

第32回日本消化器関連学会週間



JDDW 2024

JAPAN DIGESTIVE DISEASE WEEK 2024

教育講演

2024年11月3日(日)正午~12月13日(金)正午

期間内視聴可能

KOBE

<https://www.jddw.jp/>



ご挨拶

一般社団法人 日本消化器関連学会機構
理事長 **小池 和彦**

JDDWiは、現在、講演会を原則現地で発表を行うハイブリッド形式で開催し、教育講演はe-ラーニングで行うこととしています。JDDW2022において初めて教育講演にe-ラーニングを採用しましたが、アンケート結果では、多くの方々から好評をいただいております。コロナのパンデミックを契機に学会のあり方が見直されていることの一環なのですが、同時に子育て中の医師や時間の制約の強い医師たちの自己研鑽、学会活動のための一助ともなっており、JDDWでは今後も、この様な支援を続けていく所存です。今回も11月3日の配信に加え、12月13日正午まで講演がオンデマンドでも聴講可能です。各学会の専門医更新のための単位取得や、日本消化器病学会の専門医更新の要件としてもご活用ください。

トピックスには、JDDW構成学会の他の教育講演会のテーマと重ならないよう連絡協議会で話し合い、重要と思われる8課題と演者を選定しています。上部消化管では、*H. pylori*除菌後胃癌の現状と課題、好酸球性上部消化管疾患の診断と治療を取り上げています。下部消化管では、大腸腫瘍に対する診断・治療の最前線を取り上げ、また、IBD診断における内視鏡の鑑別ポイントとバイオマーカーについても解説をいただきます。肝疾患では、今話題のMASLD/MASHの診断と治療、そして自己免疫性肝・胆道疾患のマネジメントを取り上げました。胆膵領域では、胆膵領域におけるEUSによるインターベンションの最先端を語っていただき、喫緊の課題である膵がん早期診断の最前線についても詳しく解説してもらいます。

8名の講師には、教育講演のためにシラバスの作成やセルフトレーニング問題の作成など、ご尽力をいただきました。この場を借りて篤く御礼申し上げます。この教育講演会が、ご参加の皆様にご消化器領域の最新情報を提供し、これからの診療に役立つことを願っております。



ご挨拶

学術集会委員会
委員長 **考藤 達哉**

JDDWの教育講演会は各分野の疾患の最新情報に触れることが出来る貴重な機会として、毎年多くの方が参加されています。2020年以降は新型コロナウイルス感染症拡大の影響もあり、e-ラーニング形式で開催されています。コロナ禍以前のような会場の熱気を感じることはありませんが、Webで時間の許すときに視聴できるオンデマンド形式は、遠隔地の方や子育て世代の方にも参加しやすいと好評をいただいております。教育講演に関するJDDW連絡協議会では、領域や話題に偏りがなく、直近の講演内容と重複がないように慎重に討議し、上部消化管、下部消化管、肝臓、胆膵の4分野から2演題ずつ、計8人のエキスパートの先生にご講演をお願いしております。好酸球性上部消化管疾患、除菌後胃癌、脂肪性肝疾患、自己免疫性肝・胆道疾患、膵癌、大腸腫瘍、炎症性腸疾患に関する診断と治療、胆膵領域の超音波内視鏡によるインターベンションなど、参加者の方にとって大変魅力的な内容となっています。多くの方に本教育講演会をご視聴いただき、明日からの診療にお役立ていただくことを願っております。

JDDW 教育講演 注意事項

教育講演に関しましては、e-learningでのご視聴ならびに単位の取得となりますことを予めご了承ください。11月3日(日)正午～12月13日(金)正午の期間内はいつでも視聴可能です。

JDDW 2024に参加登録された方は、無料でJDDW 教育講演e-learningを視聴いただけます(事前登録不要)。

視聴可能期間	11/3(日) 正午～12/13(金) 正午
参加証発行方法	
参加証発行期間	11/3(日) 正午～12/13(金) 正午

- 日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本肝臓学会、日本消化器がん検診学会の専門医・認定医の更新単位が付与されます。
各学会の単位はJDDW 2024ホームページをご参照ください。
- 本冊子は、教育講演e-learning視聴ページからPDFでのダウンロードが可能です。

セルフトレーニング問題について

JDDW 2024教育講演e-learningでは、セルフトレーニング問題を各講演で2題出題いたします。解答および解説は、セルフトレーニング問題解答後、表示されます。

アンケートについて

JDDW 2024教育講演では、今後の学術集会運営の参考に「教育講演に関するアンケート」を実施しております。視聴ページのアンケートフォームより、アンケートにご協力をお願いいたします。

JDDW 2024

教育講演

教育講演1	5
「 <i>H. pylori</i> 除菌後胃癌の現状と課題」	
演者：小林 正明（県立がんセンター新潟病院・消化器内科）	
教育講演2	11
「大腸腫瘍に対する診断・治療の最前線」	
演者：竹内 洋司（群馬大附属病院・光学医療診療部）	
教育講演3	17
「自己免疫性肝・胆道疾患のマネジメント」	
演者：大平 弘正（福島県立医大・消化器内科）	
教育講演4	23
「膵がん早期診断の最前線」	
演者：蘆田 玲子（和歌山県立医大・2内科）	
教育講演5	29
「好酸球性上部消化管疾患の診断と治療」	
演者：石原 俊治（島根大・2内科）	
教育講演6	35
「IBD診断における内視鏡の鑑別ポイントとバイオマーカー」	
演者：江崎 幹宏（佐賀大・消化器内科）	
教育講演7	41
「MASLD/MASHの診断と治療－「奈良宣言」を踏まえた肝疾患診療－」	
演者：芥田 憲夫（虎の門病院・肝臓内科）	
教育講演8	49
「胆膵領域におけるEUSによるインターベンションの最先端」	
演者：脇岡 範（国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科）	

教育講演1

「*H. pylori*除菌後胃癌の現状と課題」

演者：小林 正明（県立がんセンター新潟病院・消化器内科）

KOBE





小林 正明

県立がんセンター新潟病院・消化器内科

【学歴】

- 1988年 3月 新潟大学医学部医学科卒業
- 1995年 3月 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了

【職歴】

- 1988年 5月 新潟大学医学部附属病院第3内科研修医
 - 1989年 5月 会津中央病院 研修医
 - 1990年 5月 新潟市民病院
 - 1995年 5月 立川総合病院
 - 1997年 5月 新潟大学医学部附属病院第3内科医員
 - 2001年 5月 信楽園病院
 - 2003年 2月 新潟大学医学部附属病院第3内科助手
 - 2010年 9月 新潟大学医歯学総合病院光学医療診療部准教授
 - 2015年 4月 新潟大学地域医療教育センター消化器内科特任教授
 - 2017年 4月 新潟県立がんセンター新潟病院臨床部長
 - 2019年 4月 同 がん予防総合センター長
 - 2020年 4月 同 副院長(兼がん予防総合センター長)
- 現在に至る

【所属学会】

- 日本内科学会(認定医, 総合内科専門医, 指導医, 信越支部評議員)
- 日本消化器病学会(専門医, 指導医, 学会評議員)
- 日本消化器内視鏡学会(専門医, 指導医, 社団評議員, 甲信越支部長)
- 日本消化管学会(胃腸科専門医, 代議員)
- 日本肝臓学会(専門医)
- 日本ヘリコバクター学会
- 日本胃癌学会
- 日本食道学会
- 日本大腸肛門病学会
- 日本消化器がん検診学会

H. pylori除菌後胃癌の現状と課題

小林 正明

県立がんセンター新潟病院・消化器内科

はじめに

H. pylori除菌治療は、2000年に胃潰瘍・十二指腸潰瘍、2010年に早期胃癌内視鏡治療後胃、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病に対する保険診療が認められた。2013年にはH. pylori感染胃炎にも適応拡大され、既に10年以上が経過した。治療例の増加、蓄積に伴い、除菌後の経過観察中に発見される胃癌は増加傾向にあり、浸潤後に発見され、手術を要する場合も稀ではない。元来、胃癌は多彩な内視鏡像、組織像を示す病変であるが、除菌により病変自体と背景粘膜がそれぞれ修飾を受け、内視鏡による存在診断、質的診断が困難な場合がある。除菌介入によって胃癌の発見が遅れては本末転倒であり、除菌後胃癌の内視鏡的特徴を理解し、内視鏡治療が可能な段階で診断することが、消化器科医、消化器内視鏡医の責務と考える。内視鏡診断を中心に、除菌後胃癌の現状と今後の課題・展望について述べたい。

除菌による内視鏡像の影響

「除菌後胃癌」という用語からは、除菌後に発生した胃癌を想定するが、早期胃癌の発生時期を正確に捉えることは、臨床上困難であるため、除菌後に発見した胃癌を、広く除菌後胃癌として扱っている。除菌後に発見される胃癌の多くは、分化型腺癌であり、その中でも、除菌から短期間(3~5年以内)で発見される粘膜内病変が非常に多い¹⁾。粘膜内癌の発育速度を考慮すると、除菌後胃癌の多くが、除菌前から既に存在し、これらが遅れて発見されている可能性が高い。

除菌後に発見される早期胃癌の多くが、除菌前から存在したとすれば、除菌治療が内視鏡像に影響を及ぼしている可能性がある。Itoらは、既知の胃腫瘍(胃腺腫、胃癌)に対して、臨床研究として除菌を行い、除菌成功例33病変のうち11病変(33%)が、比較的短期間で、腫瘍が平坦化、不明瞭化したことを報告した²⁾。さらに、腫瘍の最表層部に、腫瘍と比べ明らかに低異型度の円柱上皮が出現していることを組織学的に確認した。これらの現象は腺腫で最も顕著であり、分化型腺癌でも類似した変化が認められたが、中~低分化型癌にはみられなかった。除菌治療による胃腫瘍の内視鏡的、組織学的変化は、画一的なものではなく、腫瘍の特性に規定される現象であることは重要な点であった。

H. pylori感染状態の確認と背景粘膜の観察

現在、H. pylori未感染者、既感染者(除菌例、自然除菌例)、持続感染者が入り混じって内視鏡被検者となっている。各グループの割合は、地域や施設によって異なるが、各々で背景粘膜の性状や胃癌発生リスク、さらには発見される胃癌の肉眼型、組織型、好発部位などに特徴がある。このため、内視鏡検査前には、検査歴や除菌歴を調べ、可能な限りH. pyloriの感染状態を把握して検査に臨みたい。除菌例では、背景粘膜の萎縮や腸上皮化生が高度であるほど、除菌後胃癌の発見率が高いとされている³⁾。除菌後に出現する発赤調の陥凹性変化(地図状発赤)は腸上皮化生に相当し、除菌後胃癌好発の指標であるが⁴⁾、地図状発赤自体も癌との鑑別を要する。除菌後10年以上の長期経過例では、軽度萎縮例における未分化型癌の発見が高率であるため、留意しなければならない⁵⁾。

除菌後胃癌の通常内視鏡像

除菌後胃癌の通常内視鏡像については多くの報告があり、①肉眼型は陥凹型が多い、②発赤調が多い、③大きさは10mm前後で発見されている、などが指摘されている¹⁾。さらに、除菌後胃癌には、背景粘膜の性状や発生部位、除菌対象疾患などに関連して、いくつかの代表的なパターンがある。高度~中等度の背景粘膜萎縮例では、10~20mmの発赤調、陥凹型分化型癌が胃体部の萎縮(境界)領域に発見されやすい。発赤が

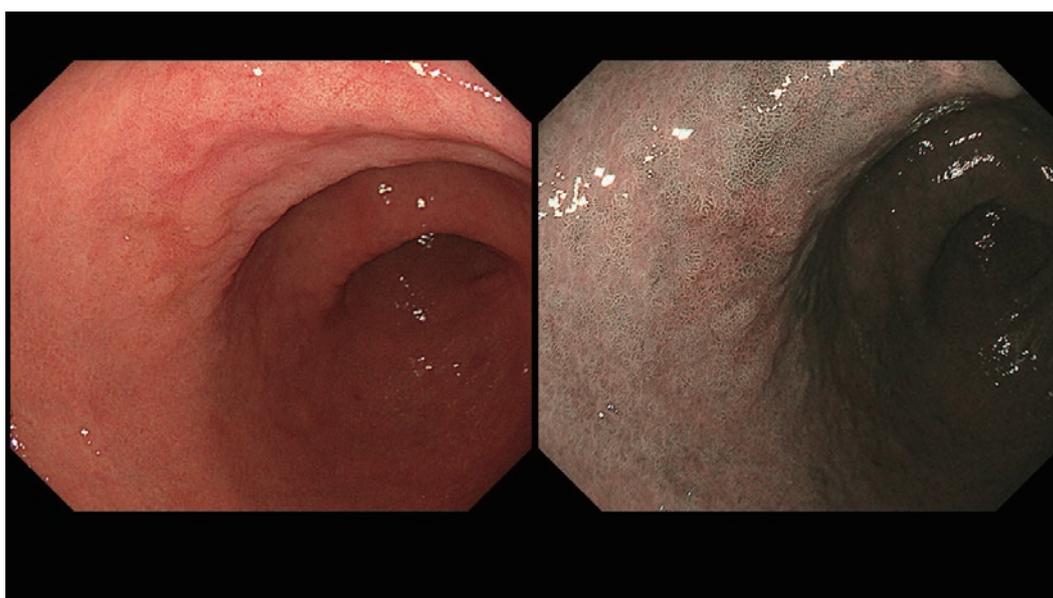
強いものや陥凹境界が明瞭なものは、高異型度の分化型癌である。逐年で内視鏡検査を実施していても、粘膜下層浸潤後に発見される症例も多い⁶⁾。以前は、早期胃癌内視鏡治療後の高度萎縮例に発見される異時性多発病変が多かったが、近年では、*H. pylori*感染胃炎の軽度～中等度萎縮例に、人間ドックや内視鏡検診で、びらんや斑状発赤に類似する小さな分化型癌が前庭部に発見されやすい。

除菌後未分化型癌の頻度は少ないが、萎縮の乏しい胃底腺粘膜で囲まれた未分化型癌は、*H. pylori*未感染例の印環細胞癌に類似して、褪色调の平坦、陥凹型病変を呈する。このため、発見は比較的容易だが、低分化腺癌を混じる印環細胞癌のことが多く、深達度診断のため、さらに詳細な観察が必要である。萎縮や腸上皮化生粘膜で囲まれている未分化型癌の場合は、褪色调の所見が乏しく、再生上皮が広く覆って発赤調が目立ち、存在診断や範囲診断の困難例も経験する。

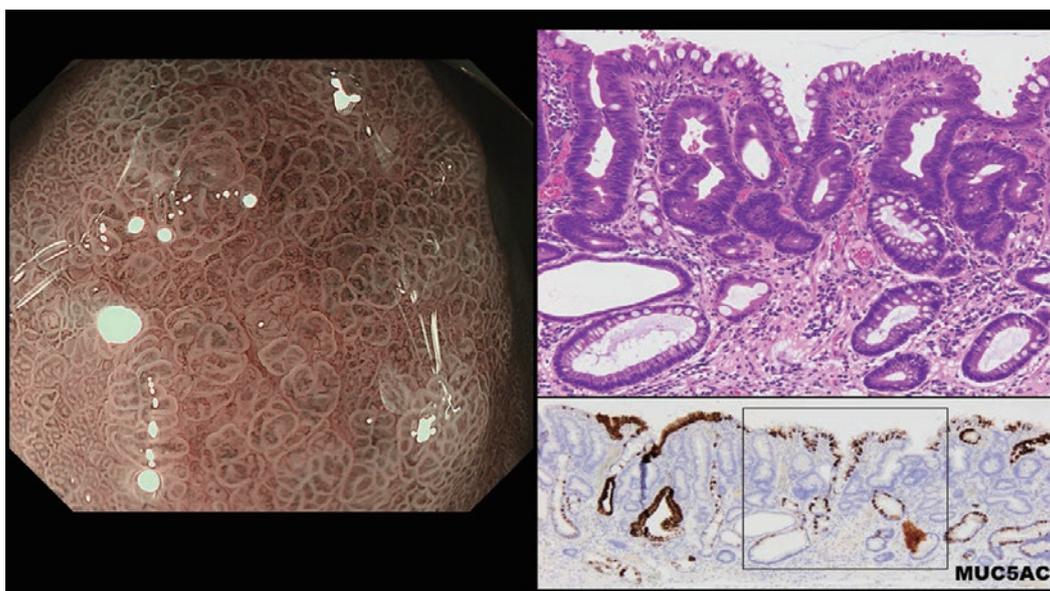
画像強調拡大内視鏡診断と表層低異型度上皮

除菌後胃癌の中には、NBI (narrow-band imaging) やBLI (blue laser imaging) などの画像強調内視鏡で観察すると、表面微細構造が周囲の胃炎粘膜に類似して、診断に悩むことがある。このような所見を「胃炎類似所見 (gastritis-like appearance)」として報告し、比較的均一な乳頭顆粒状構造または腺管開口構造から構成され、white zoneが明瞭で、周囲の胃炎粘膜との境界が追いつらい特徴がある⁷⁾。しかし、除菌後分化型胃癌であっても、ほとんどが標準的診断法で評価可能とする報告もあり⁸⁾、強拡大での微小血管像観察の習熟度によって、診断精度や確信度が異なる可能性がある。

画像強調拡大観察しているのは、粘膜表層部(粘膜表層から50-100 μ m程度)の所見である。このため、除菌後胃癌の表層部に認められる低異型度上皮が、内視鏡的な診断困難性に関連し、周囲から連続して最表層部を被覆する非腫瘍性上皮と⁹⁾、表層部で細胞分化した腫瘍性上皮が存在すると考えられる^{7,10)}。画像強調拡大観察でも両者には特徴がみられ、非腫瘍性上皮の被覆では、類円形の顆粒状構造を示す腺窩上皮が、病変境界部から連続して病変部に進展するが、病変中央部では構造が不明瞭な部分が混在して、癌腺管の露出部には不整な微小血管像が観察できる(図1)。表層細胞分化を示す分化型腺癌には、粘液形質によって胃型と小腸型がある。胃型病変は比較的均一で高密度の乳頭・顆粒状構造を示す。小腸型病変ではlight blue crest陽性の溝状構造や開口部を認め、非腫瘍性の腸上皮化生粘膜との鑑別が難しい。



a. 通常観察：胃角部前壁の病変は指摘困難。
b. NBI観察：茶色调の表面陥凹型病変を認識できる。



- c. NBI拡大観察：病変境界部から類円形構造が連続して境界不明瞭だが、病変中央部には不整微小血管像を認める。
 d. 病理所見(HE染色)：高分化管状腺癌表層を低異型度上皮が被覆している。
 e. 病理所見(MUC5AC免疫染色)：表層の低異型度上皮は陽性、腺癌は陰性を示す。

図1 除菌後胃癌の内視鏡像

除菌後胃癌の拾い上げ診断

従来の内視鏡観察は、十分に送気を行い、遠景での観察を行い、所見を認めた際には、インジゴカルミン撒布も利用して、近接して観察することが基本であった。しかし、除菌後胃癌は、遠景観察では拾い上げが困難な場合があり、かなり接近しながら、病変を探さなければならない。インジゴカルミン撒布では境界が明瞭にならない病変も多い。

近年、新しい内視鏡機器による拾い上げ診断の向上が示されている。linked color imaging (LCI)が検出を得意とする除菌後胃癌は、ラベンダーカラーを示す腸上皮化生に囲まれた、淡い発赤から橙色の病変として認識される¹¹⁾。NBIでは、除菌後胃癌が茶色、背景粘膜は緑色に見えて鑑別に有用とされている¹²⁾。

今後の課題

*H. pylori*感染胃炎に対する除菌後の長期経過例が増加し、萎縮や腸上皮化生を認めない領域から*H. pylori*未感染胃癌に類似した胃癌を経験するようになってきている。ピロリ陰性時代の内視鏡診断には、定期的なバージョンアップが必要と考える。

除菌後サーベイランスの構築も大きな課題である。逐年で内視鏡検査を行うことは理想的であるが、除菌から長期経過するに従い検査間隔が延長する傾向にある。より効率的なサーベイランスのためには、除菌後胃癌の高リスク群を選別する必要があると考えられる。しかし、除菌対象疾患や、除菌前後の背景粘膜萎縮程度、除菌時の年齢などで、検査間隔を延長することは困難と予想されており、除菌後長期例で発見された浸潤癌は、悪性度が高い可能性も示唆されている。検診・人間ドックに携わる内視鏡医のトレーニングがさらに重要となり、AI診断での診断能の向上も期待されている。

文献

1. Kamada T et al: Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* **21**: 1121-1126, 2005
2. Ito M et al: Morphological changes in human gastric tumours after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* **21**: 559-566, 2005

3. Shichijo S et al: Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* **84**: 618-624, 2016
4. Moribata K et al: Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc* **28**: 434-442, 2016
5. Take S et al: Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*; **55**: 281-288, 2020
6. Hata K et al: gastric cancer with submucosal invasion after successful *Helicobacter pylori* eradication: a propensity score-matched analysis of patients with annual patient endoscopic survey. *Digestion* **99**: 59-65, 2019
7. Kobayashi M et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* **48**: 1332-1342, 2013
8. Akazawa Y et al: Usefulness of demarcation of differentiated-type early gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Digestion* **98**: 175-184, 2018
9. Saka A et al: Endoscopic and histological features of gastric cancers after successful *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Gastric Cancer* **19**: 524-530, 2016
10. Kobayashi M et al: Therapeutic or spontaneous *Helicobacter pylori* eradication can obscure magnifying narrow-band imaging of gastric tumors. *Endosc Int Open* **4**: E665-672, 2016
11. Kitagawa Y et al: Comparison of endoscopic visibility and miss rate for early gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication with white-light imaging versus linked color imaging. *Dig Endosc* **32**: 769-777, 2020
12. Yagi K et al: Green epithelium revealed by narrow-band imaging (NBI): a feature for practical assessment of extent of gastric cancer after *H. pylori* eradication. *Endosc Int Open* **6**: E1289-1295, 2018

教育講演2

「大腸腫瘍に対する診断・治療の最前線」

演者：竹内 洋司（群馬大附属病院・光学医療診療部）

KOBE





竹内 洋司

群馬大附属病院・光学医療診療部

【学歴】

- | | |
|--------------------|---|
| 1991年(平成3年) | 大阪府立豊中高校 卒業 |
| 1991年(平成3年) | 奈良県立医科大学(医学部) 入学 |
| 1997年(平成9年) | 奈良県立医科大学(医学部) 卒業 |
| 2014年(平成26年) 3月 | 学位(医学)取得(奈良県立医科大学) |
| 2015年(平成27年) 3月～6月 | 海外留学(Skåne University Hospital, Lund University, St Mark's Hospital, Imperial College London) |

【職歴】

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| 1997年(平成9年) 4月～ | 奈良県立医科大学 第3内科 |
| 1999年(平成11年) 7月～ | ベルランド総合病院 消化器内科 |
| 2004年(平成16年) 10月～ | 奈良県立奈良病院 消化器科 |
| 2005年(平成17年) 7月～ | 大阪府立成人病センター 消化器内科 診療主任 |
| 2017年(平成29年) 3月～ | 大阪国際がんセンター 消化管内科 副部長 |
| 2023年(令和5年) 4月～ | 群馬大学医学部附属病院 光学医療診療部 診療教授 |

【学会等役員】

- 日本消化器内視鏡学会 本部社団評議員(2023年～) 関東支部評議員
日本消化器内視鏡学会 専門医制度中央環境審議会 委員, 国際委員会 委員,
大腸ESDデータ検討委員会(薬事・社会保険委員会 ワーキンググループ) 委員, 学術委員会 委員,
抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドライン作成委員, SNS活用に関する小委員会委員, 広報委員会 委員,
DEN Open 編集委員会 委員
ESGE guidelines committee member for “Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): update”
大腸癌研究会 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員
JDDW法人 第7期 学術集会委員会 委員, 統合プログラム委員会 委員 等

【編集委員(Editorial Board Member)】

- Endoscopy (Editorial Board)
Journal of Gastroenterology and Hepatology (Associate Editor)
Digestive Disease (Associate Editor)
DEN Open (Associate editor) 等

1. はじめに

本邦では大腸がんは男女合わせた罹患数の一位、死亡数の二位を占めており、米国と比べてもほぼ同数の罹患数、死亡数である。人口比を比べると日本は米国よりもはるかに大腸がん罹患しやすく死亡のリスクが高い国であり、検診による対策が十分効果を発揮できていないと考えられる。

大腸腺腫の切除は大腸がんの発生及び死亡を抑制することが知られている¹。また腺腫発見割合は患者予後に影響すると報告されており²、正確な大腸腫瘍の拾い上げ、及び切除は大腸癌死の抑制において極めて重要である。良性の腫瘍である大腸腺腫は局所を完全に切除すれば治癒する。さらに転移のない早期大腸がんは管腔内の局所的な治療で根治が期待できる。大腸内視鏡検査は早期発見に欠かせないものであり、また低侵襲で効率的な局所治療が可能な内視鏡治療は早期の大腸腫瘍の治療に対する安全で効果的な治療法として広く実施され、今尚日々進歩している。最近は通電をせずに病変を切除するCold Polypectomy と浸水下で病変を切除するUnderwater EMRの有用性が報告され話題になっている。

2. 見落としの少ない内視鏡検査

大腸内視鏡検査にあたり内視鏡医単位で計算可能な、腺腫発見割合（一つでも腺腫が発見される症例の割合：ADR）はその後の大腸がん発生に大きく影響することが報告されている。ADRが良好な内視鏡医が検査した後はその後大腸がんの発生が低く、ADRを1%向上させることによりその後の大腸がん発生割合が3%低下するとも報告されている。ADRの向上には適切な前処置や検査時間などに加えて、画像強調内視鏡（IEE）が有用と報告されている。特に狭帯域光観察（NBI/LCI）はメタアナライシスでも有用と報告されており、今後さらに使用されることが期待される。

3. Cold Polypectomy

従来の内視鏡治療は高周波電源を用いて切除していたが、Cold Polypectomyは通電をせずに切除し、出血や穿孔のリスクの少ない治療法として近年世界的に普及している³。

Cold Polypectomyには鉗子を用いて行うCold Forceps Polypectomy（CFP、図1）と、スネアを用いて行うCold Snare Polypectomy（CSP、図2）がある。一般的にはCFPは3mm以下、CSPは10mm未満の非有茎性ポリープが適応と考えられている⁴。ただし、CFPにおける遺残のリスクの高さ、またCSPにおける切除層の浅さ（図3）、などが報告されており、がんを疑うような病変に対しては積極的な適応から外すべきと考えられている。本法のガイドラインでも10mm未満の腺腫と内視鏡的に診断される病変が適応とされている。

- a. 治療前 2mm大のIs病変。 b. 鉗子は半開き程度で使用する。
c. ポリープをカップ内に納めるようにつかむ。 d. 切除後の創部。



図1. CFP

- a. 治療前 5mm大のⅡa病変. b. スネアで周囲粘膜も含めて絞扼する.
c. 切除直後の創部. d. 病変回収後, 周囲粘膜の遺残を確認する.

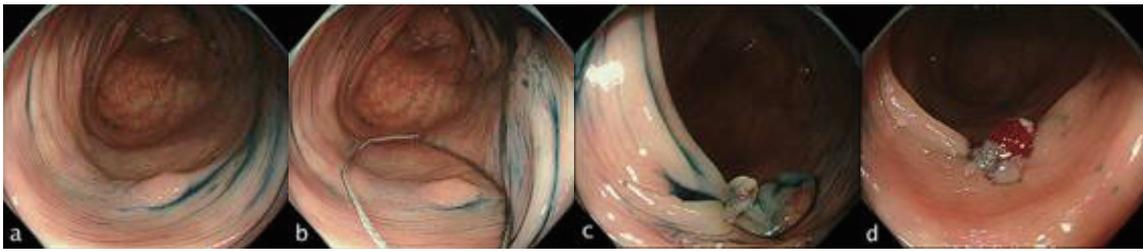


図2. CSP

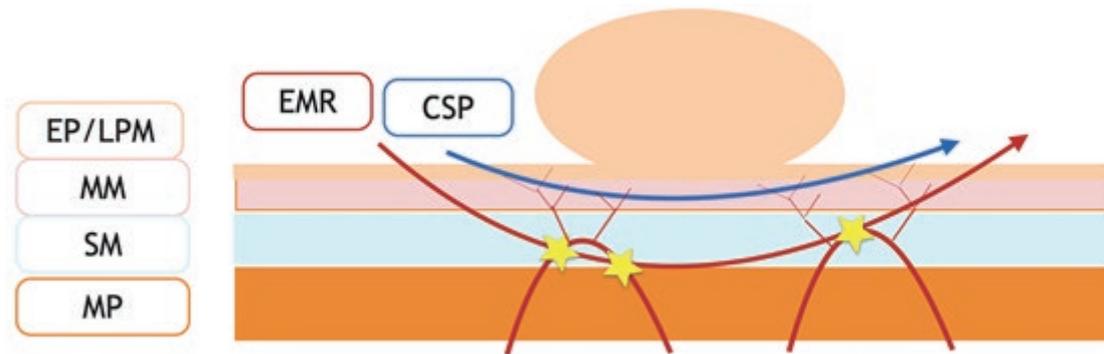


図3. CSPの切除層のシェーマ

CSPは筋板も残す程度の浅い切除層である反面, 細い血管しか損傷しないため出血が少ないと考えられる.

4. Underwater EMR

Binmoellerらにより考案された, 新しいEMRである⁵. 腸管内に水(もしくは生理食塩水)を充満させ, 粘膜下局注なしに絞扼して, そのまま通電し切除する(図4). 従来のEMRは局注の成否が後の処置の完成度を大きく左右すると言われている. また, 局注をすると, 元々の病変の大きさよりも膨張して大きくなり, より一括切除が難しくなることもある. Underwater EMRは, 脱気して腸管を虚脱させることにより, 病変のスネアリングを容易にし, 中に液体を充満させることにより筋層が輪状に保たれ, 筋層を絞扼するリスクを低減している. さらに病変を浸水させると病変が浮かぶようになり絞扼が容易になる. また, 浸水下での冷却効果により筋層への熱伝導を低減し, 熱変性を軽減する可能性がある.

Underwater EMRはCold snareの適応とならない10mm以上で, スネアでの一括切除が可能と考えられる20mm未満程度の中型くらいの病変が良い適応と考えている. また, EMR後の遺残病変などの線維化を伴う局注による挙上不良が予想されるような病変やスペースの狭い回腸末端や虫垂開口部などでも, 局注せずに浸水下にするとスネアリングしやすいため, 良い適応である.

- a. 治療前 20mm大のⅡa病変. b. 浸水下ではポリープが浮かんで見える.
c. 局注していないと絞扼が容易である. d. 切除後周囲粘膜の遺残を確認する.

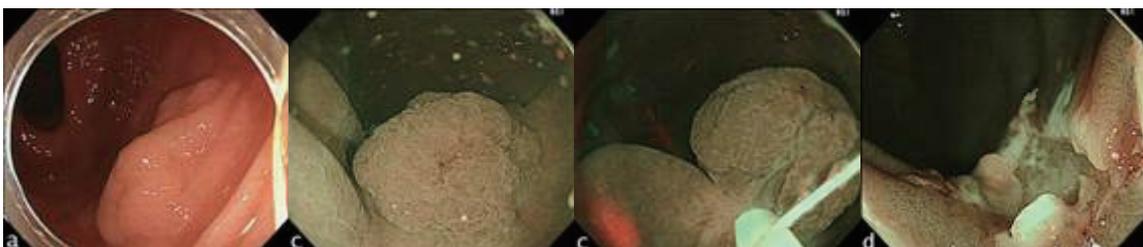


図4. Underwater EMR

5. 適切な内視鏡治療法を選択

基本的には、CFPは3mm以下の腺腫，CSPは4-9mmの腺腫，10mm以上でスネアによる一括切除が可能と思われる病変及び遺残病変や挙上不良が予測されるような病変はUnderwater EMR，陥凹型などがんが疑わしいような病変はEMR，有茎性病変はHot snare polypectomy，2cm以上でスネアによる一括切除が困難と予想される病変についてはESD，と特性に応じた適応を理解しておくことが重要である(図5)。しかしながら，病変側の因子のみならず，患者側の因子や治療者側の因子(経験数，時間の余裕など)によっても治療法を選択は異なる可能性があり，その状況に応じた治療法を選択できるよう，内視鏡医は様々な手技を習熟しておくとともに，多数の症例を経験して判断力を養うべきである。

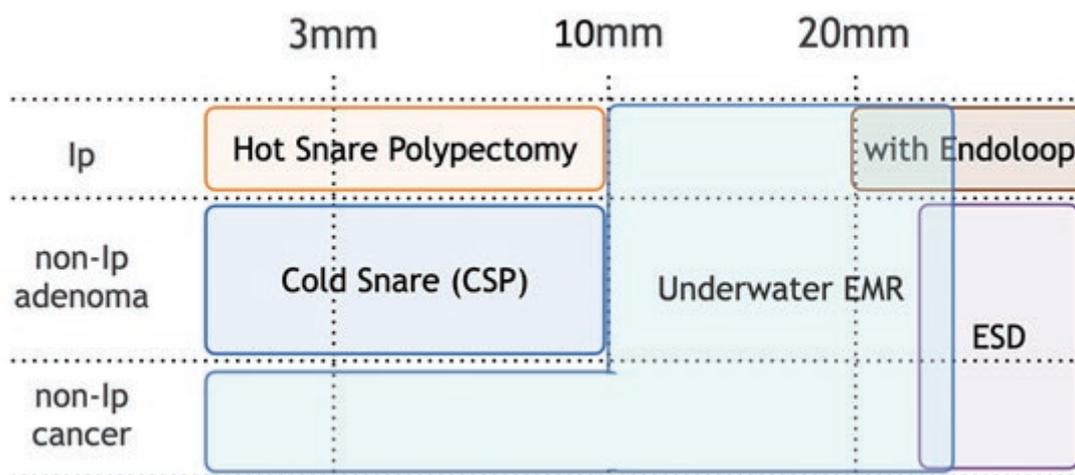


図5. 最近の治療法を取り入れた，各治療法の適応病変

文献

1. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696
2. Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3; 370(14): 1298-306
3. Takeuchi Y, Yamashina T, Matsuura N, et al. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1250-1256
4. 竹内洋司, 松浦倫子, 上堂文也ほか Cold Polypectomyに使用する処置具を使いこなすコツ. *消化器内視鏡* 2015; 27: 1281-1283
5. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J et al. "Under-water" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086-1091

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演3

「自己免疫性肝・胆道疾患のマネジメント」

演者：大平 弘正（福島県立医大・消化器内科）

KOBE





大平 弘正

福島県立医大・消化器内科

【学歴・職歴】

- 1987年 3月 福島県立医科大学 卒業
- 1987年 4月 福島県立医科大学 内科学第二講座
- 1991年 4月 久留米大学医学部 第二内科講座研究員
- 2005年 12月 福島県立医科大学 内科学第二講座 助教授
- 2007年 5月 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学講座 教授
(2016年10月から消化器内科学講座 主任教授)
- 2013年 10月～2016年 3月 福島県立医科大学附属病院 副病院長
- 2016年 4月～2018年 3月 福島県立医科大学 理事・副学長
- 2018年 4月～2024年 3月 福島県立医科大学 副理事
- 2024年 4月～ 福島県立医科大学 理事・副学長・大学院研究科長

【所属学会(役職)】

日本消化器病学会(理事)、日本肝臓学会(評議員)、日本内科学会(評議員)、日本消化器免疫学会(理事)、日本臨床分子形態学会(評議員)、日本老年医学会(代議員)

はじめに

自己免疫性肝・胆道疾患として、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)と鑑別疾患の1つである免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による肝障害について講演する。これら疾患では、発見が早期で治療反応性が良い軽症例の場合は概ね長期予後も良好であるが、急性肝不全例、病期進展例、治療抵抗例・再燃例などに対しては新たな戦略が求められている。AIH、PBCでは診療ガイドラインの改訂がなされ、わが国独自のPBC-AIHオーバーラップ診療ステートメントも報告されている。PBCでは海外において新規薬剤の有効性が報告され、本邦における承認も今後期待される。PSCではMRCPを重視した診断基準の改訂が現在進められている。近年、使用頻度が増加しているICIによる肝障害もこれら疾患との鑑別が必要となるが、診断指針も新たに策定されている。

1) AIH、PBC、PSCの臨床像について

わが国の疫学調査では、AIH 30,325例、PBC 37,053例、PSC 2,300例と推定され、以前の調査と比べ約2～3倍に増加している。AIHとPBCでは男女比もそれぞれ1:6.9から1:4.3、1:7.1から1:3.9と男性患者の増加が認められている¹⁾。PSCの男女比は1:0.9である。

AIHの全国調査(2014.1～2017.12の新規診断884例)によると、診断時年齢は60.2歳である。2015年の前回調査と比べ、組織学的に急性肝炎例の割合が約2倍に増加している²⁾。日常診療では急性肝炎および重症型が約20%、慢性肝炎が約70%、肝硬変が約8%、急性肝不全およびACLFが約1%の頻度と想定される。

PBCの全国調査では無症候性が約72%、症候性が約38%、診断時年齢は50-59歳代が最も多い。無症候性から症候性への移行は10年17.4%、20年37.3%とされる。臨床病型として緩徐進行型、門脈圧亢進先行型、横断肝不全型に分類されるが、当科の症例(302例)では、それぞれ、80.9%、14.5%、4.6%の頻度である。

PSCの全国調査(2015年)では、診断時年齢44.6歳、若年層(20歳～40歳)および高齢層(65歳～70歳)であり、年齢分布が二峰性をとる³⁾。長期予後は5年81.3%、10年69.9%とAIHやPBCに比し不良である。また、胆管がんの合併例ではPSC診断後2年以内の症例が89%を占めている。

2) 診療ガイドラインと診断について

AIH診療ガイドラインは、厚労省研究班から2021年版(2022年)が公開されている(<http://www.hepatobiliary.jp/>)。今回の改訂では、診断指針の診断項目の順序変更がされている。診断においては、既知の肝障害を除外することが重要である。併せて、改訂版国際診断基準も参考として診断を行う。急性発症例では、抗核抗体やIgG高値を認めない症例もあるため、経過観察も含め総合的な評価が求められる。診断後には重症度判定を行い、対応を判断することが重要であるが、新ガイドラインでは重症度鑑定基準が変更され、プロトロンビン時間はINR表記のみとなっている(表)。

表 自己免疫性肝炎の重症度判定

臨床所見	臨床検査所見
① 肝性脳症あり ② 肝萎縮あり	① ASTまたはALT > 200 U/l ② 総ビリルビン > 5mg/dl ③ プロトロンビン時間 (PT-INR) ≥ INR 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	

PBCの診療ガイドラインは、AIHと同様に厚労省研究班によって2023年に追補版が公開されている (<http://www.hepatobiliary.jp/>)。今回の改訂では、ベザフィブラートの長期予後改善効果が報告されたことから推奨グレードをBへ引き上げている。PBCの診断はこれまで通り、①慢性に持続する胆道系酵素 (ALP、 γ GTP) 上昇、②抗ミトコンドリア抗体陽性、③特徴的な肝組織所見 (慢性非化膿性破壊性胆管炎：CNSDC) のうち、2項目以上を満たすことが要件となっている。

PSCの診療ガイドラインは2017年に作成され、広く利用されている⁴⁾。現在、診断基準については改訂案が作成され、公開に向けて準備が進められている。改定案ではMRCPを用いた診断に力を入れ、小児例の診断にも留意し、肝移植後再発の診断も盛りこまれた内容となる予定である。

3) 周辺疾患とのマネジメント

AIHとPBCでは両者の病態を併せ持ついわゆるオーバーラップ (overlap) 例が2～19%の頻度で存在することが報告されている。

厚労省研究班ではPBC-AIH overlap診療ステートメント2024を公表した (<http://www.hepatobiliary.jp/>)。臨床概念としてPBCとAIHが合併/併存 (overlap) した臨床病態をPBC-AIH overlapと定義し、PBCとAIHのoverlapは同時に (同時性)、もしくは異時性に診断され、PBCおよびAIH単独とは異なる症候群 (PBC-AIH overlap症候群) や、それぞれのvariant (亜型) ではないとしている。このステートメントでは、PBCの臨床診断からPBC-AIH overlapの診断する場合 (a) とAIHの臨床診断からPBC-AIH overlapの診断する場合 (b) に分けて対応できるものとなっている。(a) の場合の治療はウルソデオキシコール酸 (UDCA) もしくはUDCA+ベザフィブラートに加えて、副腎皮質ステロイド (PSL) を併用する (図1)。一方、(b) の場合の治療はAIH診療ガイドラインに準拠しPSLもしくはPSL+アザチオプリンに加えて、UDCAを併用する (図2)。

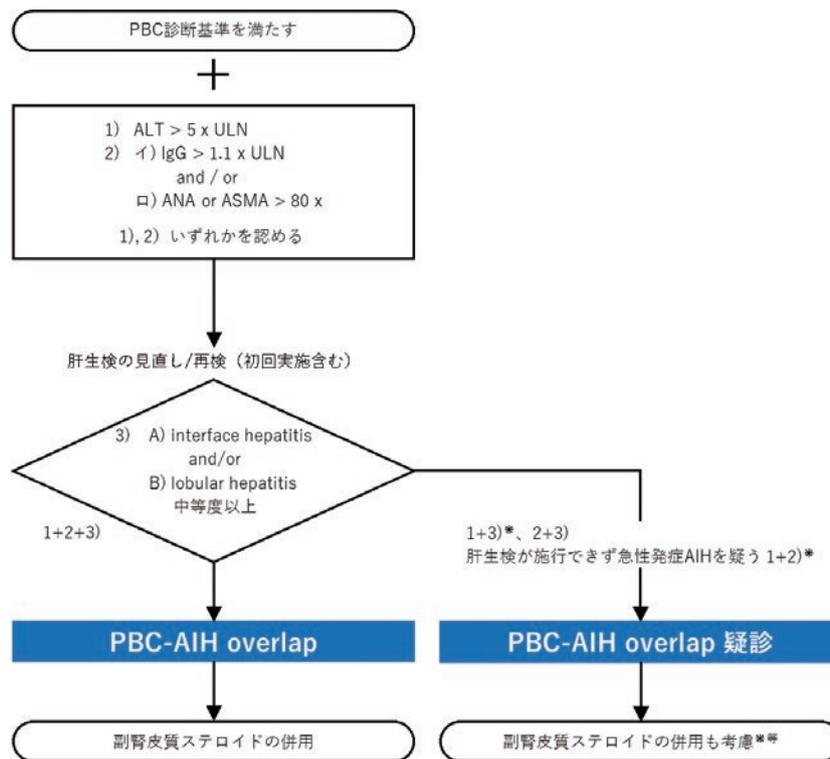


図1 PBCの臨床診断からPBC-AIH overlapの診断/治療フローチャート

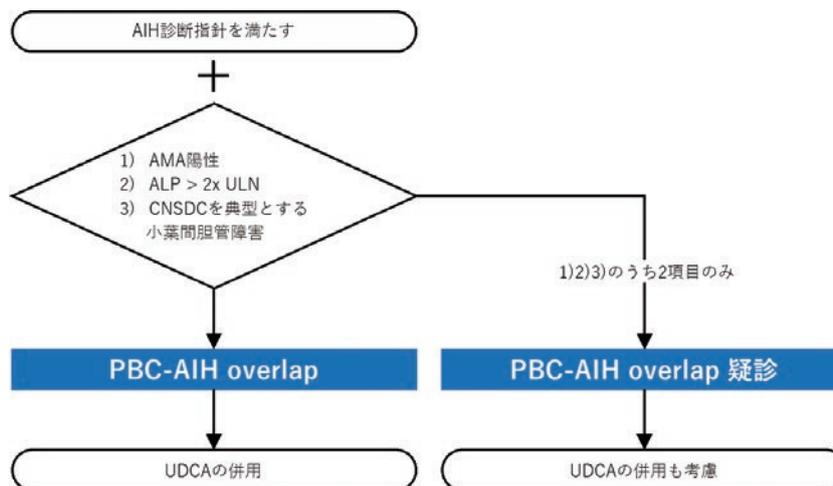


図2 AIHの臨床診断からPBC-AIH overlapの診断/治療フローチャート

ICIの登場により、免疫関連有害事象(irAE)としての肝障害との鑑別が必要となっている。このICIによる肝障害はAIHや通常のDILIとは異なる病態であり、臨床病態や病理組織像について症例を集積して検討する必要がある。これまでの報告では、ICIによる肝障害ではIgG値は正常、抗核抗体陰性例が多く、組織学的にはAIHに比し帯状壊死や形質細胞浸潤が少なく、さらにCD20+B細胞やCD3+T細胞が少なくCD8+T細胞が多いことが示されている。最近、日本消化器病学会と日本肝臓学会のパブリックコメントを経て伊藤らがICIによる肝障害の診断指針を報告している⁵⁾。特に、胆管炎についてはPSCとは異なる臨床像を呈し、その特徴として1) 閉塞機転のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄、2) びまん性の肝外胆管壁肥厚、3) 胆道系酵素優位な肝障害、4) 自己抗体(抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体等)陰性、5) 血清IgG4値は正常範囲内、6) CD8陽性T細胞の胆管浸潤、7) 副腎皮質ステロイドによる治療効果は中等度から不良であることが報告されている⁶⁾。

NAFLD(MASLD)とAIHとの合併は、AIH全国調査では17%(196/1151例)に認められ、男性、高齢に多く、肝障害は軽度で抗核抗体陽性率とIgG値は非合併例と差が無いことが報告されている。治療はステロイド単独が少なくUDCA単独使用例が多い。組織学的には形質細胞浸潤が少なく、小葉内壊死・炎症は軽度であるが線維化進行例が多いことが示されている⁶⁾。わが国を含めた国際的な評価においては、AIH患者におけるNAFLDおよびNASHの有病率は一般集団の有病率と同様であり、糖尿病または脂質異常症の併発は予後に影響を与える可能性があること、さらにAIH/NASHの患者は、診断時に肝硬変の頻度が高いことが報告されている⁷⁾。

4)治療の進歩

AIHに対するアザチオプリンが保険収載され、ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例に追加投与することで90%以上の症例で寛解が得られている。また、アザチオプリンによる重篤な副作用に関連するNUDT15遺伝子多型検査も保険適用となったことから、より安全な使用が可能である。

PBCにおいては、欧州からはUDCA不応例を対象としてベザフィブラートの前向き試験が実施され、ベザフィブラートの生化学的改善効果および非侵襲的線維化評価による線維化改善効果が報告されている。厚労省研究班においても後ろ向き解析で、Globeスコア、UK-PBCスコアによる予後予測に比べ、ベザフィブラートの追加投与で有意に予後が改善すること、また、全国調査データから、UDCA単独に比しベザフィブラートの併用投与により有意に予後が改善することが報告されている⁸⁾。

最近、海外においてはUDCAで効果が不十分なPBC患者に対して、セルデルパー(PPAR δ アゴニスト)やエラフィブラノール(PPAR $\alpha + \delta$ アゴニスト)の第3相試験の成績が開示され、その有効性が報告されている^{9,10)}。

5)おわりに

自己免疫性肝・胆道疾患に関する最近の診療の進歩について概説した。診療ガイドラインの改訂やPBC-AIH overlapのわが国独自のステートメントの公開、PSCの新規診断基準の改訂、海外におけるPBCにおける新規治療薬候補の登場など、今後、さらなる進歩を大いに期待したい。

文献

- 1) Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, et al. Increased trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49: 881-889.
- 2) Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al. Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan. *Sci Rep* 2020; 10: 14250.
- 3) Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, et al. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 217-225.
- 4) Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol*. 2018 Sep; 53(9): 1006-1034.
- 5) 伊藤隆徳、竹内康人、水野和幸、他。免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の治療指針。肝臓2024; 65(6): 268-276.
- 6) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. *JGH Open* 2018; 2: 54-58.
- 7) Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2023; 5: 100778.
- 8) Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2021; 75(3): 565-571.
- 9) Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 783-794.
- 10) Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 795-805.

教育講演4

「膵がん早期診断の最前線」

演者：蘆田 玲子（和歌山県立医大・2内科）

KOBE





蘆田 玲子

和歌山県立医大・2内科

【略歴】

- 1998年 大阪市立大学医学部卒業
- 1998年 大阪市立総合医療センター 臨床研修医
- 2000年 大阪市立総合医療センター 消化器内科 研究医
- 2003年 愛知県がんセンター 消化器内科国内留学(指導：山雄健次先生)
- 2005年 大阪市立大学医学部大学院 医学博士学位授与
- 2005年 大阪市立十三市民病院 医員
- 2006年 大阪市立北市民病院 医員
- 2007年-2009年
University of California Irvine Medical Center内視鏡留学(指導：Prof. Kenneth Chang)
- 2010年 大阪医科大学 第二内科 助教
- 2011年 大阪国際がんセンター 検診部 医長
- 2014年 大阪国際がんセンター 検診部 副部長
- 2020年 和歌山県立医科大学 内科学第二講座 講師
- 2023年 より現職

【所属学会(資格, 委員)】

日本内科学会(認定医, 総合内科専門医, 指導医),
日本消化器病学会(専門医, 指導医, 近畿支部評議員, 学会評議員, 医療事故対策委員会),
日本消化器内視鏡学会(専門医, 指導医, 近畿支部評議員, 学術評議員, 社団評議員, FJGES,
EUS-FNAガイドライン委員会, 専門医試験委員),
日本超音波医学会(専門医, 指導医, 学会代議員, 膵癌超音波診断基準委員, 倫理委員会,
胆嚢癌超音波診断基準委員会, 専門医試験委員),
日本膵臓学会(指導医, 学会評議員, 広報委員会, 編集委員会, 倫理委員会, 将来計画委員会,
家族性膵癌レジストリ委員),
日本消化器がん検診学会(総合認定医, 指導医, 近畿支部幹事, 試験委員, 全国集計委員),
日本遺伝性腫瘍学会(専門医, 指導医),
American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) (FASGE, GIE International Editorial Board),
日本胆道学会, 日本肝臓学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本メディカルAI学会

【受賞】

- 2002年 Young Investigators Award
- 2004年 Poster of distinction EUS 2004
- 2005年 Certificate of Selection and Participation
- 2012年 Poster of distinction EUS 2012
- 2013年 2013超音波シンポジウム奨励賞
- 2014年 超音波シンポジウム論文賞
- 2016年 日本超音波医学会 第30回菊池賞
- 2018年 BEST POSTER AWARD EUS 2018
- 2019年 成人病医学研究助成 論文賞
- 2023年 和歌山県立医科大学 次世代リーダー賞
- 2023年 日本消化器病学会 女性研究者賞
- 2023年 和歌山県立医科大学 特別優良教員理事賞

1. はじめに

膵癌は予後不良な難治癌であり、現在国内の癌死亡者数の第4位にランクされているが、その罹患数および死亡数は年々増加の一途をたどっている。5年生存率は約10%と低値であり、胃癌や大腸癌とは大きく異なる。しかし、上皮内癌もしくは1cm以下の早期の段階で診断が可能であれば、比較的長期予後を期待できることが報告されている¹。

膵癌の早期診断のためにはリスク因子に基づいたスクリーニング、そして精査としての超音波内視鏡(EUS)や超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)を用いた病理学的診断、内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(ENPD)を用いた連続膵液細胞診(Serial Pancreatic juice Aspiration Cytological Examination: SPACE)の有用性について理解が必要である。また最近では新規バイオマーカーであるAPOA2アイソフォームが保険収載され、さらには膵液または十二指腸液を用いた遺伝子解析の有用性も報告されている。本講演では膵癌の早期診断における最新の情報を概説する。

2. 早期発見された膵癌の特徴およびリスク因子

本邦で早期発見された200例の膵癌の特徴をまとめた報告によると、腹痛や背部痛などの症状を契機に発見された症例が25%と最も多くみられた²。健診発見は17%と少ないが、他疾患フォロー中に認められた膵管拡張などの画像異常所見を契機に診断された症例が51.5%と最も多く認められた。特にCTの限局性膵萎縮が膵癌発生時の重要なサインであることが近年報告されている³。

2022年7月に膵癌診療ガイドライン2022年度版が改訂され、膵癌の危険因子に対するクリニカルクエスト(CK)として『糖尿病患者の新規発症・増悪に対して、膵癌の可能性を考慮した精査が推奨されるか』という項目が追加された⁴。米国では特に50歳以上および体重減少を伴う新規発症糖尿病(New Onset Diabetes: NOD)に対する精査が推奨されており、現在前向き試験が行われている⁵。また診断アルゴリズムも改訂され、臨床症状や膵癌リスクファクターを有する場合、直接EUSを行うことも選択肢の一つとして推奨されるようになった³。(図1)

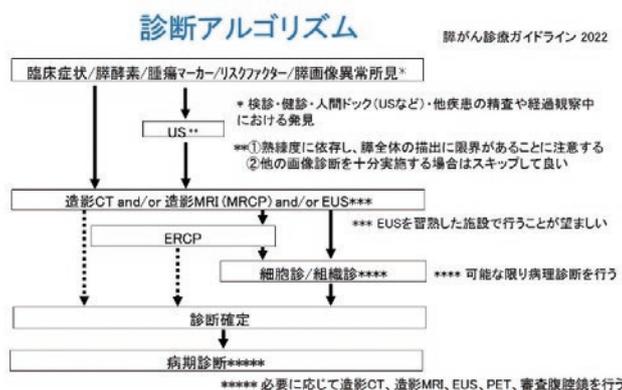


図1 膵癌診療ガイドライン2022における診断アルゴリズム(文献3より改変)

3. 膵癌早期診断のための新規バイオマーカー

膵癌は、非常に予後不良な疾患ではあるが、わが国では10万人に34人程度しか罹患者がいない悪性腫瘍でもある。そのためこのような低頻度の膵癌に対する画像検査を用いた癌検診は推奨されておらず、絞り込み

長期予後が期待できる10mm以下の病変に対するEUS-FNAに関しては、腫瘍の播種の危険性も伴うことから明らかな悪性を疑う場合は行わない施設もあるのが現状である⁸。ただし、小さい自己免疫性膵炎やセロトニン陽性のNENなど特殊な症例もあり、治療方針決定に必要な場合は穿刺を考慮する必要がある。

6. 膵癌早期診断における地域連携とSPACEの役割

膵癌早期診断のためには尾道方式を代表とする地域連携システムの構築が重要である。リスク因子保有者に対し腹部超音波検査を用いた積極的なスクリーニングを行い、膵腫瘍だけでなく、膵嚢胞や膵管拡張などの間接所見を有する症例も専門病院に紹介し、精査する取り組みが全国で普及している。

膵管狭窄および尾側の膵管拡張を伴う症例の診断において、ERCP時に内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(ENPD)を留置した連続複数回膵液細胞診(Serial Pancreatic Juice Aspiration Cytologic Examination: SPACE)を行うことでStage0の膵癌が診断可能であることが報告されている⁹。腫瘍のない膵管狭窄症例におけるSPACEの成績は、感度75~82.4%、特異度100%、正診率88~94.9%と報告されており、明らかな腫瘍を形成しない膵癌の病理学的診断においてSPACEは有用であることが示唆される。

おわりに

本講演では膵癌早期診断の現状について概説する。膵癌早期発見率向上のためにはリスク因子や新規バイオマーカーに基づいた地域連携システムの構築が急務である。そしてCTの限局性萎縮や膵管拡張などのサインを見逃さずにEUSやERCPを用いた精査を行い、切除可能な時期での診断を行うことが重要である。

参考文献

1. Egawa S, Toma H, Ohigashi H *et al.* Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; **41**: 985-92.
2. Kanno A, Masamune A, Hanada K *et al.* Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology* 2018; **18**: 61-7.
3. Nakahodo J, Kikuyama M, Fukumura Y *et al.* Focal pancreatic parenchyma atrophy is a harbinger of pancreatic cancer and a clue to the intraductal spreading subtype. *Pancreatology*. 2022 Dec; **22**(8): 1148-1158.
4. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. *膵癌診療ガイドライン*. 金原出版, 2022.
5. Chari ST, Maitra A, Matrisian LM *et al.* Early Detection Initiative: A randomized controlled trial of algorithm-based screening in patients with new onset hyperglycemia and diabetes for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Contemp Clin Trials*. 2022 Feb; **113**: 106659.
6. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T *et al.* Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017; **17**: 738-53.
7. Wang J, Zhao S, Chen Y, Jia R, Zhang X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e7452.
8. Kitano M, Yoshida M, Ashida R *et al.* Needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of pancreatic tumors: A nationwide survey in Japan. *Dig Endosc* 2022. Published online: 2022050313; DOI: 10.1111/den.14346.
9. Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, Yonehara S, Sasaki T, Chayama K. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; **41**: 523-9.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演5

「好酸球性上部消化管疾患の診断と治療」

演者：石原 俊治（島根大・2内科）

KOBE





石原 俊治

島根大・2内科

【略歴】

- 1988年 3月 島根医科大学(現 島根大学医学部)卒業
- 1988年 6月 島根医科大学医学部附属病院 第2内科 医員(研修医)
- 1988年10月 島根県立中央病院 第一内科 医師
- 1994年 1月 島根医科大学医学部附属病院第2内科医員
- 1994年 8月 島根医科大学医学部附属病院第2内科助手
- 1999年 6月 島根医科大学医学部附属病院第2内科助手(学内講師)
- 2001年11月 島根医科大学医学部附属病院第2内科講師
- 2009年 2月 島根大学医学部内科学講座(内科学第二)准教授
- 2015年12月 島根大学医学部附属病院IBDセンター センター長(兼任)
- 2019年 8月 島根大学医学部内科学講座(内科学第二)教授
- 2021年 4月 島根大学医学部副医学部長(兼任)
- 2023年10月 島根大学医学部長(兼任)

【資格・所属学会】

- 日本内科学会(中国支部評議員・総合内科専門医・指導医)
- 日本消化器病学会(財団評議員・中国支部支部長・専門医・指導医)
- 日本消化器内視鏡学会(社団評議員・専門医・指導医)
- 日本消化管学会(理事・胃腸科専門医・胃腸科指導医)
- 日本消化器免疫学会(評議員)
- 日本消化器がん検診学会(中国四国支部島根県代表幹事)
- 日本免疫学会、日本臨床免疫学会、日本炎症再生学会、日本ヘリコバクター学会

【専門領域】

消化器内科学、腸管炎症性疾患の病態解析と臨床

1. はじめに

好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorders; EGIDs) は、主に食物アレルギーが誘因となり発症する炎症性疾患であり、慢性的な腸管壁への好酸球浸潤は器質的・機能的障害を誘発する。EGIDsは、食道に限局して好酸球が浸潤する好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis; EoE) と、食道病変の有無に関わらず全消化管に好酸球浸潤が起これる好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID: 以前はEGEと表現) に分類される。さらに、non-EoE EGID は、好酸球浸潤の部位によって好酸球性胃炎 (eosinophilic gastritis: EoG)、好酸球性小腸炎 (eosinophilic enteritis: EoN)、好酸球性大腸炎 (eosinophilic colitis: EoC) などに、診断名が細分化される場合もある (1)。本稿では、上部消化管を主体としたEGIDs(食道、胃、十二指腸)について解説する。

2. 疫学

欧米におけるEoEは、発生率が10人程度/10万人、有病率が50人程度/10万人とされていた (2)。de Rooijらは、25年間における1年あたりの新規EoE発生率を検討し、人口10万人あたりの発生率が1995年の0.01から2019年の3.16へと上昇していることを報告している (3)。一方、本邦では健診での発見率が検討されることが多く、その頻度は0.06~0.47%と報告されている (多くは無症候性EoE) (4)。最近、Fujiwaraらは、2005年から2022年までの健康保険データベース (15,200,895人) を解析し、EoE発生率は10万人・年あたり2.82、有病率は100,000人あたり10.68であり、いずれも2017年に比べてそれぞれ約3倍と8倍に増加していることを明らかにした (5)。また、リスク要因の分析では、喫煙がEoEのリスクを下げ、飲酒やアレルギーおよび精神疾患がEoEのリスクを増加させることが示された (5)。

一方、EGEの有病率は、米国でEGEが0.028%に対してEoEが0.052%と報告されている (6)。本邦で最近おこなわれた厚生労働省研究班によるEGIDsの実態調査において、解析対象となったEoEとnon-EoE EGIDはほぼ同数であった (7)。本邦でも欧米同様にEoEの比率が上昇しているが、有病率は依然として欧米より低率であると想定される。胃炎あるいは十二指腸炎のみに焦点をあてた研究や論文は少ない。

3. 病態

EoEの病態は、食事抗原に対するアレルギー反応が関与していると想定されている。抗原を認識した樹状細胞がTh2型のCD4陽性細胞 (主にIL-5やIL-13を産生) を誘導し、特にIL-13が上皮細胞のfilaggrinやdefensinなどの発現低下を介して粘膜透過性を亢進させる。Th2応答下では、上皮から産生されるeotaxin-3やthymic stromal lymphopoietin (TSLP) が直接的あるいは間接的 (IL-15を介して) に食道粘膜への好酸球浸潤を誘導する。好酸球はmajor basic protein (MBP) の産生によって肥満細胞を活性化し、プロテアーゼなどによって組織障害を惹起する。粘膜局所でのtransforming growth factor (TGF)- β の産生による線維化は食道機能異常の原因となる。また、EoEの発症には胃酸が深く関わっており、逆流した胃酸が粘膜透過性亢進を誘発し、管腔内のアレルギー侵入を助長する可能性が示唆されている。

Non-EoE EGIDの病態に関する報告はEoEに比べると少ない。IL-4、IL-5、IL-13、eotaxin-3などの産生はnon-EoE EGIDとEoEで共通して認められることから、non-EoE EGIDにおいてもTh2型応答が病態に重要であることが示唆される。non-EoE EGIDに対して抗原除去食療法が一定の有効性があることを考えると、食物アレルギーとの関連は想定されるが、詳細な病態解明にはさらなる検討が必要である。

4. 臨床像と診断基準

EoEは中年男性に多いが、高齢になるにつれて男女差がなくなる傾向がある。また、アレルギー歴も重要

なリスク因子の一つとなる。厚生省研究班による本邦における実態調査では、頻度の多い臨床症状として嚥下困難(82%)、食欲不振(27%)、嘔吐(20%)、腹痛(24%)、下痢(6%)などが報告されている(7)。EoEの診断には、臨床症状に加えて内視鏡検査と生検による病理組織検査が必要である。EoEで認められる内視鏡所見としては、縦走溝(図1)、白斑、リング(図1)、浮腫、発赤などがあげられる(図2)(8)。病理組織では、通常食道粘膜には好酸球はほとんど認められないことから、上皮内における好酸球数15以上/高倍率視野が診断の基準となる(9)(表1-A)。この他EoEの診断には、プロトンポンプ阻害剤(PPI)への反応性やCT・超音波内視鏡による食道壁肥厚の同定などが参考となる(表1-A)。



図1. 好酸球性食道炎の内視鏡像(縦走溝、リング、左;白色光、右;NBI)

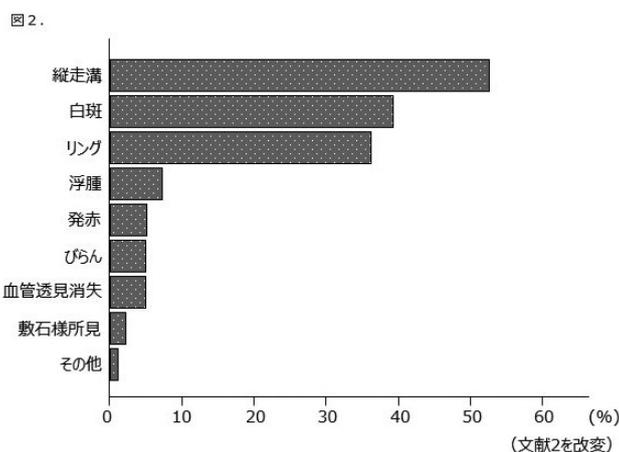


図2. 好酸球性食道炎に特徴的な内視鏡像(頻度)

Non-EoE EGIDについては、先述した研究班のデータでは、40~50歳代に多く、明らかな性差は認められない(7)。臨床症状は腹痛(74%)、食欲不振(54%)、下痢(44%)、嘔吐(34%)などの頻度が高い。内視鏡ではびらん、浮腫、発赤、潰瘍など多彩な所見を呈し(図3A、胃;図3B、十二指腸)、罹患部位は胃(44%)、小腸(41%)、大腸(22%)と報告されており、胃病変は高率に認められた(7)。しかし、内視鏡像はnon-EoE EGIDに特異的とは言い難く、診断にはEoE同様に生検による病理組織検査が必要となる。本邦ガイドラインに基づくnon-EoE EGID(EGE)の診断は、粘膜内に好酸球数20以上/高倍率視野が基準となっている(9)(表1-B)。しかし、生理的には胃~大腸における好酸球分布が異なることから(10)、non-EoE EGIDの診断に関わる好酸球数は議論のあるところであり、Collinsが提唱する基準では、高倍率視野あたりの好酸球が、胃で30以上、十二指腸で52以上、回腸で56以上、右側大腸で100以上、S状結腸~直腸で64以上となっている(11)。したがって、胃、十二指腸の上部消化管においても、non-EoE EGIDを疑う場合には複数の生検をおこなって好酸球浸潤を評価することが望ましい。本邦においても、non-EoE EGIDの診断における組織中好酸球数の検討は急務だが、現状では、感染症や炎症性腸疾患などを鑑別をした上で、アレルギー歴、CTや内視鏡所見、グルココルチコイドの反応性などを考慮して総合的に診断されるべきである。

表1. A；好酸球性食道炎の診断基準 B；好酸球性胃腸炎(Non-EoE EGID)の診断基準

表1-A. 好酸球性食道炎の診断基準
<p>必須項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食道機能障害に起因する症状(嚥下障害、つかえ感等)の存在。 2. 食道粘膜の生検で上皮内に好酸球数15以上/HPFが存在(数か所の生検が望ましい) <p>参考項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。 2. プロトンポンプ阻害剤(PPI)に対する反応が不良である。 3. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。 4. 末梢血中に好酸球増多を認める。 5. 男性。 <p>* 難病情報センターの診断指針や診断基準には以前の20以上/HPFの記載があるが、現在は国際的にも15以上/HPFとされており、2015年以降は15以上/HPFを基準として示している。</p>
表1-B. 好酸球性胃腸炎の診断基準
<p>必須項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。 2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している(20/HPF以上の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)。終末回腸、右側結腸では健常者でも20/HPF以上の好酸球浸潤をみることがあるため注意する。 3. あるいは腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在 <p>参考項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。 2. 末梢血中に好酸球増多を認める。 3. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。 4. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。 5. グルココルチコイドが有効である。 <p>* 1～3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。</p>

厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班「幼児・成人好酸球性消化管疾患診療ガイドライン

図3-A.



図3-B.

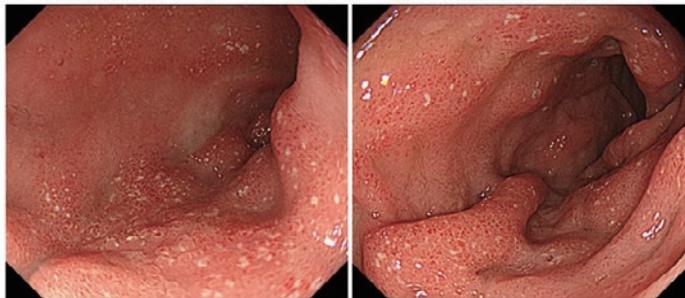


図3. A；好酸球性胃炎 B；十二指腸炎

5. 治療

EoEの治療目標は、症状消失によるQOL改善である。薬物治療の第一選択はPPIであり、PPIを投与すると半数以上の症例で症状や食道粘膜の好酸球浸潤が改善する。以前は、PPIに反応する症例をPPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE)として区別していたが、PPIの反応性と患者の臨床的背景(12)や粘膜の遺伝子発現パターンに差がないこと(13)から、現在ではPPI-REEという概念はない。ガイドラインでは、標準量のPPIで無効の場合は、ポノプラザンやPPIの倍量投与によって治療することも提案されている(9)。PPI不応例に対する薬物治療には局所ステロイド(フルチカゾンやブデソニドなどの吸入ステロイド)の口腔内噴霧と嚥下による治療が推奨されている。重症例では、全身性ステロイド投与も考慮されるが、ステロイド依

存性が危惧されることから慎重に投与されるべきである。食物除去療法は欧米で有効性が認められているが、本邦ではほとんどおこなわれていない。重症例については、生物学的製剤の使用(治験例)、あるいは狭窄に対するバルーン拡張術が考慮されるが、本邦では軽症が多く対象となる症例は少ない。先述したEoEに使用される薬物については、いずれも本邦では保険承認されていないことを認識しておく必要がある。

Non-EoE EGIDsについては、高いエビデンスレベルに基づいた治療法は少ない。ガイドラインで推奨度が比較的高いのは抗アレルギー薬(特にロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト、抗ヒスタミン薬)である(9)。胃炎にはフルチカゾンなどの吸入・嚥下も可能だが有効性に関するエビデンスは乏しい。全身性ステロイドは、一時的な有効性はあるも再燃が高率であり、EoE同様に依存性に注意が必要である。その他ガイドラインでは、食物除去療法、薬物治療の候補として免疫抑制薬、生物学的製剤、漢方薬なども記載されているが、いずれも十分なエビデンスはない。本邦では、難治性のNon-EoE EGIDs(胃炎、小腸炎、大腸炎)が比較的多く、早期の生物学的製剤の保険収載が待たれる。

まとめ

EoEは本邦において増加傾向にあるが、PPIで対応できる軽症例が多い。一方、本邦の集計では、Non-EoE EGIDsでは胃病変が認められる頻度は高かった。Non-EoE EGIDsについては、さらなる実態調査と難治例への治療法確立が必要である。

文献

1. Dellon ES, Gonsalves N, Abonia JP, *et al*. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20; 2474-2484, 2022.
2. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 43; 201-218, 2014.
3. de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, *et al* : Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil* 33; e14072; 2021.
4. Fujiwara Y. Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 55; 833-845, 2020.
5. Sawada A, Imai T, Ihara Y, *et al*. Epidemiology and Risk Factors of Eosinophilic Esophagitis in Japan: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024 May 14; S1542-3565(24)00447-6. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.035. Online ahead of print.
6. Spergel JM, Book WM, Mays E, *et al*. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52; 300-306, 2011.
7. Yamamoto M, Nagashima S, Yamada Y, *et al*. Comparison of nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders with eosinophilic esophagitis: A nationwide survey. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9; 3339-3349.e8, 2021.
8. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, *et al*. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol* 21; 8433-8440.
9. 厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班. 小児・成人好酸球性消化管疾患診療ガイドライン(2020年)
10. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, *et al*. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J Surg Pathol* 39; 521-527, 2015.
11. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 43; 257-268, 2014.
12. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, *et al*. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. *J Gastroenterol* 52; 203-210; 2017.
13. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, *et al*: Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 139; 2010-2013.e4, 2017.

教育講演6

「IBD診断における内視鏡の鑑別ポイントとバイオマーカー」

演者：江崎 幹宏（佐賀大・消化器内科）

KOBE





江崎 幹宏

佐賀大・消化器内科

【学 歴】

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

【職 歴】

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

【受賞歴】

- 2005年 九州大学第二内科同門会奨励賞 受賞
- 2007年 内視鏡医学研究振興財団助成金 受賞
- 2007年 公益財団法人西日本奨学会助成金 受賞
- 2013年 日本炎症性腸疾患研究会Travel Award 受賞
- 2016年 Best Reviewer Award 2015 (Digestive Endoscopy誌) 受賞
- 2016年 第41回村上記念「胃と腸」賞 受賞
- 2017年 Best Reviewer Award 2016 (Digestive Endoscopy 誌) 受賞
- 2018年 Best Reviewer Award 2017 (Digestive Endoscopy 誌) 受賞
- 2019年 内視鏡医学研究振興財団助成金 受賞
- 2020年 ファイザー公募型医学教育プロジェクト助成 受賞
- 2023年 DEN Distinguished Reviewers受賞
- 2023年 日本消化管学会多施設共同臨床研究助成 受賞
- 2023年 内視鏡医学研究振興財団助成金 受賞
- 2024年 日本消化器病学会臨床研究助成金 受賞

はじめに

わが国における炎症性腸疾患 (IBD: inflammatory bowel disease) の患者数は増加の一途を辿っており、潰瘍性大腸炎 (UC: ulcerative colitis) は24万人、Crohn病 (CD: Crohn's disease) は7万人を数えるとされる。炎症性腸疾患に対する根本的な治療は未だ見出されていないが、病態解明の進歩により内科治療薬の開発・臨床応用が進み、特に難治例の内科治療は明らかに改善された。一方、IBDの診断は「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班で定められている診断基準¹⁾をもとに行われる。UC、CDのいずれも画像所見と病理組織学的所見をもとに診断確定を行うが、IBDの内科治療は免疫統御療法が主体であることから、いずれも感染性腸炎をはじめとする他疾患を適切かつ確実に鑑別することが重要となる。ただし、他の炎症性腸疾患あるいはUCとCDの鑑別困難例 (IBDU: inflammatory bowel disease unclassified) に遭遇することも事実であり、このような鑑別困難例の診断に有用な疾患特異的バイオマーカーの確立も望まれている。

本講演では、IBD内視鏡診断における他疾患との鑑別ポイントを概説し、IBD関連バイオマーカーに関する最近のトピックスを紹介する。

1. IBD診断における内視鏡の鑑別ポイント

a) UCと他疾患との鑑別

表1にわが国のUC診断基準¹⁾を示す。近年ではUCが疑われる症例において注腸X線造影検査が用いられる機会は殆どなく、内視鏡所見と生検組織所見をもとに確定診断がなされる。UCでは原則として直腸から連続性びまん性の粘膜炎症をきたすことが内視鏡所見の大きな特徴の一つである。鑑別疾患に挙げられているような感染性腸炎では、びまん性連続性の腸管炎症をきたすものは少なく、内視鏡所見を詳細に評価すれば鑑別は決して困難ではないが、発症初期のUCでは区域性あるいは斑状の発赤顆粒状粘膜を呈する場合もある。従って、細菌培養検査をはじめとした起炎菌検索は実施する必要がある。

表1. 潰瘍性大腸炎診断基準

-
- A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- B. ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性 (接触出血) を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。iii) 原則として病変は直腸から連続して認める。
- ②注腸X線検査：i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜 表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失 (鉛管像) や腸管の狭小・短縮が認められる。
- C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常 (蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。
-

確定例：[1] AのほかBの①または②、およびCを満たすもの。[2] Bの①または②、およびCを複数回にわたって満たすもの。[3] 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの。

(注1)確定例は下記の疾患が除外できたものとする。細菌性赤痢、クロストリディオイデス・ディフィシル腸炎、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管型パーチェット病など

IBDと他疾患との鑑別では臨床経過や罹患部位も重要なポイントとなる。細菌性腸炎ではサルモネラ腸炎、キャンピロバクター腸炎、病原性大腸菌腸炎が鑑別すべき代表疾患と考えるが、多くは急性の経過を辿る。さらに、サルモネラ腸炎は直腸病変を形成する頻度が少なく、病原性大腸菌腸炎は右側結腸に好発するといった病変分布の差異が見られることから、鑑別は比較的容易である。一方、キャンピロバクター腸炎は全大腸、特に直腸やS状結腸に病変を形成することが多く、まれに症状が遷延することがあるため注意が必要であるが、本症の粘膜病変は粘膜内出血による発赤斑や浮腫が主体であり、40～50%の症例で回盲弁上に潰瘍を形成することを特徴とする点から鑑別可能である。鑑別疾患として最も注意すべき感染性腸炎は、慢性の経過を辿り、直腸～S状結腸を好発部位とするアメーバ性大腸炎である。本症では膿性粘液付着や自然出血を伴うびらんや小潰瘍の多発が内視鏡で観察されることが多いが、粘膜病変の周囲に介在する粘膜が正常である点がUCとの鑑別ポイントとなる。

非感染性腸炎では、虚血性大腸炎や直腸炎型の場合には平坦型の直腸粘膜脱症候群などが鑑別に挙がるが、前者は急性発症かつ直腸に病変を形成することはきわめて稀であること、後者では直腸前壁を主座とし、びらん・潰瘍や隆起形成を随伴する点から鑑別可能である。近年、家族性地中海熱の原因遺伝子であるMEFV遺伝子変異を有する症例で種々の腸炎を形成することが注目されている。MEFV遺伝子関連腸炎では大腸だけでなく上部消化管や小腸にも病変を来たすが、大腸病変に関しては①UC様の全周性粘膜所見を呈する場合、②偽ポリポーシス所見を呈する場合、③縦走潰瘍や狭窄病変を伴う場合に大別されると報告されている²⁾。ただし、UC様の全周性粘膜所見を呈するものでも直腸には病変が認められないものが多いとされ、鑑別点と思われる。

一方、UC確診例の経過中に感染症を合併した場合、原疾患の増悪と適切に鑑別することが治療上重要である。寛解期に発熱を伴う予期せぬ腹部症状増悪を認めた場合は感染性腸炎の合併を念頭に置き、細菌培養検査をはじめとした起炎菌検索を実施することが肝要である。大腸内視鏡検査による粘膜病変の評価を実施する場合には、罹患範囲との相違やUC粘膜病変として矛盾する点がないかに注意しながら観察する。また、免疫統御療法による加療を受けているUC症例における腹部症状の急性増悪の際には、細菌培養検査に加えてCytomegalovirus再活性化、*Clostridioides difficile*感染合併を考慮し、血中Cytomegaloviruspp65抗原(C7-HRP)および便中CDトキシン検査を実施する。

b) CDと他疾患との鑑別

表2にわが国のCD診断基準¹⁾を示すが、特徴的な肛門病変を除き本診断基準も内視鏡所見と病理組織所見から構成される。したがって、CDと他疾患で見られる粘膜病変の所見の差異を確実に認識しておくことが鍵となる。

CDで見られる縦走潰瘍の特徴として、小腸では腸間膜付着側、大腸では結腸紐に沿って縦走潰瘍を形成することが多い。虚血性大腸炎でも縦走潰瘍を形成するが、潰瘍周囲の発赤・浮腫が目立つ場合が多く、口側あるいは肛門側断端では粘膜所見の重症度は軽くなる。Collagenous colitisでも縦走潰瘍を形成するが、粘膜裂創のような幅の狭い、潰瘍周囲の炎症性変化に乏しい縦走潰瘍を特徴とする。小腸では、縦走潰瘍以外に輪状あるいは斜走潰瘍などを形成する疾患もあり、これらの疾患との鑑別点も認識しておくべきである。腸結核は回盲部を中心に発生する輪状潰瘍を画像所見の特徴の一つとするが、これはリンパ親和性の高い結核菌が、腸管短軸方向に走るリンパ道に沿って侵入することを反映した所見とされる。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs)起因性腸症では、頻度は高くはないものの幅の狭い輪状潰瘍を形成しうる。また、プロスタグランジンの細胞内輸送に関与する蛋白をコードするSLCO2A1遺伝子変異に起因する非特異性多発性小腸潰瘍症³⁾は、終末回腸を除く回腸に斜走、縦走ないしは輪状潰瘍を形成するが、CDと異なりUI-IないしはUI-IIにとどまる浅く、かつ辺縁の炎症性変化が乏しい潰瘍が特徴である。虚血性小腸炎も重要な鑑別疾患であるが、虚血性小腸炎の多くは単発の区域性・全周性潰瘍を形成し、多くは狭窄型の経過を辿る。

表2. クロウン病診断基準

-
- (1) 主要所見
- A. 縦走潰瘍
 - B. 敷石像
 - C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫
- (2) 副所見
- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍 またはアフタ
 - b. 特徴的な肛門病変
 - c. 特徴的な胃・十二指腸病変
-

確診例：

- [1] 主要所見のAまたはBを有するもの。
- [2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。
- [3] 副所見のa、b、cすべてを有するもの。

疑診例：

- [1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。
- [2] 主要所見のAまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸管型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見のCのみを有するもの。
- [4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

CDで見られる敷石像は「縦走潰瘍とその周辺小潰瘍の大小不同の密集した粘膜隆起」と定義され、かなり特異的な所見である。虚血性腸炎や大腸結核でも敷石像を認めるとされるが、潰瘍治癒過程の潰瘍内凹凸あるいは再生結節を伴った像であることが多く、CDのそれとは趣が異なる。なお、筆者は多発びらんを伴った偽ポリポーシス像を呈したMEFV遺伝子関連腸炎を経験している⁴⁾。本疾患では縦走潰瘍を形成する場合もあるため、UCのみならずCDの鑑別疾患としても念頭に置く必要がある。

各疾患の典型像とされる粘膜病変を形成する症例ではCDとの鑑別は比較的容易であるが、特徴的な所見を呈さずびらんや小潰瘍の多発のみの場合には他疾患との鑑別が困難である。我々は小腸カプセル内視鏡所見を検討し、びらんや小潰瘍といった微細病変がCDでは縦走ないしは輪状配列する 경우가有意に多いことを報告した⁵⁾。これらの所見は粗大な粘膜病変の頻度を見ることが多い回腸より空腸で高率であり、微細な粘膜病変の配列の規則性に着目することはCDと他疾患の鑑別に有用と考えられる。

2. IBD鑑別診断におけるバイオマーカーの可能性

IBDの多くは内視鏡所見からUC、CDの鑑別が可能であるが、内視鏡所見や生検所見を含めた臨床像から両疾患の鑑別が困難な場合あり、IBD-Uと定義される。その頻度は小児では12.7%、成人で6.0%⁶⁾と決して高率ではないものの、両者の鑑別あるいは簡便な診断法として疾患特異的なバイオマーカーを見出すことはIBD診療における重要な課題である。

従来より、UCに対するp-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) やCDに対するASCA (anti *Saccharomyces cerevisiae* antibody) の有用性が報告されてきたが、日本人ではこれらの抗体の感度が低く、診断マーカーとしての意義については懐疑的であった。Kuwadaら⁷⁾は大腸上皮細胞の接着分子であるインテグリンに着目し、23種類のリコンビナント蛋白を用いてUC群と健常者群の血中インテグリン抗体を測定した。その結果、患者群における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の陽性率が有意に高く、UC診断の感度、特異度はそれぞれ92.0%、94.8%であった。スウェーデンで行われた検討でも抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体のUC診断マーカーとしての有用性が確認され、本抗体は人種に関わらず有用な診断マーカーとなる可能性が推測されている。また、Kakutaら⁸⁾は高安静脈炎との関連が報告されていた活性化プロテインCに対する抗EPCR (endothelial protein C receptor) 抗体をIBD患者において測定したところ、UC群で77.2%、CD群で24.5%、健常者群で0%であったことを報告した。抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体とならび、UC特異的バイオマー

カーとしての可能性が期待されている。

おわりに

IBD内視鏡診断の鑑別ポイントと近年注目されているIBD診断バイオマーカーについて概説した。IBD内科治療の進歩により疾患の長期予後改善が見込まれているが、適切な治療選択のためにはUC、CDそして感染性腸炎をはじめとする他疾患を正確に鑑別することが大前提であることを認識しておく必要がある。

参考文献

1. 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療方針 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)令和5年度文旦研究報告書
2. 仲瀬裕志, 平山大輔, 我妻康平, 他. MEFV遺伝子異常に関連する消化管病変. 胃と腸 54: 1715-1722, 2019
3. Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al. A hereditary enteropathy caused by mutations in the SLCO2A1 gene, encoding a prostaglandin transporter. PLoS Genet 11: e1005581, 2015
4. Esaki M, Kawano S, Matsumoto T. Rare cause of duodenojejunal pseudopolyposis: Report of a case of adult-onset familial Mediterranean fever. Dig Endosc 29: 394-395, 2017
5. Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, et al. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. J Gastroenterol 54: 249-260, 2019
6. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD-unclassified in children: a multicentre study from the pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis 11: 1078-1084, 2017
7. Kuwada T, Shiokawa M, Kodama Y, et al. Identification of an anti-integrin $\alpha v \beta 6$ autoantibody in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 160: 2383-2394, 2021
8. Kakuta Y, Shirai T, McGovern DPB, et al. Novel diagnostic autoantibodies against Endothelial Protein C Receptor in patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 21: 844-846, 2023

教育講演7

「MASLD/MASHの診断と治療－「奈良宣言」を踏まえた肝疾患診療－」

演者：芥田 憲夫（虎の門病院・肝臓内科）

KOBE

An aerial photograph of Kobe, Japan, taken from a high vantage point on a suspension bridge. The bridge's cables and deck are visible in the foreground, leading down to the city below. The city is densely packed with buildings and greenery, situated along the coast of the Seto Inland Sea. The sky is a clear, vibrant blue with a few wispy clouds near the horizon.



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～現在
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
2023年10月～現在
虎の門病院 肝疾患相談センター長
2024年 4月～現在
虎の門病院 内科総代

【資格・役職】

- 日本内科学会 総合内科専門医・指導医
日本消化器病学会 専門医・指導医・学会評議員
日本肝臓学会 専門医・指導医・理事
日本消化器内視鏡学会 専門医
日本消化器病学会・日本肝臓学会合同 NASH/NAFLD診療ガイドライン委員会 委員

【特許】

- ・C型肝炎に対するインターフェロン/リバビリン併用療法の有効性の判定方法
- ・C型肝炎ウイルスの感染者における肝臓癌のリスクの検出方法

【受賞歴】

- ・第36回日本肝臓学会東部会 最優秀賞
- ・Liver Forum in Kyoto 第9回学術集会 研究奨励賞
- ・第20回肝臓フォーラム(東部) 奨励賞
- ・国際科学振興財団フォーラム第15回浜名湖シンポジウム 研究助成
- ・第10回MSD Award 優秀賞
- ・平成25年度ウイルス性肝炎研究財団研究助成事業 研究奨励
- ・Liver Forum in Kyoto 第17回学術集会 研究奨励賞
- ・JDDW 2016 KOBE 第24回消化器関連学会週間 優秀演題賞
- ・AASLD 2018 San Francisco. Presidential poster of distinction
- ・2022年度 日本肝臓学会機関紙Hepatology Research Citation Award
- ・2023～2024年度 日本消化器病学会臨床研究助成

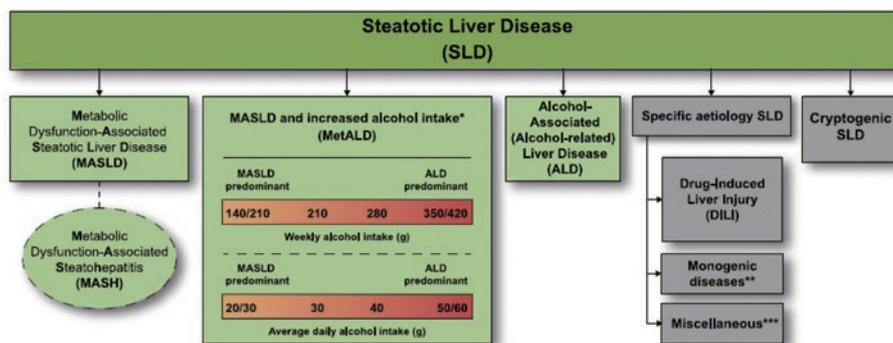
MASLD/MASHの診断と治療－「奈良宣言」を踏まえた肝疾患診療－

芥田 憲夫

虎の門病院・肝臓内科

【NAFLD/NASHからMASLD/MASHへの名称変更】

2023年に、米国、欧州、ラテンアメリカ肝臓学会が中心となり脂肪性肝疾患 (Steatotic liver disease; SLD) の新たな名称・分類が提唱された (図1)。NAFLDとほぼ同等なMetabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD: 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患) (アルコール平均摂取量、女性<20g/日、男性<30g/日) の診断基準として、5つの心代謝系危険因子のうち少なくとも1つ異常値を満たすとされた (表1)。新しいカテゴリーとして、中間飲酒群のMetALD: 代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (女性20~50g/日、男性30~60g/日)、従来通りのAlcohol-associated liver disease (ALD: アルコール関連肝疾患) (女性>50g/日、男性>60g/日) に分類された。更に、病態病理学的な概念として重要なNASHはMetabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH: 代謝機能障害関連脂肪肝炎) という名称に変更された¹⁻³⁾。その後の検証で、MASLDとNAFLDは概ね同じ概念であることが確認され⁴⁾、これまでNAFLD/NASHに基いて創出された疫学、診断、治療に関するエビデンスは従来通り採用できるとされた。



MASLD: 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
MASH: 代謝機能障害関連脂肪肝炎
MetALD: 代謝機能障害アルコール関連肝疾患
ALD: アルコール関連肝疾患

J Hepatol 2023;79:1542-1556.
Hepatology 2023;78:1966-1986.
Ann Hepatol 2023;29:101133.

図1. 米国、欧州、ラテンアメリカ肝臓学会から提唱された脂肪性肝疾患の新たな名称と分類

表1. MASLD診断における心代謝系危険因子 (成人) 5項目

心代謝系危険因子 (成人)

少なくとも以下の5つの項目のうち1項目を満たす

• BMI ≥ 23 kg/m² (アジア人以外は25) またはウエスト周囲径 男性 >94cm、女性 >80 cm*

• 空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) または食後2時間値 ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

またはHbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L) または2型糖尿病または2型糖尿病治療

• 血圧 $\geq 130/85$ mmHg または降圧薬治療

• 血清中性脂肪値 ≥ 150 mg/dL (1.70 mmol/L) または脂質異常治療

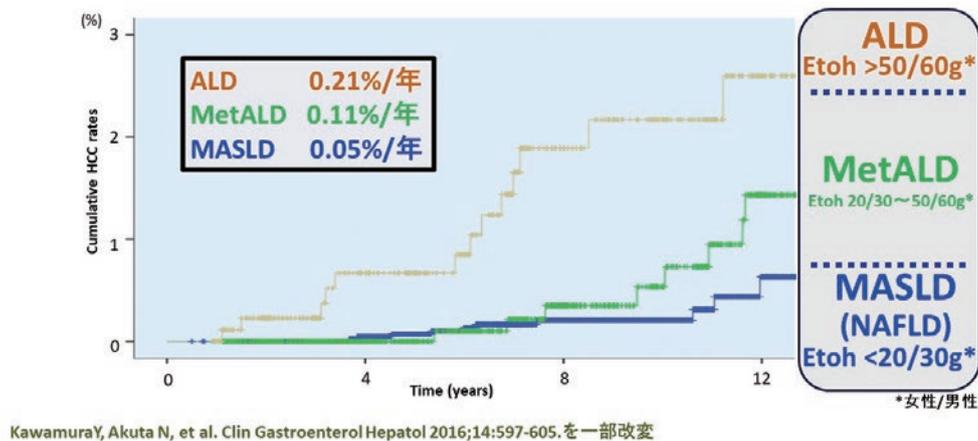
• 血清HDL-コレステロール値 男性 ≤ 40 mg/dL (1.0 mmol/L)、女性 ≤ 50 mg/dL (.3 mmol/L) または脂質異常治療

*本邦のメタボリック症候群基準では、ウエスト周囲径は男性85cm、女性90cmであり本基準と異なる。今回の基準はあくまで脂肪肝患者の心代謝危険因子としての基準であり、今後日本人を対象とするさらなる検討が必要である。

J Hepatol 2023;79:1542-1556.
Hepatology 2023;78:1966-1986.
Ann Hepatol 2023;29:101133.

【アルコール摂取量の肝発癌へのインパクト】

虎の門病院肝臓内科では腹部超音波検査でSLDと診断された9,841例からのエタノール摂取量別累積肝発癌率を検討している。MASLDからの肝発癌率は0.05%/年、MetALDは0.11%/年、ALDは0.21%/年とアルコール摂取量が増える程、肝発癌率も上昇している(図2)。多変量解析ではエタノール摂取量40g/日以上が肝発癌の独立要因であることも確認している⁵⁾。MASLDからの肝発癌率は決して高くは無いが、対象が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。



Kawamura Y, Akuta N, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:597-605.を一部改変

図2. 虎の門病院における腹部超音波検査で脂肪性肝疾患(SLD)と診断された9,841例からのエタノール摂取量別累積肝発癌率

【MASLDにおけるイベント数の実態】

MASLDは肝臓だけの病気と考えるべきではない。最も多いイベントは、心血管系であり、次に肝臓以外の悪性疾患、3番目に肝癌を含む肝疾患イベントが多いとされる⁶⁾。虎の門病院肝臓内科の肝生検で確定診断されたMASLDからも心血管系1.0%/年、肝外悪性疾患0.8%/年、肝疾患0.4%/年の頻度で発症している⁷⁾。特に、人間ドックの腹部超音波検査で診断されたMASLDの肝発癌率は0.05%/年と高くは無い(図2)。MASLDは心血管系、肝外悪性疾患にも十分注意した診療が必要な疾患である。肝外悪性疾患では、男性で大腸癌、女性で乳癌のリスクが増加することが示されており、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^{8,9)}。

MASLDは背景にメタボリック症候群が存在するため、肝線維化の状態に寄らず、常に心血管や肝外悪性疾患にも注意を払う必要がある。特に、肝線維化が進行していない症例では心血管や肝外悪性疾患のイベントの方が目立ち、肝線維化進行例では肝疾患イベントの方が目立つ⁹⁾。即ち、イベントの頻度は相対的に考えるべきである。

【プライマリーケアにおける肝線維化進行例の拾い上げ】

MASLDは対象が多い疾患のため医療経済面からも、全症例に詳細な検査を行うことは困難である。消化器専門家の立場からは、肝癌高リスク群である肝線維化進行が疑われる症例の拾い上げをすることが重要である。プライマリーケアにおいては、肝線維化進展の簡便な指標としてFibrosis-4 (FIB-4) indexや血小板数による消化器専門医への紹介が勧められている⁸⁻¹⁰⁾。本邦のガイドラインではFIB-4 index < 1.3は非専門医、≥ 1.3で消化器専門医へのコンサルテーションが勧められている。専門医では、エラストグラフィーのVibration-controlled Transient Elastography (VCTE)やMR elastography (MRE)といった画像診断や、肝生検といった更なる詳細な検査で肝線維化進行例の絞り込みを行う⁸⁾。海外では、FIB-4 indexの1.3~2.66は専門医と非専門医どちらのフォローでも良いとされ、VCTEや採血のEnhanced Liver Fibrosis (ELF) testでのフォローが勧められている⁹⁾。FIB-4 indexは年齢の影響を受けるため解釈に注意を要する。特に、高齢

者では線維化進展度に寄らず高値を示す傾向があるため^{9,10)}、専門医コンサルテーションのカットオフ値の再検討が必要である。更に、特定健診の測定項目に血小板数が含まれないため、プライマリーケアでFIB-4 indexを十分に活用出来ないという問題点も指摘されている。

【ALT 30U/Lを基準にした奈良宣言】

2023年日本肝臓学会は、ALT>30 U/Lは慢性肝臓病が潜んでいる可能性があることから、かかりつけ医に受診することを提言する奈良宣言を発出した(図3) (https://site2.convention.co.jp/jsh59/nara_sengen/ippan.html) (2024年9月1日確認)。特に、肥満や糖尿病を合併した脂肪肝症例における肝線維化進行例の見落としを減らすことを目的としている。これまで検診ではALT>50 U/Lが要精査とされてきたため、ALT 30~50 U/Lの脂肪肝や肝線維化進展例が見落とされることがあった。しかし、ALT>30 U/Lでかかりつけ医に受診とすると、要精査になる症例だけでなく、線維化進展例も多く検出できる。米国肝臓学会もALT>30U/Lを異常値と捉えるべきとしている⁹⁾。

虎の門病院で脂肪肝と診断された9,959例によれば、ALT>30 U/Lは約50%に過ぎないが、FIB-4 index≥3で肝硬変まで進展している可能性が高い症例の約80%を拾い上げることができた(図3)。従って、奈良宣言は肝線維化が軽度な脂肪肝まで拾い切れない可能性はあるが、肝発癌リスクの高い肝線維化進行例を囲い込む目的で有用と考えられる。ALT値はFIB-4 indexよりも前の段階で脂肪肝を拾い上げる簡便な手法として注目されている。

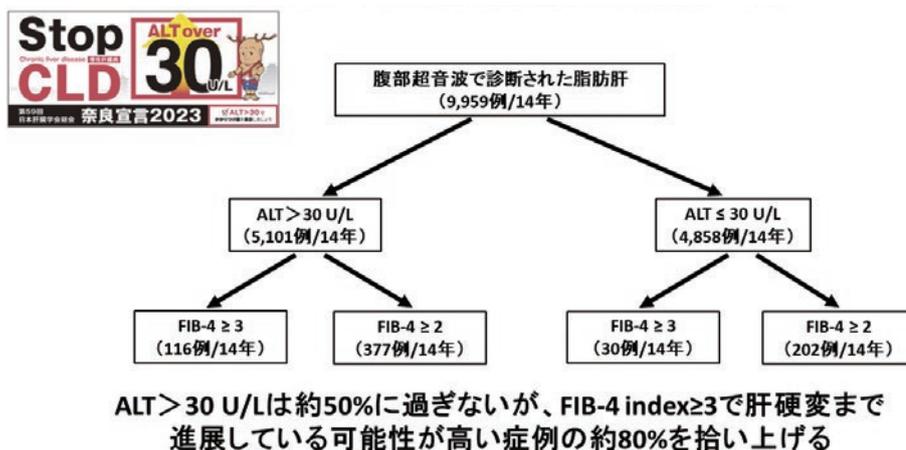


図3. 虎の門病院における腹部超音波で脂肪肝と診断された9,959例からのALTとFIB-4 indexの分布(過去14年間のデータ)

【消化器専門家における肝線維化進行例の絞り込み】

SLDの診断は画像診断又は肝生検によって脂肪化を診断することとされる^{1,3)}。非侵襲的検査の時代の潮流から、専門医においても画像診断に基づく診療が主体になることが予測される。病理学的な肝細胞脂肪化の所見は、画像診断の腹部超音波(BモードやControlled attenuation parameter [CAP])、MRI Proton density fat fraction (PDFF)で診断と定量が可能である。病理学的な肝線維化進行度も、画像診断のエラストグラフィ(VCTEとMRE)や採血のELF testで定量が可能である^{9,10)}。一方、最近では肝癌高リスク群としてat-risk MASH (NAFLD activity score≥4点かつ肝線維化≥2点のMASH)という概念が提唱されているが、この診断は画像と採血の組み合わせだけでは十分とは言えない。そもそもMASHの診断には風船様変性と小葉内炎症の病理学的診断が必要である¹⁰⁾。米国肝臓学会では、at-risk MASHの診断における肝生検の必要性も示している⁹⁾。

【治療の進捗状況】

MASLDの治療は個別化医療かつ多職種連携の時代である。現在ガイドラインで推奨されているのは食事運動療法のみである。その他、提案されている治療として合併症(2型糖尿病、肥満症、脂質異常症)に対する治療が挙げられる。高度の肥満症では、減量手術も選択肢となる⁸⁻¹⁰。

食事運動療法

国や人種によってBody mass index、腹囲、食習慣、遺伝子多型など異なる点が多数存在する。食事運動療法に対する考え方も変化してきており、個別化、持続可能性、体重減少に寄らない治療効果を重視する傾向にある⁹。従来の報告では体重減少7%以上を目標とされてきたが⁶、非肥満症例では3~5%の体重減少の妥当性も報告されている¹⁰。食事療法において、従来の報告では食事量として500~1,000 kcal/日の減量を目標とされていたが⁶、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提案されている⁹。運動療法に関しても、個々に応じた、効果的かつ具体的な有酸素運動やレジスタンス運動の方法に関してはまだエビデンスの創出段階といえる。将来的に本邦の実態に即した食事運動療法の具体的なレジメンを作成していく必要が有る。これからは、医師だけでなく、管理栄養士、理学療法士、臨床心理士を含む多職種連携で生活習慣改善に取り組んでいく時代である⁹。

甲状腺ホルモン受容体β作動薬

2024年3月、経口の甲状腺ホルモン受容体β作動薬(レスメチロム)が初のMASLD治療薬としてアメリカ食品医薬品局で承認された。肝線維化が進行したMASHを対象にレスメチロム52週間の第3相ランダム化比較試験が行われた。レスメチロムの80 mg/日投与群と100 mg/日投与群はいずれも、プラセボ群と比較して、高率にプライマリーエンドポイント(肝炎活動性かつ肝線維化の改善)を達成した。有害事象の下痢、嘔気はプラセボ群と比較して高率であったが、重篤な有害事象は同等なことから今回の承認に至っている^{10,11}。本薬剤は、本邦では臨床試験が行われておらず、現時点では使用することができない。

GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬の中でもセマグルチドはMASLD治療薬として期待されている。非糖尿病症例も含むMASHを対象にセマグルチド72週間の第2相プラセボ対照試験が行われた。セマグルチドの0.4 mg/日投与群は、プラセボ群と比較して、高率にプライマリーエンドポイント(肝炎活動性の改善)を達成した。非重篤な有害事象として嘔気、便秘はプラセボ群と比較して高率であった¹²。現在第3相試験が進行中である。

合併症に対する薬剤

合併症に対する治療は通常の日常診療でも行うことができる。特に、糖尿病治療薬(チアゾリジン誘導体、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬)、抗肥満薬(GLP-1受容体作動薬)、脂質代謝改善薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬、選択的PPARαモジュレーター)が血液生化学所見、画像所見、肝臓の組織所見の改善に繋がる報告が複数発表されている。ビタミンEは肝臓の組織所見の改善に繋がるエビデンスが確認されているが、適応症は充分考慮されなければならない。いずれの薬剤もMASLDに対する治療薬ではないことを把握した上で処方する必要がある⁸⁻¹⁰。

将来的な治療方針として、MASLD最大のイベントである心血管イベントの抑制まで視野に入れた治療が期待される。心血管イベント抑制作用における高いエビデンスを有する糖尿病治療薬(GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬)^{13,14}の併用を視野に入れた薬剤開発が期待される。

【最後に】

MASLD/MASHは、常に全身疾患としての広い視野に立った診断と治療を行う必要がある。消化器専門

家としては、肝癌ハイリスク症例を拾い上げることが重要である。一方、メタボリック症候群を背景にした心血管系イベントや肝外悪性疾患にも常に気を配る必要がある。これからは、各々の症例に適した個別化医療を多職種連携で行う時代である。

文献

- 1) Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78: 1966-1986.
- 2) Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79: 1542-1556.
- 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) Kawamura Y, et al. Effects of alcohol consumption on hepatocarcinogenesis in Japanese patients with fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 597-605.
- 6) Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
- 7) Akuta N, et al. *PNPLA3* genotype and fibrosis-4 index predict cardiovascular diseases of Japanese patients with histopathologically-confirmed NAFLD. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 434.
- 8) 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.
- 9) Rinella ME, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835.
- 10) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81: 492-542.
- 11) Harrison SA, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390: 497-509.
- 12) Newsome PN, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113-1124.
- 13) Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
- 14) Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

教育講演8

「胆膵領域におけるEUSによるインターベンションの最先端」

演者：脇岡 範（国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科）

KOBE





脇岡 範

国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科

【学 歴】

平成10年3月 自治医科大学卒業

平成24年5月 学位取得

【職 歴】

平成10年 6月～12年6月 熊本赤十字病院 初期研修医

平成12年 7月～14年5月 五木村へき地診療所 所長

平成14年 6月～16年5月 球磨郡公立多良木病院 消化器科 医員

平成16年 6月～17年5月 癌研有明病院 内科 レジデント

平成17年 6月～ 上天草総合病院内科 医長

(以上、熊本県職員として勤務)

平成19年 4月～ 熊本赤十字病院 消化器科 医員

平成21年 4月～ 愛知県がんセンター中央病院 消化器内科 医長

平成29年10月～ 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長

平成30年 4月～ 国立がん研究センター中央病院 希少がんセンター(併任)

【資 格】

日本消化器病学会専門医、指導医

日本消化器内視鏡学会専門医、指導医

日本超音波学会専門医、指導医

日本膵臓学会指導医

日本胆道学会指導医

日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医、指導医

日本内科学会総合内科専門医

胆膵領域におけるEUSによるインターベンションの最先端

脇岡 範

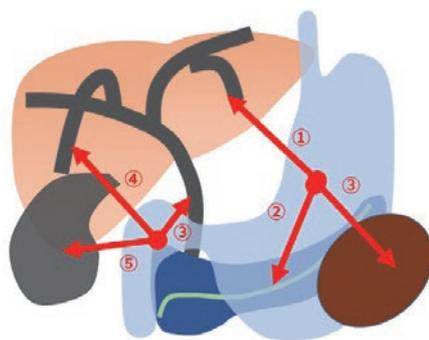
国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科

近年、超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasound : EUS) は胆膵疾患診療に対する正確な診断と治療を行うための強力なツールとして広く利用されるようになり、胆膵疾患の診断・治療の重要な役割を果たしている。

特に、EUSを用いた治療 (Interventional EUS) は、その高解像度の画像取得能力と高精度なインターベンションの可能性と最近の技術革新により、近年、胆膵領域の治療において飛躍的な進展を遂げている。ここでは、胆膵領域におけるInterventional EUSの最先端について、解説する。

1. EUSの基礎と技術的進歩

EUSは、内視鏡に超音波プローブを組み合わせた検査法であり、胆膵領域を含む消化管の深部構造を高解像度で観察することができる。従来の超音波検査やCTとは異なり、EUSは内視鏡が体内に挿入されることで、より近距離からの画像取得が可能となった。このため、特に胆膵領域の微細な構造や病変を明瞭に把握することができる。EUSは主に精査(スクリーニング)、組織採取(EUS-guided fine needle aspiration : EUS-FNA)、そしてEUS下ドレナージ(図1)などの治療に大別される。EUS下ドレナージにより低侵襲で効果的な治療が可能となった。



1. EUS-HGS (hepaticogastrostomy)
2. EUS-PD (pancreatic duct drainage)
3. EUS-CD (cyst drainage)
4. EUS-CDS (choledochoduodenostomy)
5. EUS-HDS (hepaticoduodenostomy)
6. EUS-GBD (gallbladder drainage)

図1 EUS下ドレナージ

2. 胆膵領域におけるInterventional EUS

2. 1 EUS-Guided Biliary Drainage (EUS下胆道ドレナージ)

EUS-BDはアプローチルートから、十二指腸から穿刺するEUS-guided choledochoduodenostomy (EUS-CDS) と、胃から穿刺するEUS-guided hepaticogastrostomy (EUS-HGS) とに大別される (図2)。これら、EUS-BDはERCP困難時の閉塞性黄疸に対するドレナージにおけるレスキューテクニックとして普及し始めたが、近年では、primary drainageとして、複数のERCPとEUS-BDのランダム化比較試験が報告された。またこれらのメタ解析では、技術的成功・臨床的成功に関しては同等の成績と報告されている¹。実際、最近の欧州消化器内視鏡学会のガイドラインでは、初回のドレナージはERCPを推奨するが、ハイボリュームセンターにおいては、EUS-BDも選択しようという文言に変わってきている。しかし、処置中の胆汁漏や術後のステント逸脱による胆汁性腹膜炎という重篤な偶発症の問題がある。これらの偶発症は、処置具の改良により減らすことが可能であると思われ、今後EUS-BD専用デバイスの開発が望まれる。また、EUS-BDは、ERCPとは異なるテクニックを必要とすることや、偶発症も特有なものがあり、EUS-BDを行う際にはこれらを知る必要がある。また、比較的新しい手技であるため、デバイスが進歩しエビデンスも変わっていく。そのため知識の積み重ねは重要である。

より開存期間を延長させる工夫として、胆管狭窄部に順行性にステントを留置するAntegrade stenting

(AS)を併施する方法(HGAS)がある。国内5施設の後方視的検討の結果、AS併用群においてステント閉塞までの期間の有意な延長がみられた(中央値716日vs. 194日、ハザード比0.005)²。偶発症発生割合には、差がみられなかった。以上より、予後が期待できる症例においては、ステント開存期間延長を期待してASを追加する意義があるだろう。

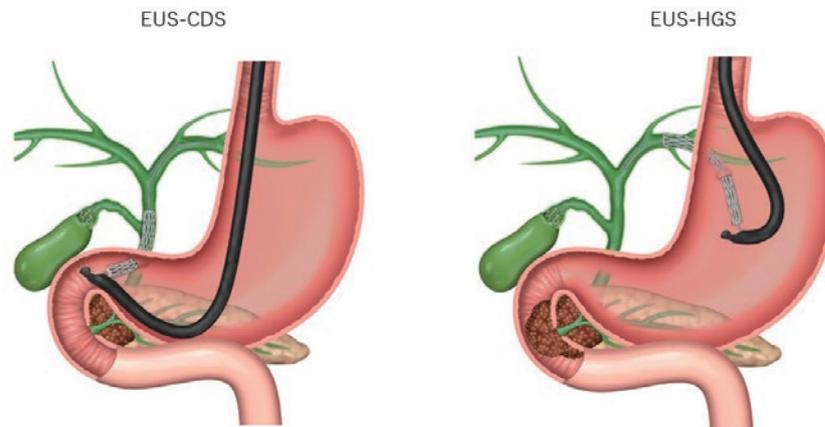


図2 CDSとHGS

肝門部胆道閉塞に対するEUS-BD

元来、EUS-BDの多くは中下部胆管狭窄が対象であり、以前は肝門部胆道閉塞は適応外と判断されてきたが、手技・デバイスの進歩に伴い、EUS-BDによる肝門部胆道閉塞に対するドレナージの報告も増えてきている。

肝門部狭窄症例に対するEUS-BDによる両葉ドレナージの方法としては、①経胃から肝左葉にアプローチするEUS下胆管胃吻合術(EUS-guided hepaticogastrostomy: EUS-HGS)を作成し、このルートを門戸として、一期的もしくは二期的に左から右肝管にステントを橋渡しするHGS-bridging法(図3a)³、②左葉ドレナージはEUS-HGS、右葉は経乳頭的ドレナージ(図3b)、③右葉ドレナージは経十二指腸から肝右葉にアプローチするEUS-HDS、左葉は経乳頭的ドレナージ(combination法)(図3c)、④左葉ドレナージはEUS-HGS、右葉はEUS-HDSという両葉ともEUSBDでのEUS-hepaticoduodenostomy and hepaticogastrostomy: EUS-HDGS(図3d)⁴の4種類がある(図3)。EUS-HDSは、HGSと比べて実施頻度は低いが、右肝管に対するレスキュードレナージとして用いられることが多い。一般的にEUS-HDSは後区へのドレナージが多いが前区域に対しても可能である。HGS-bridgingやHDGSは、いまだcase series程度の報告であり、基本的には経乳頭的ドレナージが困難時に対するレスキュードレナージの位置付けである。

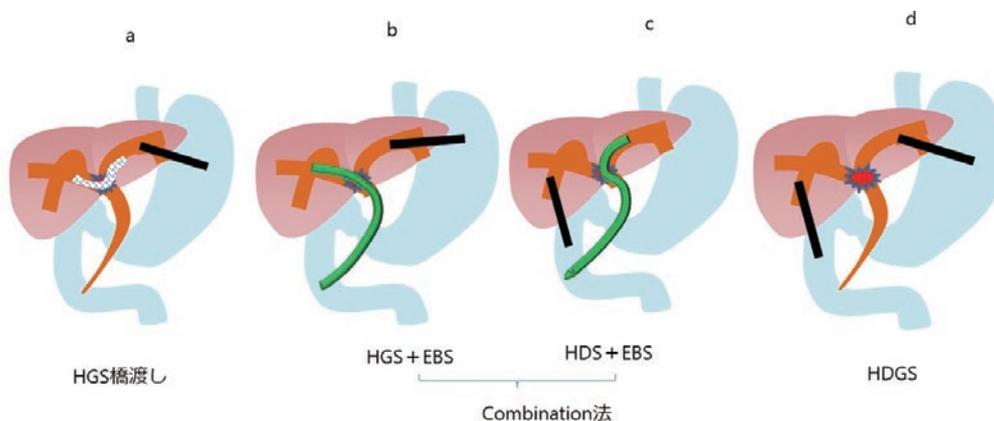


図3 肝門部胆道閉塞に対するEUS-BD

EUS-Guided 結石除去

従来、内視鏡的に治療困難とされてきたRoux-en-Y法などの消化管再建症例における胆管結石治療は、バルーン内視鏡 (balloon enteroscope : BE) の登場により、ERCP関連手技での対処が可能となってきた。しかしながら、再建術式や腸管癒着により、十二指腸乳頭や胆管・空腸吻合部までの到達困難例や、到達後の胆管カニューレション・結石除去困難例も存在する。この場合、EUS-HGSにより形成した経胃アクセスルートを用いたEUSガイド下順行性治療 (antegrade treatment : AG) による結石除去術が、ERCPが施行困難な症例の有用な代替療法として報告されてきている。小結石の場合は、一期的に治療を行うことも可能であるが、瘦孔が形成されていないため胆汁漏出に伴う胆汁性腹膜炎などの偶発症も起こりうる。そのため安全性を考慮し、初回は瘦孔形成のみに留め、二期的な結石治療が望ましい。巨大結石、難治症例に対してはHGSルートから経口胆道鏡を挿入することで電気水圧衝撃波を用いた結石破碎術も可能である。本邦多施設での胆管結石除去成功率は72% (21/29)、偶発症17% (5/29) と報告があるが、近年ではデバイスや手技の進歩に伴いその成績も改善してきている。

① EUS-Guided pancreatic Drainage (EUS下膵管ドレナージ)

慢性膵炎に伴う膵管狭窄や、膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : PD) 後の膵管消化管吻合部狭窄はしばしば再発性膵炎を起こし内視鏡的ドレナージの適応となる。従来、経乳頭あるいは膵管消化管吻合部から狭窄への内視鏡的アプローチのみが選択肢であったが、困難症例に対してはEUS下膵管ドレナージ (EUS-guided pancreatic duct drainage : EUS-PDD) が可能である。EUS-PDDは大きくEUS-guided pancreaticogastrostomy (EUS-PGS) (狭義のEUSPDD) とEUS-rendezvous (RV) に分けられる。EUS-PDDはEUS下ドレナージ手技の中でもっとも難しい手技の一つである。EUS-HGSと異なり、失敗するとPTBDのような経皮処置でのレスキューができないため致命的になることがある。

最近のメタ解析では手技成功率は81.4%で、偶発症発生率は21.3%とされている⁵。偶発症には出血や膵炎、膵液漏などがあり、ときとして重篤な偶発症も起こりうるため、施行の際は慎重に適応を検討し、重篤な偶発症が起こったときに対応できる施設で施行されることが最低条件となる。

② EUS-Guided 膵嚢胞ドレナージ

膵周囲液体貯留 (peripancreatic fluid collection : PFC) は、急性膵炎や慢性膵炎急性増悪後、膵外科手術後などに発生する局所合併症である。感染例や有症状例では侵襲的ドレナージ治療が必要となる。PFCに対するEUS下ドレナージ (EUS-PFD) による経消化管的治療は、近年普及しており、良好な治療成績が得られている。EUS下膵嚢胞ドレナージに関して、これまでは、両端ビッグテイル型プラスチックステントと経鼻ドレナージチューブを留置する内外瘦ドレナージが基本として行われてきたが、近年、EUS下膵嚢胞ドレナージ専用の大口徑ステンステントであるlumen-apposing metal stent (LAMS) 留置が保険収載となり、短時間かつ効果の高いドレナージが可能となっている⁶。壊死物質の含有量が多く、追加でネクロセクトミーが必要となることが予想される膵炎後局所合併症 (WON) の症例に対して有用である。しかし、LAMSは長期留置による問題点もあるため、症例に応じてDPSとLAMSを使い分ける必要がある。EUS-PFDは非常に有用な治療法ではあるが、ときに出血などの重篤な偶発症を引き起こす場合もあるため、手技施行前には造影CT検査で嚢胞内に径の太い動脈や動脈瘤の有無などを確認するのがよい。また、LAMS留置に伴うステント関連の偶発症も起こりうるため、ドレナージ後も慎重に管理していく必要がある。

3. まとめ

胆膵領域におけるEUS下治療について概説した。EUS下治療は、低侵襲で非常に有用であるが、重篤な合併症も多く課題も残る。今後の技術革新により、さらに安全で効果的な治療が提供されることが期待される。

文献

1. Gopakumar H, Singh RR, Revanur V, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided vs Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Guided Biliary Drainage as Primary Approach to Malignant Distal Biliary Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2024.
2. Ishiwatari H, Ogura T, Hijioka S, et al. EUS-guided hepaticogastrostomy versus EUS-guided hepaticogastrostomy with antegrade stent placement in patients with unresectable malignant distal biliary obstruction: a propensity score-matched case-control study. *Gastrointest Endosc* 2024; 100: 66-75.
3. Takeshita K, Hijioka S, Nagashio Y, et al. Comparison of stent patency between EUS-guided hepaticogastrostomy with bridging and endoscopic transpapillary biliary drainage for hilar obstruction. *Endosc Int Open* 2024; 12: E875-e886.
4. Hijioka S, Sakamoto Y, Ohba A, et al. Novel simultaneous endoscopic ultrasound-guided hepaticoduodenostomy and hepaticogastrostomy for recurrent hepatic hilar obstruction. *Endoscopy* 2018; 50: E320-e322.
5. Bhurwal A, Tawadros A, Mutneja H, et al. EUS guided pancreatic duct decompression in surgically altered anatomy or failed ERCP - A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Pancreatology* 2021; 21: 990-1000.
6. Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, et al. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870-6.

