

# JGGA

## 日本消化管学会雑誌

Vol.4  
2020

No. 1



一般社団法人 日本消化管学会

The Journal of Japanese Gastroenterological Association



ヒト型抗ヒトIL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

**ステララ<sup>®</sup>**皮下注45mg シリンジ  
点滴静注130mg

Stelara<sup>®</sup> Subcutaneous Injection / Intravenous Infusion

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品\*

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・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。

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
**Johnson & Johnson**

製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

**ヤンセンファーマ株式会社**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

[www.janssen.com/japan](http://www.janssen.com/japan)

[www.janssenpro.jp](http://www.janssenpro.jp) (医薬品情報)



販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

**田辺三菱製薬株式会社**

大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ

TEL:0120-753-280(くすり相談センター)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL:0120-268-571

# CONTENTS

Vol.4 No.1 2020

■ <b>画像クイズ</b>	
画像クイズ 1 .....	二上 敏樹・小村 伸朗 1
画像クイズ 2 .....	江田 裕嗣・大島 忠之・三輪 洋人 3
■ <b>総説</b>	
消化管早期癌の内視鏡治療の進歩 上部～下部 .....	斎藤 豊 6
COVID-19 パンデミック状況下における炎症性腸疾患の管理に関する専門家の意見 JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策 研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 .....	仲瀬 裕志 15
■ <b>原著</b>	
高齢化の進む地域中核病院における 85 歳以上の 超高齢者の胃内視鏡的粘膜下層剥離術の現状と問題点 .....	前田 英仁 25
■ <b>症例報告</b>	
Invasive micropapillary carcinoma 併存粘膜内胃癌の 3 例 .....	荒川 典之 31
胃酸分泌抑制薬の服用中に発症した胃潰瘍の 3 例 .....	柴田理佳子 37
■ <b>トピックス</b>	
薬物性消化性潰瘍の現況—消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 から— .....	岩本 淳一 43
■ <b>消化管学会レポート</b>	
第 16 回日本消化管学会総会学術集会 参加レポート .....	太田 和寛 45
■ <b>学会賞選考</b>	
2019 年度の選考結果と 2020 年度の選出方法について .....	城 卓志 47
■ <b>会告</b>	
事務局からのお知らせ .....	51
2019 年度事業報告 .....	53
2019 年度理事会・委員会開催報告 .....	54
2020 年度学術集会・教育講演会開催報告 .....	55
決算報告書 第 16 回 .....	56
2020 年度役員編成 .....	57
2020 年度組織図 .....	58
2020 年度委員会編成一覧 .....	59
名誉会員一覧, 功労会員一覧, 代議員一覧 .....	61
『Digestion』誌査読者一覧 .....	63
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則 .....	64
胃腸科専門医名簿 .....	69
日本消化管学会胃腸科認定医制度規定 .....	79
胃腸科認定医名簿 .....	83
■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定 .....	89
■ <b>編集後記</b> .....	岩本 淳一

## 画像クイズ 1

## 【症例提示】

70歳代, 男性.

現病歴: 気管支喘息と心不全のため19日間入院. 退院の翌日, 腹部膨満感と下腹部痛を主訴に救急受診, 腹部単純CTにて直腸からS状結腸にかかる便秘貯留と口側腸管の拡張 (Fig. 1, Fig. 2) が認められ, 入院となった. 保存的加療で腹部症状は改善傾向にあったが, 第14病日, Japan Coma Scale 20の意識障害と発熱および高度肝障害が出現した. いずれも第16病日には改善していた. 第17病日, 肛門から, 長さ約60 cm弱で管状の形態を呈する索状物を排泄した. 第19病日に下部消化管内視鏡検査を施行した. S状結腸を中心として約30 cmにわたり連続性に全周性潰瘍が認められた (Fig. 3, Fig. 4).

既往歴: 慢性心不全, 高血圧症, 高脂血症, 気管支喘息, 慢性閉塞性肺疾患, 高尿酸血症, 早期大腸癌 (5年前に腹腔鏡下直腸低位前方切除術を施行).

排泄された管状の索状物 (Fig. 5, Fig. 6) を示す.

## 【問題】

この索状物の呼称, そして原因疾患は何か.

(正解は次ページ)

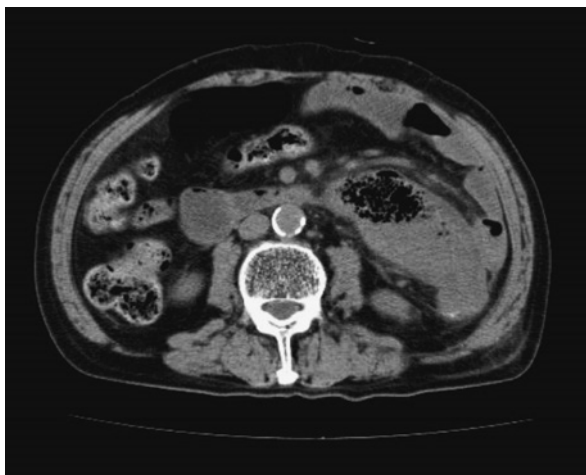


Fig. 1 腹部単純CT

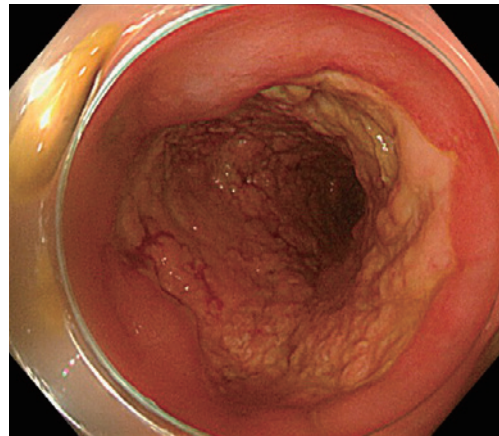


Fig. 3 下部消化管内視鏡検査



Fig. 2 腹部単純CT

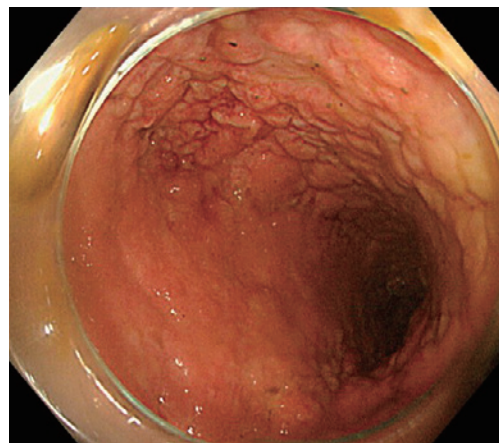


Fig. 4 下部消化管内視鏡検査



Fig. 5 排泄された索状物

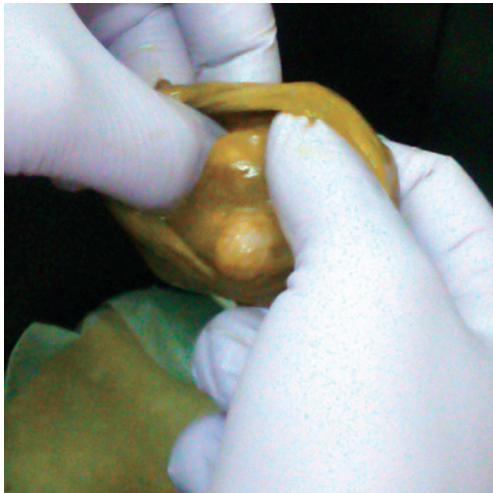


Fig. 6 排泄された索状物

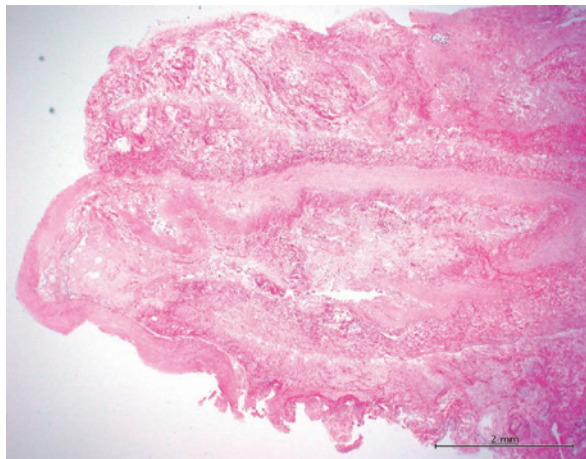


Fig. 7 病理組織所見 (HE 染色×2)

## 【正 解】

Colon cast, 虚血性大腸炎

## 【解 説】

管状の索状物は、壊死した腸管組織の脱落したものと考えられた。病理組織学的所見では、壊死により腸管構造が破綻していた (Fig. 7)。臨床経過と内視鏡所見より、colon castの排泄をともなった虚血性大腸炎と診断した。

虚血により壊死脱落して経肛門的に排泄された大腸壁は、colon castと呼称される。1984年 Speakmanらが初めて報告した<sup>1)</sup>。荒木ら<sup>2)</sup>によると、2003年まで本邦でのcolon cast排泄報告例は7例であった。以降現在まで、医学中央雑誌およびPubMedで「colon cast」をキーワードに検索したところ、本邦のcolon cast排泄例は、2例であった (医中誌は会議録除く)。本邦報告計9例はすべて虚血性大腸炎を生じていた。発症の起因と考えられる病態は、大血管血行再建術後4例、直腸癌術後 (J-pouch形成) 1例、重症骨盤骨折1例<sup>3)</sup>、糖尿病性ケトアシドーシス1例、動脈硬化症+慢性便秘症1例<sup>4)</sup>、高血圧症+狭心症既往1例<sup>5)</sup>であった。全例で、まず保存的加療が行われていた。最終的に外科手術を要したのは7例 (狭窄5例、膿瘍形成1例、穿孔1例)であった。保存的に加療できた2例<sup>4)5)</sup>は、大腸壁の脱落が固有筋層に達していなかった。

本症例は腸管狭窄による症状をきたすことなく、保存的加療で退院に至った。

## 【参考文献】

- 1) Speakman MJ, Turnbull AR: Passage of a colon 'cast' following resection of an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 71: 935, 1984
- 2) 荒木利卓, 上原正義, 多田修治, 他: 急性大動脈解離発症後に壊死型虚血性腸炎を合併した1例. *日本消化器病学会雑誌* 100: 691-696, 2003
- 3) 森脇義弘, 金谷剛志, 小菅宇之, 他: 下腹部外傷, 骨盤骨折による壊死型虚血性腸炎, colon cast排泄の1救命例. *日本消化器外科学会雑誌* 37: 1914-1919, 2004
- 4) Yoshiji H, Nakae D, Sugiyama R, et al: Spontaneous passage of a colon cast in the absence of abdominal aneurysm. *J Gastroenterol* 29: 80-83, 1994
- 5) Abe S, Yamaguchi H, Muroto K, et al: Passage of a sigmoid colon cast in a patient with ischemic colitis. *Int Surg* 99: 500-505, 2014

## 【出題】

二上敏樹 (にかみ としき), 小村伸朗 (おむら のぶお)  
独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院消化器内科, 同外科

〒359-1151 埼玉県所沢市若狭 2-1671

TEL: 04-2948-1111

メール: nikami.toshiki.am@mail.hosp.go.jp

## 画像クイズ 2

### 【症例提示】

10 歳代, 女性.

主訴: 心窩部痛, 嘔気.

現病歴: 20XX-2 年頃から心窩部痛, 嘔気・嘔吐を時々認めていた. その際に近医にて施行された上部消化管内視鏡検査では慢性胃炎と診断され, 経過観察となっていた. 20XX 年に経過観察目的で施行した上部消化管内視鏡検査にて胃粘膜の広範な萎縮性変化と顆粒状変化を認め, 精査加療目的に当院紹介受診となった.

既往歴: 特記事項なし.

内服歴: なし.

上部消化管内視鏡検査画像 (Fig. 1, 2) を示す.

### 【問 題】

最も考えられるのはどれか.

- A 4 型胃癌
- B 悪性リンパ腫
- C 好酸球性胃腸炎
- D collagenous gastritis
- E 消化管アミロイドーシス

(正解は次ページ)

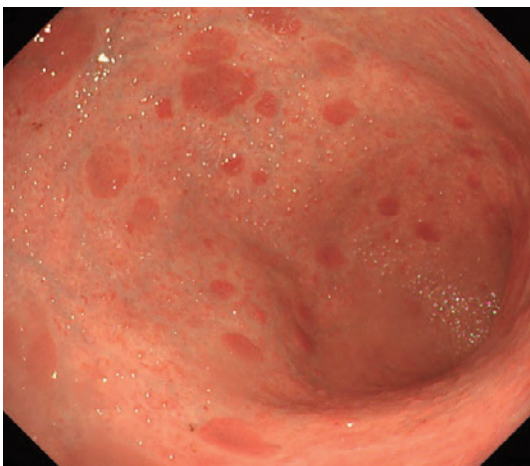


Fig. 1 上部消化管内視鏡検査

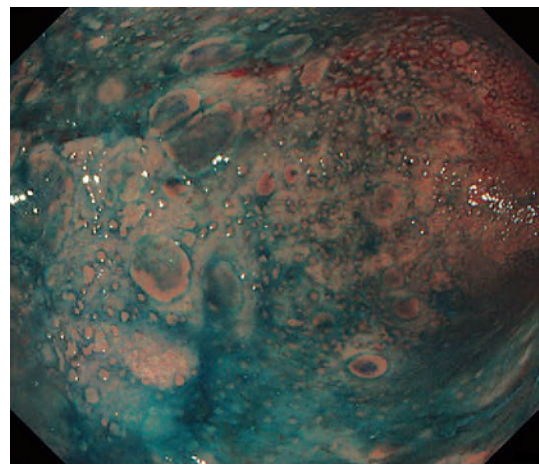


Fig. 2 上部消化管内視鏡検査 (インジゴ散布像)

## 【正 解】

D collagenous gastritis

## 【解 説】

上部消化管内視鏡検査では、胃体上部から体下部にびまん性に褪色调の浅い陥凹面が拡がっており、胃襞は消失していた。インジゴ散布にて、陥凹面内部に大小の円形から橢円形を呈する取り残し様の島状粘膜が多発していた。陥凹面にびらんや潰瘍は認めなかった。また、前庭部と穹窿部は正常粘膜であった (Fig. 3, 4)。陥凹面より採取した生

検組織では HE 染色にて上皮下に好酸性バンドの増生を認め、リンパ球や好酸球などの高度な炎症細胞浸潤と腺管萎縮を認めた (Fig. 5a)。好酸性バンド部分は Masson trichrome 染色陽性であり、50  $\mu\text{m}$  以上の肥厚した collagen band を認めた (Fig. 5b)。なお、Congo-red 染色は陰性であった。一方、陥凹内の取り残し様の島状粘膜から採取した生検組織では上皮下に collagen band の肥厚は認めなかった (Fig. 5c)。以上より、collagenous gastritis と診断した。

Collagenous gastritis は、1989 年に Colletti らにより最初に報告され、現在まで国内外において約 100 例の報告が

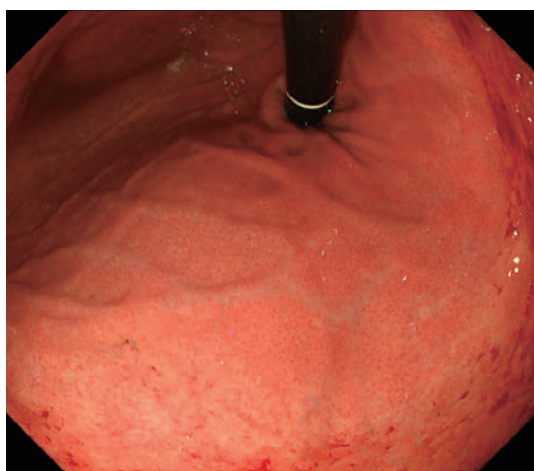


Fig. 3 上部消化管内視鏡検査 (穹窿部)

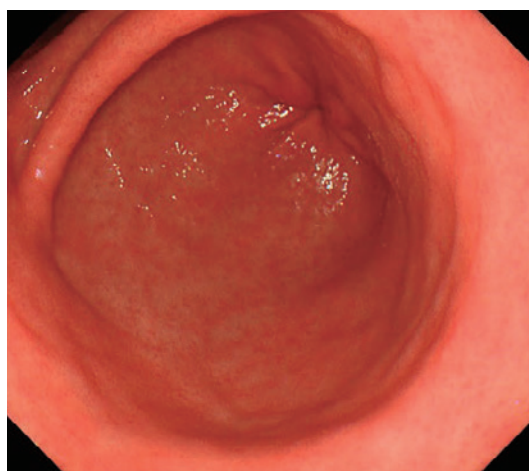


Fig. 4 上部消化管内視鏡検査 (前庭部)

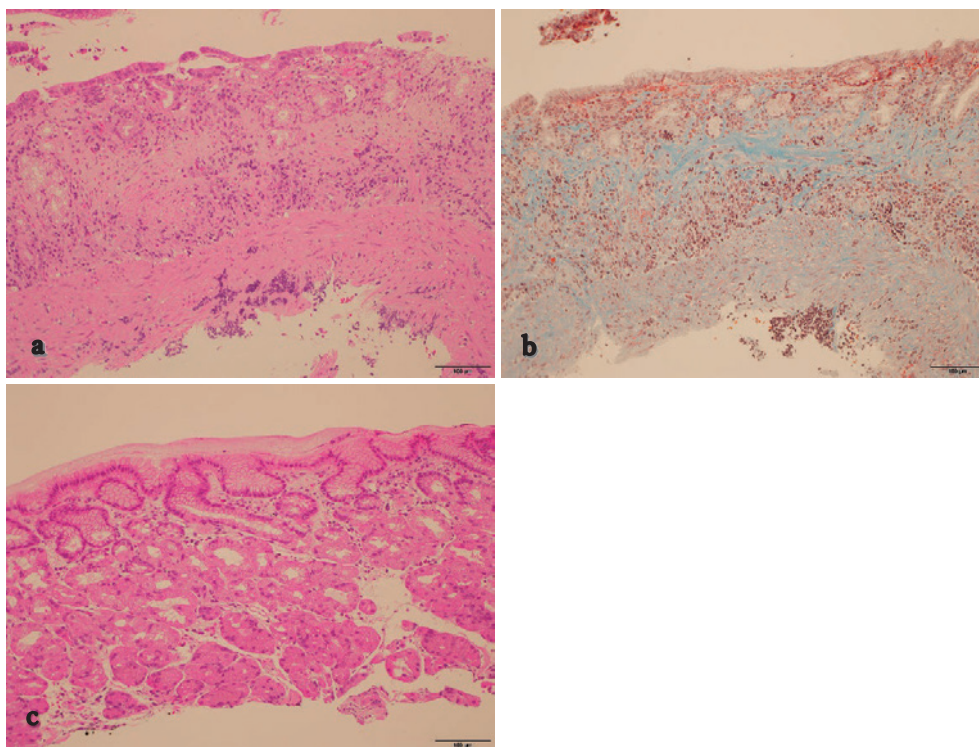


Fig. 5 病理組織標本

a. 陥凹部 (HE 染色  $\times 20$ ). b. 陥凹部 (Masson trichrome 染色  $\times 20$ ). c. 隆起部 (HE 染色  $\times 20$ ).

なされている。組織学的な定義としては、胃粘膜上皮下の10 µm以上に肥厚した collagen band の存在と粘膜固有層の炎症細胞浸潤とされている。発症機序は不明であり、PPI などの薬剤や *H. pylori* 感染との関連は低いと考えられている。臨床的には心窩部痛、貧血を呈し、無症状のこともある。本邦において collagenous colitis の合併例の報告はないが、海外における報告では小児例と比較して成人例において collagenous colitis の合併が多いといわれている。治療に関してはステロイドや酸分泌抑制薬の使用が報告されているが、現時点で確立された標準的な治療はない。本症例は、陥凹内部に大小不同の隆起を呈するのが特徴的な肉眼所見であり、隆起部ではなく隆起部間隙の陥凹部が病態の首座であるために、生検する際には注意が必要である。

#### 【参考文献】

1) Colletti RB, Trainer TD: Collagenous gastritis. Gastro-

enterology 97: 1552-1555, 1989

- 2) Kamimura K, Kobayashi M, Sato Y, et al: Collagenous gastritis: Review. World J Gastrointest Endosc 7: 265-273, 2015
- 3) 小林正明, 佐藤祐一: Collagenous gastritis. 胃と腸アトラス, 第2版. 医学書院, pp142-143, 2014

#### 【出題】

江田裕嗣(えだ ひろつぐ), 大島忠之(おおしま ただゆき), 三輪洋人(みわ ひろと)

兵庫医科大学消化器内科学

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

TEL: 0798-45-6662 FAX: 0798-45-6661

メール: eda@hyo-med.ac.jp



## 総説

## 消化管早期癌の内視鏡治療の進歩 上部～下部

斎藤 豊<sup>1)</sup>・阿部清一郎<sup>1)</sup>・高丸 博之<sup>1)</sup>

**要旨** 1950年代にGastro Cameraが開発され、その後FiberscopeからVideoscopeへと改良が進み、現在はHigh-definition電子スコープに光学拡大機能や、Image-enhance endoscopy (IEE) から超拡大内視鏡診断学の時代となっている。内視鏡治療の進歩も診断学の進歩と合わせて、ポリペクトミーからEMRの時代を経てESDの開発へと進歩してきた。適応に関しては議論があるものの今後アメリカ・中国で進められている全層切除の時代が到来するとともに、AIやロボット技術が内視鏡治療にも応用される時代が近い。

1) 国立がん研究センター中央病院内視鏡科

著者連絡先：斎藤 豊  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
E-mail: ytsaito@ncc.go.jp

受付：2020年6月9日  
採択：2020年7月3日

**Key Words** Image-enhance endoscopy (IEE), 内視鏡的ポリペクトミー, Endoscopic mucosal resection (EMR), Endoscopic submucosal dissection (ESD), NOTES<sup>®</sup> (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery<sup>®</sup>)

## はじめに

1950年代に胃カメラがGastro Cameraとして開発され、その後FiberscopeからVideoscopeへと改良が進み、現在はHigh-definition電子スコープに光学拡大機能やImage-enhance endoscopy (IEE) の一種であるNarrow Band Imaging (NBI)<sup>1)</sup>やBlue Laser Imaging (BLI)<sup>2)</sup>, Linked Color Imaging (LCI)<sup>3)</sup>が搭載されている。

また最近では500倍の超拡大内視鏡まで開発され、世界初のArtificial Intelligence (AI) まで薬事承認され、医療機器として市販されている<sup>4)</sup>。

これら内視鏡診断学の急激な進歩と連動して、内視鏡治療の技術も飛躍的な進歩を遂げている。

## 内視鏡治療の歴史

正確を期すため、田尻らの報告<sup>5)</sup>、丹羽が著した『消化管内視鏡の歴史』<sup>6)</sup>、小野の「消化管癌ESDの歴史・現況と展望」<sup>7)</sup>などを参考にした。

1968年、1969年に丹羽、常岡らが続けてスネアによるポリープ切除術(ポリペクトミー)を報告し、1969

年にはShinyaらにより大腸のポリペクトミーが報告されている<sup>8)</sup>。その後1971年にDeyhleら<sup>9)</sup>から粘膜下層に生食などを局注してスネアリングするEndoscopic mucosal resection (EMR) が報告されている。

## ESDの登場

私、斎藤が国立がんセンターで内視鏡研修を開始した1996年は、まだEMR全盛時代であった。

平尾らが1983年に針状ナイフを用いて粘膜を切開し、スネアをかけて切除するEndoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution (ERHSE) 法を発表しており<sup>10)</sup>、このERHSE法こそ現在のEndoscopic submucosal dissection (ESD) の原型ともいえる方法であるが、その手技の困難さからごく限られた施設でのみ行われていた。

その後1998～99年に細川、小野らがITナイフをオリンパスと共同で開発し、ESD<sup>11)</sup>が登場した。

このESDの登場で、消化管内視鏡治療は画期的な躍進を遂げたといっても過言ではない。ESDはEMRのLimitationである腫瘍径の上限を撤廃し、最も低侵襲に体に傷をつけることなく、診断から治療まで完

遂することを可能にした。

一方、腫瘍径の上限がない、イコール深部浸潤の可能性が従来と比較して高くなる、という危険性があるため、今まで以上に治療前の内視鏡診断は慎重にする必要があるということである。

もちろん一括 R0 切除が可能であれば、追加治療を選択することも可能であり、浸潤癌に内視鏡治療を先行することのデメリットは今のところ明らかでない。しかしながら、深部浸潤癌に対して VM+ で切り込めば、転移浸潤を促進する危険性は否定できない。外科の No-touch isolation<sup>12)</sup> の概念からすれば、可能な限り避けるべき手技となる。

## ESD のための診断学のエッセンス

### 1. 胃癌

胃癌の、早期癌の深達度診断の歴史は最も長い。一方、胃酸の影響で消化性潰瘍が存在するため、特に潰瘍瘢痕を有する胃癌の深達度診断は難しい。また拡大 IEE (NBI/BLI) は範囲診断には有効性が証明されているものの、深達度診断に対する有効性は十分には確立されていない。

従来からの陥凹内隆起、強い発赤、凹凸不整、襞の太まり、空気変形、壁硬化などの通常内視鏡診断学が重要となるが、潰瘍瘢痕をともなう症例に対する診断成績は十分とはいえない。また、これら深達度診断が難しい症例に対する Endoscopic ultrasound (EUS) の上乗せ効果も十分ではない<sup>13)</sup>。

### 2. 食道癌

食道癌の深達度診断に関しては、通常内視鏡の診断学に加え、拡大 NBI/BLI による日本食道学会分類に則った血管構造が有用である<sup>14)</sup>。また EUS の有用性も、胃・大腸と比較すると期待されている。現在、JCOG1604 にて EUS の拡大 NBI 診断に対する上乗せ効果を検証する多施設前向きランダム化試験が行われている。

### 3. 大腸癌

大腸早期癌の深達度診断は、胃癌の診断学の上に成り立っている。

したがって、通常内視鏡診断で、緊満感、分葉溝の消失、硬さ、壁変形、陥凹局面、陥凹内隆起、粗大結節、襞集中、空気変形、Ip では茎の太まりや、頂部の崩れなどを詳細に観察することが重要である<sup>15)</sup>。

さらに工藤・鶴田の、Pit pattern で VI 高度不整～VN pit が SM 高度浸潤癌の指標<sup>16)</sup>として普及している。ただし VI 高度不整 Pit には粘膜内癌から SM 高度浸潤癌まで含まれており、内視鏡治療か外科手術かの選択には、プラスアルファの診断学が必要である。

そこでわれわれの施設では、VI 高度不整に領域性を加味した Invasive pattern/non-invasive pattern<sup>17)</sup>を使用している。Invasive pattern の SM 高度浸潤癌に対する診断精度は感度 85.6%、特異度 99.4%、正診率 98.9% と高く、日常臨床で十分応用可能である<sup>17)</sup>。

なお当施設の遡及的検討で、Is や IIa-type の早期癌では Invasive pattern や分葉溝の消失、緊満感といった所見が多変量解析でも独立した SM 浸潤を示唆する所見であったが、Stalk のある Ip においては、単変量解析では茎の太まりなど有意な因子がいくつか存在するも多変量解析では独立した因子は抽出されず、明らかな Stalk invasion の所見がなければ、治療の簡便さを考慮して診断的 EMR も選択肢の 1 つとなる可能性がある<sup>18)</sup>。

## ESD の進化と ESD を安全かつ有効に施行するための工夫 (Table 1)

### 1. 胃癌

胃癌の ESD は 1990 年代後半から日本で開発されてスタートし、最も早く普及した。

当院では細川・小野らがオリンパスと共同で IT ナイフを開発して、後藤田らとスタートさせた<sup>11)</sup>。時を同じくして小山ら<sup>19)20)</sup>、矢作ら<sup>21)</sup>、山本<sup>22)</sup>もそれぞれ独自の方法で本手法をスタートしている。その後の ESD という用語であるが、2003 年 1 月の第 5 回消化管内視鏡治療研究会において、それまで IT-EMR、Cutting EMR や Exfoliative EMR などさまざまな名称で呼ばれていた本法が、切開・剥離法の名称で統一された。さらに 2003 年 4 月に行われた早期消化管癌に対する内視鏡治療法の開発と評価に関する研究会において、Submucosal dissection method という英名が提案され、最終的に現在の ESD という名称で統一された。日本発の画期的な方法の名称を統一したことで、その後海外からの発表も ESD で統一されたことの意義は大きい。

当初は Water jet 装置や Water jet scope、矢作らが開発した Multi-bending scope などもなく、また高周波装置も ESD に最適とはいえず、現在の胃 ESD とはかなり異なった状況で施行されていた。

Table 1 内視鏡治療の歴史

1968年	内視鏡的ポリペクトミー（胃）	日本	丹羽
1969	内視鏡的ポリペクトミー（胃）	日本	常岡ら
1969	大腸のポリペクトミー（大腸）	USA	Shinya, et al.
1970	高周波電流での内視鏡的ポリペクトミー（胃）	日本	丹羽ら
1972	レーザー内視鏡の開発	西ドイツ	
1973	無茎性ポリープに対するEMR（大腸）	ドイツ	Dehyle, et al.
1974	I型早期胃癌の内視鏡的ポリペクトミー（胃）	日本	小黒ら
1978	YAGレーザーの導入		
1980	Double snare polypectomy（胃）	日本	竹越ら
1983	ERHSE法（胃）	日本	平尾ら
1983	電子内視鏡の開発	日本	平尾ら
1984	Strip biopsy法（胃）	日本	多田ら
1992	EMR-C（食道）	日本	井上ら
1992	腹腔鏡下早期胃癌手術（胃）	日本	大上, 北島ら
1993	EMR-L（胃）	日本	増田ら
1984	クリップを用いた4点固定法（胃）	日本	稲土ら
1998	ITナイフによるESDの臨床応用	日本	細川, 小野ら
2001	Hookナイフの開発	日本	小山ら
2001	ヒアルロン酸の局注材への応用	日本	山本ら
2002	細径スネアによるESD	日本	矢作ら
2002	Bipolar needle knife (B-knife)の開発	日本	土井ら
2004	三角ナイフの開発	日本	井上ら
2005	フラッシュナイフの開発	日本	豊永ら
2006	胃癌に対してESD保険収載	日本	
2006	LECS	日本	比企ら
2007	CO <sub>2</sub> 送気のESDへの導入	日本	斎藤ら
2008	食道癌に対してESD保険収載	日本	
2008	SO-clip	日本	坂本ら
2010	NOTES	USA	NOSCAR®
2010	SBナイフ	日本	本間ら
2012	大腸癌に対してESD保険収載	日本	
2012	ITナイフナノ	日本	小野, 斎藤ら
2012	Jet B knife	日本	斎藤ら
2012	クラッチカッター	日本	赤星ら
2015	Prototype robotic endoscope	香港	Chiu PW, et al.
2015	PCM法	日本	林, 山本ら
2016	Lumen R	USA	Kantsevov, et al.

\*（）内の臓器は初出時の臓器。 \*\*小野裕之「消化管癌ESDの歴史・現況と展望」<sup>7)</sup>を改訂。  
\*\*\*なお、紙面と手技の都合上紹介しきれないデバイス（はさみ型メスなど）・手技（LECSの亜型やPOEM）もあることをご容赦願いたい。

当然治療時間も長くなり、私が当時の国立がんセンター中央病院内視鏡部レジデント1年目の頃は夜中になっても胃ESDが終了せず、翌朝にESDを再開するという症例もまれながらあった。

またCO<sub>2</sub>送気も導入されていなかったため、大きな穿孔の場合、気腹～気胸、皮下気腫の危険性があり、これらの合併症を予防するため脱気針をマクバーネー一点に刺す必要があった。

その後胃ESDは2006年4月に保険収載され、これ以降、全国的に標準化、均霑化が進んだ。

糸付きクリップによるトラクションは、小山ら<sup>20)</sup>が食道ESDで開発したもののだが、それを胃にも応用することで、特に体部大彎など従来ESD困難とされる部位でのESDの時間短縮に役立つことが、多施設前向き試験で証明されている<sup>23)</sup>。

またScopeが届きにくくなる体部前壁やFornixの病変では、トラクションに加え、Multi-bending scopeなどの特殊な内視鏡が有用な場合が多い。

当院ではオリンパスと共同で開発したITナイフを以前よりメインデバイスとして使用している。従来は、

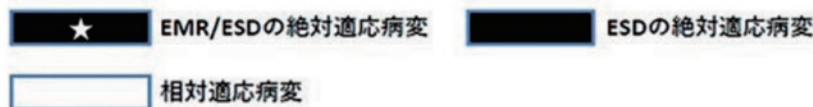
深達度	潰瘍	分化型	未分化型
cT1a(M)	UL(-)	≤ 2 cm > 2 cm	≤ 2 cm > 2 cm
	UL(+)	≤ 3 cm > 3 cm	
cT1b(SM)			



cT1a (M) : 粘膜内癌 (術前診断), cT1b (SM) : 粘膜下層浸潤癌 (術前診断)

a UL : 潰瘍 (癒痕) 所見

壁深達度	潰瘍	分化型	未分化型
cT1a (M)	UL0	≤ 2 cm > 2 cm	≤ 2 cm > 2 cm
	UL1	≤ 3 cm > 3 cm	
cT1b (SM)			



cT1a (M) : 粘膜内癌 (術前診断), cT1b (SM) : 粘膜下層浸潤癌 (術前診断)

b UL : 潰瘍 (癒痕) 所見

Fig. 1 胃癌 ESD 適応の変遷

a : 胃癌 ESD 適応 (旧) ガイドラインから引用. b : 胃癌 ESD 適応 (新) ガイドラインから引用.

全周切開後、肛門側から反転にて剥離していく手法であったが、最近では、Near-side approach<sup>24)</sup>といったストラテジーを採用することで治療困難例に対応している。このNear-side approachは先端系ナイフでは良く使用される手法であり、大腸ESDでは当院でも適用している。病変の奥側の周囲切開を置かず、手前から部分切開・剥離を繰り返すことで、粘膜下層膨隆の維持を期待し、また予期せぬ大出血を予防することが可能である<sup>24)</sup>。

胃ESDでは当初からリンパ節転移リスクを考慮したESD適応がガイドラインでも提示され (Fig. 1a), 胃癌に対するESD/EMRガイドライン (第2版)<sup>13)</sup>で適応も拡大 (Fig. 1b) されている。手技も標準化されたことで、この適応拡大もタイミング的にも良い時期と考える。

## 2. 食道癌

胃ESDの次に、2008年に保険収載された。

食道ではそれまで井上らが開発したCapを用いたEMR-C<sup>25)</sup>あるいはStrip biopsyが標準であったが、胃ESDが普及するにつれ食道でもESDが施行されるようになった。

食道ESDに関しては、小山ら<sup>19)20)</sup>がフックナイフを用いたESDを早くから施行していた。食道は胃と異なり、筋層が薄く、また穿孔をきたした際に気胸などの重篤な合併症を併発する場合がありますので、注意が必要であった。

しかしながら、ESDナイフの進化や、C-shaped ESDなどの手技の標準化、小山らの糸付きクリップによるトラクション<sup>20)26)</sup>などが開発され、また管腔が円筒状ということもあり、現在はかなり安全に食道ESDが可能となっている。

それでも、線維化などでLiftingが不良な場合は注

CQ2：全周性の食道表在扁平上皮癌に内視鏡切除は推奨されるか。  
推奨文：cT1a-EP/LPM, 長径 50mm 以下の, 全周性食道表在扁平上皮癌には狭窄予防処置を併用した上での内視鏡切除を行うことを弱く推奨する。

修正 Delphi 法による評価：中央値 7, 最低値 3, 最高値 9  
エビデンスの強さ：C

Fig. 2 食道癌に対する ESD/EMR ガイドラインから CQ2 を抜粋

意を要する。

また以前は亜全周～全周性の食道癌に関しては狭窄の観点から ESD の適応外とされていたが、ステロイドの局注や内服治療、またその組み合わせから狭窄予防が進歩<sup>27)</sup>し、食道癌に対する ESD/EMR ガイドライン<sup>14)</sup>でも CQ2 で 50 mm 以下の全周性食道扁平上皮癌に対する ESD を、弱くではあるが推奨している (Fig. 2)。

全周性になると、基本トンネル法が必要となる。また内視鏡所見で浸潤の所見がなくとも、結果的に粘膜筋板や SM に浸潤している場合があるため、狭窄予防と SM 浸潤など Non-curative resection となった場合の対応を患者と十分相談しておく必要がある。

JCOG9708 「Stage I (T1N0M0) 食道癌に対する放射線と抗癌剤 (CDDP/5-FU) 同時併用療法の第 II 相試験」, その後の JCOG0508 の結果から、食道 EMR/ESD 後に SM 浸潤があったとしても、最近は外科手術でなく、放射線化学療法 (CRT) が選択されることが多い<sup>28)29)</sup>。

### 3. 大腸癌

大腸で ESD が保険収載されたのは、最も遅く 2012 年となる。

それまでは大腸 ESD は消化管 ESD の中でも最も難しい手技とされ、一部の施設、矢作、山本らと、その後豊永ら<sup>30)</sup>の先駆者によって行われていた。

山本ら<sup>22)</sup>が開発したヒアルロン酸を生食の代わりに粘膜下層に局注することと、先端がテーパーした ST フードを用いることで、筋層の薄い大腸でも ESD が可能となった。

その後浦岡らが先進医療として申請し、大腸 ESD は 2009 年 6 月から先進医療として行われるようになった。その後、先進医療として実施した全国の大腸 ESD の治療成績を日本消化器内視鏡学会の大腸 ESD データ検討委員会 (田中信治委員長) が報告し、その有効性が認められ、2012 年から保険診療として認可

された<sup>31)</sup>。

2018 年 4 月の保険改定から、5 cm 以下の腫瘍径の制限が撤廃された代わりに、大腸腺腫に対する ESD は大きさによらず認められなくなり、また ESMR-L や EMR-C で短時間、かつ簡便に外来対応できる 1 cm 以下の直腸 Neuroendocrine tumor (NET) に対する ESD も保険適応となるなど、適応に関しては若干改善すべき点がある<sup>16)</sup>。

また大腸癌治療ガイドライン 2009 年度版<sup>32)</sup>では、CQ1：内視鏡的切除された pT1 大腸癌の追加治療の適応基準は何か？で、①垂直断端陽性の場合には外科的切除を追加することを強く推奨する (推奨度 1・エビデンスレベル C)、②切除標本の組織学的検索で以下の一因子でも認めれば、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除を弱く推奨する (推奨度 2・エビデンスレベル B)。

- (1) T1b (SM 浸潤度 1,000  $\mu$ m 以上)
- (2) 脈管侵襲陽性
- (3) 低分化腺癌, 印環細胞癌, 粘液癌
- (4) 浸潤先進部の簇出 (Budding) BD2/3

としている。

近年、癌の組織型を主組織型ではなく最も低い分化度成分で評価した場合、SM 浸潤度以外のリンパ節転移リスク因子がすべて陰性の SM 浸潤度 1,000  $\mu$ m 以上のリンパ節転移率は 1.3% (95% 信頼区間 0~2.4%) と報告され、経過観察が選択される場合もある。しかしながら転移再発した場合はサルベージ手術が適応できない場合が多く、癌死の可能性もあり、そのリスクを十分外科医も含めて議論する必要がある。

大腸 ESD におけるもう 1 つの分岐点は、CO<sub>2</sub>送気の導入であろう。

従来空気で送気していたので、治療時間が長くなると患者腹部膨満、苦痛が増し、また穿孔が生じた場合は食道 ESD 同様、気腹から気腫などの重篤な合併症が問題であった。CO<sub>2</sub>送気を導入することで患者腹部膨満は改善され、また仮に穿孔した場合でも、腸管前

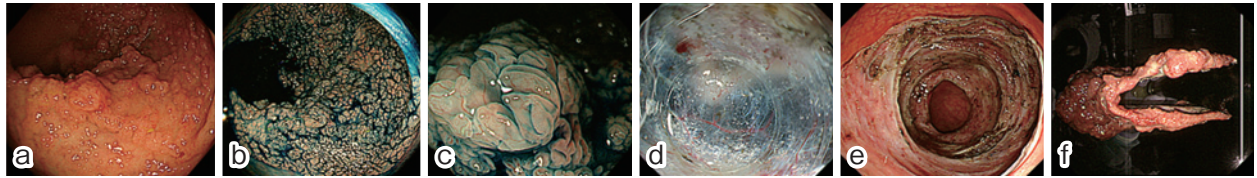


Fig. 3 直腸全周性 LST-G に対する診断・ESD

a: 白色光で上部～下部直腸に存在する全周性の 0-Is+IIa (LST-G Mixed type). b: インジゴカルミン撒布像. c: 粗大結節のインジゴカルミン撒布後拡大像. IV 型 Pit が観察される. d: 全周性ではあるが明らかな SM 高度浸潤の所見を認めず, ESD を選択した. ESD 中, 粘膜下層に白色の SM 浸潤か線維化を疑う構造が視認された. e: 全周性 ESD 後の潰瘍底. f: 全周性の ESD 切除標本. 病理組織では粘膜下層の高度浸潤が判明し追加治療が必要となった.

処置がしっかりしていればクリップ縫縮することではほぼ緊急手術を要することはなくなった<sup>33)34)</sup>.

CO<sub>2</sub>送気はその後大腸のみならず, 食道<sup>35)</sup>, 胃にも応用されるようになり, 消化管 ESD の普及に文字通り, 目に見えない形で貢献したと考える.

次に, トラクションは全消化管 ESD を安全かつ容易にすることに貢献している. 特に大腸では, 直腸～S 状結腸ではクリップナイロンも有効であるが, 深部結腸では通常使用は難しい. そこで順天堂医院の坂本らが考案した SO-clip<sup>36)</sup>が有効である.

海外では胃癌の頻度が少なく, 大腸 ESD のニーズが高まってきているが, 問題は屈曲する大腸や薄い筋層における治療の困難性である. そこで海外でも SO-clip のようなトラクションに対する期待が高まり, ラバーバンドを用いたトラクションや, 手製のナイロンリングを用いたトラクションなどの工夫が報告されている.

SO-clip に関しては, 胃・食道と同様, 単施設ではあるが前向きランダム化比較試験でその有効性(治療時間の短縮と, 偶発症の低減)が証明されている<sup>36)</sup>.

山本らはポケット法: Pocket creation method (PCM)<sup>37)</sup>というストラテジーを開発し, 大腸のみならず食道, 胃, 大腸すべての臓器の ESD でその有効性を発表している. また海外においては ESD の普及よりも Peroral endoscopic myotomy (POEM) の普及が急速に進んでいる. この理由は, ESD の適応となる早期癌の発見や診断の問題もあるがそれ以上に, POEM では SM 層においてトンネルを掘っていくわけだが, 粘膜を解放せずに SM 層にトンネルを掘り進めていくことで Scope 操作が安定し, ESD の Expert でなくとも, 手技が可能という利点がある. これを応用したのが PCM であり, 特に海外の内視鏡医からの評判が良いように思う.

われわれの施設では IT-knife nano<sup>33)38)</sup>を剥離のメイ

ンに使用しているため, 反転を多用することから全例 PCM は適応しないが, 反転が難しい場合や, 特に盲腸 ESD においては PCM の利点を活用している.

なお下部直腸癌に関しては, 手術の侵襲が大きいことから食道同様, 局所切除後の放射線化学療法の有効性がいくつか報告されており, 現在 JCOG1612 試験で前向きに検証中である.

全周性の直腸癌に対しても IEE 拡大で粘膜内病変と診断することで, ESD による一括完全切除が可能となっている (Fig. 3). しかしながら Pit pattern の感度は 85% 程度のため, 粘膜下層浸潤と診断される場合もある. 将来的には下部直腸癌に限っては放射線化学療法が外科手術と同様に標準治療となる可能性が期待されている.

#### 4. 十二指腸癌

十二指腸 ESD は大腸 ESD 以上に手技が困難である.

SM 層の Lifting が不良である, Scope の操作性が難しい, 胆汁の曝露があり遅発性穿孔や後出血のリスクが高い, といったさまざまな因子が要因となっている.

当院では 2 cm 以下の腺腫に対しては Bipolar snare を用いた EMR を適応し, 良好な成績を得ている.

しかしながら 2 cm を超える場合には, やはり分割切除や, 癌の診断の不正確性などの問題が出てくるため, やはり可能なら一括切除が望ましい.

最近矢作らは ESD 後にクリップナイロンによるトラクションを用いた縫縮法を報告しており, このように ESD 後に完全縫縮が可能となれば, ESD ももう少し普及してることが期待される. また, ゼオスチャーなどの全層縫合デバイスも市販されつつあり, これらの適用が期待できる.

ESD 以外には, LECS の応用も試みられている. 今

まで保険適応がなかったが、2020年4月より十二指腸に対するESDとLECSの保険が認められたため、今後、さらに普及してくるであろう。

## Beyond the ESD

### 1. 全層切除

2010年にAmerican Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)とSociety for American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)が共同でNatural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research<sup>®</sup> (NOSCAR<sup>®</sup>)という組織を立ち上げ、Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery<sup>®</sup> (NOTES<sup>®</sup>)という、体に傷をつけずに胆嚢を切除したりする手技の開発をスタートした<sup>39)</sup>。そこには当時慈恵医大からMayo Clinicに留学していた炭山も、開発のスタートから参加されていたとのことである。このNOTESの手技のためにアメリカの医療ベンチャー企業は全層縫合のデバイスなどを開発し、その後NOTESが下火になりReduced port surgeryやロボット手術<sup>40)</sup>へとトレンドが変化していったが、このProjectの中で全層縫合のデバイスであるOverstitchなどが開発されたため、アメリカでは全層切除の時代に一気に加速している。

Overstitchは、肥満手術の代わりに胃をSutureする方法で多く施行されており、この手技でOverstitchが普及し、ESD後の縫合や、ESD困難例に対してははじめからIntentionalに全層切除し、その後縫合するといった手法がKantsevovら一部の外科医によって行われている<sup>41)</sup>。本人談で、深部結腸で大腸全層切除後でもOverstitchで縫合することで日帰り治療が可能とのことである。また中国でも、胃Gastrointestinal tumor (GIST)や大腸の腫瘍の全層切除後に留置スネアを用いた巾着縫合の手技が報告されている。こちらも本人談であるが、数日発熱はあるが、抗菌薬+絶食と肛門からの脱気チューブを2~3日留置しておくことで、全例問題なく退院し、緊急手術例もないようである。

ただし、内視鏡による全層切除は、リンパ節郭清のない局所切除であり、浸潤癌や転移のリスクのある腫瘍に対して適応すべきでない。

そこで、さらに精度の高い内視鏡診断学RO切除が可能な診断学が必要となってくる。

また、良性疾患であるアカラシアが対象ではあるが井上らが開発したPOEM<sup>42)</sup>は世界的にも普及したこと

で、欧米におけるESDのさらなる普及に貢献している。

### 2. Robotic ESD (ロボット ESD)

日本ではESDが普及し、また簡便かつ安価なトラクション法やPCMが普及し、通常のESD、つまり術者は内視鏡を操作し、鉗子孔から挿入したESDナイフを同一の術者が操作する方式に習熟している。

一方、海外では特に外科医がESDをスタートする場合、通常ESDに不慣れである。そこで腹腔鏡手術のように、軟性内視鏡は病変を視認し、軟性内視鏡の脇に外付けチャンネルなどを通した把持鉗子と電気メスを術者が主に操作する、Multi-lumen operating platformといったConceptの手法がいくつか報告されている<sup>43)44)</sup>。日本からも、九州大学のグループが同様のConceptを開発している<sup>45)</sup>。

海外では、トラクションに関しても、Dilumenなどのかなり大型のOver-tubeタイプのものが市販化されている。

### 3. AIの導入

消化管内視鏡の分野では、病変のDetection(発見)からCharacterization(質的診断)までAIが開発され、臨床の場でもすでに活用されている<sup>4)</sup>。

今後ESDなどの内視鏡治療においても活用されることが期待される。特にRobotic ESDが導入されると、AIの活用場が広がることが期待できる。

## おわりに

消化管早期癌の内視鏡治療の進歩は、診断学の進歩と同時進行で開発されてきた。

田尻久雄日本消化器内視鏡学会特別顧問のことばではないが、15年サイクルで新しい手技が開発されてきた歴史を眺めると、Beyond the ESDの波が日本においてもすぐそこまで来ていることは間違いない。

全層切除の開発では、残念ながら日本はアメリカや中国に一步遅れを取っているのも否定できない。若い内視鏡医は、一步先を見据えて、また海外の情勢も注視しながら臨床・研究に励むべきであろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al: Narrow-band

- imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 28: 526-533, 2016
- 2) Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, et al: Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 86: 386-394, 2017
  - 3) Sakamoto T, Inoki K, Takamaru H, et al: Efficacy of linked colour imaging in magnifying chromoendoscopy with crystal violet staining: a pilot study. *Int J Colorectal Dis* 34: 1341-1344, 2019
  - 4) Mori Y, Kudo SE, Misawa M, et al: Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy: A Prospective Study. *Ann Intern Med* 169: 357-366, 2018
  - 5) 田尻久雄：挑戦し続ける日本の消化器内視鏡（会議録）. *Gastroenterological Endoscopy* 60 (Suppl 1): 466, 2018
  - 6) 丹羽寛文：消化管内視鏡の歴史，改訂増補第2版，日本メディカルセンター，2010
  - 7) 小野裕之：消化管癌ESDの歴史・現況と展望. *日本消化器病学会雑誌* 114: 971-977, 2017
  - 8) Wolff WI, Shinya H: Polypectomy via the fiberoptic colonoscope. Removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope. *N Engl J Med* 288: 329-333, 1973
  - 9) Deyhle P, Seuberth K, Jenny S, et al: Endoscopic polypectomy in the proximal colon. *Endoscopy* 3: 103-105, 1971
  - 10) 平尾雅紀，小林多加志，長谷良志男，他：胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. *Gastroenterological Endoscopy* 25: 194-195, 1983
  - 11) Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 48: 225-229, 2001
  - 12) Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, et al: No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 75: 409-415, 1988
  - 13) 小野裕之，八尾建史，藤城光弘，他：胃癌に対するESD/EMRガイドライン（第2版）. *Gastroenterological Endoscopy* 62: 273-290, 2020
  - 14) 石原立，有馬美和子，飯塚敏郎，他：食道癌に対するESD/EMRガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy* 62: 221-271, 2020
  - 15) 田中信治，檜田博史，斎藤豊，他：大腸ESD/EMRガイドライン（第2版）. *Gastroenterological Endoscopy* 61: 1321-1344, 2019
  - 16) Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al: Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 44: 8-14, 1996
  - 17) Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al: Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 103: 2700-2706, 2008
  - 18) Ikehara H, Saito Y, Matsuda T, et al: Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 905-912, 2010
  - 19) 小山恒男，菊池勇一，友利彰寿，他：食道表在癌に対するEMR 食道癌に対するEMRの選択方法：新しいEMR手技—Hooking EMR methodの有効性. *臨床消化器内科* 16: 1609-1615, 2001
  - 20) Oyama T: Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. *Clin Endosc* 45: 375-378, 2012
  - 21) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, et al: Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 63: 243-249, 2006
  - 22) Yamamoto H: Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (Suppl 1): S74-S76, 2005
  - 23) Yoshida M, Takizawa K, Suzuki S, et al: Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 87: 1231-1240, 2018
  - 24) Mori G, Nonaka S, Oda I, et al: Novel strategy of endoscopic submucosal dissection using an insulation-tipped knife for early gastric cancer: near-side approach method. *Endosc Int Open* 3: E425-E431, 2015
  - 25) Inoue H, Kawano T, Tani M, et al: Endoscopic mucosal resection using a cap: techniques for use and preventing perforation. *Can J Gastroenterol* 13: 477-480, 1999
  - 26) Yoshida M, Takizawa K, Nonaka S, et al: Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for large esophageal cancers: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 91: 55-65.e2, 2020
  - 27) Yamaguchi N, Isomoto H, Shikuwa S, et al: Effect of oral prednisolone on esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a case report. *Digestion* 83: 291-295, 2011
  - 28) Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al: Efficacy of Endoscopic Resection and Selective Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 157: 382-390.e3, 2019
  - 29) Kato H, Sato A, Fukuda H, et al: A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology



- Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 39: 638-643, 2009
- 30) Toyonaga T, Man-I M, Fujita T, et al: The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 908-915, 2010
  - 31) Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al: A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 72: 1217-1225, 2010
  - 32) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2019年版，金原出版，東京，2019
  - 33) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al: A Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of Carbon Dioxide Insufflation During Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection With the Patient Under Conscious Sedation. *Gastrointest Endosc* 65: 537-542, 2007
  - 34) Kikuchi T, Fu KI, Saito Y, et al: Transcutaneous monitoring of partial pressure of carbon dioxide during endoscopic submucosal dissection of early colorectal neoplasia with carbon dioxide insufflation: a prospective study. *Surg Endosc* 24: 2231-2235, 2010
  - 35) Nonaka S, Saito Y, Takisawa H, et al: Safety of carbon dioxide insufflation for upper gastrointestinal tract endoscopic treatment of patients under deep sedation. *Surg Endosc* 24: 1638-1645, 2010
  - 36) Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T, et al: Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S-O clip. *Surg Endosc* 28: 3143-3149, 2014
  - 37) Yamashina T, Nemoto D, Hayashi Y, et al: Prospective randomized trial comparing the pocket-creation method and conventional method of colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* S0016-5107(20)30210-8, 2020
  - 38) Saito Y, Sylvia Wu SY, Ego M, et al: Colorectal endoscopic submucosal dissection with use of a bipolar and insulated tip knife. *VideoGIE* 4: 314-318, 2019
  - 39) ASGE, SAGES: ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 63: 199-203, 2006
  - 40) Saito Y, Sumiyama K, Chiu PW: Robot assisted tumor resection devices. *Expert Rev Med Devices* 14: 657-662, 2017
  - 41) Kantsevov SV, Bitner M, Piskun G: New endoscopic platform for endoluminal en bloc tissue resection in the gastrointestinal tract (with videos). *Surg Endosc* 30: 3145-3151, 2016
  - 42) Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K, et al: Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc* 30: 563-579, 2018
  - 43) Thompson CC, Ryou M, Soper NJ, et al: Evaluation of a manually driven, multitasking platform for complex endoluminal and natural orifice transluminal endoscopic surgery applications (with video). *Gastrointest Endosc* 70: 121-125, 2009
  - 44) Chiu PW, Phee SJ, Bhandari P, et al: Enhancing proficiency in performing endoscopic submucosal dissection (ESD) by using a prototype robotic endoscope. *Endosc Int Open* 3: E439-E442, 2015
  - 45) Nakadate R, Nakamura S, Moriyama T, et al: Gastric endoscopic submucosal dissection using novel 2.6-mm articulating devices: an ex vivo comparative and in vivo feasibility study. *Endoscopy* 47: 820-824, 2015

## ABSTRACT

### The Progress of Endoscopic Treatment for Early Gastrointestinal Cancer

Yutaka Saito<sup>1)</sup>, Seiichiro Abe<sup>1)</sup> and Hiroyuki Takamaru<sup>1)</sup>

*1) Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital*

The Gastro Camera was developed in the 1950s, and since then, improvements have been made from the Fiberscope to the Videoscope, and now it is the era of high-definition electronic endoscopes such as optical magnification, image-enhance endoscopy (IEE), and endocytoscopic diagnosis.

The progress of endoscopic treatment has started from polypectomy to the development of ESD through the era of EMR along with the progress of diagnostic endoscopy.

Although there is debate about indications, the era of full-thickness resection, which is being advanced in the United States and China, will come, and AI and robot technology will be applied to endoscopic treatment in the near future.

## 総説

# COVID-19 パンデミック状況下における 炎症性腸疾患の管理に関する専門家の意見 JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE： 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策 研究事業）難治性炎症性腸管障害に 関する調査研究班

仲瀬 裕志<sup>1)</sup>・松本 主之<sup>2)</sup>・松浦 稔<sup>3)</sup>・飯島 英樹<sup>4)</sup>・  
松岡 克善<sup>5)</sup>・大宮 直木<sup>6)</sup>・石原 俊治<sup>7)</sup>・平井 郁仁<sup>8)</sup>・  
我妻 康平<sup>1)</sup>・横山 佳浩<sup>1)</sup>・久松 理一<sup>3)</sup>

**要旨** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) にともなう消化器症状ならびに COVID-19 パンデミック状況下での、炎症性腸疾患 (IBD) 患者に対しての、日常診療上の重要なポイントを解説する。現時点では、(1) IBD 患者の COVID-19 リスクは、一般の方と比べて高くない、(2) 原則として IBD 疾患活動性の制御が優先される、(3) 寛解状態の IBD 患者において、免疫調節薬や生物学的製剤治療を中止する必要はない、(4) ステロイド投与中患者、高齢 IBD 患者 (60 歳以上) では、COVID-19 による入院、ICU 管理、人工呼吸器使用率が高いといえる。

- 1) 札幌医科大学消化器内科学講座
- 2) 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野
- 3) 杏林大学消化器内科学講座
- 4) 大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻消化器内科学
- 5) 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科
- 6) 藤田医科大学病院消化器内科 I (消化管)
- 7) 島根大学医学部内科学講座 (内科学第二)
- 8) 福岡大学医学部消化器内科

著者連絡先：仲瀬裕志  
〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目  
E-mail: hiropynakase@gmail.com

受付：2020 年 6 月 4 日

採択：2020 年 6 月 9 日

**Key Words** COVID-19, SARS-CoV-2, inflammatory bowel disease, steroid, immunomodulators, biologics

## はじめに

2019 年コロナウイルス病 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) によって引き起こされる<sup>1)</sup>。SARS-CoV-2 の検出は中国の武漢で 2019 年 12 月に最初に報告され、それ以降世界中に拡散した<sup>2)</sup>。SARS-

CoV-2 が世界中に急速に広まった後、2020 年 3 月 11 日、世界保健機関は SARS-CoV-2 感染拡大について世界的流行を意味するパンデミックを宣言した<sup>3)</sup>。2020 年 5 月の時点で、世界全体では、COVID-19 患者の 10% 以上が入院を必要とし、その中でも集中治療管理を要する患者が多く、約 3% の患者が死亡にいたっている<sup>3)</sup>。4 月 16 日日本政府は、SARS-CoV-2 感染拡大抑制のため、日本全国に緊急事態を宣言し、さらに

日本の医療機関においては、緊急性の低い症例に対する内視鏡検査や外科手術などの施行を控える措置が取られている。

日本においては、炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease ; IBD) 患者の数が年々増加傾向にあり、活動性 IBD 患者では、寛解導入と維持のために全身性コルチコステロイド、免疫調節薬、および生物学的製剤の治療を必要とする<sup>4)</sup>。しかしながら、生物学的製剤、免疫調節薬、またはその併用療法を受けている IBD 患者における SARS-CoV-2 感染リスクならびに COVID-19 重症化リスクに関する確立したエビデンスはない。しかし、その一方で、SARS-CoV-2 感染の急激な広がりにともない、COVID-19 に関する莫大な情報が公開されている。それゆえ、われわれ臨床医は、患者のために COVID-19 に関する正確な情報を得ることが重要である。

「日本の IBD 患者ならびにその診療に携わる実地医家のために、IBD における COVID-19 に関する情報を集積・整理し、皆様にお届けする必要がある」という考えに基づき、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(班長:杏林大学医学部消化器内科学講座久松理一教授)において、2020年4月 JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE が設立された。現在まで、この taskforce では IBD に関連する COVID-19 のさまざまな情報を収集してきた。そして、このパンデミック状況下で IBD の日常臨床上重要な問題点を列挙し、それぞれについてのコメントを日本炎症性腸疾患学会 WEB (<http://www.jsibd.jp/>)・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 WEB (<http://www.ibdjapan.org/>) から発信してきた。本稿では、SARS-CoV-2、COVID-19 について IBD 患者の日常診療における重要な内容を解説する。

## 1. 新型コロナウイルス感染とは？

新しいコロナウイルスの名前は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)と呼ばれ、SARS-CoV-2 感染により症状が発生した場合、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と定義される。SARS-CoV-2 は、ベータコロナウイルス属に属する、エンベロープを持つ正に帯電した一本鎖 RNA ウイルスで、そのゲノム配列は SARS ウイルスと約 79%、MERS ウイルスと約 50% の同一性を有している<sup>5)</sup>。MERS-CoV

および SARS-CoV と比較すると、SARS-CoV-2 は致命的な感染症状を引き起こす力は弱いものの、伝染性が高いとされている<sup>6)</sup>。SARS-CoV-2 は、アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を介して宿主細胞に侵入する。ACE2 は、肺のタイプ II サーファクタント分泌肺胞細胞<sup>7)8)</sup>ならびに、胃、十二指腸、直腸上皮の腺細胞に豊富に発現している。そのため、SARS-CoV-2 は消化管上皮細胞からも侵入すると考えられている<sup>9)</sup>。糞便からウイルス RNA が持続的に検出されることは、感染したウイルス粒子がウイルス感染消化管上皮細胞から分泌されることを意味しており<sup>9)</sup>、感染した患者の糞便からのウイルス排泄にともなう SARS-CoV-2 の糞口感染が示唆されている<sup>10)~12)</sup>。

## 2. COVID-19 に付随する胃腸症状—IBD 患者管理において注意すべき点とは？

COVID-19 の初期の研究では、胃腸症状を呈する患者の割合は低いと報告されていた<sup>13)14)</sup>。2019年12月末から2020年2月末までに発表された症例報告および消化器系に関連する遡及的臨床研究で確認されたデータでは、食欲不振は成人で最も頻繁な消化器症状(39.9~50.2%)であったが、腹痛は重症患者でより頻繁に認められた。注目すべき点は、重度でない COVID-19 患者に比して、重症 COVID-19 患者の消化器症状の割合が高いことが報告されている<sup>15)</sup>。Sultan らは、COVID-19 の消化器症状の全体的な有病率は、下痢が 7.7% (95%CI 7.4~8.6%)、吐き気が 7.8% (95%CI 7.1~8.5%) であったと報告している。嘔吐、および腹痛が 3.6% (95%CI 3.0~4.3%) で、また入院患者に比べて、外来患者では、下痢の有病率は低くなっている(4.0%)。重要な点は、下痢が他の症状と比べて数日前から先行することがあるため、COVID-19 患者の一部では上気道感染症状が出現する前に、消化器症状のみで現れる場合がある<sup>16)</sup>。したがって、下痢などの消化器症状を初発症状とした患者が、その後新しい熱、咳、息切れ、またはその他の上気道感染症の症状を訴える場合、COVID-19 の鑑別が必要となる。

COVID-19 パンデミック状況下では、IBD 患者が下痢を訴えた場合、COVID-19 に関連する下痢なのか、疾患活動性の再燃なのかを区別することが重要となる。IBD 診療における重要な点は、(1)原因がはっきりとしない下痢や嘔吐などの消化器症状を有する IBD 患者においては、呼吸器症状や発熱をともしない状況でも COVID-19 の可能性を考慮し、必要に応じて、

胸部X線写真および胸部コンピューター断層撮影(CT)の実施を検討すること、(2)下部消化管内視鏡検査を行う際に、SARS-CoV-2感染リスクを考える必要がある、ということである。糞便中へのウイルス排泄によるSARS-CoV-2感染拡大のリスクは不明であり、現時点では、腹部症状のある患者のIBD診断および再燃が疑われるIBD患者の治療の決定に下部消化管内視鏡検査が必要な場合、医師はガイドラインに従って、SARS-CoV-2感染に対する個人防護策を行った上で内視鏡検査を慎重に行う必要がある(<https://www.jges.net/medical/covid-19-proposal>)。

### 3. IBD患者におけるCOVID-19のリスク

日本では、免疫調節薬または生物学的製剤で治療中のIBD患者数が増加している。COVID-19パンデミックが発生した場合、IBD患者、特に全身性コルチコステロイド、チオプリン製剤、および生物学的製剤治療中の患者では、COVID-19およびその合併症のリスクが特に懸念される。そのため、臨床現場の医師とIBD患者は、COVID-19パンデミック状況下における免疫統御療法の中止・継続に関して多くの疑問・不安を抱いている。しかし、現時点では、IBDであることがSARS-CoV-2感染リスクを高めるという証拠はなく、また、International Organization of IBD (IOIBD) ([https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid-19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/\(2020\)](https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid-19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/(2020)))、Crohn's & Colitis UK (<https://www.crohnsandcolitis.org.uk/news/coronavirus-covid-19-advice>) および Crohn's & Colitis Foundation (<https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-ibd-patients-should-know-about-2019-novel-coronavirus-covid-19>)による患者向けのガイダンスでは、COVID-19パンデミック状況下においても、寛解状態にあるIBD患者では感染予防目的での免疫制御治療の中止を推奨することは適切ではないと述べられている。

### 4. COVID-19パンデミック状況下での日本におけるIBD患者管理に関する提案

The Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD) (<https://covidibd.org/>)により、小児から成人までのIBD患

者のCOVID-19に関して、国際的な以下の最新情報を確認することができる。(a) COVID-19感染IBD患者数、(b) COVID-19重症度、(c)年齢別の分布、(d) COVID-19感染時の薬物治療、などである。

JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE メンバーは、SECURE-IBDのデータならびにCOVID-19関連情報を集約し、COVID-19パンデミック状況下において必要と考えられる情報を、現場の臨床医に向けて定期的に発信してきた。現在までのQ&Aを以下にまとめる。

#### JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE Q&A

**Q1. SARS-Cov2感染と coronavirus infectious disease (COVID-19) はどう違うのでしょうか？**

A1. 一般にSARS-CoV-2感染は無症状キャリアーを、COVID-19はSARS-CoV-2感染による症状が出現していることを意味します。

**Q2. IBD患者さんのCOVID-19のリスクについて教えてください。**

A2. 現時点では、IBD患者さんのCOVID-19のリスクが、一般の方より高くなるという報告はありません<sup>17)</sup>。但し、SECURE-IBDのデータから、ステロイド投与中の患者さんでは、入院率、ICU管理率、人工呼吸器使用率が高い傾向が見られます。従って、ステロイドの不必要な長期投与は避けるべきだと考えられます。(Q8, 9を参照)

**Q3. 高齢者IBD患者さんは、COVID-19は重症化しやすいのでしょうか？**

A3. SECURE-IBDのデータでは、COVID-19を発症した高齢IBD患者さんでは、入院率、ICU管理率、人工呼吸器使用率、死亡率が高くなる傾向が認められています。このデータから、一般の方と同様、年齢が高くなるに連れて(60歳以上)IBD患者さんのCOVID-19重症化率が上昇すると考えられます(3<sup>rd</sup> Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 27, 2020.)<sup>18)</sup>。

**Q4. 免疫調節薬や生物学的製剤治療は全て中止すべきなのでしょうか？**

A4. IBD患者さんの全身状態が安定していることが、最も重要です。従って、未感染の状態では免疫調節薬や生物学的製剤による治療をいきなり中止する必要は

ありません。また、患者さんには自己判断で治療を勝手に中断しないように説明することも大事です。欧米では、SARS-CoV-2感染とCOVID-19を分けて、治療薬の中断などを決めているようですが、まだ確立されたものはありません<sup>19)</sup>。IBD患者さんが、COVID-19と診断された場合、(1)チオプリン製剤、メソトレキセート、JAK阻害剤の中断、(2)生物学的製剤の投与期間延長(予定の投与日から7~14日)が提案されています<sup>19)</sup>(1<sup>st</sup> Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 13, 2020.) (5<sup>th</sup> Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published April 14, 2020.)。(Q10, 11, 12を参照)

#### Q5. COVID-19パンデミック状況下におけるIBD患者さんに対する内視鏡検査の適応と実施時の注意すべき点を教えてください。

A5. (a) 糞便中にSARS-CoV-2 RNAが検出される。(b) SARS-CoV-2の侵入受容体であるACE2が腸管上皮細胞に発現しており、腸管上皮細胞内でウイルス増殖が行われている可能性がある<sup>20)21)</sup>。以上の2点から、SARS-CoV-2が糞口感染を起こす可能性が指摘されています。従って、現時点では、臨床症状が安定しているIBD患者さんに対して、サーベイランス目的などの定期的な内視鏡検査は全てのIBD患者で延期すべきであると提案されています。但し、パンデミック中でも下記のような状態では、リスクとベネフィットを十分に検討した上でIBD患者さんに対する内視鏡検査を実施せざるを得ない場合もあります<sup>22)</sup>。

1) 中等症以上の症状でIBDが疑われる患者、2) 中等症~重症の再燃をきたした患者、3) 治療を大幅に強化する必要がある患者。

一方で、COVID-19患者では、呼吸器症状がなく消化器症状を有する割合が成人で約3%、小児で10%と報告されています<sup>15)</sup>。発熱も呼吸器症状もないIBD患者さんで消化器症状が出現した場合には、その症状については慎重にフォローし、内視鏡検査を考慮する前に、胸部写真・CTも含めたSARS-CoV-2検査を行うかどうかの判断が必要です。また、内視鏡検査を実施する場合、医療スタッフは個人防護服で十分に感染予防対策をした上で実施すべきです。

#### Q6. 妊娠中のIBD患者さんに関するCOVID-19の重症化リスクについて教えてください。

A6. 現時点では、妊娠中のIBD患者さんに関するCOVID-19重症化リスクに関する直接的な報告はありません。

臨床上、参考となる海外からの文献を紹介します。

ニューヨークにおけるCOVID-19を発症した妊婦7例のcase series study<sup>23)</sup>：

(a) 7例中5例が咳や発熱などの症状を呈し、4例は入院。

(b) 無症状であった2例が産後に症状が出現し、ICUでの治療を必要とした。

中国のCOVID-19肺炎の臨床基準を満たし治療が行われた武漢在住118人の妊婦のデータ(2019/12/8~2020/3/20)<sup>24)</sup>：

(a) 妊婦は感染者全体の0.24%、109例(92%)は軽症、9例(8%)が重症。

(b) 3/20までに109例(92%)が軽快退院した。

(c) 一般集団と比較して、妊婦の重症化リスクは同等であった。

(d) 重症化した9例のうち、6例が産後であった。

まだ報告は少ないものの、これらの観察研究の結果から、産後にCOVID-19が重症化する可能性が示唆されています。従って、一般の方と同様に、妊娠中のIBD患者がSARS-CoV-2感染、COVID-19に罹患した場合、産後の重症化に注意を払う必要があると考えられます。

#### IBDに使用する薬剤とSARS-CoV-2感染およびCOVID-19発症・重症化リスクについて

IBDの患者さんにおいてSARS-CoV-2感染やCOVID-19の発症・重症化が上昇するというエビデンスはありません。現時点では、IBDの患者さんにおいてSARS-CoV-2感染やCOVID-19の発症・重症化の一番大きなリスクは原病の疾患活動性と考えられています。そのため、寛解期の患者さんにおいては現行の治療をできるだけ継続することが大事です。また、活動期の患者さんにおいては、これまでと同様に個々の患者さんの状態や薬の有効性・安全性を考慮して、速やかな寛解導入を目指した治療法を選択する必要があります(Q2とQ4をご参照ください)。

以下、各薬剤についてのQ&Aです。

#### Q7. 5-ASA製剤投与はCOVID-19重症化に関連するのでしょうか？

A7. 現在まで、5-ASA製剤投与が細菌・ウイルス感染リスクを上昇させるという報告はありません<sup>25)</sup>。5-ASA製剤がSARS-CoV-2感染リスクもしくはCOVID-19の重症化リスクを上げる可能性は極めて低いと考えます。従って、COVID-19を発症した患者さ

んとの濃厚接触，あるいはCOVID-19を発症しても，IBD患者さんが5-ASA製剤を中止する必要はありません<sup>26)</sup>。

COVID-19パンデミック下での5-ASA治療に関する提案

IBD患者がCOVID-19患者と濃厚接触，COVID-19を発症しても，5-ASA製剤を中止する必要はない。

Q8. 全身性ステロイド投与中のIBD患者では，COVID-19の重症化リスクは高くなるのでしょうか？

Q8. 肺炎に対する抗炎症効果を期待して，SARS，MERS，インフルエンザウイルス感染に伴うARDSに対してステロイド投与が試みられてきました。しかしながら，ステロイドの治療効果は明らかではなく，逆に投与患者では人工呼吸器管理の必要性や死亡率増加などの有害事象が増えることが報告されました<sup>27)~29)</sup>。加えて，ステロイド投与患者では，気道分泌物からウイルスRNAの消失が遅れることが報告されています<sup>30)</sup>。

一般的にプレドニゾロン換算で20 mg/日以上以上の投与がIBD患者における呼吸器感染リスクの増加，ならびに入院率や死亡率の上昇と関連していることが報告されています<sup>31)~33)</sup>。しかし，現段階では，ステロイド投与がCOVID-19の臨床経過にどのような影響を及ぼすかについての明確な報告はありません。現在のSECURE-IBDのデータからは，ステロイド治療中IBD患者さんでは，COVID-19の重症化症例が多い傾向がみられていることに留意すべきです。ただし，SECURE-IBDのデータは後方視的観察研究によるものであり，ステロイド使用がCOVID-19の重症化の因子となることを直接的に示したものではありません。国や施設の治療状況などが影響している可能性があり慎重な解釈が必要です。

COVID-19パンデミック下でのステロイド治療に関する提案

(1) 寛解導入療法としての安易なプレドニゾロン全身投与は可能な限り避け，他の代替治療を寛解導入療法として考慮する。

(2) 但し，患者の疾患活動性によりプレドニゾロン全身投与が必要と判断される場合は，各患者の疾患活動性を踏まえて十分な投与量を決定すべき

である。

(3) 全身性ステロイド使用中の患者さんは，できるだけ速やかに効果判定を行い全身性ステロイドの減量を試みる。

Q9. 全身性ステロイドと比較してブデソニドでは，COVID-19の重症化リスクは軽減されるのでしょうか？

A9. ブデソニドは腸管局所で作用し，全身への影響が少ないステロイドです。理論的には，投与中の感染リスクは低いと考えられます<sup>34)</sup>。欧米のレビューでは，ステロイド治療中IBD患者さんがCOVID-19症状を出現，あるいは感染者と接触した場合は，(1)ステロイドの速やかな減量，(2)ステロイド継続が必要な状況と医師が判断した場合には，ブデソニドへの治療変更を考慮すべきであると提案されています<sup>26)</sup>。しかし，SECURE-IBDのデータから，ブデソニド治療中のIBD患者さんでもCOVID-19の重症化症例が多い傾向は見られます。

COVID-19パンデミック下でのブデソニド治療に関する提案

1. 全身性ステロイドと同様，ブデソニド治療中（寛解導入治療を含む）の患者さんにおいても，ブデソニドを漫然と使用するべきではなく，寛解導入後は速やかに減量を考慮すべきである。

2. COVID-19の重症化リスクが，全身性ステロイドからブデソニドへの変更により軽減されるかは明らかではない。

Q10. チオプリン製剤などの免疫調節薬内服中のIBD患者では，COVID-19重症化リスクは高くなるのでしょうか？

A10. アザチオプリンや6-メルカプトプリンなどのチオプリン製剤は，ウイルスに対する体内の免疫反応を減弱させるため，投与によるウイルス感染リスク上昇との関連が示唆されています<sup>35)</sup>。一方，呼吸器感染症のリスク上昇に関するエビデンスは乏しいとされています<sup>35)36)</sup>。MERS-CoVは成熟の際にプロテアーゼを必要としますが，メルカプトプリンはそのプロテアーゼを抑制する効果を有することが*in vitro*での研究で示されています<sup>26)</sup>。しかしながら，抗ウイルス効果を検

証するための動物実験は行われていません。免疫調節薬の1つであるメソトレキセートも感染症リスク上昇への関与が報告されてきました。しかしながら、関節リウマチ以外のIBD患者においては、メソトレキセート使用は感染リスクを増大させないとの報告があります<sup>37)</sup>。現時点では、チオプリン製剤やメソトレキセートによる呼吸器感染症のリスク上昇の明らかなエビデンスはありません。従って、症状が安定している患者さんでは、免疫調節薬を中止する必要はなく、安易に薬剤の中止をしないようお伝えすることが重要です。SECURE-IBDのデータからは、免疫調節薬治療中のIBD患者さんではCOVID-19重症化率が高い傾向が見られます。SECURE-IBDでは詳細な患者背景の分析はできませんのでリスク因子は分かりませんが、チオプリン製剤を投与されている患者さんでは、外来受診時の血液検査による白血球数の減少（リンパ球数の減少）などに注意を払うことが必要であると考えられます。

#### COVID-19パンデミック下での免疫調節薬治療に関する提案

1. 免疫調節薬治療中の患者さんがCOVID-19患者と濃厚接触した場合は、2週間免疫調節薬の投与中断を考慮する。
2. 免疫調節薬治療中の患者さんがSERS-CoV-2陽性・COVID-19と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは免疫調節薬の投与中止を考慮する。

#### Q11. 生物学的製剤投与中のIBD患者では、COVID-19重症化リスクは高くなるのでしょうか？

A11.

##### 1. 抗TNF $\alpha$ 抗体製剤

抗TNF $\alpha$ 抗体製剤投与患者では、結核をはじめとする呼吸器感染症・肺炎のリスクが上昇し、免疫調節薬との併用はそのリスクをさらに高めます<sup>31)</sup><sup>38)</sup>。一方、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤は重症の敗血症患者管理に使用されており、ショック状態になる前に抗TNF $\alpha$ 抗体製剤を投与するとその後の致死率が減少すると報告されています<sup>39)</sup>。COVID-19の血中サイトカインパターンhyperinflammatory syndromeであるsecondary haemophagocytic lymphohistiocytosisに類似し、COVID-19患者血液や局所組織でTNF $\alpha$ が上昇していることが報告されています<sup>40)</sup><sup>41)</sup>。従って、過剰な炎症を抑制す

るため抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の有効性に関する臨床試験が提案されています<sup>41)</sup>。SECURE-IBDのデータから、登録されているCOVID-19患者数は抗TNF $\alpha$ 抗体製剤投与中の患者が最も多いにもかかわらず、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤単独投与患者のCOVID-19重症化率は低い傾向があります。しかし、免疫調節薬との併用では重症化率がやや上昇しています。COVID-19重症化リスクを下げる観点から、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤と免疫調節薬との併用により臨床症状が安定している患者さんにおいては、(a)内視鏡的寛解がすでに得られている、または(b)高齢患者の場合には、併用中の免疫調節薬中断を考慮して良いのかもしれない。

##### 2. 抗TNF $\alpha$ 抗体製剤以外の生物学的製剤

長期投与試験の結果から、抗IL-12/23 p40抗体製剤(ウステキヌマブ)や抗 $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリン抗体製剤(ベドリズマブ)投与が、呼吸器感染を含む重症感染症リスクを高めるなどの報告はありません<sup>42)</sup>~<sup>46)</sup>。従って、臨床的寛解状態にある患者さんにおいて、これらの薬物の中断を考慮する必要はありません。最近のSECURE-IBDのデータでは、ベドリズマブ投与患者でやや入院率が高い傾向が認められていますが、今後の経過を慎重に追う必要があります。

#### COVID-19パンデミック下での生物学的製剤治療に関する提案

1. 生物学的製剤治療中の患者さんが、COVID-19患者と濃厚接触した場合は、予定投与日から2週間投与延期を考慮する。
2. 生物学的製剤治療中の患者さんが、SERS-CoV-2陽性・COVID-19と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは抗TNF $\alpha$ 抗体製剤投与を一時中断する。

#### Q12. JAK阻害剤投与中のIBD患者では、COVID-19重症化のリスクは高くなるのでしょうか？

A12. 現在、IBD領域で使用されているJAK阻害剤はTofacitinib (TOF)です。TOF投与は、潰瘍性大腸炎患者における帯状疱疹リスクを上昇させます<sup>47)</sup>。特に、TOF 10 mgの1日2回投与、高齢者、ステロイドとの併用ではそのリスクが高くなります<sup>48)</sup>。SECURE-IBDのデータからは、JAK阻害剤使用中の患者のCOVID-19の重症率が高い傾向が出ていますが、症例数が少なく今後の経過を追うことが重要です。COVID-19に伴うサイトカインストーム抑制の観点か

らは、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤と同様、JAK 阻害剤の継続を否定するものではないとの考えも提案されています<sup>41)</sup>。ごく最近報告された症例報告を紹介します<sup>49)</sup>。症例は、33歳の潰瘍性大腸炎患者（2つの抗 TNF $\alpha$  抗体製剤及びベドリズマブに治療抵抗症例）で TOF 10 mg 2回/日内服中に COVID-19 に罹患。しかしながら、COVID-19 罹患後も TOF を継続、5日後に呼吸器症状は改善し、消化器症状の悪化も認められなかったという報告です。Jacob らは、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の状態では、JAK 阻害剤開始を推奨するものではないが、JAK 阻害剤投与中に COVID-19 を発症した場合には投与継続を考慮しても良いのではないかと述べています。まだこのような症例は少なく、COVID-19 患者における JAK 阻害剤の投与継続に関しては、慎重に判断すべきです。

#### COVID-19 パンデミック下での JAK 阻害剤治療に関する提案

1. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんでは、TOF 10 mg の1日2回投与中で治療中の場合、TOF 5 mg の1日2回投与への減量を考慮する。
2. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんが、COVID-19 患者と濃厚接触した場合は、2週間程度の内服中断を考慮する。
3. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんが、SERS-CoV-2 陽性・COVID-19 と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは JAK 阻害剤を一時中断する。

## 最後に

COVID-19 パンデミックにより、世界中の IBD 患者、医療スタッフ、現場の医師は、医療現場において日々困難な状況に直面している。このパンデミックの状況を克服し、患者の QOL を守るために、われわれは臨床現場における経験を重視し、さらに多くの正しい情報を集め、IBD 患者に対して最善の管理ができるように全力を注ぐ必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：仲瀬裕志（田辺三菱製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、HOYA Pentax Medical、あゆみ製薬株式会社、アッヴィ合同会社、日本化薬株式

会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社）、久松理一（田辺三菱製薬株式会社、アッヴィ合同会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、アルフレッサファーマ株式会社、EA ファーマ株式会社）、松本主之（ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社）、松岡克善（田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社、アッヴィ合同会社）、平井郁仁（アッヴィ合同会社、EA ファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、持田製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社）、大宮直木（日本化薬株式会社）、飯島英樹（日本化薬株式会社）

## 文 献

- 1) Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al: SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26: 681-687, 2020
- 2) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al: China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727-733, 2020
- 3) World Health Organization: Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020  
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- 4) Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al: Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 53: 305-353, 2018
- 5) Lu R, Zhao X, Li J, et al: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395: 565-574, 2020
- 6) Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, et al: Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24: 2012-2019, 2020
- 7) Wu F, Zhao S, Yu B, et al: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579: 265-269, 2020
- 8) Letko M, Marzi A, Munster V: Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 5: 562-569, 2020
- 9) Xiao F, Tang M, Zheng X, et al: Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158: 1831-1833.e3, 2020



- 10) Xu Y, Li X, Zhu B, et al: Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 26: 502-505, 2020
- 11) Wang W, Xu Y, Gao R, et al: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 323: 1843-1844, 2020
- 12) Yeo C, Kaushal S, Yeo D: Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 335-337, 2020
- 13) Chen N, Zhou M, Dong X, et al: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507-513, 2020
- 14) Wang D, Hu B, Hu C, et al: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061-1069, 2020
- 15) Tian Y, Rong L, Nian W, et al: Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 51: 843-851, 2020
- 16) Sultan S, Lim JK, Atayar O, et al: AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology* 2020 Apr 1 (doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.072) [Epub ahead of print]
- 17) Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al: Uneventful course in patients with inflammatory bowel disease during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology* 2020 (doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.062)
- 18) Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, et al: A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut* 69: 1148-1149, 2020
- 19) Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al: AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology* 2020 (doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012)
- 20) Wu Y, Guo C, Tang L, et al: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 434-435, 2020
- 21) Neurath MF: Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020 (doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269)
- 22) Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, et al: Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 598-606, 2020
- 23) Breslin N, Baptiste C, Miller R, et al: Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2: 100111, 2020 (doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111)
- 24) Chen L, Li Q, Zheng D, et al: Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020 Apr 17 (doi: 10.1056/NEJMc2009226)
- 25) Ransford RA, Langman MJ: Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 51: 536-539, 2002
- 26) Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, et al: Review Article: Prevention, Diagnosis and Management of COVID-19 in the IBD Patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 (doi: 10.1111/apt.15779)
- 27) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P: SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343, 2006
- 28) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al: Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 757-767, 2018
- 29) Ni YN, Chen G, Sun J, et al: The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 23: 99, 2019
- 30) Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al: Increased Risk of Influenza and Influenza-Related Complications Among 140,480 Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 25: 369-376, 2019
- 31) Long MD, Martin C, Sandler RS, et al: Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 108: 240-248, 2013
- 32) Orlicka K, Barnes E, Culver EL: Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis* 4: 167-185, 2013
- 33) Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, et al: The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020 (doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa053)
- 34) Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, et al: Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002913, 2009
- 35) Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, et al: Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 155: 337-346.e10, 2018
- 36) Seksik P, Cosnes J, Sokol H, et al: Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 (doi: 10.1111/apt.15779)

- ment Pharmacol Ther 29: 1106-1113, 2009
- 37) Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al: Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 350: h1269, 2015
  - 38) Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al: Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18: 69-81.e3, 2020
  - 39) Lv S, Han M, Yi R, et al: Anti-TNF- $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract* 68: 520-528, 2014
  - 40) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395: 1033-1034, 2020
  - 41) Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al: Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 395: 1407-1409, 2020
  - 42) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al: UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 375: 1946-1960, 2016
  - 43) Kalb RE, Fiorentino DF, Lebowitz MG, et al: Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 151: 961-969, 2015
  - 44) Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al: IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 14: 23-32, 2020
  - 45) Bye WA, Jairath V, Travis SPL: Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 46: 3-15, 2017
  - 46) Močko P, Kawalec P, Pilc A: Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep* 68: 1237-1243, 2016
  - 47) Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al: Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 24: 2258-2265, 2018
  - 48) Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer P, et al: Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci* 64: 1945-1951, 2019
  - 49) Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S: Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient With Ulcerative Colitis on Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2020 (doi: 10.1093/ibd/izaa093)

## ABSTRACT

### Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research

Hiroshi Nakase<sup>1)</sup>, Takayuki Matsumoto<sup>2)</sup>, Minoru Matsuura<sup>3)</sup>, Hideki Iijima<sup>4)</sup>,  
Katsuyoshi Matsuoka<sup>5)</sup>, Naoki Ohmiya<sup>6)</sup>, Shunji Ishihara<sup>7)</sup>, Fumihito Hirai<sup>8)</sup>,  
Kouhei Wagatsuma<sup>1)</sup>, Yoshihiro Yokoyama<sup>1)</sup> and Tadakazu Hisamatsu<sup>3)</sup>

1) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Sapporo Medical University School of Medicine*

2) *Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Iwate Medical University*

3) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine*

4) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine*

5) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Sakura Medical Center*

6) *Department of Gastroenterology, Fujita Health University School of Medicine*

7) *Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Shimane University*

8) *Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University Faculty of Medicine*

The COVID-19 pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has influenced all medical systems. This outbreak immediately affected gastroenterologists as well as global physicians worldwide. However, the comorbidity spectrum of digestive system in patients with COVID-19 remains unknown. Additionally, there are few data on the risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 aggravation in inflammatory bowel disease (IBD). Physicians and patients have great concern about whether IBD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection and have worsened disease courses. Therefore, it is necessary to precisely ascertain the risk of SARS-CoV-2 infection and the COVID-19 severity in IBD patients and to acknowledge the IBD management during the COVID-19 pandemic with clinically reliable information from COVID-19 cohorts and IBD experts' opinions.

In this review, we highlight gastrointestinal symptoms in COVID-19 and clinical questions regarding IBD management during the COVID-19 pandemic and make comments corresponding to each question based on recent publications. At the moment, we propose four key points as follows: (1) no evidence that IBD itself increases the risk of SARS-CoV-2 infection, (2) to basically prioritize the control of disease activity of IBD, (3) no need for physicians to suddenly discontinue immunomodulatory or biologic therapy in patients with quiescent IBD, and (4) a need for careful observation of elderly (>60 years old) and IBD patients receiving corticosteroid treatment during the COVID-19 pandemic.

## 原著

# 高齢化の進む地域中核病院における 85 歳以上の 超高齢者の胃内視鏡的粘膜下層剥離術の 現状と問題点

前田 英仁<sup>1)</sup>・佐々木文郷<sup>2)</sup>・小吉 尚裕<sup>1)</sup>・福迫 哲史<sup>1)</sup>・  
藤田 浩<sup>1)</sup>・菰原 義弘<sup>3)</sup>・井戸 章雄<sup>2)</sup>

**要旨** 【目的】85歳以上の超高齢者に対する胃内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の安全性，有効性を検討した。【対象と方法】2012年4月から2019年12月に当院でESDを施行した早期胃癌病変149例165病変を対象とした。85歳以上の21症例の超高齢者群と84歳以下の非超高齢者群に分けて治療成績，ESD後の経過観察，3年生存率を検討した。【結果】治療成績は両群間で有意差は認めなかった。超高齢者群は，3年以内に通院の自己中断例が有意に多く，経過が追えた8症例の3年生存率は100%であった。【結語】85歳以上の超高齢者への胃ESDは比較的安全に施行できた。しかし，通院の自己中断に留意する必要がある。

- 1) 出水総合医療センター消化器内科
- 2) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
- 3) 熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学講座

著者連絡先：前田英仁  
〒899-0131 鹿児島県出水市明神町 520  
E-mail: hidehitomaeda@gmail.com

受付：2020年3月26日  
採択：2020年5月9日

**Key Words** 高齢者，早期胃癌，内視鏡的粘膜下層剥離術

## 緒言

本邦における高齢化は非常に速い速度で進行している。日本医師会の地域医療情報システムによると，当院の位置する鹿児島県出水市は，65歳以上の高齢化率が2015年で30.5%であり全国平均の26.6%と比較すると非常に高い数値となっている<sup>1)</sup>。そのため，高齢者の早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）を施行する機会が増えている（Fig. 1）。胃ESDは外科手術に比べて低侵襲であり<sup>2)</sup>，外科手術と同等の根治性や長期成績を有することが報告されている<sup>3)~5)</sup>。しかし高齢者，とくに85歳以上の高齢者はESDによる偶発症が致命的となる可能性があり，また一般的な余命を鑑みても，ESDの適応について判断に苦慮する場合が多い。大学病院やHigh volume centerではない当院での胃ESDの現状を検討するこ

とは，本邦の高齢者医療の real world のデータを反映している可能性がある。今回われわれは，当院における85歳以上の高齢者に対する胃ESDの安全性と有効性を検討した。

## 検討対象と方法

老年医学分野においては，85歳以上を「超高齢者」としているため，今回の検討では85歳以上を超高齢者と定義した<sup>6)</sup>。2012年4月から2019年12月に，出水総合医療センターで施行した胃ESDのうち，胃腺腫や胃 Neuroendocrine tumorであった症例を除いた早期胃癌149例165病変を対象とした。対象を85歳以上の超高齢者群（Super-old群：SO群）と84歳以下の非超高齢者群（Non-super-old群：NSO群）に分け，両群の患者背景（性別，基礎疾患，抗血栓薬内服

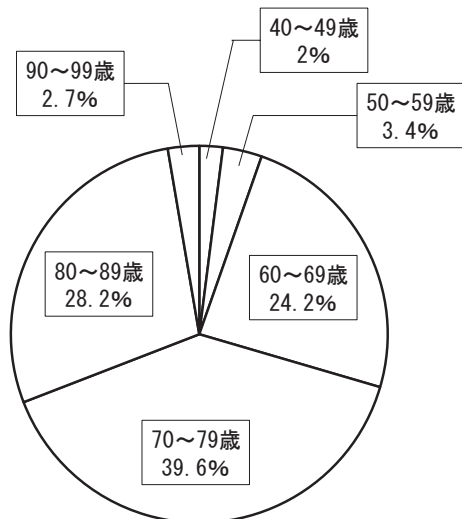


Fig. 1 当院の胃 ESD の年齢構成. 70 歳以上が約 3/4 を占めている.

の有無), 病変の特徴(腫瘍部位, 肉眼型, 組織型, 腫瘍長径, 深達度), 治療成績(一括切除, 治癒切除, 切除時間, 偶発症発症)を retrospective に比較検討した. また, ESD 後 3 年以上が経過した 63 例を SO 群と NSO 群に分け, ESD 後の経過観察, 追加治療, 3 年生存率について検討した (Fig. 2). 通院が中断している症例は, 電話または手紙で生存状況を確認した.

完全一括切除は腫瘍断端陰性であった一括切除病変と定義した. 偶発症については, 術中穿孔, 後穿孔, 後出血, 肺炎に関して評価を行った. 術中穿孔は ESD 施行中に内視鏡的に穿孔を確認できたもの, 後穿孔については腹部 CT にて free air が認められたものとした. 後出血については ESD 終了後に吐血または下血をきたし緊急内視鏡を要したものを, および Hb 2 g/dL 以上の低下をきたした症例と定義した. 肺炎については, 術後胸部 X 線 で肺炎像を認め抗菌薬投与を要した症例とした.

統計学的検討については, Unpaired t 検定,  $\chi^2$  検定, Fisher の正確検定を用いた.  $p < 0.05$  を統計的に有意と判断した. 3 年生存率については Kaplan-Meier 法を用いて評価した. すべての解析は IBM SPSS Statistics Base 23 software program (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を使用した.

本研究は鹿児島大学病院倫理委員会 (番号: 180332 疫-改 1) と出水総合医療センター倫理委員会 (番号: 53) の承認を受けている.

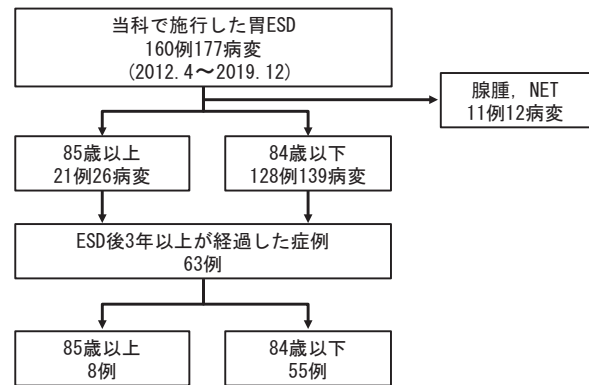


Fig. 2 本研究のフローチャート.

## 結果

SO 群 (平均 87.7 歳, 85~94 歳) は 21 例 26 病変, NSO 群 (平均 71.7 歳, 46~84 歳) は 128 例 139 病変であった. SO 群において女性が多い傾向にあったが有意差は認めなかった. 基礎疾患では, 脳血管疾患において SO 群は 4 例 (19.0%), NSO 群は 6 例 (4.7%) で SO 群が有意に有病率が高かった ( $p = 0.04$ ). また, 心疾患, 呼吸器疾患は SO 群が多い傾向にあったが有意差は認めなかった. その他, 腎疾患, 耐糖能異常については両群間に有意差は認めなかった. また, 抗血栓内服の有無については両群間に有意差は認めなかった. 病変の特徴では, 腫瘍部位, 肉眼型, 組織型, 腫瘍長径, 深達度では両群間に有意差は認めなかった (Table 1).

治療成績では, 一括切除, 治癒切除, 切除時間で両群間に有意差は認めなかった. 偶発症では, 術中穿孔, 後穿孔, 後出血, 肺炎の発症率で両群間に有意差は認めなかった (Table 2).

胃 ESD 後 3 年以上経過した症例 63 症例のうち, SO 群は 8 例, NSO 群は 55 例であった. 通院を中断した症例については, 電話または手紙で生存状況を確認することができた. 当院で行った胃 ESD 後の経過観察は, 胃癌治療ガイドライン 2018<sup>7)</sup>に記載された方法で全例当院にて検査を行っており, 5 年間の観察を行う方針としている. NSO 群で 2 例の死亡を認めたが, 死亡以外の理由による通院の中断については, SO 群で 4 例 (50%), NSO 群で 5 例 (9.4%) であり, SO 群が有意に多かった ( $p = 0.01$ ) (Table 3). 当院外来にて経過観察が可能であった SO 群 4 例, NSO 群 50 例のうち, eCuraC1, eCuraC2 であった症例は SO 群で

Table 1 患者背景

		SO 群 21 例 26 病変	NSO 群 128 例 139 病変	p 値
年齢 (歳)		87.7 ± 2.2 (85 ~ 94)	71.7 ± 8.1 (46 ~ 84)	<0.001
性別	男性/女性	12/9	96/32	0.09
基礎疾患, n (%)				
心疾患		7 (33.3)	22 (17.2)	0.08
呼吸器疾患		0 (0)	16 (12.5)	0.08
脳血管疾患		4 (19.0)	6 (4.7)	0.04
腎疾患		0 (0)	1 (0.8)	0.86
耐糖能異常		3 (14.3)	22 (17.2)	0.52
抗血栓薬		6 (28.6)	24 (18.8)	0.22
腫瘍部位	U/M/L	4/11/11	22/61/56	0.98
肉眼型	IIa/IIb/IIc/Ip	14/1/11/0	66/8/62/3	0.31
組織型	tub/sig. por	26/0	135/4	0.5
腫瘍長径 (mm)		19.3 ± 11.2	15.3 ± 10.3	0.07
深達度	mucosa/submucosa	21/5	114/25	0.53

Table 2 治療成績

	SO 群 21 例 26 病変	NSO 群 128 例 139 病変	p 値
一括切除, n (%)	26 (100)	137 (98.6)	0.71
治癒切除 eCuraA/eCuraB/eCuraC1/eCuraC2	21/0/0/5	109/8/2/20	0.43
切除時間 (分)	95.9 ± 69.9	86.6 ± 65	0.58
術中穿孔, n (%)	0 (0)	4 (3.1)	0.54
後穿孔, n (%)	0 (0)	0 (0)	—
後出血, n (%)	1 (5.0)	3 (2.4)	0.46
肺炎発症, n (%)	1 (5.0)	1 (0.8)	0.26

Table 3 通院中断

	SO 群 8 例	NSO 群 53 例	p 値
通院中断, n (%)	4 (50)	5 (9.4)	0.01

Table 4 追加治療

	SO 群 1 例	NSO 群 9 例	p 値
eCuraC1 or C2 追加治療, n (%)	0 (0)	4 (44.4)	0.6

1 例, NSO 群で 9 例であった。そのうち, 追加治療を行った症例は, SO 群で 0 例 (0%), NSO 群で 4 例 (44.4%) であり, 両群間に有意差は認めなかった (Table 4)。追加治療を行わなかった 6 例中 2 例で再発を認めた (Table 5)。3 年生存率について, Kaplan-Meier 法を用いて評価した。経過が追えた SO 群 8 例において 100%, NSO 群 55 例において 96.4% であり, 両群間で有意差は認めなかった。NSO 群の 2 例の死因はいずれも他病死 (心不全, 肝細胞癌) であった (Fig. 3)。

## 考察

高齢化社会の到来にともない, 高齢者が早期胃癌と診断されるケースは増加してきている。今回われわれは, 2012 年 4 月から 2019 年 12 月までの期間に当院にて ESD を施行した早期胃癌 149 例 165 病変を対象として検討を行ったところ, 85 歳以上の超高齢者は 149 例中 21 例 (14.1%) であった。Sekiguchi らは早期胃癌に対して ESD を行った 4542 例のうち 85 歳以上の超高齢者は 113 例 (2.5%) であったと報告しており<sup>8)</sup>, 当院では高い頻度で超高齢者に対して胃 ESD

Table 5 再発症例

患者	腫瘍長径	組織型	深達度	静脈侵襲	リンパ管侵襲	水平断端	深部断端	再発までの期間	再発形式
62歳男性	4 mm	tub1	M	-	-	+	-	9カ月	局所再発
71歳女性	13 mm	tub1	SM2 (700 μm)	-	-	-	-	25カ月	腹腔内リンパ節再発

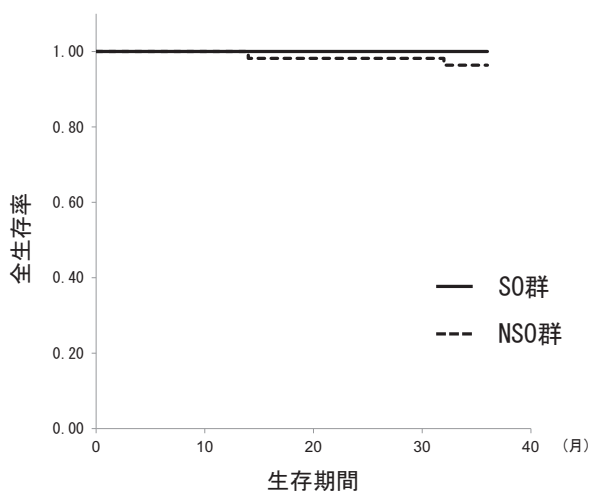


Fig. 3 3年生存率. 経過が追えたSO群8例において100%, NSO群55例において96.4%で, 両群間に差はなかった.

を行っていたと考えられた.

基礎疾患の検討では, SO群, NSO群の間で脳血管疾患のみ有意差を認め, SO群が有意に有病率が高かった. その他, 心疾患, 呼吸器疾患, 腎疾患, 耐糖能異常では有意差は認めなかった. また抗血栓薬の使用, 腫瘍長径, 切除時間についてもSO群, NSO群の間で有意差は認めなかった. 偶発症発症率についても術中穿孔, 後穿孔, 後出血, 肺炎についてSO群, NSO群の間で有意差は認めなかった. 既報では術中穿孔は0.5~5.3%, 後穿孔は0.5%, 後出血は0~15.6%, 肺炎は0.8~1.6%と報告されている<sup>9)</sup>. 当院の偶発症発症率も既報と同程度であり, 安全に胃ESDを行うことができていることが示され, 偶発症については年齢の関与は乏しいと考えられた. ただしKatoらは胃ESD後の肺炎の危険因子として, 脳血管障害の基礎疾患を有していることを挙げており, 超高齢者に対する胃ESDの際は肺炎の発症に留意する必要があると考える<sup>10)</sup>.

当院で胃ESDを行った症例はすべて当院の医療圏内に在住の患者であり, 当院で経過観察している. 胃癌治療ガイドライン2018に従い, eCuraAの場合は

年に1~2回の内視鏡観察による経過観察, eCuraBの場合は年に1~2回の内視鏡検査に加えて, 腹部超音波検査, CT検査, eCuraC1, eCuraC2の症例は基本的には追加治療であり, 同意が得られなかった症例は年に2回の内視鏡検査, CT検査を行っており<sup>7)</sup>, 5年間の観察を行う方針としている. ESD後3年以上が経過した症例63症例のうち9例が3年以内で通院を中断しており, SO群が有意に通院の中断率が高く, いずれも自己判断による中断であった. eCuraA, eCuraBであっても異所再発を含めた再発のリスクがあるため<sup>11)~13)</sup>, 超高齢者に対しては, 本人そして家族への十分な説明が必要であると考えられた.

胃癌治療ガイドライン2018より, ESD後の治療方針としてeCuraC1の症例は再ESD, 追加外科切除, 慎重な経過観察, 焼灼法が推奨されており, eCuraC2の症例では追加外科切除が推奨されている<sup>7)</sup>. 今回の検討ではeCuraC1, eCuraC2で追加治療を行った割合はSO群が0例(0%), NSO群が4例(44.4%)で両群間に有意差はなく, 両群とも低い結果であった. HattaらはeCuraC2の46%が経過観察になっていたと報告しており<sup>14)</sup>, さらに高齢者では53~88%が経過観察になっていたとの報告がある<sup>15)~17)</sup>. また, 85歳以上は36例全例で経過観察となっていたとの報告もある<sup>8)</sup>. 今回の検討でSO群だけでなく, NSO群でも追加治療を行った割合が低かったのは, NSO群の平均年齢が高かったためと考えられた. 今回の検討では, 3年間の観察にて, eCuraA, eCuraBの症例で再発は認めなかった. eCuraC1, eCuraC2で追加治療を行った症例は再発を認めなかったが, 追加治療を行わなかった6例中2例で再発を認め, いずれもNSO群であった. 側方断端陽性でeCuraC1であった1例がESD9カ月後に局所再発を認め, 深達度がSM2でeCuraC2であった1例がESD25カ月後に腹腔内リンパ節再発をきたした. 高齢者においては, 追加外科切除を施行することによってのQOLの低下の評価, 合併症や死亡のリスクを評価することも重要である<sup>18)</sup>. しかし, 局所再発は追加治療が可能であるが, リンパ

節再発，遠隔転移をきたした場合には根治が困難であり予後が不良であることを十分に患者に説明した上で追加治療を検討する必要がある<sup>7)</sup>。

3年生存率はSO群で100%，NSO群で96.4%であり，2例の死因は他病死であった。ただし，SO群の5年生存率は71.4%であった。Sekiguchiらの報告でも85歳以上の胃ESD症例の3年生存率は90.3%，5年生存率は72%であり，既報と矛盾しない結果であった<sup>8)</sup>。中村らによれば胃癌の発育速度は癌細胞誕生から約9カ月で最大径5mmの粘膜内癌となり，さらに約3~4年で進行癌になると報告されている<sup>19)</sup>。したがって，85歳以上の超高齢者に対する胃ESDは原病死を予防できる可能性が示唆された。

今回の検討のlimitationとして，単施設，少数例の検討であること，retrospectiveの検討であること，胃ESDを施行していない高齢者の予後が不明確であること，胃ESDの可否の判断が明確でないことが挙げられた。今後，胃ESD未施行高齢者の予後の大規模データおよび高齢者の胃ESD可否の評価法の確立が必要と考えられる。

## 結語

85歳以上の超高齢者群と84歳以下の非超高齢者群との間で治療成績や偶発症発症率に有意差は認められず，超高齢者群においても比較的安全に胃ESDを施行することができると考えられた。85歳以上の超高齢者に対する胃ESDは胃癌による原病死を予防できる可能性があるが，通院の自己中断に留意する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) 地域医療情報システムホームページ。  
<http://jmap.jp>
- 2) Chiu PW, Teoh AY, To KF, et al: Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 26: 3584-3591, 2012
- 3) Suzuki H, Oda I, Abe S, et al: High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 19: 198-205, 2016
- 4) Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 58: 331-336, 2009
- 5) Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, et al: Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 97: 868-871, 2010
- 6) Suzman RM, Manton KG, Willis DP: Introducing the oldest old. *The Oldest Old*, Suzman RM, Willis DP, Manton KG (eds), Oxford University Press, New York, pp 3-16, 1992
- 7) 日本胃癌学会 (編): 胃癌治療ガイドライン (医師用), 第5版. 金原出版, 2018
- 8) Sekiguchi M, Oda I, Suzuki H, et al: Clinical outcomes and prognostic factors in gastric cancer patients aged  $\geq 85$  years undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 85: 963-972, 2017
- 9) 小野裕之, 八尾建史, 藤城光弘, 他: 胃癌に対するESD/EMRガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 56: 310-323, 2014
- 10) Kato M, Michida T, Kusakabe A, et al: Safety and short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients. *Endosc Int Open* 4: E521-E526, 2016
- 11) Nakajima T, Oda I, Gotoda T, et al: Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 9: 93-98, 2006
- 12) Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al: Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 12: 148-152, 2009
- 13) Gotoda T, Sasako M, Ono H, et al: Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg* 88: 444-449, 2001
- 14) Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al: Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 52: 175-184, 2017
- 15) Abe N, Gotoda T, Hirasawa T, et al: Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer* 15: 70-75, 2012
- 16) Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, et al: Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol* 106: 1064-1069, 2011
- 17) Sumiyoshi T, Kondo H, Fujii R, et al: Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dis-



section for early gastric cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Gastric Cancer* 20: 489-495, 2017

- 18) 八田和久, 後藤田卓志, 小山恒男, 他: 早期胃癌 ESD/EMR 根治度 C-2 (非治癒切除) 病変に対する

対応. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 60: 1173-1185, 2018

- 19) 中村恭一: 胃癌の自然史. *胃と腸* 27: 11-15, 1992

## ABSTRACT

### Current State and Problems of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection in Elderly Patients Aged $\geq 85$ Years in a Regional Core Hospital

Hidehito Maeda<sup>1)</sup>, Fumisato Sasaki<sup>2)</sup>, Naohiro Koyoshi<sup>1)</sup>, Satoshi Fukuzako<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Fujita<sup>1)</sup>, Yoshihiro Komohara<sup>3)</sup> and Akio Ido<sup>2)</sup>

1) *Department of Gastroenterology, Izumi General Medical Center*

2) *Digestive and Lifestyle Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

3) *Department of Cell Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University*

**【Background and Aims】** The number of elderly Japanese patients with gastric cancers treated with endoscopic submucosal dissection (ESD) is increasing. This study aimed to investigate the safety and efficacy of gastric ESD in patients aged  $\geq 85$  years. **【Methods】** We included 149 patients with 165 gastric cancer treated with ESD at our hospital between April 2012 and December 2019, and they were categorized into two groups: the super-old (SO) group comprising patients aged  $\geq 85$  years and the non-super-old (NSO) group comprising patients aged  $\leq 84$  years. The clinical outcomes and follow-up after ESD and prognosis were evaluated. **【Results】** The clinical outcomes between the two groups had no remarkable differences. However, the SO group had a significantly higher rate of patients who self-interrupted their follow-up checkup within 3 years ( $p = 0.01$ ) than the NSO group. Meanwhile, the 3-year overall survival rates were not significantly different between the two groups. **【Conclusions】** Gastric ESD can be safely and effectively achieved even for elderly patients aged  $\geq 85$  years, with the possibility of preventing death from gastric cancer. However, elderly patients aged  $\geq 85$  years tend to self-interrupt their follow-up checkup.

## 症例報告

Invasive micropapillary carcinoma 併存  
粘膜内胃癌の 3 例荒川 典之<sup>1)</sup>・遠藤 希之<sup>2)</sup>・平澤 大<sup>1)</sup>・前田 有紀<sup>1)</sup>

**要旨** Invasive micropapillary carcinoma (IMPC) 併存粘膜内胃癌の 3 例を報告する。その内訳は、全例体下部領域に局在し、主体とする組織型は高分化型腺癌 2 例、乳頭腺癌 1 例であった。脈管侵襲・リンパ節転移を認めず、術後再発なく経過した。IMPC 成分の占拠率は 5~30% であった。IMPC 併存早期胃癌の報告例はほとんどないため、文献的考察を加え報告する。

1) 仙台厚生病院消化器内科  
2) 仙台厚生病院病理診断科

著者連絡先：荒川典之  
〒980-0873 宮城県仙台市青葉区広瀬町 4  
番 15 号  
E-mail: imu\_nori0111@yahoo.co.jp

受付：2019 年 11 月 11 日  
採択：2020 年 1 月 10 日

**Key Words** invasive micropapillary carcinoma, 粘膜内癌, endoscopic submucosal dissection

## 緒言

胃癌は、世界的に 5 番目に頻度の多い悪性腫瘍で、癌関連死に関しては 3 番目に多いとされている<sup>1)</sup>。IMPC は、1993 年に乳癌で初めて報告され<sup>2)</sup>、その後、肺癌<sup>3)</sup>や膀胱癌<sup>4)</sup>、大腸癌<sup>5)</sup>などで報告されるようになった。予後不良で高悪性度な病理所見とされている。胃癌では、2010 年に WHO 分類において乳頭腺癌の項目で IMPC の記載がされている<sup>6)</sup>。本邦の胃癌取扱い規約第 15 版<sup>7)</sup>では“特殊型、その他の癌”に IMPC が分類されている。進行胃癌での報告がほとんどで、他臓器での報告同様に脈管侵襲・リンパ節転移が高頻度で予後不良とされている<sup>8)</sup>。一方、粘膜内癌の報告はこれまでに 1 例しかない<sup>9)</sup>。今回われわれは、粘膜内に限局する IMPC 併存胃癌 3 例を経験したので報告する。

## 症例

症例 1 (Fig. 1) : 58 歳, 男性。

上部内視鏡検査：背景粘膜は O-I 相当の萎縮で、H. pylori 現感染粘膜であった。体下部後壁に約 10 mm 大の発赤調陥凹性病変を認め、endoscopic submucosal

dissection (ESD) にて一括切除した。

病理組織学的所見：摘出標本は 13×10 mm 大で、高異型度高分化型腺癌を主体とする病変で、一部に中分化型腺癌を認めた。1 切片の辺縁に高異型度の IMPC 成分が観察された。粘膜浅層を主座とし、その範囲は約 5% であった。病変は粘膜内に限局しており、脈管侵襲は認めず、水平断端および垂直断端は陰性であった。

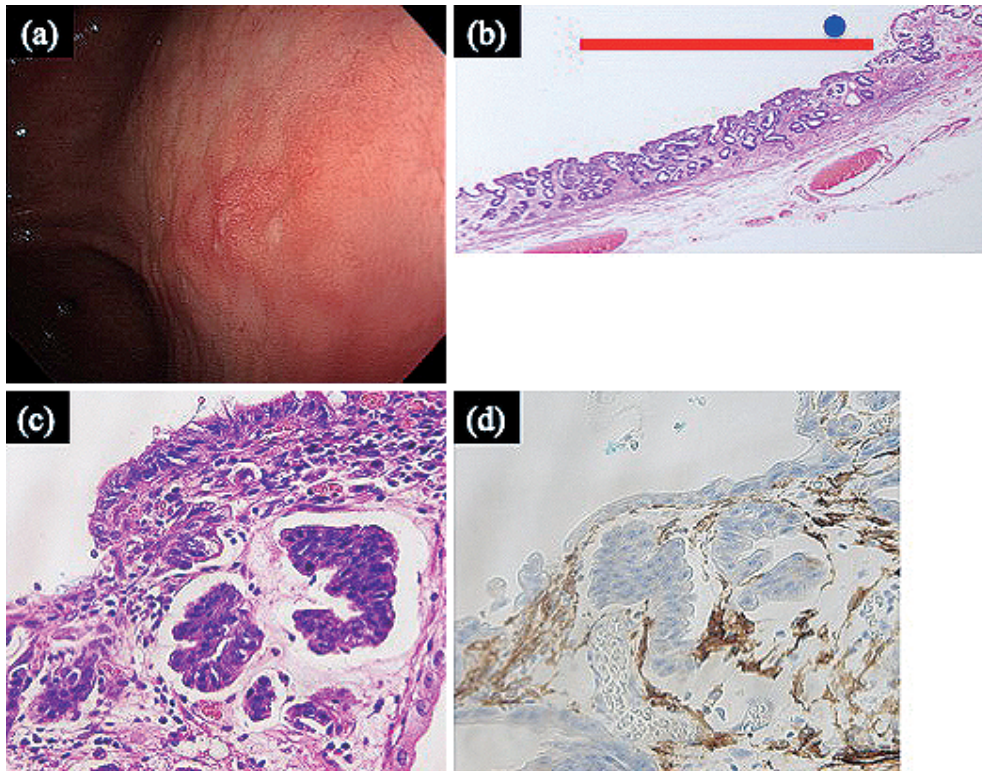
臨床経過：ESD 後 93 カ月間再発なく経過している。  
症例 2 (Fig. 2) : 72 歳, 男性。

上部内視鏡検査：背景粘膜は C-II 相当の萎縮で、H. pylori 現感染粘膜であった。体下部大弯に約 15 mm 大の発赤調隆起性病変を認め、ESD にて一括切除した。

病理組織学的所見：摘出標本は 14×13 mm 大で、高異型度の乳頭腺癌を主体とする病変で、一部に中分化型腺癌、印環細胞癌を認めた。3 切片の中央部から辺縁に高異型度の IMPC 成分が観察された。粘膜浅層から中層を主座とし、その範囲は約 30% であった。病変は粘膜内に限局しており、脈管侵襲は認めず、水平断端および垂直断端は陰性であった。

臨床経過：ESD 後 83 カ月間再発なく経過している。  
症例 3 (Fig. 3) : 62 歳, 女性。

上部内視鏡検査：背景粘膜は O-III 相当の萎縮で、



**Fig. 1**  
 (a) 上部内視鏡検査にて、体下部後壁に陥凹性病変を認めた。(b) HE 染色でルーペ像。赤線が癌部、青丸が IMPC 領域を示す。(c) HE 染色で拡大観察像 (×200)。粘膜浅層に IMPC 成分を認めた。(d) D2-40 染色で空隙がリンパ管ではないことを確認した。

H. pylori 現感染粘膜であった。体下部大弯に約 20 mm 大のやや白色調陥凹性病変を認め、ESD にて一括切除した。

病理組織学的所見：摘出標本は 19×10 mm 大で、高異型度高分化型腺癌を主体とする病変で、2 切片の辺縁に高異型度の IMPC 成分が観察された。粘膜浅層を主座とし、その範囲は約 10% であった。病変は粘膜内に限局しており、脈管侵襲は認めず、水平断端および垂直断端は陰性であった。

いずれの症例も術前生検で IMPC 成分は認めなかった。レトロスペクティブに内視鏡画像（拡大 NBI 観察）を検討したが、IMPC 領域の同定はできなかった。

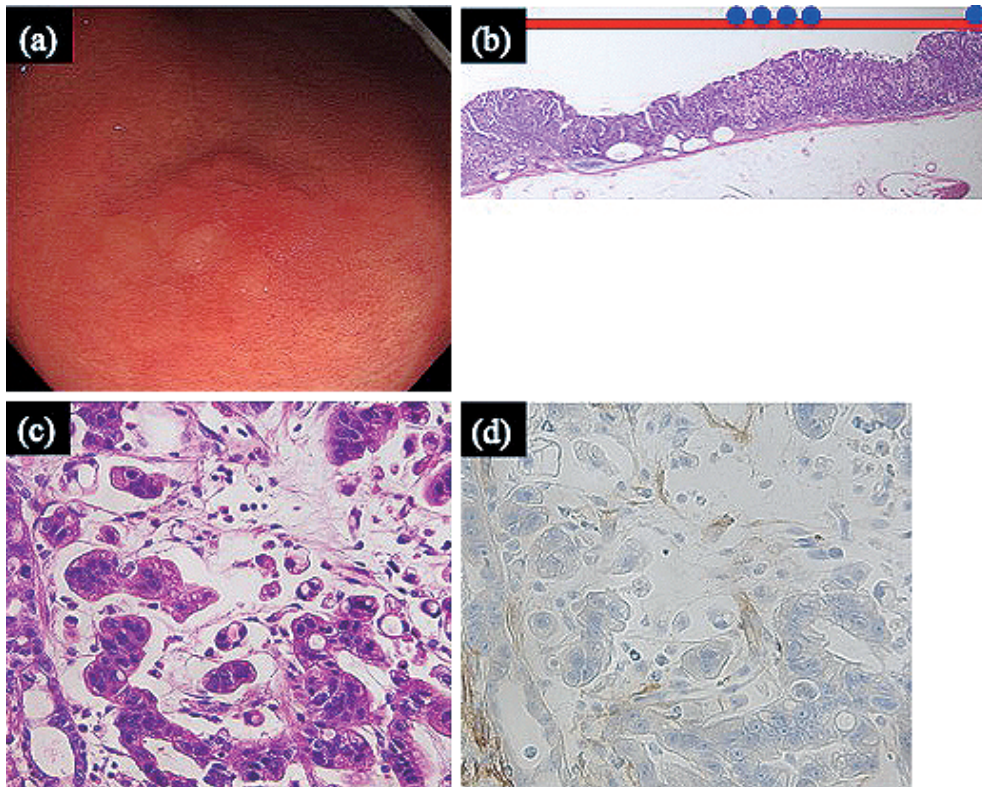
ESD 標本の HE 染色で IMPC 領域が確認できた切片に対して、D2-40 を用いて、空隙がリンパ管ではないことを確認した。Epithelial membrane antigen (EMA) 染色で癌胞巢外縁陽性となり、inside out growth pattern（極性の逆転）を確認した。

## 考察

IMPC 併存胃癌は、2008 年に Shimoda ら<sup>8)</sup>によって初めて報告された。特徴的な病理所見は、リンパ管様の空隙内に、線維血管性間質を欠く微小乳頭状癌胞巢が浮遊する像である。胞巢周囲の空隙は標本作製時の人工産物であり、空隙内に粘液は存在しないとされている。そして、一般的にその核異型は高度である。その頻度は 0.07～1.5% とされている<sup>10)11)</sup>。

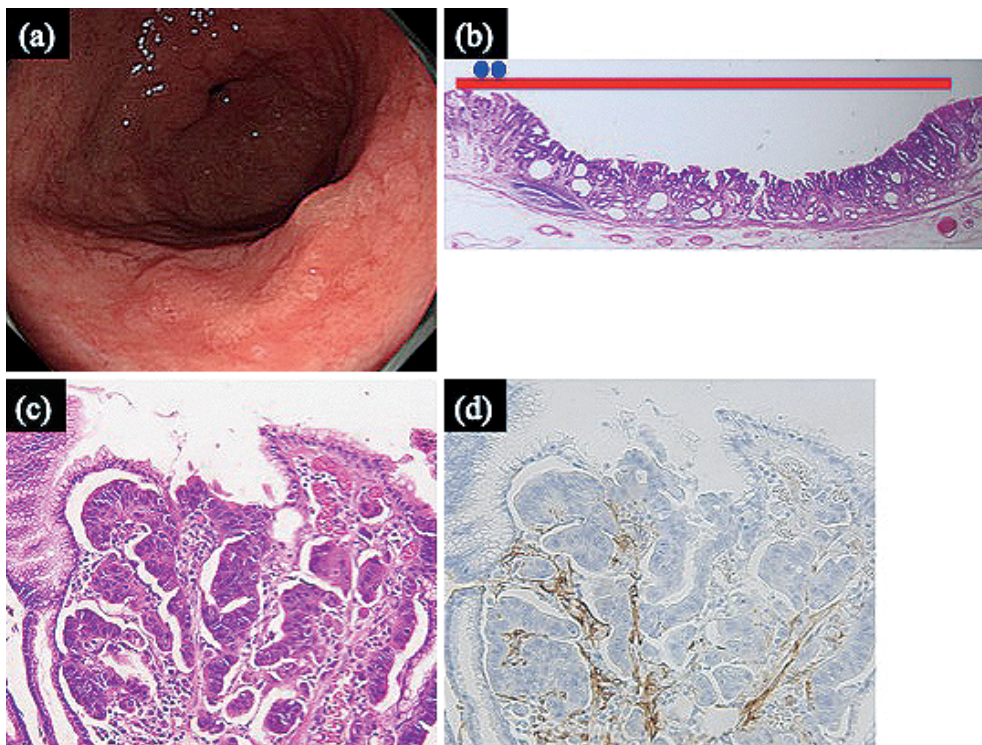
2012 年 Fujita らは、非 IMPC 群と比較して中等度から高度のリンパ管侵襲・リンパ節転移の頻度、リンパ節転移の個数の中央値が有意に高いと報告している。その予後について 3 年無病生存率は IMPC 群が 40.5%、非 IMPC 群が 72.6% と、IMPC 群が有意に低かった。3 年全生存率も有意差は認めなかったものの IMPC 群が 59.3%、非 IMPC 群が 80.6% と、IMPC 群が予後不良の傾向にあると報告している<sup>11)</sup>。

Table 1 に既報の 1 例報告を示す。12 例報告されており、ほとんどが進行胃癌である。L 領域に多く、type 2 または type 3 の形態で高度脈管侵襲および所属リ



**Fig. 2**

(a) 上部内視鏡検査にて、体下部大弯に隆起性病変を認めた。(b) HE 染色でルーペ像。赤線が癌部、青丸が IMPC 領域を示す。(c) HE 染色で拡大観察像 (×200)。粘膜浅層から中層に IMPC 成分を認めた。(d) D2-40 染色で空隙がリンパ管ではないことを確認した。



**Fig. 3**

(a) 上部内視鏡検査にて、体下部大弯に陥凹性病変を認めた。(b) HE 染色でルーペ像。赤線が癌部、青丸が IMPC 領域を示す。(c) HE 染色で拡大観察像 (×200)。粘膜浅層に IMPC 成分を認めた。(d) D2-40 染色で空隙がリンパ管ではないことを確認した。

**Table 1 Demographic profiles of reported 12 gastric cancer patients with IMPC**

Case	Author	Year	Age/ Sex	Location	Depth	Macroscopy	Histological type	ly	v	LN meta	Therapy	Outcome
1	Shimoda	2008	74/M	ND	SS	ND	por	+	-	+	surgery	4 months survival after therapy
2	Kondo	2008	ND	ND	SM	ND	tub2	+	-	+	surgery	3 months survival after therapy
3	Nakamura	2008	ND	ND	SS	ND	tub1, por, sig, muc	+	+	+	surgery/ chemotherapy	died 1 year after therapy
4	Asaumi	2009	56/M	L	SM	IIC + IIa	tub2	+	-	+	surgery/ chemotherapy	3 years survival after therapy
5	Okada	2010	77/M	L	SS	type 2	tub1	+	+	-	surgery/ chemotherapy	1 year survival after therapy
6	Ninomiya	2013	69/F	L	SS	type 3	only IMPC	+	-	+	surgery/ chemotherapy	5 years survival after therapy
7	Baba	2014	62/M	L	SE	type 3	tub2, pap, tub1, muc	+	+	+	surgery/ chemotherapy	died 3 years after therapy
8	Enver	2014	77/F	L	MP	type 2	tub2, por	+	-	+	surgery	ND
9	Tajima	2014	81/M	ND	MP	ND	pap, tub	+	+	+	surgery	ND
10	Tanaka	2015	70/F	L	M	IIC	tub1	-	-	-	ESD/surgery	15 months survival after therapy
11	Ji-Hoom Kim	2016	53/M	L	SS	type 2	tub2	ND	ND	ND	surgery/ chemotherapy	ND
12	Suzuki	2017	62/M	U	SS	type 3	tub2	+	+	+	surgery/ chemotherapy	5 years survival after therapy

ND: not determined.

ンパ節転移をきたす傾向にある。全例遠隔転移がないことを確認し、外科的切除となっている。しかしながら、術後半年や1年で多発肝転移を認め、癌関連死となっている例もある。IMPC 併存胃癌は他臓器での既存の報告と同様、悪性度の高い組織型であることが推察される。一方で、早期胃癌の報告も少数ではあるが報告されている。2009年に浅海らは、IMPCをともなった早期胃癌の1例を報告している。深達度はSM1で、粘膜筋板から粘膜下層の最深部にかけてIMPCを認めた。ごく一部にリンパ管侵襲がみられ、郭清したリンパ節にIMPCで構成された転移リンパ節を認めたと報告している<sup>12)</sup>。2015年Tanakaらによって、粘膜内に限局するIMPC併存胃癌が世界で初めて報

告された<sup>13)</sup>。前庭部小弯の15 mm大の0-IIc病変に対してESDを施行している。高分化型腺癌に併存しIMPC成分を認めたとされている。検索した限り、多数例報告でも粘膜内癌の報告はなく、これまでのところTanakaらの報告のみである<sup>10)11)13)~16)</sup>。

Zhangらの検討によると、IMPCをさらに2つのサブグループに細分類し検討している。Subtype Iは嚢胞様構造の内部に浮遊するように局在し、Subtype IIは線維中隔内に浮遊するように局在すると定義している。この検討によると、Subtype Iに比し、Subtype IIで有意にリンパ節転移が多く、生存率が低かった<sup>17)</sup>。

自験例の発症年齢中央値や発症部位がL領域に多い点、分化型腺癌（優位像）に多い点については、既

報と大差のない結果となった<sup>18)</sup>。一方で、これまで報告例がほとんどない粘膜内癌3例を経験した。この3例はいずれも、Zhangらの報告でいうSubtype IIに分類される。前述のごとく、Subtype IIは予後不良が示唆されているが、粘膜内病変では予後に関連しない可能性が示唆された。

IMPCの遺伝子解析は臓器ごとに複数ある。肺癌ではEGFRの変異<sup>19)</sup>、大腸癌ではp53の変化(mutation/accumulation)やMSI(microsatellite instability)の頻度が低いことが報告されている<sup>20)</sup>。胃癌では、E-cadherinの発現減弱が報告されている<sup>8)</sup>。既報12例においてH. pylori感染状況に関する記載をしている論文は極少数であるが、内視鏡所見の背景粘膜や病理所見の周辺粘膜の胃固有腺の萎縮状況を考慮すると、大部分の症例がH. pylori感染(現・既)しているものと思われる。発生機序に関しては今後さらなる研究が必要である。

最後に、自験例のIMPC成分の分布について考察する。症例によって、占拠範囲(5~30%)や占拠部位(粘膜浅層~中層)が異なっていた。一方、粘膜深層に局在しない点が共通所見であった。粘膜内におけるリンパ管の分布は、粘膜筋板の直上に多く存在する。それゆえに、粘膜浅層から中層に局在するIMPCでは、リンパ管侵襲が少ないことが推測される。症例数は少ないが、粘膜内に局限するIMPC併存胃癌はESDで治癒切除が期待できる可能性が示唆された。

## 結語

貴重なIMPC併存粘膜内胃癌3例を経験した。早期の段階でおこるIMPCは、必ずしも悪性度の高い所見を反映しない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) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: E359-E386, 2015
- 2) Siriaunkgul S, Tavassoli FA: Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 6: 660-662, 1993
- 3) Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al: Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 26: 358-364, 2002
- 4) Johansson SL, Borghede G, Holmäng S: Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 161: 1798-1802, 1999
- 5) Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, et al: Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology* 47: 479-484, 2005
- 6) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al: WHO classification of tumours of the digestive system, 4th ed. IARC Press, Lyon, pp 48-52, 2010
- 7) 日本胃癌学会(編): 胃癌取扱い規約, 第15版. 金原出版, 東京, 2017
- 8) Shimoda M, Okada Y, Hayashi Y, et al: Primary invasive micropapillary carcinoma of the stomach. *Pathol Int* 58: 513-517, 2008
- 9) Tanaka H, Baba Y, Sase T, et al: Gastric intramucosal adenocarcinoma with an invasive micropapillary carcinoma component. *Clin J Gastroenterol* 8: 14-17, 2015
- 10) Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al: Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 34: 1139-1146, 2010
- 11) Fujita T, Gotohda N, Kato Y, et al: Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. *Gastric Cancer* 15: 179-187, 2012
- 12) 浅海吉徳, 酒徳光明, 金子真美, 他: Micropapillary carcinomaを伴った早期胃癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 42: 1791-1794, 2009
- 13) Lee JH, Kim JH, Choi JW, et al: The presence of a micropapillary component predicts aggressive behaviour in early and advanced gastric adenocarcinomas. *Pathology* 42: 560-563, 2010
- 14) Eom DW, Kang GH, Han SH, et al: Gastric micropapillary carcinoma: A distinct subtype with a significantly worse prognosis in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol* 35: 84-91, 2011
- 15) Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, et al: Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology* 59: 1081-1089, 2011
- 16) Ohtsuki Y, Kuroda N, Yunoki S, et al: Immunohistochemical analysis of invasive micropapillary carcinoma pattern in four cases of gastric cancer. *Med Mol Morphol* 46: 114-121, 2013
- 17) Zhang Q, Ming J, Zhang S, et al: Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis. *Gastric Cancer* 18: 93-99, 2015
- 18) Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Pryczynicz A: Invasive micropapillary carcinoma: a distinct type of adenocarcinomas in the gastroin-

- testinal tract. *World J Gastroenterol* 28: 4597-4606, 2014
- 19) Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al: Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 8: 52-61, 2013
- 20) Verdú M, Román R, Calvo M, et al: Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Mod Pathol* 24: 729-738, 2011

#### ABSTRACT

### Three Cases of Gastric Intramucosal Adenocarcinoma with Invasive Micropapillary Carcinoma Component

Noriyuki Arakawa<sup>1)</sup>, Mareyuki Endo<sup>2)</sup>, Dai Hirasawa<sup>1)</sup> and Yuki Maeda<sup>1)</sup>

1) *Digestive Endoscopy Center, Sendai Kousei Hospital*

2) *Department of Pathology, Sendai Kousei Hospital*

We experienced 3 cases of invasive micropapillary carcinoma (IMPC) component in gastric intramucosal carcinoma, which we report with a brief review of the literature. The onset site was lower body in 3 patients. The histological type was well differentiated tubular adenocarcinoma in 2 patients and papillary adenocarcinoma in 1 patient. There was no lymphovascular invasion observed. They have progressed to date without recurrence. Early gastric cancer with IMPC component might not be so aggressive.

## 症例報告

## 胃酸分泌抑制薬の服用中に発症した胃潰瘍の3例

柴田理佳子<sup>1)</sup>・春間 賢<sup>2)</sup>

**要旨** 症例1は88歳男性。 *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) 未感染。心筋梗塞後、低用量アスピリン・プロトンポンプ阻害薬合剤を服用中に出血性再発性胃潰瘍を発症。症例2は84歳女性。 *H. pylori* 除菌後陰性。心房細動による脳梗塞後、低用量アスピリンと抗凝固薬、プロトンポンプ阻害薬、COX-2 選択的阻害薬を併用中に胃潰瘍を発症。症例3は76歳女性。 *H. pylori* 除菌後陰性。 H2 受容体拮抗薬を服用中に胃潰瘍を発症。今後提示した消化性潰瘍が増える可能性があり、報告した。

1) 南しみずメディカルクリニック

2) 川崎医科大学総合内科学2

著者連絡先：柴田理佳子

〒424-0856 静岡県静岡市清水区上力町5-28

E-mail: rikako0922@outlook.com

受付：2020年6月10日

採択：2020年7月1日

**Key Words** 胃酸分泌抑制薬, 低用量アスピリン, NSAIDs, *Helicobacter pylori*

## はじめに

消化性潰瘍の成因は *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) 感染、薬剤、そしてストレスが三大要因である。近年 *H. pylori* 感染率の低下や除菌治療適応の拡大とともに、*H. pylori* による消化性潰瘍が減少したが、一方人口の高齢化が進み、整形外科疾患や循環器疾患、脳血管障害が増加し、それとともにアスピリンを含めた非ステロイド系抗炎症鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) やその他の抗血小板薬・抗凝固薬の処方が増え、これらの薬剤による消化管出血が増加してきている。そのため治療だけではなく発症の予防が重要であり、上部消化管においては胃酸分泌抑制薬の投与がその中心となっている。

胃酸分泌抑制薬としては、H2 受容体拮抗薬 (H2-receptor antagonists ; H2RA) やさらに強力な胃酸抑制作用をもつプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitors ; PPI), それを上回るカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blockers ; P-CAB) が登場し、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux ; GERD) や消化性潰瘍などさまざまな胃酸関連疾患に使用され、効果をあげている。

今回われわれは、消化性潰瘍の発生予防のため胃酸

分泌抑制薬を使用していたにもかかわらず、胃潰瘍が発症した、いずれも *H. pylori* 感染陰性の、胃潰瘍3例を経験したので報告する。

## 症例

## 【症例1】

低用量アスピリン (low-dose aspirin ; LDA) ・PPI 合剤を服用中に発症した、難治性・再発性の薬剤性胃潰瘍。

患者：88歳、男性。

主訴：心窩部痛、黒色便。

既往歴：高血圧、心筋梗塞、心不全。

現病歴：消化性潰瘍の既往はなし。86歳心筋梗塞を発症し、以後 LDA (アスピリン 100 mg) ・PPI (ランソプラゾール 15 mg) の合剤を服用していた。1カ月前より食欲低下があったが、その他の消化器症状がなかったため放置していた。受診前日より心窩部痛と黒色便をきたしたため、受診となった。なお、LDA ・PPI の合剤は内視鏡検査前日まで内服していた。

受診時現症：血圧 115/54 mmHg, 脈拍 101 回/分・整, 眼瞼結膜に貧血あり。腹部は軟で、明らかな圧痛は認めず。



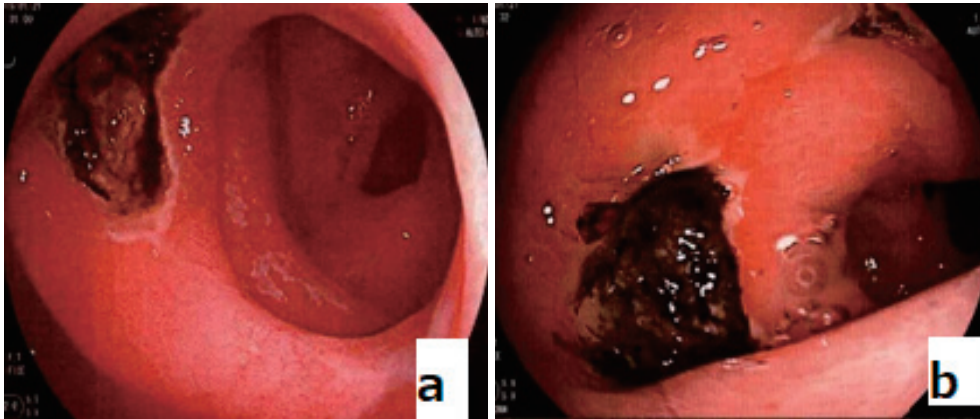


Fig. 1 【症例 1】 上部消化管内視鏡

(a) 幽門輪上に、黒苔が付着した潰瘍を認めた。十二指腸球部は変形し、びらんが散在した。(b) 前庭部は変形し、大彎に黒苔が付着した潰瘍を認めた。周囲に小潰瘍が散在した。

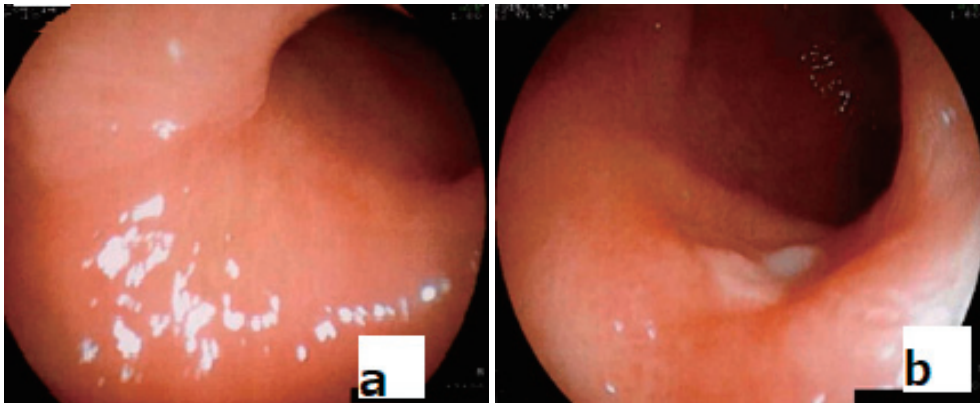


Fig. 2 【症例 1】 4 カ月後の上部消化管内視鏡

(a) 幽門輪の潰瘍は瘢痕となっていた。(b) 前庭部は瘢痕のため、著明に変形。大彎の潰瘍は H2 stage であった。

臨床検査所見：RBC  $272 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb 8.6 g/dL、Ht 23.6%、Fe 29  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、*H. pylori* 抗体 IgG 3 未満 U/mL。

上部消化管内視鏡検査所見 (Fig. 1a, b)：前庭部から幽門部は変形し、幽門輪上に凝血塊の付着した深い A1 stage の潰瘍を認めた。そのやや口側の前庭部大彎前壁寄りにも凝血塊の付着した深い A1 stage の潰瘍を認め、前庭部には小潰瘍が散在していた。十二指腸球部は変形し、球部から下行脚にかけて、びらんが散在していた。胃粘膜萎縮は認めなかった。

経過：潰瘍の既往はなかったが、内視鏡所見で再発と思われるヒダ集中を認めていたため、PPI 服用中の LDA に起因する、多発した出血性再発性胃潰瘍および十二指腸炎と診断した。LDA・PPI 合剤は中止し、P-CAB (ボノプラザンフマル酸塩) 20 mg とプロスタグランジン E 受容体アゴニスト (ミソプロストール)

で治療を行った。循環器からは LDA が開始となった。

4 カ月後の上部消化管内視鏡検査 (Fig. 2a, b) では、幽門輪の潰瘍や前庭部の小潰瘍は瘢痕となっていたが、前庭部大彎前壁寄りの潰瘍は縮小しているものの H2 stage で、瘢痕にはなっていなかった。潰瘍と診断してから 4 カ月間、ボノプラザンフマル酸塩は 20 mg を継続服用していた。薬歴と問診から、この検査の 1 カ月前に他科より NSAIDs 貼付剤 (エスフルルビプロフェン・ハッカ油) が処方されており、治癒遅延の原因としてその影響も考えられた。

#### 【症例 2】

P-CAB (ボノプラザンフマル酸塩) 服用中に発症した、LDA・cyclooxygenase-2 (COX-2) 選択的阻害薬併用による薬剤性胃潰瘍。

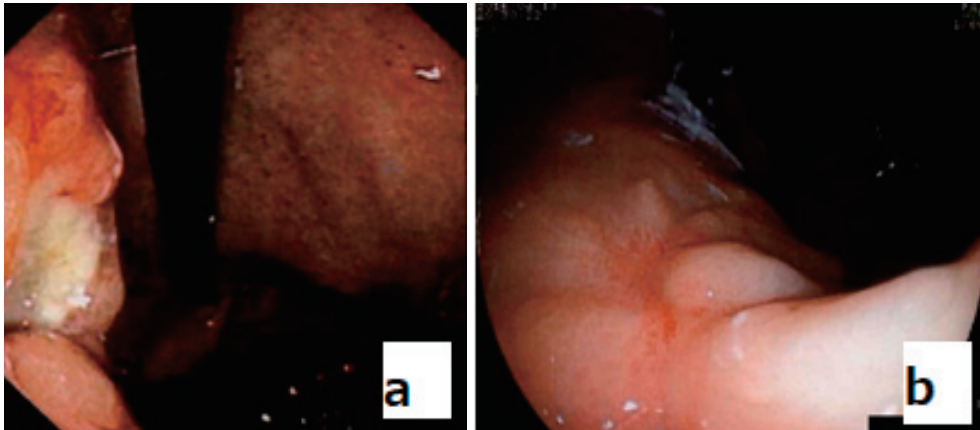


Fig. 3 【症例 2】 上部消化管内視鏡

(a) 胃体上部後壁に周囲が著しく腫脹した、深ぼれの A1 stage 潰瘍を認めた。(b) 2 カ月後、潰瘍は S1 stage に改善していた。

患者：84 歳，女性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：66 歳心房細動による脳梗塞を発症し，以来 LDA・抗凝固薬（ワルファリンカリウム→ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）を服用していた。78 歳 GERD を発症し，PPI（エソメプラゾールマグネシウム水和物 20 mg）開始となった。以後 PPI は継続していた。80 歳腰痛のため，整形外科より COX-2 選択的阻害薬（セレコキシブ）が開始された。82 歳時に萎縮性胃炎のため *H. pylori* 除菌を受け，83 歳で胸やけ症状が出現し，PPI から P-CAB（ポノプラザンフマル酸塩 10 mg）に変更となった。

現病歴：ポノプラザンフマル酸塩 10 mg を開始してちょうど 1 年後に心窩部痛出現し，受診となった。ポノプラザンフマル酸塩 10 mg は内視鏡検査前日まで，服用を厳守していた。消化性潰瘍の既往はなし。

現症：血圧 144/81 mmHg，脈拍 83 回/分，眼瞼結膜には貧血を認めず。腹部は軟で，心窩部に圧痛を認めた。

臨床検査所見：*H. pylori* 抗体 IgG 5.5 U/mL。その他血液検査に異常所見は認めず。

上部消化管内視鏡検査所見（Fig. 3a）：背景の胃粘膜萎縮は，大彎側を除き胃体上部まで及んでいた。胃体上部後壁に周囲が著しく腫脹した，深ぼれの厚い白苔を有する A1 stage の潰瘍を認めた。出血は認めなかった。

経過：内視鏡所見より LDA・非アスピリン NSAIDs（COX-2 選択的阻害薬）による薬剤性胃潰瘍と診断した。P-CAB（ポノプラザンフマル酸塩）を 10

→20 mg に増量し，プロスタグランジン E 受容体アゴニスト（ミソプロストール）を追加した。LDA は継続したが，COX-2 選択的阻害薬（セレコキシブ）は中止した。

2 カ月後の上部消化管内視鏡検査（Fig. 3b）では，潰瘍は S1 stage と改善していた。

### 【症例 3】

H2RA（ニザチジン 300 mg）服用中に発症した，非 *H. pylori*・非薬剤性潰瘍。

患者：76 歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：高血圧，高脂血症。

現病歴：60 歳代より GERD 症状に対し，H2RA（ニザチジン 300 mg）を服用していた。消化性潰瘍の既往はない。70 歳時に胃炎で *H. pylori* 除菌を行い陰性化した。*H. pylori* 除菌後は 2 年ごと定期的に上部消化管内視鏡検査を施行し，今回の定期検査となった。H2RA は内視鏡検査前日まで服用厳守しており，高血圧・高脂血症に対する薬剤以外の服用薬はなかった。

臨床検査所見：*H. pylori* 尿素呼気テスト 0.0%。血液検査は異常なし。

上部消化管内視鏡検査所見（Fig. 4a）：背景の胃粘膜萎縮は前庭部のみで軽度であった。前庭部後壁にみられる浅い H1 stage の潰瘍を認めた。

経過：内視鏡所見は胃潰瘍であった。P-CAB（ポノプラザンフマル酸塩 20 mg）で治療を開始した。2 カ月後の上部消化管内視鏡検査（Fig. 4b）では S1 stage と改善していた。問診では，8 年前にご主人を，

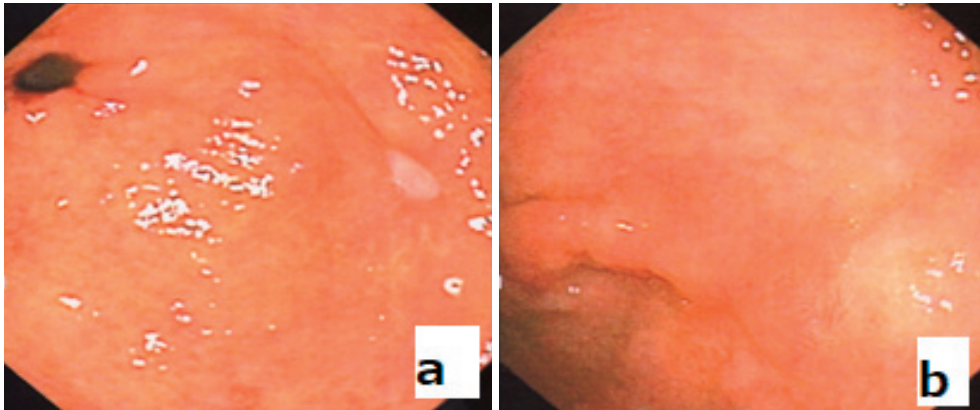


Fig. 4 【症例 3】上部消化管内視鏡

(a) 前庭部後壁になめらかな辺縁の、浅い H1 stage 潰瘍を認めた。(b) 2 カ月後、潰瘍は S1 stage に改善していた。

5 年前 (*H. pylori* 除菌 1 年後) に愛犬を亡くしてから、一人暮らしの寂しさと不安をずっと引きずっているとすることで、ストレスが背景にあった可能性があると思われた。

## 考察

高齢化が進み、LDA を代表とする抗血小板薬やその他の抗炎症薬 (NSAIDs など)、抗凝固薬の服用が増加しており、薬剤における上部消化管障害は増加している。日本での LDA による上部消化管粘膜障害の頻度は 35.7~61.4%<sup>1)2)</sup>、胃十二指腸潰瘍の発症は 6.5~18.8%<sup>1)~3)</sup>と報告され、臨床現場でよく遭遇する疾患となってきた。そのため、日本消化器病学会「消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版」<sup>4)</sup>では薬物性潰瘍の項に、LDA を含めた NSAIDs 潰瘍の予防の指針を提示し、胃酸分泌抑制薬投与を推奨している。

今回われわれは、NSAIDs に胃酸分泌抑制薬 (PPI, P-CAB) の併用を厳守したにもかかわらず、潰瘍を発症した 2 例を経験した。この 2 例は背景や臨床像がかなり異なっていた。

まずは発症の背景である。症例 1 は *H. pylori* 未感染で粘膜萎縮のない胃粘膜であり、潰瘍は前庭部を中心に多発していた。症例 2 は *H. pylori* 既感染の強い粘膜萎縮であり、潰瘍は体上部に発生した。Kamada らの報告<sup>5)</sup>でも、前庭部に発生する NSAIDs 潰瘍は胃体部に発生する NSAIDs 潰瘍に比し、有意に *H. pylori* 感染は低率だったとあり、本症例 1 と相違なかった。そして発症時期である。症例 1 の発症は LDA 服用 2 年後であるが、内視鏡所見からは潰瘍瘢痕と思われる

粘膜変形が多発しており、再発性と考えられる。今回のエピソードは出血が生じたことから受診となったが、NSAIDs 潰瘍は無症状が多く<sup>6)</sup>、さらに PPI も服用していたため、症状がないまま再発を繰り返したと思われる。症例 2 は 20 年以上前から LDA を服用していたが、潰瘍の既往はない。6 年前から GERD のため PPI を開始し、4 年前から COX-2 選択的阻害薬も併用となった。そして、2 年前に *H. pylori* 除菌を行ってからの潰瘍発症である。症例 1 はもともと *H. pylori* 未感染の粘膜萎縮のない、胃酸分泌がかなり亢進している胃である。よって半量 PPI では、アスピリンによる粘膜障害を防ぐことはできず、潰瘍を発症したと考えられる<sup>7)</sup>。反対に症例 2 は *H. pylori* 感染による萎縮性胃炎が強い胃であり、それによって胃酸分泌が減少しており、LDA による粘膜障害は抑制されていた。さらに潰瘍のリスクを上げる NSAIDs (COX-2 阻害薬)・抗凝固薬の併用<sup>4)</sup>でも、PPI も服用していたことで潰瘍は生じなかったが、*H. pylori* 除菌を行った後はこのバランスがくずれ<sup>8)</sup>、潰瘍の発症に至ったと考えられる。つまり強力な胃酸分泌抑制薬服用中に発症した LDA 潰瘍の 2 症例は、症例 1 は胃粘膜萎縮がなく、高齢者ではあるが胃酸分泌が十分に保たれていたこと、症例 2 は *H. pylori* 除菌後ではあるが胃粘膜萎縮は高度で胃酸分泌はおそらく低下していたと思われるが、LDA と抗凝固薬、さらに抗炎症鎮痛薬の内服が加わり発症した可能性がある。すなわち NSAIDs (LDA を含む) 潰瘍の治療と予防において重要なのは、どれだけ胃酸を抑制できるかということである。2018 年 Gut に日本人におけるランソプラゾール 15 mg とボノプラザンフマル酸塩 10 mg、20 mg の 24 週投与

での、LDA 潰瘍再発の抑制効果が報告された<sup>9)</sup>。潰瘍再発率は、ランソプラゾール：2.8%、ポノプラザンフマル酸塩 10 mg：0.5%、ポノプラザンフマル酸塩 20 mg：1.5% と、ランソプラゾールがポノプラザンフマル酸塩より高かった。さらに本症例 1 にみられた出血率においては、ランソプラゾール 15 mg：2.9% であったが、ポノプラザンフマル酸塩は 10 mg、20 mgともに 0% と完全に出血を抑制した。これらの結果から、薬剤による潰瘍の発症予防は一律に考えがちであるが、実地医療の場では個々の患者の胃粘膜の状態とともに、患者背景を考慮し対応することが重要である。

症例 3 は、H2RA 服用中に発症した、除菌後の非 *H. pylori*・非薬剤性胃潰瘍である。日本での非 *H. pylori*・非薬剤性胃潰瘍は、*H. pylori* の減少とともに少しずつ増加し、現在は 12% と報告されている<sup>10)</sup>。リスク因子は、高齢<sup>10)</sup>、喫煙<sup>11)</sup>、高血圧<sup>12)</sup>、高脂血症<sup>12)</sup>など粘膜の血流量やプロスタグランジンの減少をもたらすもの、および心理的ストレス<sup>13)</sup>などであるが、これらが複雑にからみあって発症すると考えられている。本症例 3 は高血圧・高脂血症の基礎疾患と、一人暮らしにおける精神的ストレスがあり、さらに *H. pylori* 除菌後の胃酸の回復<sup>9)</sup>に対し H2RA が抑制できなかったことが、潰瘍発症の要因であったと考えられる。*H. pylori* 陰性の高齢者は増加しており、NSAIDs などの薬剤を服用していなくとも、このような胃潰瘍発症は今後も増えることが予想される。実地医療の場では、消化性潰瘍の再発予防に依然として H2RA が使用されることが多く、反省させられた症例でもあった。

ここに報告した 3 例とも、胃酸分泌抑制薬は服用を厳守していたにもかかわらず胃潰瘍を発症したが、高齢者や多剤を内服している患者では内服薬のコンプライアンスが低下する可能性があり、そのことが消化性潰瘍の発生に関与する可能性がある。したがって投薬にあたっては、胃酸分泌抑制薬を内服することの必要性を十分に説明することと、診療にあたっては常に内服状況のチェックが必要である。

## 結語

胃酸分泌抑制薬を服用していたにもかかわらず、胃潰瘍の発症を予防できなかった NSAIDs 潰瘍の 2 例と非 *H. pylori*・非薬剤性潰瘍の 1 例を経験したので、報告した。*H. pylori* 感染の低下と高齢化によりこれらの潰瘍はますます増加していくものと予想され、実地医療の場では、患者個々の状況に応じた胃酸のコン

トロールが重要であると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) Nema H, Kato M, Katsurada T, et al: Endoscopic survey of low-dose-aspirin-induced gastroduodenal mucosal injuries in patients with ischemic heart disease. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (Suppl 2): S234-S236, 2008
- 2) Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, et al: Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol* 44: 126-131, 2009
- 3) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al: Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 49: 814-824, 2014
- 4) 日本消化器病学会(編)：消化性潰瘍診療ガイドライン 2015, 改訂第 2 版. 南江堂, 東京, 2015
- 5) Kamada T, Hata J, Kusunoki H, et al: Endoscopic characteristics and *Helicobacter pylori* infection in NSAID-associated gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 98-102, 2006
- 6) Yeomans ND, Lanans AI, Talley NJ, et al: Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 795-801, 2005
- 7) Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, et al: The preventive factors for aspirin-induced peptic ulcer: aspirin ulcer and corpus atrophy. *J Gastroenterol* 44: 717-725, 2009
- 8) Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h PH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 155-162, 1999
- 9) Kawai T, Oda K, Funao N, et al: Vonopurazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 67: 1033-1041, 2018
- 10) Cyer B, Redfern JS, Goldschmidt M, et al: Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 102: 1118-1123, 1992
- 11) Ma L, Chow JY, Cho CH: Effects of cigarette smoking on gastric ulcer formation and healing: possible mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol* 27 (Suppl 1): S80-S86, 1998
- 12) Kanno T, Iijima K, Abe Y, et al: A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-

inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 30: 842-848, 2015

possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol* 48: 483-490, 2013

- 13) Kanno T, Iijima K, Abe Y, et al: Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami:

## ABSTRACT

### Gastric Ulcers Developing during Gastric Acid Suppressive Therapy: Report of Three Cases

Rikako Shibata<sup>1)</sup> and Ken Haruma<sup>2)</sup>

1) *South Shimizu Medical Clinic*

2) *General Internal Medicine 2, General Medical Center, Kawasaki Medical School*

Both *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication and gastric acid secretion inhibitors such as proton pump inhibitors are effective therapy to prevent the recurrence of peptic ulcers. We reported three cases of gastric ulcers which developed during gastric acid suppressive therapy.

Case 1 was an 88-year-old man treated with proton pump inhibitor (lansoprazole 15 mg) therapy and low-dose aspirin (LDA: 100 mg/day) after a myocardial infarction. The patient visited our clinic and underwent upper gastrointestinal endoscopy for epigastric pain and melena. Multiple hemorrhagic ulcers were observed in the gastric antrum. He was *H. pylori*-negative and was treated by the potassium-competitive acid blocker (vonoprazan fumarate 20 mg/day) and misoprostol. Case 2 was an 84-year-old woman who received LDA (100 mg/day) as well as anticoagulant therapy (dabigatran etexilate) after an atrial fibrillation-related cerebral infarction, vonoprazan fumarate (10 mg/day) for gastro-esophageal reflux disease (GERD), and cyclooxygenase (COX)-2-selective inhibitor (celecoxib) therapy for lumbar pain. Upper gastrointestinal endoscopy showed an ulcer on the posterior wall of the upper gastric body and marked atrophic mucosa of the corpus. The patient had the eradication therapy for *H. pylori* two years ago and was confirmed as *H. pylori*-negative following the eradication treatment. Celecoxib was discontinued, and she was treated with vonoprazan fumarate (20 mg/day) and misoprostol. Case 3 was a 76-year-old woman. During H<sub>2</sub>-receptor antagonist (nizatidine 300 mg/day) therapy for GERD, an ulcer was detected in the pyloric antrum by upper gastrointestinal endoscopy during follow-up. She had the eradication therapy five years ago and was confirmed as *H. pylori*-negative following eradication treatment. She had also received therapy for hypertension and hyperlipidemia but no COX-inhibitors. Her ulcer was further treated with vonoprazan fumarate (20 mg/day). It was a case that long-term stress might have been involved in the development.

As in the case reported here, the practicing doctor should recognize that gastric ulcer caused by the drugs occurs even if *H. pylori* is negative and takes the gastric acid secretion inhibitor, and considers appropriate measures for each case.

# JGA

日本消化管学会雑誌

The Journal of Japanese Gastroenterological Association

Vol.4 No.1 2020

## CONTENTS

- **画像クイズ**
  - 画像クイズ 1 ..... 二上敏樹・小村伸朗 1
  - 画像クイズ 2 ..... 江田裕嗣・大島忠之・三輪洋人 3
- **総説**
  - 消化管早期癌の内視鏡治療の進歩 上部～下部 ..... 斎藤 豊 6
  - COVID-19 パンデミック状況下における炎症性腸疾患の管理に関する専門家の意見  
JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE : 厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 ... 仲瀬裕志 15
- **原著**
  - 高齢化の進む地域中核病院における 85 歳以上の  
超高齢者の胃内視鏡的粘膜下層剥離術の現状と問題点 ..... 前田英仁 25
- **症例報告**
  - Invasive micropapillary carcinoma 併存粘膜内胃癌の 3 例 ..... 荒川典之 31
  - 胃酸分泌抑制薬の服用中に発症した胃潰瘍の 3 例 ..... 柴田理佳子 37
- **トピックス**
  - 薬物性消化性潰瘍の現況—消化性潰瘍診療ガイドライン 2020 から— ..... 岩本淳一 43
- **消化管学会レポート**
  - 第 16 回日本消化管学会総会学術集会 参加レポート ..... 太田和寛 45
- **学会賞選考**
  - 2019 年度の選考結果と 2020 年度の選出方法について ..... 城 卓志 47
- **会告**
  - 事務局からのお知らせ ..... 51
  - 2019 年度事業報告 ..... 53
  - 2019 年度理事会・委員会開催報告 ..... 54
  - 2020 年度学術集会・教育講演会開催報告 ..... 55
  - 決算報告書 第 16 回 ..... 56
  - 2020 年度役員編成 ..... 57
  - 2020 年度組織図 ..... 58
  - 2020 年度委員会編成一覧 ..... 59
  - 名誉会員一覧, 功労会員一覧, 代議員一覧 ..... 61
  - 『Digestion』誌査読者一覧 ..... 63
  - 日本消化管学会胃腸科専門医制度規則 ..... 64
  - 胃腸科専門医名簿 ..... 69
  - 日本消化管学会胃腸科認定医制度規定 ..... 79
  - 胃腸科認定医名簿 ..... 83
- 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定 ..... 89
- **編集後記** ..... 岩本淳一