

JGGA

日本消化管学会雑誌

Vol.7
2023

No. 1



一般社団法人 日本消化管学会

The Journal of Japanese Gastroenterological Association

CONTENTS

Vol.7 No.1 2023

■ 画像クイズ		
画像クイズ 1	村田 雅樹	1
画像クイズ 2	佐渡 智光	3
■ 総説		
上部消化管・小腸疾患に対する内視鏡 AI の現状と今後の展望	新倉 量太	5
成人消化器科医に伝えたい monogenic IBD	南部 隆亮	13
■ 原著		
COVID-19 パンデミックが <i>Helicobacter pylori</i> 除菌治療に与えた影響	上田久美子	27
■ 症例報告		
反転大腸憩室の 1 例	榎本 義久	33
■ トピックス		
過誤腫性ポリポースの診療ガイドライン	中山 佳子	37
■ 消化管学会レポート		
第 19 回日本消化管学会総会学術集会に参加して	海老 正秀	39
■ 学会賞選考		
2022 年度の選考結果と 2023 年度の選出方法について	山本 博徳	41
■ コアシンポジウム総括		
消化管腫瘍の新展開 2021~2023	掛地 吉弘	43
“機能性消化管疾患の病態と治療” をふりかえって (第 17 回~第 19 回)	二神 生爾	52
■ 会告		
事務局からのお知らせ		57
2022 年度事業報告		59
2022 年度理事会・委員会開催報告		60
2023 年度学術集会・教育講演会開催報告		61
決算報告書 第 19 回		62
2023 年度役員編成		63
2023 年度組織図		64
2023 年度委員会編成一覧		65
顧問一覧・名誉会員一覧・功労会員一覧・代議員一覧		68
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		70
胃腸科指導医名簿		75
胃腸科指導施設名簿		80
指導連携施設名簿		90
定款・定款施行細則		91
日本消化管学会支部についての会則		97
■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		99
■ 編集後記	杉本 光繁・中山 佳子	

画像クイズ 1

【症例提示】

30 歳代, 女性.

現病歴: 検診の上部消化管内視鏡検査を実施されたところ, 十二指腸に病変を認めたため精査加療目的に当院当科に紹介となった.

既往歴: 甲状腺機能亢進症.

当院で実施した上部消化管内視鏡検査 (Fig. 1, 2), 腹部造影 CT 検査 (動脈相) (Fig. 3, 4) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A 十二指腸 GIST (gastrointestinal stromal tumor)
- B 十二指腸動静脈奇形
- C 十二指腸嚢腫
- D 十二指腸静脈瘤
- E 十二指腸血管腫

(正解は次ページ)

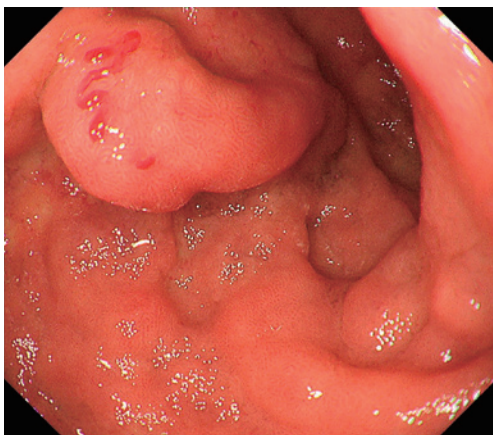


Fig. 1 上部消化管内視鏡検査 (近接)



Fig. 3 腹部造影 CT 検査 (動脈相; 水平断)

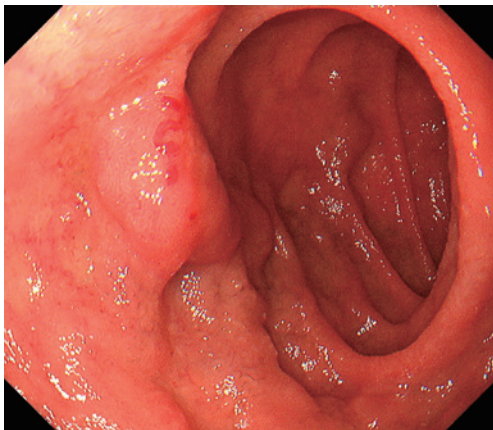


Fig. 2 上部消化管内視鏡検査 (遠景)



Fig. 4 腹部造影 CT 検査 (動脈相; 冠状断)

【正 解】

B 十二指腸動脈奇形

【解 説】

動脈奇形 (arteriovenous malformation ; AVM) とは、動脈と静脈が毛細血管を経ずに相互連絡した病態である。消化管 AVM はまれな疾患であるが、重篤な消化管出血をきたす疾患として鑑別に挙げる必要がある、重要な疾患である。その中でも、十二指腸 AVM の頻度はさらに低く、全消化管 AVM のうち、2.3~6.9% 程度の頻度とされる^{1,2)}。

AVM の症状としては顕性消化管出血が多く、腹痛をともなわない大量の出血が特徴である。診断には内視鏡検査や腹部造影 CT 検査、腹部血管造影が有用である。内視鏡検査では粘膜下腫瘍様の隆起性病変として認識されることが多く、辺縁に拡張・蛇行した血管や毛細血管の増生像がみられることや、隆起部に動脈性の拍動がみられることもある。腹部造影 CT では消化管内に動脈相での濃染像がみられる。腹部血管造影では動脈相での異常小血管の拡張・集簇像がみられるとともに、早期静脈・門脈灌流がみられ、確定診断に至る。また、活動性出血をともなう場合は造影剤の血管外漏出を認める。

消化管 AVM に対する治療は、動脈塞栓術やクリップ・over the scope clip による内視鏡治療などが選択された報告もあるが、原則的には病変部の外科的切除である。動脈塞栓術はコイルでの塞栓が行われるが、病態によっては再発率も高く、外科的切除までの緊急止血や外科的切除時の出血コントロールを目的として実施されることが多い³⁾。

本症例は上部消化管内視鏡検査で上十二指腸角前面にやや発赤した粘膜下腫瘍様隆起を認め、拍動をともなっていた。頂部にやや拡張した血管をともなっており、AVM の

可能性を鑑別に挙げた (Fig. 1)。さらに、その周囲にも拡張・蛇行した血管構造が認められた (Fig. 2)。

腹部造影 CT 検査では、十二指腸を取り巻くように発達する異常動脈網と門脈への短絡路、そして動脈早期相から門脈への灌流が認められた (Fig. 3, 4)。さらに血管造影検査では胃十二指腸動脈からの造影で、一部に瘤状拡張をともなう異常血管網の発達および門脈早期灌流を確認し (Fig. 5, 6)、十二指腸 AVM の診断に至った。治療方針として外科的切除 (臍頭十二指腸切除術)、血管塞栓術が選択肢に挙げたが、無症状であることから、嚴重な経過観察を行っている。

【参考文献】

- 1) 能田貞治, 柿本一城, 芥川 寛, 他: 腸管動脈奇形. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ No. 11 消化管症候群 (第3版) III, 日本臨牀社, pp303-306, 2020
- 2) Meyer CT, Troncale FJ, Galloway S, et al: Arteriovenous malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 60: 36-48, 1981
- 3) Marcelin C, Park AW, Gilbert P, et al: Management of Pancreatico-duodenal arterio-venous malformation. *CVIR Endovasc* 5: 2, 2022

【出題】

村田雅樹 (むらた まさき)

独立行政法人国立病院機構京都医療センター消化器内科
〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1

TEL : 075-641-9161

メール : mura05310531@gmail.com

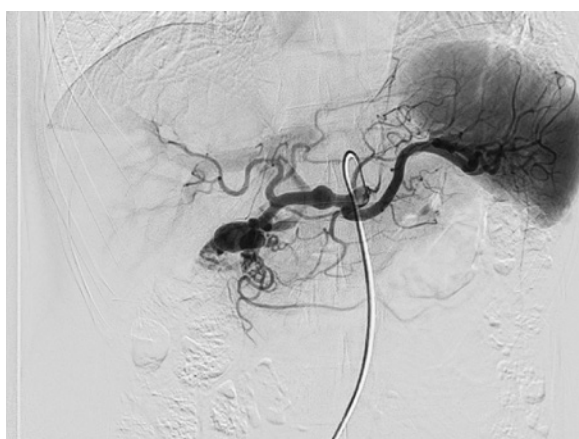


Fig. 5 血管造影検査 (腹腔動脈造影)



Fig. 6 血管造影検査 (胃十二指腸動脈造影)

画像クイズ 2

【症例提示】

1歳, 女児.

現病歴: 胆道閉鎖症に対して生後2カ月時に葛西手術, 7カ月時に生体肝移植が行われた. 移植後はタクロリムス内服にて血中濃度5~8 ng/mL (トラフ値) で管理されていた. 生後11カ月頃から38℃台の発熱, 1日10回程度の下痢・血便が出現した. 入院し, 抗菌薬治療 (Cefotaxime 100 mg/kg/day) が行われたが, 改善はみられなかった.

既往歴: アレルギー歴なし.

上下部消化管内視鏡検査所見 (Fig. 1: 胃, Fig 2, 3: S状結腸) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A クロウン病
- B 悪性リンパ腫
- C 好酸球性胃腸炎
- D 移植後リンパ増殖性疾患
- E サイトメガロウイルス腸炎

(正解は次ページ)



Fig. 1 上部消化管内視鏡検査所見 (胃体部)

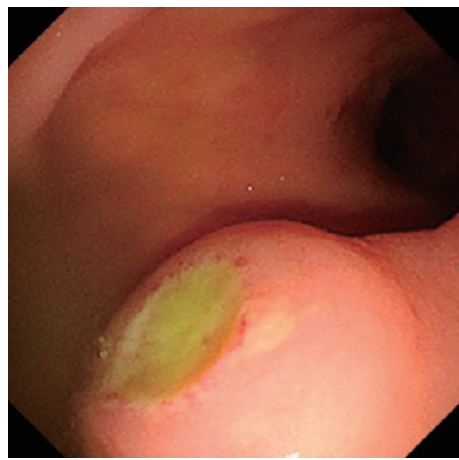


Fig. 3 大腸内視鏡検査所見 (S状結腸)



Fig. 2 大腸内視鏡検査所見 (S状結腸)

【正 解】

D 移植後リンパ増殖性疾患

【解 説】

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder ; PTLD) は、免疫抑制状態を背景に出現するリンパ増殖性疾患であり、その多くは Epstein-Barr virus (EBV) と関連している。本症例では生後9カ月時の血中 EBV コピー数は 10 コピー/ μg DNA 以下であったが生後10カ月時より徐々に上昇を認め、1歳時には17万コピー/ μg DNA まで上昇を認めた。下痢、血便といった消化器症状が生じたため、上下部消化管内視鏡検査を行ったところ、胃体部・十二指腸下行脚に粘膜下腫瘍様の隆起性病変が複数みられ、大腸全体に頂部が陥凹した粘膜下腫瘍様の病変が散在していた。腫瘍からの生検では EBV 225万コピー/ μg DNA であった。病変部の病理学的所見では、小型～中型の核形不整をともなった異常な lymphoid cell がびまん性に浸潤しており、大腸粘膜の構造が消失していた (Fig. 4)。

固形臓器移植後の患者に腹痛、下痢、血便といった消化器症状が生じた場合、腸管感染症、移植片対宿主病、PTLDなどが鑑別となる。まずは便培養検査、抗原検査にて腸管感染症のスクリーニングを行う。腸管感染症が否定的であり、血中 EBV コピー数が上昇していれば PTLD が強く疑われる。ただ、EBV 非関連の PTLD の報告も存在するため、EBV コピー数の上昇がなくても PTLD の可能性には注意を払う必要がある¹⁾。PTLD は頂部が陥凹した、粘膜下腫瘍様の病変となることが多く、潰瘍を形成することもある。

PTLD は病理学的評価によって、early lesion PTLD、polymorphic PTLD、monomorphic PTLD、classic Hodgkin lymphoma PTLD に分類される²⁾。Polymorphic PTLD に

対する初期治療にはリツキシマブが推奨されており、効果不十分であれば R-CHOP 療法などの化学療法が検討される。Monomorphic PTLD に対しては R-CHOP 療法が推奨される^{3,4)}。

本症例においては、リツキシマブ4クルの投与を行ったが消化管に PTLD の新規病変がみられたため、効果不十分と判断して R-CHOP 療法が行われ、FDG-PET CT、上下部内視鏡検査にて病変の消失を確認した。

【参考文献】

- 1) Bakanay SM, Kaygusuz G, Topçuoğlu P, et al: Epstein-barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative diseases: three distinct cases from a single center. *Turk J Haematol* 31: 79-83, 2014
- 2) Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM: Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep* 8: 173-183, 2013
- 3) Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE: Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 16: 274-280, 2011
- 4) Okamoto T, Okajima H, Uebayashi EY, et al: Management of Epstein-Barr Virus Infection and Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Liver Transplantation. *J Clin Med* 11: 2166, 2022

【出題】

佐渡智光 (さど ともみつ)、中山佳子 (なかやま よしこ)

信州大学小児医学教室

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

TEL : 0263-37-2642

メール : t_sado@shinshu-u.ac.jp

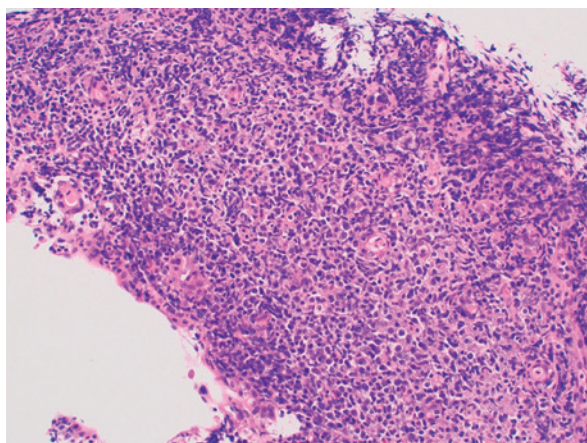


Fig. 4 S 状結腸の病理組織所見 (HE 染色)

総説

上部消化管・小腸疾患に対する内視鏡 AI の現状と今後の展望

新倉 量太¹⁾・杉本 光繁¹⁾・河合 隆¹⁾

要旨 最近、消化器内視鏡分野における人工知能 (artificial intelligence; AI) の研究が進んでいる。上部消化管腫瘍の同定、壁深達度診断、内視鏡医との診断精度の直接比較の研究成果が、アジアを中心に報告されている。これらの内視鏡 AI の学術研究は、実臨床に新たな診断アプローチを提唱する可能性を有している。内視鏡 AI は、内視鏡画像診断の精度管理や胃癌内視鏡検診における 2 次読影への発展も期待されている。

Key Words AI, 内視鏡画像診断

はじめに

最近、消化器内視鏡画像解析における人工知能 (artificial intelligence; AI) の活用に関して多くの学術研究が行われている。食道癌の内視鏡診断、胃癌の内視鏡診断¹⁾、小腸腫瘍の内視鏡診断において、AI の有用性に関する報告が行われている。白色光の内視鏡画像を用いた AI 診断に加えて、光の波長を変えた image-enhanced endoscopy (IEE) として narrow band imaging (NBI) 内視鏡画像の AI 診断も報告されている。IEE は AI 内視鏡画像診断との相性が良いことも明らかになっている。本稿では、消化器診療の上部消化管腫瘍の内視鏡診断領域を中心に、現在急速に普及している AI モデルの進歩と今後の展望について、学術研究の結果に関して述べる。本稿で紹介する AI モデルはすべて臨床使用で承認を得ていない点について、留意いただきたい。

上部消化管腫瘍の内視鏡画像診断 AI モデルには、病変画像を分類する classification モデル、病変範囲を検出する object detection モデルがある。Fig. 1 に胃癌の AI 内視鏡診断画像を示す。Fig. 1A は胃癌内視鏡画像を出力した classification モデル、Fig. 1B は

1) 東京医科大学消化器内視鏡学

著者連絡先：新倉量太
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
E-mail: rniikura@tokyo-med.ac.jp

受付：2023 年 5 月 26 日

採択：2023 年 7 月 7 日

胃癌内視鏡画像の胃癌の範囲を出力した object detection モデルである。一般的に AI モデルの構築には、AI モデルが予測した結果と正解データとの間にある誤差を最小化する演算、「学習」を繰り返すことで行われる。内視鏡画像診断では、疾患病態に基づいた形態学による診断が行われるため、AI モデルの学習では教師データを用いた方法が行われる。教師データは、病変の有無や種類を分類するデータと病変の範囲の座標を指定するデータがあり、その作成は「アノテーション」という。内視鏡画像 AI 診断の出力形式は、電子的に記録された内視鏡画像データに判定結果を image 出力する方法と、real time 画像判定結果を内視鏡モニターに出力する方法がある。

上部消化管腫瘍の同定

2019 年から 2023 年 5 月までに、食道癌 (扁平上皮癌、腺癌) を診断する AI モデルは白色光で 6 個、IEE 画像で 4 個報告されている。胃癌を診断する AI モデルは白色光で 5 個、IEE 画像で 2 個、小腸腫瘍を診断する AI モデルは 3 個報告されている (Table 1)^{1)~20)}。内視鏡画像診断の AI 研究は 20 本中 17 本がアジアか

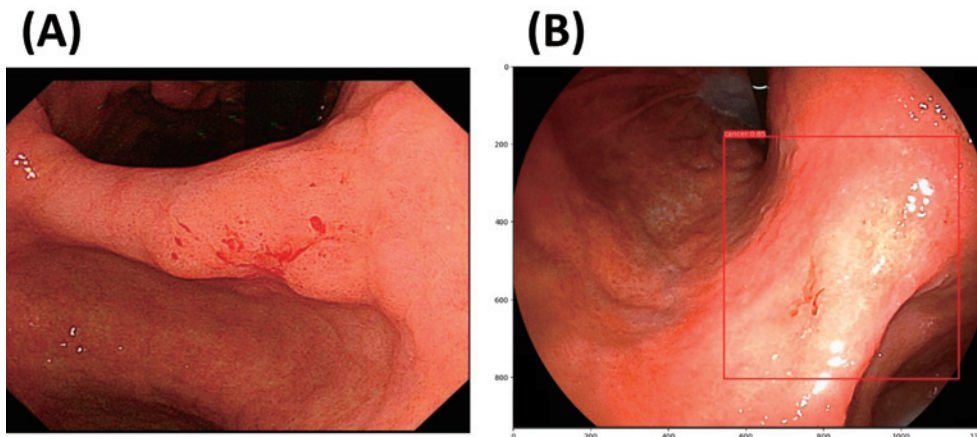


Fig. 1 消化器内視鏡画像診断 AI モデルの種類

(A) Classification モデルによる出力結果. (B) Object detection モデルによる出力結果.

らの報告である。内視鏡画像診断の出力形式は、20本中3本が real time 出力である³⁾⁵⁾¹⁵⁾。

臓器別の内視鏡画像診断の平均感度は、食道癌 0.891 (標準偏差 0.078), 胃癌 0.859 (標準偏差 0.131), 小腸腫瘍 0.917 (標準偏差 0.047) であった。平均偽陽性率は、食道癌 0.190 (標準偏差 0.114), 胃癌 0.084 (標準偏差 0.059), 小腸腫瘍 0.096 (標準偏差 0.093) であった。内視鏡画像診断における AI の平均感度は、食道癌、胃癌、小腸腫瘍の病変間で 0.859~0.917 と同等の感度であった。平均偽陽性率は、胃癌と小腸腫瘍においては 10% 未満であったが、食道癌においては 20% 近い結果であった。これらの結果は、既存の AI モデルは、近似する画像の識別精度に限界があることを示している。背景画像が画一的な食道、小腸は胃と比較して、病変同定の難易度は高くなっている可能性がある。また、現世代の object detection モデルは、推定確率が高い順番に複数の検出ボックスを出力する。この出力形式が、高い偽陽性率の主因となっている。偽陽性率を低下させるためには、AI モデルの学習に多量の内視鏡画像を用いる必要がある。小腸カプセル内視鏡検査による小腸腫瘍の診断 AI モデルは、学習に用いる画像枚数が多いため、食道癌の AI 診断モデルよりも偽陽性率の低下に寄与している可能性が示唆される。

IEE, NBI 画像を学習に含めた場合と含めない場合の平均感度と特異度を Table 2 に示す。平均感度は、食道癌の NBI を含むモデルは 0.909 (標準偏差 0.095), NBI を含まないモデルは 0.879 (標準偏差 0.072) である。胃癌の NBI を含むモデルは 0.927 (標準偏差 0.074), NBI を含まないモデルは 0.832 (標準偏差 0.146) である。平均偽陽性率は、食道癌の NBI を含むモデルは

0.225 (標準偏差 0.067), NBI を含まないモデルは 0.161 (標準偏差 0.143) である。胃癌の NBI を含むモデルは 0.086 (標準偏差 0.121), NBI を含まないモデルは 0.084 (標準偏差 0.030) である。NBI 画像は、食道癌と胃癌の画像診断モデルにおいて、感度を 3~9% 増加させていた。一方、食道癌と胃癌の画像診断の両方において、偽陽性率の低下には影響していなかった。色調は、AI の画像診断において重要な要素である。NBI 画像を学習モデルに加えることで、血管構造異型の学習効果が感度の上昇に寄与している可能性がある。一方、偽陽性率の低下には、学習量 (データ量) の寄与が強いと推察される。

上部消化管腫瘍の壁深達度診断

内視鏡画像診断 AI モデルは、上部消化管腫瘍の壁深達度診断に応用できる可能性が複数の研究から報告されている (Table 2)^{21)~26)}。SM 浸潤癌における内視鏡画像所見 (intra-epithelial capillary loop, microvascular pattern, microsurface pattern) は、AI モデル学習と親和性が高い。これまでに本邦を中心に、食道癌 SM 浸潤の診断 AI モデルが 2 本、胃癌 SM 浸潤の診断 AI モデルが 4 本報告されている。平均感度は、食道癌 SM 浸潤 AI モデル 0.885 (標準偏差 0.021), 胃癌 SM 浸潤 AI モデル 0.888 (標準偏差 0.048) であった。平均偽陽性率は、食道癌 SM 浸潤 AI モデル 0.271 (標準偏差 0.323), 胃癌 SM 浸潤 AI モデル 0.048 (標準偏差 0.033) であった。SM 浸潤の壁深達度診断を行う AI モデルの研究は限られている。しかしその診断精度は、超音波内視鏡の診断精度に近づくものであ

Table 1 上部消化管腫瘍の内視鏡画像診断 AI モデル

No.	著者	報告年	地域	疾患	AI モデル	学習画像数	出力形式	感度	偽陽性率
食道癌									
1	Horie	2019	アジア	食道扁平上皮癌, 腺癌, NBI 含む	Object detection	8428	Image	0.770	0.210
2	Ebigbo	2021	ヨーロッパ	食道腺癌	Classification	230	Image	0.770	0.360
3	Yang	2021	アジア	食道扁平上皮癌	Object detection	10574	Real time	0.884	0.009
4	Wang	2021	アジア	食道扁平上皮癌, NBI 含む	Object detection	264	Image	0.974	0.324
5	Shiroma	2021	アジア	食道扁平上皮癌	Object detection	8428	Real time	0.850	
6	Yuan	2022	アジア	食道扁平上皮癌, NBI 含む	Object detection	53933	Image	0.969	0.169
7	Liu	2022	アジア	食道扁平上皮癌, NBI 含む	Object detection	130803	Image	0.926	0.200
8	Tajiri	2022	アジア	食道扁平上皮癌	Object detection	29794	Image	0.855	0.250
9	Abdelrahim	2023	ヨーロッパ	食道腺癌	Object detection	1090171	Image	0.953	0.055
10	Yuan	2023	アジア	食道扁平上皮癌	Object detection	10047	Image	0.965	0.135
胃癌									
11	Hirasawa	2018	アジア	早期胃癌	Object detection	13584	Image	0.922	
12	Horiuchi	2020	アジア	早期胃癌, NBI 含む	Classification	2570	Image	0.874	0.172
13	Ikenoyama	2021	アジア	早期胃癌	Object detection	13584	Image	0.584	0.127
14	Ueyama	2021	アジア	早期胃癌, NBI 含む	Classification	5574	Image	0.980	0
15	Wu	2022	アジア	早期胃癌	Classification	9824	Real time	0.918	0.076
16	Feng	2022	アジア	早期胃癌	Object detection	12000	Image	0.921	0.079
17	Su	2023	アジア	早期胃癌	Object detection	3659	Image	0.818	0.054
小腸腫瘍									
18	Saito	2020	アジア	小腸腫瘍	Object detection	30584	Image	0.907	0.202
19	Mascarenhas Saraiva	2021	ヨーロッパ	小腸腫瘍	Classification	3174	Image	0.970	0.024
20	Nakada	2023	アジア	小腸腫瘍	Object detection	14029668	Image	0.876	0.063

NBI : narrow band imaging.

る。今後の研究の発展によるさらなる診断精度の向上が期待される。

胃癌診断における内視鏡医と AI の比較

著者らは、2022 年に胃癌内視鏡画像診断 AI モデルと内視鏡専門医の診断率の直接盲検比較を行った²⁷⁾。本研究では、患者年齢、性別、内視鏡的胃粘膜萎縮、*Helicobacter pylori* 感染状況 (現感染、陰性、除菌後) の因子を用いた matching analysis を行った。主要評

価項目は、患者単位の胃癌の診断率である (非劣性検定、非劣性マージン 5%)。副次評価項目は、患者単位の進行胃癌、早期胃癌の診断率、画像単位の胃癌の診断率、胃癌の範囲診断 (gold standard に対する胃癌の判定ボックスとの重なり、intersection over union (IOU)) である。

AI 群は 249 人 (内視鏡画像 11933 枚)、内視鏡専門医群は 251 人 (内視鏡画像 11959 枚) であった。両群とも患者平均年齢は 72 歳、男性が 55% を占めていた。内視鏡的萎縮が高度 (木村・竹本分類 open type) な

Table 2 深達度診断の AI モデル

No.	著者 (報告年)	地域	疾患	AI モデル	深達度診断	学習 画像数	感度	偽陽性率
食道癌								
1	Nakagawa (2019)	アジア	食道扁平上皮癌, NBI 含む	Object detection	SM 診断	14338	0.901	0.042
2	Shimamoto (2020)	アジア	食道扁平上皮癌, NBI 含む	Object detection	SM2～3 診断	23977	0.870	0.500
胃癌								
3	Nagao (2020)	アジア	胃癌	Classification	SM 診断	16557	0.892	0.013
4	Hamada (2022)	アジア	早期胃癌	Object detection	SM 診断	13584	0.922	—
5	Kim (2022)	アジア	早期胃癌	Object detection	SM 診断	3659	0.818	0.054
6	Goto (2023)	アジア	早期胃癌	Object detection	SM 診断	12000	0.921	0.079

NBI : narrow band imaging.

患者は 41%, 除菌後の患者が 45% であり, 両群間のバランスは厳密に保たれていた. 患者単位の胃癌の診断率は, AI 群 100% (49/49 人), 内視鏡専門医群 94.12% (48/51 人), 群間差 5.88% (95% 信頼区間 -0.58~12.3%, 非劣性検定 $p < 0.001$) であった. AI が検出した胃癌内視鏡画像を Fig. 2 に示す. 赤色のボックスは AI の胃癌の検出範囲, 緑色のボックスは gold standard の範囲を示している. 患者単位の進行胃癌の診断率は, AI 群 100% (22/22 人), 内視鏡専門医群 100% (25/25 人), 患者単位の早期胃癌の診断率は, AI 群 100% (27/27 人), 内視鏡専門医群 88.46% (23/26 人), 画像単位の胃癌の診断率は, AI 群 99.87% (747/748 枚), 内視鏡専門医群 88.17% (693/786 枚), 平均 IOU は, AI 群 0.842 (標準偏差 0.246), 内視鏡専門医群 0.972 (標準偏差 0.079) であった. 厳密な群間比較解析において AI の胃癌内視鏡画像診断率は, 内視鏡専門医の胃癌診断率と比較し, 非劣性であることが明らかになった. 内視鏡医群は, AI 群よりも正確な病変範囲診断を行っていた. しかし, 画像単位の胃癌診断率は AI 群が内視鏡専門医群より 11% 高く, 患者単位の早期胃癌の診断率は, AI 群が内視鏡専門医群より 11% 高値であった.

その他の AI と内視鏡専門医群の診断率を直接比較した研究は, 2023 年 5 月までに, 食道癌 1 本, 胃癌 2 本が報告されている. Fukuda ら²⁸⁾は, retrospective の比較検討を行い (104 人), AI 群 (object detection モデル) と内視鏡専門医群の食道癌診断率を比較した. AI 群の食道癌の診断率は 91.1%, 内視鏡専門医群は 79.8% であり, AI 群の診断率が 11.3% 高値であった.

胃癌においては, Ishioka ら²⁹⁾が AI 群 315 人と内視鏡専門医群 315 人の胃癌診断率の retrospective な比較検討を行い, AI 群 84.7%, 内視鏡専門医群 65.8% の診断率, 群間差 18.9% を報告している. さらに, Wu ら³⁰⁾がランダム化比較試験を行い (AI 群 907 人, 内視鏡専門医群 905 人), AI 群の胃癌診断率 93.9%, 内視鏡専門医群 72.7%, 群間差 21.2% を報告している. 複数の独立した患者集団において, AI 群の食道癌, 胃癌の診断率は, 内視鏡専門医群より 10~20% 高いことが明らかになった. これらの結果は, AI を用いた内視鏡診断の実臨床への使用の可能性を示唆している.

小腸カプセル内視鏡における AI

著者らは, 2009~2019 年に 10 病院の小腸カプセル内視鏡画像を収集し, object detection AI モデルの構築を行った²⁰⁾. 小腸腫瘍画像 7127 枚を含む, 小腸潰瘍画像 6476 枚, 小腸血管異形成画像 1916 枚, 小腸正常画像 1401414 枚を用いて AI モデル, RetinaNet モデルの学習を行った. 本研究の小腸腫瘍の定義は, 小腸カプセル内視鏡画像にて診断された腫瘍, 粘膜下腫瘍, ポリープ, 結節である. RetinaNet モデルの特徴としては, 教師データである病変と非病変を識別するボックスの内側を病変, 外側を正常領域として区別した, 両方の学習を行える. RetinaNet モデルによる小腸腫瘍病変検出画像例を示す (Fig. 3). 赤色のボックスは AI の小腸腫瘍の検出範囲, 緑色のボックスは gold standard の範囲を示す. RetinaNet モデルが検出した, 3 枚の粘膜下腫瘍 (Fig. 3A~C), 2 枚の腫

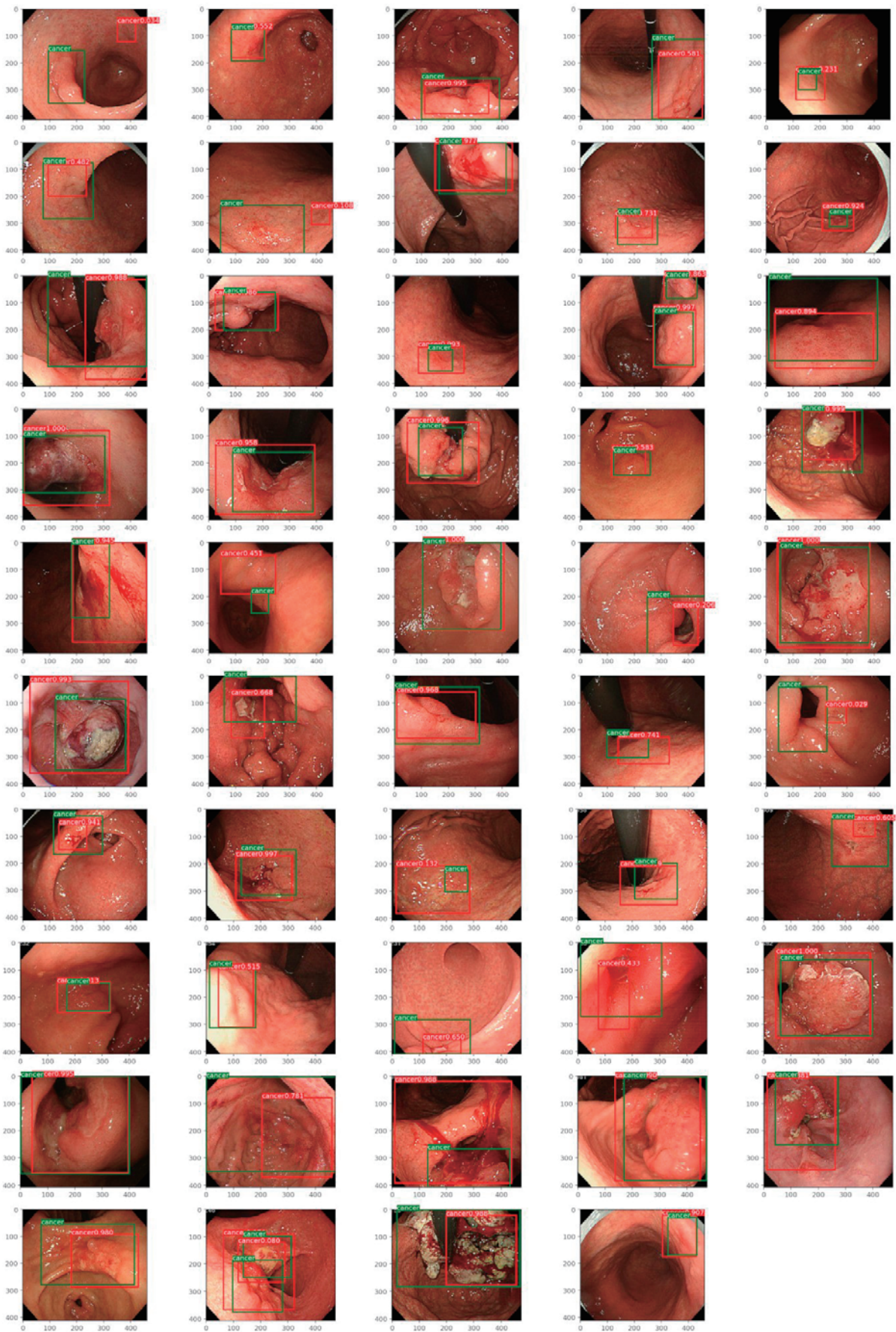


Fig. 2 AI 胃癌内視鏡診断画像
Object detection モデルが検出した、49 例の胃癌症例の内視鏡画像。

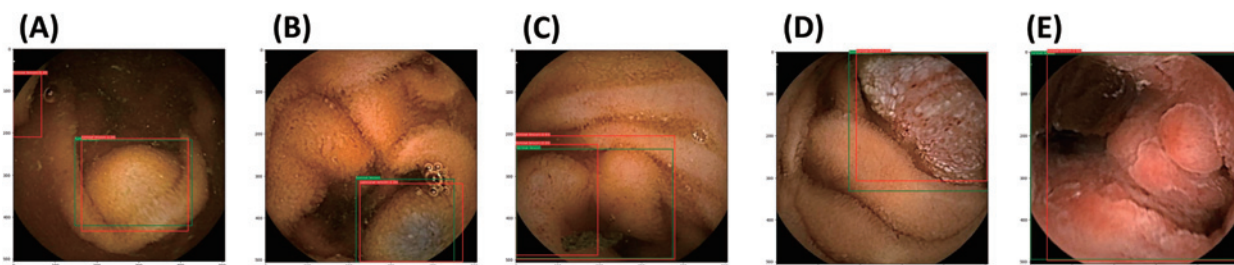


Fig. 3 RetinaNet モデルによる小腸腫瘍病変検出画像

(A) 粘膜下腫瘍. (B) 粘膜下腫瘍. (C) 粘膜下腫瘍. (D) 腫瘍. (E) 腫瘍.

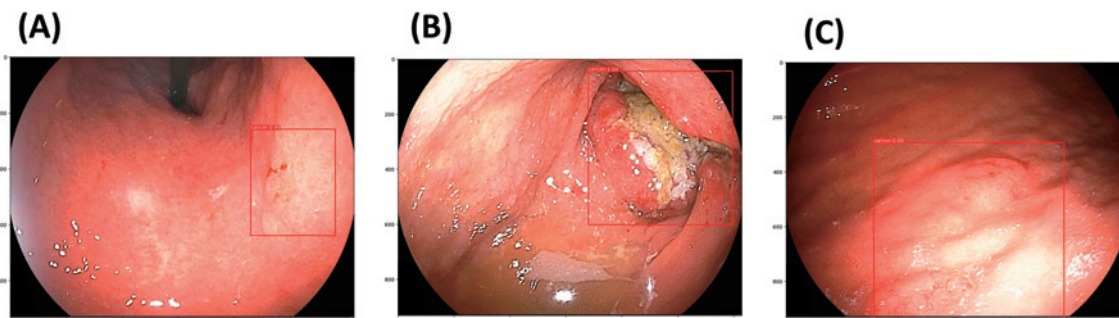


Fig. 4 対策型胃癌内視鏡検診の2次読影におけるAI胃癌内視鏡診断画像

(A) 早期胃癌. (B) 進行胃癌. (C) 悪性リンパ腫.

瘤 (Fig. 3D, E) を示す。小腸腫瘍は、良性腫瘍（過誤腫、血管腫）と悪性腫瘍（小腸癌、転移性小腸腫瘍、gastrointestinal stromal tumor、悪性リンパ腫）を含むさまざまな疾患から構成される。肉眼型も腫瘍、粘膜下腫瘍、ポリープ、結節と多彩である。RetinaNetモデルは、さまざまな肉眼型の病変も正確に検出を行うことが可能であった。小腸腫瘍におけるRetinaNetモデルの交差検証の画像単位の感度は0.876（95%信頼区間0.840~0.912）、偽陽性は0.063（95%信頼区間0.052~0.074）、平均 receiver operating characteristic-area under the curve は0.998 と、良好な結果を報告した。

実臨床における内視鏡 AI の可能性

著者らは、内視鏡画像診断 AI モデルの実臨床への活用について3つの可能性に期待している。1つめは補助診断である。Real time 出力 AI モデルは、上部消化管内視鏡検査を実施中に AI の診断結果を得られるため、補助診断のツールとして有望である。2つめは、胃癌内視鏡検診への活用である。本邦で実施されている胃癌内視鏡検診は、精度管理を行うために、内視鏡撮像部位、枚数を厳密に規定している。さらに内

視鏡実施医による1次読影に加えて、別の内視鏡専門医による2次読影を実施している。Image 出力 AI モデルは、定期的に収集された画像デジタルデータに対して、短時間に高精度の画像診断を行うことが可能であり、2次読影の補助診断ツールとして大きな期待がもてる。3つめは、遠隔医療への活用である。内視鏡画像診断 AI モデルは、学習データをデジタルデータとして保存することが可能であるため、実施場所を問わずに、画像診断の結果を出力できる。画像診断の出力では、AI モデルと学習データをコンピューターに実装することが可能である。さらにインターネット・クラウドを介して、遠方のコンピューターで内視鏡画像診断を行い、診断結果を転送する方法も可能である。著者らが実施した、長崎県の対策型胃癌内視鏡検診の2次読影に関する研究の取り組みを紹介する³¹⁾。

胃癌診断 AI モデルは、object detection モデル（胃癌内視鏡画像 9046 枚）を使用した。AI モデルを最適化するため、長崎県の検診内視鏡実施施設と同じ内視鏡検査環境で撮像された胃癌画像 406 枚を追加学習として使用した。長崎県で実施された胃癌検診内視鏡画像データをセキュリティが担保されたクラウド環境にて東京の研究実施場所に転送し、AI 内視鏡画像診断を行った。診断結果は同様にクラウド環境を通して、

長崎県の検診実施施設に転送した。AI内視鏡画像診断の結果は、陽性所見（胃癌の病変検出ボックスが描画された内視鏡画像）と陰性所見に分類された。

65人の内視鏡画像データのAI診断を行った。受診者1人あたりの平均内視鏡画像枚数は66.6枚であった。AI内視鏡画像診断の結果、陽性所見の平均内視鏡画像数は3.6枚、陰性所見の内視鏡画像数は63.0枚であった。AIが検出した進行胃癌、早期胃癌、胃悪性リンパ腫の出力画像を図に示す（Fig. 4）。赤色のボックスはAIの胃癌の検出範囲を示す。早期胃癌（Fig. 4A）、進行胃癌（Fig. 4B）、悪性リンパ腫（Fig. 4C）の内視鏡画像を示す。AI内視鏡画像診断を行うことで、2次読影で精査を要する画像を受診者1人あたり3枚程度に絞り込むことが可能であった。これらの結果から、2次読影の診断精度の向上、人的・時間コストの削減の可能性が期待される。

おわりに

本稿では、上部消化管領域の腫瘍の内視鏡画像診断に焦点をあて、最新のAIモデルの診断精度、内視鏡医の診断率との直接比較に関する研究報告について概説を行った。本邦を含むアジア諸国では、上部消化管内視鏡検査がよく普及しているため、多くの研究報告が行われている。今後も、新しいAIモデルの報告が期待される。AI内視鏡画像診断研究の結果は、診断の精度管理の向上、内視鏡検診の2次読影へ応用されると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Ebigo A, Mendel R, Rückert T, et al: Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study. *Endoscopy* 53: 878-883, 2021
- 2) Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, et al: Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc* 89: 25-32, 2019
- 3) Yang XX, Li Z, Shao XJ, et al: Real-time artificial intelligence for endoscopic diagnosis of early esophageal squamous cell cancer (with video). *Dig Endosc* 33: 1075-1084, 2021
- 4) Wang YK, Syu HY, Chen YH, et al: Endoscopic Images by a Single-Shot Multibox Detector for the Identification of Early Cancerous Lesions in the Esophagus: A Pilot Study. *Cancers (Basel)* 13: 321, 2021
- 5) Shiroma S, Yoshio T, Kato Y, et al: Ability of artificial intelligence to detect T1 esophageal squamous cell carcinoma from endoscopic videos and the effects of real-time assistance. *Sci Rep* 11: 7759, 2021
- 6) Yuan XL, Guo LJ, Liu W, et al: Artificial intelligence for detecting superficial esophageal squamous cell carcinoma under multiple endoscopic imaging modalities: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 37: 169-178, 2022
- 7) Liu W, Yuan X, Guo L, et al: Artificial Intelligence for Detecting and Delineating Margins of Early ESCC Under WLI Endoscopy. *Clin Transl Gastroenterol* 13: e00433, 2022
- 8) Tajiri A, Ishihara R, Kato Y, et al: Utility of an artificial intelligence system for classification of esophageal lesions when simulating its clinical use. *Sci Rep* 12: 6677, 2022
- 9) Abdelrahim M, Saiko M, Maeda N, et al: Development and validation of artificial neural networks model for detection of Barrett's neoplasia: a multicenter pragmatic nonrandomized trial (with video). *Gastrointest Endosc* 97: 422-434, 2023
- 10) Yuan XL, Zeng XH, Liu W, et al: Artificial intelligence for detecting and delineating the extent of superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions under narrow-band imaging (with video). *Gastrointest Endosc* 97: 664-672. e4, 2023
- 11) Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, et al: Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer* 21: 653-660, 2018
- 12) Horiuchi Y, Hirasawa T, Ishizuka N, et al: Performance of a computer-aided diagnosis system in diagnosing early gastric cancer using magnifying endoscopy videos with narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc* 92: 856-865.e1, 2020
- 13) Ikenoyama Y, Hirasawa T, Ishioka M, et al: Detecting early gastric cancer: Comparison between the diagnostic ability of convolutional neural networks and endoscopists. *Dig Endosc* 33: 141-150, 2021
- 14) Ueyama H, Kato Y, Akazawa Y, et al: Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for diagnosis of early gastric cancer based on magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 36: 482-489, 2021
- 15) Wu L, Xu M, Jiang X, et al: Real-time artificial intelligence for detecting focal lesions and diagnosing neoplasms of the stomach by white-light endoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 95: 269-280.e6, 2022

- 16) Feng J, Yu SR, Zhang YP, et al: A system based on deep convolutional neural network improves the detection of early gastric cancer. *Front Oncol* 12: 1021625, 2022
- 17) Su X, Liu Q, Gao X, et al: Evaluation of deep learning methods for early gastric cancer detection using gastroscopic images. *Technol Health Care* 31: 313-322, 2023
- 18) Saito H, Aoki T, Aoyama K, et al: Automatic detection and classification of protruding lesions in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc* 92: 144-151.e1, 2020
- 19) Mascarenhas Saraiva MJ, Afonso J, Ribeiro T, et al: Deep learning and capsule endoscopy: automatic identification and differentiation of small bowel lesions with distinct haemorrhagic potential using a convolutional neural network. *BMJ Open Gastroenterol* 8: e000753, 2021
- 20) Nakada A, Niikura R, Otani K, et al: Improved Object Detection Artificial Intelligence Using the Revised RetinaNet Model for the Automatic Detection of Ulcerations, Vascular Lesions, and Tumors in Wireless Capsule Endoscopy. *Biomedicines* 11: 942, 2023
- 21) Shimamoto Y, Ishihara R, Kato Y, et al: Real-time assessment of video images for esophageal squamous cell carcinoma invasion depth using artificial intelligence. *J Gastroenterol* 55: 1037-1045, 2020
- 22) Nakagawa K, Ishihara R, Aoyama K, et al: Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 90: 407-414, 2019
- 23) Kim JH, Oh SI, Han SY, et al: An Optimal Artificial Intelligence System for Real-Time Endoscopic Prediction of Invasion Depth in Early Gastric Cancer. *Cancers (Basel)* 14: 6000, 2022
- 24) Goto A, Kubota N, Nishikawa J, et al: Cooperation between artificial intelligence and endoscopists for diagnosing invasion depth of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 26: 116-122, 2023
- 25) Hamada K, Kawahara Y, Tanimoto T, et al: Application of convolutional neural networks for evaluating the depth of invasion of early gastric cancer based on endoscopic images. *J Gastroenterol Hepatol* 37: 352-357, 2022
- 26) Nagao S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al: Highly accurate artificial intelligence systems to predict the invasion depth of gastric cancer: efficacy of conventional white-light imaging, nonmagnifying narrow-band imaging, and indigo-carmin dye contrast imaging. *Gastrointest Endosc* 92: 866-873.e1, 2020
- 27) Niikura R, Aoki T, Shichijo S, et al: Artificial intelligence versus expert endoscopists for diagnosis of gastric cancer in patients who have undergone upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 54: 780-784, 2022
- 28) Fukuda H, Ishihara R, Kato Y, et al: Comparison of performances of artificial intelligence versus expert endoscopists for real-time assisted diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 92: 848-855, 2020
- 29) Ishioka M, Osawa H, Hirasawa T, et al: Performance of an artificial intelligence-based diagnostic support tool for early gastric cancers: Retrospective study. *Dig Endosc* 35: 483-491, 2023
- 30) Wu L, Shang R, Sharma P, et al: Effect of a deep learning-based system on the miss rate of gastric neoplasms during upper gastrointestinal endoscopy: a single-centre, tandem, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6: 700-708, 2021
- 31) 新倉量太, 本田徹郎, 杉本光繁: 対策型胃がん検診における人工知能, AIの可能性. 日本総合健診医学会第51回大会, 2023

Current Status and Future Prospects of Endoscopic AI for Upper Gastrointestinal and Small Bowel Diseases

Ryota Niikura¹⁾, Mitsushige Sugimoto¹⁾ and Takashi Kawai¹⁾

¹⁾ *Gastroenterological Endoscopy, Tokyo Medical University*

総説

成人消化器科医に伝えたい monogenic IBD

南部 隆亮¹⁾

要旨 Monogenic IBDとは、単一遺伝子の異常によりIBDを発症する疾患の総称である。近年遺伝子解析技術の発展にともない新規遺伝子が発見され、原因遺伝子の数は増加の一途を辿っている。低年齢発症(特に2歳以下発症)、特異的な腸管外合併症、monogenic IBDや先天性免疫異常症の家族歴を有する例では、monogenic IBDを鑑別に挙げる必要がある。Monogenic IBDのほとんどが小児期にIBDを発症するため小児消化器科領域と思われがちだが、①小児科で遺伝子診断がなされて成人診療科に移行する例、②小児期に診断がつかなかった例、③成人期に発症するまれな例など、成人消化器科医が遭遇する機会は少なくなく、また今後その機会は増加することが予想される。本稿では、これまで明らかになってきたmonogenic IBDの特徴、診断、治療、そして求められる診療体制の在り方などについて概説する。

1) 埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科

著者連絡先：南部隆亮
〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心1-2
E-mail: nambee1231@gmail.com

受付：2023年5月26日
採択：2023年7月12日

Key Words Monogenic IBD, 単一遺伝子疾患, 炎症性腸疾患, VEO-IBD (very early-onset IBD)

はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) は、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC), クローン病 (Crohn's disease ; CD), 分類不能型炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease unclassified ; IBD-U) に大別される、難治性の慢性腸炎である。近年、遺伝子解析技術の進歩によりIBDと遺伝子の関係が明らかになってきた。ゲノムワイド相関解析 (genome-wide association study ; GWAS) により240のIBD感受性遺伝子座が報告され、IBDの病因に関して多くの見解が得られるようになった¹⁾。また、次世代シーケンサーの登場によりIBDやIBD様の病態を引き起こす単一遺伝子疾患が、特に2009年以降、相次いで報告されるようになった²⁾。これらの単一遺伝子疾患に合併するIBDを総称してmonogenic IBDという。2023年現在monogenic IBDの原因遺伝子は80を超える。低年齢発症 (特に2歳以下発症)、特異的な腸

管外合併症、monogenic IBDや先天性免疫異常症の家族歴を有する例では、monogenic IBDを鑑別に挙げる必要がある。その多くが小児期にIBDを発症するため、小児消化器科のみの領域と考えられがちだが、①小児科で遺伝子診断がなされて成人診療科に移行する例、②小児期に診断がつかなかった例、③成人期に発症するまれな例など、成人消化器科医が遭遇する機会は少なくなく、その機会は増加することが予想される。また、今後成人期に発症したIBDの中からも新たなmonogenic IBDの原因遺伝子が同定されていく可能性もある。Monogenic IBDが注目されるようになって15年経過した今、これまでに明らかになってきたこと、monogenic IBD診療で求められる体制などについて本稿で概説する。

単一遺伝子疾患とは

単一遺伝子疾患は、1つの遺伝子の変異により発症

する疾患である。遺伝形式は基本的にメンデルの遺伝法則に則る。2つの常染色体の一方のみのアレル変異で発症する常染色体顕性（優性）遺伝、両方のアレルの変異で発症する常染色体潜性（劣性）遺伝、X染色体上のアレル変異で発症するX連鎖遺伝、そして稀少ではあるが核ゲノムではなくミトコンドリアDNAに変異が存在する場合もある。単一遺伝子疾患は、その原因となる原因遺伝子を引き継ぐことで家族性に発症することがほとんどであるため、家族歴の問診がとて重要である。しかし、時に常染色体顕性（優性）遺伝、X連鎖遺伝においては、新規突然変異（de novo）によって発症する場合もある。

古くから知られている消化器領域の遺伝性疾患としては、家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis；FAP）やPeutz-Jeghers症候群などの遺伝性消化管ポリポシス、遺伝性非ポリポシス大腸癌（hereditary nonpolyposis colorectal cancer；HNPCC）と呼ばれていたLynch症候群、遺伝性膵炎、多発性内分泌腫瘍1型（multiple endocrine neoplasia type 1；MEN1）などが挙げられる。ほとんどの単一遺伝子疾患が稀少疾患であることがわかる。

遺伝子疾患は、遺伝子解析技術の進歩とその普及により次々と数が増えている。1980年代後半からX連鎖性疾患の原因遺伝子が同定され、2000年に入り常染色体潜性遺伝形式をとる原因遺伝子が相次いで報告されるようになった。近年は次世代シーケンサー、CRISPR-Cas9などの動物モデルへの遺伝子操作技術の進歩も相まって、常染色体顕性遺伝形式をとる新規原因遺伝子も多く同定されるようになった。これら遺伝子疾患は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年5月23日公布、平成27年1月1日施行）によって指定難病とされているものも多く、また医療費助成の申請のため、遺伝学的検査が必須とされるものも増えている³⁾。遺伝子検査は、これまでは大学病院を中心とした医療機関や研究施設が国などからの競争的資金を用いて担ってきた。しかし、診療報酬改定にともない現在は191疾患が保険適用として検査を行うことが可能になり、かずさDNA研究所をはじめとする衛生検査所などで行われるようになってきている⁴⁾⁵⁾。

Monogenic IBD とは

Monogenic IBDは、単一遺伝子疾患に発症あるいは合併するIBDの総称である。1970年代から慢性肉芽腫症が、1990年代からIPEX症候群（immune dys-

regulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked）が、難治な慢性腸炎を合併するということが知られていた⁶⁾。2009年にGlockerらが、乳児早期に難治性痔瘻を呈するCD患者に*IL10RA*、*IL10RB*遺伝子異常が認められたことをNew England Journal of Medicine誌に報告し一躍注目を浴びることとなった⁷⁾。最も画期的であったことは、この生物学的製剤が無効なIBDが、造血幹細胞移植により治癒することであった。2011年には、全エクソーム解析によって難治CDの4歳男児がXIAP（X-linked inhibitor of apoptosis protein）欠損症と診断され同様に造血幹細胞移植で改善したことが報告された⁸⁾。乳幼児期のIBD患者に全エクソーム解析という網羅的解析手法を行うことの意義が強調された。これらの報告、そして次世代シーケンサーの普及、遺伝子操作技術による機能解析の進歩により、新規原因遺伝子の報告が相次ぎ今もその数は増えている。

一方で、monogenic IBDの定義にはやや曖昧なところがある。これらの遺伝子疾患はrare variant（一般集団の1%未満にしかみられない変異）によって発症し、高い浸透率（penetrance：ある遺伝子変異を有する人のうち、遺伝性疾患を発症する人の割合）を示すものが多い。一方でIBDの表現率（expressivity：同じ遺伝性疾患において現れる症状や徴候の幅が異なる中でIBDを発症する割合）はさまざまである。たとえば、*IL10/IL10*受容体遺伝子異常症はほぼ100%、IBDの表現型を示す。慢性肉芽腫症やXIAP欠損症は20~30%と報告されている⁹⁾¹⁰⁾。一方でWiskott-Aldrich症候群やLoeys-Dietz症候群では約4%程度とされている^{11)~13)}。これらの表現型の違い（ある患者ではIBDを発症するが、ある患者では発症しない）を生む要因は環境因子、あるいはその他の遺伝的因子との組み合わせなどと、説はさまざまである¹⁴⁾。現在、PubMed、OMIMでIBD-likeの病型を呈し得る単一遺伝子疾患を検索すると約130の遺伝子が検索できる。しかし、その中には機能解析が不十分であるもの、IBDの表現率が1%以下と低くmonogenic IBDの原因遺伝子として議論の余地があるものも含まれる。こういった状況を鑑みて、ESPGHAN Porto group（European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition：欧州小児栄養消化器肝臓学会）は2021年に、一般診療で遺伝子検査を施行するにあたり75個の遺伝子に注意することをconsensus statementとして報告した¹⁵⁾。Boltonらは、これらのmonogenic IBDは疾患表現型と主に影響を受ける細

胞分画 (predominant cellular compartments) によって分類できることを報告している¹⁶⁾。これらを踏まえた代表的な疾患名, 原因遺伝子を Table 1 に要約した。

Monogenic IBD の大部分が原発性免疫異常症とオーバーラップしていることも強調されるべきことである。原発性免疫不全症は生まれつき病原体に弱い, 易感染性を示す疾患群の総称として知られてきたが, 近年は, 易感染性をともなわない獲得免疫系の異常をきたす免疫調節異常症や, 自己免疫性リンパ増殖性疾患・家族性地中海熱に代表される自然免疫系の異常である自己炎症性疾患と合わせて, 原発性免疫異常症 (inborn errors of immunity; IEI) という言葉が用いられるようになってきた。IEI 患者の約 1/3 で消化器症状が認められ, 約 1/5 で IBD を合併すると考えられている。IEI の原因遺伝子数は, 2019 年には 430 にのぼり, 同様にこれからも増加の一途を辿ることが予想される¹⁷⁾。

これまでにわかっている monogenic IBD の特徴

1. 腸炎の病型

Monogenic IBD の“IBD”は必ずしも UC や CD に特徴的な肉眼所見 (縦走潰瘍や敷石状変化, あるいは連続性病変など) や組織学的所見 (腺管への好中球浸潤や basal plasmacytosis など) を示すものではなく, 広義の IBD を指す。既報の monogenic IBD 症例のシステマチックレビューでは, 750 症例のうち 256 症例 (34%) が CD あるいは CD-like, 45 症例 (6%) が UC あるいは UC-like, そして実に半数以上が IBD あるいは IBD-U と描写されていた。明確に CD や UC と分類することが困難な症例が多いことを示している¹⁸⁾。

たとえば, IL10/IL10 受容体遺伝子異常症や XIAP 欠損症, Hermansky Pudlak 症候群などは概ね CD/CD-like の病型を示すことが多い⁷⁾¹⁹⁾。A20 ハプロ不全症は, ベーチェット病と鑑別すべき疾患であり, 腸炎も腸管ベーチェット様の病変を呈することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。CEAS (chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene) は, 多彩な小腸病変を呈するが, 輪走もしくは斜走する比較的浅い潰瘍と腸管狭窄の多発を特徴とする。腸間膜付着側を中心に縦走潰瘍がみられる CD とは, IBD を専門とする医師であれば鑑別することは難しくない場合が多い²²⁾。LRBA 欠損症や STAT3 機能亢進疾患などの多臓器抗体産生疾患 (IPEX-like 疾患) では難治な自己免疫性腸炎を示す

が, 難治なわりに潰瘍やびらんが目立たない場合が少なくない²³⁾²⁴⁾。

組織学的所見, monogenic IBD と典型的な IBD を区別することは難しい場合が多い。しかしいくつかの monogenic IBD で特徴的な組織所見が報告されているので, 留意する²⁵⁾。慢性肉芽腫症では, CD と同じように肉芽腫が認められるが, 肉芽腫の周囲にリンパ球浸潤をともない境界明瞭に認められることが多い。色素沈着したマクロファージをともなうことも特徴的とされている。また, アポトーシスが認められれば monogenic IBD を疑う有用な所見であるといえる。TTC7A 欠損症ではほぼ 100% でアポトーシスが認められる。XIAP 欠損症や IPEX-like 症候群では約 30% 前後でアポトーシスが認められることが報告されている。その他, 好酸球浸潤の頻度が高い疾患, 小腸の絨毛萎縮が認められる monogenic IBD は多いが, これらは UC・CD でも認められる頻度が低くないため鑑別材料とするのは難しい。

2. 年齢分布

これまでに報告されたコホート研究をまとめると 2 歳未満発症 IBD の 10~15%, 6 歳未満の 7~10% 程度が monogenic IBD の可能性があるといえる²⁶⁾。Crowley らは, トロント小児病院で IBD の診断を受けた 18 歳未満 1005 人全例に全エクソーム解析を行ったところ 31 例 (3%) が monogenic IBD であったことを報告している²⁷⁾。この報告では, 6 歳以上 18 歳未満で診断された IBD の中では, 863 人中 20 人 (2.3%) に原因と考えられる遺伝子が同定されていたと読み取れる。前述の monogenic IBD のシステマチックレビューでは, 750 症例のうち 10 歳以上 18 歳未満は 112 例 (14.9%), 18 歳以上は 70 例 (9.3%) が含まれていた¹⁸⁾。それぞれの年齢群の母集団が大きく異なるため, やはり 18 歳以上で IBD が診断される monogenic IBD は非常にまれではあるが, 少なからず報告はありと解釈できる。

それぞれの monogenic IBD の発症年齢に関して, Fig. 1 を参考にされたい¹⁸⁾。それぞれの monogenic disorder によって IBD 発症時期が大きく異なることがわかる。IL10/IL10 受容体遺伝子異常症や TTC7A 欠損症はそのほとんどが乳児早期に発症する。成人 IBD 診療において念頭に置く必要がある monogenic IBD は, XIAP 欠損症, 慢性肉芽腫症, CEAS, IPEX-like 症候群, A20 ハプロ不全症であろうか。特に XIAP 欠損症, 慢性肉芽腫症は若年発症の男性患者において

Table 1 本邦における原因遺伝子の分布

病気/症候群	遺伝子	主に影響を受ける細胞
慢性肉芽腫症 IL10/IL10 受容体遺伝子異常症 糖原病 1b 型 XIAP 欠損症 G6PC3 欠損症 (先天性好中球減少症) ニーマンピック病 C 型	CYBA, CYBB, NCF1, NCF2, NCF4, CYBC1 IL10, IL10RA, IL10RB SLC37A4 XIAP G6PC3 NPC1	貪食細胞
IPEX (like)	STAT1, STAT3, IL2RA, IL2RB, MALT1, FOXP3, CTLA4, LRBA, BACH2	制御性 T 細胞
重症複合免疫不全症 MIRAGE 症候群 IL21 欠損症 CD40 リガンド欠損症 CARMIL2 欠損症 MASP2 欠損症 ICOS 欠損症	CD3G, IL2RG, RAG1, RAG2, ADA, LIG4, DCLRE1C, ZAP70 SAMMD9 IL21 CD40LG CARMIL2 MASP2 ICOS	リンパ球
Wiscott-Aldrich 症候群 (like) SYK 機能亢進症 p110δ 欠損症/APDS p85 欠損症/APDS 無ガンマグロブリン血症	WAS, ARPC1B SYK PIK3CD (AR/AD) PIK3R1 (AR/AD) BTK	造血細胞
AIFBL2 TTC7A 欠損症 家族性下痢症 Tricho-hepato-enteric 症候群 栄養障害型表皮水疱症 Kindler 症候群 ALPI 欠損症	ELF4 TTC7A SLC9A3, SLC26A3, GUCY2C TTC37, SKIV2L COL7A1 FERMT1 ALPI	腸管上皮
A20 ハプロ不全症 Hermansky Pudlak 症候群 Hoyeraal-Hreidarsson 症候群 Loyes-Dietz 症候群 CEAS 外胚葉形成不全免疫不全症候群 (NEMO 異常症など) NFAT5 ハプロ不全症 TGFB1 欠損症 RIPK1 欠損症 RelA 遺伝子異常症 高 IgD 欠損症 (メパロン酸キナーゼ欠損症) NLRC4 異常症 Caspase 8 欠損症 STIM1 欠損症 X 連鎖性網膜色素変性症 ITCH 欠損症 CHAPLE 病 TRNT1 欠損症	TNFAIP3 HPS1, HPS4, HPS6 RTEL1, DKC1 TGFB1, TGFB2 SLCO2A1 NFKBIA, IKBKG NFAT5 TGFB1 RIPK1 RELA MVK NLRC4 CASP8 STIM1 POLA1 ITCH CD55 TRNT1	混合/その他

*IPEX ; immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, AR ; autosomal recessive, AD ; autosomal dominant, AIFBL2 ; autoinflammatory syndrome, familial, X-linked, Behçet-like 2, CEAS ; chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene, NEMO ; NF-κB essential modulator.

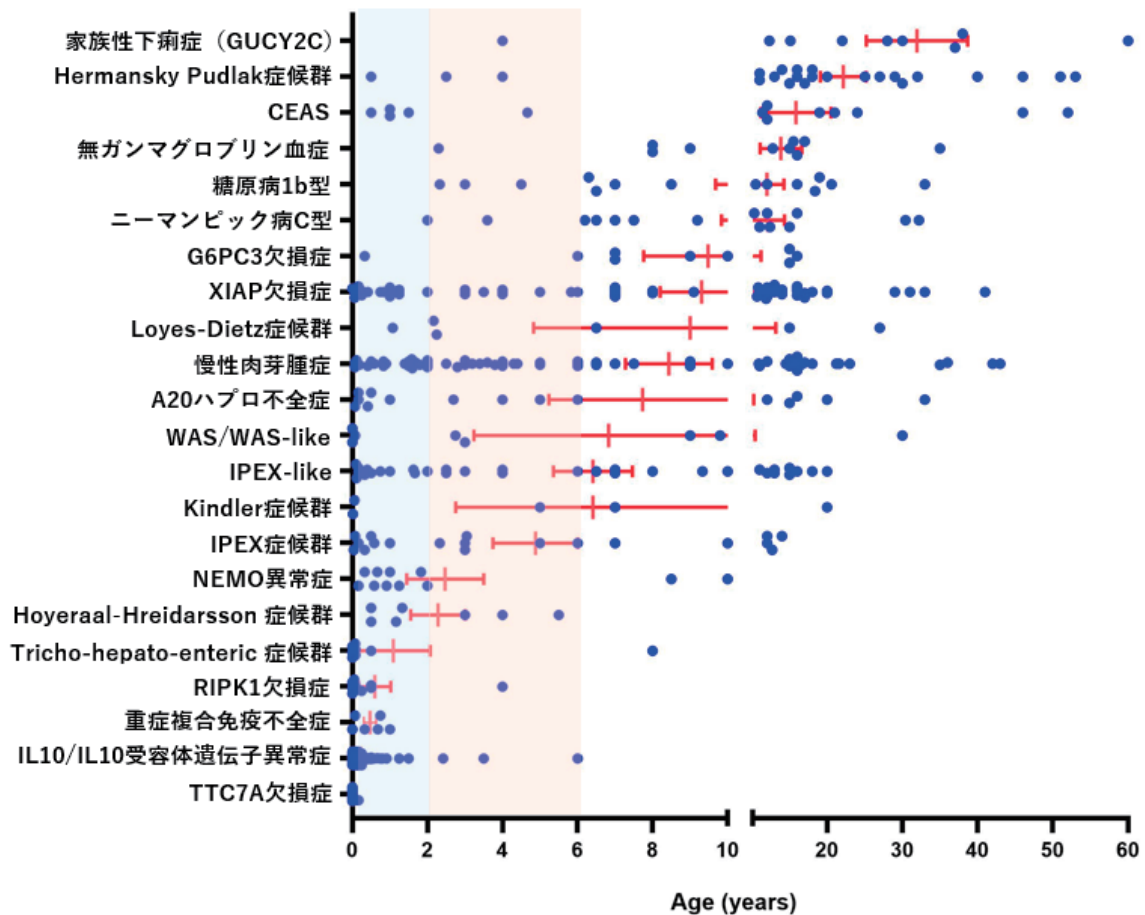


Fig. 1 Monogenic IBD の年齢分布 (文献 18) を改訂

家族性下痢症 (*GUCY2C*) ; Hermansky Pudlak 症候群 (*HPS1*, *HPS4*, *HPS6*) ; CEAS (chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene ; *SLCO2A1*) ; 無ガンマグロブリン血症 (*BTK*, *PIK3CD*, *PIK3R1*) ; 糖原病 1b 型 (*SLC37A4*) ; ニーマンピック病 C 型 (*NPC1*) ; G6PC3 欠損症 (*G6PC3*) ; XIAP 欠損症 (*XIAP*) ; Loyes-Dietz 症候群 (*TGFBR1*, *TGFBR2*) ; 慢性肉芽腫症 (*CYBA*, *CYBB*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*) ; A20 ハプロ不全症 (*TNFAIP3*) ; WAS/WAS-like (Wiscott-Aldrich 症候群/Wiscott-Aldrich 様症候群) (*WAS*, *ARPC1B*) ; IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)-like 症候群 (*STAT1*, *STAT3*, *CTLA4*, *LRBA*, *IL21*, *MALT1*) ; Kindler 症候群 (*FERMT1*) ; IPEX 症候群 (*FOXP3*) ; NEMO 異常症 (Nuclear factor- κ B Essential MODulator 異常症) (*IKBKG*) ; Hoyeraal-Hreidarsson 症候群 (*DKC1*, *RTEL1*) ; Tricho-hepato-enteric 症候群 (*SKIV2L*, *TTC37*) ; RIPK1 欠損症 (*RIPK1*) ; 重症複合免疫不全症 (*CD3G*, *DCLRE1C*, *IL2RG*, *LIG4*, *RAG1*) ; IL10/IL10 受容体遺伝子異常症 (*IL10*, *IL10RA*, *IL10RB*) ; TTC7A 欠損症 (*TTC7A*) .

鑑別すべきであり、疑われる場合、好中球機能検査と XIAP 蛋白の発現検査 (フローサイトメトリ: 保険未収載) が考慮される。なお、Fig. 1 で成人期の IBD 発症が確認できる *GUCY2C* 遺伝子異常を有する家族性下痢症は、主に北欧から報告されている家族例であり、本邦では報告がない。Hermansky Pudlak 症候群は白皮症を呈するため鑑別は難しくない。糖原病 1b 型やニーマンピック病 C 型、G6PC3 欠損症 (先天性好中球減少症) は、IBD 発症前にそれぞれの基礎疾患の診断がなされるケースがほとんどである。

3. 腸管外合併症

Monogenic IBD の最も大きな臨床的特徴は、腸管外合併症が高頻度にみられる点である。Crowley らは、monogenic IBD 31 例のうち、60% に腸管外合併症が認められ、26% で 2 つ以上腸管外合併症を有しており、non-monogenic IBD 974 症例と比較して、有意に頻度が高かったことを示している (それぞれ 9.3%, 2.6% : ともに $p < 0.0001$)²⁷⁾。前述のシステマチックレビューでも同様に 63% に腸管外症状が認められ、35% で 2 つ以上の腸管外症状が認められていた。また、非典型的な感染症の合併あるいは既往 (重症感染症や、

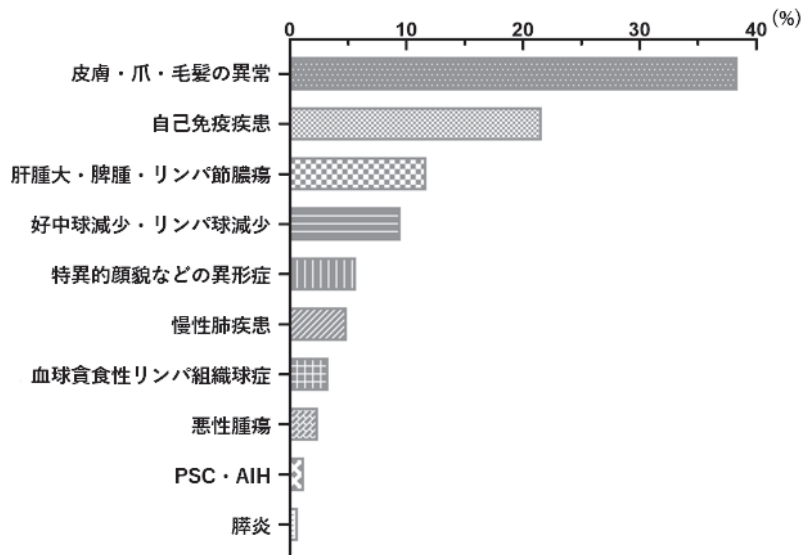


Fig. 2 既報から読み取る monogenic IBD における腸管外症状 (文献 18) を改訂)

PSC; 原発性硬化性胆管炎, AIH; 自己免疫性肝炎.

軽症感染の反復を含む) が 45% で報告されていた。

典型的な IBD では強直性脊椎炎, 原発性硬化性胆管炎, 結節性紅斑などが代表的といえる。一方で, monogenic IBD にみられる腸管外合併症の種類は, 典型的な IBD ではみられないものが多い (Fig. 2)¹⁸⁾。既報告では, 皮膚・毛髪・歯牙の異常が最も多く記載されていた (難治な湿疹や乾癬, 爪のカンジダ感染症なども含む)。また自己免疫疾患や自己炎症疾患の合併の頻度が高く, 前者であれば甲状腺機能亢進・低下症, 1 型糖尿病, 溶血性貧血, 血小板減少症など, 後者であれば周期性発熱や関節炎, 血管炎などがみられる。易感染性を示す疾患との関連から脾腫やリンパ節腫瘍を認められる例もある。ニーマンピック病 C 型や糖原病 1b 型などでは肝腫大が認められる。血球系の異常, 特異的顔貌などの dysmorphic feature, 慢性肺疾患, 血球貪食性リンパ組織球症などもやはり典型的な IBD ではみられないため, monogenic IBD を疑う所見といえる。

腸管外合併症は monogenic IBD を疑うことに役立つが, 一方で, monogenic IBD を適切に診断することで経過中の腸管外合併症の管理に生かすこともできる。XIAP 欠損症では血球貪食性リンパ組織球症後に造血幹細胞移植を行うと予後が低下することが示されている²⁸⁾²⁹⁾。XIAP 欠損症は, IBD で発症することも少なくないため適切に早期に診断することで予後改善につながる可能性がある。重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症では, 重篤な感染症を合併するリスクがある。

早期に診断することで, 早期に抗菌薬などの予防内服を開始することができる。IL10/IL10 受容体遺伝子異常症は, 悪性リンパ腫の合併が報告されており注意深い経過フォローが必要となる³⁰⁾³¹⁾。

4. 難治性, 治療法

Monogenic IBD は, 典型的な IBD の治療が奏効せず, 難治な経過をたどることが多い。理由は, 多くが先天性免疫不全症を合併するため腸管外合併症も含めた臨床症状の重症度が高いこと, それぞれの患者の絶対数が少ないために治療の研究・開発が進みにくいことが挙げられる。Collen らは, 6 歳未満発症の典型的な IBD と monogenic IBD の比較において, ICU 入院率 (OR : 14.5), TPN (total parenteral nutrition) の使用率 (OR : 6.8), HPN (home parenteral nutrition) の利用率 (OR : 13.1), 生物学的製剤の使用率 (OR : 14.54), 重篤な成長障害の出現率 (OR : 14.54) が, いずれも monogenic IBD において有意に高かったことを報告している³²⁾。システムチックレビューにおいては, 27% において腸管に対する手術が行われていた。そのうち, 63% で腸管切除 (±ストマ造設) が行われており, 21% でストマ造設が行われていた¹⁸⁾。

生物学的製剤は, Hermansky Pudlak 症候群や A20 ハプロ不全症のように抗 TNF α 抗体製剤が一部有効であるとされる monogenic IBD もみられるが, 免疫不全症に対して生物学的製剤を使いつらいと考えられていた時代背景や, そもそも小児 IBD には infliximab,

adalimumab しか国際的に使用承認が得られていないこともあり、これからのエビデンスの蓄積が期待される。最近、X連鎖ガンマグロブリン症やCVID (common variable immunodeficiency) に対する vedolizumab^{32)~35)}、STAT3機能亢進症やIL2RA疾患に代表されるIPEX-like疾患にJAK阻害薬が有効であったとする報告が、ケースレポートレベルで散見される²⁴⁾³⁶⁾³⁷⁾。また典型的なIBDでは用いられない生物学的製剤の有用性に関して、報告が散見される。CTLA4異常症やLRBA欠損症における abatacept (CTLA4Ig) や sirolimus²⁷⁾³⁸⁾、メバロチン酸キナーゼ欠損症における anakinra (抗IL-1抗体) や canakinumab (抗IL-1 β 抗体) などがこれに当たる³⁹⁾⁴⁰⁾。

難治例の治療として造血幹細胞移植は注目すべき治療法である。750例のシステマチックレビューでは173症例(23.1%)に造血幹細胞移植が行われており、そのうち72%の124症例でIBDが改善していた¹⁸⁾。IL10/IL10受容体遺伝子異常症や慢性肉芽腫症、XIAP欠損症、IPEX症候群が代表的で、いずれも79%、96%、82%、70%と比較的高い成功率が算出されたが、この結果はpublication biasがかかっており、実臨床での成績を示しているわけではない。一方で、TTC7AやIKBKG、STXBP2遺伝子などの腸管上皮バリア機能異常によりIBDを発症するタイプのmonogenic IBDでは改善がみられていない⁴¹⁾。IKBKGはNEMO異常症の原因遺伝子であるが、造血幹細胞移植によって免疫不全症は改善するがIBDは改善しない⁴²⁾。造血幹細胞移植後にIBDを発症することもある。造血幹細胞移植はmonogenic IBDにおけるとても重要な治療オプションの1つであるが、適応を含めて経験豊富な施設で施行することが望ましい。それぞれの疾患の移植のタイミング、前処置方法の確立などが今後の課題である。

本邦の報告から推察する monogenic IBD の分布

Monogenic IBDは遺伝子疾患であるため、地域性・民族性がある。IL10/IL10受容体遺伝子異常症、CEASなどは欧米よりもアジアからの報告が多い。一方で、前述のPorto groupから推奨されている遺伝子の数は75だが、国内では未報告の遺伝子疾患も多い。Table 2は、小児IBD集団におけるmonogenic IBDの割合を示した本邦からの代表的な報告である^{43)~45)}。これらから、本邦ではmonogenic IBDの中では慢性肉芽腫

症、XIAP欠損症、IL10受容体遺伝子異常症、A20ハプロ不全症、CEASをまず念頭に置くべきであることがわかる。

また、本邦の小児領域からA20ハプロ不全症やXIAP欠損症状の多施設コホート研究が、成人領域からはCEASに対する全国調査結果が報告され、monogenic IBD診療の発展に寄与している。Kadowakiらは、A20ハプロ不全症22症例において、遺伝子が同定されるまで3例が腸管パーチェット病、2例がCDとして、1例が難治性腸炎として診断されていたことを報告している⁴⁶⁾。Onoらは、26名のXIAP欠損症患者(うち19名が難治性IBDあり)が造血細胞移植を受け、22名(85%)が生存していたことを示している。腸管炎症とともに腸内細菌叢のdysbiosisも改善されていた⁴⁷⁾。Umenoらは、SLCO2A1病的バリエーションが同定された46名の臨床的特徴を報告している。臨床的特徴はCDと異なり、血清学的にもCRPや血沈などは上がりにくく、尿中PEG-MUMが健常者やCD患者と比較して有意に高く、診断に有用な可能性が示唆される⁴⁸⁾。

成人IBD診療に潜む monogenic IBD

成人期にIBDを発症するmonogenic IBDはまれであるが、いくつかのmonogenic disorderが知られている。ここでは、青年期または成人期にmonogenic IBDと診断された例を簡潔に提示していく(Kammermeierらによる英国消化器病学会、英国小児栄養消化器肝臓学会によるmonogenic IBDコンセンサスガイドライン、パネル6を改変)⁴⁹⁾。

例1)11歳時にCDを発症。数回の手術歴あり。1000日以上入院歴あり、発症から30年後にXIAP欠損症と診断された⁵⁰⁾。

例2)9歳時にCDと診断され、以降皮膚感染症を繰り返していた。17歳時にXIAP欠損症と診断⁵¹⁾。

例3)3歳時にCDを発症。これまでに頸部膿瘍と肺炎の既往あり。16歳時に肝膿瘍を発症し、慢性肉芽腫性疾患が疑われ診断確定。その後、同種造血幹細胞移植を受けて改善した⁵²⁾。

例4)15歳時より慢性的な難治性下痢症が出現。兄弟に若年癌あり。当初はセリアック病と診断されていたが難治であり、経過中に腸管組織には形質細胞浸潤の増加、上皮内のリンパ球増加が確認されており、prednisoloneとmethotrexateが使用されていた。37歳時に全エクソーム解析にてLRBA欠損症の診断⁵³⁾。

Table 2 本邦における原因遺伝子の分布

著者, 出版年	方法	Monogenic IBD の数 (総数)	Monogenic IBD (人数)
Uchida, et al. 2020	多施設研究 難治 IBD/下痢症に対する全 エクソーム解析	15 (103)	XIAP 欠損症 (4) IL10 受容体遺伝子異常 (3) A20 ハプロ不全症 (2) CEAS (1) 慢性肉芽腫症 (1) IPEX 症候群 (1) RelA 遺伝子異常症 (1) CTLA4 遺伝子異常症 (1) Hermansky Pudlak 症候群 (1)
Kudo, et al. 2021	VEO-IBD を対象とした全国 アンケート調査	26 (225) ※26 人は免疫不全が関 与している IBD	慢性肉芽腫症 (6) IL10 受容体遺伝子異常 (4) A20 ハプロ不全症 (3) XIAP 欠損症 (3) MHC クラス 2 欠損症 (1) IKBA 遺伝子疾患 (1) MIRAGE 症候群 (1) 重症複合型免疫不全症 (1) Hoyeeraal-Hreidarsson 症候群 (1) Coffin-Siris 症候群 (1) Wiskott-Aldrich 症候群 (1) IPEX 症候群 (1) IL2R α 欠損症 (1) 原因不明 (1)
Usami, et al. 2022	単施設コホート	9 (54)	慢性肉芽腫症 (6) XIAP 欠損症 (1) IL10 受容体遺伝子異常 (1) Wiskott-Aldrich 症候群 (1)

*VEO-IBD ; very early-onset IBD.

例 5) 生後 14 カ月より先天性好中球減少症とそれ
にともなう重度の感染症を繰り返していた。10 歳時
に回腸末端に狭窄をともなう小腸・大腸型の CD を発
症した。16 歳時に横行結腸の狭窄のために腸閉塞で
入院。17 歳時に結腸右半切除術施行。18 歳時に遺伝
子検査で G6PC3 欠損症状の診断となる。その後同種
造血幹細胞移植により、CD は改善した⁵⁴⁾。

例 6) 生後 2 週間で重症 CD を発症した患児から、
新規遺伝子変異が同定され SYK 機能亢進症と診断さ
れた。この患児の父親 (35 歳) も生後 2 週間より口
腔内潰瘍、慢性下痢症を反復しており何らかの免疫不
全症が疑われていた。父親にも患児と同一変異が確認
され、SYK 機能亢進症と診断された⁵⁵⁾。

この他に SLC9A3, GUCY2C や SLC26A3 といっ
た遺伝子異常にともなう先天性下痢症において、成人
期になってから IBD を発症することがあることが報
告されている。長期間の下痢症状が dysbiosis, ひい

ては腸管バリア機能の破綻を引きおこし IBD 発症の
引き金になると考えられている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

Monogenic IBD 診断手順 (Fig. 3)

1. Monogenic IBD を疑うポイント

IBD の発症年齢が非常に若いこと、前述の特異的
な腸管外合併症、先天性免疫異常、先天性腸管機能障
害(小腸閉鎖・狭窄、先天性下痢症)、悪性腫瘍、mono-
genic IBD を疑う家族歴は、monogenic IBD の重要な
予測因子であり遺伝子検査を検討すべきポイントであ
る¹⁵⁾¹⁸⁾²⁷⁾⁴⁹⁾。これは小児科医のみならず成人消化器科医
も同様である。免疫学的検査は、先天性免疫異常の評
価として推奨される。造血幹細胞移植が検討される難
治な例や、腸管切除の既往により短腸症候群のリスク
がある例、継続的に経静脈栄養が必要な例では、mono-
genic IBD の診断・除外を検討されることが望ましい。

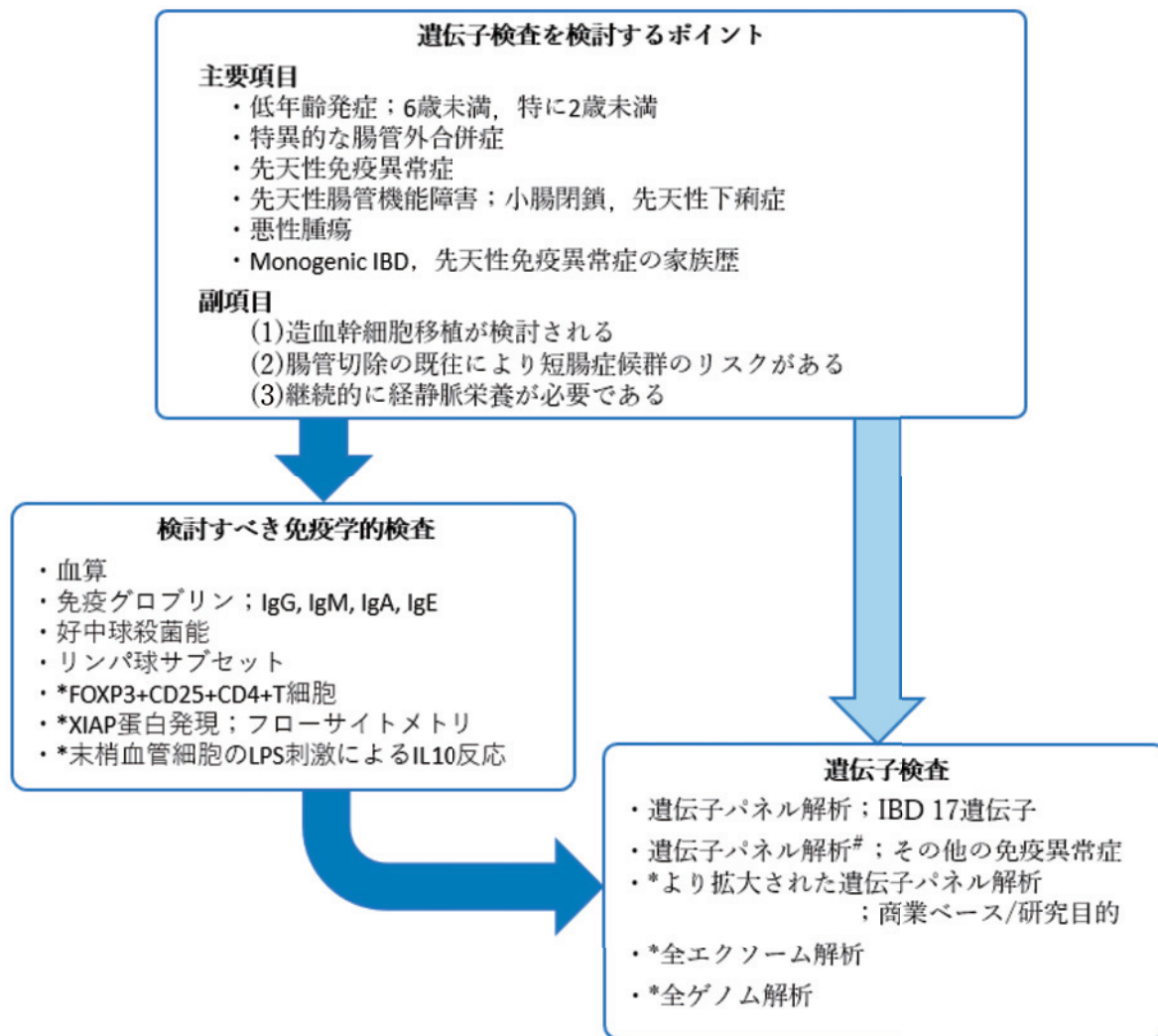


Fig. 3 Monogenic IBD 診断手順

*保険適用外であり専門施設・学会などへの相談が望ましい。# 保険診療で検査可能なパネル検査の回数は限られており，パネル選択に悩む際は診療豊富な医師・施設への相談が望ましい。

一方で，典型的なIBDの家族歴，成長障害，重度の肛門病変，生物学的製剤に抵抗を示すといった点は，そのみでは診断率が低く支持的特徴として扱う。

また，先天性免疫異常を疑うポイントとしては，「免疫不全症を疑う10の徴候」(Table 3)が知られており有用である⁵⁸⁾。

2. 遺伝子検査を提出する

2023年現在，本邦では保険診療でIBD原因遺伝子のパネル遺伝子シーケンスが可能である(17遺伝子：*IL10*，*IL10RA*，*IL10RB*，*NFAT5*，*TGFB1*，*RIPK1*，*FOXP3*，*IL2RA*，*CTLA4*，*LRBA*，*XIAP*，*CYBA*，*CYBB*，*NCF2*，*NCF4*，*TNFAIP3*，*WAS*)。臨床症状やリンパ球サブセットなどの血液検査で先天

性免疫異常が疑われる場合は，CVIDやSCID(severe combined immunodeficiency)，自己炎症性疾患を対象としたパネル遺伝子シーケンスを検討する。これらの遺伝子検査で明らかにならない場合は，保険診療では不可能であるが，より広域のパネルシーケンス検査，そして全エクソーム解析が検討される。海外では商業ベースで広域のパネルシーケンスが行われており，国内から依頼することも可能である。本邦では2023年現在，日本免疫不全・自己炎症学会(JSIAD)が主体となり構築されている「原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子解析と患者レジストリの構築」研究により，400以上の免疫異常症のパネル遺伝子シーケンスを行うことが可能である⁵⁹⁾。全ゲノム解析によって同定されたmono-

Table 3 免疫不全症を疑う 10 の徴候 (文献 58) より引用)

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる
2. 1年に2回以上肺炎にかかる
3. 気管支拡張症を発症する
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる
5. 抗菌薬を服用しても2カ月以上感染症が治癒しない
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す
7. 1年に4回以上、中耳炎にかかる
8. 1歳以降に、持続性の鵝口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅がみられる
9. BCGによる重症副反応(骨髄炎など)、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貧食症候群に罹患したことがある
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある

genic IBD 症例の報告も増えてきている⁶⁰⁾。検査を提出した時点では診断に至らないこともあるかもしれないが、医学の進歩に歩みを合わせて、主治医が継続的に疑うこと、そしてアプローチをかけていく姿勢が求められる。

Monogenic IBD 診療に求められるチーム医療

患者数の増加・多様な薬剤の登場により、IBD 診療は医師だけでなく看護師・栄養士・心理士・薬剤師など多職種連携 (multidisciplinary team) で行うことで、医療の質が高まり、患者の予後が改善することが知られている⁶¹⁾。一方で monogenic IBD 診療においては、より規模の大きいチーム医療体制が求められる。チーム医療により、(1) 複雑な症例や曖昧な症例における遺伝子検査の適応と最も適切な検査方法、(2) 同定された遺伝子変異の解釈と遺伝カウンセリングを含めた臨床遺伝学的アプローチ、(3) monogenic IBD 患者への適切な治療戦略の決定、につながると考えられる⁴⁹⁾。診断から治療の流れの中で、

- ・小児または成人の消化器科医；主治医
- ・Monogenic IBD に精通した医師
- ・免疫医
- ・臨床遺伝医
- ・衛生検査所；遺伝子検査・分子学的解析
- ・大学病院を中心とした研究施設；遺伝子検査・分子学的解析
- ・腸管外合併症に対する専門的診療；血液腫瘍医、皮膚科医、感染症医
- ・小児または成人の消化器外科医；外科的手術との連携が望ましい。同施設内ですべての連携をとる

ことは困難なため、外部施設とも連携をとる。新規遺伝子やこれまで報告の少ない遺伝子の分子学的解析は、海外施設とのコラボレーションも検討する。また、monogenic IBD は重症かつ難治なケースが多いこと、それぞれの疾患の情報源が少ないことから、より綿密な多職種における情報共有・患者サポート体制の構築が望まれる。

また、monogenic IBD 診療における遺伝カウンセリングの重要性を強調したい。検査によって明らかになる遺伝子情報とその知見は、患児や保護者、そしてより広い家族 (兄弟や従妹など) に大きく関わってくる。母系遺伝や X 連鎖性潜性遺伝など、遺伝形式によっては家族内の責任論になってしまうような場合もあるため説明には十分な注意を要する。遺伝子解析前後で、遺伝子検査の意義・遺伝子診断の潜在的影響 (家系全体における遺伝学的影響、遺伝情報の特性など) について、専門的な技術を持った遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングが行われる必要がある⁶²⁾。

おわりに Monogenic IBD のこれから

Monogenic IBD は1つ1つが稀少疾患であり、報告数の少ないものも多いため臨床的特徴が明確になっていないもの、治療法が確立されていないものが多い。Bed to bench の連携、国際的な症例集積、治験運用を含めた治療法の確立が望まれる。

Monogenic IBD を引き起こす新規遺伝子はこれからも発見されていくと考えられる。今後は、(1) 腸管外症状のない IBD を表現型とする遺伝子変異、(2) 浸透率や IBD の表現率が必ずしも高くない遺伝子変異、(3) 複数の異なる遺伝子の変異によって IBD を引き起こす digenic IBD (または polygenic IBD)、などが

明らかになることが期待される。これらは心疾患領域に習うことができる。(2)に関しては、肥大型心筋症、Long QT 症候群で intermediate effect variant (アレル頻度<1~5%) が報告されている⁶³⁾。Intermediate effect variant は、GWAS で明らかにされた SNPs (アレル頻度>1~5%) と monogenic IBD における rare variant (アレル頻度<1%) の中間に位置づけられる。たとえば、*KCNE* : p.N85D を持っている Long QT 症候群になりやすい、*TNNT2* : p.R278C を持っている肥大型心筋症になりやすいという解釈になる^{64)~66)}。(3) は、*MKL2*, *MYH7*, *NKX2-5* の3つの稀少なミスセンス変異の組み合わせ (polygenic) で小児期に肥大型心筋症を引き起こすことが、*Science* 誌に報告されている⁶⁷⁾。IBD 領域でこれらの進歩がなされれば、多様な治療法が登場している IBD 診療において、遺伝子情報に合わせたオーダーメイド医療の確立につながる可能性もある。

さらなる monogenic IBD 研究の発展、ならびに遺伝学を通じた IBD の病態解明が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al: Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 49: 256-261, 2017
- 2) Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S: The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 143: 285-288, 2012
- 3) 厚生労働省：難病の患者に対する医療等に関する法律 (平成 26 年法律第 50 号)。
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/dl/140618-01.pdf
- 4) 厚生労働省：診療報酬の算定方法の一部を改正する件 (令和 4 年厚生労働省告示第 54 号)。
<https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kyushu/000215073.pdf>
- 5) 厚生労働省：診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (令和 4 年保医発 0304 第 1 号)。
<https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kyushu/000215073.pdf>
- 6) Azabdaftari A, Jones KDJ, Kammermeier J, et al: Monogenic inflammatory bowel disease-genetic variants, functional mechanisms and personalised medicine in clinical practice. *Hum Genet* 142: 599-611, 2023
- 7) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361: 2033-2045, 2009
- 8) Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, et al: Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 13: 255-262, 2011
- 9) Aguilar C, Latour S: X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol* 35: 331-338, 2015
- 10) Matute JD, Arias AA, Wright NA, et al: A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 114: 3309-3315, 2009
- 11) Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 111: e622-e627, 2003
- 12) Imai K, Morio T, Zhu Y, et al: Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 103: 456-464, 2004
- 13) Guerrerero AL, Frischmeyer-Guerrerero PA, Huang C, et al: Increased Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Mutations in Genes Encoding the Receptor Subunits for TGFβ. *Inflamm Bowel Dis* 22: 2058-2062, 2016
- 14) Huang C, De Ravin SS, Paul AR, et al: Genetic Risk for Inflammatory Bowel Disease Is a Determinant of Crohn's Disease Development in Chronic Granulomatous Disease. *Inflamm Bowel Dis* 22: 2794-2801, 2016
- 15) Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, et al: Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 72: 456-473, 2021
- 16) Bolton C, Smillie CS, Pandey S, et al: An Integrated Taxonomy for Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 162: 859-876, 2022
- 17) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 40: 24-64, 2020
- 18) Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al: A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20: e653-e663, 2022

- 19) Speckmann C, Lehmborg K, Albert MH, et al: X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: the spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Immunol* 149: 133-141, 2013
- 20) Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, et al: A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 77: 728-735, 2018
- 21) Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, et al: Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 21: 137, 2019
- 22) 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
- 23) Alangari A, Alsultan A, Adly N, et al: LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130: 481-488.e2, 2012
- 24) Tanita K, Sakura F, Nambu R, et al: Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3. *J Clin Immunol* 41: 780-790, 2021
- 25) Nambu R, Mulder DJ, Nakazawa A, et al: Histopathological Features of Monogenic Inflammatory Bowel Disease: Subanalysis of Systematic Review. *Gastro Hep Advances* 1: 679-681, 2022
- 26) Nambu R, Muise AM: Advanced Understanding of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr* 8: 618918, 2021
- 27) Crowley E, Warner N, Pan J, et al: Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology* 158: 2208-2220, 2020
- 28) Lekbua A, Ouahed J, O'Connell AE, et al: Risk factors associated with poor outcomes in VEO-IBD secondary to XIAP deficiency: a case report and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 69: e13-e18, 2019
- 29) Ono S, Okano T, Hoshino A, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* 37: 85-91, 2017
- 30) Shouval DS, Biswas A, Kang YH, et al: Interleukin 1 β Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterology* 151: 1100-1104, 2016
- 31) Murugan D, Albert MH, Langemeier J, et al: Very early onset inflammatory bowel disease associated with aberrant trafficking of IL-10R1 and cure by T cell replete haploidentical bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 34: 331-339, 2014
- 32) Collen LV, Kim DY, Field M, et al: Clinical Phenotypes and Outcomes in Monogenic Versus Non-Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 16: 1380-1396, 2022
- 33) Boland BS, Riedl MA, Valasek MA, et al: Vedolizumab in Patients With Common Variable Immune Deficiency and Gut Inflammation. *Am J Gastroenterol* 112: 1621, 2017
- 34) King JR, Grover Z, Irani N, et al: Vedolizumab is safe and effective in the treatment of X-linked agammaglobulinemia-associated inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9: 1006-1007, 2021
- 35) Akhtar HJ, Markandey B, Ma C, et al: Vedolizumab Induced Clinical, Endoscopic, and Histological Improvement in Common Variable Immunodeficiency Disease-associated Intestinal Enteropathy. *Inflamm Bowel Dis* 26: e22-e23, 2020
- 36) Parlato M, Charbit-Henrion F, Abi Nader E, et al: Efficacy of Ruxolitinib Therapy in a Patient With Severe Enterocolitis Associated With a STAT3 Gain-of-Function Mutation. *Gastroenterology* 156: 1206-1210.e1, 2019
- 37) Joosse ME, Charbit-Henrion F, Boisgard R, et al: Duplication of the IL2RA locus causes excessive IL-2 signaling and may predispose to very early onset colitis. *Mucosal Immunol* 14: 1172-1182, 2021
- 38) Meshaal S, El Hawary R, Adel R, et al: Clinical Phenotypes and Immunological Characteristics of 18 Egyptian LRBA Deficiency Patients. *J Clin Immunol* 40: 820-832, 2020
- 39) Levy M, Arion A, Berrebi D, et al: Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 132: e779-e783, 2013
- 40) Miray Kislal Ekinci R, Balci S, Bisgin A, et al: Hyperimmunoglobulinemia D syndrome with recurrent perianal abscess successfully treated with canakinumab. *Scott Med J* 64: 103-107, 2019
- 41) Fujikawa H, Shimizu H, Nambu R, et al: Monogenic inflammatory bowel disease with STXBP2 mutations is not resolved by hematopoietic stem cell transplantation but can be alleviated via immunosuppressive drug therapy. *Clin Immunol* 246: 109203, 2023
- 42) Miot C, Imai K, Imai C, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic *IKBKG*/NEMO mutations. *Blood* 130: 1456-1467, 2017
- 43) Kudo T, Arai K, Uchida K, et al: Very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: A nation-

- wide survey. *J Gastroenterol Hepatol* 36: 151-155, 2021
- 44) Uchida T, Suzuki T, Kikuchi A, et al: Comprehensive Targeted Sequencing Identifies Monogenic Disorders in Patients With Early-onset Refractory Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 71: 333-339, 2020
- 45) Usami M, Takeuchi I, Kyodo R, et al: Clinical features of very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: a retrospective single-center study. *Intest Res* 20: 475-481, 2022
- 46) Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al: Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol* 141: 1485-1488.e11, 2018
- 47) Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, et al: Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9: 3767-3780, 2021
- 48) Umeno J, Esaki M, Hirano A, et al: Clinical features of chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol* 53: 907-915, 2018
- 49) Kammermeier J, Lamb CA, Jones KDJ, et al: Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8: 271-286, 2023
- 50) Quaranta M, Wilson R, Gonçalves Serra E, et al: Consequences of identifying XIAP deficiency in an adult patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 155: 231-234, 2018
- 51) Zacharias SA, Seshadri P, Hwang S, et al: Delayed Diagnosis of X-linked Lymphoproliferative Syndrome Type 2 in a 17-year-old Male With Severe Crohn's Disease and Recurrent Skin Infections. *JPGN Rep* 2: e102, 2021
- 52) Cole T, Pearce MS, Cant AJ, et al: Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 132: 1150-1155, 2013
- 53) Vardi I, Chermesh I, Werner L, et al: Monogenic Inflammatory Bowel Disease: it's never too late to make a diagnosis. *Front Immunol* 11: 1775, 2020
- 54) Bolton C, Burch N, Morgan J, et al: Remission of inflammatory bowel disease in glucose-6-phosphatase 3 deficiency by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Crohns Colitis* 14: 142-147, 2020
- 55) Wang L, Aschenbrenner D, Zeng Z, et al: Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice. *Nat Genet* 53: 500-510, 2021
- 56) Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al: Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med* 366: 1586-1595, 2012
- 57) Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J, et al: Reduced sodium/proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet* 24: 6614-6623, 2015
- 58) 厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班 (2010年改訂). 原発性免疫不全を疑う10の徴候. http://pidj.rcai.riken.jp/10warning_signsJ_110107.pdf
- 59) 日本免疫不全・自己炎症学会: PIDJ 事業. <https://jsiad.org/pidj/> (accessed 2023年6月28日現在)
- 60) Merico D, Pasternak Y, Zarrei M, et al: Homozygous duplication identified by whole genome sequencing causes LRBA deficiency. *NPJ Genom Med* 6: 96, 2021
- 61) Lee CK, Melmed GY: Multidisciplinary Team-Based Approaches to IBD Management: How Might "One-Stop Shopping" Work for Complex IBD Care? *Am J Gastroenterol* 112: 825-827, 2017
- 62) 吉橋博史: 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 先天異常症候群. *小児内科* 52: 1049-1053, 2020
- 63) Walsh R, Tadros R, Bezzina CR: When genetic burden reaches threshold. *Eur Heart J* 41: 3849-3855, 2020
- 64) Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al: Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 17: 880-888, 2015
- 65) Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B, et al: Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: the experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet Med* 21: 284-292, 2019
- 66) Lane CM, Giudicessi JR, Ye D, et al: Long QT syndrome type 5-Lite: defining the clinical phenotype associated with the potentially proarrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Heart Rhythm* 15: 1223-1230, 2018
- 67) Gifford CA, Ranade SS, Samarakoon R, et al: Oligogenic inheritance of a human heart disease involving a genetic modifier. *Science* 364: 865-870, 2019

Monogenic IBD to Share with Adult Gastroenterologists

Ryusuke Nambu¹⁾

1) *Division of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Children's Medical Center*

原著

COVID-19 パンデミックが *Helicobacter pylori* 除菌治療に与えた影響

上田久美子¹⁾・北條麻理子¹⁾・竹田 努¹⁾・赤澤 陽一¹⁾・
上山 浩也¹⁾・澁谷 智義¹⁾・永原 章仁¹⁾

1) 順天堂大学医学部消化器内科

著者連絡先：北條麻理子
〒113-8421 文京区本郷 2-1-1
E-mail: mhoho@juntendo.ac.jp

受付：2022年11月18日
採択：2023年1月31日

要旨 【目的】 COVID-19 の流行が *Helicobacter pylori* 除菌治療に影響を与えたかどうかを明らかにする。【方法】 当科で除菌治療を行った患者を対象に、流行前の2019年と流行中の2020年における除菌者数、除菌率、未判定率、判定法を比較した。【結果】 2019年の除菌者数は319例、2020年は190例で、2019年より減少した ($P=0.003$)。2019年の未判定率は9.4%、2020年は16.8%で、2019年より増加し ($P=0.005$)、便中抗原による判定は6.6%から29.1%に増加した ($P=0.003$)。【結語】 COVID-19 の流行により除菌者数は減少し、未判定率は増加した。

Key Words COVID-19, *Helicobacter pylori*, 除菌率, 尿素呼気試験, 便中抗原測定法

緒言

日本人が一生のうちに癌と診断される確率は男性で65.0%、女性で50.2%といわれており、全国がん登録罹患データに基づけば新たに胃がん患者として診断される患者は2019年度で124319例（男性85325例、女性38994例）と報告されている¹⁾。2016年2月に厚生労働省指針の改定により、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」において従来の胃X線検査に加えて胃内視鏡検査も対策型胃がん検診として実施可能になった。胃内視鏡検査の広がりによって胃癌の発見率が増えており²⁾、内視鏡治療による根治可能な早期胃癌の発見率が増加傾向にある^{3,4)}。検診による胃癌の拾い上げが重要であり、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響により検診が減ると根治可能な胃癌の発見数が減少する可能性がある。2019年に発生したとされるCOVID-19は全世界に拡大し、2020年3月に世界保健機関 (WHO) よりパンデミック宣言が、4月には日本政府より緊急事態宣言が発出

された。「緊急事態宣言」を受けて厚生労働省は保連発0417第2号2020年4月17日付にて「新型コロナウイルス感染症に係る緊急事態宣言を踏まえた特定健康診査・特定保健指導等における対応について」という文書⁵⁾で、「特定健康診査等については、少なくとも緊急事態宣言の期間において、実施を控えること」と通知し、特定健康診査・特定保健指導および高齢者健康診査の自粛が要請された。また日本医師会の調査によると、COVID-19をきっかけに受療行動は変容し、外来受診者の受診控えが生じているとも報告されている⁶⁾。

2019年から2020年にかけて、すべての癌を含む「がん検診・登録数」が前年度と比べて大きく減少した。国立がん研究センターによる院内がん登録を実施している863施設の状況は、2020年全国集計報告書によると、2020年度の胃癌の登録者数は2019年度の登録者数と比較して男性11.3%（2019年53238人、2020年47220人）、女性12.5%（2019年23237人、2020年20337人）と大幅に減少した⁷⁾。日本対がん協会の調

Table 1 患者背景

	2019年	2020年	P値
除菌者数	319	190	
男性：女性	165：154	99：91	0.96
年齢±SD（歳）	60.2±14.1	59.6±15.0	0.67
一次除菌者数：二次除菌者数	272：47	168：22	0.31

査では集団検診の受診者数において2020年は2019年と比較して検診者数が約30%減少したと報告されており⁸⁾、これらは国民の受診控えに加え呼吸機能、内視鏡検査の制約による検診縮小・外来縮小により引き起こされた可能性がある⁹⁾¹⁰⁾。COVID-19の大流行により *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌診療も大きな影響を受けたと考えられる。その影響を明らかにするために感染拡大前後の除菌者数、除菌率および除菌成否未判定率、除菌判定方法の変化を解析した。

対象と方法

2019年1月1日から2020年12月31日まで当科を受診した患者のうち、一次・二次除菌治療を行った患者を対象とした。2019年1月から2019年12月をCOVID-19の流行前（以下2019年）、2020年1月から2020年12月を流行中（以下2020年）とし、診療録から後ろ向きに2019年と2020年の除菌者数、除菌判定結果、除菌治療後の2021年8月時点での除菌未判定率および除菌判定に用いた検査法についての情報を抽出した。2019年と2020年の間で除菌者数、一次・二次それぞれの除菌率、除菌未判定率、除菌判定法の比較を行った。除菌判定結果については2021年8月時点までに施行した検査において尿素呼気試験（UBT）2.5%以下または便中抗原測定（HpSA）陰性となったものを除菌成功とし、除菌率はintention to treat（ITT）とper-protocol（PP）で算出した。HpSAは、モノクローナル抗体を用いたキットのメリディアンHpSA ELISA II（製造、Meridian Bioscience；輸入販売、富士レビオ）を使用した。

統計に関して除菌率、未判定率および除菌判定法の比較はカイ二乗検定、除菌者数の比較はWilcoxon rank sum testを用いた。検定の有意性はP値0.05未満を有意とした。

本研究においてはデータを研究に用いることについての同意はオプトアウト方式とし、症例集積をとまなう観察研究（後ろ向き研究）として、事前に順天堂大

学医学部医学系研究等倫理委員会にて審査を受け、承認を得た（整理番号E21-0208）。

結果

対象患者は509例であった。2019年の除菌者数は319例、そのうち一次除菌者数は272例、二次除菌者数は47例、2020年の除菌者数は190例、そのうち一次除菌者数は168例、二次除菌者数は22例であった。2019年と2020年の除菌者の間で、性別、年齢、一次と二次除菌者数の割合に有意差はなかった（ $P=0.96$ 、 $P=0.67$ 、 $P=0.31$ ）（Table 1）。2020年の除菌者数は2019年と比較して約4割減少していた（ $P=0.003$ ）（Fig. 1）。

ITT解析において、2019年の一次除菌率は80.5%、二次除菌率は80.9%、2020年の一次除菌率は73.8%、二次除菌率は81.8%であった。一次除菌率に関しては2019年より2020年の方が有意に低下しており（ $P=0.006$ ）、二次除菌率に関して有意差はなかった（ $P=0.79$ ）。PP解析において、2019年の一次除菌率は89.0%、二次除菌率は88.4%、2020年の一次除菌率は90.5%、二次除菌率は85.7%であり、2019年と2020年の比較でいずれにおいても有意差はなかった（ $P=0.64$ 、 $P=0.79$ ）（Table 2）。

除菌者数に占める2019年の除菌未判定率は9.4%（30例/319例）、一次除菌後の未判定率は9.6%（26例/272例）、そして二次除菌後の未判定率は8.5%（4例/47例）であった。2020年の除菌未判定率は16.8%（32例/190例）、一次除菌後の未判定率は18.5%（31例/168例）、そして二次除菌後の未判定率は4.5%（1例/22例）であった。2020年は2019年と比較し除菌未判定率および一次除菌後の未判定率は有意に増加しており（ $P=0.005$ 、 $P=0.002$ ）、二次除菌後において有意差はなかった（ $P=0.54$ ）。未判定者の中で、副作用による中止は2019年に一次除菌を受けた2例のみで、いずれも下痢症状のための中止であった。その他はすべて、除菌判定検査未受検者であった。

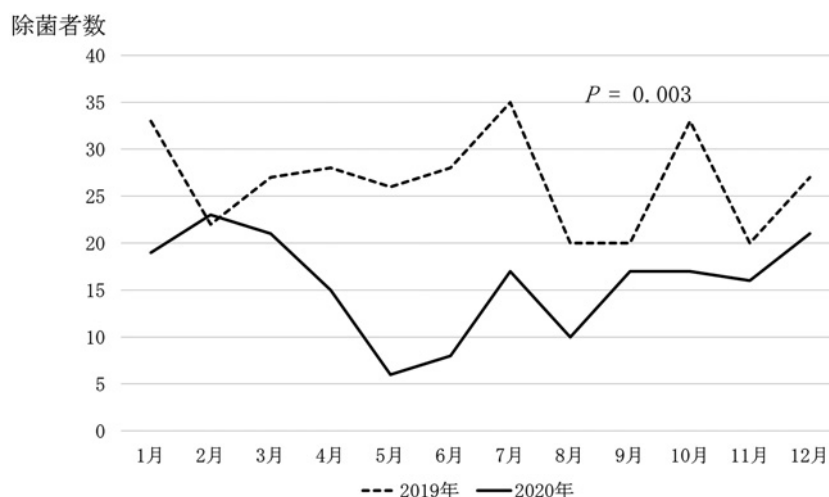


Fig. 1 2019年と2020年の月別除菌者数
2020年の除菌者数は2019年と比較して有意に低下していた ($P=0.003$).

Table 2 一次除菌および二次除菌の除菌率

		2019年		2020年		P 値
		除菌成功者/除菌者数	(%)	除菌成功者/除菌者数	(%)	
ITT 解析	一次除菌	219/272	(80.5)	124/168	(73.8)	0.006
	二次除菌	38/47	(80.9)	18/22	(81.8)	0.79
PP 解析	一次除菌	219/246	(89.0)	124/137	(90.5)	0.64
	二次除菌	38/43	(88.4)	18/21	(85.7)	0.79

除菌判定はすべてUBTとHpSAで行われており、2019年は除菌判定者289例中UBTによる判定は270例(93.4%)、HpSAによる判定は19例(6.6%)であり、2020年は除菌判定者158例中UBTによる判定は112例(70.9%)、HpSAによる判定は46例(29.1%)であった。2019年と2020年の間で除菌判定法は有意に変化した ($P=0.003$)。

考察

当院における一次・二次除菌治療数は、2019年から2020年にかけて319例から190例と有意な減少を認めた。その要因として、COVID-19の大流行にともない2020年3月に日本消化器内視鏡学会が緊急性のない消化器内視鏡検査・治療に関しては延期を考慮すると提言したことや、2020年4月に厚生労働省が「新型コロナウイルス感染症に係る緊急事態宣言を踏まえた健康増進事業の実施に係る対応について」¹¹⁾を提言したことにより、健康診断や人間ドックで *H. pylori*

陽性患者の拾い上げが減少したことが考えられた。また、感染が急拡大した2020年5月には当施設の判断で上部内視鏡検査を含む不要不急の検査は行われなくなったためと推測された。そして、患者自身による受診控え、緊急事態宣言やまん延防止等重点措置の発出による外出自粛なども総合的に影響した結果と考えられた。同時期の当院の上部消化管内視鏡件数は、2019年は9477件、2020年は7429件で、人間ドック件数は、2019年は1778件、2020年は1059件であった(未発表データ)。2019年と比較して、2020年において上部消化管内視鏡件数および人間ドック件数が減少していたことはこの推測の裏付けの1つとなる。

感染対策が整い、規制が緩和された2021年の上部内視鏡件数は9548件、人間ドック件数は1814件であり、COVID-19流行前とほぼ同じ件数まで回復し、一次・二次除菌治療数は274例となり回復傾向にある。

ITT解析においては、2019年と2020年の一次除菌率はそれぞれ80.5%と73.8%で、2019年より2020年の方が有意に低下していた。これは、除菌治療後の

未判定者は一定数存在することが知られているが¹²⁾、COVID-19 流行下の 2020 年はより未判定者が多くなったためと考えられる。一方 PP 解析においては、2019 年の一次除菌率は 89.0%、二次除菌率は 88.4% であり、2020 年の一次除菌率は 90.5%、二次除菌率は 85.7% であり、2019 年と 2020 年の間で有意差を認めなかった。これは除菌薬の治療効果自体は COVID-19 の流行下でも変わらなかったためと考えられる。

二次除菌率に関しては ITT 解析では 2019 年は 80.9%、2020 年は 81.8%、PP 解析では 2019 年は 88.4%、2020 年は 85.7% であり、ITT 解析、PP 解析ともに 2019 年と 2020 年の間で有意差を認めなかった。これは、一次除菌で不成功に終わった二次除菌治療者に対しては、再度治療の必要性や除菌判定の重要性が十分に説明されているため COVID-19 の流行下においても除菌治療後未判定者が増えなかったためではないかと推察される。

判定方法としては HpSA が占める全体の割合は 6.6% から 29.1% に増加した。従来は UBT が多く使用されてきたが、COVID-19 の影響により呼気を使用する検査が回避されたことが背景にあると推察される。HpSA は UBT とともに感染診断に用いられるべき検査であると強く推奨されている。除菌判定においては、UBT ができない時の代替法として推奨されている¹³⁾。メリディアン HpSA ELISA II を感染診断に用いた場合、組織鏡検法陽性かつ迅速ウレアーゼ試験陽性を対照とした感度は 90~92.2%、特異度は 91~94.4%¹⁴⁾¹⁵⁾ であり、培養陽性を対照とした感度は 96.6%、特異度は 94.9% と報告されており¹⁶⁾、感度・特異度ともに高い。除菌後判定に用いた場合、UBT との一致率は 95.4% と報告されている¹⁷⁾。PP 解析においては除菌率の低下を認めなかったことから、COVID-19 流行下であっても代替法として HpSA を使用するといった診療の工夫をすることで、正確に除菌判定を行うことができていたことが示された。

当院には感染症診療や感染対策を習得した多職種による感染対策チームが設けられており、当該部署および関連する部署の職員に対して、感染対策についての必要な情報を提供している。この取り組みにより適切な感染対策が実施されている。まず、出入り口を集約して、来院者全員にサーモグラフィカメラを用いた非接触体温測定を行い、有熱者を早期に発見している。また、各部署で症状の有無を確認し、有症状者に対して適切な隔離を行っている¹⁸⁾¹⁹⁾。具体的な感染予防策として、外来診療時には、サージカルマスクと眼の防

護具（ゴーグル、フェイスシールドなど）の装着と適切な手指衛生が行われている。エアロゾル発生をともなう内視鏡室では、検査前に症状に関して問診票で確認し、受検者が 37.5℃ 以上の発熱や呼吸器症状がある際は検査を中止している。さらに N95 マスクまたはそれと同等のマスク、長袖ガウン、手袋、眼の防護具、キャップなどの装着を遵守し、状況に応じて直接飛沫やエアロゾルの飛散を最小限に防ぐシールドを使用している^{20)~22)}。肺活量などを測定する呼吸機能検査の場合は周囲へのエアロゾルの拡散が生じ感染リスクが高い²³⁾。一方 UBT は 1 回の通常の呼吸時に吐く呼気を集めるだけなので、エアロゾルの拡散は少ないといわれている²⁴⁾。したがって、UBT に関しては、外来診療と同じサージカルマスクと眼の防護具の装着で検査を行っている。今までに当院において UBT 時に関連した医療従事者の SARS-CoV-2 感染例はない。現時点では、COVID-19 の流行下においても安全に UBT は行われており、除菌判定に HpSA を使用するか UBT を使用するかに関しては、施設の事情、患者本人の希望などを考慮して決めることが望ましいと考える。

感染症流行という事態においては受診控えによる疾患の発見が遅れるリスクは以前から危惧されており²⁵⁾、本研究により *H. pylori* 除菌診療にも影響が生じていることが明らかになった。変異ウイルスの出現もあり 2023 年 1 月時点では感染収束にはまだ時間がかかると思われるが、人々に COVID-19 のリスクとその感染防止策の有効性について十分説明した上で、根治可能な胃癌の拾い上げを目的とした胃がん検診を受けることについての理解を得ることが重要である。除菌治療は胃癌の発癌を抑制する作用があるが²⁶⁾、除菌に成功してこそ、その作用は発揮される。したがって、除菌判定は必ず行われなければならない。そのためには *H. pylori* 感染症に対する知識と除菌治療と除菌判定の重要性と必要性についての啓発活動を、より積極的に行っていく必要があると考えられた。

結語

COVID-19 流行中の 2020 年は流行前の 2019 年と比較し除菌治療者数は約 4 割減少した。一次除菌率に関しては、ITT 解析では有意な低下を認めたが、PP 解析では有意差はなく、二次除菌率に関しては、ITT 解析でも PP 解析でも有意差はなかった。除菌未判定率は一次除菌で有意な増加を認めた。また、HpSA に

よる除菌判定が増加した。検診の受診控えが問題となっており、その抑制のため感染対策の徹底と検診を受けることの利点の周知が重要となる。そして、*H. pylori* 感染症に対する知識と除菌治療の重要性と必要性についての啓発活動が必要である。

本論文の要旨を第18回日本消化管学会学術集会において発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス：胃がん患者数（がん統計）。
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/5_stomach.html (accessed 2022年11月3日現在)
- 2) 秋藤洋一, 吉中正人, 岡本公男, 他：鳥取県における胃がん内視鏡検診10年間の検討。日本消化器がん検診学会雑誌 51: 36-44, 2013
- 3) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, et al: Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 21: 2460-2466, 2015
- 4) 笹島雅彦, 乾 純和, 瓜田純久, 他：胃癌集団検診と内視鏡検査。治療 88: 161-166, 2006
- 5) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症に係る緊急事態宣言を踏まえた特定健康診査・特定保健指導等における対応について（改訂）。
<https://www.mhlw.go.jp/content/000622803.pdf> (accessed 2022年11月3日現在)
- 6) 日本医師会：新型コロナウイルス感染症の診療所経営への影響。
https://www.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20210428_3.pdf (accessed 2022年11月3日現在)
- 7) 国立がん研究センター：院内がん登録2020年全国集計報告書公表。
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/1126/index.html (accessed 2022年11月3日現在)
- 8) 日本対がん協会：2020年の受診者30%減、約2100のがん未発見の可能性 日本対がん協会32支部調査。
<http://www.jcancer.jp/news/11952> (accessed 2022年11月3日現在)
- 9) 林 務, 宮下みゆき, 高村智恵：検査部実施検査件数の変化から見た新型コロナウイルスの総合健診への影響。総合健診 48: 517-524, 2021
- 10) 川上剛明：COVID-19感染拡大防止のための検査室の取り組み。検査と技師 49: 1312-1315, 2021
- 11) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症に係る緊急事態宣言を踏まえた健康増進事業の実施に係る対応について。
<https://www.mhlw.go.jp/content/000621941.pdf> (accessed 2022年11月3日現在)
- 12) Sasaki H, Nagahara A, Hojo M, et al: Ten-year trend of the cumulative *Helicobacter pylori* eradication rate for the 'Japanese eradication strategy'. *Digestion* 88: 272-278, 2013
- 13) Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 167-180, 2002
- 14) Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, et al: Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 18: 384-391, 2013
- 15) Kesli R, Gokturk HS, Erbayrak M, et al: Comparison of the diagnostic values of the 3 different stool antigen tests for the noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Investig Med* 58: 982-986, 2010
- 16) Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK, et al: Evaluation of a novel monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay (Premier Platinum HpSA PLUS) for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Vietnamese children. *Helicobacter* 13: 269-273, 2008
- 17) Shimoyama T, Kobayashi I, Kato C, et al: Comparison of monoclonal antibody-based stool antigen tests to determine the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Scand J Gastroenterol* 45: 1431-1434, 2010
- 18) 小松崎直美：感染症シーズンにおけるベッドコントロール方法とラインリストの作成方法。 *Infection Control* 30: 1114-1118, 2021
- 19) 久田 研：COVID-19に対する感染対策 医療機関における感染対策。小児内科 54: 130-136, 2022
- 20) 日本環境感染学会：医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド。第4版。
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/COVID-19_taioguide4.pdf (accessed 2023年1月8日現在)
- 21) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス感染症に対する感染管理（2021年6月30日改訂版）。2021。
<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/covid19-01-210630.pdf> (accessed 2022年11月3日現在)
- 22) Ueyama H, Akazawa Y, Fujisawa T, et al: A novel endoscopic shield: a barrier device to minimize virus transmission during endoscopy. *Endoscopy* 54: E129-E130, 2022
- 23) 藤澤義久：呼吸機能検査における感染対策。臨床医学 66: 877-881, 2022
- 24) Chandrapalan S, Persaud K, Arasaradnam RP:

- Breath diagnostics in the era of SARS-CoV-2-clinical and research arena. *J Breath Res* 14: 042002, 2020
- 25) 安達知子：コロナ禍におけるウイメンズヘルス。地域医学 35: 211-218, 2021
- 26) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 372: 392-397, 2008

ABSTRACT

Effect of COVID-19 Pandemic on *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Kumiko Ueda¹⁾, Mariko Hojo¹⁾, Tsutomu Takeda¹⁾, Yoichi Akazawa¹⁾,
Hiroya Ueyama¹⁾, Tomoyoshi Shibuya¹⁾ and Akihito Nagahara¹⁾

1) *Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine*

Objective: To investigate the impact of the COVID-19 pandemic on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy.

Methods: We compared the number of patients who underwent *H. pylori* eradication treatment, the eradication rate, the percentage of patients who did not undergo an assessment after therapy, and eradication assessment methods between 2019, before the COVID-19 pandemic, and 2020, during the pandemic.

Results: The number of patients who received eradication therapy was 319 in 2019 and 190 in 2020, with a significant decrease in the number of patients in 2020 ($P=0.003$). The percentage of patients who did not undergo an assessment after therapy was 9.4% in 2019 and 16.8% in 2020, with significant increase in the percentage of patients in 2020 ($P=0.005$). The percentage of patients for whom eradication success was assessed by stool *H. pylori* antigen test increased from 6.6% in 2019 to 29.1% in 2020 ($P=0.003$).

Conclusion: The COVID-19 pandemic reduced the number of patients receiving eradication therapy, increased the number of patients not receiving eradication assessment, and increased the number of patients receiving eradication assessment by stool antigen test.

症例報告

反転大腸憩室の1例

榎本 義久¹⁾・岩瀬 俊一¹⁾

要旨 症例は74歳、女性。自覚症状なし。下部直腸癌術後約1年のサーベイランス目的に下部消化管内視鏡検査を施行。横行結腸の肝彎曲よりに径約2 cmの、やや黄色味を帯びた半球状の隆起性病変を認めた。送気しても通常の憩室のような陥凹には戻らなかったが、鉗子で圧迫すると窪みができ、非常に軟らかい壁であった。Dimplingを認め、反転大腸憩室と診断できた。炎症や出血の他、腸重積症のリスクもあるため、慎重に経過をフォローしている。

Key Words 大腸憩室, 反転, 内翻

はじめに

直腸癌術後サーベイランス目的の下部消化管内視鏡検査で偶然認めた、反転大腸憩室の1例を経験した。報告例が少なく、誤って生検などで医原性の大腸穿孔を生じさせた場合や腸重積症になってしまった場合には緊急手術になる可能性がある。また、その原因として腹腔鏡下手術時の気腹圧も可能性として考えられる疾患であるため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：74歳、女性。

主訴：なし。

既往歴：下部直腸癌（腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術後）、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：10本/日、50年。

現病歴：下部直腸癌に対する腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術の、術後約1年のサーベイランス目的で下部消化管内視鏡検査を施行したところ、術前には認めなかった隆起性病変を認めた。

血液検査所見：腫瘍マーカーの上昇はなく、その他も特記事項は認めなかった。

1) 桜ヶ丘中央病院外科

著者連絡先：榎本義久

〒242-0024 神奈川県大和市福田1-7-1

E-mail: yenomoto@sakura-hp.or.jp

受付：2023年5月12日

採択：2023年6月12日

腹部造影CT検査：上行結腸に憩室が多発していたが、内翻した憩室は確認できず、反転大腸憩室は明らかではなかった。

下部消化管内視鏡検査：横行結腸肝彎曲よりに径約2 cmの黄色の隆起性病変を認めた。表面平滑でポリープや粘膜下腫瘍のような形態を呈し、やや黄色味を帯びた半球状に見え、脂肪腫や神経内分泌腫瘍のようにも観察された（Fig. 1a）。内視鏡で送気しても通常の憩室のような陥凹には戻らず、観察中の形態変化はなかったが、鉗子で圧迫すると窪みができ、非常に軟らかい壁であることが確認できた（Fig. 1b）。Dimplingを認め、反転大腸憩室と診断した。上行結腸に憩室が多発していたが、その病変は送気してもその他の憩室のような陥凹にはならず、生検などの穿孔に至る可能性のある手技は行わず、経過観察の方針とした。

考察

反転大腸憩室は、大腸憩室が内腔に反転したものであるが、大腸憩室が固有筋層を欠く仮性憩室であり、腸管内圧の上昇により形成されることを考慮すると、内腔に反転することはまれだと考えられる。Meckel憩室のような真性憩室の場合には、蠕動による腸管内圧の影響で内翻する可能性は考えられるが、大腸憩室

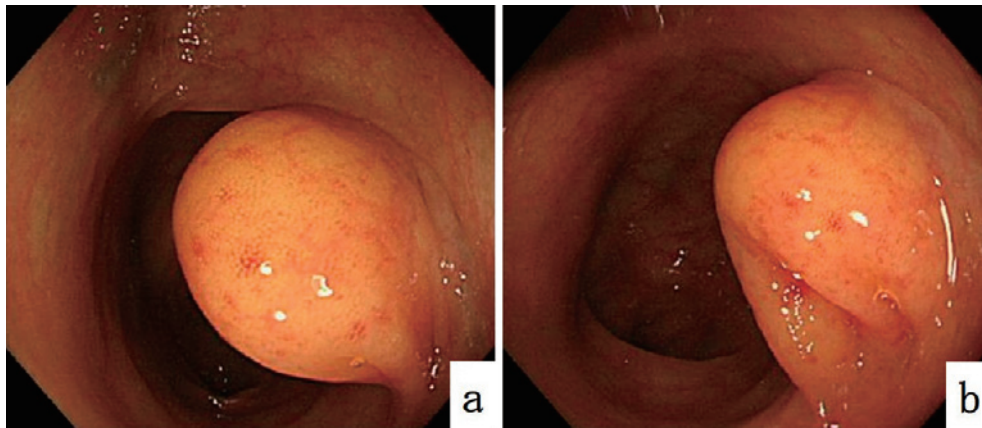


Fig. 1 下部消化管内視鏡検査

a: 径約2 cmの黄色の隆起性病変。表面平滑で、半球状であった。b: 鉗子で圧迫すると窪みができ (dimpling), 非常に軟らかい壁であった。

は仮性憩室であり、蠕動による内翻は否定的である。内腔に反転するという事は、内腔側から陰圧がかかったか腸管外の腹腔内から陽圧がかかったかのどちらかである。したがって、下部消化管内視鏡検査でのファイバー挿入時の吸引の影響や、腹腔鏡下手術時の気腹圧の影響の可能性は考えられる。

大腸以外の反転憩室としては、Meckel 憩室の内翻による腸重積症の報告が散見されるが、大腸憩室の内翻の報告は少ない。医中誌 Web で「憩室」, 「反転」または「憩室」, 「内翻」をキーワードとして検索すると、1993 年から 2022 年までの 30 年間に 9 例 (大腸以外の憩室を除く、会議録を除く) の報告を認めた (Table 1)^{1)~6)}。年齢の中央値は 68 (45~75) 歳で、性別は 10 例中 8 例 (80%) が男性であり、男性の比率が高い傾向にあった。また、部位としては上行結腸と S 状結腸に多く、それぞれ 3 例 (30%) ずつであった。一般的な大腸憩室症の発生部位は、欧米と本邦の報告で大きな違いがあり、欧米では S 状結腸を中心に左側結腸に生じる割合が高い一方で、本邦では右側結腸に生じる割合が高いが⁷⁾、本邦でも年齢とともに左側結腸の憩室が増加する傾向にある。今武らの報告では、左側型は 65 歳未満で 28.9% であるのに対して 65 歳以上では 40.2% となっている⁸⁾。報告例における反転大腸憩室では、本症例が横行結腸の肝彎曲より位置していたため右側とすると、右側が 6 例 (60%)、左側が 4 例 (40%) であり、やや右側結腸の割合が高かった。その他、反転大腸憩室を認めた症例では、内翻した憩室以外にも大腸憩室が多発していることが共通していた。

反転大腸憩室の内視鏡所見についての最初の報告は、1982 年の Shah らによるが⁹⁾、その報告によると、直径 10 mm の無茎性の隆起性病変であり、表面平滑で周囲と同様の粘膜であったとされる。また、生検鉗子で容易に陥凹が形成され、大腸憩室の内翻と診断されている⁹⁾。

本邦での最初の報告は、1993 年の山本らによるが¹⁾、その報告によると、反転大腸憩室の特徴的所見として以下の 6 項目を挙げている。①上行結腸外側および S 状結腸に好発する。②周辺に多発憩室を認める。③大きさ 1~2 cm 前後の広基性であることが多いが有茎性のこともある。④表面は平滑で正常大腸粘膜で覆われていることが多いが発赤を認めることもある。⑤隆起は軟らかく、その形状は空気量の増減や経時的観察で変化することが多い。⑥しばしば中心陥凹を認める。中心陥凹のないものでも鉗子で押すことにより陥凹を形成する (dimpling)。さらに圧迫することにより隆起は外反し、憩室本来の姿に復する¹⁾。

本症例は横行結腸の病変であったが、その他の特徴はほぼ同様であった。憩室が多発しており、径 2 cm 程度で表面平滑であり、ポリープや粘膜下腫瘍のような形態を呈し、やや黄色味を帯びた半球状に観察され、脂肪腫や神経内分泌腫瘍のようにも見えた。内視鏡で送気しても通常の憩室のような陥凹には戻らなかったが、鉗子で圧迫すると窪みができ、非常に軟らかい壁であった。Dimpling を認め、反転大腸憩室と診断できた。

反転大腸憩室では、dimpling 以外にも色素散布で憩室周辺に渦巻き様の輪状形態を見出す同心円徴候

Table 1 反転大腸憩室の本邦報告例

No.	報告年	報告者	年齢	性別	主訴	検査方法	位置	大きさ	肉眼形態 (ポリープ様 (Ip, Isp, Is), 中心の陥凹した IIa+IIc 様)	対応
1	1993	山本 ¹⁾	60	男	なし	CS, 注腸造影	上行結腸	2 cm	中心の陥凹した IIa+IIc 様	経過観察
2	1993	山本 ¹⁾	66	男	なし	CS	上行結腸	0.8 cm	ポリープ様 (Is)	経過観察
3	1997	坂本 ²⁾	70	男	なし	CS	S 状結腸	0.7 cm	ポリープ様 (Isp)	経過観察
4	1997	坂本 ²⁾	75	男	なし	CS	S 状結腸	0.6 cm	中心の陥凹した IIa+IIc 様	経過観察
5	1997	坂本 ²⁾	74	女	下血	CS	上行結腸	0.6 cm	中心の陥凹した IIa+IIc 様	経過観察
6	2001	土橋 ³⁾	59	男	左下腹部痛	CS, 注腸造影	下行結腸	不明	ポリープ様 (Is)	下行結腸切除術
7	2003	宮田 ⁴⁾	70	男	下腹部痛	CS, 注腸造影	盲腸	3 cm	ポリープ様 (Is)	回盲部切除術
8	2004	伊藤 ⁵⁾	52	男	右下腹部痛	CT, 病理組織	盲腸	5 cm	ポリープ様 (Is)	回盲部切除術
9	2007	大森 ⁶⁾	45	男	腹部不快感	CS	S 状結腸	不明	中心の陥凹した IIa+IIc 様	S 状結腸切除
10	2023	本症例	74	女	なし	CS, CT	横行結腸	2 cm	ポリープ様 (Isp)	経過観察

(concentric circle sign) も特徴とされている⁵⁾。これは、色素を散布して下部消化管内視鏡検査を施行すると憩室に一致して、1本の連続した線からなる渦巻きではなく、何本かの非連続性の曲線が層状になって認められる所見であり、ポリープとの鑑別に有用とされる¹⁰⁾。また坂本らの報告によると、同心円徴候は内翻している憩室のみでなく、内翻していない憩室の周囲にも認めるため、どのような形態の反転大腸憩室にも有効な診断方法とされる²⁾。

さらに、坂本らは肉眼形態としてポリープ様病変 (Ip, Isp, Is) と中心が陥凹した IIa+IIc 様病変に分類できると報告している²⁾。本症例は、この分類ではポリープ様 (Isp) であった (Table 1)。

反転大腸憩室は、真の隆起性病変と認識され、内視鏡的切除や生検をされる可能性があり、医原性の大腸穿孔を生じさせてしまう恐れがあるため注意が必要である。全例での色素散布は困難であっても、少なくとも生検前に dimpling の確認はできるはずであり、確実でかつ行いやすい手技と考えられる。

自覚症状のない反転大腸憩室は、通常の憩室と同様に経過観察すれば良いが、治療を要する反転大腸憩室の報告例もある⁵⁾。腸重積症をきたし、腹膜炎になっている場合には緊急手術が必要になる。

本症例は、自覚症状は何もなく、大腸癌の術後サーベイランス目的に施行した下部消化管内視鏡検査で偶然認められたが、反転大腸憩室は循環不全が生じて浮腫性の炎症性変化を引き起こす可能性もあり⁵⁾、今後炎症の他、腸重積症³⁾や出血などのリスクがあるため、慎重に経過をフォローしている。

おわりに

報告例の少ない疾患である反転大腸憩室の1例を経験した。大腸に隆起性病変を認めた場合、反転大腸憩室である可能性を意識することで、ポリープなどに見誤ってポリペクトミーや生検を施行し、大腸穿孔に至るリスクを回避できると考えられる。また、その原因として腹腔鏡下手術時の気腹圧の影響も否定できず、術後サーベイランスの下部消化管内視鏡検査でも注意が必要である。

本論文の要旨は、第19回日本消化管学会総会学術集会 (2023年2月, 東京) で発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

文献

- 1) 山本 均, 森瀬友友, 古澤 敦, 他: 反転大腸憩室の2例. 日本消化器内視鏡学会雑誌 35: 567-570, 577, 1993
- 2) 坂本茂夫, 大野健次, 井海江利子, 他: 反転大腸憩室の3例. ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease 13: 73-76, 1997
- 3) 土橋隆志, 松本収生, 嶋 廣一: 内翻した下行結腸憩室による成人結腸腸重積症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 62: 2981-2985, 2001
- 4) 宮田 剛, 岡村治明, 三宅 洋, 他: 反転大腸憩室の1例. 埼玉県医学会雑誌 38: 32-34, 2003
- 5) 伊藤智彰, 玉崎秀次, 根上直樹, 他: 急性虫垂炎を伴った盲腸部反転憩室の1例. 日本臨床外科学会雑誌 65: 2146-2148, 2004
- 6) 大森信弥, 宮本勇二, 小野貞英: 炎症性変化を伴った反転大腸憩室. Gastroenterological Endoscopy 49:

- 2728-2729, 2007
- 7) 石川 信, 加藤 順: 大腸憩室疾患—日本における最近の傾向. 日本大腸肛門病学会雑誌 61: 1010-1014, 2008
- 8) 今武和弘, 松井輝明, 荒川泰行: 高齢者の大腸憩室症. 消化器科 41: 206-208, 2005
- 9) Shah AN, Mazza BR: The detection of an inverted diverticulum by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 28: 188-189, 1982
- 10) 中江遵義, 熊本光孝, 尾崎陽子, 他: 大腸憩室で見られる“同心円徴候”について. *Gastroenterological Endoscopy* 35: 2137-2143, 1993

ABSTRACT

A Case of Inverted Colonic Diverticulum

Yoshihisa Enomoto¹⁾ and Shunichi Iwase¹⁾

1) *Department of Surgery, Sakuragaoka Central Hospital*

The patient is a 74-year-old woman without subjective symptoms. She performed a surveillance colonoscopy approximately 1 year after lower rectal cancer surgery. A slightly yellowish hemispherical elevated lesion with a diameter of approximately 2 cm was observed in the transverse colon, located above the hepatic fold. The elevated lesion did not return to its normal depression as diverticulum after the air supply. Still, the wall was very soft and formed a depression by applying pressure with forceps. The dimpling was positive, and the inverted colonic diverticulum was diagnosed. The patient needs to be followed carefully because of the risk of inflammation, bleeding, and intussusception.

CONTENTS

●画像クイズ

- 画像クイズ 1 村田雅樹 1
画像クイズ 2 佐渡智光 3

●総説

- 上部消化管・小腸疾患に対する内視鏡 AI の現状と今後の展望 新倉量太 5
成人消化器科医に伝えたい monogenic IBD 南部隆亮 13

●原著

- COVID-19 パンデミックが *Helicobacter pylori* 除菌治療に与えた
影響 上田久美子 27

●症例報告

- 反転大腸憩室の 1 例 榎本義久 33

●トピックス

- 過誤腫性ポリポースシスの診療ガイドライン 中山佳子 37

●消化管学会レポート

- 第 19 回日本消化管学会総会学術集会に参加して 海老正秀 39

●学会賞選考

- 2022 年度の選考結果と 2023 年度の選出方法について 山本博徳 41

●コアシンポジウム総括

- 消化管腫瘍の新展開 2021 ~ 2023 掛地吉弘 43
“機能性消化管疾患の病態と治療” をふりかえって
(第 17 回 ~ 第 19 回) 二神生爾 52

- 会告 57

- 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定 99

- 編集後記 杉本光繁・中山佳子