

JGGA

日本消化管学会雑誌

Vol.8
2024

No. 1



一般社団法人 日本消化管学会

The Journal of Japanese Gastroenterological Association

CONTENTS

Vol.8 No.1 2024

■ 画像クイズ

画像クイズ 1	柳田 拓実・引地 拓人	1
画像クイズ 2	中島 政信	3

■ 総説

消化管癌に対するゲノム医療の現状と展望	岩槻 政晃	5
表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡診断と治療の最前線	土肥 統	13

■ 原著

高齢者の慢性便秘症に対するプロバイオティクス 製剤の治療効果に関する検討	浅岡 大介	21
刺激性下剤依存・抵抗性慢性便秘症について ～1週間入院プログラムの有用性～	本郷 仁志	31

■ トピックス

「便通異常症診療ガイドライン 2023～慢性便秘症」のポイント	引地 拓人	45
---------------------------------------	-------	----

■ 消化管学会レポート

第20回日本消化管学会総会学術集会に参加して	澁谷 智義	48
------------------------------	-------	----

■ 学会賞選考

2023年度の選考結果と2024年度の選出方法について	山本 博徳	50
-----------------------------------	-------	----

■ 会告

事務局からのお知らせ		53
2023年度事業報告		55
2023年度理事会・委員会開催報告		56
2024年度学術集会・教育講演会開催報告		57
2024年度支部教育講演会開催報告		58
決算報告書 第20回		59
2024年度役員編成		60
2024年度組織図		61
2024年度委員会編成一覧		62
顧問一覧・名誉会員一覧・功労会員一覧・代議員一覧		66
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		68
胃腸科専門医名簿		73
日本消化管学会「胃腸科認定医」制度規程		83
胃腸科認定医名簿		87
定款・定款施行細則		93

■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		99
--------------------------	--	----

■ 編集後記	引地 拓人・渡邊 雅之	
--------------	-------------	--

画像クイズ 1

【症例提示】

80歳台, 男性.

現病歴: 検診目的に施行した上部消化管内視鏡検査で, 十二指腸下行部に有茎性病変を認められた.

既往歴: 糖尿病, 前立腺肥大症, 緑内障.

家族歴: 特記事項なし.

上部消化管内視鏡検査: 白色光 (Fig. 1), 非拡大 NBI (Fig. 2), 拡大 NBI (Fig. 3) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A 腺腫
- B 若年性ポリープ
- C Brunner 腺過形成
- D Peutz-Jeghers 型ポリープ
- E Cronkhite-Canada 症候群

(正解は次ページ)

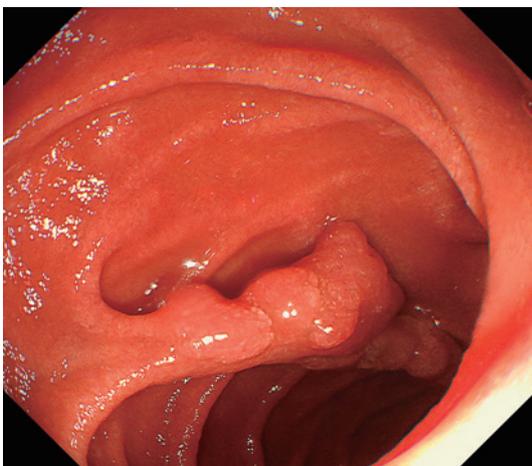


Fig. 1 白色光観察



Fig. 2 NBI 非拡大観察



Fig. 3 NBI 拡大観察

【正解】

D Peutz-Jeghers 型ポリープ

【解説】

本症例では、十二指腸下行部に約 30 mm 大のやや発赤した有茎性病変を認めた (Fig. 1)。NBI 非拡大観察では、分葉多結節状の形態および複数の白点もみられた (Fig. 2)。NBI 拡大観察では、表面の粘膜構造は leaf pattern を呈し、構造不整や、口径不同を有する不整血管はみられなかった。白点部には、loop 状の微細な血管が視認された (Fig. 3)。内視鏡的切除術が施行され、その切除標本の病理組織学的所見では、病変中心に平滑筋の樹枝状増生がみられた (Fig. 4a)。また、異型に乏しい十二指腸粘膜が表面を被覆し、被覆上皮は軽度の過形成を示していた (Fig. 4b)。以上の所見から、Peutz-Jeghers 型ポリープと診断された。

Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) は、消化管過誤腫性ポリープシス、特有な皮膚・口腔粘膜の色素沈着、常染色体顕性遺伝の 3 主徴を有する疾患である。PJS の病理学的特徴を有するポリープで、特徴的な色素沈着や遺伝性を欠くものは、Peutz-Jeghers 型ポリープと称される¹⁾。PJS にみられるポリープは胃、小腸、大腸にほぼ均等に分布するが、Peutz-Jeghers 型ポリープは空腸に最も多く、回腸、結腸、直腸、胃、十二指腸の順で、十二指腸は比較的まれとされる²⁾。十二指腸にみられる Peutz-Jeghers 型ポリープは、約半数が下行部に発生し、有茎性または亜有茎性の形態を呈する。色調は、白色、褪色、発赤調とさまざまである。表面構造は convoluted pattern または leaf pattern を呈する³⁾。白色を呈する Peutz-Jeghers 型ポリープは、腺腫との鑑別が必要となる。Peutz-Jeghers 型ポリープの散布性の白点はリンパ流のうっ滞を反映した所見で、腺腫にみられる吸収上皮細胞内の脂肪粒による絨毛の白色化とは異なる

と考えられている⁴⁾。NBI 拡大観察で白色物質の局在を判断することが、Peutz-Jeghers 型ポリープと腺腫の鑑別点の一助となる。

十二指腸 Peutz-Jeghers 型ポリープは、良性かつ単発であることが多い。しかし、癌化をともなう Peutz-Jeghers 型ポリープの報告もあることから⁵⁾、内視鏡的切除が考慮される。

【参考文献】

- 1) 渡辺英伸, 梨本 篤, 石原法子, 他: 病理からみた消化管の悪性病変と皮膚病変. 胃と腸 18: 465-473, 1983
- 2) Naitoh H, Sumiyoshi Y, Kumashiro R, et al: A solitary Peutz-Jeghers type hamartomatous polyp in the duodenum—a case report. Jpn J Surg 18: 475-477, 1988
- 3) 遠藤昌樹, 鳥谷洋右, 永塚 真, 他: 十二指腸にみられる病変の種類とその頻度. 消化器内視鏡 31: 973-983, 2019
- 4) 園田隆賀, 依光展和, 富野泰弘, 他: 十二指腸 Peutz-Jeghers 型ポリープの 1 例. 胃と腸 56: 861-866, 2021
- 5) 山崎健路, 山内貴裕, 九嶋亮治, 他: 微小癌が併存し内反性発育した孤在性十二指腸 Peutz-Jeghers 型ポリープの 1 例. 胃と腸 52: 1610-1619, 2017

【出題】

柳田拓実 (やなぎた たくみ), 引地拓人 (ひきち たくと)

福島県立医科大学附属病院内視鏡診療部

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1

TEL: 024-547-1583

メール: takumi-y@fmu.ac.jp

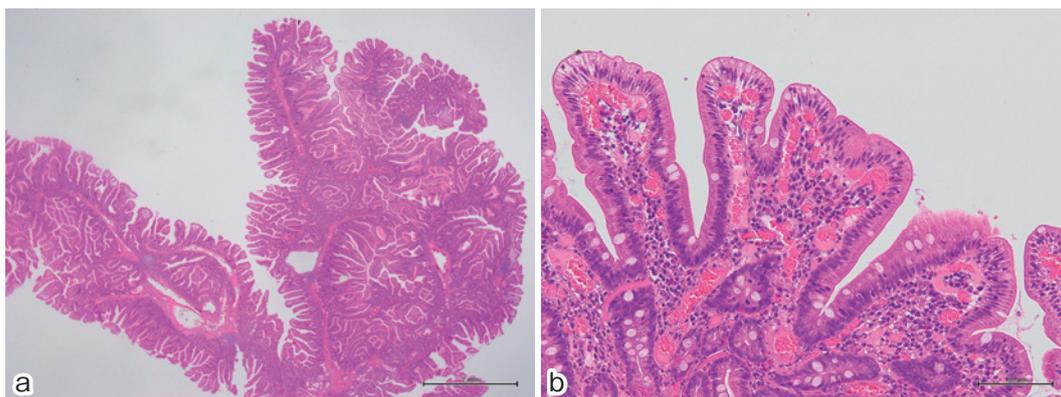


Fig. 4 a: 病理組織所見 (HE 染色), b: 病理組織所見 (HE 染色).

画像クイズ 2

【症例提示】

60 歳代, 女性.

現病歴: 数年前から 1 カ月に一度程度の発熱を自覚していた. 7 日前に 38.3℃ の発熱を認め近医を受診. 血液検査で白血球 18000/μL, CRP 13.1 mg/dL と上昇を認め, 胸部 X 線写真で異常陰影を認めたため当院を紹介受診となった.

既往歴: 特記事項なし.

上部消化管内視鏡検査 (Fig. 1: 切歯列より 29 cm, Fig. 2: 同部の近接所見) と胸部 CT 検査 (Fig. 3) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A 大動脈食道瘻
- B 肺癌の食道浸潤
- C 特発性食道破裂
- D Behçet 病の食道病変
- E 先天性食道気管支瘻

(正解は次ページ)

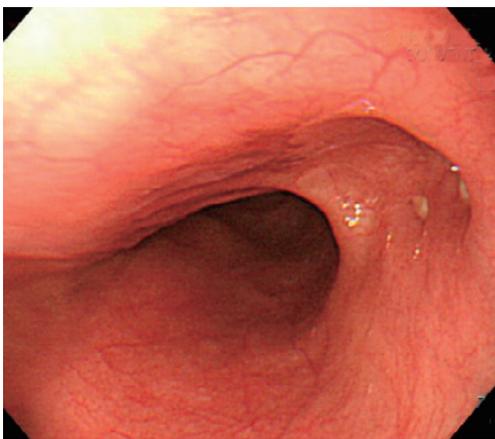


Fig. 1 上部消化管内視鏡検査

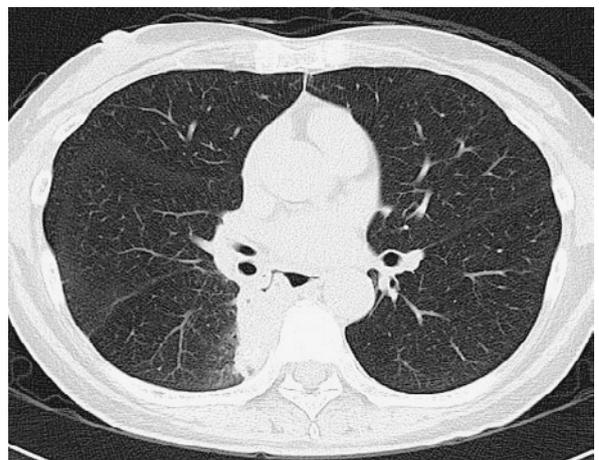


Fig. 3 胸部 CT 検査

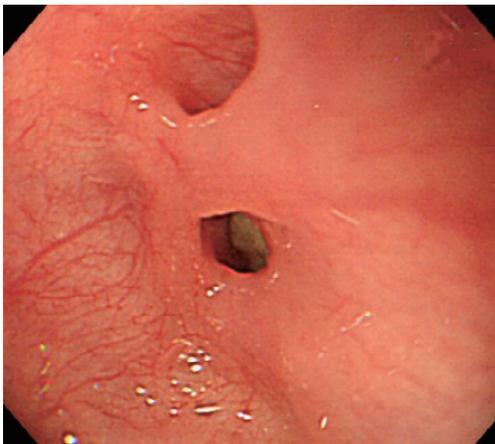


Fig. 2 上部消化管内視鏡検査 (近接)

【正解】

E 先天性食道気管支瘻

【解説】

上部消化管内視鏡観察では胸部中部食道右壁に憩室を認め、憩室内に2つの瘻孔と思われる欠損孔を認める (Fig. 1, 2)。またCT画像では、中部食道に近接する部分の右肺の炎症所見と食道へ通じる瘻孔を認める (Fig. 3)。以上より食道気管支瘻が最も考えられる。

気道と食道の間に異常な交通を認める食道気道瘻は比較的古い疾患であり、その成因によって先天性と後天性に分類される。先天性は3000~4000分婉に1回程度の頻度で発見され、その97~99%は食道閉鎖をともなった先天性食道気管支瘻、残りの1~3%が食道非閉鎖の先天性食道気管支瘻あるいは先天性食道気管支瘻である¹⁾。先天性食道気管支瘻が成人になってから発見される例は全体の20~75%程度もあるといわれている。症状は飲食時の咳嗽、血痰、咯血、肺炎の既往などであり、特に咳嗽が多いとされる。本症例では飲食時の咳嗽のエピソードはなかったものの、発熱とCTの所見から肺炎を繰り返していたと思われる。

Braimbridgeらは先天性食道気管支瘻を4型に分類している²⁾³⁾。食道憩室と気管支が瘻管で交通するものをI型、食道と気管支が単純な瘻管で交通するものをII型、瘻が肺内の嚢胞と交通するものをIII型、そして瘻が分画肺と交通するものをIV型としている。本症例は上部消化管内視

鏡所見で広基性の憩室の先端部分に瘻孔が認められる (Fig. 1, 2) ため、I型と考えられる。後日施行した食道造影検査でも憩室内から右肺に向かう瘻孔が確認された (Fig. 4)。

食道気管支瘻の治療は、肺合併症が可逆的であれば瘻管切除のみで良いが、不可逆的であれば瘻管および肺切除が必要である。本症例では繰り返す炎症により肺膿瘍を呈していた (Fig. 5) ため、瘻管および肺合併切除を行った。

【参考文献】

- 1) 佐々木高信, 古堅智則, 照屋孝夫, 他: 成人の先天性食道気管支瘻の1例. 日本呼吸器外科学会雑誌 29: 673-676, 2015
- 2) 後藤正和, 先山正二, 鳥羽博明, 他: 右中下葉・瘻管切除を施行した低肺機能の成人先天性食道気管支瘻の1例. 日本臨床外科学会雑誌 73: 1075-1079, 2012
- 3) Braimbridge MV, Keith HI: Oesophago-bronchial fistula in the adult. Thorax 20: 226-233, 1965

【出題】

中島政信 (なかじま まさのぶ)

獨協医科大学上部消化管外科

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880

TEL: 0282-87-2157

メール: mnakajim@dokkyomed.ac.jp

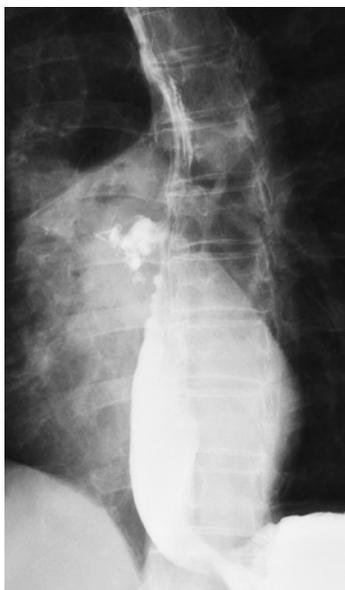


Fig. 4 食道造影検査

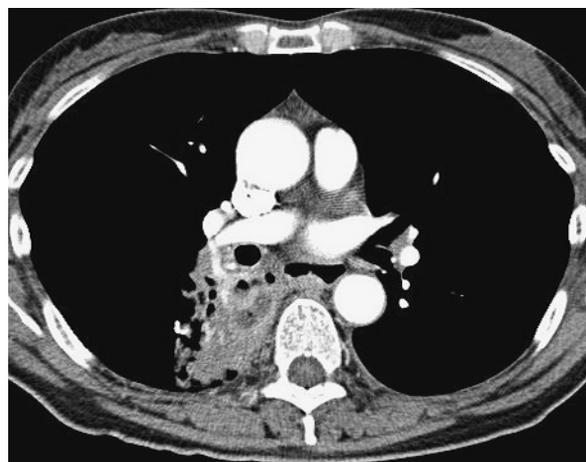


Fig. 5 胸部CT検査

総説

消化管癌に対するゲノム医療の現状と展望

岩槻 政晃¹⁾

要旨 消化管癌はわが国で最も多いがん種の1つである。その分子生物学的メカニズムが明らかになり、診断・治療開発への応用が進んできた。2019年にがん遺伝子パネル検査が保険承認され、わが国でもがんゲノム医療が本格化してきた。複数の検査パネルが開発されてきたが、いまだ治療到達率は低い。検査が普及するとともに、消化管癌の予後の延長に寄与することが期待されるが、治療機会を逸さないよう主治医レベルでその特徴に習熟する必要がある。さらに、リアルワールドのがんゲノムのビッグデータが蓄積されてきている。データ利活用のシステム整備が進み、わが国独自の多くのエビデンスが発信されることが期待される。

1) 熊本大学大学院生命科学研究部消化器
外科学著者連絡先：岩槻政晃
〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
E-mail: maiwa217@kumamoto-u.ac.jp受付：2024年5月28日
採択：2024年6月17日**Key Words** がんゲノム医療, CGP 検査, コンパニオン診断, C-CAT, ctDNA

はじめに

わが国の死因の第1位である悪性新生物は増加の一途をたどっている。その多くは消化器癌、とくに消化管癌が多くを占める。がんに対する外科的治療、化学療法、放射線療法を軸とした治療開発とともに、発がん、がん進展の分子生物学的メカニズムも解明されてきた。2019年6月にがん遺伝子パネル検査 (comprehensive genomic profiling; CGP) が保険承認となり、がんゲノム医療が臨床実装されてきた。良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるよう、国策として2023年6月に「ゲノム医療法」が国会で成立し、ますますがんゲノム医療は加速すると思われる。

本稿では、わが国の消化管がんゲノム医療の現状と課題、展望について概説する。

わが国のがんゲノム医療の現状

がんゲノム医療の現状

がん研究の発展とともにさまざまな発がん、がん進展の分子生物学的メカニズムが解明されてきた。がん

ゲノム医療とは、がん組織のゲノム情報を利用して、個々の症例に最適な治療を行う総称であり、予後予測や発がん予防も含まれる。早期診断、微小残存病変診断 (minimal residual disease; MRD)、治療後サーベイランス、再発リスク層別化、治療選択、治療効果判定、耐性モニタリングといった、がん診療のさまざまなフェーズでがんバイオマーカーの開発がなされてきた。また、創薬技術の進歩にとともに、分子標的治療薬の開発も急速に進んできた。バイオマーカーの解析結果に基づき、特定の医薬品の有効性や安全性が期待される患者の選定に必要なコンパニオン診断 (companion diagnostic; CDx) の重要性も増してきた。2024年3月の時点で医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は CDx が必要な医薬品 41 種類を指定している。消化管癌においても、HER2, RAS/BRAF 遺伝子変異, MSI, PD-L1 などが含まれる。また、消化器癌でも使用される Irinotecan の有害事象予測に有用な UGT1A1 遺伝子多型のように、有害事象の個人差を予測するバイオマーカーの開発も行われてきた。さらに、頻度としては多くはないが、原因遺伝子が特定されている Lynch 症候群や家族性大腸腺腫症などの遺伝性消化

Table 1 遺伝子パネル検査の種類と特徴

	OncoGuide™NCC オンコパネル	FoundationOne®CDx	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant 360® CDx	GenMineTOP®
保険承認時期	2019年6月	2019年6月	2021年8月	2023年7月	2023年8月
製造販売業者	シスメックス株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	ガーダントヘルス ジャパン株式会社	コニカミノルタ REALM 株式会社
提出検体	腫瘍ならびに血液	腫瘍	血液	血液	腫瘍ならびに血液
生殖細胞系列 検査	可	不可	不可	不可	可
搭載遺伝子数	124	324	324	74	737
RNA パネル	なし	なし	なし	なし	455
コンパニオン 診断*	胆道癌： ・FGFR2 融合遺伝子	大腸癌： ・KRAS/NRAS 野生 型 ・MSI-H 胆道癌： ・FGFR2 融合遺伝子 固形癌： ・MSI-H ・TMB-H ・NTRK1/2/3 融合遺 伝子	固形癌： ・MSI-H ・TMB-H ・NTRK1/2/3 融合 遺伝子	大腸癌/固形癌： ・MSI-H	なし

*消化管癌関連に限る。

管腫瘍症候群も日常診療では遭遇し、遺伝子検査が必須である。このように、precision medicine が日常診療でさかに行われているものの、これらのバイオマーカー探索は個々の遺伝子を解析することによって得られるため、がん種や遺伝子数が限定的である。

がん遺伝子パネル検査

CGP 検査は次世代シーケンサーを用いて、1回の検査で治療対象となる多数の遺伝子変化を同時に網羅的に検出することが可能である。現在のがんゲノム医療は、CGP 検査の結果を治療選択に活用する医療が中心となってきた。2019年6月以降、これまでに5種類のCGP 検査が保険承認となっている (Table 1)。CGP 検査はがんゲノム医療実施施設でのみ実施することができる。現在、がんゲノム医療中核拠点病院は13施設、がんゲノム医療拠点病院は32施設、がんゲノム医療連携病院は219施設が指定されている (2024年5月1日現在)。CGP 検査の対象は切除不能進行固形がんで標準治療が終了もしくは終了見込みの症例、または標準治療がない稀少がんや原発不明がんに限定される。一部のCGP 検査にはコンパニオン診断機能もあるが、対象となるがん種は限定されている。またCGP 検査の結果を得るまでに2カ月弱を要することから、治療の機会を逸してしまわぬよう、適切なタイミングで提出する必要がある。

CGP 検査の種類とその特徴

各CGP 検査の種類と特徴を Table 1 にまとめた。提出する検体には腫瘍検体と血液検体がある。腫瘍組織を用いるのは、OncoGuide™NCC オンコパネルおよび FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル、GenMineTOP®が んゲノムプロファイリングシステムであり、そのうち、OncoGuide™NCC と GenMineTOP®は、血液検体とペアで提出する。腫瘍検体と同時に正常白血球のDNAも解析し、腫瘍と正常を比較することで、各バリエーションが生殖細胞系列由来か体細胞由来かを判別できる。腫瘍検体を提出できない場合 (たとえば細胞診・画像だけの診断、腫瘍量・腫瘍率が不十分、検体不良など) は、血漿のみを用いて血中循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) を解析することが可能である。

2021年8月に FoundationOne® Liquid CDx が、2023年7月に Guardant 360® CDx が保険承認となった。腫瘍検体と異なり、血液検体は確実に検査へ提出することができる。腫瘍検体は最初のドライバー遺伝子を検索することはできるが、治療後の遺伝子変化を捉えることができない。一方、血液検体では治療抵抗性に関わる遺伝子変化を捉えることが可能である。ctDNA は半減期が1時間程度と短く、半減期が長い腫瘍マーカーと比較し、採取した時点の腫瘍の状況をより反映することができる。一方で、検査のタイミン

グ（たとえば、化学療法が奏効している時期）により腫瘍由来の DNA が十分採取できず、偽陰性を生じることもある。また、造血細胞 DNA に遺伝子変異が入り、クローン性造血により偽陽性が生じる可能性がある。血液検体では、コピー数異常や融合遺伝子の検出は変異解析よりも難しいが、GenMineTOP[®]には RNA パネルが含まれており、融合遺伝子の検出に適している。これらの特徴を理解したうえで、適切な検体が提供できる場合は、腫瘍検体を提出することが望ましい。

検体の取り扱い

消化管癌では、腫瘍組織は内視鏡生検または手術検体から得られる機会が多い。検体の質はオミックス解析研究の質を左右するため、CGP 検査が日常臨床に導入された今、ゲノム解析に適した検体の取り扱いを熟知することは重要である。検体採取は病理診断に支障をきたさない程度に、同一試料の提供に応じられるよう、多いほうが望ましい。臓器摘出後から室温で 30 分以内あるいは 4℃ 保管で 3 時間以内に採取する。急速凍結を行い、液体窒素タンクまたは超低温槽で保管する。ホルマリン固定・パラフィン包埋標本作成の際は、①固定までの時間：可及的速やかに、おそくとも 4℃ 保管で 3 時間以内、②ホルマリン溶液：中性緩衝ホルマリン溶液、10%ホルマリン（3.5%ホルムアルデヒド）、③固定時間：過固定を回避し、24 時間以内に切り出し（おそくとも 72 時間以内）などに留意する。これらの根拠となるデータは、日本病理学会による「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」を参照されたい¹⁾。

消化管癌における ctDNA の臨床応用

ctDNA は消化管癌においても早期再発予測、MRD、治療効果判定のバイオマーカーとして、その有用性が報告されてきた。Iwaya らは、食道癌において、手術や化学放射線療法の治療効果と ctDNA が相関していることを報告した。実際、ctDNA の推移が、数カ月後先の画像診断による再発を予測することが可能であった²⁾。また、外科的治療や化学療法など治療モダリティを問わず、ctDNA が予後に影響を与えることも報告されている³⁾。

胃癌においては、stage II/III の食道・胃癌 32 例を対象に、術前補助療法として、化学放射線療法に Nivolumab 併用群または化学放射線療法と Nivolumab-Relatlimab 併用群を比較する第 Ib 相試験が行われた。免疫チェックポイント阻害剤（immune

checkpoint inhibitor ; ICI) 投与後の術前および術後の ctDNA が検出限界以下の症例では、生存期間の有意な延長が示された⁴⁾。ctDNA が術前の ICI 投与による全身の腫瘍量のポリウムを反映するマーカーとなることが期待される。

大腸癌は ctDNA の臨床実装が最も進んだがん種である。MRD 検出に関して、術後の ctDNA 陽性例は陰性例と比較し再発が多いことは、多く報告されている。わが国で行われた GALAXY 試験において、術後 4 週目の ctDNA 陽性例は陰性例に比較し有意に再発率が高かった。また、stage II/III において、術後 4 週目の ctDNA 陽性例では術後補助療法施行群で再発率が低い一方で、ctDNA 陰性例では術後補助療法の有無は予後に影響を与えなかった⁵⁾。オーストラリアで行われた DYNAMIC 試験では、stage II 大腸癌において、術後 ctDNA 陽性例には術後補助療法を行い陰性例には経過観察を行う ctDNA ガイド群と、ctDNA は測定せずこれまでと同様に病理学診断に基づいて術後補助療法の適応を決定する従来群との比較を行った。その結果、ctDNA ガイドのアプローチにより、無再発生存率を低下させることなく、術後補助化学療法の実施を減少させることができた⁶⁾。このように消化管癌において ctDNA が MRD、治療後サーベイランス、再発リスク層別化、治療選択、治療効果判定などのさまざまな場面で有用なバイオマーカーであることが示されてきた。

CGP 検査の出口戦略

CGP 検査は、保険診療での治療や、治験・臨床試験への参加が主たる目的である。しかしながら、CGP 検査で推奨された治療薬を実際に投与される症例は 10% に満たない。既承認薬による治療や未承認薬による治験などの選択肢がない症例に対して、既承認医薬品を適応外治療として他がん種で使用する患者申出療養制度を利用した特定臨床研究 NCCH1901（受け皿試験）が開始された。適応外医薬品は企業から無償提供を受けている。地域に配置されたがんゲノム医療中核拠点病院で行われ、地域での薬剤到達性が期待されるシステムである。

また、CGP 検査で得られたデータを集約・利活用するシステムとして、がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapy ; C-CAT）が 2018 年に国の方針で国立がん研究センターに設置された。登録数累計は保険診療開始の 2019 年 6 月 1 日から 2024 年 4 月 17 日までで 72220

名である⁷⁾。C-CATには症例ごとのゲノム情報に基づき、候補となり得る薬剤や国内の治験・臨床試験の情報をまとめて提供される。これは、がんゲノム医療中核拠点病院やがんゲノム医療拠点病院で開催されるエキスパートパネルでの参考資料となる。また、得られたデータはアカデミアや企業と共有するシステムも構築されている。C-CAT登録データの第三者への提供に対する患者同意率は99.7%であり、ほぼすべてのデータの利活用が可能である。最近、C-CATに蓄積されたビッグデータから興味深い報告がなされた。C-CATに登録されたさまざまながん種48627例を対象として、日本人においてがん種横断的にドライバー遺伝子異常の全体像が明らかにされた。44349例(91.2%)に少なくとも1つのドライバー遺伝子変異を認めたと、治療標的または治療薬の効果予測ができるゲノム異常は全体の15.3%であった⁸⁾。米国白人データとの比較もなされ、がん種別では治療標的となるゲノム異常がある症例数の割合はほぼ同程度であった。日本人のがんゲノム異常の全体像やその特徴、臨床的有用性が明らかにされ、がんゲノム異常の人種差が示された。この結果により、海外のゲノムデータを外挿することなく、日本人独自の診断、創薬、治療戦略といったがんゲノム医療が必要であることが示された。

消化管癌における genomic approach

米国の大規模がんゲノム解析プロジェクト The Cancer Genome Atlas (TCGA) によって、消化管癌であっても、がん種によりゲノムプロファイルが異なることが明らかとなった^{9)~12)}。一方で、消化管癌(食道腺癌、胃癌、大腸癌)のゲノム・エピゲノムデータを統合解析した報告では、臓器間に共通するサブタイプ分類が示された¹³⁾。このように、近年の分子生物学的技術の進歩により、がんのさまざまな生物学的特性が明らかにされ、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的“tumor-agnostic”に使用可能な薬剤も増えてきた。Deficient mismatch repair (dMMR) 固形がんや tumor mutation burden high (TMB-H) に対する ICI, neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) 融合遺伝子陽性固形がんに対する tropomyosin receptor kinase (TRK) 阻害薬などが挙げられる。ここでは、消化管癌種別にみたゲノム情報の治療選択への応用について概説する。

食道癌

PD-L1: 食道癌は他の消化管癌と比較し、分子標的治療薬の開発が乏しい状況にある。近年、食道癌においても術後補助化学療法や切除不能再発症例に対する ICI が保険承認された。CheckMate-577 試験では、術前補助化学放射線療法後に R0 切除が施行され、病理学的完全奏効が得られなかった stage II/III の食道・食道胃接合部癌に対して、Nivolumab の1年間の術後補助化学療法は組織型や腫瘍細胞における PD-L1 発現割合 (tumor proportion score: TPS) によらず良好な結果を示した¹⁴⁾。KEYNOTE-590 試験では、切除不能の食道扁平上皮癌、食道腺癌、または Siewert I 型食道胃接合部腺癌において、Pembrolizumab + FP (5-Fluorouracil + Cisplatin) の一次治療としての有用性を検討した¹⁵⁾。扁平上皮癌、combined positive score (CPS) >10、全症例においても、Pembrolizumab + FP 群の全生存期間 (overall survival: OS) は、化学療法群と比較し、有意に延長した。また CheckMate-648 試験では、切除不能進行・再発食道扁平上皮癌または腺扁平上皮癌に対して、Nivolumab + FP 群、Nivolumab + Ipilimumab 群、FP 群で比較すると、TPS $\geq 1\%$ のみならず全症例においても、Nivolumab + FP 群、Nivolumab + Ipilimumab 群がいずれも FP 群に対して有意に OS を延長した¹⁶⁾。

二次治療においては、ATTRACTION-3 試験で切除不能の食道扁平上皮癌または腺扁平上皮癌で、前化学療法1レジメンに不応または不耐症例において、Nivolumab は標準化学療法 (Paclitaxel または Docetaxel) に対して、TPS によらず有意な OS の延長を示した¹⁷⁾。また、KEYNOTE-181 試験において、二次化学療法の標準治療である Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan に対して、CPS ≥ 10 かつ扁平上皮癌の症例において Pembrolizumab の有効性が確認できた¹⁸⁾。

このように食道癌における ICI はさまざまなセッティングで使用されるようになった。しかし、現時点では PD-L1 の評価方法も臨床試験により異なり、明確な患者選択のツールとしては使用されておらず、新たなバイオマーカーの探索が期待される。

胃癌

HER2: ToGA 試験により、Capecitabine + Cisplatin + Trastuzumab (T-mab) による併用療法が、HER2 陽性胃癌の一次治療としての有効性が示された¹⁹⁾。また、T-mab にトポイソメラーゼ I 阻害剤である Deruxtecan を結合させた T-mab + Deruxtecan (T-DXd) が

開発された。HER2 陽性胃癌の T-mab 既使用例で 2 レジメン以上の治療歴がある症例で、T-DXd と医師選択レジメン (Irinotecan または Paclitaxel) を比較したところ、T-DXd で有意に客観的奏効率の上昇を認め、生存期間も良好な結果であった²⁰⁾。

PD-L1 : HER2 陰性の切除不能な進行・再発胃癌・食道胃接合部癌の一次治療として、化学療法と Nivolumab 併用が、化学療法単独と比較して OS を延長した²¹⁾²²⁾。CPS により Nivolumab の上乗せ効果に違いがあることから、可能な限り PD-L1 検査を実施することが望ましい。一方、ATTRACTION-2 試験により、三次治療以降における Nivolumab 単剤の OS の延長が示されたが、これは PD-L1 の発現を問わない²³⁾。

MSI : 胃癌を含む固形がんを対象とした KEYNOTE-158 試験²⁴⁾ や日本人を含む KEYNOTE-061 試験の MSI-High のサブセット解析で、Pembrolizumab 単剤療法において Paclitaxel 単剤療法を上回る治療成績が示された²⁵⁾。これらの結果から、MSI-High 症例では二次治療で Pembrolizumab 単剤療法が推奨される。

Claudin : Claudin18.2 陽性 (免疫組織染色により 75% 以上の中等度から強度発現)、HER2 陰性の進行胃・食道胃接合部腺癌を対象に、抗 Claudin18.2 モノクローナル抗体 Zolbetuximab と mFOLFOX6 の併用療法が、mFOLFOX6 よりも有意に OS を延長した (SPOTLIGHT 試験)²⁶⁾。同様に GLOW 試験では、Claudin18.2 陽性、HER2 陰性胃癌に対して、Zolbetuximab + CAPOX の併用療法が、CAPOX よりも有意に OS を延長した²⁷⁾。これらの結果から、Zolbetuximab が Claudin18.2 陽性胃癌に対する一次治療として 2024 年 3 月に保険承認された。

上記のように、胃癌においてさまざまなバイオマーカーが開発されてきた。日本胃癌学会は 2024 年 4 月に「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 1 版を策定し、各バイオマーカー検査の実施タイミングが記載されている²⁸⁾。本手引きによれば、上記 4 検査が確実に実施できる環境であれば、4 検査の結果を考慮した適切な治療方針が決定できることから、優先順位をつけず、4 検査を同時に行うことが推奨されている。

大腸癌

消化管癌の中で、大腸癌は最も分子生物学的メカニズムの解明が進んでいるがん種であり、がんゲノム情

報によりさまざまな分子標的治療薬が使用されている。大腸癌治療ガイドラインには、「切除不能・進行再発大腸癌に対する薬物療法において治療選択に繋がる RAS/BRAF 遺伝子、MSI 検査、HER2 発現を測定し、1 次治療開始後から後方治療移行時までの適切な時期に包括的がんゲノムプロファイリング検査を実施することが望ましい」と明記されている²⁹⁾。

RAS/BRAF 変異 : RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子変異は大腸癌の約 50% に認められ、抗 EGFR 抗体薬の効果が期待できない。また、大腸癌は原発巣部位により分子生物学的に違いがあることが知られている。RAS 遺伝子野生型の左側原発大腸癌では、OS で Bevacizumab 併用療法よりも抗 EGFR 抗体薬併用療法が有用であることが示された³⁰⁾。

BRAF V600E 変異を有する大腸癌は、極めて予後が不良であり、わが国における頻度は 4.5~6.7% と報告されている。BRAF V600E 変異症例を対象として、BRAF 阻害薬である Encorafenib と MEK 阻害薬の Binimetinib に抗 EGFR 抗体の Cetuximab の 3 剤併用療法群と、Encorafenib + Cetuximab の 2 剤併用療法群、FOLFIRI または Irinotecan + Cetuximab 併用療法のコントロール群の 3 群を比較した BEACON CRC 試験が行われた。その結果、対照群と比較して BRAF 阻害薬併用療法が有意に OS と奏効率を改善した³¹⁾。これにより、2020 年 11 月に「がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して、Encorafenib と Binimetinib の Cetuximab の併用療法が承認され、二次治療以降の標準治療になった。このため、大腸癌治療ガイドラインでは、一次治療前に BRAF V600E 遺伝子検査を行うことが推奨されている²⁹⁾。

MSI : わが国では大腸癌の約 4% に MSI-High が認められる。既治療の切除不能進行再発 MSI-High/dMMR 大腸癌を対象とした第 II 相 KEYNOTE-164 試験において、MSI-High 大腸癌に対する Pembrolizumab の有効性が示された³²⁾。MSI-High/dMMR 大腸癌を対象とした第 II 相 CheckMate-142 試験において、Nivolumab 単剤および Nivolumab + Ipilimumab 併用療法も前治療歴のある dMMR/MSI-High 大腸癌に対して有効性を示した³³⁾。MSI-High 大腸癌の一次治療においても、Pembrolizumab 単剤の有効性が KEYNOTE-177 試験で報告され、現在 MSI-High 大腸癌の標準治療となった³⁴⁾。以上より、大腸癌治療ガイドラインでは、一次治療前に MSI 検査を行うことが推奨されている²⁹⁾。

HER2: HER2 陽性大腸癌は 2~3% に認められ, 抗 EGFR 抗体の効果が乏しく, 予後不良とされている. HER2 陽性例に対する Pertuzumab と T-mab の併用療法の有効性が示され, 本邦では 2022 年 3 月に保険承認された³⁵⁾. 本研究の特徴は腫瘍組織検体の NGS 解析を行う GI-SCREEN と Guardant 360[®] CDx によるリキッドバイオプシーを用いた GOZILA Study でスクリーニングされ, IHC/FISH と同様, ctDNA で同定された HER2 陽性大腸癌においても Pertuzumab と T-mab 療法が有効であったことにある.

がんゲノム医療の課題と展望

ゲノム医療法の成立により, 国を挙げてのがんゲノム研究の推進やがんゲノム医療のさらなる拡充が期待される. CGP 検査が普及することで, 検査体制の整備および検査の質の担保と同時に, 得られたビッグデータの管理および活用に係る基盤の整備も求められる. 国内でのデータの運用にとどまらず, 国際間におけるデータの共有などの戦略的な推進も必要と思われる. 一方で, CGP 検査後の治療到達率は 10% に満たないのが現状である. 蓄積されたビッグデータから新たなエビデンスが創出されることで, さらに治療機会を増やすことにつながることを期待される.

また, こうした網羅的解析を行うことで, 生殖細胞系列病的バリエーション由来の所見を得ることも増加する. 生命倫理への適切な配慮や, さまざまな倫理的な課題に対応できるようなカウンセリング体制の確立, それらを担う人材の育成と確保も求められる. 同時に, 日本国民のゲノム医療に対するリテラシーの向上を図るため, ゲノムに関する正しい知識の教育も重要である. これら医学的アプローチと社会的アプローチの両輪が有機的に回転することで, よりよいがんゲノム医療が展開されることが期待される.

おわりに

わが国のがんゲノム医療の現状ならびに, 消化管癌のがんゲノム医療の現状と展望を概説した. がんゲノム医療が急速に発展・普及する中で, 少しでも多くの患者の治療機会が増えるよう, 各診療科主治医レベルでがんゲノム医療の特性に習熟する必要がある. また国を挙げての取り組みであり, 得られたビッグデータを日常診療のみならず, がん研究や創薬へ利活用し, わが国独自のエビデンスの発信につながることを期待

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) 日本病理学会: ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程. 2016.
<https://pathology.or.jp/genome/kitei.html>
- 2) Iwaya T, Endo F, Takahashi F, et al: Frequent Tumor Burden Monitoring of Esophageal Squamous Cell Carcinoma With Circulating Tumor DNA Using Individually Designed Digital Polymerase Chain Reaction. *Gastroenterology* 160: 463-465.e4, 2021
- 3) Ng HY, Ko JMY, Lam KO, et al: Circulating Tumor DNA Dynamics as Prognostic Markers in Locally Advanced and Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Surg* 158: 1141-1150, 2023
- 4) Kelly RJ, Landon BV, Zaidi AH, et al: Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus LAG-3 inhibitor relatlimab in resectable esophageal/gastroesophageal junction cancer: a phase Ib trial and ctDNA analyses. *Nat Med* 30: 1023-1034, 2024
- 5) Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al: Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 29: 127-134, 2023
- 6) Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al: Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 386: 2261-2272, 2022
- 7) 国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター: C-CAT 調査結果統計情報. 2024.
<https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/library/statistics/>
- 8) Horie S, Saito Y, Kogure Y, et al: Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases. *Cancer Discov* 14: 786-803, 2024
- 9) The Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487: 330-337, 2012
- 10) The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202-209, 2014
- 11) The Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 541: 169-175, 2017
- 12) Song Y, Li L, Ou Y, et al: Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer.

- Nature 509: 91-95, 2014
- 13) Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, et al: Comparative Molecular Analysis of Gastrointestinal Adenocarcinomas. *Cancer Cell* 33: 721-735.e8, 2018
 - 14) Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al: Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384: 1191-1203, 2021
 - 15) Sun JM, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398: 759-771, 2021
 - 16) Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al: Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 386: 449-462, 2022
 - 17) Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20: 1506-1517, 2019
 - 18) Kojima T, Shah MA, Muro K, et al: Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138-4148, 2020
 - 19) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010
 - 20) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 382: 2419-2430, 2020
 - 21) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398: 27-40, 2021
 - 22) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23: 234-247, 2022
 - 23) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390: 2461-2471, 2017
 - 24) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21: 1353-1365, 2020
 - 25) Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al: Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392: 123-133, 2018
 - 26) Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 401: 1655-1668, 2023
 - 27) Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al: Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 29: 2133-2141, 2023
 - 28) 日本胃癌学会：切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き，第1版，2024。
https://www.jgca.jp/wp-content/uploads/2023/08/tebiki_01_202404.pdf
 - 29) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン医師用2022年版。金原出版，東京，2022
 - 30) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28: 1713-1729, 2017
 - 31) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381: 1632-1643, 2019
 - 32) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al: Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38: 11-19, 2020
 - 33) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.

- J Clin Oncol 36: 773-779, 2018
- 34) André T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 383: 2207-2218, 2020
- 35) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al: Circulat-

ing tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Nat Med 27: 1899-1903, 2021

Current Status and Prospects of Cancer Precision Medicine for Gastrointestinal Cancer

Masaaki Iwatsuki¹⁾

1) *Department of Gastroenterological Surgery, Kumamoto University*

総説

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡診断と治療の最前線

土肥 統¹⁾・瀬谷真由子¹⁾・岩井 直人¹⁾

要旨 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor ; SNADET) の増加にともない、内視鏡診断と内視鏡治療のニーズが高まっている。白色光や画像強調内視鏡を併用することで、生検診断と同等の成績が報告され、時に治療の妨げとなる生検の頻度を減らすことが期待される。また、さまざまな内視鏡治療法が開発・実践され、現時点では SNADET の組織型や大きさを基準に内視鏡治療法の選択が行われるようになってきているが、診断および治療においては十分に成熟しておらず、依然として課題が多い。本稿では、SNADET の内視鏡診断および内視鏡治療の現況と課題について概説する。

Key Words cold snare polypectomy (CSP), endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor (SNADET), underwater endoscopic mucosal resection (UEMR)

はじめに

近年、無症状で上部消化管内視鏡検査により発見される表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍 (superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor ; SNADET) に遭遇する機会が増加している。その多くは、腺腫あるいは粘膜内癌であり、低侵襲な内視鏡治療が選択されることが多く、その重要性が増している。しかしながら、SNADET は食道・胃・大腸などの他の消化管腫瘍と比較して頻度が低いため、内視鏡診断と内視鏡治療が十分に成熟しておらず、依然として課題が多い。本稿では、SNADET の内視鏡診断および内視鏡治療の現況と課題について概説する。

SNADET の疫学と病理学的特徴

十二指腸癌の発生率は、人口 100 万人あたり年間

1) 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

著者連絡先：土肥 統
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路
上る梶井町 465
E-mail: osamu-d@koto.kpu-m.ac.jp

受付：2024 年 6 月 3 日
採択：2024 年 7 月 17 日

2.9~4.3 人であり、十二指腸癌は依然としてまれな腫瘍である^{1)~3)}。しかしながら、SNADET の発生率は、欧米でも日本でもわずかに増加している⁴⁾⁵⁾。その理由は明らかではないが、近年の内視鏡機器の進歩および内視鏡医の十二指腸スクリーニングに対する意識の向上が関与していると考えられる。

十二指腸癌の WHO 分類は大腸癌と同じ基準に基づいており、病理組織学的診断基準はいまだ確立されているとはいえない。散発性の SNADET は病理学的に細胞形質によって、胃型、腸型および胃腸混合型に分類される⁶⁾。また、発生学的に腸型腫瘍は乳頭部の肛門側に比較的多いものに対し、胃型腫瘍の大部分は乳頭部の口側から発生する。さらに、胃型腫瘍は腸型腫瘍よりもリンパ節転移率が高く、全生存率が低いという報告もある⁷⁾。

SNADETのスクリーニング

比較的頻度の高い胃癌を発見するための包括的な内視鏡観察法は、広く知られている。一方、SNADETを発見するための包括的な観察法は、定まったものはないのが現状である。Kozukaらは、十二指腸の7カ所（球部前壁、球部後壁、上十二指腸角内側、下行部乳頭部、水平部、下行部外側、上十二指腸角外側）を定点観察し、画像を記録する seven picture rule (7PR) を行うことによって、スクリーニング内視鏡検査において、十二指腸腫瘍が0.84%の患者に発見され、十二指腸のスクリーニング観察に有用であることを報告している⁸⁾。SNADETの病因は依然として不明であるが、最近の研究では十二指腸腫瘍と内視鏡的胃粘膜萎縮との間に相反する関連性が報告されており⁹⁾、内視鏡的胃粘膜萎縮がないあるいは軽度の場合には、前述の包括的な観察法が重要となる可能性がある。

SNADETの内視鏡診断

SNADETに対する治療法選択には、低異型度腺腫 (low grade adenoma : LGA) と高異型度腺腫 (high grade adenoma : HGA) あるいは腺癌の鑑別診断が重要である。通常白色光観察における腫瘍径、肉眼型、分葉所見、色調などを含んだ内視鏡所見によるスコアリング診断を用いた正診率は86%で、白色光所見のスコアリング診断が簡便かつ有用であることが報告されている¹⁰⁾。

画像強調内視鏡 (image-enhanced endoscopy ; IEE) を併用した拡大内視鏡 (IEE 併用拡大内視鏡) において、混在した表面パターン^{11)~13)}、不明瞭な粘膜構造、不規則な脈管構造、不規則な微小血管¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が、腺癌の診断に特徴的な所見であることが示唆されている。また、白色不透明物質 (white opaque substance ; WOS) の存在が鑑別診断に重要な所見であると示唆されている¹²⁾¹⁶⁾。しかし、WOSは短期間で変化することがあり、術前診断を悩ませる可能性がある。これまでの報告ではIEE併用拡大内視鏡の正診率は72~87%¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、白色光+IEE併用拡大内視鏡では正診率65~92%^{16)~18)}、内視鏡生検の正診率は67~74%^{17)~20)}であることから、生検診断は内視鏡診断の診断精度より必ずしも高くない。従来十二指腸の小型腺腫は、治療のベネフィットと有害事象のリスクを考慮して、経過観察とすることも多かった。十二指腸腺腫の長期経過観察報告では、部位、腫瘍の大きさ、肉眼型、生検

時の高悪性度が、悪性転化や増殖の要因であるとされている^{21)~23)}。近年では、内視鏡治療の進歩により小型病変を安全に切除することは十分に可能であるため、十二指腸腺腫であったとしても治療は推奨される²⁴⁾。以上から、術前生検後に線維化をきたすリスクを考慮すると、LGAとHGAあるいは腺癌の鑑別診断には、まずは生検診断よりも内視鏡診断を優先してよいと考えられる。

IEE併用拡大内視鏡を用いた表面構造に基づく分類やクリスタルバイオレット染色による分類により、SNADETと非腫瘍性病変の鑑別の有用性が報告されている^{25)~27)}。さらに、食道や大腸の内視鏡診断に用いられるエンドサイトスコーピーの有用性を示す報告もある。粘膜表面をメチレンブルー溶液で染色する必要があるが、内視鏡観察後に細胞核や表面構造を容易に評価することが可能である。腫瘍・非腫瘍鑑別の positive predictive value (PPV) は94.8~98.3%、悪性度判定のPPVは88.9~92.9%であった²⁸⁾。専用のスコープと粘膜の染色が必要であるため一般には使用されていないが、WOSの影響を受けにくく、生検をとまわらない既存の内視鏡診断と組み合わせることでPPVの向上が期待される。しかし、胃型腫瘍の中には、非腫瘍の鑑別が困難である症例が存在することが報告されており²⁵⁾²⁶⁾、胃型腫瘍を疑うあるいは胃型腫瘍が否定できない非腫瘍性病変の診断において、生検は行うべきであると考えられる。

SNADETの深達度診断に有用な検査法はまだなく、超音波内視鏡 (EUS) と白色光によるSNADETの深達度診断の比較の報告では、EUSが白色光を上回る診断精度は得られなかった²⁹⁾。しかし、白色光で深達度診断が困難な場合にEUSが有用である症例も存在するため、現時点では症例ごとに判断すべきである。

内視鏡治療とストラテジー

Cold snare polypectomy (CSP) (Fig. 1)

近年、大腸領域で急速に普及してきた電気を使わずスネアのみで切除するCSPが急速に普及している。十二指腸におけるCSPは通電を必要としないため、理論的には凝固効果による遅発性出血や遅発性穿孔の有害事象が少ないことが報告されている^{30)~32)}。特に、家族性腺腫性ポリポーシス患者の無数のLGAに対して積極的なCSPを含む内視鏡治療を行うことで、Spigelman分類におけるdown stageを達成することが可能であり、有害事象が少なく簡便なCSPは有用である³³⁾。

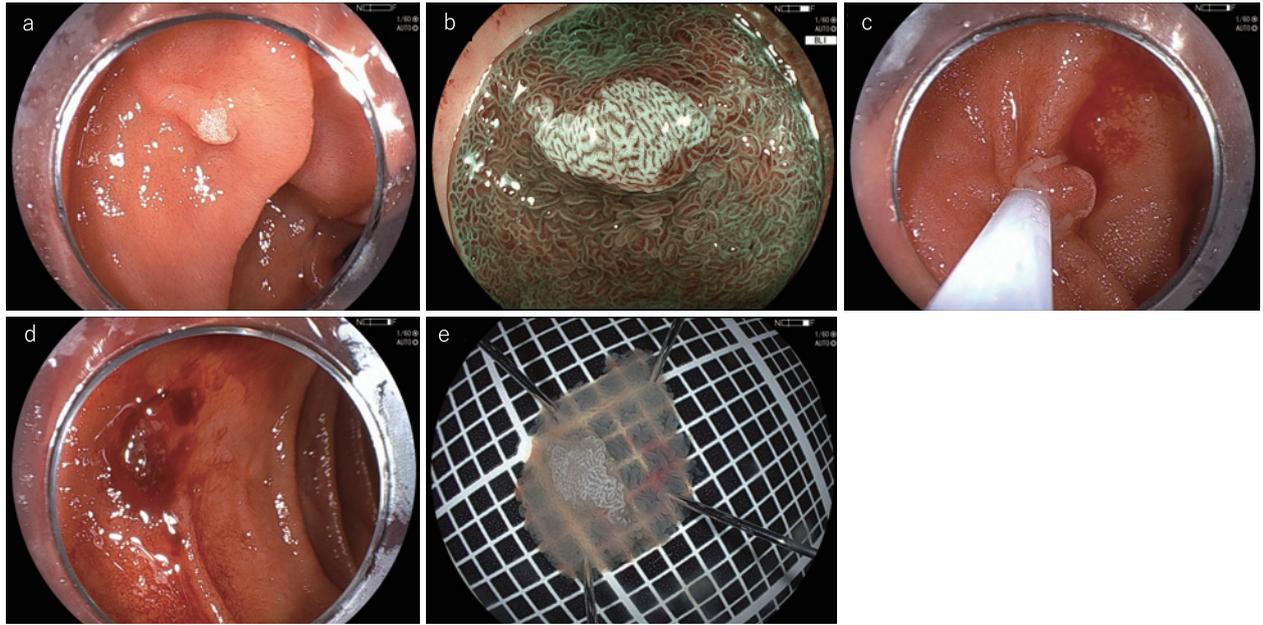


Fig. 1 CSP 症例

十二指腸腺腫. 十二指腸下行部, 4 mm, pHM0, pVM0. a: WLI 観察, b: BLI 拡大観察, c: 10 mm のスネアでスネアリング, d: 一括切除後, e: 切除検体.

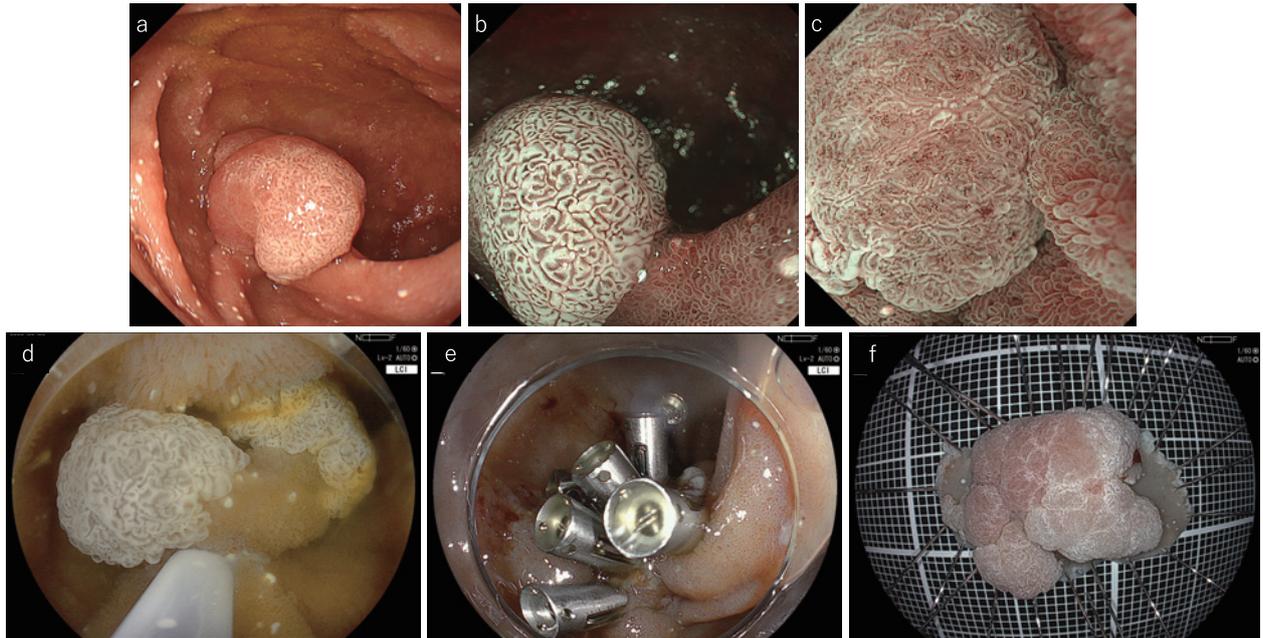


Fig. 2 UEMR 症例

十二指腸癌. 上十二指腸角, 0-IIa, 19 mm, tub1, pTis (M), pHM0, VM0. a: WLI 観察, b: NBI 観察, c: NBI 拡大観察, d: 浸水下にスネアリング, e: 一括切除後クリッピングで創部閉鎖, f: 切除検体.

しかし, CSP の一括切除率は 79~97%, R0 切除率は 40~70%, 長期の局所再発率は 2.7% である^{30)~32)}ことから, HGA 以上の場合組織層の切開深度が浅くなることにより正確な病理診断ができない可能性があるため, CSP は推奨されない.

Endoscopic mucosal resection (EMR) / underwater endoscopic mucosal resection (UEMR) (Fig. 2)

EMR および UEMR では, 高周波発生装置を用いた通電によるスネア切除が行われる. 以前は, 十二指腸の解剖学的構造から EMR では有害事象の発生率が

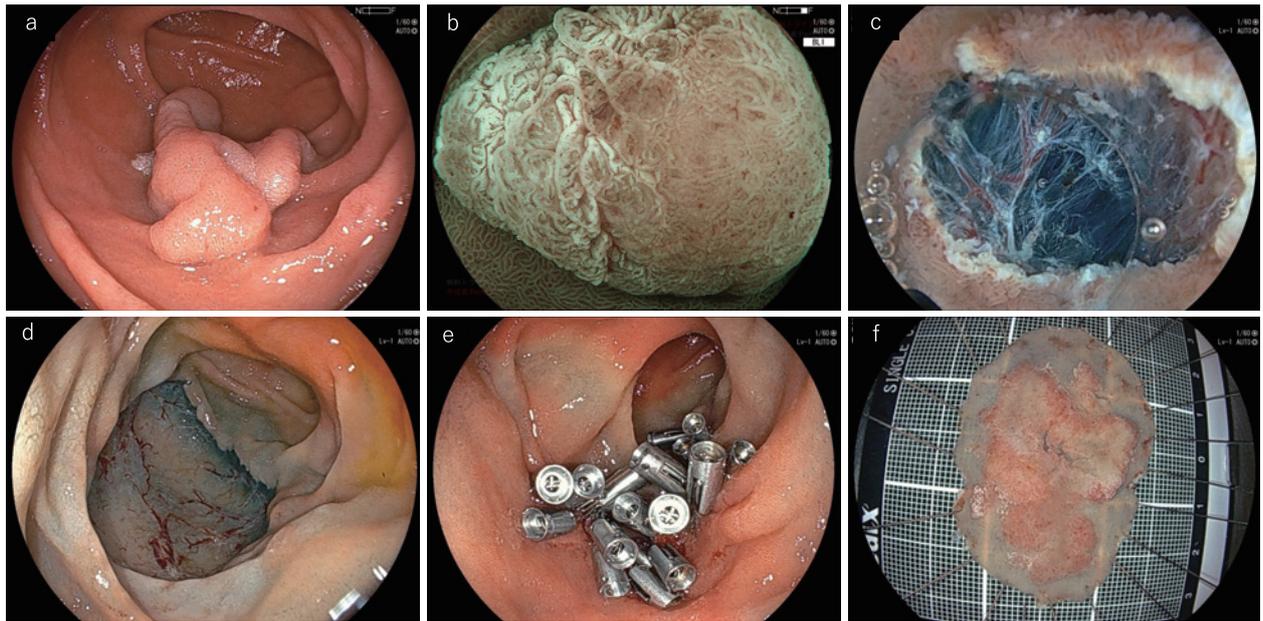


Fig. 3 ESD 症例

十二指腸癌，下行部，0-IIa，40 mm，tub1，pTis (M)，pHM0，pVM0。a：WLI 観察，b：BLI 拡大観察，c：ビスコクリアを用いながら ESD，d：一括切除後，e：創部を完全縫縮，f：切除検体。

高いと報告されていた。この解決策として、UEMRが開発され、良好な安全性と浸水下によりスネアリングが容易になることが報告された³⁴⁾。近年行われた UEMR の多施設共同前向き研究によると、20 mm 以下の SNADET に対する UEMR は、一括切除率 89.8%、R0 切除率 66.9%、非再発率 97.2%、穿孔率 0%、後出血率 1.2% と優れた安全性と有効性を示した³⁵⁾。複数のメタアナリシスでは、UEMRの方がEMRよりも治療期間が短い傾向があることを除いて、転帰や有害事象に有意差はないと報告されている^{36)~38)}。EMRとUEMRの切除深度も同等と報告されており、EMRとUEMRの優劣は明らかではない³⁹⁾⁴⁰⁾。しかし、術前生検後に線維化をきたした病変では、局注による挙上不良をきたすことでEMRが困難となるものの¹⁹⁾、UEMRは線維化症例でも問題なく切除可能であることが多いため、生検されている病変ではEMRよりもUEMRを優先した方がよいと考えられる⁴¹⁾。

Endoscopic submucosal dissection (ESD) (Fig. 3)

直径が20 mmを超える病変では、EMRとUEMRの一括切除率およびR0切除率が低いことから³²⁾、ESD、腹腔鏡・内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery; LECS)、外科的切除が推奨される。ESDは腫瘍境界を目視しながら粘膜切開を行うため、CSP、EMR、UEMRと比べて、一括切除率やR0切除率が高く、根治性が高いといえる³²⁾。

十二指腸 ESD は過去に有害事象の発生率が極めて高いことが報告されているが⁴²⁾、water pressure method、pocket-creation method、ハサミ型鉗子を用いた ESD、traction device を用いた ESD などのさまざまな切除手技およびデバイスの改良により、術中の有害事象を減少させることが可能となっている^{43)~46)}。しかしながら、依然としてこの手技は難しく、十二指腸 ESD の症例を少なくとも 50 例積み重ねるまでは、有害事象の発生率が高いことが報告されている³²⁾⁴⁷⁾。もう 1 つの問題は、治療が成功した後でも遅発性の有害事象の発生があることである。この問題に関しては、切除後の創部閉鎖により、遅発性有害事象が約 80% 減少すること⁴⁸⁾や、遅発性穿孔が術後 3 日以内に発生すること⁴⁹⁾から、術後 3 日までの創部閉鎖が有害事象を予防する上で重要である。

Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenum (D-LECS)

粘膜内癌ではリンパ節郭清が必ずしも必要でないため、部分切除、局所切除、分割切除などさまざまな外科的切除が局所切除手術として行われているが、いずれも有害事象が多いことが問題である⁵⁰⁾。近年保険収載されて以降、D-LECS は上皮性腫瘍である SNADET に対しては、ESD による有害事象を予防し安全性を高める目的として、ESD+腹腔鏡下縫合術として主に行われている⁵¹⁾⁵²⁾。D-LECS は外科的局所切除より

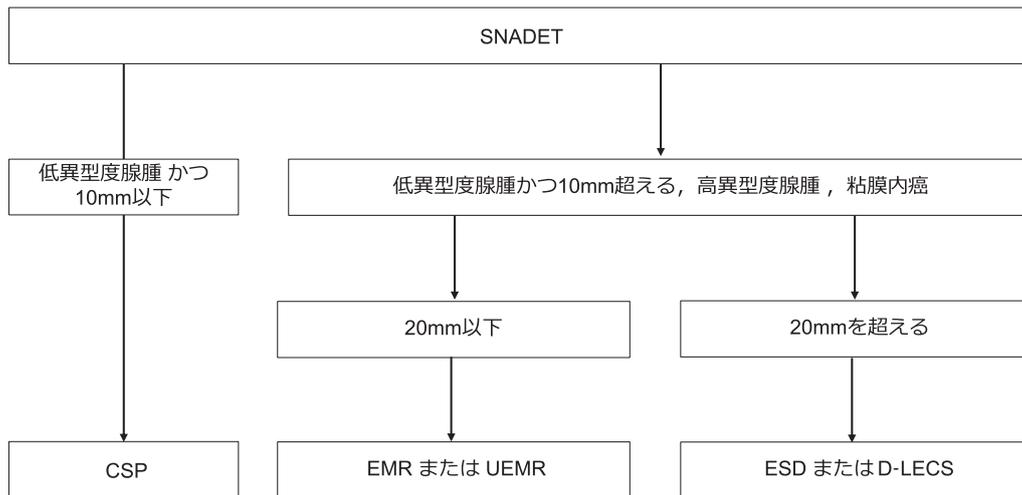


Fig. 4 SNADET に対する内視鏡治療のストラテジー

も安全であると報告されている⁵³⁾が、授動操作や術中の体位制限があるため、ESDよりも内視鏡の操作性が劣る点が問題である。

内視鏡切除後の創部閉鎖

前述のとおり、内視鏡切除後の創部閉鎖は遅発性有害事象を予防する上で重要である。創部閉鎖の方法として、string clip suturing method⁵⁴⁾、over-the-scope clipによる閉鎖⁴⁵⁾⁵⁵⁾、PGAシートによる被覆法⁵⁶⁾などのさまざまな方法が考案されているが、閉鎖方法の有効性に関する比較試験はなく、施設ごとに判断されているのが現状である。

治療選択のストラテジー

内視鏡切除法の選択に関しては、根治度と安全性のいずれもが高いことが理想であるが、前述のようにどちらも両立できるわけではないため、バランスを考えた治療選択が必要である。内視鏡治療のストラテジーについて Fig. 4 で示す。10 mm までの小型かつ内視鏡診断あるいは生検で LGA と診断された病変に対しては、CSP がよい適応と考えられる。ただし内視鏡診断では、均一な形態、均一な白色調 (WOS) などの所見を参考に、内視鏡診断の確信度が高い場合に限るべきである。LGA の確信度が低い場合や HGA 以上となる確率が高くなる 10 mm を超える病変の場合¹⁸⁾は、粘膜筋板までしっかりと一括切除が必要であるため、EMR や UEMR が適応となる。20 mm までの比較的小型の SNADET に対しては、一括切除が期待できる EMR あるいは UEMR がよい適応と考えられる。前述のとおり、生検されている病変では EMR

よりも UEMR を優先すべきである。20 mm を超える病変は、EMR/UEMR では分割切除による局所再発のリスクが高い³²⁾ため、ESD または D-LECS の適応と考えられる。ESD と D-LECS の選択基準は明らかではなく、施設ごとに判断されているのが現状である。その理由として、施設により内科医と外科医の意識や技術の相違、両方の手技に精通している施設が少ないなどが挙げられる。

内視鏡切除後の治癒基準

本邦における外科的切除例の多施設共同研究の結果が報告され、粘膜内癌のリンパ節転移陽性例は 1.5% と少数ながらも報告されている⁵⁷⁾。一方で、少数例ではあるが粘膜内癌に対する ESD および D-LECS の長期経過では 1 例も局所再発を認めず、良好な成績であった⁵⁸⁾。また、粘膜下層浸潤癌ではリンパ節転移陽性例は 14% であり⁵⁴⁾、内視鏡切除後の病理診断で粘膜下浸潤またはリンパ管浸潤が認められた症例では、外科的追加切除が推奨される。

おわりに

SNADET に対する内視鏡診断および治療のエビデンスを中心に現時点での診断および治療のストラテジーに関して概説した。いまだに内視鏡治療による有害事象のリスクは高いため、正確な内視鏡診断とさまざまな内視鏡切除法の利点・欠点を十分に理解した上で施行すべきである。また、今後の多施設共同前向き研究によって、粘膜内癌の内視鏡治療基準が明らかにされることを期待したい。

文 献

- 1) Höchter W, Weingart J, Seib HJ, et al: Duodenal polyps. Incidence, histologic substrate and significance. *Dtsch Med Wochenschr* 109: 1183-1186, 1984
- 2) Jepsen JM, Persson M, Jakobsen NO, et al: Prospective study of prevalence and endoscopic and histopathologic characteristics of duodenal polyps in patients submitted to upper endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 29: 483-487, 1994
- 3) Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD: The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 19: 58-69, 2009
- 4) Coupland VH, Kocher HM, Berry DP, et al: Incidence and survival for hepatic, pancreatic and biliary cancers in England between 1998 and 2007. *Cancer Epidemiol* 36: e207-e214, 2012
- 5) Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima N, et al: The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry. *J Gastroenterol Hepatol* 36: 1216-1221, 2021
- 6) Yoshida M, Shimoda T, Abe M, et al: Clinicopathological characteristics of non-ampullary duodenal tumors and their phenotypic classification. *Pathol Int* 69: 398-406, 2019
- 7) Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, et al: Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 38: 1484-1493, 2014
- 8) Kozuka K, Kobara H, Matsui T, et al: Novel endoscopic duodenal observation protocol based on Seven Pictures Rule for detecting duodenal neoplasms during esophagogastroduodenoscopy: Prospective observational study. *Dig Endosc* 36: 154-161, 2024
- 9) Kawasaki A, Tsuji K, Uedo N, et al: Non-atrophic gastric mucosa is an independently associated factor for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors: a multicenter, matched, case-control study. *Clin Endosc* 56: 75-82, 2023
- 10) Kakushima N, Yoshida M, Iwai T, et al: A simple endoscopic scoring system to differentiate between duodenal adenoma and carcinoma. *Endosc Int Open* 5: E763-E768, 2017
- 11) Kakushima N, Yoshida M, Yamaguchi Y, et al: Magnified endoscopy with narrow-band imaging for the differential diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Scand J Gastroenterol* 54: 128-134, 2019
- 12) Kitae H, Dohi O, Naito Y, et al: Linked Color Imaging and Blue Laser Imaging for the Diagnosis of Superficial Non-Ampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Dig Dis* 40: 693-700, 2022
- 13) Kikuchi D, Hoteya S, Iizuka T, et al: Diagnostic algorithm of magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 26(Suppl 2): 16-22, 2014
- 14) Kakushima N, Yoshida M, Takizawa K, et al: White light and/or magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial nonampullary duodenal epithelial tumors. *Scand J Gastroenterol* 56: 211-218, 2021
- 15) Mizumoto T, Sanomura Y, Tanaka S, et al: Clinical usefulness of magnifying endoscopy for non-ampullary duodenal tumors. *Endosc Int Open* 5: E297-E302, 2017
- 16) Nakayama A, Kato M, Takatori Y, et al: How I do it: Endoscopic diagnosis for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 32: 417-424, 2020
- 17) Ishii R, Ohata K, Sakai E, et al: Simple scoring system for the diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 33: 399-407, 2021
- 18) Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al: Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. *Dig Endosc* 26(Suppl 2): 23-29, 2014
- 19) Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al: Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 86: 329-332, 2017
- 20) Kakushima N, Kanemoto H, Sasaki K, et al: Endoscopic and biopsy diagnoses of superficial, nonampullary, duodenal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol* 21: 5560-5567, 2015
- 21) Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al: Sporadic nonampullary duodenal adenoma in the natural history of duodenal cancer: a study of follow-up surveillance. *Am J Gastroenterol* 106: 357-364, 2011
- 22) Ikenoyama Y, Yoshimizu S, Namikawa K, et al: Sporadic non-ampullary duodenal adenoma with low-grade dysplasia: Natural history and clinical management. *Endosc Int Open* 10: E254-E261, 2022
- 23) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ushiku T, et al: The natural history of sporadic non-ampullary duodenal epithelial tumors: Can we wait and see? *DEN Open* 1: e9, 2021
- 24) Nakagawa K, Sho M, Fujishiro M, et al: Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *J Gastroenterol* 57: 927-941, 2022
- 25) Yamasaki Y, Takeuchi Y, Kanesaka T, et al: Differentiation between duodenal neoplasms and non-neoplasms using magnifying narrow-band imaging - Do we still need biopsies for duodenal lesions?

- Dig Endosc 32: 84-95, 2020
- 26) Nakayama A, Kato M, Masunaga T, et al: Differential diagnosis of superficial duodenal epithelial tumor and non-neoplastic lesion in duodenum by magnified endoscopic examination with image-enhanced endoscopy. *J Gastroenterol* 57: 164-173, 2022
 - 27) Toya Y, Endo M, Akasaka R, et al: Clinicopathological Features and Magnifying Chromoendoscopic Findings of Non-Ampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Digestion* 97: 219-227, 2018
 - 28) Hirose T, Kakushima N, Furukawa K, et al: Endocytoscopy Is Useful for the Diagnosis of Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Digestion* 102: 895-902, 2021
 - 29) Matsuda N, Hirose T, Kakushima N, et al: Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Conventional Endoscopy for Prediction of Tumor Depth in Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Digestion* 103: 319-328, 2022
 - 30) Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, et al: Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. *Endoscopy* 50: 511-517, 2018
 - 31) Takizawa K, Kakushima N, Tanaka M, et al: Cold snare polypectomy for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor: a prospective clinical trial (pilot study). *Surg Endosc* 36: 5217-5223, 2022
 - 32) Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, et al: Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal tumors: 10 years' experience in 18 Japanese high volume centers. *Endoscopy* 54: 663-670, 2022
 - 33) Takeuchi Y, Hamada K, Nakahira H, et al: Efficacy and safety of intensive downstaging polypectomy (IDP) for multiple duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Endoscopy* 55: 515-523, 2023
 - 34) Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, et al: "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc* 78: 496-502, 2013
 - 35) Yamasaki Y, Uedo N, Akamatsu T, et al: Nonrecurrence Rate of Underwater EMR for ≤ 20 -mm Nonampullary Duodenal Adenomas: A Multicenter Prospective Study (D-UEMR Study). *Clin Gastroenterol Hepatol* 20: 1010-1018.e3, 2022
 - 36) Yin Z, Li J, Yang W, et al: Underwater Endoscopic Mucosal Resection Versus Conventional Endoscopic Mucosal Resection for Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumors ≤ 20 mm: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 57: 928-936, 2023
 - 37) Lv XH, Luo R, Lu Q, et al: Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors ≤ 20 mm: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 55: 714-720, 2023
 - 38) Lee JG, Lee SP, Jang HJ, et al: Underwater Versus Conventional Endoscopic Mucosal Resection for Superficial Non-ampullary Duodenal Epithelial Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 68: 1482-1491, 2023
 - 39) Toya Y, Endo M, Yamazato M, et al: Resectability of underwater endoscopic mucosal resection for duodenal tumor: A single-center, retrospective pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 36: 3191-3195, 2021
 - 40) Miyazaki H, Dohi O, Ishida T, et al: Conventional versus underwater endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumours. *Jpn J Clin Oncol* 54: 137-145, 2024
 - 41) Kiguchi Y, Kato M, Nakayama A, et al: Feasibility study comparing underwater endoscopic mucosal resection and conventional endoscopic mucosal resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor < 20 mm. *Dig Endosc* 32: 753-760, 2020
 - 42) Inoue T, Uedo N, Yamashina T, et al: Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm. *Dig Endosc* 26: 220-227, 2014
 - 43) Kato M, Takatori Y, Sasaki M, et al: Water pressure method for duodenal endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 93: 942-949, 2021
 - 44) Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, et al: Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. *Endoscopy* 49: 8-14, 2017
 - 45) Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al: Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 32: 904-913, 2020
 - 46) Tashima T, Jinushi R, Ishii N, et al: Effectiveness of clip-and-thread traction-assisted duodenal endoscopic submucosal dissection: a propensity score-matched study (with video). *Gastrointest Endosc* 95: 918-928.e3, 2022
 - 47) Ozeki Y, Hirasawa K, Sawada A, et al: Learning curve analysis for duodenal endoscopic submucosal dissection: A single-operator experience. *J Gastroenterol Hepatol* 37: 2131-2137, 2022
 - 48) Tsutsumi K, Kato M, Kakushima N, et al: Efficacy of endoscopic preventive procedures to reduce delayed adverse events after endoscopic resection of superficial nonampullary duodenal epithelial tu-

- mors: a meta-analysis of observational comparative trials. *Gastrointest Endosc* 93: 367-374.e3, 2021
- 49) Dohi O, Kato M, Takeuchi Y, et al: Clinical course and management of adverse events after endoscopic resection of superficial duodenal epithelial tumors: Multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 35: 879-888, 2023
- 50) Zhao Z, Zhang J, Li C, et al: Surgical treatment and survival analysis of primary duodenal malignant tumor: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 13: 1733-1745, 2022
- 51) Irino T, Nunobe S, Hiki N, et al: Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for duodenal tumors: a unique procedure that helps ensure the safety of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 47: 349-351, 2015
- 52) Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al: Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol* 22: 10424-10431, 2016
- 53) Nunobe S, Ri M, Yamazaki K, et al: Safety and feasibility of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neoplasm: a retrospective multicenter study. *Endoscopy* 53: 1065-1068, 2021
- 54) Yahagi N, Nishizawa T, Akimoto T, et al: New endoscopic suturing method: string clip suturing method. *Gastrointest Endosc* 84: 1064-1065, 2016
- 55) Tashima T, Ohata K, Sakai E, et al: Efficacy of an over-the-scope clip for preventing adverse events after duodenal endoscopic submucosal dissection: a prospective interventional study. *Endoscopy* 50: 487-496, 2018
- 56) Doyama H, Tominaga K, Yoshida N, et al: Endoscopic tissue shielding with polyglycolic acid sheets, fibrin glue and clips to prevent delayed perforation after duodenal endoscopic resection. *Dig Endosc* 26(Suppl 2): 41-45, 2014
- 57) Nakagawa K, Sho M, Okada KI, et al: Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 57: 70-81, 2022
- 58) Seya M, Dohi O, Iwai N, et al: Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Surg Endosc* 38: 1784-1790, 2024

Current Status of Endoscopic Diagnosis and Treatment for Superficial Non-ampullary Duodenal Epithelial Tumor

Osamu Dohi¹⁾, Mayuko Seya¹⁾ and Naoto Iwai¹⁾

1) *Molecular Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*

原著

高齢者の慢性便秘症に対するプロバイオティクス製剤の治療効果に関する検討

浅岡 大介¹⁾・竹田 努¹⁾・池田 厚¹⁾・山本 桃子¹⁾・
大槻 祐大¹⁾・谷口源太郎¹⁾・岩野 知世²⁾・内田 涼太²⁾・
宇都宮尚典²⁾・沖 翔太郎²⁾・鈴木 信之²⁾・阿部 大樹²⁾・
赤澤 陽一²⁾・上田久美子²⁾・上山 浩也²⁾・北條麻理子²⁾・
永原 章仁²⁾

要旨 高齢者の慢性便秘症に対しプロバイオティクス製剤を投与し、便秘症状重症度 (Constipation Scoring System ; CSS) の評価項目から『病悩期間 (年)』を除いた modified CSS (mCSS) で評価したところ、『排便回数』、『排便困難』、『残便感』、『腹痛』、『排便に要する時間』、『排便の補助の有無』、『排便しようとしても出なかった回数』、『mCSS 合計スコア』で低下 (改善) を認め、Bristol Stool Scale (BSS) も理想の便性状である 4 点に近づいた。ΔmCSS ≥ 4 群 (『mCSS 合計スコア』が 4 点以上著明に低下 (改善)) では、プロバイオティクス製剤投与前の『排便困難』、『残便感』、『心窩部灼熱感』各スコアが ΔmCSS < 4 群と比べて高く、治療効果の予測因子と考えられた。

- 1) 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター消化器内科
- 2) 順天堂大学消化器内科

著者連絡先：浅岡大介
〒136-0075 東京都江東区新砂 3 丁目 3 番
20 号
E-mail: daisuke@juntendo.ac.jp

受付：2023 年 10 月 22 日
採択：2024 年 6 月 4 日

Key Words 高齢者, 慢性便秘症, プロバイオティクス OD 錠, Constipation Scoring System, BSS

緒言

便秘は日常臨床でありふれた疾患であり、腸内環境だけの問題とされがちであったため、高齢者では有訴者率が高いにもかかわらず、これまであまり注目されてこなかった。しかしながら人生 100 年時代、超高齢社会のわが国において高齢者の健康長寿への関心が高まりつつあり¹⁾、便秘が QOL に与える影響も指摘され^{2)~4)}、近年ではフレイル⁵⁾やサルコペニア⁶⁾、および心血管疾患などの全身疾患と便秘との関連も示唆されている⁷⁾⁸⁾。また、便秘患者の生命予後は非便秘者に比べて有意に増悪していることも報告⁹⁾¹⁰⁾されているので、高齢者の健康長寿において便秘対策は重要な課題である。

便秘の薬物治療に関しては、これまで経験的に浸透

圧性下剤、刺激性下剤、膨張性下剤などが多く使用されてきたが、近年新しい作用機序の便秘薬が多数承認され治療の選択肢が増えてきた。一方プロバイオティクスは、わが国の便通異常症診療ガイドライン 2023¹¹⁾で、慢性便秘症患者の排便回数を増加させ、便秘症とともに腹部症状を改善し腸管通過時間を短縮させることから治療に用いることが提案されているが、本邦ではプロバイオティクスの慢性便秘症に対する治療の報告が少ないのが現状である。

プロバイオティクスは適切な量を投与すると宿主に健康上の利益をもたらす微生物と定義されており¹²⁾、高齢者に投与するとビフィズス菌が増加し、有害菌のクロストリジウムやカンジダを含む酵母菌 (yeasts) は減少したとの報告がある¹³⁾。このように、プロバイオティクスは腸内細菌のバランスを改善して有益な作

Table 1 便秘症状重症度スコア (CSS)²¹⁾

調査項目	0	1	2	3	4
排便回数	3回以上/週	2回以上/週	1回以上/週	1回未満/週	1回未満/月
排便困難 (痛みをとまなう排便努力)	まったくない	まれに	時々	たいてい	いつも
残便感	まったくない	まれに	時々	たいてい	いつも
腹痛	まったくない	まれに	時々	たいてい	いつも
排便に要する時間	5分未満	5～9分	10～19分	20～29分	30分以上
排便の補助の有無	なし	刺激性下剤	摘便または浣腸	—	—
排便しようとしても出なかった回数/24時間	0回	1～3回	4～6回	7～9回	10回以上
排便障害の病悩期間 (年)	0年	1～5年	6～10年	11～20年	21年以上

まれに：月1回未満，時々：月1回以上であるが週1回未満，たいてい：週1回以上であるが1日1回未満，いつも：1日1回以上。

用をもたらすことが知られており，ランダム化比較試験のメタアナリシスにおいても排便回数を増加させ腸管通過時間を短縮するなど，有益な効果が得られることが認められている¹⁴⁾¹⁵⁾。われわれの施設でも，以前に高齢者慢性便秘症患者に対してプロバイオティクスとして単一の菌種であるビフィズス菌 (*Bifidobacterium longum*) BB536 を投与するプラセボ対照二重盲検試験を本邦で初めて実施し，その結果便秘症状と上腹部症状の改善を認め，かつ便秘症状の改善により上腹部症状といった腹部全般への効果が得られることを明らかにした¹⁶⁾。また，便秘症に対する系統的レビューにおいて，*Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota, *Escherichia coli* Nissle 1917 の投与により排便回数に好影響を与えることが示唆されている¹⁷⁾。しかし，高齢者の慢性便秘症患者に対するプロバイオティクス製剤の治療効果を検討した報告は本邦ではまだ数が少ない¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

そこで今回，当センター消化器内科外来通院中の65歳以上の慢性便秘症患者を対象に，3種の菌種 (ラクトミン，酪酸菌，糖化菌) を含有するプロバイオティクス製剤 (以下「プロバイオティクスOD錠」) の有効性を後ろ向きに検討した。また，プロバイオティクス製剤投与による便秘症状重症度改善の予測因子についても検討した。

検討対象と方法

1. 対象

2018年4月～2019年12月に順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター消化器内科を受診し，慢性便秘症診療ガイドライン2017²⁰⁾の慢性便秘症の診断基準を満たし，かつTable 1に示す便秘症状重症度スコア (Constipation Scoring System ; CSS)²¹⁾

の合計点数が6点以上の慢性便秘症患者で，ラクトミン (乳酸菌) ; *Enterococcus faecium* 2 mg, 酪酸菌 ; *Clostridium butyricum* 10 mg, 糖化菌 ; *Bacillus subtilis* 10 mg を配合した活性生菌製剤の酪酸菌配合剤プロバイオティクスOD錠 (ビオスリー®配合OD錠) を1回2錠，1日3回，4週間処方された65歳以上の患者を対象に後ろ向きに調査した。なお，投与開始時に器質性便秘 (大腸癌，炎症性腸疾患，巨大結腸)，胃癌，胃十二指腸潰瘍，腸切除後の患者は除外した。

2. 方法

上記対象のうち，患者背景 (年齢，性，BMI，*H. pylori* 感染の有無)，酸分泌抑制薬 (プロトンポンプ阻害薬 [PPI]，カリウムイオン競合型アシッドブロッカー [P-CAB]，ヒスタミンH2受容体拮抗薬 [H2RA])/バイアスピリン/下剤の内服歴，上/下部内視鏡検査，出雲スケール²²⁾ (問1 [胃酸逆流]，問2 [胸やけ]，問3 [喉違和感]，問4 [胃痛]，問5 [空腹時胃痛]，問6 [心窩部灼熱感]，問7 [早期膨満感]，問8 [胃もたれ]，問9 [胃膨満感]，問10 [残便感]，問11 [便秘]，問12 [ストレス便秘]，問13 [便意切迫]，問14 [下痢]，問15 [ストレス下痢]，ならびに5つの腹部症状スコア (1. 胸やけ (問1～3の合計)，2. 胃の痛み (問4～6の合計)，3. 胃もたれ (問7～9の合計)，4. 便秘 (問10～12の合計)，5. 下痢 (問13～15の合計))，CSS (『排便回数』，『排便困難』，『残便感』，『腹痛』，『排便に要する時間』，『排便の補助の有無』，『排便しようとしても出なかった回数』，『病悩期間 (年)』) (Table 1²¹⁾)，ブリストル便性状スコア (固まりのない水様便 [7点]，泥状の便 [6点]，やわらかく半固形の便 [5点]，表面がやわらかくソーセージ状の便 [4点]，表面にひび割れ/ソーセージ状の便 [3点]，ソーセージ状であるが硬い便 [2点]，硬くコ

ロコロした便 [1点]) (Bristol Stool Scale : BSS, Table 2²³⁾) のすべてを調査し得た患者を対象とし、治療効果の評価指標としては Yanaka の報告²⁴⁾に基づき、便秘症状を経時的に比較するため、CSS の評価項目から治療によって変化することのない『病悩期間(年)』を除いた Modified Constipation Scoring System (mCSS) を採用した。すなわち『排便回数』、『排便困難』、『残便感』、『腹痛』、『排便に要する時間』、『排便の補助の有無』、『排便しようとしても出なかった回数』の7項目および BSS (1~7点) について、投与前後で後ろ向きに評価した。プロバイオティクス OD 錠は1回2錠を1日3回、4週間投与し、投与前後で後ろ向きに評価した。

また、mCSS の各評価項目の合計点数を『mCSS 合計スコア』と定義し、mCSS の各評価項目、mCSS 合計スコアならびに BSS スコアについてプロバイオティクス OD 錠投与前後で比較した。さらに、プロバイオティクス OD 錠投与による便秘症状重症度改善の予測因子について検討するため、対象患者を mCSS 合計スコアが4点以上著明に低下(改善)した

群 (Δ mCSS \geq 4 群) と、mCSS 合計スコアの低下が4点未満の群 (Δ mCSS $<$ 4 群) に分け、プロバイオティクス OD 錠投与前の mCSS の各評価項目の点数や患者背景を両群間で比較検討した。なお、日常診療においては mCSS 合計スコア 1~2 点の低下では著明な改善とはいいがたく、同スコア 4 点以上の低下をもって“著明改善”と定義した。

H. pylori 菌の感染診断法は尿素呼気試験もしくは病理結果で診断した。

本研究は順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター倫理委員会において承認を得ている(承認番号:105-4, 承認日:2020年1月30日)。

3. 統計解析法

Wilcoxon 順位和検定により解析し、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計ソフトは SPSS version 19 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) を用いた。

結果

1. 症例の選択と患者背景

Fig. 1 に示すように、65歳以上の高齢慢性便秘患者 86 例が登録され、うち 41 例が選択基準に合致しなかったため除外された。本調査対象となった 45 例(男性 19 例, 女性 26 例) の患者背景を Table 3 に示す。年齢(中央値(最小値~最大値))は 76 歳(65~72 歳), BMI は 21.2 kg/m^2 ($16.5 \sim 30.8 \text{ kg/m}^2$), *H. pylori* (Hp) は陰性 25 例/陽性 4 例/除菌後 16 例, 木村・竹本分類による胃粘膜萎縮スコア (C-0~O-3 を 0~6 に

Table 2 ブリストル便性状スケール (BSS)²³⁾

調査項目	評価指標	
便性状	固まりのない水様便	7
	泥状の便	6
	やわらかく半固形の便	5
	表面がやわらかくソーセージ状の便	4
	表面にひび割れ, ソーセージ状の便	3
	ソーセージ状であるが硬い便	2
	硬くコロコロした便	1

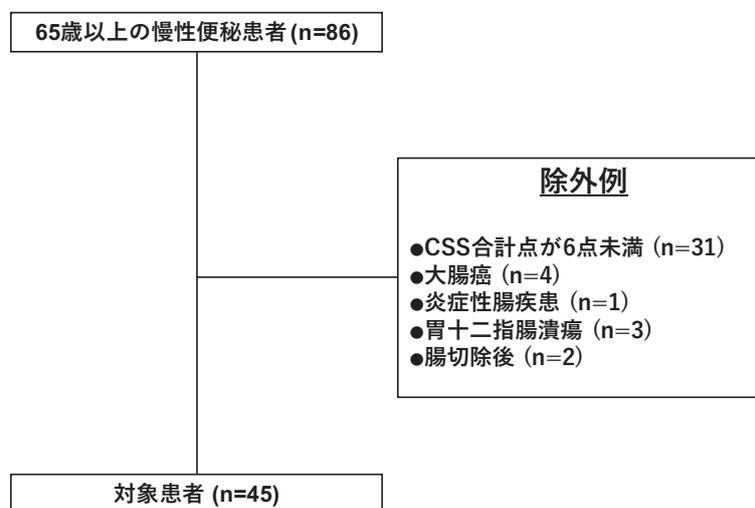


Fig. 1 症例の選択

Table 3 患者背景

対象患者 (男性/女性)	45 例 (19/26 例)		
年齢 (中央値 (最小値~最大値))	76 歳 (65 ~ 72 歳)		
BMI (中央値 (最小値~最大値))	21.2 kg/m ² (16.5 ~ 30.8 kg/m ²)		
Hp (-)/(+)/除菌後	25/4/16 例		
胃粘膜萎縮スコア (中央値 (最小値~最大値))	2.5 (0 ~ 6)		
PPI/P-CAB/H2RA/バイアスピリン/下剤 内服歴	22/2/0/6/10 例		
出雲スケール	中央値 (最小値~最大値)		
問 1. 胃酸逆流	0.0 (0 ~ 3)		
問 2. 胸やけ	0.0 (0 ~ 5)	胸やけ	1.0 (0 ~ 8)
問 3. 喉違和感	0.0 (0 ~ 3)		
問 4. 胃痛	0.0 (0 ~ 4)		
問 5. 空腹時胃痛	0.0 (0 ~ 2)	胃の痛み	0.0 (0 ~ 6)
問 6. 心窩部灼熱感	0.0 (0 ~ 3)		
問 7. 早期膨満感	1.0 (0 ~ 2)		
問 8. 胃もたれ	0.0 (0 ~ 3)	胃もたれ	2.0 (0 ~ 8)
問 9. 胃膨満感	1.0 (0 ~ 4)		
問 10. 残便感	2.0 (0 ~ 4)		
問 11. 便秘	2.0 (0 ~ 4)	便秘	4.0 (0 ~ 9)
問 12. ストレス便秘	1.0 (0 ~ 3)		
問 13. 便意切迫	1.0 (0 ~ 4)		
問 14. 下痢	1.0 (0 ~ 4)	下痢	2.0 (0 ~ 9)
問 15. ストレス下痢	0.0 (0 ~ 3)		
CSS	中央値 (最小値~最大値)		
排便回数	0.0 (0 ~ 3)		
排便困難	2.0 (0 ~ 4)		
残便感	2.0 (0 ~ 4)		
腹痛	0.0 (0 ~ 4)		
排便に要する時間	1.0 (0 ~ 3)		
排便の補助の有無	0.0 (0 ~ 2)		
排便しようとしても出なかった回数	1.0 (0 ~ 3)		
合計スコア	9.0 (6 ~ 17)		
病悩期間 [年]	2.0 (0 ~ 4)		
mCSS 合計スコア	7.0 (3 ~ 16)		
BSS スコア	3.0 (1 ~ 7)		
併存疾患	症例数		
高血圧症	16		
高脂血症	18		
高尿酸血症	7		
糖尿病	9		
骨粗鬆症	7		
胆石	4		
心房細動	2		
慢性関節リウマチ	2		
前立腺肥大症	3		
陳旧性心筋梗塞	3		
喘息	3		

スコア化) は 2.5 (0~6), 薬剤内服歴は PPI 22 例/P-CAB 2 例/H2RA 0 例/バイアスピリン 6 例/下剤 10 例であった。出雲スケール(中央値(最小値~最大値))については問 1 (胃酸逆流) 0.0 (0~3) 点, 問 2 (胸やけ) 0.0 (0~5) 点, 問 3 (喉違和感) 0.0 (0~3) 点, 問 4 (胃痛) 0.0 (0~4) 点, 問 5 (空腹時胃痛) 0.0 (0~

2) 点, 問 6 (心窩部灼熱感) 0.0 (0~3) 点, 問 7 (早期膨満感) 1.0 (0~2) 点, 問 8 (胃もたれ) 0.0 (0~3) 点, 問 9 (胃膨満感) 1.0 (0~4) 点, 問 10 (残便感) 2.0 (0~4) 点, 問 11 (便秘) 2.0 (0~4) 点, 問 12 (ストレス便秘) 1.0 (0~3) 点, 問 13 (便意切迫) 1.0 (0~4) 点, 問 14 (下痢) 1.0 (0~4) 点, 問 15 (ス

Table 4 プロバイオティクスOD錠投与前後におけるModified CSS (mCSS) および BSS

調査項目	投与前 *1	投与後 *1	p 値 *2
排便回数	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 2)	<0.001
排便困難	2.0 (0 ~ 4)	1.0 (0 ~ 4)	<0.001
残便感	2.0 (0 ~ 4)	1.0 (0 ~ 4)	<0.001
腹痛	0.0 (0 ~ 4)	0.0 (0 ~ 2)	<0.001
排便に要する時間	1.0 (0 ~ 3)	1.0 (0 ~ 3)	<0.001
排便の補助の有無	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 2)	0.020
排便しようとしても出なかった回数	1.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 2)	<0.001
mCSS 合計スコア	7.0 (3 ~ 16)	4.0 (0 ~ 11)	<0.001
BSS スコア	3.0 (1 ~ 7)	4.0 (1 ~ 6)	<0.001

*1 中央値 (最小値~最大値), *2 Wilcoxon 順位和検定.

トレス下痢) 0.0 (0~3) 点, 胸やけ (問 1~3 の合計) 1.0 (0~8) 点, 胃の痛み (問 4~6 の合計) 0.0 (0~6) 点, 胃もたれ (問 7~9 の合計) 2.0 (0~8) 点, 便秘 (問 10~12 の合計) 4.0 (0~9) 点, 下痢 (問 13~15 の合計) 2.0 (0~9) 点であった. また CSS については, 排便回数 0.0 (0~3) 点, 排便困難 2.0 (0~4) 点, 残便感 2.0 (0~4) 点, 腹痛 0.0 (0~4) 点, 排便に要する時間 1.0 (0~3) 点, 排便の補助の有無 0.0 (0~2) 点, 排便しようとしても出なかった回数 1.0 (0~3) 点, mCSS 合計スコアは 7.0 (3~16) 点であった. BSS は 3.0 (1~7) 点であった.

なお, 下剤を服用していた症例が 10 例認められたが, 追加で下剤を服用した症例は認められなかった.

2. プロバイオティクス OD 錠投与前後における mCSS および BSS の変化

プロバイオティクス OD 錠投与前後における mCSS および BSS の変化を Table 4 に示す. mCSS の各評価項目のすべて, すなわち『排便回数』, 『排便困難』, 『残便感』, 『腹痛』, 『排便に要する時間』, 『排便の補助の有無』, 『排便しようとしても出なかった回数』と『mCSS 合計スコア』で, 統計学的に有意な低下 (改善) が認められた. また, BSS もプロバイオティクス OD 錠の投与により 3.0 (1~7) から 4.0 (1~6) 点と, 理想の便性状である 4 点に近づいた.

3. プロバイオティクス OD 錠投与前後の mCSS の各評価項目・患者背景の比較 (Δ mCSS<4 群 vs. Δ mCSS \geq 4 群)

対象患者 45 例のうち, 『mCSS 合計スコア』が 4 点以上著明に低下 (改善) した Δ mCSS \geq 4 群は 20 例 (44.4%) で, 『mCSS 合計スコア』の低下 4 点未満の

Δ mCSS<4 群は 25 例 (55.6%) であった. プロバイオティクス OD 錠投与前後の mCSS の各評価項目および BSS の比較を Table 5 に示す. プロバイオティクス OD 錠投与前の Δ mCSS \geq 4 群では mCSS の各評価項目のうち『排便困難』, 『残便感』, ならびに『mCSS 合計スコア』が Δ mCSS<4 群と比べて高値であった. 一方, プロバイオティクス OD 錠投与後では mCSS の評価項目のうち『排便しようとしても出なかった回数』が Δ mCSS \geq 4 群に比べて Δ mCSS<4 群で高値であったが, その他の項目では有意な差は認められなかった. BSS スコアでは群間差はみられなかった. また, Table 6 に示すように, Δ mCSS \geq 4 群ではプロバイオティクス OD 錠投与前の出雲スケールの間 6 (心窩部灼熱感) のスコアが, Δ mCSS<4 群より有意に高値であった. 胃粘膜萎縮スコアに関しては, Δ mCSS \geq 4 群が 2 (0~5) 点, Δ mCSS<4 群が 4 (0~6) 点で, 両群間に有意差は認められなかった ($p=0.790$).

考察

今回, われわれは高齢の慢性便秘症に対するプロバイオティクス OD 錠の有効性を便秘重症度の指標である mCSS や便性状の指標である BSS を用いて評価したが, これまで便秘重症度の観点でプロバイオティクス製剤の治療効果を評価した報告はない.

プロバイオティクス OD 錠の投与により, mCSS の評価項目のすべてで統計学的に有意な改善効果が認められ, かつ半数近くの症例で『mCSS 合計スコア』が 4 点以上低下 (改善) し, BSS でも便の性状がより正常である 4 点に近づいた. 一方, 『mCSS 合計スコア』が 4 点以上著明に低下 (改善) した Δ mCSS \geq 4 群で

Table 5 プロバイオティクス OD 錠投与前後における mCSS および BSS の比較 (Δ mCSS <4 群 vs. Δ mCSS ≥ 4 群)

調査項目	投与前 ^{*1}		p 値 ^{*2}	投与後 ^{*1}		p 値 ^{*2}
	Δ mCSS <4 (n=25)	Δ mCSS ≥ 4 (n=20)		Δ mCSS <4 (n=25)	Δ mCSS ≥ 4 (n=20)	
排便回数	0.0 (0 ~ 2)	0.5 (0 ~ 3)	0.18	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 1)	0.32
排便困難	1.0 (0 ~ 4)	3.0 (0 ~ 4)	0.01	1.0 (0 ~ 4)	1.0 (0 ~ 4)	0.35
残便感	2.0 (0 ~ 4)	2.5 (0 ~ 4)	0.02	1.0 (0 ~ 4)	1.0 (0 ~ 4)	0.56
腹痛	1.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 4)	0.71	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 2)	0.28
排便に要する時間	1.0 (0 ~ 2)	1.0 (0 ~ 3)	0.23	1.0 (0 ~ 3)	0.5 (0 ~ 2)	0.65
排便の補助の有無	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 2)	0.79	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 2)	0.66
排便しようとしても出なかった回数	1.0 (0 ~ 2)	1.0 (0 ~ 3)	0.82	1.0 (0 ~ 1)	0.0 (0 ~ 2)	<0.05
mCSS 合計スコア	6.0 (3 ~ 11)	9.5 (4 ~ 16)	<0.001	4.0 (1 ~ 11)	3.0 (0 ~ 11)	0.05
BSS スコア	3.5 (1 ~ 5) (n=24)	3.0 (1 ~ 7) (n=20)	0.69	4.0 (1 ~ 6) (n=24)	4.0 (2 ~ 5) (n=19)	0.32

*1 中央値 (最小値~最大値), *2 Wilcoxon 順位和検定.

Table 6 プロバイオティクス OD 錠投与前における出雲スケールの比較 (Δ mCSS <4 vs. Δ mCSS ≥ 4)

調査項目	投与前 ^{*1}		p 値 ^{*2}		投与前 ^{*1}		p 値 ^{*2}
	Δ mCSS <4 (n=25)	Δ mCSS ≥ 4 (n=20)			Δ mCSS <4 (n=25)	Δ mCSS ≥ 4 (n=20)	
問 1. 胃酸逆流	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 4)	0.89				
問 2. 胸やけ	0.0 (0 ~ 5)	0.0 (0 ~ 1)	0.55	胸やけ	1.0 (0 ~ 8)	1.0 (0 ~ 4)	0.74
問 3. 喉違和感	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 2)	0.74				
問 4. 胃痛	0.0 (0 ~ 4)	0.0 (0 ~ 2)	0.97				
問 5. 空腹時胃痛	0.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 4)	0.24	胃の痛み	0.0 (0 ~ 6)	0.0 (0 ~ 9)	0.29
問 6. 心窩部灼熱感	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 3)	<0.05				
問 7. 早期膨満感	1.0 (0 ~ 2)	0.0 (0 ~ 4)	0.81				
問 8. 胃もたれ	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 3)	0.70	胃もたれ	2.0 (0 ~ 8)	1.5 (0 ~ 10)	0.92
問 9. 胃膨満感	1.0 (0 ~ 4)	0.0 (0 ~ 4)	0.96				
問 10. 残便感	2.0 (0 ~ 4)	2.5 (0 ~ 4)	0.17				
問 11. 便秘	2.0 (0 ~ 4)	2.0 (0 ~ 4)	0.76	便秘	4.0 (0 ~ 9)	5.5 (0 ~ 12)	0.31
問 12. ストレス便秘	1.0 (0 ~ 3)	1.0 (0 ~ 4)	0.29				
問 13. 便意切迫	1.0 (0 ~ 4)	0.5 (0 ~ 3)	0.38				
問 14. 下痢	1.0 (0 ~ 4)	0.0 (0 ~ 3)	0.34	下痢	2.0 (0 ~ 9)	1.0 (0 ~ 10)	0.67
問 15. ストレス下痢	0.0 (0 ~ 3)	0.0 (0 ~ 3)	0.48				

*1 中央値 (最小値~最大値), *2 Wilcoxon 順位和検定.

は、プロバイオティクス OD 錠投与前の mCSS の各評価項目のうち、『排便困難』、『残便感』および『mCSS 合計スコア』が Δ mCSS <4 群と比べて高値であり、これらの3つの評価項目はプロバイオティクス OD 錠の治療効果の予測因子となる可能性が示唆された。一般的に便秘を評価する際には排便回数を用いることが多いが、本研究で用いた mCSS による評価では、排便回数のみでは判定できない『排便困難』や『残便感』といった便秘症状を拾い上げることが可能である。な

お、プロバイオティクス OD 錠投与による副作用は認められなかった。本研究結果より、プロバイオティクス OD 錠が『排便困難』や『残便感』がより重症である高齢の慢性便秘症患者に対して一定の治療効果を有する可能性が示唆された。

また、 Δ mCSS ≥ 4 群では、プロバイオティクス OD 錠投与前の出雲スケールの問 6 (心窩部灼熱感) のスコアが Δ mCSS <4 群より有意に高値であり、プロバイオティクス OD 錠による便秘症状の改善が顕著な

症例では、同薬投与前に心窩部灼熱感といった機能的ディスペプシア症状をより高頻度に有している可能性が示唆された。胸やけ、機能的ディスペプシア、便秘といった消化管症状が慢性的に存在するが、その原因となる器質的異常が認められないものを機能的消化管障害という。これらの症状は腸内細菌叢の異常、粘膜免疫機構、内臓知覚過敏、中枢神経系調節異常など多くの因子が複雑に関連して発生する²⁵⁾。便秘のみならず、上腹部症状を有する高齢者においてもプロバイオティクス投与が有用である可能性が示唆された。

これまで慢性便秘症患者を対象としたプロバイオティクスの臨床試験は国内外を問わず多数実施されており、その有効性が確認されている。たとえば、*Lactobacillus casei* Shirota²⁶⁾、*Bifidobacterium lactis*²⁷⁾、*Lactobacillus johnsonii*²⁸⁾、*Bifidobacterium breve*²⁹⁾、*Lactobacillus reuteri*³⁰⁾、*Bifidobacterium bifidum*³¹⁾などを、1種類あるいは数種類混合したプロバイオティクスを投与したランダム化比較試験において、慢性便秘症患者の腹部症状を悪化させることなく排便回数を有意に増加させることが示されている。また、一部の試験では便の性状や排出しやすさ、残便感、肛門部不快感、排便時痛などの自覚所見を改善することも認められている²⁶⁾²⁷⁾。このように、プロバイオティクス投与による排便回数の増加や腸管通過時間の短縮などの有効性に関しては、メタアナリシスやシステマティックレビューでも報告¹⁴⁾¹⁵⁾されているが、本邦において慢性便秘症に対するプロバイオティクス製剤（ラクトミン、酪酸菌、糖化菌配合OD錠）の効果を検討した報告は少なく、さまざまな便秘症状や便性状について詳細に検討した報告も少ない。したがって、プロバイオティクスの種類、投与期間およびさまざまな便秘症状や便性状の改善効果についてさらにエビデンスを集積することが必要である¹¹⁾。

65歳以上の高齢の便秘患者では非高齢の便秘患者より腸内環境が悪化している可能性があるため、前期高齢者と後期高齢者の間でプロバイオティクスの効果発現メカニズムが異なる可能性が示唆された。健常人を対象とした検討においても、プロバイオティクスは便回数・便性状を改善することが報告されており²¹⁾、65歳未満でもプロバイオティクスは高齢者とは別のメカニズムで便秘症状を改善する可能性が考えられる。プロバイオティクスと便秘症に関するChmielewskaらのシステマティックレビューでは、成人の便秘症に対して*Bifidobacterium lactis* DN-173 010、*Lactobacillus casei* Shirota、*Escherichia coli* Nissle 1917など

が便秘症状の改善に有効と報告されているが、年齢による有効性の差異は検討されていない。また、小児の便秘症に対しては*Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35は有効であるが、*Lactobacillus rhamnosus* GGは有効性が認められないなど、小児に対するプロバイオティクスの有効性は菌種により差があることが報告されている¹⁷⁾。本研究は65歳以上の患者を対象としたため、65歳未満の患者に対するプロバイオティクスの有効性については不明であるが、全年齢階層におけるプロバイオティクスについての知見を得るためにも、今後65歳未満の患者での検討が必要であると考ええる。なお、本研究では後期高齢者（75歳以上）と前期高齢者（75歳未満）でプロバイオティクスOD錠の治療効果に差はみられなかった。

本研究で用いたプロバイオティクスOD錠には、酸素感受性が異なる糖化菌（好気性菌）、ラクトミン（通性嫌気性菌）および酪酸菌（偏性嫌気性菌）の3種類の活性菌が配合されており、投与後に乳酸、コハク酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの有機酸が増加し、糞便内腐敗物質の量が減少することが知られている¹³⁾。また、*in vitro*の試験成績ではあるが、プロバイオティクスOD錠の酪酸菌とラクトミンの混合培養では、酪酸菌の菌数が単独培養時に比較し約10倍に増加し、糖化菌培養液を添加して培養するとき、ラクトミンの菌数が無添加の場合に比べ約10倍に増加する共生作用を示すことも報告されている。これら有機酸のうち短鎖脂肪酸は、大腸の蠕動運動を促進するホルモンの5-HTやペプチドYY (PYY)の放出を刺激すること³²⁾³³⁾、また偏性嫌気性菌の増殖領域では、プロバイオティクスOD錠に含まれる酪酸菌が産生する酪酸（もしくは短鎖脂肪酸）が大腸粘膜細胞で効率よく利用され、腸粘膜のIgA抗体濃度上昇に関与し³⁴⁾、有機酸の乳酸などによる低pH環境との相乗効果によって有害菌の腸での増殖を抑制することが明らかにされている³⁵⁾。このように、プロバイオティクスOD錠は短鎖脂肪酸の産生を介して腸の蠕動運動を促進し、かつ腸内細菌叢のバランスを改善することから、高齢者の慢性便秘症に対する治療の選択肢の1つになり得ると考えられる。プロバイオティクスOD錠投与により、乳酸、コハク酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの有機酸や短鎖脂肪酸の産生が増加し、大腸の蠕動運動促進、腸内環境改善をもたらす、さまざまな便秘症状や便性状の改善効果をもたらした可能性が考えられた。

なお、胃粘膜萎縮スコアが高値の場合、胃酸分泌が

低下して胃内 pH が上昇し、食物の消化不良を惹起して便秘症状に悪影響を与える可能性が考えられたが、本研究では胃粘膜萎縮スコアに関しては Δ mCSS \geq 4 群と Δ mCSS $<$ 4 群に差はみられず、プロバイオティクス OD 錠の効果発現との関連については明らかではなかった。

本研究の limitation としては、全体の研究対象症例数が少なく Δ mCSS $<$ 4 群と Δ mCSS \geq 4 群の例数がともに少数であるため、両群の背景因子に違いを見出すことができなかつた可能性があること、治療前後での腸内菌叢を検査していないこと、食生活や運動習慣などの詳細な患者背景が欠如していたこと、および単施設の後ろ向き観察研究であることなどが挙げられる。なお、当初 65 歳以上の高齢慢性便秘症患者 86 例が本研究に登録されたが、選択基準に合致しなかつた患者 41 例が除外されたため、45 例が調査対象となった。今後、より多数例での腸内菌叢検査、および他の QOL 問診票 (JPAC-QOL など) や生活習慣調査を含めた検討を行い、プロバイオティクス OD 錠の Δ mCSS $<$ 4 群と Δ mCSS \geq 4 群の患者背景を比較することにより、どのような患者でプロバイオティクス OD 錠の効果が得られるのかを明らかにする必要がある。

本研究ではプロバイオティクス OD 錠は安全性が高く、高齢の慢性便秘症患者のさまざまな便秘症状 (排便回数、排便困難、腹痛、排便に要する時間、排便しようとしても出なかつた回数) を改善させ、理想の便性状に近づける効果を有することが認められた。また、『排便困難』や『残便感』、『心窩部灼熱感』のスコアが高い高齢の慢性便秘症患者では、プロバイオティクス OD 錠の治療効果が期待できる可能性が示唆された。今後、プロバイオティクス OD 錠に配合されている各菌株の治療効果や便秘症状改善作用との関連や影響について詳細なメカニズムを解明していく必要がある。

結語

人生 100 年時代、超高齢社会のわが国では、高齢者の健康長寿において便秘対策は重要な課題である。高齢者の慢性便秘症に対しプロバイオティクス製剤は、さまざまな便秘症状の改善に有用かつ安全な治療選択肢の 1 つとなる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 厚生労働省：平成 26 年版厚生労働白書 健康長寿社会の実現に向けて～健康・予防元年～, 51-57, 2014.
<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/>
- 2) Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al: The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 227-236, 2007
- 3) Belsey J, Greenfield S, Candy D, et al: Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 938-949, 2010
- 4) Tomita T, Kazumori K, Baba K, et al: Impact of chronic constipation on health-related quality of life and work productivity in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 36: 1529-1537, 2021
- 5) Asaoka D, Takeda T, Inami Y, et al: The Association between Frailty and Abdominal Symptoms: A Hospital-based Cross-sectional Study. *Intern Med* 59: 1677-1685, 2020
- 6) Asaoka D, Takeda T, Inami Y, et al: Association between the severity of constipation and sarcopenia in elderly adults: A single-center university hospital-based, cross-sectional study. *Biomed Rep* 14: 2, 2021
- 7) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al: Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis* 246: 251-256, 2016
- 8) Choung RS, Rey E, Richard Locke G 3rd, et al: Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study. *United European Gastroenterol J* 4: 142-151, 2016
- 9) Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, et al: Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 105: 822-832, 2010
- 10) Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al: Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 281: 114-120, 2019
- 11) 日本消化管学会 (編)：便通異常症診療ガイドライン 2023 (慢性便秘症)。南江堂、東京、2023
- 12) Hill C, Guarner F, Reid G, et al: Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 506-514, 2014
- 13) 阿部とし子, 黒須節三：Probiotics が老人保健施設入所高齢者の糞便性状および排便回数に及ぼす影響。老健 15: 48-49, 2004

- 14) Miller LE, Ouwehand AC: Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 19: 4718-4725, 2013
- 15) Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al: Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109: 1547-1561, 2014
- 16) Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, et al: Usefulness of *Bifidobacterium longum* BB536 in Elderly Individuals With Chronic Constipation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 118: 561-568, 2023
- 17) Chmielewska A, Szajewska H: Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 16: 69-75, 2010
- 18) Nagamine T: Effect of magnesium oxide with probiotics on bowel movements in elderly orthopedic patients with chronic constipation: a retrospective chart review. *Biosci Microbiota Food Health* 43: 1-3, 2024
- 19) Matsuura T, Kyokane K, Yamada S, et al: The development of the cure of the functional intestinal disorder based on the differences of gut microbiota in aged patients: A randomized clinical trial. *Medicine* 100: e27696, 2021
- 20) 日本消化器病学会関連研究会, 慢性便秘の診断・治療研究会 (編): 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 南江堂, 東京, 2017
- 21) Agachan F, Chen T, Pfeifer J, et al: A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 39: 681-685, 1996
- 22) 古田賢司, 石原俊治, 佐藤秀一, 他: 消化器症状を有する患者のQOL評価のための問診票「出雲スケール」の作成とその検証. *日本消化器病学会雑誌* 106: 1478-1487, 2009
- 23) Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, et al: Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterol Motil* 28: 443-448, 2016
- 24) Yanaka A: Daily intake of broccoli sprouts normalizes bowel habits in human healthy subjects. *J Clin Biochem Nutr* 62: 75-82, 2018
- 25) Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al: Functional dyspepsia. *Lancet* 396: 1689-1702, 2020
- 26) Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al: Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 17: 655-659, 2003
- 27) Yang YX, He M, Hu G, et al: Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 14: 6237-6243, 2008
- 28) Fukushima Y, Yamano T, Kusano A, et al: Effect of Fermented Milk Containing *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1[®]) on Defecation in Healthy Japanese Adults—A Double Blind Placebo Controlled Study—. *Biosci Microflora* 23: 139-147, 2004
- 29) Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al: The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 44(Suppl 1): S30-S34, 2010
- 30) Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, et al: The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis* 23: 387-391, 2014
- 31) Fuyuki A, Higurashi T, Kessoku T, et al: Efficacy of *Bifidobacterium bifidum* G9-1 in improving quality of life in patients with chronic constipation: a prospective intervention study. *Biosci Microbiota Food Health* 40: 105-114, 2021
- 32) Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, et al: Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1269-R1276, 2003
- 33) Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, et al: Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol* 275: G1415-G1422, 1998
- 34) Inatomi T, Honma M: Effects of probiotics on loperamide-induced constipation in rats. *Sci Rep* 11: 24098, 2021
- 35) 安藤 朗: 腸内細菌の種類と定着: その隠された臓器としての機能. *日本内科学会雑誌* 104: 29-34, 2015

ABSTRACT

Efficacy of Probiotic Formulation for Chronic Constipation in Elderly

Daisuke Asaoka¹⁾, Tsutomu Takeda¹⁾, Atsushi Ikeda¹⁾, Momoko Yamamoto¹⁾, Yudai Otsuki¹⁾,
Gentaro Taniguchi¹⁾, Tomoyo Iwano²⁾, Ryota Uchida²⁾, Hisanori Utsunomiya²⁾, Shotaro Oki²⁾,
Nobuyuki Suzuki²⁾, Daiki Abe²⁾, Yoichi Akazawa²⁾, Kumiko Ueda²⁾, Hiroya Ueyama²⁾,
Mariko Hojo²⁾ and Akihito Nagahara²⁾

1) *Department of Gastroenterology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center*

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

Probiotic formulations were administered to elderly patients with chronic constipation, and the results were evaluated using modified Constipation Scoring System (mCSS), which excludes “duration of symptoms” from the CSS evaluation items. Improvement was observed in “frequency of bowel movement”, “feeling incomplete evacuation”, “abdominal pain”, “minutes in lavatory per attempt”, “unsuccessful attempts at evacuation per 24 hours”, and “mCSS total score” and BSS approached to 4 points that were an ideal stool property. Among the patients, those whose total mCSS score improved (decreased) by 4 points or more (Δ mCSS \geq 4 group) had a higher score than those whose total mCSS score improved by <4 points (Δ mCSS<4 group) in “feeling incomplete evacuation”, “residual stool sensation” and “epigastric burning sensation”.

原著

刺激性下剤依存・抵抗性慢性便秘症について

～1週間入院プログラムの有用性～

本郷 仁志¹⁾・大黒 晶子¹⁾・木村 次宏¹⁾

要旨 慢性便秘症に対し刺激性下剤が慢性的に使用されているケースは多く、長期連用にとまなう問題点を指摘されているものの、その対策については一定の見解はない。今回、刺激性下剤依存・抵抗性便秘症となった30名を対象に、当院が独自で考案した1週間入院プログラムを行った。大腸の形態変化を93%、腹部症状を80%以上に認め、ジッツマーク[®]で評価した通過時間遅延型と、排便造影検査などで評価した排便困難型の合併例が80%を占めた。これらの内服薬だけでは対応困難と考えられる機能的便秘排出障害に対し、バイオフィードバック療法などを実施した。80%以上の患者が刺激性下剤を脱却でき、有用な治療法と考えられたため、その詳細につき報告する。

1) 藤田胃腸科病院

著者連絡先：本郷仁志
〒569-0086 大阪府高槻市松原町17番36号
E-mail: hongo@fujita.or.jp

受付：2023年12月7日
採択：2024年6月5日

Key Words 刺激性下剤, 難治性便秘症, 排便困難型便秘症, バイオフィードバック療法, 1週間入院プログラム

緒言

慢性便秘症は、診断基準による違いでばらつきがあるものの10～15%と有病率の高い疾患である¹⁾。しかし、慢性便秘症が病気であるという認識をもっていない患者は多い²⁾。また慢性便秘症は、食欲不振³⁾、心血管イベント⁴⁾、脳卒中⁵⁾、慢性腎臓病⁶⁾など多くの臓器障害との関連性が認められており、さらに慢性便秘症の有無が生命予後に関わる⁷⁾ことが明らかになっている。しかし、慢性便秘症の診療は、長年の問診法・治療法が確立されないまま、刺激性下剤が市販薬や医療機関の処方として漫然と服用されてきたのが実態であった。

そのような状況のなか、2017年に「慢性便秘症診療ガイドライン2017」⁷⁾が、さらに2023年に「便秘異常症診療ガイドライン2023」¹⁾が発刊された。刺激性下剤は急性便秘症の薬と位置づけされたが、依然として慢性便秘症に対し連用されているケースは多い。刺

激性下剤を長期に連用すると薬剤耐性や精神的な依存が生じ難治化することが知られている⁸⁾が、いままで詳細な報告はなかった。

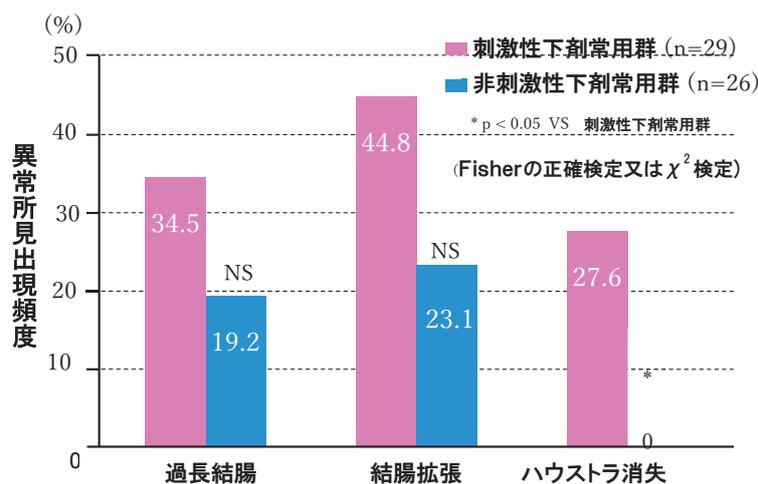
慢性便秘症は初診で投薬を受けた場合7割が処方中断するといわれ⁹⁾、刺激性下剤連用者を非刺激性下剤への脱却に誘導するには明確な動機づけと時間を要するため、当院では糖尿病の教育入院に着想を得て、独自の1週間入院プログラムを考案し運用してきた。

今回われわれは刺激性下剤の過去の報告をレビューしつつ、刺激性下剤依存・抵抗例となった患者の病態と1週間入院プログラムの成果につき報告する。

1週間入院プログラムの対象および方法

1. 対象

刺激性下剤連用（5年以上）のため依存・抵抗性慢性便秘症となった患者で、2019年12月から2022年3月の期間に1週間入院プログラムを行った30名を対



※ 刺激性下剤:ジフェニルメタン系下剤(ピサコジルなど)及びアントラキノン系下剤(センナ, アロエ, カサンスラノールなど)

方法:慢性便秘症患者の注腸造影検査画像における異常所見の有無を盲検化にてレトロスペクティブに評価

Joo JS et al.: J Clin Gastroenterol 26(4): 283-286, 1998 をもとに作成

Fig. 1 刺激性下剤の常用と大腸の形態 (注腸造影所見)

慢性便秘症患者の注腸造影検査を、刺激性下剤常用群と非刺激性下剤常用群に分けて検討された。ハウストラ消失所見は刺激性下剤常用群にのみ出現し、非刺激性下剤常用群には認められなかった。また、過長結腸や結腸拡大という異常所見については、非刺激性下剤常用群に比して刺激性下剤常用群に多くみられる傾向にあった。

象とした。いずれもセンナ・ダイオウ・ピサコジルなどの刺激性下剤を継続的に服用していたが、不定期な服用患者は対象から除外した。なお本研究では、刺激性下剤依存性とは刺激性下剤を服用しないと十分かつ快適に排便がない状態、刺激性下剤抵抗性とは刺激性下剤を服用しても十分かつ快適な排便がない状態、と定義した (Fig. 1)。

2. 方法

本研究においては、事前に藤田胃腸科病院倫理委員会にて審査を受け承認を得た。研究計画書内に大腸通過時間の測定を行うことを記載し、ジッツマーク®検査を説明と同意を文書にて行って使用した (承認番号 20210517)。

当院の考案した1週間入院プログラムを別表に示す (Table 1)。第1病日に前処置のない状態で水溶性造影剤 (ガストログラフィン®) による注腸 (Fig. 2a, b, e, h, i, 以下ガストロ注腸) を施行。同日に大腸通過時間測定のため X 線不透過マーカー (ジッツマーク®) を服用する。第2病日に腹部 X 線検査を施行し、

ガストログラフィン®の残量、分布およびジッツマーク®の分布を確認する (Fig. 2c, f)。第3病日より食事開始とする。大腸通過時間測定は第5病日の腹部 X 線検査で評価し、ジッツマーク®の残存が4個/20個中以上ある場合、通過時間遅延と診断する (Fig. 2d, g)¹⁰⁾。排便困難型の1つの評価として、第4病日に排便造影検査を行い、第5病日か第6病日に直腸肛門筋電図検査、直腸肛門内圧検査、直腸バルーン排出検査、バイオフィードバック (BF) 療法を行う。1週間入院プログラム中に PEG などの慢性便秘薬の投与を行うが、重症度、効果をみながら PEG の増量 (モビコール®LD 4~6 包) や上皮機能変容薬 (エロピキシバット 10~15 mg) などを追加し、退院後外来にて用量調整を行っていく。

1週間入院プログラム経過1年後を目安に、刺激性下剤連用から脱却できたか、通院が継続されているかを確認した。

Table 1 難治性便秘症 1 週間入院プログラム

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
点滴	あり	あり					
食事	絶食	絶食	低 FODMAP 食 ^{注)}				
			流動食	三分粥食	五分粥食	全粥食	軟飯食
運動			腹壁マッサージ指導など				
検査	ガストロ注腸・ジッツマーク [®] 服用	腹部 X 線検査	腹部エコー検査	排便造影検査	(直腸肛門)筋電図・バルーン排出検査・直腸肛門内圧検査・バイオフィードバック療法		
治療			内服開始		内服薬適宜調整		

注) 低 FODMAP 食とは、Fermentable (発酵性)、Oligosaccharides (オリゴ糖)、Disaccharides (二糖類)、Monosaccharides (単糖類)、Polyols (ポリオール) の糖質を制限した食事である。当院では、入院開始時から 2~4 週間は完全に低 FODMAP 食、効果があれば FODMAP の頭文字の食品を順にチャレンジ、最後に患者ごとのオリジナル食としていく (本郷仁志、谷村美和：脳腸相関 UPDATE. 臨床栄養 Vol. 142 No. 6 : 971-975, 2023)。

結果 (Fig. 3 問診表, Table 2 結果抜粋)

1. 患者背景

対象患者 30 名のうち、男性が 9 名、女性が 21 名で平均年齢は 68 歳であった。センナ、ダイオウ、ビサコジルといった刺激性下剤連用歴は平均 22 年で、いずれも 5 年以上であった。刺激性下剤依存が 25 名、抵抗が 5 名であった。

2. 便回数

問診 (Fig. 3) からは、13 名が週 3 回以上と回答したが、全員刺激性下剤を服用中のため、薬のない状況での排便状況は確認できなかった。対象者は下剤の内服がなければ排便回数は減少していると考えられるが、ジッツマーク[®]の大腸通過時間により通過時間遅延型か通過時間正常型かを判定し、通過時間遅延者は排便回数減少型とみなすこととした。

3. 排便時間

当院問診表では、排便時間を①1 分以内、②1~5 分、③5 分以上に分けたが、1 分以内が 5 名、1~5 分が 3 名、5 分以上が 18 名、未記入が 4 名という結果であった。哺乳類の排便時間は 12 秒と報告され¹¹⁾、正常な排便時間は 1 分以内と想定されるが、対象 26 名中 (未記入 4 名) 21 名 (81%) が 1 分以上の時間を要すると記入していた。

4. 腹部症状

当院問診表に未記入の 4 名を除き 26 名がさまざまな症状を訴えた。複数回答可とした問診であったが、

腹痛は 6 名、腹部はり感が 17 名、ガス症状が 18 名、残便感が 13 名、便意がないが 13 名であった。未記入者に便秘症状に随伴する腹部症状があったかは不明であるが、全体の 80% (以上) の人が腹部症状をもっていた。

5. 大腸の形態変化

ガストロ注腸検査で大腸の形態変化を評価した。形態の変化を認めなかったものは 2 名のみで、28 名は以下に示す何らかの変化を単独または複数有していた。大腸の正常形態をボックス的な形とした場合 (Fig. 2 b)、過長は 21 名、通常径より拡張していたのが 12 名、ハウストラが減少している箇所がみられたのが 14 名、けいれん様のハウストラがみられた箇所があったのが 10 名であった。

注) 形態変化の基準 (Fig. 2h, i)

これまでの報告では、大腸の形態の異常を示す明確な基準はなかった。そこで以下の基準を決めて集計した。

過腸：横行結腸の最下点が骨盤内に達するか、S 状結腸の最上点が骨盤外に達するもの

拡張：大腸のどの部位かが腰椎の椎体幅以上になっているもの

ハウストラ減少：局所的であれ全体であれ、ひだの幅が (前後の結腸に比し) 2 倍以上長くなっている部位を認めるもの (ハウストラ消失を含む)

けいれん：局所的であれ全体であれ、ひだの幅が (前後の結腸に比し) 半分以下に短くなっている部位を認めるもの

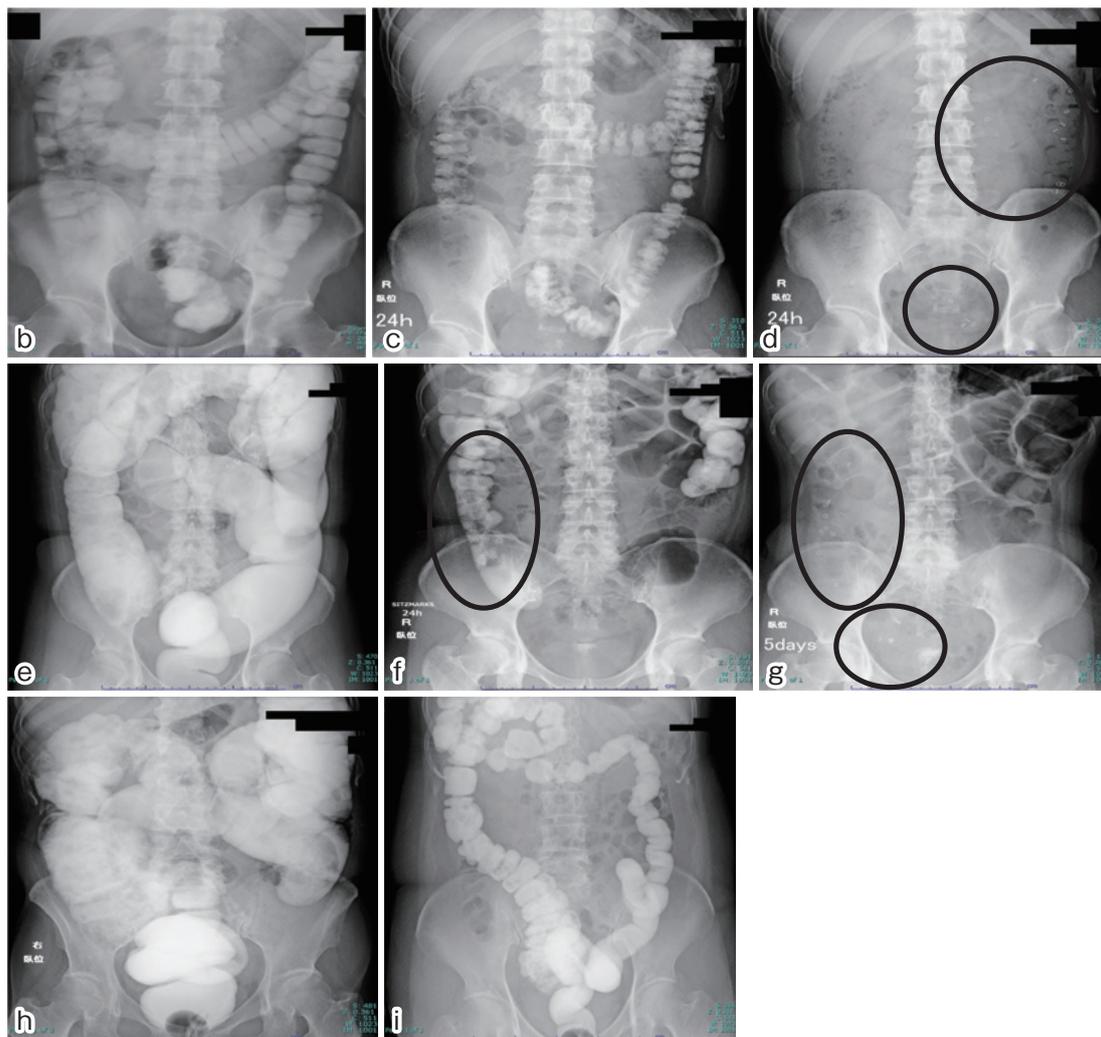
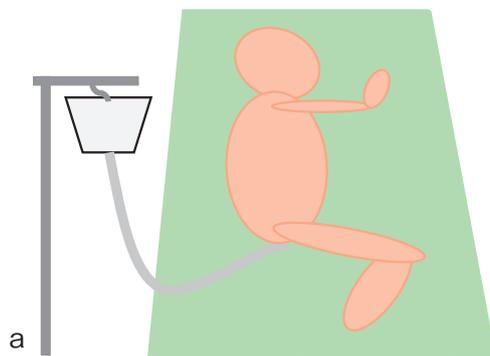


Fig. 2 ガストログラフィン®による注腸検査（ガストロ注腸）

a：左側臥位で経肛門的にガストログラフィン®100 mLを微温湯で1800 mLに薄め、大腸が完全に満たされるまで落差で注入する。速度は150～200 mL/分で便が口側に押されないように注意する。できる限り左側臥位で注入することが望ましいが、便意を誘発するので患者の状況や検査時間を考えて仰臥位にすることも有る。b：筆者のガストロ注腸像：直腸・下行・横行・上行結腸はほぼ直線に近く、S状結腸は骨盤内。c：ガストロ注腸第2病日腹部X線像：造影剤は少量ながらもまんべんなく残存。d：ジッツマーク®服用第2病日：ジッツマーク®は横行・下行結腸、直腸に移動、上行結腸には認めず。e：典型的な刺激性下剤依存患者のガストロ注腸像：大腸過長・拡張・ハウストラ減少をともなう。f：b～eの患者の第2病日腹部X線像：造影剤は上行結腸中心に残存。ジッツマーク®は上行結腸（○）に半数以上認める。g：b～eの患者のジッツマーク®服用第5病日の腹部X線像：依然として右側結腸にジッツマーク®を多数（4個以上）認める。h：大腸は変形し、過長・拡張・ハウストラ減少を認める。i：大腸にけいれん性変化を認める。

6. 大腸通過時間

既報に従い¹⁰⁾、ジッツマーク[®]が第5病日に大腸内に2割、すなわち4個以上大腸内に残存していた患者を通過時間遅延と診断した(Fig. 2g)。対象29名中26名(90%)が該当し、3個以下であったものは3名(10%)であった(1例施行できず)。

7. 排便造影検査

排便造影検査については、既報¹¹⁾に従い施行した(Fig. 4)。

直腸の器質疾患としては、直腸瘤と直腸重積があげられる。今回の検討では、直腸瘤を13名、直腸重積を12名に認めた。機能上は、正常の目安を排便時に肛門径が直径1 cm以上開き、擬似便を50%以上排泄できるかを判断基準にした¹²⁾。対象者30名のうち目安以上であったのが6名、どちらかもしくは両方とも満たさなかったのが24名であった。排便造影検査時、便がもれる現象(便失禁)がみられたのが4名であった。異常所見の出現率は80%であった。

8. 排便姿勢 (Fig. 5)

日常排便時に患者がとる体位を日常位としたが、直坐を日常位としているのが25名(83%)と多かった。排便造影検査では、前傾、和式位(強い前傾)と合わせて撮影した。バルーン排出検査時、肛門が下を向き、排便造影時に擬似便の排出が多い体位を推薦できる体位とした。しかし、推薦できる体位と日常位が一致しているのは17例(57%)で、日常位(直坐)から前傾あるいは和式位に変更したほうがよいと考えられたのは13名(43%)であった。

9. 肛門直腸内圧検査 (Fig. 6)

文献によると、正常な排便動作では直腸内圧が静止時より45 mmHg以上上昇すると同時に肛門管圧が安静時よりも20%以上低下する¹³⁾。この基準で測定できたのは対象30名のうち15名であった。1名を除き14名がどちらかまたは両方の異常を示した。対象患者の異常所見出現率は93%であった。

10. BF療法(筋電図検査)・バルーン排出検査

BF療法、バルーン排出検査については、文献¹³⁾を参考に施行した(Fig. 7)。筋電図検査の排便動作時に腹圧および肛門圧がどうなっているかを患者とともにモニタ上で観察した。排便動作時に肛門管圧が下がらないか逆に上昇してしまう骨盤底筋協調運動障害を

有する患者には、指導前後でのバルーン排出時間を比較した。前後で判定できた対象患者は13名であった。指導前バルーン排出ができなかったのが8名、肛門括約筋を弛緩させず緊張させて排出させていたのが4名、排出に2分以上を要したのが1名であった。指導は排便姿勢を整え、筋電図の画像をみせながら肛門を緊張させずに排便することをつづけること(BF療法)である。指導前バルーン排出不能であった8名中7名で指導後排出が可能となり、肛門括約筋を緊張させて排出させていた4名中3名が30秒以内にスムーズにバルーンを排出できたが、1名は排出に2分を要した。(指導前のデータをとれず)指導後のみバルーン排出を確認した対象15名のうち11名はスムーズな排便が可能となった。BF療法は、28名中24名(86%)で有効と考えられた。

11. 1週間入院プログラム終了後、刺激性下剤脱却の有無、通院状況

1週間入院プログラム参加者には、退院処方では全員非刺激性下剤のみを処方した。退院後1年以上通院を継続しているのは15名、紹介元など他院で処方を受けていると思われるのが8名、退院後途中で離脱したのが5名、治療終了が2名であった。転帰として、対象30名中5名を除く患者が刺激性下剤から離脱できたと考えられる状況であった。

考察

刺激性下剤には、生薬下剤であるアントラキノン系(センナ、ダイオウ、アロエ、カサンスラノール)と化学合成下剤であるジフェニール系(ピサコジル、ピコスルファートナトリウムなど)がある。刺激性下剤は、大腸の筋層間神経叢に直接作用して蠕動運動を惹起する。わが国では、アントラキノン系刺激性下剤の使用頻度が高く、近年アントラキノン系下剤であるセンナについて、プラセボ対象二重盲検比較試験により短期の治療成績が報告されたが¹⁴⁾、長期連用時の効果や副作用に関する報告はない。一方海外では、アントラキノン系の下剤は、有効性に関するエビデンスが乏しいことからあまり評価されておらず、欧米のガイドラインには推奨グレードの記載はない¹⁵⁾¹⁶⁾。いくつかのランダム化比較試験でその有用性が証明されている¹⁷⁾ジフェニール系の使用頻度が高いが、いずれも投薬期間は4週以内で、アントラキノン系下剤と同様に長期成績の報告はない^{18)~20)}。米国消化器病学会(AGA)

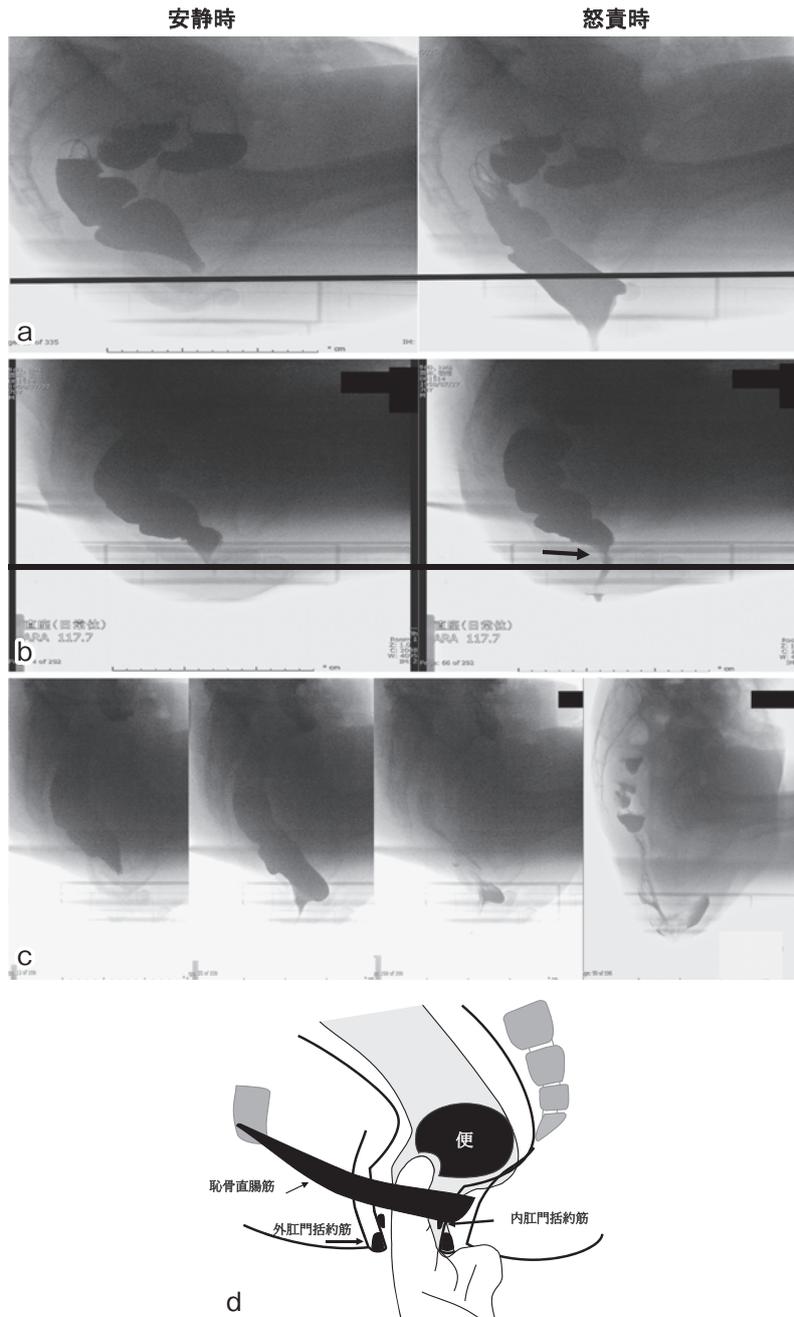


Fig. 4 排便造影検査

肛門から擬似便としての造影剤（バリウム・小麦粉・水で作成）を直腸内に注入し、透視台上のポータブル便器に座った状態で、安静時、肛門収縮時、擬似便排出時（怒責時）の X 線撮影を側面から行う。a：筆者の排便造影像：怒責時に肛門は下垂し、肛門管は 1 cm 以上開大している。怒責時に小さな直腸瘤がみられる。b：骨盤底筋協調運動患者の排便造影像：肛門は下垂せず、肛門管はしまったまま開大していない（矢印）。c：直腸瘤・直腸重積合併患者の排便造影像：怒責ともない直腸瘤が出現し、直腸瘤内にバリウムが残存。さらに口側直腸が肛門側直腸に重なり重積状態になっている。排便時に過度のいきみがみられ、残便感を訴えた患者であった。d：直腸診にて直腸内の便を触知すれば、排便困難型便秘を疑う。直腸に指を入れながら怒責を指示すると、通常恥骨直腸筋・肛門括約筋は弛緩するため、肛門の位置は下垂し肛門管の緊張が減少することを確認できる。骨盤底筋協調運動障害の場合、怒責時に肛門管がさらに収縮するか弛緩が不十分となる。（熟練すれば）指を回転し直腸瘤の有無の診断が可能となる。排便造影の画像と結びつけて直腸診を行うとイメージしやすい。



Fig. 5 排便姿勢（体位）

指導者は、排便造影で直腸から肛門への角度を確認し患者に適切な排便姿勢をイメージしておく（個人差があるためバルーン排出検査時に微調整を行う）。直坐から前傾姿勢をとると通常体幹と下肢の角度は鋭角化する（直腸～肛門角が直線化しやすい）。しかし前傾姿勢では不安定となった患者が多く、足台を使用して安定した（リラックスした）状態を保つよう指導した。足台をさらに高くすると臀部よりひざが高位となり、いわゆる和式トイレに近い排便姿勢となる。前傾姿勢で足台1台が排便姿勢として適切な患者が多いが、直坐や足台2台が適切な患者もいる。

の便秘診療ガイドラインでは各種下剤の効果をj知る指標としてNNT（number needed to treat）が示されているが、PEGのNNTが最も低い²¹⁾。

刺激性下剤長期連用者には、大腸運動機能・形態への影響、大腸偽メラノシスなどの副作用があることが知られている。アントラキノン系下剤依存患者では、大腸組織の腸管神経および平滑筋の萎縮が観察され²²⁾²³⁾、大腸筋層の神経細胞の減少を招くとの報告がある²⁴⁾。また刺激性下剤常用群は、非刺激性下剤常用群との比較において、過長結腸、結腸拡張が増え、ハウストラの消失の項目においては有意差をもって異常所見が出現した²⁵⁾ (Fig. 1)。アントラキノン系の長期連用は、大腸の形態異常があればもちろん、なくとも大腸の運動機能異常を引き起こす要因となると考えられる。大腸偽メラノシスは、大腸内視鏡検査時にしばしば観察される大腸粘膜上皮の茶色から黒色の色素沈着である。アントラキノン系下剤により大腸の上皮細胞がアポトーシスをおこし、リポフスチンとなる。マクロファージがリポフスチンを取り込むが、処理できないものが粘膜に沈着する²⁶⁾。可逆的であり、アントラキノン系の薬剤などを中止すれば約1年で改善す

る。アントラキノン系下剤連用と大腸腫瘍性病変の関係は以前からかなり議論されてきた²⁷⁾。過去にはアントラキノン系下剤の長期服用が大腸癌のリスクを高めるとの報告があった²⁸⁾が、近年出されたシステマティックレビュー、メタ解析では両者の関係に否定的な見解が出されている²⁹⁾。

刺激性下剤の連用が大腸の通過時間遅延に対する影響を及ぼしていることについては前述のごとく多数の報告があるが、排便機能への影響についての報告はない。刺激性下剤依存・抵抗者の多くは便意消失を訴えている。また薬によって強制的に出していると感じる人が大半である。そのため、正常ないきみ動作を（少なくとも）刺激性下剤服用中はしていないこととなる。「快適に便を排出できない」という思いが過度の怒責となることや、いきみ動作時に肛門を緊張させるなどの機能性便秘排出障害に結びつくと考えられる。

刺激性下剤を長期に連用すると薬剤耐性および精神的な依存が生じ内服量が増加、さらに結腸の自律的な蠕動運動が減少する、いわゆる負の連鎖が続くと考えられる⁸⁾。当院ではかねてより刺激性下剤の長期連用の問題点に着目してきた。しかし、刺激性下剤依存・

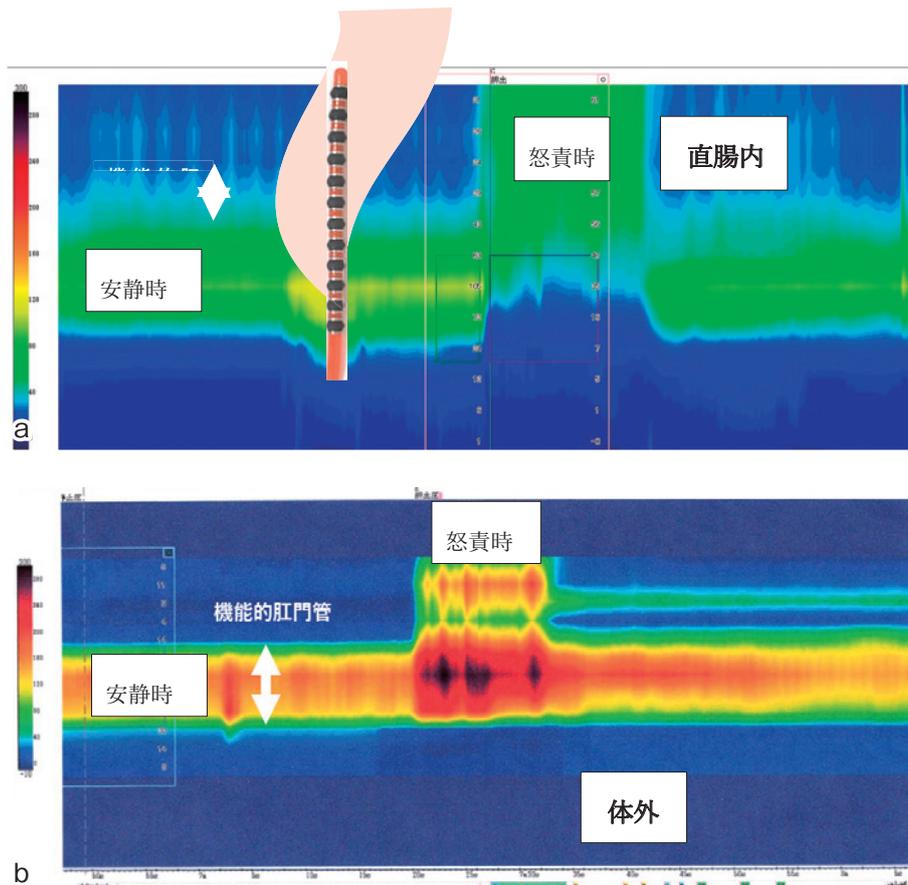


Fig. 6 肛門直腸内圧検査

a: 筆者の肛門直腸内圧検査: 色が青に近いと圧が低く、黒に近いと圧が高いことを示す。機能的肛門管の位置において、安静時から排便動作(怒責)を行うと内圧が低下し、肛門が弛緩していることがわかる。b: 骨盤底筋協調運動障害患者の内圧検査: 怒責時は直腸内の圧は上昇しているが、(安静時に比し)肛門管内の圧は上昇している。排便動作(怒責)時、肛門を収縮させていることがうかがえる。

抵抗患者を非刺激性下剤に脱却させるのは容易ではなかった。薬剤を変更するだけでは脱却に成功する確率は低く、特別な対応が必要と考えた。医師側と患者側、双方が慢性便秘症の病態を共有し、時間はかかるが覚悟をもって取り組むことがよいと考え、糖尿病の教育入院に着想を得て1週間入院プログラムを考案した。

1週間入院プログラムには、さまざまなねらいがある。まず前処置なしの状態でガストロ注腸検査を施行する(Fig. 2a)。同検査により進行大腸癌などの器質性疾患を除外するとともに、大腸の形態変化を観察できる。刺激性下剤常用者の大腸形態変化は、過長結腸、結腸拡張が増え、ハウストラ消失が非刺激性下剤に比べ有意差をもって多いとの報告があった²⁵⁾(Fig. 1)。今回の検討では大腸の部分的なけいれん変化をきたす例があることがわかり(Fig. 2i)、これを加えれば30名中28名(93%)で何らかの形態変化があった。

入院初日にジッツマーク®を服用し、翌日腹部X線

検査を施行する。ガストログラフィン®の残量や分布範囲とジッツマーク®の分布確認を行う(Fig. 2c, f)。ジッツマーク®による大腸通過時間の判定は、既報どおり¹⁰⁾入院第5病日に4個以上大腸内に残存する場合大腸遅延型と判定する(Fig. 2g)が、第2病日のジッツマーク®の半数以上が盲腸、上行結腸にとどまる場合、ほぼ通過時間遅延型と判定できる(Fig. 2f)(通過時間遅延型一致率96%)。第2病日までは食事は絶食、ガストログラフィン®大腸充満による便排出の効果(大蠕動誘発効果)もあり、多くのケースで残便はなくなる(宿便消失によるリセット効果をねらう)。第3病日から食事、内服を開始する。第4病日に排便困難症状の評価のため排便造影検査を施行する。排便造影検査では、直腸瘤や直腸重積などの器質性疾患、骨盤底筋協調運動障害などの機能性疾患の診断のほか、(潜在性)便失禁の評価ができる。排便造影検査の直前には直腸診を行うが、骨盤底筋協調運動障害では、

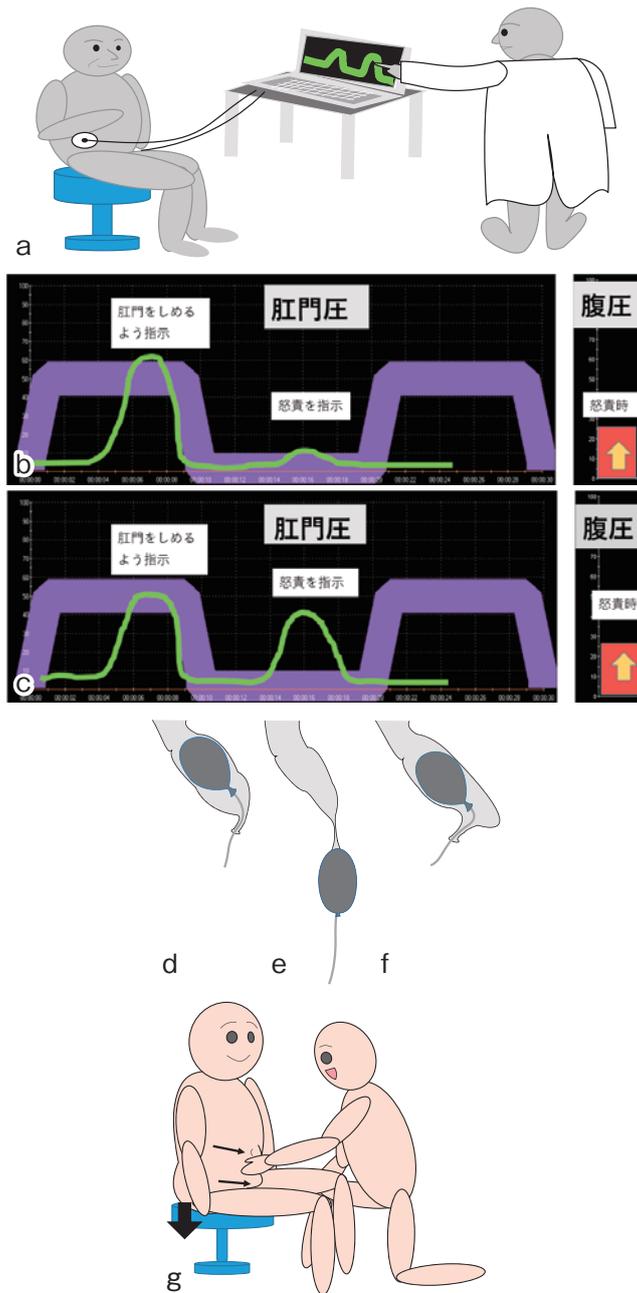


Fig. 7 (筋電図) BF 療法 (バイオフィードバック療法)・バルーン排出検査

BF 療法は、筋電図バイオフィードバック機器マイオトラック 3 を用いて施行した。(筋電図) BF 療法とは、感覚では理解しにくい筋活動を表面筋電図により導出して視覚的情報に変換し、患者にわかりやすい状態でフィードバックする治療法である。BF 療法の指導前にバルーン排出検査を行った。d から e の状態になるまでの時間を測定し、怒責時の問題点を観察した。続いて a ~ c のごとく筋電図検査を行った。まず安静時に肛門をしめるように指示し、その肛門圧・腹圧の波形を患者とともに確認する。その後怒責を指示し、肛門圧・腹圧の波形がどのように変化するか確認した(なお紫はマイオトラック 3 のプログラム上の線。この波に合わせた力の入れ方を指示)。b の正常では腹圧は怒責時に上昇するが、肛門圧には上昇がみられない。それに対し、c では怒責時に肛門圧が上昇している。この骨盤底筋協調運動障害患者に対し、筋電図をみせながら肛門に力を入れないで(緊張させず)排便させるコツ(参考)の指導を行った。f のように肛門が後方を向く患者がいたが、下肢拳上と排便姿勢の矯正によりバルーンの管が真下に近づくように修正した。BF 療法の指導後に再び指導前と同様に(d, e)バルーン排出検査を施行し、排便方法の改善を確認して排出時間を測定した(理解不十分の患者には再指導を行った)。参考)肛門に力を入れないで(緊張させず)排便させるコツ: 文献 36) に詳細な記述があるが、当院では BF 療法延べ約 1000 回(以上)の臨床経験から患者に伝わりやすい平易な表現を使い指導している。g のごとく、指導者が「へその下にあって手のひらを押し返す(下腹部をふくらませる)ことをまず伝える。単に下腹部に力を入れても肛門には力は伝わらない。下腹部がふくらむことで肛門が緊張しにくく(弛緩しやすく)、軽い腹圧がかかった状態となる。上記表現で理解しにくい患者には、「骨盤内で前方下方に向け風船をふくらませるイメージ」や「尿を早く出すイメージ」と表現方法を変えることもある。

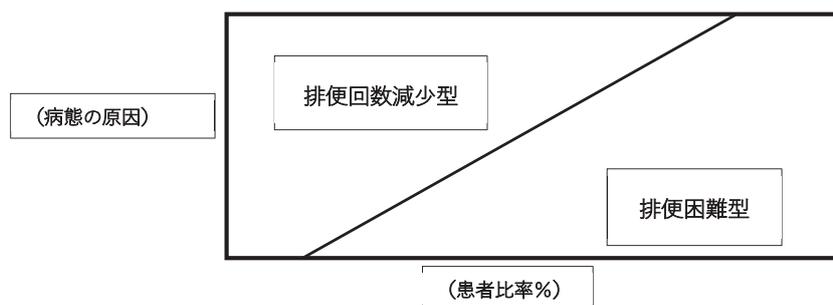


Fig. 8 刺激性下剤依存・抵抗性慢性便秘症（難治性便秘症）のイメージ

排便動作による肛門の弛緩かつ（または）下垂が乏しい（Fig. 4b）。

1週間入院プログラムによる刺激性下剤離脱戦略を簡単に述べる。大腸通過時間遅延に対し量を調整したPEGを基本薬として直腸まで便を移動させ（吸収しない水で便を押すイメージ）、機能的便排出障害に対しBF療法を行う。通過時間が高度に遅延、大腸の変形が強いとき、硬便が続くときは、大腸運動促進作用をもつエロビキシバット、大建中湯などの内服を追加する。また、軟便となり便排出に支障をきたす、失禁をとまなうケースにはポリカルボフィルを追加し、バナナ便に近づける工夫を行う。食事は食物繊維が無効であることが多く³⁰⁾、低FODMAP食とした。FODMAPとは、Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, Polyolsの頭文字に「And」を加えたものである。高FODMAP食は、小腸で吸収されにくくまた大腸で発酵しやすいため、これらの糖質を多く含む食品を制限した（Table 1参照）。食事通過時間の遅延が高度な場合、腹壁マッサージを奨励した。1週間入院プログラムは治療の出発点としての方向づけであり、外来で内服薬の用量調整を行い、排便困難症状がある場合、2回目、3回目のBF療法を行う。重要なのは、視覚的にわかりやすい結果を示し、患者に刺激性下剤連用の問題や自分の病状を理解してもらうことと考えている。最終処方では、PEGのみ13名、PEGにエロビキシバットやリナクロチド追加がそれぞれ6名、1名、漢方追加が3名、ポリカルボフィル追加が2名、その他が3名（不明2名）となっている。

刺激性下剤依存・抵抗性便秘症の特徴をあげると、大腸の変形と高頻度にみられる機能的便排出障害と考える。新たに発刊された便通異常症診療ガイドライン2023においてなされた排便困難型便秘の定義は、「本来排泄すべき糞便を快適に排泄できないことによる過度な怒責、残便感、直腸肛門の閉塞感、排便困難感を

認める状態」とされた。つまり、患者の主観的な訴えが主な基準となるが、直腸に排出すべき糞便が存在しないのに便意を感じる排便強迫神経症の鑑別のため³¹⁾、「糞便を快適に排泄できないこと」が自覚症状につながっていることを排便造影検査などの画像検査で確認することが必要である。

ガイドラインでの明記はなかったが、排便時間は排便困難型の診断に有用な情報をもたらす。今回の症例においても正常と考えられる1分以内は対象26名中5名（19%）であったのに対し、1分以上と答えた19名は全員排便造影検査や他の問診所見と合わせると排便困難型と考えられた。ただし、排便時間は便の性状や刺激性下剤の服用の有無に大きく関わる。そこで今回の検討では新たなガイドラインに合わせて、排便困難症状をもち、かつそれを説明し得る排便造影検査、直腸肛門筋電図検査、直腸肛門内圧検査、直腸バルーン排出検査の異常を確認できた場合（総合的に評価し）に排便困難型と診断した。今回の症例では、約9割が異常所見、すなわち機能的便排出障害をきたしていた。一方、排便時間が長い、排便造影検査上軽微な異常などを認めても、排便困難症状がない場合は正常とした。この場合は排便回数減少型便秘症に相当するが、全体で2名（7%）であった。

慢性便秘症診療ガイドライン2017では、大腸通過遅延型と大腸通過時間正常型、機能的便排出障害に病態分類されている。しかし今回の検討では、通過時間遅延かつ機能的便排出障害を合併する者が多く、どちらかに分類するか決めるのは困難であるケースが多かった。そこでわれわれは、刺激性下剤依存・抵抗性便秘症においては、どちらかの型に分類するのではなく、合併する病態が一番多いためFig. 8のようなイメージをもっている。

排便困難型便秘症の治療は薬剤単独では困難なことが多く、1週間入院プログラムでは、直腸肛門筋電図検査、直腸肛門内圧検査、直腸バルーン排出検査に加

えてBF療法を行う。直腸内圧検査において、前述のように正常な排便動作では、直腸内圧が静止時に比し45 mmHg以上上昇すると同時に肛門管圧が安静時より20%以上低下する³¹⁾。機能的便排出障害をもつ患者は、肛門を十分に弛緩させられない、あるいは肛門がしまってしまうタイプが多い (Fig. 7)。直腸肛門内圧検査の前にバルーン排出検査を行うが、機能的便排出障害を有する患者は、ほとんど排出できないか1分以上を要することが多い。BF療法は、直腸内圧検査や肛門筋電図から得られた情報 (排便動作で肛門をしめるなど) を患者に理解してもらい、肛門を緊張させず排便すること伝える。排便時の姿勢矯正 (Fig. 5) とBF療法の指導が理解されれば、指導後のバルーン排出検査では排便動作が変わり、排出時間が短縮する (Fig. 7)。機能的便排出障害の主要原因である骨盤底筋協調運動障害に対するBF療法の効果は7割といわれている³²⁾。直腸瘤、直腸重積といった器質性便排出障害を有する患者も、大部分は排便姿勢の問題や骨盤底筋協調運動障害といった機能的便排出障害をともなっており (11/14, 合併率78%)、今回の検討ではBF療法は有効なケースが多かった。認知症、自身の排便動作にこだわる患者にはBF療法の成果が乏しいが、それ以外のケースではBF療法は非常に有効であり、機能的便排出障害を有する患者の86%に有効であった。

一般診療において、排便困難型便秘にどう対応すべきだろうか。排便困難型便秘の病態は機能的便排出障害であり、その診断には排便造影検査がgold standardと考えられる³³⁾が、実施施設は非常に少ない。そこでまず問診が重要となる。便意の消失や残便感、過度のいきみ、頻回便などの排便困難症状に加え、便の形状と排便時間を確認する。そのうえで排便造影検査の代わりに直腸診を施行する。通常直腸内には便は存在せず、便塊があれば機能的便排出障害があると考えべきである。排便動作において、肛門の弛緩や下垂が十分にできているか、直腸瘤の有無などを調べることとなるが、排便造影検査の画像をイメージできなければ直腸診での診断は困難となるだろう (Fig. 4d)。次に治療であるが、排便姿勢の矯正が重要である。まず日常の排便姿勢を確認するが、大部分 (今回の検討では83%) が洋式トイレに直角で座る、いわゆる直坐の姿勢で排便している。和式トイレに近い角度、すなわち前傾とし、角度は35度が適当との文献がある³⁴⁾が、直腸の形態には個人差が大きく、肛門の向き、直腸瘤の有無などにより推奨体位が異なることがあることは認

識すべきであろう (Fig. 5)。直腸診で「怒責時、肛門が弛緩しないあるいは逆に収縮する」骨盤底筋協調運動障害を診断できるが、この障害は通常薬剤には抵抗性であることが多く、肛門を弛緩させるよう口頭で説明するだけでは治療とならない。前述のごとくBF療法が一番の適応となるが、実際にはBF療法実施施設は一部の専門施設に限定されている。排便困難型便秘症の診療は、医師以外に、排便造影担当の放射線技師、BF療法などを担当する臨床工学技士、看護師を養成し、チームが編成されることが望ましい。

難治性便秘症の正確な定義は存在しないが、近年のメタアナリシスによると、「治療薬に対する反応性が十分でない」ことを「難治性」としている³⁵⁾。その意味で、刺激性下剤依存・抵抗性の慢性便秘症は「難治性」といえる。他剤を併用しながら刺激性下剤の量を少しずつ減量し、頓服に切り換えていくのが一般的と考えられるが、まとまった報告はなく、自身の処方経験としても成功例に乏しい。今回の結果をみれば、排便困難型便秘症の合併を念頭においたアプローチが必要であろう。

1週間入院プログラム終了後は、全員非刺激性下剤のみを退院処方とし、刺激性下剤は頓服としても処方しなかった。不安を訴える患者もいたが、安易にもとの刺激性下剤に戻るべきではないことを説明した。遠方の患者以外は、原則退院2週間後再診とした。治療が奏功しなかったあるいは不明なのは、排便困難型便秘症でBF療法が奏功しなかった1名、在宅酸素で他の病気がメインとなった1名、外来通院が途切れた3名で30名中5名は途中で離脱となった (刺激性下剤服用の有無は不明)。紹介医に転医して治療中を含めると80%以上が非刺激性下剤での治療が継続される状況となった。

結語

・刺激性下剤依存・抵抗性慢性便秘症患者は、通過時間遅延型や排便困難型単独は少なく、両者の合併が多くを占めた。病態として機能的便排出障害が難治化に関与していると考えられた。

・1週間入院プログラムにより8割以上の患者の非刺激性下剤への変更が可能となり、有効な対応法と考えられた。

本論文の要旨を第17回日本消化管学会学術集会上において発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 日本消化管学会（編）：便通異常症診療ガイドライン 2023—慢性便秘症。南江堂，東京，2023
- 2) 三輪洋人，林 俊宏，兵頭慎一郎：日本人における慢性便秘症の症状および治療満足度に対する医師/患者間の認識の相違。Therapeutic Research 38: 1101-1110, 2017
- 3) van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, et al: Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. Dig Dis Sci 38: 837-844, 1993
- 4) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al: Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. Atherosclerosis 246: 251-256, 2016
- 5) Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al: Constipation and Incident CKD. J Am Soc Nephrol 28: 1248-1258, 2017
- 6) Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, et al: Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. Am J Gastroenterol 105: 822-832, 2010
- 7) 日本消化器病学会関連研究会，慢性便秘の診断・治療研究会（編）：慢性便秘症診療ガイドライン 2017。南江堂，東京，pp 2-10, 2017
- 8) 中島 淳：なぜ？どうする？がわかる！便秘症の診かたと治しかた。南江堂，東京，p 54, 2019
- 9) インターネット調査 unsubmitted data
- 10) SITZMARKS[®].
<https://www.sitzmarks.com/diagnostic-process>
- 11) Yang PJ, LaMarca M, Kaminski C, et al: Hydrodynamics of defecation. Soft Matter 13: 4960-4970, 2017
- 12) 味村俊樹：便排出障害（直腸肛門機能障害）。診断と治療 101: 285-290, 2013
- 13) Rao SSC, Patcharatrakul T: Diagnosis and Treatment of Dyssynergic Defecation. J Neurogastroenterol Motil 22: 423-435, 2016
- 14) Morishita D, Tomita T, Mori S, et al: Senna Versus Magnesium Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Gastroenterol 116: 152-161, 2021
- 15) Wald A: Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA 315: 185-191, 2016
- 16) Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al: Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. Neurogastroenterol Motil 23: 697-710, 2011
- 17) Noergaard M, Traerup Andersen J, Jimenez-Solem E, et al: Long term treatment with stimulant laxatives - clinical evidence for effectiveness and safety? Scand J Gastroenterol 54: 27-34, 2019
- 18) Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al: Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol 9: 577-583, 2011
- 19) Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al: Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 23: 1479-1488, 2006
- 20) Ford AC, Suares NC: Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut 60: 209-218, 2011
- 21) Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd: American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology 144: 218-238, 2013
- 22) Smith B: Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. Gut 9: 139-143, 1968
- 23) Dufour P, Gendre P: Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. Gut 25: 1358-1363, 1984
- 24) Smith B: Pathologic changes in the colon produced by anthraquinone purgatives. Dis Colon Rectum 16: 455-458, 1973
- 25) Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, et al: Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. J Clin Gastroenterol 26: 283-286, 1998
- 26) Walker NI, Bennett RE, Axelsen RA: Melanosis coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic epithelial cells. Am J Pathol 131: 465-476, 1988
- 27) van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, et al: Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. Aliment Pharmacol Ther 13: 443-452, 1999
- 28) Watanabe T, Nakaya N, Kurashima K, et al: Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. Eur J Cancer 40: 2109-2115, 2004
- 29) Lombardi N, Bettiol A, Crescioli G, et al: Association between anthraquinone laxatives and colorectal cancer: protocol for a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 9: 19, 2020
- 30) Voderholzer WA, Schatke W, Mühlendorfer BE, et al: Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol 92: 95-98, 1997
- 31) 味村俊樹，本間祐子，堀江久永：慢性便秘症の診断と治療。日本大腸肛門病学会雑誌 72: 583-599, 2019

- 32) 味村俊樹, 福留惟行: 骨盤底筋協調運動障害を呈する便排出障害型便秘症に対する肛門筋電計と直腸バルーン排出訓練によるバイオフィードバック療法の効果に関する検討. バイオフィードバック研究 39: 23-31, 2012
- 33) Grossi U, Di Tanna GL, Heinrich H, et al: Systematic review with meta-analysis: defecography should be a first-line diagnostic modality in patients with refractory constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 48: 1186-1201, 2018
- 34) 中島 淳, 冬木晶子, 大久保秀則: 便秘症の診断と治療—最新の進歩. *日本内科学会雑誌* 106: 2453-2460, 2017
- 35) Soh AYS, Kang JY, Siah KTH, et al: Searching for a definition for pharmacologically refractory constipation: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 33: 564-575, 2018

ABSTRACT

A Novel Treatment Strategy for Stimulant Laxatives-dependent and/or resistant Chronic Constipation —Usefulness of One-week Inpatient Program—

Hitoshi Hongo¹⁾, Akiko Daikoku¹⁾ and Tsuguhiko Kimura¹⁾

1) *Fujita Gastroenterology Hospital*

Although there are many cases of chronic use of stimulant laxatives for chronic constipation, there are not a certain opinion on the problems associated with long-term continuous use. In this study, we tried a one-week inpatient program originally devised by our hospital for 30 patients who had become dependent on and/or resistant to stimulant laxatives for chronic constipation. Colon morphology was changed and abdominal symptoms were detected in 93% and more than 80% of the patients, respectively. 80% of patients had both delayed transit time evaluated by SITZMARKS[®] and defecation difficulty evaluated by defecography with other measures. Biofeedback therapy with other measures were used to treat functional fecal evacuation disorder that could not be treated with oral medications alone. At least 80% of the patients successfully weaned off stimulant laxatives after the one-week inpatient program. We reported the effectiveness of the one-week inpatient program in detail.

CONTENTS

●画像クイズ

画像クイズ 1	柳田拓実・引地拓人	1
画像クイズ 2	中島政信	3

●総説

消化管癌に対するゲノム医療の現状と展望	岩槻政晃	5
表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の 内視鏡診断と治療の最前線	土肥 統	13

●原著

高齢者の慢性便秘症に対するプロバイオティクス 製剤の治療効果に関する検討	浅岡大介	21
刺激性下剤依存・抵抗性慢性便秘症について ～ 1 週間入院プログラムの有用性～	本郷仁志	31

●トピックス

「便通異常症診療ガイドライン 2023 ～慢性便秘症」のポイント	引地拓人	45
--	------	----

●消化管学会レポート

第 20 回日本消化管学会総会学術集会に参加して	澁谷智義	48
--------------------------------	------	----

●学会賞選考

2023 年度の選考結果と 2024 年度の選出方法について	山本博徳	50
--------------------------------------	------	----

●会告

.....		53
-------	--	----

●『日本消化管学会雑誌』 投稿規定

.....		99
-------	--	----

●編集後記

.....	引地拓人・渡邊雅之	
-------	-----------	--