

JGGA

日本消化管学会雑誌

Vol.3
2019

No. 1



一般社団法人 日本消化管学会

The Journal of Japanese Gastroenterological Association



プロトンポンプ・インヒビター エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル・懸濁用顆粒

ネキシウム[®] カプセル10mg/20mg 懸濁用顆粒分包10mg/20mg

薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、効能・効果に関連する使用上の注意、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



Daiichi-Sankyo

販売元(資料請求先)

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

製造販売元(資料請求先)

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115

(問い合わせフリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

2018年6月作成

CONTENTS

Vol.3 No.1 2019

■ 巻頭言		
理事長挨拶	樋口 和秀	2
■ 画像クイズ		
画像クイズ 1	池田 宜央・松浦 文三	3
画像クイズ 2	奈良坂俊明・溝上 裕士	5
■ 総説		
ポノプラザン登場により明らかとなってきた 新たな GERD の病態と治療戦略	岩切 勝彦	7
■ 症例報告		
発見から 38 カ月後に根治手術が可能であった 遺残虫垂粘液嚢胞腺癌の 1 例	岩田 力	16
穿孔をきたした成人重複腸管の 1 例	石原 敦	22
■ 消化管学会レポート		
第 15 回日本消化管学会総会学術集会 参加レポート	石村 典久	28
■ 学会賞選考		
2018 年度の選考結果と 2019 年度からの新選出方法	城 卓志	29
■ 会告		
事務局からのお知らせ		31
2018 年度事業報告		33
2018 年度理事会・委員会開催報告		34
2019 年度学術集会・教育集会開催報告		35
決算報告書 第 15 回		36
2019 年度役員編成		37
2019 年度組織図		38
2019 年度委員会編成一覧		39
名誉会員一覧, 功労会員一覧, 代議員一覧		41
『Digestion』誌査読者一覧		43
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		44
胃腸科指導医名簿		48
暫定処置による胃腸科指導医名簿		51
胃腸科指導施設名簿		55
暫定処置による胃腸科指導施設名簿		59
■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		67
■ 編集後記	溝上 裕士	

理事長挨拶



一般社団法人日本消化管学会理事長
大阪医科大学第二内科
樋口 和秀

藤本 一眞理事長の任期満了に伴い、2019年2月に開催された第15回日本消化管学会期間中の理事会で第5代理事長に選任されました。本学会は消化管学を専門にする医師や研究者を中心として、2004年に設立され今年で15年になります。現在会員数も5,000人を超え、大きな学会の仲間入りができるようになってきました。

本学会も新専門医制度に対応しつつ、胃腸科認定医、胃腸科専門医、胃腸科指導医の制度を確立し、もうすでに認定医、専門医、指導医を多数輩出しております。今後、胃腸病に関する豊富な知識や優れた診療技術を有する医師を育成することにより、国民の健康と福祉に貢献したいと存じます。

ところで、本学会が関連する学会には、日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会などがありますが、今後は消化管学会の独自性をさらに発揮したいと思っています。すなわち、消化管学を中心として、消化管（食道～大腸）の生理機構の解明、各種消化管良性・悪性疾患の病態解明と新しい治療法の開発、消化管内視鏡に関連した研究の推進、消化器系内科と外科のコラボレーションなどが中心になると考えます。また、消化管学においても他の分野と同様にゲノム医療、iPS細胞や脂肪幹細胞などを用いた再生医療、AIを用いた消化管疾患の診断技術の開発、癌や難治性疾患に対する治療法の開発、創薬やリポジショニング、遠隔医療や超高齢化社会への対応、腸内フローラ（dysbiosis）と各種消化管疾患との関係など、今話題になっているところ、解明しなければならないところがたくさんあります。

本学会の特徴の一つは、臨床と基礎の融合がなされてい

るところです。臨床での疑問や新たな治療の開発などを基礎研究し、また臨床にフィードバックするいわゆるトランスレーショナルリサーチの発表・議論の場でもあります。薬理学、病理学、免疫学、生化学、分子生物学、細菌学などの先生方とも交流をもって、消化管学を発展させていきたいと思っています。一方、臨床研究に対しても学会として助成金を出しております。新しい臨床に役立つ臨床研究は重要です。今後、学会としてそのような臨床研究が完遂できるようにバックアップしていきたいと考えます。

このように、リサーチでは、トランスレーショナルリサーチとクリニカルリサーチをバランスよく推進し、明日の医療の改革に貢献できることを目標に頑張ります。優れた胃腸科専門医を育成しつつ、大学や主な基幹病院で勤務されている先生方をはじめとして、実地医家の先生方（開業医の先生を含む）にも気軽に参加していただき、明日からお役に立つ情報を提供できる学会にしていく所存であります。

さて、この『日本消化管学会雑誌』ですが、年2回の発行で、1回は学会の抄録集、もう1回は、本号のように会員からの総説、原著、症例報告の各種論文を和文で掲載するものです。消化管病学に関する基礎、臨床の論文を奮ってご投稿ください。また、会員の方々に必要な情報及び業務連絡も掲載しております。和文誌編集委員会委員長の永原 章仁先生を中心に行っている企画をこれからも考えていただければと思いますので、皆様ご期待ください。

最後に今後とも皆様方のご指導ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

画像クイズ 1

【症例提示】

70歳代，女性。

現病歴：200x年に肝機能異常精査目的で近医より当院を紹介され，肝生検にて原発性胆汁性胆管炎と診断された。ウルソデオキシコール酸を投与されたが搔痒感が出現したため，200x+1年より茵陳蒿湯およびベザフィブラートに変更されて加療を継続された。200x+7年に貧血がみられ，鉄剤を投与されたが改善がみられないため大腸内視鏡検査を施行された。

既往歴：高血圧症，骨粗鬆症。

大腸内視鏡所見（Fig. 1：上行結腸，Fig. 2：横行結腸，Fig. 3：S状結腸）を示す。

【問題】

最も考えられるのはどれか。

- A 虚血性腸炎
- B 海綿状血管腫
- C アミロイドーシス
- D メラノーシス
- E 腸間膜静脈硬化症

（正解は次ページ）

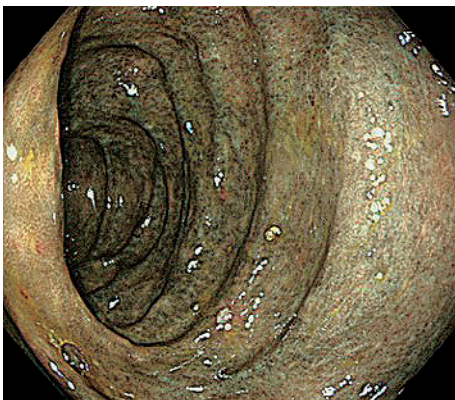


Fig. 1 大腸内視鏡検査（上行結腸）

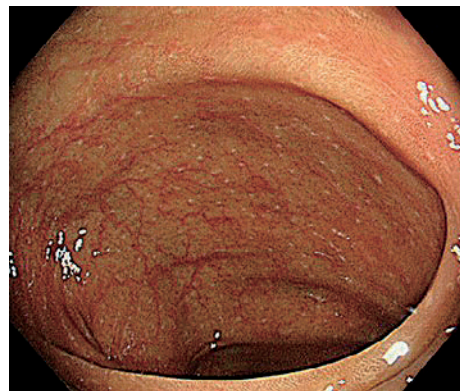


Fig. 3 大腸内視鏡検査（S状結腸）

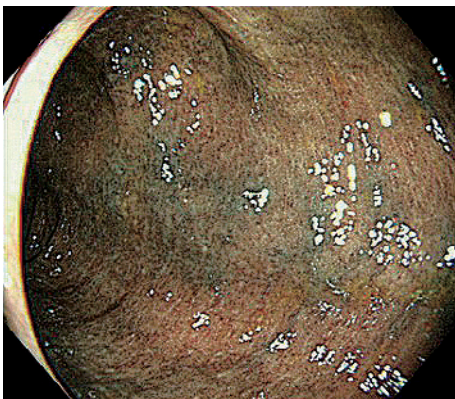


Fig. 2 大腸内視鏡検査（横行結腸）

【正解】

E 腸間膜静脈硬化症

【解説】

腸間膜静脈硬化症は、腸間膜の静脈に石灰化が生じ、腸管の慢性循環不全による虚血がその病態と考えられている。成因として肝疾患、糖尿病などの関与が考えられていたが、近年漢方薬、特に山梔子（サンシシ）を原因の1つとする報告がみられている。症状には腹痛、下痢などがみられ、重篤なものではイレウスを呈する場合もあるが、無症状の症例もみられている。全国実態調査結果によれば、全体の87%に漢方薬服用歴があり、そのうち山梔子を含有する漢方薬の服用歴がある者は81%であった。漢方薬の服用期間は平均で13.6年であったが、92.6%の患者に5年以上の服用歴があり、患者背景として重要と考えられる。山梔子を含有する漢方薬には加味逍遙散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯などがあるので、服薬歴の聴取が大切である。

診断は臨床的には大腸内視鏡所見、CT所見によってなされることが多い。大腸内視鏡では右側結腸を中心とした粘膜の色調変化が特徴的とされ、暗紫色、青銅色などと表現される。その他に浮腫、血管透見消失、半月襞の腫大、びらん・潰瘍などがみられることが報告されている。CT検査では、右側結腸を中心とした大腸壁あるいは腸間膜静

脈に沿った石灰化がみられる。本症例では大腸内視鏡検査で右側結腸に暗紫色調の色調変化を、CT検査で大腸壁や腸間膜静脈に沿った石灰化（Fig. 4）を認めた。6年間の茵陳蒿湯の服用歴があり、腹部症状はみられなかったものの画像検査の所見より腸間膜静脈硬化症と診断した。

【参考文献】

- 1) 清水誠治：腸間膜静脈硬化症の実態に関する全国調査結果：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書。「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相連性から見た包括的研究」。平成25年度総括研究報告書。91-93, 2014
- 2) 大津健聖, 松井敏幸, 西村 拓, 他：漢方薬内服により発症した腸間膜静脈硬化症の臨床経過。日本消化器病学会雑誌 111: 61-68, 2014

【出題】

池田宜典（いけだ よしお），松浦文三（まつうら ぶんぞう）

愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科，愛媛大学地域生活習慣病・内分泌学講座

〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454

TEL：089-960-5308

メール：yikedam@m.ehime-u.ac.jp



Fig. 4 腹部 CT 検査

画像クイズ 2

【症例提示】

70歳代, 男性.

現病歴: 肝硬変, 肝細胞癌治療後にて当院消化器内科通院中. 心房細動にてダビガトラン服用中であった. 胸やけ精査目的に施行された上部消化管内視鏡検査にて, 中部食道に35mm大の白色膜様附着物を認めた.

既往歴: 咽頭癌, アルコール性肝硬変, 肝細胞癌(TACE, RFA後), 心房細動, 高血圧症, 糖尿病, 高脂血症.

生活歴: 飲酒 日本酒3合/日, 喫煙 20本/日×50年.

上部消化管内視鏡所見白色光観察 (Fig. 1), NBI非拡大観察 (Fig. 2) を示す.

【問題】

最も考えられるものはどれか.

- A 逆流性食道炎
- B 好酸球性食道炎
- C 剥離性食道炎
- D 食道カンジダ症
- E 食道癌

(正解は次ページ)

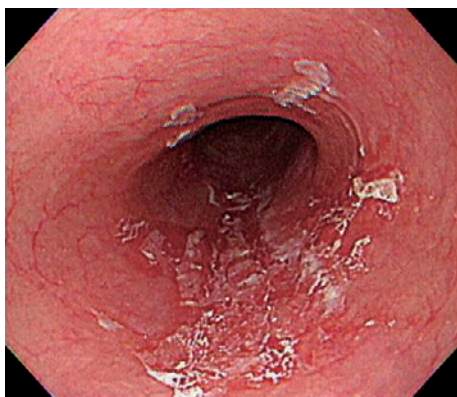


Fig. 1 白色光観察



Fig. 2 NBI非拡大観察

【正解】

E 食道癌 (0-IIb)

【解説】

白色光観察 (Fig. 1) では中部食道に 40mm 大の白色膜様付着物を認める。この所見はダビガトラン内服患者にしばしば見られる剥離性食道炎の所見と合致するが、非拡大 NBI 観察 (Fig. 2) では白色膜様付着物の周囲に明瞭な brownish area を認め、背景に食道癌の存在を疑う必要がある。後日施行した NBI 拡大観察 (Fig. 3) では日本食道学会分類 Type B1 血管を認め早期食道癌を疑う。同部からの生検にて squamous cell carcinoma を認めた (Fig. 4)。ダビガトランによる剥離性食道炎は比較的剤型が大きいダビガトランが食道に停滞することで発症すると考えられており、ダビガトラン内服患者の 11 ~ 20% に認められるとの報告がある。多くの場合、多量の水での内服や内服後の座位保持などの服薬指導にて容易に消失しうる。また必ずしも症状がない場合もあり、積極的に内視鏡の再検を行わないことも多いと思われる。しかし、本症例のようにダビガトランによる剥離性食道炎と思われる所見の背景に食道癌が認められることもあり、服薬指導後にも慎重な内視鏡による経過観察が必要である。

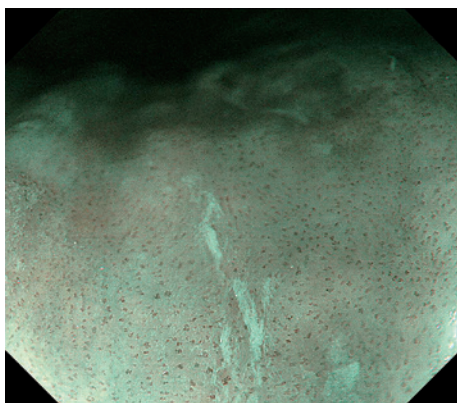


Fig. 3 NBI 拡大観察

【参考文献】

- 1) Toya Y, Nakamura S, Tomita K, et al: Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. J Gastroenterol Hepatol 31: 610-614, 2016
- 2) Okada M, Okada K: Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. Endoscopy 44: E23-E24, 2012
- 3) 泉川孝一, 稲葉知己, 水川 翔, 他: 服薬指導が有用であったダビガトランによる薬剤性食道潰瘍の2例. 日本消化器病学会雑誌 111: 1096-1104, 2014
- 4) 奈良坂俊明, 坪 大輔, 鈴木英雄, 他: 抗凝固薬による剥離性食道炎の検討. 潰瘍 44: 62-64, 2017

【出題】

奈良坂俊明 (ならさか としあき), 溝上裕士 (みぞかみ ゆうじ)

筑波大学医学医療系消化器内科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL: 029-853-3218

メール: tnarasaka@md.tsukuba.ac.jp

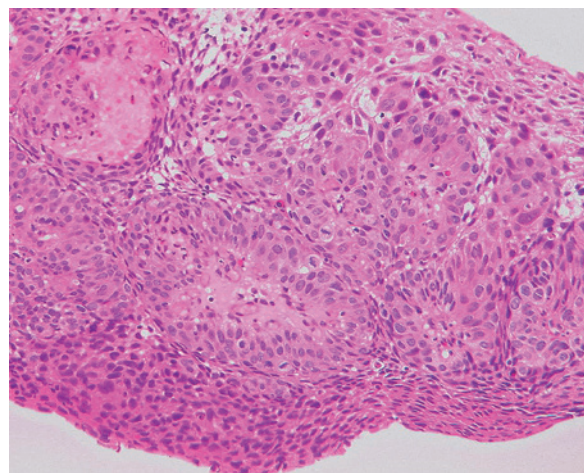


Fig. 4 生検組織標本 (HE 染色×200)

総説

ボノプラザン登場により明らかとなってきた 新たな GERD の病態と治療戦略

岩切 勝彦¹⁾・川見 典之¹⁾・星野慎太郎¹⁾

要旨 2015年に potassium-competitive acid blocker (P-CAB)であるボノプラザンが登場した。ボノプラザンの特徴は胃酸分泌抑制力の強さと早さである。ボノプラザンの強力な酸抑制は近年増加しているプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 抵抗性逆流性食道炎に対する治療薬としての期待、胃食道逆流症 (GERD) 診断ツールとしての PPI テストを上回る P-CAB テストへの期待がある。また酸分泌抑制の速さに関しては、軽症逆流性食道炎や PPI に反応する NERD に対する on demand 療法での維持療法への期待がある。いまだボノプラザンに関するデータは少ないが、ボノプラザン使用によって明らかとなってきた GERD の病態もあり、実臨床でのボノプラザンの GERD 治療における成績および可能性について概説する。

1) 日本医科大学消化器内科学

著者連絡先：岩切勝彦
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
E-mail: k-iwa@nms.ac.jp

受付：2019年5月15日
採択：2019年7月3日

Key Words 逆流性食道炎, 非びらん性逆流症 (NERD), PPI 抵抗性逆流性食道炎, ボノプラザン, on demand 療法

はじめに

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD) 診療ガイドラインによる GERD 診療の目標は、食道粘膜傷害の治癒と逆流症状のコントロールである¹⁾。GERD 診療の第一選択薬は標準量のプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor ; PPI) であり、多くの GERD 患者に有効である。現状の GERD 診療の問題点としては、①標準量の PPI 使用も食道粘膜傷害治癒が得られない PPI 抵抗性逆流性食道炎の増加²⁾、②非びらん性逆流症 (non-erosive reflux disease ; NERD) の約半数を占める PPI 抵抗性 NERD 患者への対応、③軽症逆流性食道炎や PPI に反応する NERD 患者の長期管理方法などが挙げられ、今後解決すべき GERD 診療の課題は多い。その中で、2015年に PPI に比べ酸分泌抑制効果が強力³⁾かつ即効性⁴⁾を有する potassium-competitive acid blocker (P-CAB) であるボノプラザンが登場した。本総説では、

ボノプラザンを用いた治療により明らかとなってきた GERD の新たな病態と治療戦略について述べる。

標準量 PPI 抵抗性逆流性食道炎

逆流性食道炎は食道内の過剰な食道内酸曝露により発症し、重症な逆流性食道炎になるに従い食道内の酸曝露時間は増加する⁵⁾。PPI 抵抗性逆流性食道炎患者とは、PPI により十分な食道内酸曝露が抑制されていないことを意味する。標準量の PPI 内服により、ほとんどの軽症 (LA 分類, grade A, B) 逆流性食道炎患者は内視鏡的治癒が得られる⁶⁾が、重症 (LA 分類, grade C, D) 逆流性食道炎患者では、grade C の患者で治癒率は約 70%、grade D では約 60% の治癒率であることが報告され、近年、標準量 PPI 抵抗性重症逆流性食道炎が増加している²⁾。重症逆流性食道炎では狭窄や出血の合併症のリスクが高くなる^{7)~9)}ことから、食道粘膜傷害の寛解維持は重要である。

現在の GERD 患者の多くはピロリ陰性者であるが、ピロリ陰性者では PPI 未使用時の胃内 pH は食後のわずかな時間を除くと pH 2 前後である¹⁰⁾。食後の時間も 20~30 分で胃内の食事層の上方に胃酸の層 (acid pocket) が出現し、この acid pocket が食後の胃酸逆流の供給源となっている。ピロリ陰性者が標準量の PPI を内服すると胃内 pH 4 以上の時間率は 50~60% になることが多い^{4)11)~13)}が、このことは標準量の PPI を使用しても残りの 40~50% の胃内 pH は 4 以下 (多くの時間は pH 2 前後) であることを意味している。PPI 治療による 8 週後の食道粘膜傷害の治癒率は胃内 pH 4 以上の時間率と相関し、80% 以上になると内視鏡的治癒率は 100% に近づくと考えられていることから¹⁴⁾、これはピロリ陰性者の一部の重症逆流性食道炎患者においては標準量 PPI では十分に胃酸分泌が抑制されていないことを意味している。

PPI 抵抗性逆流性食道炎に対する PPI 倍量・4 倍量分割投与の効果

GERD 診療ガイドライン 2015 では、標準量の PPI を 8 週間投与にて内視鏡的治癒が得られない場合には PPI 倍量分割投与か、他剤へ変更することが提案されている¹⁾。本邦ではラベプラゾールが増量 (倍量・4 倍量) 分割投与を行うことができる唯一の PPI である。増量分割投与が有効である理由として、PPI の血中濃度は内服後約 10~12 時間で消失¹⁵⁾してしまうが、分割投与を行うことにより長時間の有効血中濃度が得られる。PPI 抵抗性逆流性食道炎に対する PPI 倍量・4 倍量分割投与の治癒時の成績では、PPI 抵抗性逆流性食道炎に対しては倍量分割投与で 78.4%、4 倍量分割投与で 77.0% の内視鏡的治癒が得られている¹⁶⁾。PPI 抵抗性逆流性食道炎を軽症、重症に分けて検討すると、PPI 抵抗性軽症 (grade A, B) 逆流性食道炎では倍量分割投与により 87.1~88.9% の内視鏡的治癒率が得られている。PPI 抵抗性重症 (grade C, D) 逆流性食道炎では倍量分割投与での内視鏡的治癒率は 35.3% で、4 倍量分割投与を行うと 67.4~80.6% の内視鏡的治癒が得られている¹⁶⁾¹⁷⁾。これらの治癒時の成績から考えると、PPI 抵抗性重症逆流性食道炎に対しては PPI 倍量分割投与でも十分な成績は得られないが、PPI 抵抗性軽症逆流性食道炎に対しての倍量分割投与は有効な治療法であると考えられる。

PPI 抵抗性逆流性食道炎に対するボノプラザンの効果

2015 年に、新規酸分泌抑制薬として P-CAB であるボノプラザンが登場した。ボノプラザンの特徴の 1 つは強力な酸分泌抑制力である。前述したように胃内 pH 4 以上の時間率が 80% 以上に達すると、内視鏡的治癒率は 100% に近づく¹⁴⁾が、ボノプラザン 20 mg を 1 週間内服した後の胃内 pH 4 以上の時間率は平均 83% に達する³⁾ことから、PPI 抵抗性逆流性食道炎に対する治療効果が期待される。

実臨床における PPI 抵抗性逆流性食道炎 24 症例 (軽症 10 例、重症 14 例、併存疾患として 2 例は強皮症、1 例は強皮症 + 全周 3 cm 以上のバレット食道を含む) に対するボノプラザン 20 mg、4 週間投与の効果を見た検討では、87.5% の患者において内視鏡的治癒が得られた¹⁸⁾。未治癒例は強皮症の 2 例と 8 cm の巨大裂孔ヘルニアを有する患者であり、通常、治癒に参加できない強皮症、long segment のバレット食道患者を除くと、PPI 抵抗性逆流性食道炎でも重症度にかかわらず 100% の内視鏡的治癒が得られたことになる。その後のボノプラザン 10 mg での 8 週間の維持療法では、約 75% の患者において内視鏡的な寛解維持が得られていた¹⁸⁾。再発例を検討すると内視鏡的に 4~5 cm の大きな裂孔ヘルニアを有する患者であった。8 週時に内視鏡的寛解が維持されていた 16 例の 52 週時の内視鏡的寛解維持率は 93.8% (15/16 例) であり、ボノプラザン 10 mg 投与 8 週時点で寛解状態にある場合には 52 週時にも高い内視鏡的寛解維持率が得られることが明らかとなった¹⁹⁾。単施設での少数例の検討ではあるが、近年増加している PPI 抵抗性逆流性食道炎に対するボノプラザンの有効性が期待できる結果である。

軽症逆流性食道炎、NERD に対する維持療法 (長期治療戦略)

GERD 診療ガイドライン 2015 では、GERD の長期治療戦略は大きく変更された。重症逆流性食道炎では維持療法が行われなければ再発はほぼ確実であり、合併症 (狭窄・出血) の増加もあることから症状の有無にかかわらず積極的な維持療法を行うことが推奨されている。一方、PPI 初期治療に反応する軽症逆流性食道炎や NERD では、長期管理において継続的な維持療法に加え on demand 療法 (患者が必要に応じて服

薬する治療法)も長期管理の1つの選択肢になりうる
ことが提案されている。

軽症逆流性食道炎, NERD 患者に対する PPI による on demand 療法

軽症逆流性食道炎の長期治療戦略として on demand 療法が提案される根拠の1つは、軽症逆流性食道炎患者を無投薬で長期間観察(平均5.5年)した検討において、重症化した患者は10%弱であり、約60%の患者は無投薬でも軽症逆流性食道炎の状態であり、約30%に関しては無投薬でも治癒が得られていた²⁰⁾。約10年の経過観察での報告においても同様の成績が報告されている²¹⁾。すなわち、軽症逆流性食道炎の長期管理においては、定期的な内視鏡検査を行い重症化した患者を見つけ、それらの患者に対しては継続的な維持療法に移行する必要はあるものの、残り90%の軽症逆流性食道炎患者では逆流症状を重視した治療、すなわち、on demand 療法が長期戦略の候補となりうる。

軽症逆流性食道炎患者に対する維持療法の投与期間は明らかでない。その理由として、QOLを低下させる逆流症状がいつ発生するかは不明であること、PPIが安定した酸分泌抑制効果を得るためには3~5日を要する²²⁾²³⁾ことから、逆流症状出現時にPPI内服を行っても短時間で逆流症状をコントロールすることが困難であり、結果として、逆流症状を予防するために継続的なPPI治療が行われている。

軽症逆流性食道炎, NERD 患者に対するPPIによる on demand 療法のシステマティックレビューとメタ解析において、現治療(PPIによる on demand 療法または継続的治療)の継続を望まないことを主要評価項目にしたときに、軽症逆流性食道炎とNERDを対象とした報告では両治療法による違いはなかったが、NERD患者のみを対象にした場合には、PPIでの on demand 療法は継続的なPPI治療に比べ有効であったことが報告されている²⁴⁾。また、PPIでの on demand 療法とプラセボによる on demand 療法との比較では、PPIによる on demand 療法の有効性が明らかとなっている²⁴⁾。このメタ解析の結果からは、軽症逆流性食道炎, NERD に対するPPIでの on demand 療法は継続的なPPI治療と同様またはより有効であると考えられる。その他、PPIに反応した軽症逆流性食道炎, NERD に対する on demand 療法の報告を見ると、内服錠数の低下にともなう医療費の削減効果も報告され

ている²⁵⁾。しかし、PPIによる on demand 療法の内服錠数を見ると、毎日PPIを内服しないで管理(2~6錠/週)できた割合は33%であり、残りの67%の患者はPPIによる on demand 療法では十分なコントロールが得られなかったことになる²⁶⁾。この結果は、PPIでの on demand 療法では短時間での酸逆流症状のコントロールは困難である場合が多いことを示す結果でもある。

その中で登場したボノプラザンのもう1つの特徴は、酸分泌抑制の早さである。ボノプラザン20 mgを内服すると約2.5時間で胃内pHは4以上となる⁴⁾。その後深夜帯のわずかな時間(pH 3.5前後)を除くと24時間にわたり胃内pHを4以上に保つことができる薬剤である。われわれはこのボノプラザン20 mg, 単回投与の胃内pHデータから、ボノプラザン20 mgの胃酸抑制の即効性は酸逆流症状に対する on demand 療法に適する薬剤であると考えられる。

PPIによる維持療法が有効であった軽症逆流性食道炎患者に対するボノプラザン20 mgでの on demand 療法の効果

PPIによる継続的な維持療法が1年以上行われ、5段階満足度調査において「満足」または「大変満足」と答え、PPIにより良好な維持療法が行われていた軽症逆流性食道炎患者30例を対象に、逆流症状出現時にボノプラザン20 mgを1日1錠、患者の判断により内服する on demand 療法を6カ月間行った²⁷⁾。ボノプラザン10 mgの単回投与では、短時間で胃内pHが4以上に達することはなく、on demand 療法には適さず、ボノプラザン20 mgでの on demand 療法を行った。評価項目として6カ月後の逆流性食道炎の再燃の有無、症状スコア(Fスケール)、満足度、朝食前ガストリン値、6カ月間のボノプラザン内服錠数、内服パターンについて検討を行った。30例中の1例の患者(PPIを毎日、約7年間内服していた患者)は1週後に毎日薬を内服しないと不安とのことで脱落したが、29例は6カ月間の観察期間を終了した。29例の on demand 療法による逆流性食道炎の寛解維持率は86.2%(29例中25例)であった。症状スコア、満足度はPPI維持療法群とボノプラザン群に違いはなかった。内服パターンは定期的に週2錠以上内服した患者が31%、逆流症状が出現した期間のみ一時的に内服した患者が51.7%、月に2錠以下であった患者が

7.2%であった。週2錠以上定期的に内服した患者はPPIでの維持療法では連日内服する必要がある患者群と思われるが、残りの患者群はPPIを連日内服する必要は少ない患者群であると思われる。

逆流性食道炎の維持療法において重要なのは、粘膜傷害の治癒と症状のコントロールである。今回の結果では、ポノプラザン 20 mg による on demand 療法の寛解維持率は全体では 86.2%であったが、重症度別に見ると LA 分類, grade A で 100%, grade B では 78.9%であった。PPI 治療前 grade B の患者において on demand 療法により再燃した症例は、全例 grade B の再燃であり増悪例は認めなかった。粘膜傷害の存在はバレット粘膜の進行の懸念もあり、on demand 療法での再燃例では PPI での継続的な維持療法を行う必要があるかもしれないが、LA 分類, grade A に関しては on demand 療法での再燃例は認めないことから、grade A の逆流性食道炎に関してはポノプラザン 20 mg による on demand 療法も有用な維持療法の選択肢になりうる。

われわれは以前より食道内圧検査を用いた逆流性食道炎患者の病態を検討してきた。逆流性食道炎の原因は食道内の過剰な酸曝露であるが、過剰な酸曝露に関連する重要な因子は食道内の酸クリアランスである²⁸⁾。酸逆流後に正常な一次蠕動波が出現するならば短時間で逆流した酸はクリアランスされる。LA 分類, grade A と grade B の逆流性食道炎を軽症逆流性食道炎とすると、健常者と軽症逆流性食道炎患者間の一次蠕動波は同様である²⁹⁾³⁰⁾。すなわち、軽症逆流性食道炎患者では酸逆流後も短時間で逆流した酸は胃内にクリアランスされることになる。しかし、grade A と grade B を分けて検討を行うと健常者と grade A の一次蠕動波の波高、出現率は同様であるのに対し、grade B の下部食道の一次蠕動波高は健常者、grade A の逆流性食道炎患者に比べ有意に低下している³¹⁾。今回の grade B 患者の on demand 療法での再燃は、この一次蠕動波の低下に関連した結果であるかもしれない。

On demand 療法 6 カ月間の内服錠数は中央値で 33 錠であり、総内服錠数は 3~82 錠であった。On demand 療法施行前には生活指導（過食・高脂肪食の回避など）も行っているが、on demand 療法を行ってみるとほとんど逆流症状が出現しない患者、一時的に逆流症状が出現する患者、隔日にポノプラザンを内服しないと逆流症状がコントロールできないものまでさまざまであり、軽症逆流性食道炎患者では、PPI 内服を中止しても生活指導を行っていれば、逆流症状の出

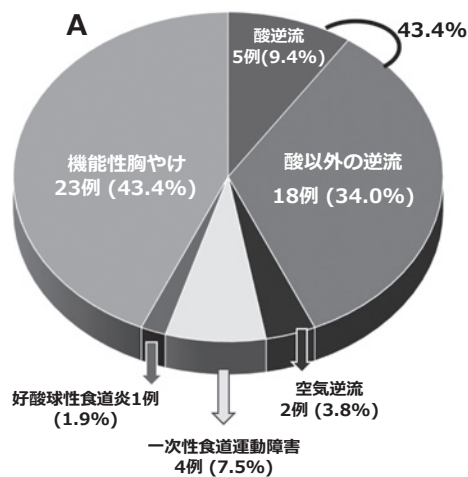
現は必ずしも頻回ではないことも明らかとなった。

ポノプラザン投与では強力な酸分泌抑制の結果、PPI 内服時以上の高ガストリン血症をきたしカルチノイド腫瘍発生の懸念が指摘されている。PPI 発売当時より高ガストリン血症によるカルチノイド腫瘍発生在懸念されてきた。PPI 投与により一部症例では高ガストリン血症をきたすことはあるが、PPI 発売後約 30 年が経過する中で現在まで PPI 内服と腫瘍発生との因果関係を明らかに説明できる症例はなく、American Gastroenterological Association での Expert Reviews においても関係性は「very low」と報告³²⁾されている。しかし、PPI 内服時以上の高ガストリン血症をきたすポノプラザンの長期成績がないことを考えると、ガストリン値は低いに越したことはない。ポノプラザンの on demand 療法では、ポノプラザンの使用量は減少することからガストリン値の減少を期待したが、ガストリン値は PPI 継続維持療法と同様のレベルに低下した。29 例中 21 例では PPI 維持療法に比べガストリン値は低下、8 例は増加していたが、採血前日~2 日前にポノプラザンを内服していた患者であった。逆流性食道炎は良性疾患であり、長期管理にはガイドラインにも記載されているように「必要に応じた最小限の用量、用法」であることを考えると、軽症逆流性食道炎に対する維持療法としてのポノプラザン 20 mg による on demand 療法は軽症逆流性食道炎の有効な維持療法の選択肢になる可能性がある。しかし、検討症例数も少なく、今後軽症逆流性食道炎の維持療法に対するポノプラザン 20 mg による on demand 療法の有用性を明らかにするためには、多施設での多数症例を用いた検討が必要である。

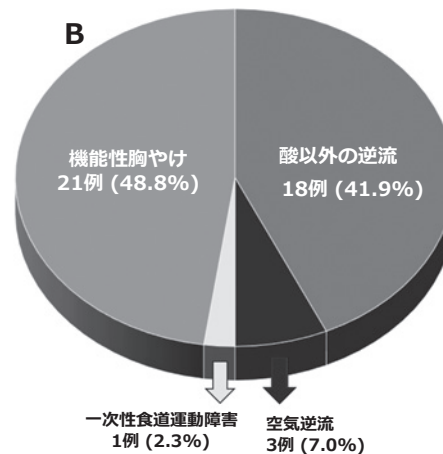
PPI 治療が良好であった NERD 患者に対するポノプラザン 20 mg による on demand 療法の有効性

PPI に反応する NERD 患者の症状の原因は酸逆流である。NERD は食道粘膜傷害を認めず、逆流症状のみを有する疾患であることから、逆流症状のコントロールが NERD 治療にとって最も重要である。酸逆流症状はポノプラザン 20 mg 内服により短時間で防止できる可能性があり、NERD に対してもポノプラザン 20 mg による on demand 療法の有効性を検討した³³⁾。PPI による 1 年以上の継続的な維持療法により逆流症状がコントロールされていた患者（5 段階満足度調査により、満足または大変満足）30 人を対象と

PPI倍量抵抗性NERD (53例)



P-CAB抵抗性NERD (43例)



Kawami N, Iwakiri K, et al Digestion 2017;95:140-145 Ref 35 より引用 (改変) Kawami N, Iwakiri K, et al Digestion 2018;98:194-200 Ref 41 より引用

Fig. 1 A : PPI 倍量, B : P-CAB 抵抗性 NERD の原因

PPI : proton pump inhibitor, P-CAB : potassium-competitive acid blocker.

して、逆流症状出現時にポノプラザン 20 mg を 1 日 1 錠、患者の判断により内服する on demand 療法を 8 週間行った。評価項目は症状スコア (F スケール)、満足度、朝食前ガストリン値、8 週間のポノプラザン内服錠数、内服パターンについて検討を行った。PPI 維持療法群とポノプラザン 20 mg による on demand 療法群間において満足度、F スケールスコア、朝食前ガストリン値は違いを認めなかった。8 週間の内服錠数は中央値で 11 錠 (内服総数 3~28 錠) であり、内服パターンは週 2 錠以上定期的に内服した患者は 30% であり、逆流症状が出現した期間のみ一時的にポノプラザンを内服した患者が 56.6%、月に 2 錠以下であった患者が 13.3% であり、軽症逆流性食道炎患者のポノプラザン 20 mg での on demand 療法とはほぼ同様の内服パターン、内服錠数であった。PPI に反応する NERD 患者においてはポノプラザン 20 mg による on demand 療法は PPI 維持療法と同様に有効であるが、医療経済学的にも PPI 維持療法に比べ優れた治療法である可能性がある。今後、多施設でのポノプラザン 20 mg による on demand 療法の有効性を検討する必要がある。

PPI 抵抗性 NERD の原因

PPI 抵抗性逆流性食道炎に関しては、ポノプラザンの登場により食道粘膜傷害を治癒させることが可能と

なり、その他の残された GERD 診療の問題点は PPI 抵抗性 NERD である。PPI 抵抗性 NERD の原因として、PPI 使用も不十分な酸抑制による酸逆流、食道知覚過敏による酸以外の逆流、空気逆流、逆流とは関係ない一次性食道運動異常症ともなう症状、好酸球性食道炎、逆流や食道運動異常とは関連しない機能性胸やけなどが原因として考えられている³⁴⁾。PPI 倍量抵抗性 NERD 患者 53 人の原因を検討したわれわれの報告では好酸球性食道炎が 1.9% (1 人)、一次性食道運動障害が 7.5% (4 人)、液体逆流に対して症状との関連を認めた symptom index (SI) 陽性者が 43.4% (23 例) であり、その逆流内容の内訳は、PPI 倍量を使用しても 9.4% の患者は酸逆流に対しての SI 陽性、34% は酸以外の逆流による SI 陽性であった。液体逆流に対して SI 陽性であった患者の中での酸逆流による SI 陽性者は 21.7% であった³⁵⁾。また機能性胸やけ (逆流、食道運動異常との関連がなし) が 43.4% であった (Fig. 1A)。以前の報告では PPI 倍量抵抗性 NERD・GERD 患者の症状は液体 (酸または酸以外) 逆流に対して SI 陽性であったものは全体の 42.0~55.6% であり、酸逆流に対して SI 陽性であったものは全体の 3.5~16.9% であった^{35)~39)} (Table 1)。液体逆流に対する SI 陽性者の中での酸逆流により SI 陽性となった割合は 8~30% であり、PPI 倍量を使用しても酸逆流に対して SI 陽性となることは決してまれではない。ピロリ陰性者の PPI 倍量投与時の胃内 pH 4 以上の時間率を見ると平

Table 1 PPI 倍量投与にもかかわらず逆流症状が持続する患者に対する、食道 pH・多チャンネルインピーダンス検査による症状と逆流の関連性の評価

著者ら (文献)	対象	症状と逆流の評価法	逆流関連症状の定義	SI 陽性率	
Kawami (35)	NERD	SI	逆流から5分以内の症状	23/53 (43.4%)	酸逆流に対して SI 陽性: 9.4% 酸以外の逆流に対して SI 陽性: 32.0% 液体逆流に対して SI 陽性: 1.8%
Iwakiri (36)	NERD	SI	逆流から5分以内の症状	7/13 (53.8%)	酸逆流に対して SI 陽性: 15.4% 酸以外の逆流に対して SI 陽性: 38.5%
Iwakiri (37)	NERD	SI	逆流から5分以内の症状	10/18 (55.6%)	酸逆流に対して SI 陽性: 16.9% 酸以外の逆流に対して SI 陽性: 38.9%
Mainie (38)	GERD	SI	逆流から5分以内の症状	69/144 (48.0%)	酸逆流に対して SI 陽性: 11% 酸以外の逆流に対して SI 陽性: 37%
Sharma (39)	GERD	SI	逆流から5分以内の症状	84/200 (42.0%)	酸逆流に対して SI 陽性: 3.5% 酸以外の逆流に対して SI 陽性: 35.0% 液体逆流に対して SI 陽性: 3.5%

GERD = gastroesophageal reflux disease, NERD = non-erosive reflux disease, SI = symptom index, SAP = symptom association probability.

均 47.6% であり、倍量 PPI を使用しているにもかかわらず十分な酸抑制は行われていなかった³⁵⁾。PPI は CYP2C19 により代謝されるため、代謝の早い rapid metabolizer 群が対象に多く含まれ、酸が十分に抑制されていなかったことにより酸逆流に対して SI 陽性となった可能性がある。酸逆流に対して SI 陽性であった患者に対してはより強力に酸を抑制することにより、酸逆流による SI 陽性者を減少させる可能性がある。そこで主に CYP3A4 により代謝⁴⁰⁾され CYP2C19 の影響が少ないポノプラザンを使用することにより、酸逆流に対する SI 陽性者が減少し、結果として液体逆流に対する SI 陽性者も減少することを期待して、P-CAB 抵抗性 NERD 患者の原因を検討した。

P-CAB 抵抗性 NERD の原因

PPI 抵抗性 NERD に対してポノプラザン 20 mg を 2~4 週間内服しても逆流症状の改善が得られなかった 43 人に対して、PPI 倍量抵抗性 NERD 患者の原因検索と同様の方法にて検討を行った⁴¹⁾。液体逆流による SI 陽性者は 41.9% (18 人)、空気逆流による SI 陽性者は 7.0% (3 人)、一次性食道運動障害が 2.3% (1 人)、機能性胸やけが 48.8% (21 人) であった。液体逆流による SI 陽性者の頻度は、PPI 抵抗性 NERD の結果とほぼ同様であったが、その内訳は、酸逆流により SI 陽性となった患者は見られず、全例が酸以外の液体逆流による SI 陽性者であった (Fig. 1B)。これらの結果は、ポノプラザン 20 mg の投与を行うことにより、患者の有する症状が酸関連でないことを判定

する簡単なツール (P-CAB テスト) になりうる可能性を示している。Masaoka からもポノプラザン 20 mg を 8 週間内服させ逆流症状が残存する P-CAB 抵抗性 GERD 患者 16 人を検討し、1 人 (6.3%) が acidic GERD であったと報告し、ポノプラザン投与により acidic GERD を否定できる可能性が高く、P-CAB テストになりうる可能性を報告⁴²⁾している。PPI テストも酸関連 GERD の診断ツールとして使用されているが、PPI の使用量、投与期間も一定の見解がないのが現状である。24 時間食道 pH モニタリングにより GERD と診断された患者の PPI テストによる診断の大規模なメタ解析による報告では、PPI テストの感度 78%、特異度 54% と報告され、必ずしも良好とはいえない⁴³⁾。P-CAB テストは PPI テストを上回る酸関連 GERD の診断ツールになる可能性が高く、今後の検討が必要である。

その他、PPI 抵抗性 NERD 患者に対してポノプラザンを投与して明らかになったことは、P-CAB 抵抗性 NERD 患者における液体逆流による SI 陽性者の頻度は PPI 倍量抵抗性 NERD 患者と同様であった。すなわち、ポノプラザン投与により酸逆流による症状を認めた SI 陽性者数は消失または大幅に減少したが、酸以外の逆流による SI 陽性者が増加したことを示している。P-CAB 抵抗性 NERD 患者の症状の原因は液体逆流に対する食道知覚過敏によるものであり、酸逆流による症状ではなかったことになる。すなわち、PPI 倍量投与を行い逆流症状が持続する場合には、ポノプラザンに変更しても症状の改善が得られない可能性が高い。

NERD 診療においては、PPI 投与でも約半数の患者の逆流症状は残存する。ガイドラインでの PPI 抵抗性 NERD への対応は、PPI の変更、増量、他には消化管運動機能改善薬、漢方薬などを使用することを提案しているが、逆流症状を訴える患者にまずボノプラザン 20 mg を投与し、その症状が酸由来であるかを確かめる診断的治療は効率的であり、医療費削減にもつながる可能性が考えられ、今後の検討が必要であろう。ボノプラザン 20 mg が有効であればボノプラザン 10 mg への減量、ボノプラザン 20 mg による on demand 療法または PPI への変更にて、良好なコントロールが得られる可能性がある。一方、ボノプラザン 20 mg 無効例では知覚過敏による酸以外の逆流、機能性胸やけ、好酸球性食道炎、食道運動異常症などが症状の原因である可能性が高く、専門施設での精査が必要となる。しかし、現状では P-CAB の NERD への適応、軽症逆流性食道炎に対する on demand 療法の適応はない。PPI の NERD に対する治験では既存の PPI との非劣性試験により NERD の適応を得ていたが、ボノプラザンはプラセボを対照として NERD に対する治験⁴⁾を行ったが明らかな差が得られず、NERD の適応が得られていないのが現状である。PPI 抵抗性 NERD の成績を見ればわかるが、約半数以上が酸逆流以外の原因により症状を認めている患者である。よって、NERD 患者では酸分泌抑制が有効でない患者も多く、プラセボとの差が得られなかったと推測される。ボノプラザンは酸分泌抑制薬であり、酸逆流により症状を有する患者を対象にしないとプラセボとの差を出すのは困難である。実臨床においてボノプラザンが有効な NERD 患者がいるのは明らかであり、患者の酸逆流症状が酸由来であるかの判定を含め、NERD 患者へのボノプラザン使用が早期に適応を得ることが望まれる。

おわりに

PPI とは異なる作用機序を有するボノプラザンの登場により、GERD の治療法は変わろうとしている。今後、どの薬剤を用いたどのような治療法が NERD、各 grade の逆流性食道炎の初期治療、維持療法に有効であるのかを明らかにする必要がある。ボノプラザンは日本発の薬剤であり、日本からそのデータを発信したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：岩切勝彦（武田薬品工業株式会社・大塚製薬株式会社・EA ファーマ株式会社）

文 献

- 1) Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al: Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 51: 751-767, 2016
- 2) Mizuno H, Matsuhashi N, Sakaguchi M, et al: Recent effectiveness of proton pump inhibitors for severe reflux esophagitis: the first multicenter prospective study in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 57: 233-238, 2015
- 3) Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al: Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 41: 636-648, 2015
- 4) Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al: Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 42: 719-730, 2015
- 5) 本郷道夫, 上野正道: 胃・食道逆流症 (GERD), I. 胃・食道逆流症の概念. *日本内科学会雑誌* 89: 3-8, 2000
- 6) Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al: Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 43: 240-251, 2016
- 7) Sakaguchi M, Manabe N, Ueki N, et al: Factors associated with complicated erosive esophagitis: A Japanese multicenter, prospective, cross-sectional study. *World J Gastroenterol* 14: 318-327, 2017
- 8) Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, et al: Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (Suppl 9): 47-56, 2004
- 9) Belhocine K, Galmiche JP: Epidemiology of the complications of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 27: 7-13, 2009
- 10) 岩切勝彦, 星野慎太郎, 川見典之: 食道裂孔ヘルニアと酸逆流. *日本消化器病学会雑誌* 114: 1774-1780, 2017
- 11) Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al: Acid-suppressive effects of rabeprazole, omeprazole, and lansoprazole at reduced and standard doses: a crossover comparative study in homozygous ex-

- tensive metabolizers of cytochrome P450 2C19. *Clin Pharmacol Ther* 79: 144-152, 2006
- 12) Röhss K, Wilder-Smith C, Naucclér E, et al: Esomeprazole 20mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 24: 1-7, 2004
 - 13) Norris V, Baisley K, Dunn K, et al: Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 501-510, 2007
 - 14) Bell NJ, Burget D, Howden CW, et al: Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 51 (Suppl 1): 59-67, 1992
 - 15) Sachs G, Prinz C, Loo D, et al: Gastric Acid Secretion: Activation and Inhibition. *Yale J Bio Med* 67: 81-95, 1994
 - 16) Kinoshita Y, Hongo M: Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol* 107: 522-530, 2012
 - 17) Kinoshita Y, Kato M, Fujishiro M, et al: Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol* 53: 834-844, 2018
 - 18) Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al: Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion* 95: 156-161, 2017
 - 19) Tanabe T, Hoshino S, Kawami N, et al: Efficacy of long-term maintenance therapy with 10-mg vonoprazan for proton-pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Esophagus* 2019 (doi: 10.1007/s10388-019-00676-x)
 - 20) Manabe N, Yoshihara M, Sasaki A, et al: Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 949-954, 2002
 - 21) Manabe N, Haruma K: Optimal acid suppressive treatment for adequate symptom relief and prevention of the complications of gastroesophageal reflux disease: differences in long-term clinical course and pathophysiology among disease subtypes. *Esophagus* 14: 113-121, 2017
 - 22) Bell NJ, Hunt RH: Time to maximum effect of lansoprazole on gastric pH in normal male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 10: 897-904, 1996
 - 23) Norris V, Baisley K, Dunn K, et al: Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 501-510, 2007
 - 24) Khan Z, Alastal Y, Khan MA, et al: On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018: 6417526, 2018
 - 25) Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Østergaard JE, et al: Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 907-915, 2004
 - 26) van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, et al: Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 81: 43-52, 2010
 - 27) Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, et al: Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis. *Digestion* 97: 309-315, 2018
 - 28) Iwakiri K, Hoshino S, Kawami N: Mechanisms underlying excessive esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 14: 221-228, 2017
 - 29) Iwakiri K, Sugiura T, Hayashi Y, et al: Esophageal motility in Japanese patients with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 38: 1036-1041, 2003
 - 30) Iwakiri K, Kawami N, Sano H, et al: Mechanisms of excessive esophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 54: 1686-1692, 2009
 - 31) Sugiura T, Iwakiri K, Kotoyori M, et al: Relationship between severity of reflux esophagitis according to the Los Angeles classification and esophageal motility. *J Gastroenterol* 36: 226-230, 2001
 - 32) Freedberg DF, Kim LS, Yang YX: The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 152: 706-715, 2017
 - 33) Hoshikawa Y, Kawami N, Hoshino S, et al: Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux disease. *Esophagus* 16: 201-206, 2019
 - 34) Fass R: Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 41: 131-137, 2007
 - 35) Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, et al: Pathogenesis of Double-Dose Proton Pump Inhibitor-Resistant Non-Erosive Reflux Disease,

- and Mechanism of Reflux Symptoms and Gastric Acid Secretion-Suppressive Effect in the Presence or Absence of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestion* 95: 140-145, 2017
- 36) Iwakiri K, Kawami N, Sano H, et al: Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring. *J Gastroenterol* 44: 708-712, 2009
- 37) Iwakiri K, Sano H, Tanaka Y, et al: Characteristics of symptomatic reflux episodes in patients with non-erosive reflux disease who have a positive symptom index on proton pump inhibitor therapy. *Digestion* 82: 156-161, 2010
- 38) Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al: Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 55: 1398-1402, 2006
- 39) Sharma N, Agrawal A, Freeman J, et al: An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 521-524, 2008
- 40) Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M, et al: In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker. *Xenobiotica* 47: 1027-1034, 2017
- 41) Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, et al: Pathogenesis of Potassium-Competitive Acid Blocker-Resistant Non-Erosive Reflux Disease. *Digestion* 98: 194-200, 2018
- 42) Masaoka T, Kameyama H, Yamane T, et al: Pathophysiology of Potassium-competitive Acid Blocker-refractory Gastroesophageal Reflux and the Potential of Potassium-competitive Acid Blocker Test. *J Neurogastroenterol Motil* 24: 577-583, 2018
- 43) Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al: Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 140: 518-527, 2004
- 44) Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, et al: Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol* 24: 1550-1561, 2018

A Novel Pathophysiology and Therapeutic Strategies of GERD Revealed by a New, Potent Acid-inhibitory Drug “Vonoprazan”

Katsuhiko Iwakiri¹⁾, Noriyuki Kawami¹⁾ and Shintaro Hoshino¹⁾

1) *Department of Gastroenterology, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine*

症例報告

発見から 38 カ月後に根治手術が可能であった
遺残虫垂粘液嚢胞腺癌の 1 例岩田 力¹⁾

要旨 症例は 87 歳の女性で、虫垂炎の手術歴がある。貧血精査にて回盲部近傍の粘液産生性腫瘍が疑われたが手術を拒否し、経過観察となっていた。38 カ月後に痛み症状が増悪し、本人の希望で回盲部切除術を施行した。病理学的検索では粘液産生をともなう腺癌の浸潤増殖を認めたが、大腸粘膜には病変を認めず、免疫染色検査では CK7, CK20, CDX-2 はいずれも陽性を示した。最終的に遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌と診断した。

1) 医療法人社団喜峰会東海記念病院外科

著者連絡先：岩田 力
〒487-0031 愛知県春日井市廻間町字大洞
681-47
E-mail: iwaotoko@live.jp

受付：2018 年 8 月 16 日
採択：2018 年 11 月 6 日

Key Words 遺残虫垂, 虫垂切除, 粘液嚢胞腺癌

緒言

虫垂切除後の遺残虫垂から発生する虫垂粘液嚢胞腺癌は、極めてまれな疾患である¹⁾。今回本人の希望で、発見してから 38 カ月後に根治手術が可能であった遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：87 歳，女性。

主訴：右下腹部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：虫垂切除術（詳細不明），高血圧，弁膜症。

現病歴：高血圧，弁膜症で循環器科に通院中の定期検査で Hb が 8.2 g/dL と貧血を指摘され，精査の方針となった。2015 年 3 月の腹部単純 CT で回盲部に 39 × 35 mm 大の多房性嚢胞性病変を認め（Fig. 1），また大腸内視鏡検査ではバウヒン弁の近傍に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた（Fig. 2）。生検した部位から粘液が排出されたが，病理結果は Group 1 であった。回盲部の粘液産生性腫瘍を疑い，手術を行う方針

としたが本人が手術を拒否したために経過観察となっていた。2016 年 7 月の大腸内視鏡検査による再生検でも悪性所見を認めず，腹部 CT でも腫瘍のサイズや形態にほとんど変化がなく（Fig. 3），本人の強い希望で手術は行われなかった。その後，2018 年 5 月に右下腹部痛を主訴に当院に受診し，腹痛が頻回になってきたために，当科に再紹介となった。

入院時現症：身長 146 cm，体重 40 kg，腹部は平坦，軟，右下腹部に手拳大の腫瘍を触知したが，発赤や圧痛は認めなかった。

血液生化学検査所見：Hb は 9.2 g/dL と軽度の改善を認めたが，CEA は 14.3 ng/mL，CA19-9 は 130.0 U/mL（発見時 CEA は 11.4 ng/mL，CA19-9 は 59.3 U/mL）まで上昇していた。

胸腹部単純 CT 所見：腹部単純 CT では盲腸底部の腸管壁に 55 × 46 mm 大の境界明瞭な嚢胞性病変を認め，発見時と比べ増大を認めたが，画像検査ではリンパ節転移や腹腔内転移などの悪性所見は認めなかった（Fig. 4）。

発見時より腫瘍の増大を認め，悪性腫瘍の可能性も考慮し（Fig. 5），また頻回の腹痛を認めたために本人が切除を希望され，回盲部病変が発見されてから

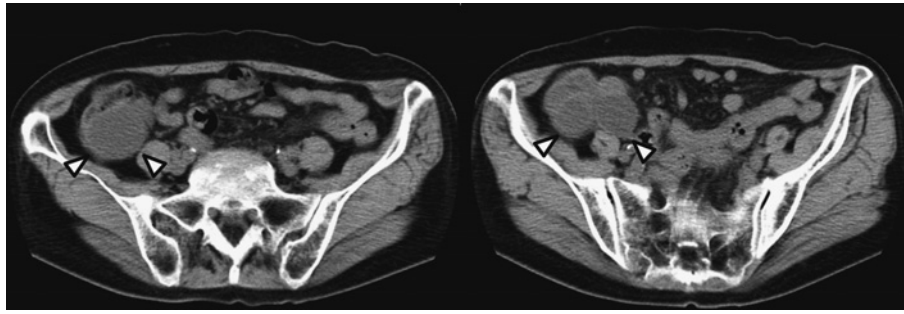


Fig. 1 腹部単純 CT (発見時, 2015 年 3 月)
回盲部に 39×35 mm 大の多房性嚢胞性病変を認めた (矢頭).

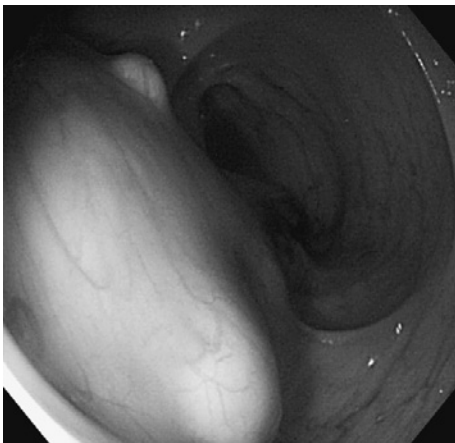


Fig. 2 大腸内視鏡検査 (発見時, 2015 年 3 月)
パウヒン弁の近傍に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた.

38 カ月後に手術を施行した.

手術所見：開腹すると回盲部付近に腫瘤を認めたが、卵巣を含めたその他の腫瘍性病変、腹腔内への粘液播種所見、肝転移や播種性病変は認めなかった。尿管には浸潤は認めなかったが、性腺動静脈は腫瘍に巻き込まれていたので合併切除をした。栄養血管である回結腸動脈を根部で処理し、回盲部切除術およびリンパ節郭清を D3 (#201, 202, 203) まで施行した。

切除標本肉眼所見：盲腸に壁外性の圧排を認めたが、肉眼的には大腸粘膜には腫瘍性病変を認めなかった。また虫垂開口部は確認ができなかった (Fig. 6)。

病理組織学的検査所見：腫瘍の剖面には粘液が充満する腔が認められた。腫瘍には粘液産生をとまなう腺癌の浸潤増殖を認めたが (Fig. 7)、大腸粘膜には病変を認めなかった。原発巣同定のために施行した免疫染色検査では CK7, CK20, CDX-2 はいずれも陽性を示した (Fig. 8)。

以上より、遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌と診断した。近位側および遠位側切離端、外科切離面に腫瘍を認めず、また腹水細胞診も陰性で根治切除と考えられた。病変は筋層内へ浸潤した病変で郭清リンパ節転移はなく、T2(MP), N0, M0, H0, P0, M0, Stage I であった。

術後経過：経過は良好で術後 11 病日に退院となった。術後 CEA 値は 3.9 ng/mL, CA19-9 は 12.6 U/mL と正常化し、術後 3 カ月無再発生存中である。

考察

虫垂粘液嚢腫は、内腔に粘液が貯留し虫垂の一部または全体が嚢胞状に拡張した状態であり、1866 年に Rokitansky²⁾が初めて hydrops processus として報告した。成因として Kalmon ら³⁾は、①炎症や腫瘍による虫垂内腔の閉塞、②内容が無菌であること、③粘液産生の持続による虫垂の拡張、の 3 点を挙げている。本邦では Higa ら⁴⁾の分類が用いられ、病理組織学的に良性である過形成 (focal or diffuse mucosal hyperplasia)、粘液嚢胞腺腫 (mucinous cystadenoma) と、悪性である粘液嚢胞腺癌 (mucinous cystadenocarcinoma) に分類される。大腸癌取扱規約第 8 版⁵⁾からは低異型度虫垂粘液性腫瘍が新たに記載され、従来の粘液嚢胞腺腫と粘液嚢胞腺癌の一部が該当している。

虫垂粘液嚢胞腺癌の臨床症状は右下腹部の腹痛や不快感、腫瘍触知など特徴的な所見はなく、東原ら⁶⁾の報告では術前に診断がついた症例は 90 例中 6 例 (7%) であったと報告している。粘膜下腫瘍様の隆起性病変からの生検や⁷⁾、画像で腸腰筋や腹壁など管腔外への浸潤像が認められる場合には強く疑うことができるが¹⁾⁸⁾、このような所見は比較的まれであり良悪性についてはいまだに術前に確定診断には至らない場合が多い⁹⁾。

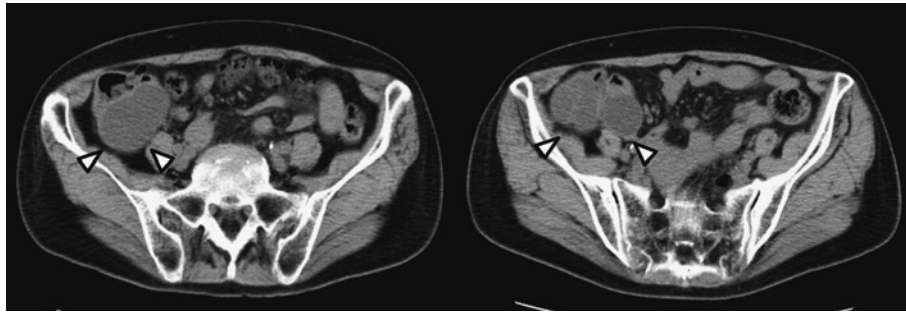


Fig. 3 腹部単純 CT (経過観察時, 2016 年 7 月)
腫瘍のサイズや形態にほとんど変化を認めなかった (矢頭).

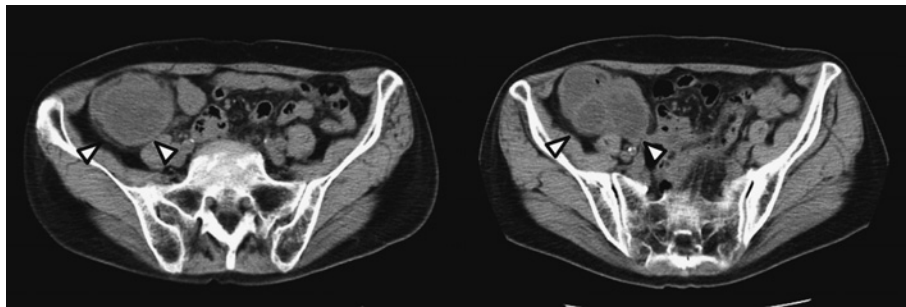


Fig. 4 腹部単純 CT (術前, 2018 年 5 月)
盲腸底部の腸管壁に 55×46 mm 大の境界明瞭な嚢胞性病変を認め、発見時と比べ増大を認めた (矢頭).

医学中央雑誌で 1964 年から 2018 年 6 月の期間で、「虫垂切除」、「粘液嚢胞腺癌」をキーワードに検索したところ、虫垂切除後の遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌は自験例を含めて 11 例のみであった (Table 1)^{1)10)~18)}。遺残虫垂から発生したと診断する根拠として、病理組織学的に遺残虫垂組織の管腔構造から診断した、腫瘍が盲腸や遺残虫垂の近傍に存在した、腫瘍と大腸粘膜に連続性がない、CK7 や CK20 などの免疫染色検査などが考慮されている。11 例のうち自験例を含めて 4 例で免疫染色検査が施行されていたが、3 例で CK7 および CK20 が陽性であった¹⁾¹⁸⁾。南ら¹⁹⁾は粘液嚢胞腺癌において CK, MUC などの免疫染色によりその原発巣の推定が可能であると報告しており、CK7 は卵巣・乳腺などで陽性となるが腸管上皮では陰性となり、CK20 は卵巣では陽性もしくは陰性に、腸管上皮では陽性となる。また、CDX-2 に関しては十二指腸から大腸までの腸管上皮に発現し、大腸癌のほとんどにも発現して、卵巣癌でも陽性になることがある²⁰⁾。しかし、虫垂癌では約半数で CK7 が陽性であったとの報告もある²¹⁾。自験例では、CK7, CK20, CDX-2 はいずれも陽性を示した免疫染色所見からも

虫垂からの発生を否定するものではなく、腫瘍が盲腸底部に存在したことが、卵巣や乳腺など他部位に画像所見や術中所見で腫瘍性病変を認めなかったこと、盲腸粘膜に病変を認めなかった点から、遺残虫垂から発生したと考えた。また、残存虫垂断端から発生した成因として土屋ら²²⁾は、残存虫垂断端の挫滅が不十分であったことや、巾着縫合にて残存虫垂断端を埋没した際に死腔が生じていたことを挙げている。遺残虫垂由来の腫瘍発生を引きおこさないためにも、虫垂根部で処理する正確な手術操作を行うことが重要であると考える。

粘液嚢胞腺癌は、リンパ節転移や血行性転移をおこしにくく一般的に結腸型の虫垂癌より予後がよいとされているが¹⁵⁾¹⁸⁾、虫垂粘液嚢胞腫瘍は、術前の良悪性の鑑別が困難であることや破裂により腹膜偽粘液腫に進展する可能性があるために、早期の外科治療が必要と考えられている²³⁾。腹膜偽粘液腫は癌性腹膜炎の一亜型とされ、その予後は不良で 5 年生存率は 53~75%、10 年生存率は 10~32% と報告されている²⁴⁾。悪性と早期に判断できればもう少し早い段階で手術にふみかれたかもしれないが、自験例では経過中に 2 回、大腸

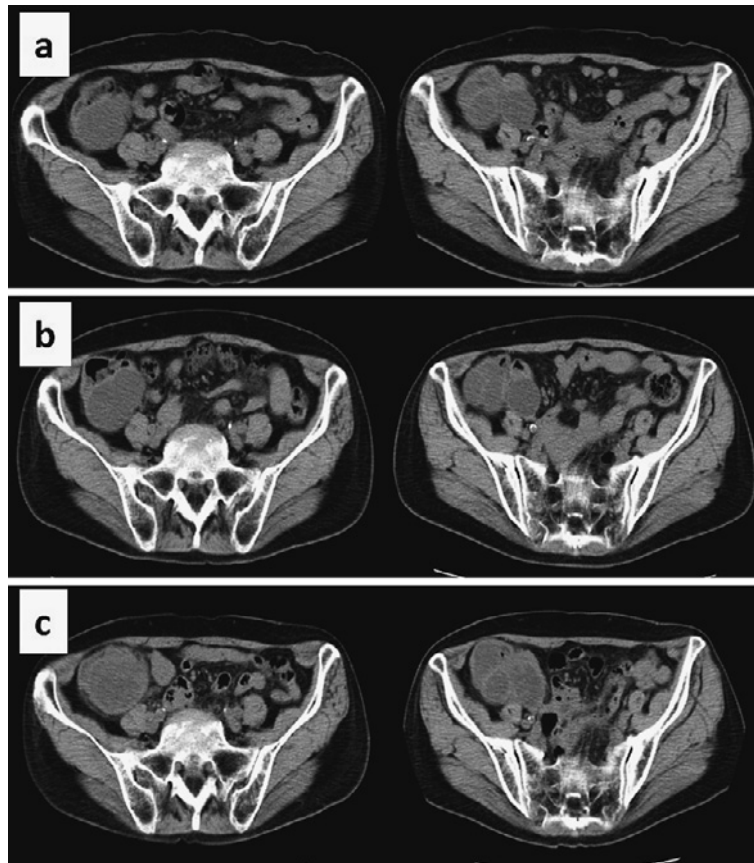


Fig. 5 腹部単純 CT の時系列経過

a: 2015年3月(発見時), b: 2016年7月(経過観察時), c: 2018年5月(術前).



Fig. 6 切除標本肉眼所見

盲腸に壁外性の圧排を認めたが、肉眼的には大腸粘膜には腫瘍性病変を認めなかった。また、虫垂開口部は確認できなかった。



Fig. 7 病理組織学的検査所見 (H.E. 染色, 40倍)

腫瘍には粘液産生をともなう腺癌の浸潤増殖を認めたが、大腸粘膜には病変を認めなかった。

内視鏡下に生検を行ったが、悪性所見を認めず、本人も手術を希望されなかったため38カ月と比較的長期間経過観察されていた。腹部CTでは腫瘍の増大を認め、右下腹部痛を繰り返すようになり手術に至ったが、

他臓器浸潤や腹膜粘液所見は認めなかった。長期経過の中で腹膜偽粘液腫を併発しなかったことが、根治手術可能であった要因の1つと考えられるが、今後も慎重な経過観察が必要と思われる。

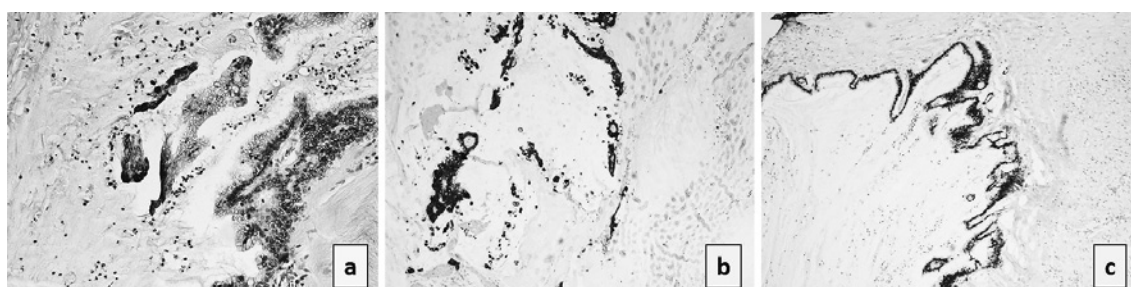


Fig. 8 免疫染色検査 (40 倍)
CK7 (a), CK20 (b), CDX-2 (c) はいずれも陽性を示した。

Table 1 本邦における虫垂切除後の遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌の報告例

報告者	報告年	年齢/性	虫垂切除から発症まで (年)	症状	CEA/CA19-9 値 (ng/mL, U/mL)	術前診断	術式	免疫染色	転帰
石川 ¹⁰⁾	1986	68/男性	10	腫瘤触知	4.5/-	回盲部腫瘍	回盲部切除	-	4 カ月 無再発生存
佐々木 ¹¹⁾	1989	53/女性	20	右下腹部痛	1.0/24.0	腸管外炎症性疾患	回盲部切除	-	-
十倉 ¹²⁾	1994	73/男性	15	右下腹部痛/ 発熱/皮膚瘻	3.4/10	mucocele	結腸右半切除	-	2 年 無再発生存
渡辺 ¹³⁾	1999	43/男性	38	右下腹部痛/ 発熱	1.0/-	結腸憩室穿孔 腹腔内膿瘍	結腸右半切除	-	3 年 無再発生存
児玉 ¹⁴⁾	2000	61/男性	33	右下腹部痛	-	腹腔内膿瘍	回盲部切除	-	1 年 無再発生存
張 ¹⁵⁾	2008	76/男性	30	右下腹部痛/ 皮膚瘻	4.0/-	腸管皮膚瘻 腹腔内膿瘍	回盲部切除	-	3 年 無再発生存
鈴木 ¹⁶⁾	2013	80/女性	50	右下腹部痛/ 発熱/腫瘤触知	14.2/66.6	結腸憩室穿孔 腹腔内膿瘍	回盲部切除	-	1 年 8 カ月 原病死
會田 ¹⁷⁾	2013	69/女性	46	腫瘤触知	73.9/301.1	腹壁腫瘍	腹壁腫瘍摘出 遺残虫垂切除	CK7-, CK20+	6 カ月 無再発生存
岡田 ¹⁸⁾	2014	85/女性	20	右下腹部痛	正常	腹腔内膿瘍	回盲部切除	CK7+, CK20+	3 カ月 無再発生存
佐藤 ¹⁾	2017	85/女性	30	腫瘤触知/ 皮膚瘻	22.5/-	回盲部粘液癌	腹壁合併 回盲部切除	CK7+, CK20+, CDX-2+	1 年 6 カ月 無再発生存
自験例	2018	87/女性	不明	無症状	11.4/59.3	回盲部粘液嚢腫	回盲部切除	CK7+, CK20+, CDX-2+	3 カ月 無再発生存

結語

発見されてから 38 カ月後に根治手術が可能であった、遺残虫垂から発生した虫垂粘液嚢胞腺癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) 佐藤梨枝, 松田信介, 小林基之, 他: 虫垂炎術後 30 年目に手術した遺残虫垂粘液癌の 1 例. 日本消化器

外科学会雑誌 50: 476-485, 2017

- 2) Rokitansky KF: Beitrage zur Frkrankungen der Wurmfortsatzentzündung. Wien Med Presse 26: 428-435, 1866
- 3) Kalmon EH, Winningham EV: Mucocele of the appendix. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 72: 432-435, 1954
- 4) Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, et al: Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of appendiceal "mucocele". Cancer 32: 1525-1541, 1973
- 5) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第 8 版. 金

- 原出版, 東京, 2013
- 6) 東原宣之, 味村俊樹, 安達実樹, 他: 腹腔鏡補助下結腸右半切除術を施行した虫垂粘液嚢胞腺癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 66: 1099-1104, 2005
 - 7) 中村 透, 中村文隆, 道家 充, 他: 術前に質的診断し得た虫垂原発粘液癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 60: 1042-1045, 1999
 - 8) 金原圭吾, 大沼 忍, 唐澤秀明, 他: 腸腰筋浸潤を伴う進行虫垂粘液嚢胞腺癌に対し根治切除を施行した1例. 日本消化器外科学会雑誌 50: 754-761, 2017
 - 9) 森田章夫, 望月 衛, 成田晃一, 他: 虫垂粘液嚢胞の2例. 日本臨床外科学会雑誌 55: 1503-1507, 1994
 - 10) 石川英明, 高村寿雄, 桑田博文: 虫垂切除断端から発生した虫垂粘液嚢胞腺癌の1症例. 日本消化器外科学会雑誌 19: 67-70, 1986
 - 11) 佐々木英, 豊永 純, 中島 裕, 他: 回腸及び上行結腸にFistulaを形成した粘液産生性遺残虫垂癌の1例. Gastroenterological Endoscopy 31: 3316-3323, 1989
 - 12) 十倉正朗, 川崎 繁, 黒谷栄昭, 他: 虫垂切除断端より発生したと考えられる粘液性嚢胞腺癌の1例. 臨床外科 49: 655-658, 1994
 - 13) 渡辺 学, 石井邦彦, 菅野茂男, 他: 遺残虫垂より発生したと考えられる粘液嚢胞腺癌の1例. 日本消化器病学会雑誌 96: 408-412, 1999
 - 14) 児玉久光, 野宗義博, 高島郁博, 他: 虫垂切除断端より発生した虫垂粘液嚢胞腺癌の1例. 消化器外科 23: 388-392, 2000
 - 15) 張 文誠, 飯野 弥, 宮坂芳明, 他: 腸管皮膚瘻を契機に発見された遺残虫垂から発生した粘液嚢胞腺癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 69: 3204-3208, 2008
 - 16) 鈴木崇之, 柳澤真司, 新村兼康, 他: 遺残虫垂より発生し腹腔内膿瘍の様相を呈した粘液嚢胞腺癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 74: 436-441, 2013
 - 17) 會田直弘, 神宮和彦, 植松武史, 他: 虫垂切除術46年後に手術創に生じた粘液嚢胞腺癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 74: 3077-3081, 2013
 - 18) 岡田 学, 小林裕幸, 梅田晋一, 他: 虫垂切除20年後に虫垂根部から発生した粘液嚢胞腺癌の1例. 臨床外科 69: 1148-1152, 2014
 - 19) 南 恩姫, 信川文誠, 福村由紀, 他: 腹膜偽粘液腫の原発部位同定に関する免疫組織化学的検討. 診断病理 24: 184-190, 2007
 - 20) Kende AI, Carr NJ, Sobin LH: Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. Histopathology 42: 137-140, 2003
 - 21) Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, et al: The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. Am J Surg Pathol 21: 1144-1155, 1997
 - 22) 土屋康紀, 坂本 隆, 遠藤暢人, 他: 虫垂切除術後20年目に切除断端に発見された虫垂嚢腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌 62: 1946-1950, 2001
 - 23) 栗山直久, 世古口務, 山本敏雄, 他: 虫垂粘液嚢腫11例の検討. 日本臨床外科学会雑誌 64: 673-677, 2003
 - 24) 若田幸樹, 黨 和夫, 古川克郎, 他: 虫垂切除断端に発生した虫垂粘液嚢胞腺腫に対する腹腔鏡補助下回盲部切除術の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 19: 41-47, 2014

ABSTRACT

A Case with Mucinous Cystadenocarcinoma of the Remnant Appendix Curatively Resected Following 38 Months after Being Discovered

Tsutomu Iwata¹⁾

1) Department of Surgery, Tokai Memorial Hospital

An 87-year-old-woman with a history of appendectomy visited our hospital due to scrutiny of anemia. We suspected the mucin-producing tumor, but she refused surgery. After, she was admitted to our hospital because of frequent abdominal pain at right lower. Because she wished for surgery, we performed ileocecal resection following 38 months after being discovered. Histopathologically, the tumor was diagnosed as mucinous cystadenocarcinoma, the colonic mucosa had no tumor. Immunohistological examination were also positive for all of CK7, CK20, CDX-2. Finally, we diagnosed the tumor as mucinous cystadenocarcinoma of the remnant appendix after appendectomy.

症例報告

穿孔をきたした成人重複腸管の1例

石原 敦¹⁾・安田 武生¹⁾・栄 由香里¹⁾・栄 政之¹⁾・
濱田 徹¹⁾・古本 勝²⁾

1) ツカザキ病院外科
2) ツカザキ病院病理部

著者連絡先：安田武生
〒671-1227 兵庫県姫路市網干区和久 68-1
E-mail: yasudatk@tsukazaki-hp.jp

受付：2018年11月28日
採択：2019年3月20日

要旨 症例は70歳、男性。下部消化管穿孔疑いで緊急試験開腹術となったが、術中所見、病理所見で回腸重複腸管穿孔と診断された。重複腸管は、全消化管に発症しうる先天性消化管奇形であり、主に小児期に腹痛、嘔吐などを契機に発見されることが多く、成人発症はまれである。また、回腸重複腸管は Meckel 憩室と並ぶ小腸真性憩室症の1つであり鑑別が必要となる。今回われわれは、成人回腸重複腸管穿孔の1例を経験したので報告する。

Key Words 回腸重複腸管, 穿孔, 成人

はじめに

重複腸管は全消化管に発症しうる先天性消化管奇形であり、主に小児期に腹痛、嘔吐などを契機に発見されることが多く、成人発症はまれである。今回われわれは、成人回腸重複腸管穿孔の1切除例を経験したので報告する。

症例

患者：70歳、男性。

主訴：下腹部痛。

家族歴：特になし。

既往歴：小児期に急性虫垂炎で手術歴あり。

現病歴：2016年12月に、当院整形外科にて左変形性股関節症に対し人工股関節置換術施行。入院中に下腹部痛が出現し、増悪傾向があったため発症2日目に精査加療目的で外科へ紹介された。

初診時現症：腹部は膨満・軟で、左下腹部を中心に圧痛を認めたが、筋性防御は認めなかった。

初診時検査所見：白血球数12900/μL, CRP 9.218 mg/dLと炎症反応が上昇していた。その他の血液検査には大きな異常を認めず、正常範囲内であった。

腹部単純CT検査：左下腹部中心に脂肪織濃度の上昇と腹水貯留が認められ、下腹部中心に free air が存在していた。術前は左側結腸とその近傍の小腸周囲の変化が強かったため同部位、特に結腸の穿孔を疑ったが、術後詳細に検討すると air の一部は管腔構造で覆われ、片端は消化管に連続しており、対側は盲端で終わっていることが確認できた (Fig. 1a, b, c)。

臨床症状、画像所見より下部消化管穿孔を疑い、緊急試験開腹術を行った。

手術所見：腹部正中切開で開腹したところ腹腔内には下腹部中心に膿苔が付着しており、混濁腹水が多量に貯留していた。全消化管を検索したところ回腸末端から口側約40 cmの位置に憩室様の構造物が認められ、その先端は穿孔していた (Fig. 2a, b)。憩室は間膜様構造をもち、腸間膜側に存在したことから回腸重複腸管穿孔と診断した。同部位の切除を行い、回腸の開口部を長軸方向に縫合閉鎖した。腹腔内を洗浄後、ドレナージチューブを留置し、手術を終了した。

標本所見：標本は約2 cmの管腔構造であり、回腸の腸間膜側に開口部を有していた。間膜は回腸間膜と血流を共有していたと考えられた。管腔先端は炎症性に肥厚し、穿孔を認めた。内腔は粘膜により覆われていた (Fig. 3a)。肉眼的に回腸重複腸管の炎症性穿孔

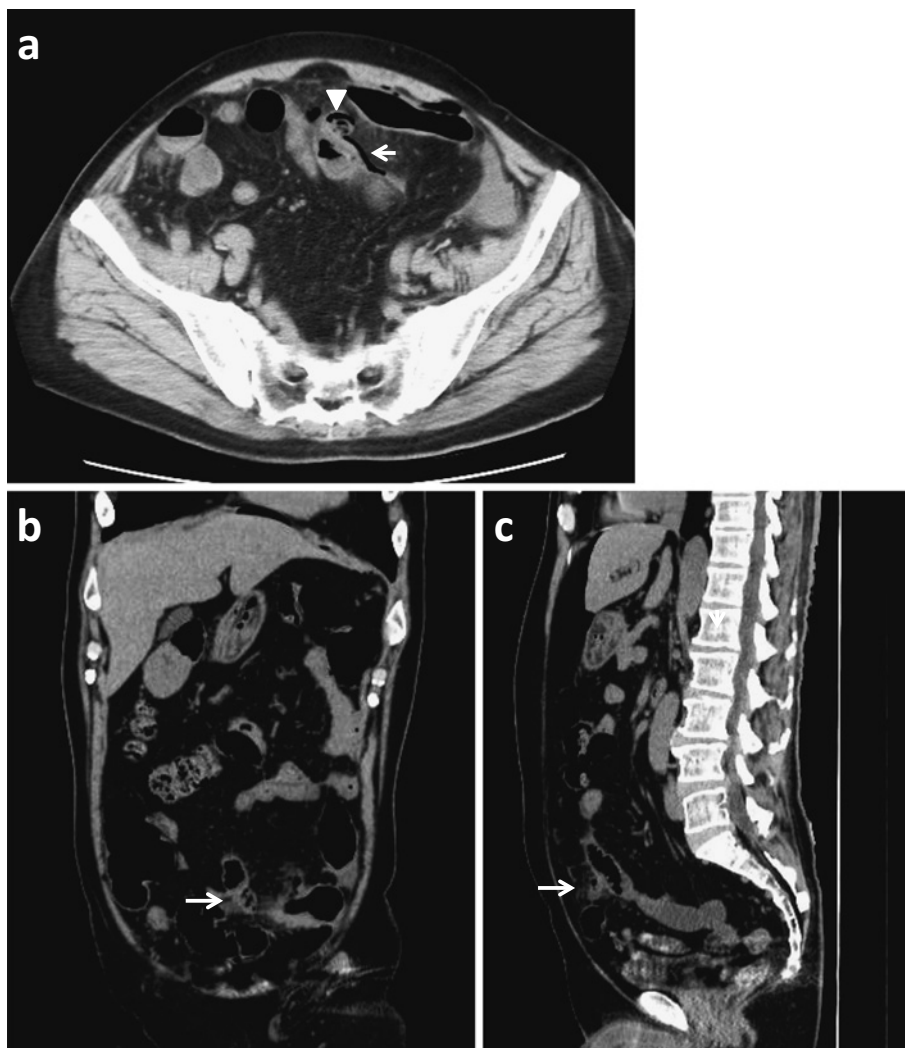


Fig. 1 腹部 CT 検査

a: 腹部単純 CT 検査 (体軸断). 下腹部中心に free air を認めた (矢印). 再検討すると, free air の中心には盲端となっている管状構造を確認できた (矢頭). **b:** 腹部単純 CT 検査 (冠状断). 左下腹部を中心に炎症像を認めた (矢印). **c:** 腹部単純 CT 検査 (矢状断). 盲端となっている管状構造を確認できた (矢印).

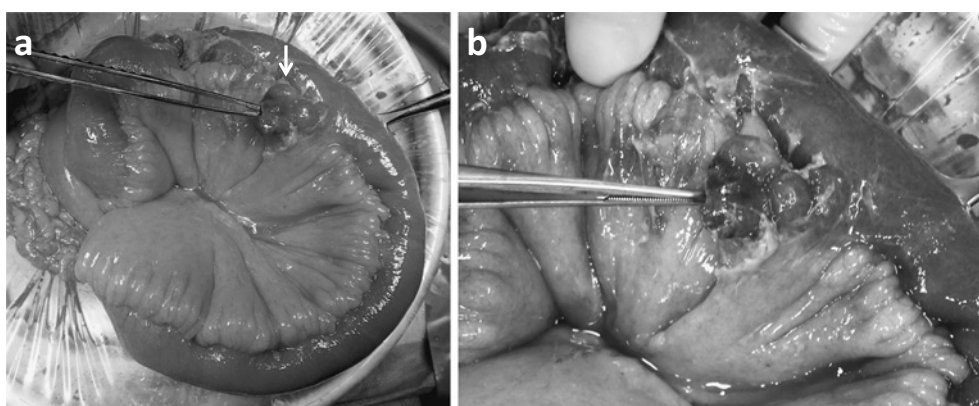


Fig. 2 術中所見

a: 術中写真. 回腸末端より 40 cm の部位に憩室様構造を認めた (矢印). **b:** 術中写真. 同部拡大. 憩室様構造は腸間膜側に存在していた.

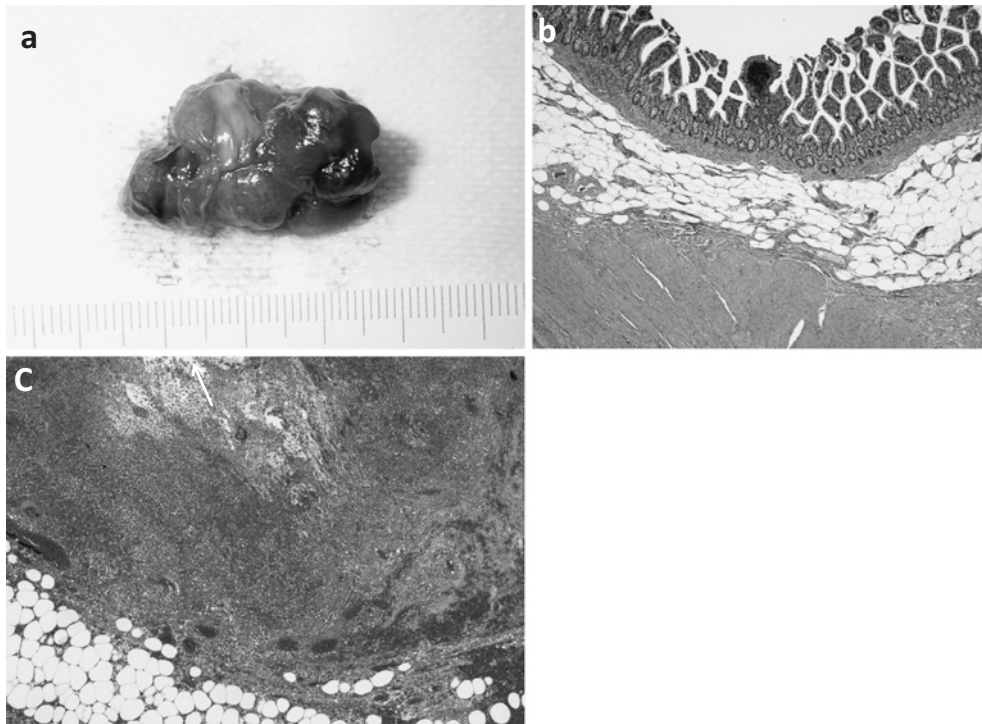


Fig. 3 標本所見

a: 標本写真. 構造物には, 腸間膜様の脂肪組織も存在した. b: 病理組織検査. 平滑筋層を有する真性憩室の所見であり, 全層に及ぶ化膿性炎症を認めた (HE 染色, $\times 40$). c: 病理組織検査 (穿孔部). 全層に及ぶ化膿性炎症による粘膜の脱落を認めた (HE 染色, $\times 40$). 矢印方向に穿孔を認めた.

と診断した.

病理組織学的検査所見: 切除標本は小腸粘膜, 平滑筋層を有する真性憩室の所見であった (Fig. 3b). 全層に及ぶ化膿性炎症を認め, 特に先端 (盲端側) は高度の好中球浸潤と急性炎症による粘膜組織脱落を認めた (Fig. 3c). 異所性組織や悪性所見は認めなかった. 以上の所見より, 病理学的にも回腸重複腸管の炎症性穿孔と診断された.

術後経過: 術後経過は良好であり, 術 11 日目に退院した. 術後 2 年経過した現在, 腹痛の再発などは認めていない.

考察

重複腸管は全消化管に発症しうる先天性消化管奇形である. 1940 年に Ladd らにより「発達した平滑筋を含む壁によって消化管粘膜が覆われている腸管様構造のもので, 隣接した正常腸管と血流を共有するものを消化管重複症 (duplication of the alimentary tract) と呼ぶ」と定義された¹⁾. 隣接した正常腸管と血流を共有するため一般的に腸間膜付着側に位置しており,

この点で卵黄動脈により栄養され腸間膜の対側に発生する Meckel 憩室などの疾患と鑑別される²⁾. ただ, 最近正常腸管に隣接していなくても本症に含めるようになってきている. 発生頻度は胎児・新生児の剖検症例の 0.02% と報告されており³⁾, 性別は男性に多く, 65% が 15 歳未満で診断される⁴⁾. 発生部位は全消化管に及ぶが, 回盲部発生が 35% と最も多く, 次いで結腸 22.8%, 小腸 18.3% とされる⁵⁾. 合併奇形を認める症例^{6)~12)}や, 重複腸管に悪性腫瘍を認める症例も存在する^{13)~16)}.

重複腸管の形態は球状と管状があり, 小腸発症例では球状が多く, 結腸・直腸では管状が多いとされる⁵⁾. 隣接腸管との交通は球状型に比較して管状型で多いとされる¹⁷⁾. 異所性胃粘膜を有する場合もあり, その割合は 19~29% で, なかでも小腸重複症では 39% に認められたとしている⁵⁾. 自験例は小腸発症の管状型と考えられ, 正常腸管との交通を認めたが異所性胃粘膜は認めなかった.

本症は無症状に経過することもあるが, 合併症にともなう症状で発見されることが多い. 消化管出血, 腸重積, 狭窄, 閉塞, 腹膜炎などがその症状として報告

Table 1 穿孔をきたした回腸重複腸管報告例

著者	報告年	年齢	性別	回腸末端からの距離	腸管との交通	異所性粘膜	形状	術前診断	治療
清水ら ²²⁾	2001	61	男性	60 cm	あり	なし	管状型	穿孔性虫垂炎	小腸部分切除
吉光ら ²³⁾	2001	42	男性	40 cm	なし	なし	球状型	重複腸管	小腸部分切除
竹中ら ²⁴⁾	2004	75	女性	50 cm	あり	なし	球状型	腹膜炎	小腸部分切除
安村ら ²⁵⁾	2008	58	女性	記載なし	なし	なし	管状型	穿孔性虫垂炎	腹腔鏡下 小腸部分切除
兼田ら ²⁶⁾	2009	62	男性	5 cm	あり	なし	球状型	腹腔内膿瘍 or 腫瘍	回盲部切除
宮井ら ²⁷⁾	2010	38	男性	80 cm	あり	あり	球状型	Meckel 憩室穿孔	腹腔鏡下 小腸部分切除
池田ら ¹⁹⁾	2011	44	女性	50 cm	あり	なし	管状型	小腸憩室炎	小腸楔状切除
Furuya ら ²⁰⁾	2012	70	女性	90 cm	あり	なし	管状型	消化管穿孔	小腸部分切除
青山ら ²⁸⁾	2013	46	女性	30 cm	あり	なし	管状型	Meckel 憩室穿孔	重複腸管切除
松本ら ²¹⁾	2015	74	男性	120 cm	あり	なし	管状型	骨盤内膿瘍	小腸部分切除
野村ら ²⁹⁾	2015	62	男性	50 cm	なし	なし	管状型	虫垂あるいは Meckel 憩室穿孔	腹腔鏡下 小腸部分切除
西脇ら ³⁰⁾	2016	39	男性	90 cm	記載なし	あり	記載なし	穿孔性虫垂炎	腹腔鏡下 小腸部分切除
神野ら ³¹⁾	2018	74	男性	30 cm	あり	なし	管状型	小腸憩室穿孔	腹腔鏡下 小腸部分切除
自験例	2019	70	男性	40 cm	あり	なし	管状型	下部消化管穿孔	重複腸管切除

されている。Meckel 憩室同様、異所性粘膜を有する場合は消化管出血をおこし、隣接腸管と交通のない消化管重複症の場合は貯留液により腫大した嚢胞状の腫瘤が近接する正常腸管を圧迫し、狭窄や閉塞をきたすことがある。また、内腔への突出腫瘤が先進部となり重積をおこしたり、腫瘤を中心に捻転をおこし消化管閉塞の原因となることがある。須磨崎らがまとめた成人の本邦報告例 50 例では、症状発症時期は 70 歳以上での発症が最多となっており¹⁸⁾、罹患期間が症状発症の一因となる可能性が示唆される。自験例のように交通型の消化管重複症で炎症をおこし腹痛や穿孔をおこす症例もあり、これらの頻度は約 20% と報告されている¹⁸⁾。ただ特異的な症状がないために術前診断は困難で、術前診断の正診率は 11.2% との報告もある⁴⁾。「回腸重複腸管」「穿孔」「成人」を key word に 1983 年から 2018 年まで医学中央雑誌で会議録を除いて検索した結果、およびそれら論文から検索した結果を、Table 1 にまとめる^{19)~31)}。既報例および自験例を検討すると、穿孔例の平均年齢は 58 歳、男性が 64% と多く、管状型が 69%、腸管との交通を認めるものが 77%、異所性胃粘膜が存在しないものが 86% であった。小腸憩室炎や Meckel 憩室炎などのある程度まで術前診断がなされていたものは 43% であったが、正診に至った症例は認めなかった。自験例は上記の特徴をすべて備えており、典型例と考えられた。

重複腸管が穿孔をきたす原因として、池田らは重複腸管の盲端部の腸内容が蠕動運動ないし器質的原因などで滞り、感染をきたし化膿性炎症に至り穿孔する、糞石が嵌頓して急性化膿性炎症をきたし穿孔する、重複腸管に存在する異所性胃粘膜により潰瘍が形成されその部分が穿孔する、原因を特定できない特発性、を挙げている¹⁹⁾。加藤らは他の機序として、腸閉塞や軸捻転によって、閉塞部より口側の腸管内圧が上昇することにより口側の腸管が穿孔をおこすことがあると報告している³²⁾。また、まれな原因として腫瘍による穿孔も存在する²⁰⁾²¹⁾³³⁾。自験例は高度の炎症性細胞の浸潤を認め、糞石や開口部の器質的狭窄、異所性胃粘膜を認めなかったため、何らかの原因からの化膿性炎症による穿孔が考えられた。

腸管重複症の検査としては単純 X 線撮影、超音波検査、CT、MRI、交通型の消化管重複症の場合は消化管造影、内視鏡が挙げられる。また、異所性胃粘膜を有する場合は^{99m}TcO₄⁻シンチグラフィーが有用である。自験例では術前 CT 検査を詳細に再検討すると、盲端となる管状構造を同定することが可能であり、本疾患を念頭に置けば術前診断が可能であった可能性は残る。

前述の通り発症前に正診することは難しいが、発症した場合の治療は外科的切除となる。正常腸管と共通の血管支配を受けているため消化管重複症のみの摘出

は困難で正常腸管を含めて切除し端々吻合を要する場合が多いとされる。須磨崎らがまとめた成人の本邦報告例 50 例では、開腹手術が 76%、腹腔鏡手術が 24% であり、術式は小腸部分切除が 72% の症例で行われており、回盲部切除と重複腸管切除が残りの症例での術式となっていて²¹⁾、やはり小腸部分切除が選択される場合が多い。この結果は Table 1 に示す通り穿孔例に限った場合でも同様であり、近年は腹腔鏡下手術の報告が増加している。成人発症であっても、いったん加療されれば悪性腫瘍、合併奇形をとまなわない消化管重複症の予後は良好である。自験例では術前診断ができておらず、下部消化管穿孔による汎発性腹膜炎を考えたため開腹術を選択したが、術式としては正常腸管の切除を追加せず重複部分のみ切除が可能であり、術後 2 年経過した現在、症状の再燃、癒着による合併症などは認めていない。

結語

成人発症の消化管重複症はまれな疾患であるが、合併症により急性腹痛を呈することがある。臨床像から急性虫垂炎や大腸憩室炎など他の疾患が除外された症例では本症を念頭に置き、診察、検査、術中検索を行う必要があると考えられる。今回われわれは、成人回腸重複腸管穿孔の 1 切除例を経験したので報告した。

なお、本論文の要旨は第 14 回日本消化管学会総会学術集会（2018 年 2 月、東京）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

- Ladd WE, Gross RE: Surgical Treatment of Duplication of the Alimentary Tract. *Surg Gynecol Obstet* 70: 295-307, 1940
- 白井 修, 大宮直木, 中村正直, 他: Meckel 憩室と消化管重複症. *日本臨床* 66: 1343-1349, 2008
- Potter EL: Pathology of the fetus and the newborn. *Radiology* 70: 743-744, 1952
- 星加奈子, 大田貢由, 金村栄秀, 他: 下血を契機に発見された回腸重複腸管の 1 例—本邦報告例の検討を含めて—. *日本大腸肛門病学会雑誌* 55: 43-46, 2002
- 長嶺信夫, 宮城 靖, 遠藤 巖, 他: 消化管重複症—症例報告ならびに本邦文献報告 180 症例の統計的観察. *外科診療* 19: 466-471, 1977
- 松下啓二, 島田 良, 荻原迪彦, 他: S 状結腸重複症に発生した結腸癌の 1 例. *信州医学雑誌* 50: 77-81, 2002
- 木住野耕一, 高橋道長, 齊藤伸一, 他: 腹痛発作を繰り返し嚢腫の変化を CT で経過観察できた成人大腸重複症の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* 96: 664-669, 1999
- Shimada H, Ozaki M, Ariga T, et al: Anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system without biliary tract dilatation coexistent with duplication of the colon. *千葉医学雑誌* 73: 357-361, 1997
- 黒木敦郎, 黒木克郎, 上原尚人: 直腸癌を合併した成人の回腸, 全大腸の完全型重複症の 1 例. *日本臨床外科医学会雑誌* 57: 2833-2837, 1996
- 亀山哲章, 吉田博之, 松本秀年, 他: 直腸における消化管重複症の 1 例. *手術* 50: 1353-1356, 1996
- 下山孝俊, 西川清臣, 吾妻康次, 他: 成人にみられた S 状結腸重複症の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 28: 1953-1956, 1995
- 石川博文, 金泉年郁, 松為泰介, 他: 成人にみられた上行結腸重複腸管の 1 例. *胃と腸* 26: 1181-1185, 1991
- Kusunoki N, Shimada Y, Fukumoto S, et al: Adenocarcinoma arising in a tubular duplication of the jejunum. *J Gastroenterol* 38: 781-785, 2003
- 関 克典, 長谷川修三, 永川祐二, 他: 回腸重複腸管から発生した腹膜偽粘液腫の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 64: 1756-1761, 2003
- 島田 守, 辻 慶久, 山本紀彦, 他: 空腸重複腸管内に腺癌の発生した 1 例. *手術* 57: 651-653, 2003
- 大城幸雄, 大河内信弘, 永田千草, 他: 終末回腸重複腸管に発生した腺癌の 1 切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 42: 215-220, 2009
- 秋田 聡, 谷川和史, 末廣和長, 他: 成人大腸重複腸管の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 75: 3300-3304, 2014
- 須磨崎真, 磯谷正敏, 原田 徹, 他: 成人重複腸管の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 76: 58-62, 2015
- 池田義之, 松木 淳, 石川 卓, 他: 穿孔を来した成人回腸重複腸管症の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 44: 1434-1440, 2011
- Furuya K, Hada M, Sugai H, et al: Gastrointestinal stromal tumor arising in an ileal duplication: report of a case. *Surg Today* 42: 1234-1239, 2012
- 松本 哲, 高橋周作, 高橋昌宏, 他: 腺癌を発症した回腸重複腸管の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 76: 1938-1941, 2015
- 清水康仁, 高西喜重郎, 大谷泰一, 他: 回腸真性憩室症の 3 例. *日本臨床外科学会雑誌* 62: 1920-1925, 2001
- 吉光 裕, 安田雅美, 石井 要, 他: 穿孔をきたした成人回腸重複症の 1 例. *外科* 63: 1385-1388, 2001
- 竹中博昭, 北田浩二, 小野田雅彦, 他: 穿孔性腹膜

- 炎を生じた小腸真性憩室症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 65: 2134-2137, 2004
- 25) 安村友敬, 齊田 真: 腹腔鏡補助下に切除した成人回腸重複症の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 13: 631-635, 2008
- 26) 兼田 博, 滝野史朗: 回腸重複症の穿通による腸間膜膿瘍の1例. 日本臨床外科学会雑誌 70: 574-577, 2009
- 27) 宮井博隆, 早川哲史, 清水保延, 他: 腹腔鏡下に診断, 治療が行えた穿孔性回腸重複腸管の1例. 日本消化器外科学会雑誌 43: 264-269, 2010
- 28) 青山佳正, 三浦弘子, 山本壯一郎, 他: 腹膜炎を契機に診断された回腸重複腸管穿孔の1例. アルメイダ医報 39: 6-9, 2013
- 29) 野村明芳, 芦沢直樹, 磯野忠大, 他: 腹腔鏡下に切除した膿瘍形成を伴う成人回腸腸管重複症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 76: 2999-3003, 2015
- 30) 西脇紀之, 吉田有佑, 梶原義典, 他: 単孔式腹腔鏡下手術が診断・治療に有効であった成人重複腸管穿孔の1例. 日本臨床外科学会雑誌 77: 358-362, 2016
- 31) 神野孝徳, 久留宮康浩, 世古口英, 他: 腹腔鏡下に治療しえた回腸重複腸管穿孔の1例. 日本消化器外科学会雑誌 51: 294-300, 2018
- 32) 加藤祐一郎, 山口竜三, 神谷順一: 穿孔性腹膜炎をきたした回腸重複腸管症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 71: 718-721, 2010
- 33) 竹内謙二, 浦田久志, 坪内優宣, 他: 胸腔内穿孔にて発症した十二指腸重複腸管癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 67: 2079-2082, 2006

ABSTRACT

A Case of Ileal Duplication with Perforation in an Adult

Atsushi Ishihara¹⁾, Takeo Yasuda¹⁾, Yukari Sakae¹⁾,
Masayuki Sakae¹⁾, Tohru Hamada¹⁾ and Masaru Furumoto²⁾

1) *Department of Surgery, Tsukazaki Hospital*

2) *Department of Pathology, Tsukazaki Hospital*

A 70-year-old man, who was underwent the hip joint operation, had left lower abdominal pain for 2 days. Blood test showed the elevation of C-reactive protein/white blood cell count suggesting the presence of the inflammation. Abdominal CT showed the inflammation of fat tissue, free air and ascites in the left lower abdomen. Based on these findings, the perforation of the lower gastrointestinal tract was suspected and emergency laparotomy was carried out. Intraoperative findings revealed the perforated ileal duplication located on the same side of the mesentery approximately 40 cm from the ileal end. The resection of the duplication and abdominal drainage was performed. Microscopically, the cystic wall consisted of intestinal mucosa, submucosa, and smooth muscle. Final diagnosis of ileal duplication was made. His postoperative course was uneventful, and he is doing well after the surgery for 2 years.

Gastrointestinal duplications are rare but interesting clinical entities. They have a varied presentation, with most of them showing up in pediatric population. So, adult ileal duplication like our case is very rare, herein we present this rare case with a review of the literature.

JGGA

日本消化管学会雑誌

The Journal of Japanese Gastroenterological Association

Vol.3 No.1 2019

CONTENTS

●巻頭言		
理事長挨拶	樋口和秀	2
●画像クイズ		
画像クイズ 1	池田宜央・松浦文三	3
画像クイズ 2	奈良坂俊明・溝上裕士	5
●総説		
ボノプラザン登場により明らかとなってきた 新たな GERD の病態と治療戦略	岩切勝彦	7
●症例報告		
発見から 38 カ月後に根治手術が可能であった 遺残虫垂粘液嚢胞腺癌の 1 例	岩田 力	16
穿孔をきたした成人重複腸管の 1 例	石原 敦	22
●消化管学会レポート		
第 15 回日本消化管学会総会学術集会 参加レポート	石村典久	28
●学会賞選考		
2018 年度の選考結果と 2019 年度からの新選出方法	城 卓志	29
●会告		
事務局からのお知らせ		31
2018 年度事業報告		33
2018 年度理事会・委員会開催報告		34
2019 年度学術集会・教育集会開催報告		35
決算報告書 第 15 回		36
2019 年度役員編成		37
2019 年度組織図		38
2019 年度委員会編成一覧		39
名誉会員一覧, 功労会員一覧, 代議員一覧		41
『Digestion』誌査読者一覧		43
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		44
胃腸科指導医名簿		48
暫定処置による胃腸科指導医名簿		51
胃腸科指導施設名簿		55
暫定処置による胃腸科指導施設名簿		59
●『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		67
●編集後記	溝上裕士	