94 cm、女性 > 80 cmとされており、アジア人に対しては男性 > 90 cm、女性 > 80 cmを用いることもある。人種差、測定部位、根拠論文のデザインやエビデンスレベルの違いがみられるため慎重に考えるべきである。日本人におけるSLDの診断基準としての妥当性については、引き続き議論の余地がある。

【SLDの新規分類から見た肝発癌率】

腹部超音波検査でSLDと診断された虎の門病院の9,959例から、SLDの新規分類により肝発癌率を評価すると、MASLD 0.05%/年、MetALD 0.11%/年、ALD 0.21%/年とアルコール摂取量に伴い肝発癌率が増加することが確認されている。MASLDからの肝発癌率は決して高くは無いが^{6,7)}、本邦における対象は2,000万人以上とされ、将来的に肝癌の主な原因の一つになることが予測される。

MASLDにおける肝発癌に影響する要因として、肝線維化進行度、2型糖尿病、肥満、エタノール摂取量などが挙げられ、これら要因を組み合わせ、多くの対象の中から、危険なMASLD症例を絞り込むことが重要である。特に、肝線維化進行度は肝疾患関連イベント（肝癌、静脈瘤破裂、肝不全）や生命予後に重要な因子とされる⁸⁻¹⁰⁾。本邦における1,398例のコホート研究では、肝疾患関連イベントの発生率が肝線維化ステージ0～1で0.28%/年、ステージ2で0.54%/年、ステージ3で2.15%/年、ステージ4で9.01%/年、肝癌発症率はそれぞれ0.17%/年、0.45%/年、1.42%/年、1.69%/年と肝線維化進行に伴いイベント発生率が上昇することが確認されている¹¹⁾。一方、進行したMASLDでは、逆に肝脂肪が減少する「burned-out MASLD」の存在が知られている。肝脂肪が経時的に減少している症例においても、肝疾患関連イベントの頻度が高いことが示されており、肝脂肪量の減少が必ずしも病態の改善を反映するとは限らない点に留意すべきである¹²⁾。

【肝臓以外のイベントの重要性】

MASLDは肝臓だけの病気と考えるべきではない。肝疾患関連イベントのみならず、脳・心血管疾患や肝臓以外の悪性疾患の発生リスクを有する疾患であり、これらのリスクを踏まえた包括的なフォローアップが求められる⁸⁻¹⁰⁾。

肝外悪性疾患では、大腸癌の発生リスクが増加する。ただし、適切なスクリーニングの検査法や間隔については十分な検証がなされていない。その他、胃癌、食道癌、婦人科癌のリスクの増加も報告されており、各種ガイドラインに準拠したスクリーニングの実施が望ましい¹³⁾。更に、健康診断や人間ドック等による、年齢に応じた悪性疾患のスクリーニングの重要性も啓発していく必要がある。

MASLDの診断に必要なCMRFは、MASLDや脳・心血管疾患発症の共通のリスク因子であり、リスク低減に努めるべきである。またMASLDはこれらと独立した脳・心血管疾患発症のリスク因子でもある。一方、肝線維化が脳・心血管疾患リスクを上昇させる独立した要因であるかは明確ではない。MASLDに特化した脳・心血管疾患のスクリーニング法や各専門医へのコンサルテーション基準は明確に定められておらず、既存のスクリーニングによるリスク因子の評価とコンサルテーションが必要である。

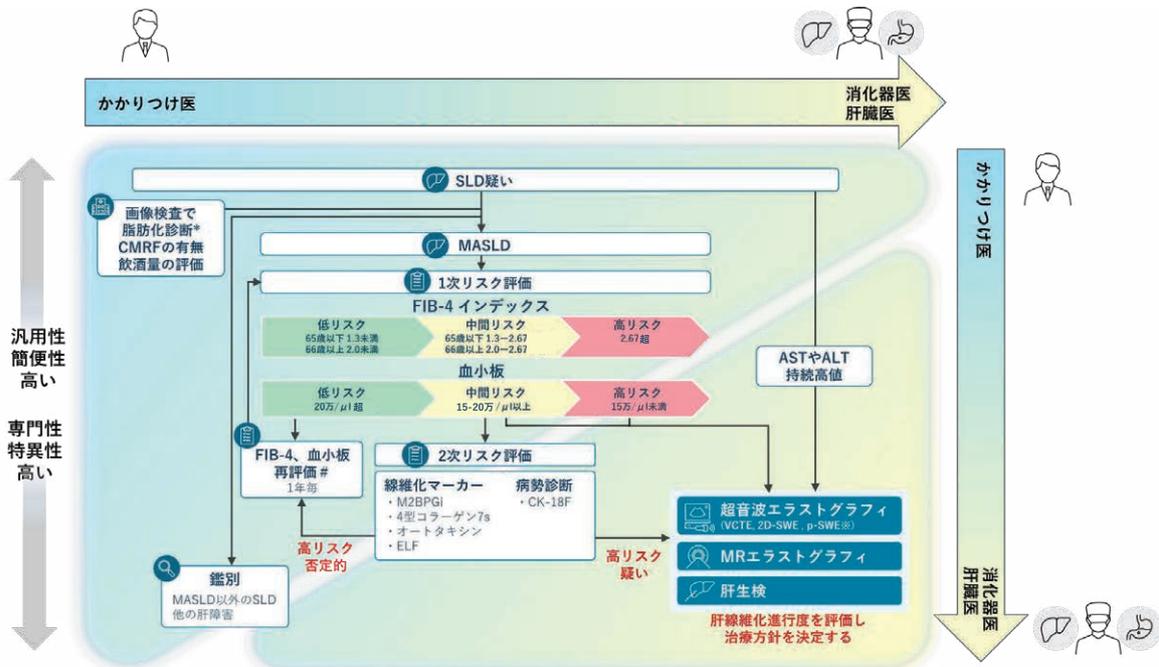
【プライマリーケアから消化器科へのコンサルテーション基準】

肝硬変や肝癌はMASLDの予後に関わる重要なイベントであり、これらのリスクが高い肝線維化が進展した症例は消化器科へのコンサルテーションが望ましい。

非侵襲的な肝線維化指数であるFIB-4 indexは、年齢、血小板数、AST値、ALT値から算出可能であり、肝線維化のスクリーニングに有用である (https://medical.eisai.jp/region/alimentary/fib-4/calculator.html, 2025年12月確認)。欧米のガイドラインにおけるコンサルテーションアルゴリズムにおいてもFIB-4 indexが一次リスク評価に用いられており、「FIB-4 index>2.67」もしくは「FIB-4 index 1.3 (66歳以上は2.0) ~ 2.67かつ超音波エラストグラフィのvibration-controlled transient elastography (VCTE) ≥8 kPa」のいずれかを満たす場合に消化器科へのコンサルテーションが推奨されている^{8,9)}。また、VCTEの代替検査としてMR elastography (MRE) や超音波エラストグラフィのshear wave elastography (SWE)、およびenhanced liver fibrosis (ELF) テストなどの血液生化学

表1. MASLD 患者の消化器科へのコンサルテーション基準 (案)

<p>1) FIB-4 index>2.67</p> <p>2) FIB-4 index 1.3 (66歳以上は2.0)~2.67、かつ下記 非侵襲的肝疾患評価法(NILDA)のいずれかが cut-off 値以上の場合</p> <p>i) Vibration-controlled transient elastography (VCTE) *</p> <p>ii) MR elastography (MRE)</p> <p>iii) Shear wave elastography (SWE) *</p> <p>iv) ELF、IV型コラーゲン・7S、M2BPGi、オートタキシン</p> <p>3) 血小板数 20万/μL 未満</p> <p>4) AST 値もしくは ALT 値が持続高値</p> <p>5) 画像検査で肝硬変の所見を認める場合</p> <p>*超音波エラストグラフィ</p>	<p>各NILDAのcut-off値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VCTE</th> <th>MRE</th> <th>SWE</th> <th>ELF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F2以上</td> <td>≥8 kPa</td> <td>≥3.14 kPa</td> <td>≥8 kPa (≥1.6 m/sec)</td> <td>≥9.2-9.8**</td> </tr> </tbody> </table> <p>注: SWEのcut-off値は、使用する機種や設定条件によって異なる場合があります。各装置における参照値を考慮する必要があります。</p> <p>**ELFテストのcut-off値は報告によって異なることから該当する範囲で記載。</p> <p>パブリックコメントを踏まえた案(2025年12月現在)</p>		VCTE	MRE	SWE	ELF	F2以上	≥8 kPa	≥3.14 kPa	≥8 kPa (≥1.6 m/sec)	≥9.2-9.8**
	VCTE	MRE	SWE	ELF							
F2以上	≥8 kPa	≥3.14 kPa	≥8 kPa (≥1.6 m/sec)	≥9.2-9.8**							



*画像診断可能な施設で評価する。
 ※2D-SWE, p-SWE (第4章CQ参照) は複数メーカーから提供されており、装置により測定原理や仕様異なる。
 #肝線維化が軽度であった場合は、かかりつけ医でフォローアップも可能である。

パブリックコメントを踏まえた案(2025年12月現在)

図2. 肝疾患ハイリスク症例の絞り込み・フォローアップフローチャート (案)

学検査を用いることも可能である（表1）。また、日本ではIV型コラーゲン・7S、Mac-2結合タンパク質糖鎖修飾異性体（M2BPGi）、オートタキシン、CK-18Fなど多数の血液生化学検査が保険適用となっている。これらの非侵襲的肝疾患評価法（non-invasive liver disease assessment, NILDA）をリスク評価の代替方法として用いることも可能である。その他、「血小板数 20万/ μ L未満」や「AST値・ALT値が持続高値」を示す場合も消化器科へのコンサルテーションが望ましい。さらに、画像検査で肝硬変の所見を認める場合は、肝癌や食道・胃静脈瘤など肝硬変の様々な合併症に対するマネジメントが必要となるため消化器科へのコンサルテーションが望ましい（表1、図2）。

NILDAの進歩に伴い肝線維化進展度を含む重症度は、より正確に診断可能になった。2025年8月、アメリカ食品医薬品局（FDA）は非肝硬変MASHの臨床試験において、肝生検に代わる合理的な評価法としてVCTEの肝硬度測定を認める意向書を受理しており、今後益々NILDAによるリスク評価が時代の潮流となる。

【治療における進捗状況】

MASLDにおいて、食事療法・運動療法は如何なる肝疾患病態においても必要な基本的な治療である。薬物療法は肝疾患のマネジメントと、MASLDの改善を目的とした併存疾患（2型糖尿病、肥満症、脂質異常症）のマネジメントの両面から考えるべきである。高度の肥満症を併存する症例では、減量・代謝改善手術も選択肢となる（図3）⁸⁻¹⁰。

【生活習慣の改善】 食事と身体活動・運動の指導 体重減少の目標		多職種連携による支援		
<ul style="list-style-type: none"> BMI <25 kg/m²: 3-5%: 肝脂肪化の改善 BMI ≥25 kg/m²: 5%以上: 肝脂肪化の改善, 7%以上: 炎症と肝線維化の改善 		<ul style="list-style-type: none"> 定期的な生活習慣の評価 個別化した生活習慣改善プログラム 行動療法 		
肝疾患のマネジメント		MASLDの改善を目的とした併存疾患のマネジメント		
GLP-1受容体作動薬 (F2/3: 推奨度 A: 弱) *注1	肥満症 BMI ≥27 kg/m ² ・ GLP-1受容体作動薬 *注2 ・ GIP/GLP-1受容体作動薬 *注2 BMI ≥32 kg/m ² ・ 減量・代謝改善手術 *注3,4	2型糖尿病		脂質異常症
GIP/GLP-1受容体作動薬 (F2/3: 推奨度 B: 弱) *注1		<ul style="list-style-type: none"> GLP-1受容体作動薬 GIP/GLP-1受容体作動薬 		<ul style="list-style-type: none"> スタチン ペマフィブラート
SGLT2阻害薬 (推奨度 B: 弱) *注1		<ul style="list-style-type: none"> SGLT2阻害薬 		
ピオグリタゾン (推奨度 B: 弱) *注1		<ul style="list-style-type: none"> ピオグリタゾン 		
ビタミンE (推奨度 B: 弱) *注1				
レスメチロム (F2/3) (日本未承認薬)				
肝移植 (非代償性肝硬変: BQ)				

注1: MASLDに対する保険適用はない（2025年12月現在）。
 注2: 肥満症診療に習熟した医師による処方推奨する。高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当するMASLD患者の場合
 ・ BMIが27 kg/m²以上であり、1つ以上の肥満に関連する健康障害を有する・ BMIが35 kg/m²以上
 注3: 内科的治療を6か月以上継続しても減量が得られず、下記の①または②に該当するMASLD患者の場合。
 ① BMI 32~34.9 kg/m²: 糖尿病でHbA1c 8.0以上、高血圧症、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群のうち1つ以上を合併、② BMI 35 kg/m²以上
 注4: 代償性肝硬変の場合は手術適用を慎重に判断する。

パブリックコメントを踏まえた案(2025年12月現在)

図3. MASLD症例における治療選択（案）

体重減少の目標設定

本邦において肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）と非肥満（BMI < 25.0 kg/m²）では、必要な体重減少の程度が異なる。肥満では、体重5%以上の減量で肝脂肪化が改善し、7%以上の減量で炎症や線維化が改善するとされる。非肥満では3～5%程度の体重減少でも肝脂肪化の改善が認められ、非肥満においては体重減少の目標をやや低く設定することが妥当と考えられている⁹⁾。

食事療法・運動療法

食事療法・運動療法は、薬物療法導入前のみならず、導入後も行われる必要のある基本的な治療である⁸⁻¹⁰⁾。

食事療法は、体格の違いや持続可能性も考慮し、過度な糖質制限食よりも地中海食等のバランスの

良い食事が勧められている。特に地中海食は肝脂肪量の減少と関連することが示されている^{8,9)}。

運動療法は、MASLDの肝内脂肪量の減少だけでなく、糖・脂質代謝異常の改善やサルコペニアの抑制において有用である。欧米のガイドラインでは週150分以上の中等度および75分以上の高強度の有酸素運動が推奨されている^{8,9)}。

薬物療法

現在開発が進められている多くの薬剤は、臨床的な可逆性が期待される肝線維化ステージ2～3のMASHを主要な治療対象としており、これらの層に対する薬物治療の開発が今後のMASLD治療の鍵となる。

・セマグルチド（第Ⅲ相試験）

2025年に発表された第Ⅲ相ESSENCE試験パート1では、肝線維化ステージ2～3のMASH（糖尿病の有無を問わず）に対してGLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）のセマグルチド2.4mgを72週投与した結果が報告された。セマグルチド群では、MASH解消率62.9%、線維化改善率36.8%が認められ、プラセボ群との差はそれぞれ28.7%および14.4%であり、統計学的有意なMASH病態の改善が示された¹⁴⁾。これにより、2025年8月FDAは肝線維化ステージ2～3のMASHに対する薬物療法としてセマグルチドを迅速承認している。本邦においても、標準的治療薬候補として期待されている。また、長期的な影響としては、GLP-1RA使用がMASLDにおいて肝硬変進展および死亡リスクを有意に低下させることが示された¹⁵⁾。この効果は、初期段階での治療介入の重要性を裏付けるものである。なお、本薬剤はMASLDに対しての保険適用はない（2025年12月現在）。

・チルゼパチド（第Ⅱ相試験）

GIP/GLP-1デュアル受容体作動薬（GIP/GLP-1RA）であるチルゼパチドは、GIPによる脂肪分解促進、抗炎症作用とGLP-1作用の相乗効果を活かし、より強力な体重減少および脂肪蓄積改善効果が期待される。2024年には、肝線維化ステージ2～3のMASH（糖尿病の有無を問わず）に対してチルゼパチド（5mg、10mg、15mg）を52週投与した第Ⅱ相試験であるSYNERGY-NASH試験の結果が報告された。チルゼパチド15mg投与は、MASH解消率62%、線維化改善率51%と、プラセボ群との差はそれぞれ52%および21%であり、統計学的有意なMASH病態の改善が示された¹⁶⁾。なお、本薬剤はMASLDに対しての保険適用はない（2025年12月現在）。

・ダバグリフロジン（第Ⅱ相試験）

SGLT2阻害薬（SGLT2i）は、MASLDの組織学的改善や長期的な肝関連アウトカムに関するエビデンスはまだ限定的であるが、肝脂肪化、MASH、および肝線維化の改善効果が示されている。2025年に発表された第Ⅱ相DEAN試験では、MASH（糖尿病の有無を問わず）に対してSGLT2阻害薬のダバグリフロジン48週間投与の有効性が検討され、MASH改善率53%、線維化改善率45%で認められ、プラセボ群との差はおおの23%と25%であり、統計学的有意なMASH病態の改善が示された¹⁷⁾。また、長期的な影響に関しては、他の糖尿病治療薬と比較して、肝疾患関連イベントに加え、脳・心血管疾患、慢性腎臓病、肝外悪性疾患の発生率も低かったことも示されている¹⁸⁾。なお、本薬剤はMASLDに対する保険適用はない（2025年12月現在）。

・レスメチロム（本邦未承認）

経口の甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬のレスメチロムは、肝線維化ステージ2～3のMASHの治療薬として欧米で承認されているが⁹⁾、本邦では未承認の薬剤である。

・併存疾患に対する薬物療法

MASLDの病態改善を目的とした併存疾患のマネジメントが提案されている。特に、2型糖尿病

治療薬（GLP-1RA、GIP/GLP-1RA、SGLT2i、ピオグリタゾン）、肥満症治療薬（GLP-1RA、GIP/GLP-1RA）、脂質異常症治療薬（スタチン、ペマフィブラート）が肝臓の血液生化学所見、画像所見、肝組織所見の改善に繋がる報告が複数発表されている。

ピオグリタゾンとビタミンEは、MASLDの肝組織像や肝酵素異常の改善効果が示されているが、大規模な国際的な第Ⅲ相試験は実施されておらず、副作用の点からも投与は慎重に行うべきである⁸⁻¹⁰⁾。ピオグリタゾンは、米国糖尿病学会のガイドラインにおける評価は好意的であるが¹⁹⁾、欧州のガイドラインではいずれの薬剤もMASHに対して推奨されていない⁹⁾。

減量・代謝改善手術

高度肥満を伴うMASLDに対し、減量・代謝改善手術は肝病態の改善に有用な治療選択肢である。ただし、肝硬変患者に対する手術適応や、術後のMASLD再発等に留意した包括的な治療計画が重要である⁸⁻¹⁰⁾。

【最後に】

MASLD診療は今後大きな転換点を迎える。診断はNILDA、治療は薬物療法の時代を迎えようとしている。海外で既に承認されている薬物療法が、本邦でも一刻も早く承認されることを願ってやまない。

【文献】

- 1) Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79:1542-1556.
- 2) Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-1986.
- 3) Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 2023;29:101133.
- 4) Younossi ZM, et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2024;80:694-701.
- 5) Suzuki K, Tamaki N, Kurosaki M, et al. Concordance between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2024;54:600-605.
- 6) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Effects of alcohol consumption on hepatocarcinogenesis in Japanese patients with fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:597-605.
- 7) Chen YT, Chen TI, Yan TH, et al. Long-term risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma across steatotic liver disease subtypes. *Am J Gastroenterol* 2024;119:2241-2250.
- 8) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-1835.
- 9) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492-542.
- 10) NAFLD/NASH診療ガイドライン2020. 日本消化器病学会・日本肝臓学会編集. 南江堂.
- 11) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. Clinical outcomes in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease patients: A multicenter registry-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:370-379.
- 12) Liu WY, Huang S, Ji H, et al. From "Burnt-Out" to "Burning-Out": capturing liver fat loss in patients with advanced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease from a dynamic perspective. *Gastroenterology* 2025;169:326-336.e4.

- 13) Chan KE, Ong EYH, Chung CH, et al. Longitudinal outcomes associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A meta-analysis of 129 studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:488-498.
- 14) Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392:2089-2099.
- 15) Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. GLP-1 receptor agonists and risk for cirrhosis and related complications in MASLD. *JAMA Intern Med* 2024;184:1314-1323.
- 16) Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for MASH with liver fibrosis: SYNERGY-NASH trial. *N Engl J Med* 2024;391:299-310.
- 17) Lin J, Huang Y, Ku B, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2025;389:e083735.
- 18) Mao X, Zhang X, Kam L, et al. Synergistic association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and metformin on liver and non-liver complications in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Gut* 2024;73:2054-2061.
- 19) 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48:S59-S85.

セルフトレーニング問題

問1. MASLDの診断について正しいものを1つ選択して下さい。

- a. 診断には肝生検が必須である。
- b. FIB-4 indexは年齢の影響を受けない。
- c. 肝線維化診断に超音波エラストグラフィは有用である。
- d. 肝疾患関連以外のイベントのフォローアップは不要である。

問2. MASLDの治療について正しいものを1つ選択して下さい。

- a. 体重減少の目標は体格によって異なる。
- b. GLP-1受容体作動薬は本邦で保険承認されている。
- c. GIP/GLP-1受容体作動薬は本邦で保険承認されている。
- d. SGLT2阻害薬は本邦で保険承認されている。

MEMO

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

V. 胆瘁

胆道癌診療ガイドライン改定の要点



江畑 智希

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科

- | | |
|-------|------------------------|
| 1990年 | 名古屋大学医学部医学科卒業 |
| 2002年 | 名古屋大学大学院医学研究科第一外科学修了 |
| 1990年 | 八千代病院 外科医員 |
| 1994年 | 名古屋第一赤十字病院 外科医員 |
| 1998年 | 新潟大学 第一病理学教室 |
| 2002年 | 静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 副医長 |
| 2003年 | 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科1 助手 |
| 2009年 | 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科1 講師 |
| 2011年 | 名古屋大学医学系研究科 腫瘍外科 准教授 |
| 2020年 | 名古屋大学医学系研究科 腫瘍外科 教授 |

はじめに

胆道癌診療ガイドライン、改定第4版が2025年に上梓された¹。2019年の前版から約6年ぶりの改定である。この期間における大きな変化は、胆道癌薬物治療に免疫チェックポイント阻害薬が導入され、癌の遺伝子変異に基づく個別化医療が進歩したことである。新規治療は切除不能・再発胆道癌に対し高い奏効率と生存期間の延長をもたらしたが、一方薬物治療以外の領域ではRCTが行い難い事情もあり変化は少ない。本稿では改訂第4版における変更点および重要事項を中心に解説する。

1. 術後補助化学療法

手術手技・器具の発達と経験値の増加により、胆道癌切除後の生存率は経年的に改善している。リンパ節転移、脈管侵襲、低分化型腺癌、切除断端陽性などの予後不良因子が存在する例が多く、その予後は不十分である。「切除ができればあとは経過観察」という時代が長く続いたが、術後補助化学療法の確立が必要であった。本邦BCAT試験では胆管癌切除例において経過観察に対するGemcitabine (GEM) 単剤の有用性は示せなかった²。欧州のPRODIGE-12試験でもGEM+Oxaliplatin (GEMOX) の有効性を認めなかった³。GEMベースの薬物治療は進行再発症例では効果を認めるが、術後補助治療としては無効であると結論づけられた。一方、英国のBILCAP試験⁴ではcapecitabineの6か月投与が経過観察と比べて、主要解析 (ITT) では統計学的有意差を認めなかった (中央生存期間49.6月対36.1月、ハザード比0.84、 $P=0.097$) が、per-protocol解析で生存期間が延長した (中央生存期間52.3月対36.1月、ハザード比0.79、 $P=0.028$)。この結果、欧米では「術後はcapecitabine半年」が標準として受け入れられている。これに対し本邦からはJCOG1202 (ASCOT) 試験が報告され⁵、胆道癌切除例に対するS-1投与が観察群に比べて有意に全生存・無再発生存率が増加した (ITT解析、3年全生存率77.1%対67.6%、ハザード比0.69、 $P=0.0080$)。この結果を受けて、本邦では胆道癌切除後に対する標準的補助化学療法としてS-1 (半年間) が推奨されるようになった。ただし、S-1自体がアジア圏を中心とした薬剤であり、本邦ではCapecitabineは胆道癌に認可されていない。このため、同じフッ化ピリミジン系ではあるが、海外ではCapecitabine、日本ではS-1という地域差が存在する。

2. 進行再発胆道癌に対する薬物治療

ABC-02試験の結果をうけ、本邦でも2011年に進行再発胆道癌に対する一次治療としてGEM+Cisplatin (GC) 療法が保険収載された。以降10年以上の長きにわたりGC療法が世界の一次標準治療とされた。本邦では腎機能や点滴量の問題を背景に、GEM+S-1 (GS) レジメンが非劣性試験

(JCOG1113)でGCに匹敵する成績を示された⁶。この2剤時代に風穴を開けたのが免疫チェックポイント阻害薬を併用するTOPAZ-1試験である⁷。本試験では、GC+Durvalumab(抗PD-L1抗体)がGC+プラセボに比べて有意に全生存期間を延長し、とくに長期追跡で生存曲線のテールが開く、いわゆる「Tail plateau」を形成することが示された(3年生存率15%)⁸。同様に免疫チェックポイント阻害薬を併用するKEYNOTE-966試験ではGC+Pembrolizumab(抗PD-1抗体)がGC+プラセボに対し有意な生存期間を延長した⁹。現在は「化学療法+抗PD-L1/PD-1抗体」が世界の一次標準治療になった。ただし全生存期間中央値で1~2か月程度の延長にとどまり、「一部の患者で長期生存が得られるが、全体としての改善は限定的」という評価も妥当である。一方、本邦ではGC+S-1(GCS)療法の臨床試験が存在し、その高い奏効率(42%)とGC療法に対する予後延長効果が証明されている¹⁰。このため、本邦ではGCD、GCP、GCSの3種類のどれもが一次治療として推奨されている。その選択に明確な基準は存在しないため、進行度、全身状態と各薬剤の効果を総合的に考慮する必要がある(表1)。なお、今回新たにCQ25として取り上げられたが、切除可能症例に上記3剤併用化学療法を術前補助化学療法(Neoadjuvant)として数サイクル程度行うことは保険収載上認められておらず、またその効果も証明されていない。

一次治療不応・増悪後の二次治療については、ABC-06試験¹¹がGC療法後のFolic acid +fluorouracil +oxaliplatin(FOLFOX)併用療法の有用性を示し、Best supportive careと比べて有意な生存延長を示した。胆道癌では二次治療のエビデンスが乏しい中で、第III相試験でOS改善を証明したレジメンはFOLFOXがほぼ唯一であり、PS良好例では二次治療として推奨される根拠となっている。

表1 進行再発胆道癌に対する一次治療

試験名	TOPAZ-1 ⁷		KEYNOTE-966 ⁹		MITSUBA ¹⁰	
	GC	GCD	GC	GCP	GC	GCS
レジメ	GC	GCD	GC	GCP	GC	GCS
症例数	344	341	536	533	123	123
奏効率(%)	19%	27%	29%	29%	15%	42%
奏功持続期間(月)	6.2	6.4	6.9	9.7	5.5	6.0
腫瘍制御率(%)	83%	85%	76%	75%	62%	79%
無増悪生存期間(月)	5.7	7.2	5.6	6.5	5.5	7.4
全生存期間(月)	11.5	12.8	10.9	12.7	12.6	13.5

3. 包括的がんゲノムプロファイル(遺伝子パネル)検査

肝内胆管癌ではFGFR2融合陽性例に対するfutibatinibやpemigatinib、IDH1変異陽性例に対するivosidenibなどは、既治療例で従来の化学療法を上回る奏効率と無増悪生存期間を示し、各国で承認・保険適用が進んでいる。また、胆嚢癌や肝外胆管癌ではHER2増幅・過剰発現が一定の頻度でみられ、抗HER2抗体や抗体薬物複合体(trastuzumab deruxtecanなど)が有効性を示す試験結果も報告されている。頻度は低いものの、MSI(マイクロサテライト不安定性)-Hや高Tumor mutation burden(TMB)症例では、免疫チェックポイント阻害薬単剤によって長期病勢制御が得られることがあり、さらに、BRAF V600E変異、NTRK融合、DNA修復異常など、他癌種と共通する分子異常に対して腫瘍横断的適応薬を用いるケースも存在する(表2)。近年胆道癌に対する分子標的薬の開発が進んでおり、進行胆道癌診療における遺伝子パネル検査(またはコンパニオン診断)の重要性は年々高まっ

表2 胆道癌における分子標的薬の選択(2025年11月現在保険収載)

	保険収載
FGFR2融合/再構成	Pemigatinib, futibatinib, tasurgratinib
MSI-H/TMB-H	Pembrolizumab
NTRK融合	Larotrectinib, entrectinib
BRAF V600E 変異	Dabrafenib plus trametinib

ている。特に切除不能症例の治療前の組織サンプルの重要性が認識され、組織診断のみならず将来的に遺伝子パネル検査に提出可能な量を確保することが重視される時代になった。

4. コンバージョン切除

前述したように3剤併用薬物治療の奏効率が3-40%と向上したことで、当初切除不能とされた病変が縮小し、手術適応に関する新たな問題が生じてきた。ガイドラインでも取り上げられたが、コンバージョン切除はその根拠が不十分であり、有用性は明らかではない。その大きな理由としては、切除不能の定義が施設により異なるという事実に加え、報告例は少数例の後方視研究であり、胆道癌の種類が混在、術式や化学療法レジメが異なる、などがあげられる。術式、待機期間と薬物治療への反応性で高度に選択されるため、予後良好群を選択している可能性が指摘されている。切除例だけを解析した予後は当然ながら良好であり、慎重に解釈する必要がある。これらの中には肝臓や大動脈周囲リンパ節などへの限局した遠隔転移例（オリゴメタ）が含まれるが、測定可能病変であるためダウンサイズ・ステージの判断（手術適応の再検討）が容易である。一方局所進行症例に対する再判断はステントの影響もあり再評価は困難なことが多いため、専門施設に判断を依頼することを提案する。

5. 肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

肝門部領域胆管癌に限定すれば、海外では肝移植の選択肢が存在し、切除不能症例の一部に対する標準的治療の一つに位置づけられている。切除治療が発達した本邦で長らく顧みることにはなかったが、2022年9月に先進医療B「生体肝移植 切除が不可能な肝門部胆管がん」(jRCT107022005)が認められ、熊本大学を主幹に全国10大学病院で前向き臨床試験として開始された。本研究で定義された切除不能の4条件は、1) 残肝体積・機能不足、2) 予定残肝への高度（切除再建困難な）血管浸潤、3) 高度胆管浸潤（切除限界を超える）、4) 原発性硬化性胆管炎に合併し局在不明瞭、があげられる。2025年12月時点で11例が登録され、5例が移植され、2例が移植待機中である。

おわりに

本邦のガイドライン以外にも世界には多くのガイドライン類が存在する。米国NCCN、欧州やフランスからの胆道癌診療指針が存在し、疾患別にも胆嚢癌と肝門部領域胆管癌に関しては国際的指針が存在する。PublicationベースとExpert opinionベースが混在しているため、各々で若干異なった内容になっている。本邦のガイドラインはPublicationベースであり、過去から現在に至る知見が網羅されており学習テキストの性格を兼ねている。胆道癌診療にかかわる医療者の必読書であると考える。

参考文献

1. 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会. エビデンスに基づいた 胆道癌診療ガイドライン. 改訂第4版 ed. 東京: 医学図書出版, 2025.
2. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105(3):192-202. DOI: 10.1002/bjs.10776.
3. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):658-667. DOI: 10.1200/JCO.18.00050.
4. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-673. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
5. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10372):195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02038-4.

6. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1950-1958. DOI: 10.1093/annonc/mdz402.
7. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022;1(8):EVIDoa2200015. DOI: 10.1056/EVIDoa2200015.
8. Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer(TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(8):694-704. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00095-5.
9. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer(KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10391):1853-1865. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
10. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer(KHBO1401- MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023;30(1):102-110. DOI: 10.1002/jhbp.1219.
11. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer(ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):690-701. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.

セルフトレーニング問題

問1. 本邦における、胆道癌に対する切除後の補助化学療法として適切なものはどれか？

- a. Capecitabine, 半年間
- b. S-1, 半年間
- c. S-1, 1年間
- d. Gemcitabine, 半年間

問2. 本邦における、切除不能胆道癌に対する一次化学療法として誤っているのがどれか？

- a. Gemcitabine + cisplatin + S-1 (GCS)
- b. Gemcitabine + cisplatin + durvalumab (GCD)
- c. Gemcitabine + cisplatin + pembrolizumab (GCP)
- d. Folic acid + fluorouracil + oxaliplatin (FOLFOX)

急性膵炎



竹中 完

近畿大学 消化器内科

2001年 近畿大学 医学部 卒業
 2001年 淀川キリスト教病院 初期臨床研修医
 2003年 淀川キリスト教病院 消化器内科 専攻医
 2009年 神戸大学医学部附属病院 消化器内科 医員
 2013年 神戸大学医学部附属病院 光学医療診療部 特定助教
 2016年 近畿大学医学部附属病院 消化器内科 医学部講師
 2022年 近畿大学医学部附属病院 消化器内科 特命准教授

はじめに

急性膵炎とは「膵酵素が何らかの原因で膵内にて病的な活性化を受けて起こる急性炎症で他の隣接する臓器や遠隔臓器にも影響を及ぼし得るもの」と定義される、良性疾患でありながら致死的な経過をとりえる病態である。急性膵炎に対する各種治療の発展、進歩は近年著しく、軽症、中等症症例での死亡率は著名に低下し、正しく診断を行い適切な治療を行えば、多くは問題なく改善の経過をとる。2021年に実施された全国調査では、急性膵炎全体の死亡率は2.1%であった¹⁾。一方、重症症例の死亡率は5.3%と2倍上の死亡率であることが報告されており¹⁾、「初期対応の誤り」が致死的経過に繋がりにくいことを意味する。「専門医のみならず、実施医家、研修医・専攻医を含むすべての臨床医が急性膵炎をマネジメントできる」ことを目指し、急性膵炎ガイドライン2021²⁾には基本的診療方針がフローチャートとしてまとめられており(図1)、その理解が求められる。

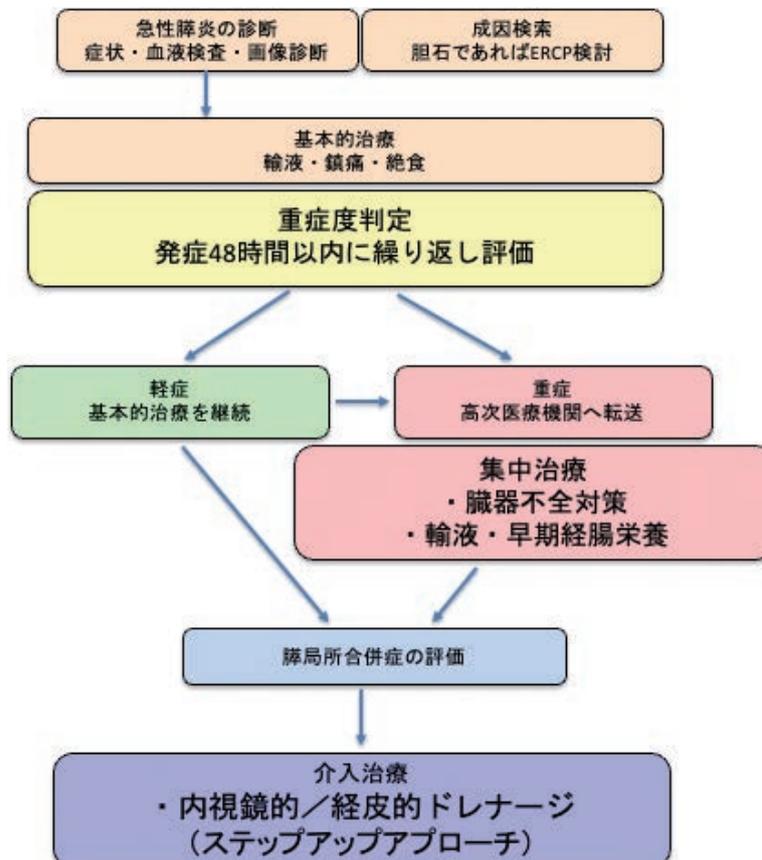


図1

急性膵炎が重症化すれば、特殊治療も行いながら集中治療を行うことが重要となり、集中治療としては臓器不全対策、輸液管理、栄養管理、早期経腸栄養、感染予防などがあげられ、特殊治療としては血液浄化などがあげられている。全ての医療施設でこれらを行うことは不可能であるが、該当症例をいかに早く予測診断し、いかに適切に高次治療施設へ搬送するかの判断は非常に重要になる。

本稿では急性膵炎について、基本的な知識から、診断、治療について解説を行う。

Pancreatitis Bundles 2021

急性膵炎診療においてはまずPancreatitis Bundlesの存在を知り、内容を理解し、遵守する姿勢が望まれる。Bundlesは「束」の意味であり、Pancreatitis Bundlesとは急性膵炎診療のエビデンスを束にした臨床指標である。急性膵炎診療ガイドライン2021には11項目の指標で構成されるPancreatitis Bundles 2021 (図2) が掲載されており、そのすべての項目を原則的に実施し、実施項目をカルテ記載することが望ましい。バンドルの遵守率が低下すれば、有意に死亡率が低下することが報告されている。Pancreatitis Bundles 2021にはチェックフローもあり適切な実施に繋がるため非常に有用である。実臨床での有用性を高める目的に、急性膵炎診療ガイドライン2021にはその内容をまとめたアプリがあり、タブレットやPCにダウンロードしておくで突然訪れる急性膵炎診療の機会に非常に有用である。Pancreatitis Bundles 2021の内容も当然含まれており積極的な活用が推奨される。ダウンロード用のQTRコードを示しておく (図3)。

1. 急性炎診断時、診断から24時間以内、および、24～48時間の各々の時間帯で、厚生労働省重症度判定基準の予後因子スコアを用いて重症度を繰り返し評価する。
2. 重症急性膵炎では、診断後3時間以内に、適切な施設への転送を検討する。
3. 急性炎では、診断後3時間以内に、病歴、血液検査、画像検査などにより、炎の成因を別する。
4. 胆石性炎のうち、胆管炎合併例、黄の出現または増悪などの肥道通害の延を疑う症例には、早期のERCP+ESTの施行を検討する。
5. 重症急性膵炎の治療を行う施設では、造影可能な重症急性膵炎症例では、初療後3時間以内に、造影CTを行い。造影不良域や病変の拡がりなどを検討し、CT Gradeによる重症度判定を行う。
6. 急性炎では、発症後48時間以内はモニタリングを行い。初期には積極的な輸液療法を実施する。
7. 急性炎では、搭のコントロールを行う。
8. 軽症急性炎では、予防的抗菌薬は使用しない。
9. 重症急性炎では、禁忌がない場合には診断後48時間以内に経栄養(経胃でも可)を少量から開始する。
10. 感染性隊死の介入を行う場合には、ステップアップ・アプローチを行う。
11. 胆石性膵炎で胆結石を有する場合には、膵炎沈静化後、胆摘出術を行う

図2



図3

急性膵炎の診断

▷急性膵炎の診断ポイントは以下となる³⁾

- ・急性腹症の鑑別疾患としてまず急性膵炎を挙げ、診断後はすぐに重症度判定を行う。
- ・重症度判定は入院時のみではなく、24時間以内、24～48時間と頻回に行い、決して重症化が見逃されないように留意しなくてはならない。
- ・診断後には成因診断をすぐに行い、胆石性膵炎の可能性を確認する。

- ・ 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
- ・ 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
- ・ 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中の2項目を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外できるものが「急性膵炎」と診断される。診断後は厚生労働省急性膵炎重症度判定基準（図4）にて速やかに重症度評価を行う。

厚生労働省膵炎重症度判定基準(2008)	
予後因子(予後因子は各1点とする)	
①	Base Excess ≤ -3 mEq/L, またはショック (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)
②	PaO ₂ ≤ 60 mmHg (room air), または呼吸不全 (人工呼吸管理が必要)
③	BUN ≥ 40 mg/dL (or Cr ≥ 2 mg/dL), または乏尿 (輸液後も1日尿量が400 mL以下)
④	LDH \geq 基準値上限の2倍
⑤	血小板数 ≤ 10 万/mm ³
⑥	総 Ca ≤ 7.5 mg/dL
⑦	CRP ≥ 15 mg/dL
⑧	SIRS 診断基準*における陽性項目数 ≥ 3
⑨	年齢 ≥ 70 歳
* SIRS 診断基準項目: (1) 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$, (2) 脈拍 > 90 回/分, (3) 呼吸数 > 20 回/分または PaCO ₂ < 32 torr, (4) 白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ か $< 4,000/\text{mm}^3$ または 10% 幼若球出現	
造影 CT Grade	
① 炎症の膵外進展度	
前腎傍腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎下極以遠	2点
② 膵の造影不良域	
各区域に局限している場合、または膵の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体を占める、またはそれ以上の場合	2点
①+②合計スコア	
1点以下	Grade 1
2点	Grade 2
3点以上	Grade 3
重症の判定	
①予後因子が3点以上、または②造影 CT Grade 2以上の場合は重症とする。	

図4

成因・原因

アルコールと胆石が2大成因であり、男性ではアルコール性が、女性では胆石性が多い。その他にも内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）や外科術後、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、薬剤性、高脂血症、HIV感染、遺伝的素因などが誘引となるため病歴は慎重に聴取し、飲酒歴や胆石がない症例にも急性膵炎は起こりうることを認識しておく。成因を特定できないものを特発性とするが、成因によりその後の治療方針が大きく変わるため、特発性の頻度はできるだけ少なくする努力が求められる。

臨床症状と検査所見

大多数の急性膵炎は突然発症し、上腹部痛を伴い、種々の腹部所見（軽度の圧痛から反跳痛まで）を伴う。急性膵炎の92.1%が腹痛を訴え、次いで嘔吐、発熱、背部痛が認められる²⁾。急激に発症し増悪する持続性の腹痛が特徴であり、腹痛部位は上腹部>腹部全体>臍部の順、圧痛部位は腹部全体

>上腹部>右上腹部の順に多いといわれる⁴⁾。一方で、高齢者や意識レベルが低下している症例では自覚症状として腹痛を認めないことがあり注意が必要である⁵⁾。

多くの場合、嘔吐、発熱、頻脈、白血球増加、血中または尿中の膵酵素の上昇を伴う。重症例では腹膜刺激症状（筋性防御）、麻痺性イレウス（腸蠕動低下）、呼吸障害、ショック、乏尿・無尿（腎障害）、テタニー症状を起こしうる。このような症状の合併がある場合は高次施設への紹介を検討する。

①生化学検査

急性膵炎では血中または尿中の膵酵素活性の上昇を認める。血中アミラーゼと血中リパーゼの比較では血中リパーゼが上回るとされ、ガイドラインでは急性膵炎の診断には血中リパーゼが推奨されているが、夜間に測定できない施設もあり、血中リパーゼが測定できない場合は血中アミラーゼを測定する、と記載されている。

膵酵素であるトリプシンの前駆物質トリプシノーゲン2は、急性膵炎の発症期から尿中に排泄され、近年、急性膵炎をより迅速かつ簡便に診断するために、試験紙状のスティックを用いて尿中トリプシノーゲン2（UT-2）を約5分で判定可能な手法が報告されており、急性膵炎を疑う患者に対して、迅速にその場で診断が可能となり、血液検査を実施できない医療機関において有用である²⁾。

血中トリグリセリドが1000mg/dLを超えると脂質異常症による膵炎の可能性がある。血中ALTが150IU/L以上である場合胆石性膵炎の可能性がある胆石性膵炎の可能性を考慮し、ERCP対応を検討する。

②画像検査

急性膵炎が疑われる患者にはまず単純CTで膵および他臓器への炎症性変化の有無を評価し、膵臓の炎症所見および膵外への進展があり、生化学検査にて血中または尿中の膵酵素活性の上昇が認められれば急性膵炎と診断され、続いて造影CTで壊死を疑う膵実質の造影不良域の有無を確認し、浮腫性膵炎か壊死性膵炎かの鑑別を行う必要がある。

胸腹部単純X線検査での腸閉塞や消化管穿孔などの他の急性腹症の除外、超音波検査やMRIでの胆石や出血を伴う変化の存在診断も重要である。特に胆石に関してはCTで必ず診断がつくことはなく、胆石性膵炎を疑う場合には超音波検査や、MRCPを行うことを検討する。

治療指針

急性膵炎の治療では、“入院補液開始”・“成因検索”・“重症度判定”の3つを速やかに行う。

急性膵炎診療ガイドライン2021 に記載されているPancreatitis Bundles 2021（表2）のすべての項目を原則的に実施する。急性膵炎は適切な治療が行われれば救命率は決して低くなく、治療についての理解を深めておく必要がある。

▷「治療のポイント」⁶⁾

- ・ Pancreatitis Bundles 2021を遵守した治療を心掛ける。
- ・ 診断時にはまず重症度判定を行う。
- ・ 重症であれば診断後3時間以内に、適切な施設への転送を検討する。
- ・ 重症度判定は一度だけでなく診断48時間以内は繰り返し行う。
- ・ 診断時には成因診断を行い、胆石性膵炎であれば早期のERCP+ESTの施行を検討する。
- ・ 初期輸液量は積極的輸液を行うが尿量などをモニタリングして適宜調整する。
- ・ 軽症急性膵炎では疼痛が持続していても腸蠕動が回復すれば、経口摂取が可能である。
- ・ 重症急性膵炎では、腸管合併症などの禁忌条件がない限り入院後48時間以内に経腸栄養を少量からでも開始することを検討する。
- ・ 感染性膵壊死ではEUS下治療を中心としたステップアップ・アプローチを行う。

治療の実際

①輸液療法

急性膵炎初期は脱水・循環不全を補うために積極的輸液が必要であるが、過剰輸液にならないようにモニタリングを行い、特に高齢者・心不全患者・腎不全患者では注意が必要であり、急性膵炎イコール大量補液、ではなく症例に応じた輸液量調整が求められる。

輸液の種類は膠質液 (colloid) と晶質液 (crystalloid) があり、晶質液 (crystalloid) は緩衝液 (Buffered solution) と生理的食塩水が使用されている。緩衝液 (Buffered solution) と生理的食塩水の比較では緩衝液投与症例が生理的食塩水投与症例よりも膵局所合併症発生率が有意に低く、在院致命率なども低い傾向が認められたため、ガイドラインでは急性膵炎患者の初期輸液には、緩衝液の使用が提案されている。

積極的輸液群 (初期24時間以内に約4L以上輸液を投与) と保存的輸液群 (初期24時間以内の輸液量約4L未満) の比較は多くの研究で行われ、積極的補液群が保存的輸液群よりも致命率が低い傾向であったが、いずれも症例数が少なくガイドラインでは「弱い推奨・エビデンスの確実性非常に低」とされている。

ガイドラインには一つの目安として1日4800mL (200ml/h) が記載され、来院後4時間以内に1000ml以上の初期輸液を行う有用性についても記載されている。

②経腸栄養

急性膵炎においては、高度侵襲に対する生体反応により安静時のエネルギー消費量は増加し、重症膵炎であれば基礎代謝量の1.5倍の代謝更新状態に陥る。よって栄養補給をいかに行うかが膵炎治療には非常に重要になる。

完全静脈栄養 (TPN: total parenteral nutrition) と経腸栄養との比較では、致命率、合併症発生率、多臓器不全を経腸栄養がTPNよりも低下させることが明らかになっており、“出来るだけ経腸栄養を目指す”ことが急性膵炎の基本となる。

軽症膵炎では腸蠕動が回復していれば疼痛が持続していても経口摂取が可能であり、経腸栄養ではなく傾口食事摂取を目指す。よって、軽症膵炎に経鼻胃管の挿入は不要である。

重症急性膵炎では、腸管合併症などの禁忌条件がない限り入院後48時間以内に経腸栄養を少量からでも開始することが推奨される。経腸栄養の経路は空腸栄養にこだわらず十二指腸や胃からの投与でもよい。経腸栄養剤は消化態栄養剤、半消化態栄養剤、成分栄養剤のいずれかが推奨される。

③疼痛コントロール

疼痛対策も急性膵炎治療では重要であり、診断後は迅速に鎮痛薬を開始する。疼痛が強い場合には経口投与が難しいため、アセトアミノフェン静脈内投与、NSAIDs静脈投与、坐薬投与、非オピオイドの投与を行う。疼痛が強い場合にはオピオイドの併用を考慮する。強オピオイドとしてモルヒネより副作用が少なく作用時間の長いブプレノルフィン (レパタン[®]) の静脈投与が有用である報告があるが⁷⁾、わが国ではレパタン[®]は急性膵炎に保険適応はなく、頻回投与は依存性を生むため慎重な投与が求められる。

④蛋白分解酵素阻害薬

蛋白分解酵素阻害薬は古くから急性膵炎の治療薬として存在するが、明らかな治療効果は証明されておらずガイドラインでも投与は推奨されていない。

⑤予防的抗菌薬

軽症急性膵炎に対する予防的投与は有用性が証明されておらずガイドラインでも必要ないとされる。重症急性膵炎または壊死性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は生命予後や感染性合併症発生に対する改善効果は検討が行われているが未だ証明されていない。よって現状では急性膵炎に対する予防的

抗菌薬投与は不要である。ただし、胆石膵炎症例に急性胆管炎を併発している場合は胆管炎に対する抗菌薬投与が必要である。

⑥DIC対策

重症急性膵炎では局所炎症と全身性炎症反応症候群からの外因系凝固活性や敗血症からの凝固障害からDICを合併しうる。DIC治療として抗トロンビン製剤であるトロンボモデュリン（リコモジュリン[®]）の有用性が報告されている。一方で急性膵炎ではDICが見逃されることも多く、定期的なFDPの測定、呼吸数の確認などを行う必要がある。

⑦胆石性膵炎に対する治療方針

胆石膵炎が疑われる場合は緊急ERCPの適応が検討される。一方でERCPには術後膵炎のリスクがあり、元々の膵炎がさらに増悪する可能性があるため適応は慎重に検討されるべきである。画像にて総胆管結石が疑われても採血にて胆道系酵素異常がない症例や、腹部症状が改善傾向である症例では結石の乳頭部への嵌頓が解除されたか、十二指腸内へ自然排石した可能性を考えひとまず急性膵炎治療を行いながら、採血フォローを行うことも選択肢の一つである。超音波内視鏡（EUS: Endoscopic Ultrasonography）ができる施設では、バイタルが安定していればEUSで総胆管結石の有無、嵌頓の有無を確認することの有用性も報告されている。

⑧感染性膵壊死に対する治療（ステップアップ・アプローチ）

感染性膵壊死とは急性膵炎発症4週以内の急性壊死性貯留（ANC: acute necrotic collection）あるいは、4週以降の被包化壊死（WON: walled off necrosis）に細菌・真菌の感染が加わったものを指し、急性膵炎の後期合併症であり、致命的経過をとる病態である。

治療は壊死部に対するドレナージ治療が中心となり、経皮的ドレナージ術、外科的ドレナージ術が主な治療法であったが、EUS下膵周囲液体貯留ドレナージ（EUS-guided peripancreatic fluid drainage (EUS-PFD)）が報告され現在では第一選択となっている。近年、EUS-PFD専用の大口径メタルステントが開発され、これにより内視鏡的に壊死物質除去（ネクロセクトミー）が可能となった。ステップアップアプローチとは侵襲の低い治療から順に行っていく戦略であり、EUS-PFDがファーストステップとなる。EUS-PFDにて感染のコントロールがつかない、あるいは膵壊死部が骨盤腔にまで広がりEUSでの処置が不可能な症例ではセカンドステップとして経皮的ドレナージ術が、それでも難しい場合にサードステップとして外科的ドレナージ術が行われる。

⑨地域連携

重症膵炎治療は、重症膵炎診療が可能な高次施設でなければ行えない。よってPancreatitis Bundles 2021においても、最初に重症度判定を行い、重症であれば治療可能な施設への搬送を3時間以内に行うように、と記載がある。しかし実際には搬送がうまく行かない、搬送集中が起る、地域が存在し、搬送困難は患者の救命に直接に関わる。近年急性膵炎診療の地域連携構築の有用性が報告されており、各地域でも同様の取り組みが行われることが望まれる。

おわりに

急性膵炎の診断から、治療ストラテジーについて解説した。重症例では感染性膵嚢胞に対するドレナージ治療や、特殊治療が必要となるが、実地医家や、研修医・専攻医には、日常診療で多く遭遇する腹痛、もしくは背部痛を訴える患者から急性膵炎を疑い、診断し、重症度判定を行い、しかるべき治療を行うことが求められる。重症膵炎が疑われた場合に自施設で特殊治療や集中治療対応が難しいのであれば同様に搬送調整を行う必要がある。ただし、いずれにおいても搬送後にその患者に施行される処置、治療を理解していることが臨床医としては求められ、本稿がその一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) Tanaka Y, Masamune A, Matsumoto R, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan, 2021: the impact of the COVID-19 pandemic and revised clinical guidelines. *J Gastroenterol.* 60(11):1437-1448, 2025
- 2) 急性膵炎診療ガイドライン2021改訂出版委員会:急性膵炎診療ガイドライン2021 [第5版], 金原出版, 東京, 2021
- 3) 竹中 完. 急性膵炎. 今日の診断指針. 永井良三編. 医学書院, 東京:pp743-748, 2025
- 4) Staniland JR, Ditchburn J, De Dombal FT. Clinical presentation of acute abdomen: study of 600 patients. *Br Med J.* 3: 393-398, 1972
- 5) Read G, Braganza JM, Howat HT. Pancreatitis--a retrospective study. *Gut.* 17: 945-952, 1976
- 6) 竹中 完. 急性膵炎. 今日の治療指針. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 医学書院, 東京:pp565-568, 2025
- 7) Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, et al. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 35(12): 1319-1323, 2000
- 8) 竹中 完、大本 俊介、竹山 宜典, 急性膵炎およびその合併症治療の最前線 南大阪地域における急性膵炎地域連モデル構築への取り組み、日消病誌 2020:117:A624

セルフトレーニング問題

問1. 急性膵炎の診断に関して、正しいものはどれか。

- a. 急性膵炎の成因としては特発性が最も多い。
- b. 腹痛、膵酵素異常、膵炎画像所見、全ての項目を満たす必要がある。
- c. 重症度判定は初回のみならず何度も行う。
- d. 浮腫性膵炎か壊死性膵炎かの鑑別にMRIが施行される。

問2. 急性膵炎の治療に関して、間違っているものはどれか。

- a. 蛋白分解酵素阻害剤の使用は推奨されていない。
- b. 重症膵炎では経腸栄養は禁忌である。
- c. 軽症急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は必要ないとされる。
- d. 感染性膵壊死に対してはEUS下ドレナージが適応となる。

MEMO

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