

JGGA

日本消化管学会雑誌

Vol.6
2022

No. 1



The Journal of Japanese Gastroenterological Association



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

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

薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 — 医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、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。

製造販売元(資料請求先)

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115

(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

2021年4月作成

CONTENTS

Vol.6 No.1 2022

■ 画像クイズ		
画像クイズ 1	吉野 祐貴・遠藤 克哉	1
画像クイズ 2	眞部 紀明	3
■ 総説		
急性下部消化管出血に対する診療を再考する —CODE BLUE-J Study による新知見—	貝瀬 満	5
直腸癌に対する経肛門的全直腸間膜切除 (TaTME) 手術	長谷川 寛	17
■ 原著		
鹿児島県における内視鏡的粘膜下層剥離術を 施行したバレット食道腺癌患者の経時的変化も 含めた臨床背景と治療成績の検討	上原 翔平	28
慢性便秘症に対するエロビキシバットの有効性と安全性に関する検討 —単施設前向き研究—	河野 友彦	36
■ 症例報告		
直腸癌の術後補助化学療法後に急激な経過を辿った小脳出血の1例	山本嘉太郎	43
肝切除術後の鎮痛薬による高齢者のNSAIDs 起因性盲腸潰瘍の1例	清水 崇行	50
■ トピックス		
潰瘍性大腸炎の内科治療	土屋輝一郎	55
■ 消化管学会レポート		
第18回日本消化管学会総会学術集会に参加して	河越 哲郎	58
■ 学会賞選考		
2021年度の選考結果と2022年度の選出方法について	山本 博徳	60
■ 会告		
事務局からのお知らせ		63
2021年度事業報告		65
2021年度理事会・委員会開催報告		66
2022年度学術集会・教育講演会開催報告		67
決算報告書 第18回		68
2022年度役員編成		69
2022年度組織図		70
2022年度委員会編成一覧		71
名誉会員一覧・功労会員一覧・代議員一覧		74
『Digestion』誌査読者一覧		76
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		77
胃腸科専門医名簿		82
日本消化管学会「胃腸科認定医」制度規定		92
胃腸科認定医名簿		96
■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		102
■ 編集後記	柴田 近・土屋輝一郎	

画像クイズ 1

【症例提示】

70 歳代, 女性.

現病歴: 1 年前から持続する軽度の下痢があり, 検診で便潜血陽性を指摘されたため近医で全大腸内視鏡検査を受けた. 横行結腸に異常所見を指摘され, 当科紹介, 再度全大腸内視鏡検査を施行した. 大腸内視鏡所見 (Fig. 1~4: 横行結腸) を示す. なお, 回腸を含め, 他の部位には内視鏡的に明らかな異常所見を認めなかった.

既往歴: 高血圧症, 脂質異常症, 緑内障, 肺結核 (20 歳時に治療).

内服薬: ニフェジピン, プラバスタチン.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A 腸結核
- B クロウン病
- C 悪性リンパ腫
- D アメーバ性大腸炎
- E サイトメガロウイルス腸炎

(正解は次ページ)

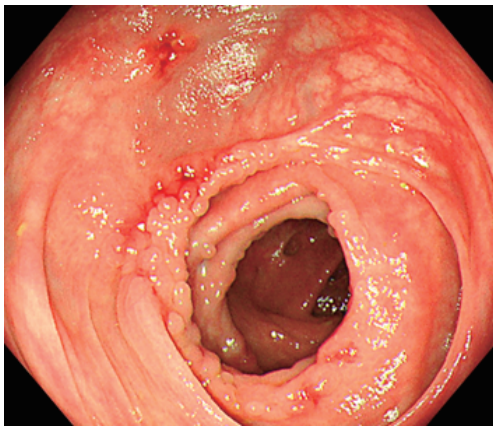


Fig. 1 大腸内視鏡所見 (横行結腸, 白色光)

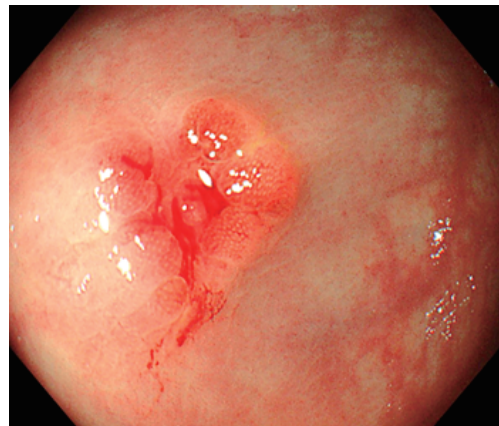


Fig. 3 大腸内視鏡所見 (Fig. 1 のびらんの近接像)

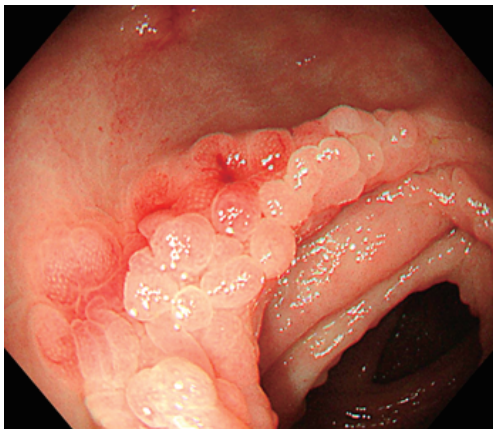


Fig. 2 大腸内視鏡所見 (Fig. 1 のびらんの近接像)

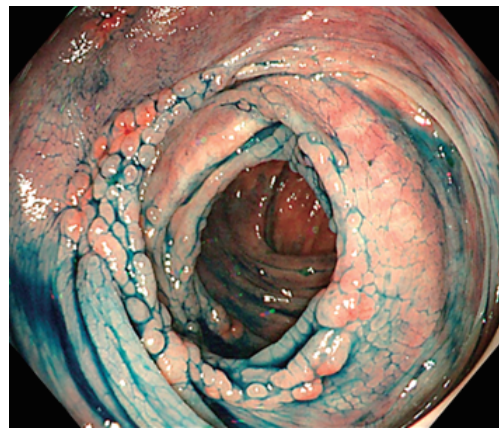


Fig. 4 大腸内視鏡所見 (横行結腸インジゴカルミン散布像)

【正 解】

A 腸結核

【解 説】

腸結核は *Mycobacterium tuberculosis* によって発生する。近年本邦の腸結核患者は漸減傾向にあり、2020年の新規腸結核患者は197例であった¹⁾。症状は腹痛、発熱、嘔吐、下痢、腹部膨満、血便、食欲不振、腹部腫瘤、体重減少などである。黒丸は腸結核の肉眼形態を8型に分類し、さまざまな形態を取り得ると報告している²⁾。好発部位は回盲部から右側結腸であるが、その他の部位にも病変を生じ得る。内視鏡的には、活動期潰瘍と潰瘍瘢痕の混在、輪状～帯状に配列する潰瘍、びらん・潰瘍周囲の発赤が強いこと、輪状に配列する炎症性ポリープなどの所見が特徴的とされる。そのほか、多中心性の潰瘍瘢痕、腸管の短縮、回盲弁の開大の有無も参考になる^{3,4)}。腸結核の確定診断は培養もしくは病変部の病理学的検索による結核菌の証明、病変部の組織からの乾酪性肉芽腫の証明、手術所見での典型的肉眼所見と腸管膜リンパ節での結核菌の証明のいずれかが必要であるが、生検や培養の陽性率は低い。塗抹検鏡、抗酸菌培養、PCR検査を行う場合には便と生検組織の両検体を提出するなど、複数の検査を組み合わせるとよい。

本症例では全大腸内視鏡検査で横行結腸に輪状に配列する炎症性ポリープの集簇と、潰瘍瘢痕の散在、周囲発赤が強い複数の不整形の小びらんを認めた(Fig. 1~4)。横行結腸に病変を生じたややまれな症例であるが、内視鏡的には

腸結核に特徴的とされる各種所見を呈している。肺結核の治療歴があり、胸部CTで肺尖部に結節影が多発していたことから肺結核と腸結核が疑われた。気管支肺胞洗浄液の塗抹検鏡でガフキー1号、抗酸菌培養とPCRが陽性、便の抗酸菌培養とPCRが陽性であった(Table 1)。以上から、活動性肺結核と腸結核と診断した。抗結核薬の内服により下痢は改善し、4カ月後の全大腸内視鏡検査で病変は瘢痕化していた(Fig. 5)。以降再発なく経過している。

【参考文献】

- 1) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：結核の統計。2021。https://jata-ekigaku.jp/nenpou/
- 2) 黒丸五郎：腸結核症の病理。医学書院、東京、1952
- 3) 佐田美和、小林清典：腸結核。別冊日本臨牀領域別症候群シリーズNo. 11 消化管症候群（第3版）III、日本臨牀社、36-40、2020
- 4) 前畠裕司、江崎幹宏：腸結核の現状。日本大腸肛門病学会雑誌 71: 447-455、2018

【出題】

吉野祐貴（よしの ゆうき）、遠藤克哉（えんどう かつや）

東北医科薬科大学内科学第二（消化器内科）
〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室1-15-1
TEL：022-290-8530（代表）
メール：yyoshino@tohoku-mpu.ac.jp

Table 1

	塗抹検鏡	抗酸菌培養	結核菌PCR
便	陰性	陽性(2W)*	陽性
大腸生検組織	陰性	陰性	陰性
喀痰	陰性	陰性	陰性
胃液	陰性	陰性	陰性
気管肺胞洗浄液	陽性(ガフキー1号)	陽性(3W)*	陽性

**Mycobacterium tuberculosis*.

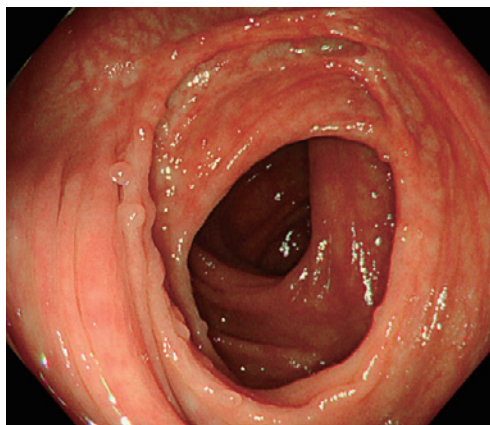


Fig. 5 治療開始4カ月後の大腸内視鏡所見

画像クイズ 2

【症例提示】

80歳代, 女性.

現病歴: 3週間前から食欲不振, 嘔気嘔吐, 嚥下困難感が出現した. しばらく様子を見ていたが症状の改善がなく, ずっと胃液が上がってくる感じがあった. 次第に症状が悪化してきたため近医を受診したところ, 当院救急外来を紹介受診となり, 精査加療目的でそのまま入院となった.

既往歴: 65歳 S状結腸癌(手術), 69歳 腰椎圧迫骨折, 70歳~ 高血圧, 82歳 上腕骨骨折.

内視鏡検査所見 (Fig. 1), 食道 X 線造影検査 (Fig. 2), 高解像度食道内圧検査所見 (Fig. 3) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A Absent contractility
- B Distal esophageal spasm
- C Eosinophilic esophagitis
- D Esophageal achalasia

(正解は次ページ)

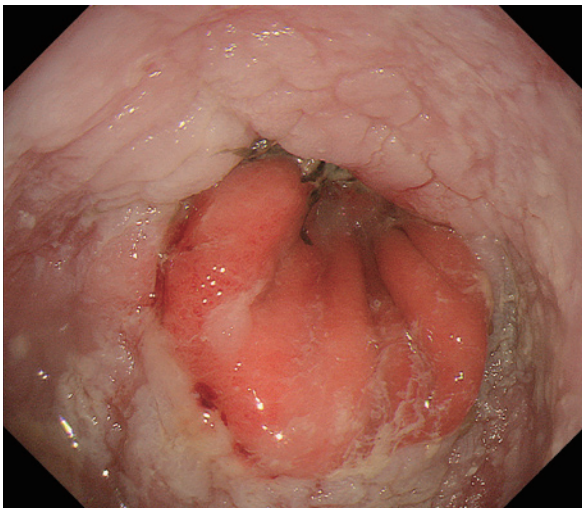


Fig. 1 内視鏡検査

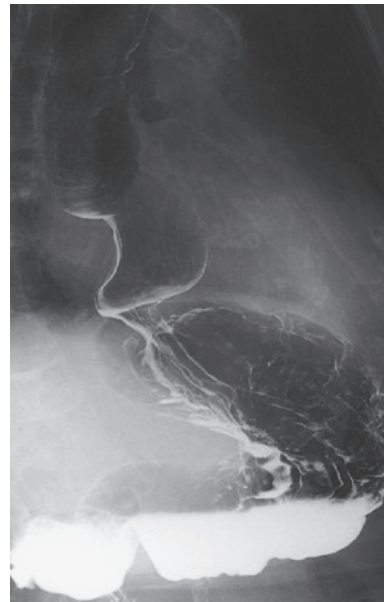


Fig. 2 食道 X 線造影検査

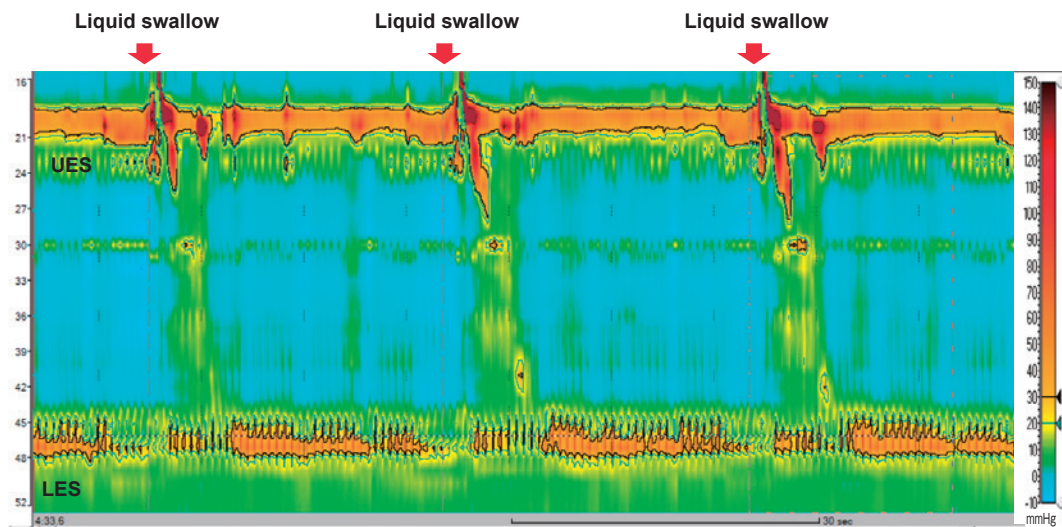


Fig. 3 高解像度食道内圧検査

【正 解】

A Absent contractility

【解 説】

近年の高齢化にともない、嚥下困難感を訴えて外来受診する症例は決して少なくない。嚥下困難感患者の診療では悪性腫瘍を含めた基質的疾患の除外が必須ではあるが、胃食道逆流症（GERD）や食道運動障害がその原因となることも決して少なくない¹⁾。食道運動障害には障害の程度が軽度なものから重度なものまであり、健常者にも食道運動異常は認められることがあるがいずれも軽微な変化である。本症例のabsent contractilityのようなタイプの食道運動障害が健常者に見られることはない²⁾。

Absent contractilityの診断は高解像度食道内圧検査で行われ、食道体部の蠕動運動が100%認められないことが必須である。なお、integrated relaxation pressure（IRP）が正常であるにもかかわらず嚥下障害をともなう症例では、esophageal achalasiaの可能性を考慮する必要がある、代替補完的検査としてtimed upright barium esophagramなどが推奨されている³⁾。本症例は上部消化管内視鏡検査で食道胃接合部が開大していること、食道X線造影検査でbird beak signが認められない点がesophageal achalasiaと考えるにくい点である。また、absent contractilityには80%の確率で膠原病の合併があるとする報告もあり⁴⁾、強皮症などの合併疾患の確認が必要である。本症例には膠原病を示唆する症状は認められず、血液検査上も各種抗核抗体は陰性であった。

治療はGERDがターゲットとなるが⁵⁾、近年per-oral endoscopic myotomy（POEM）が奏功する報告もある。しかしながら本症例のように年齢が高齢である場合も多く、その適応は総合的に判断すべきである⁴⁾。今回の症例はproton pump inhibitor（PPI）を投与後、症状のみならず内視鏡所見の改善が得られている（Fig. 4）。本症例ではGERDによる下部食道の炎症性浮腫性肥厚が生じ一過性に食物の通過が障害されていた可能性を考える。現在、PPI

と消化管運動調節薬を投薬し症状改善が得られている。

【参考文献】

- 1) Tsukamoto M, Manabe N, Kamada T, et al: Number of gastrointestinal symptoms is a useful means of identifying patients with cancer for dysphagia. *Dysphagia* 31: 547-554, 2016
- 2) Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al: The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27: 160-174, 2015
- 3) Gyawali CP, Zerbib F, Bhatia S, et al: Chicago Classification update (V4.0): Technical review on diagnostic criteria for ineffective esophageal motility and absent contractility. *Neurogastroenterol Motil* 33: e14134, 2021
- 4) Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF: Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. *Gastroenterology* 162: 1617-1634, 2022
- 5) Schlottmann F, Patti MG: Primary Esophageal Motility Disorders: Beyond Achalasia. *Int J Mol Sci* 18: 1399, 2017

【出題】

眞部紀明（まなべ のりあき）

川崎医科大学検査診断学（内視鏡・超音波）/川崎医科大学総合医療センター中央検査科

〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下二丁目6-1

TEL：086-225-2111

メール：n_manabe@med.kawasaki-m.ac.jp



Fig. 4 内視鏡検査

総説

急性下部消化管出血に対する診療を再考する

—CODE BLUE-J Study による新知見—

貝瀬 満¹⁾・永田 尚義²⁾・石井 直樹³⁾

要旨 2017年に日本消化管学会は大腸憩室症ガイドラインを発刊したが、その過程で知見不足も明らかとなった。全国規模の知見構築を目的に発足した日本大腸憩室研究会は、25都府県49病院に急性血便のため入院した10342人の詳細情報を登録したCODE BLUE-J Studyを行った。その結果、出血源特定・止血術が可能な大腸内視鏡は急性血便診療のkey modalityであること、stigmata of recent hemorrhage (SRH) 陽性大腸憩室出血に対する内視鏡止血術は保存的治療に比して早期・後期再出血を減少させること、バンド結紮法はクリップ法に比して早期・後期再出血・血管塞栓術移行・長期入院を抑制すること、SRHの種類・出血部位に応じてバンド結紮法とクリップ法の使い分けが許容されること、などの知見が示された。

1) 日本医科大学消化器内科学
2) 東京医科大学消化器内視鏡学
3) 東京品川病院消化器内科
*日本大腸憩室研究会 CODE BLUE-J Study 研究グループ

著者連絡先：貝瀬 満
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
E-mail: m-kaise@nms.ac.jp

受付：2022年6月13日
採択：2022年6月30日

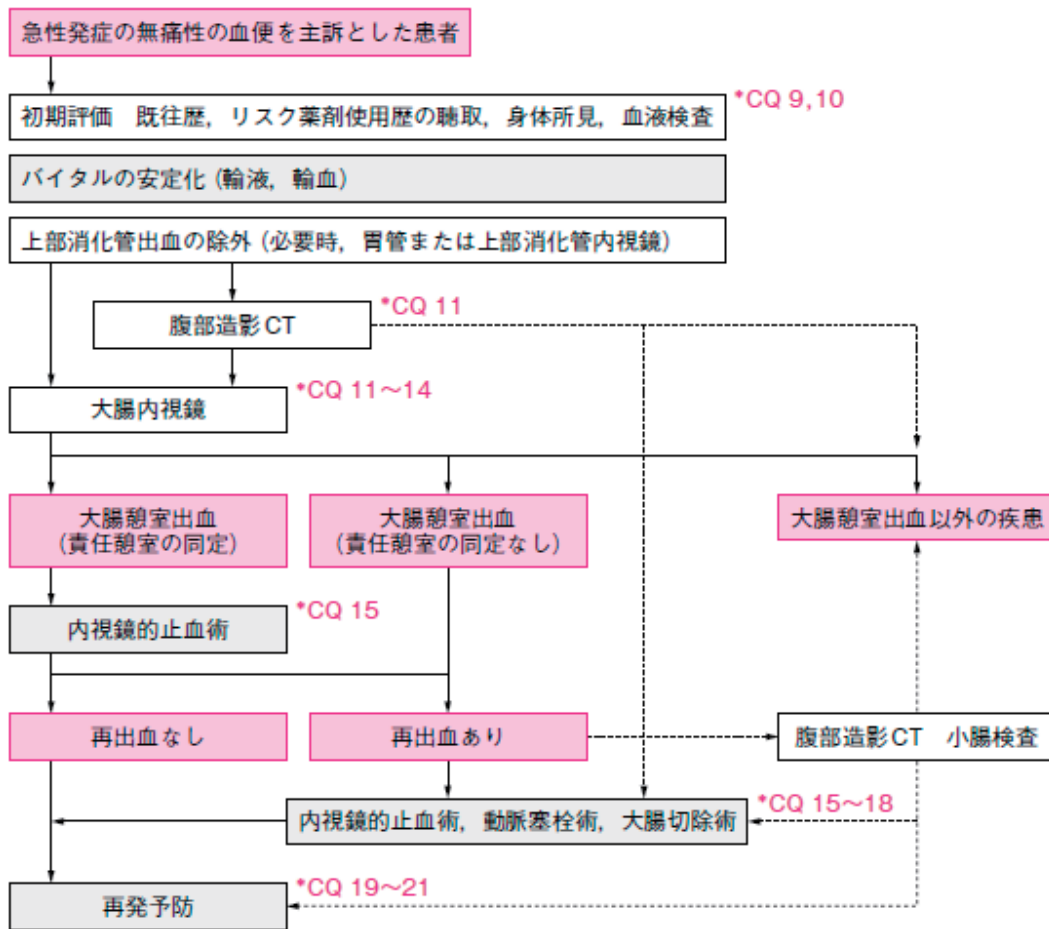
Key Words 急性下部消化管出血, 大腸憩室出血, 内視鏡的止血術, バンド結紮法, クリップ法

大腸憩室症ガイドライン発刊の過程で明らかとなった課題—CODE BLUE-J Study へ昇華—

近年、本邦では大腸憩室の保有率が上昇し、大腸憩室症（憩室出血、憩室炎）を診療する機会が増加している。大腸憩室出血、大腸憩室炎はいずれも急性疾患であるが、再発しやすく、大腸切除が必要となる重症例もあり、臨床上重要な疾患である¹⁾²⁾。このため、2015年日本消化管学会が主幹となり関連学会と共同で大腸憩室症ガイドライン作成委員会が設置された。合計30個のClinical Question (CQ) とステートメント、大腸憩室出血と大腸憩室炎の診療フローチャート (Fig. 1) で構成されるガイドラインが2017年12月発刊された³⁾⁴⁾。ガイドライン作成の過程で明らかになった最も大きな課題は、CQに答えられる十分なエビデンスが集積していないことであった。たとえば急性血便患者の適正な診断法は？、大腸憩室出血に対する有効な

止血術は？、その長期止血効果は？、といった基本的なCQに対するステートメントのエビデンスレベルは、C（効果推定値に対する信頼は限定的である）またはD（効果推定値はほとんど信頼できない）が大半であった。

このため、ガイドライン作成委員会を中心に大腸憩室症研究のための全国組織を創ろうという機運が盛り上がり、2019年11月日本大腸憩室研究会が発足した。同研究会の最初のプロジェクトとして、急性下部消化管出血（急性血便患者）に関する全国多施設大規模コホート研究であるCODE BLUE-J Study が開始された。現在20を超えるテーマの解析が進められており、これまでに5つの論文が発表された^{5)~9)}。本稿ではCODE BLUE-J Study で得られたエビデンスを中心に急性下部消化管出血診療に関する新知見を紹介する。



(日本消化管学会雑誌 第1巻Supplement(2017) 大腸憩室症ガイドライン より転載)

Fig. 1 大腸憩室出血診断・治療フローチャート (日本消化管学会発刊 大腸憩室症ガイドラインより)

CODE BLUE-J Study の概要と本邦における急性下部消化管出血の臨床像

CODE BLUE-J Study は多施設後ろ向き大規模コホート研究であり、2010年から2019年にかけて全国25都府県（青森から沖縄）の49病院に急性血便を主訴に入院した20歳以上の成人10342人を登録した⁵⁾。急性血便（入院24時間以内の顕性血便）という症状ベースの登録で、黒色便・下痢・発熱の併存の有無を問わないため、小腸出血や上部消化管出血も一部含んでいる。日常診療では主訴が血便であれば下部消化管出血として診療が進められるため、急性下部消化管出血の臨床像を代表する大規模コホートといえる。ただし、参加施設は消化管出血に随時対応が可能な急性期病院であり、緊急CT（造影を含む）や緊急大腸内視鏡検査が可能な体制を備えており、急性期対応が困難な一般病院とは異なる診療体制で得られたデータとし

て理解する必要がある。

調査項目数は200を超え、初診時症状、バイタルサイン、performance status、既往歴、合併症（19疾患、Charlson Comorbidity Index）、薬剤歴（入院30日以内）、入院時血液検査データ、大腸内視鏡検査（先端フード・water jetの有無、前処置方法などを含む3回目までの入院中内視鏡）、CT検査、初期診断・最終診断、輸血・止血術（内視鏡止血術、動脈塞栓術、外科手術）などの治療介入、入院期間、入院中の再出血・血栓塞栓症・死亡、退院後再出血・死亡などの長期予後、など詳細かつ膨大な情報が集積された。本研究主任研究者である東京医科大学永田尚義がデータセンターの役割を果たし、各施設代表との間で少なくとも3回以上の綿密なデータクリーニングを行い、集積した11035人のうち10342人が最終登録された。20を超える研究テーマが策定され、各テーマの主研究者・主メンター・副メンターを中心に解析が進められ、

表 1-1 CODE BLUE-J Study に登録された急性血便患者の概要 臨床的背景・治療成績の概要

登録数	10342 人
年齢	74 歳 (四分位範囲, 63 ~ 82 歳)
男性比	61.1%
<u>血便以外の初診時症状</u>	
腹痛	16.1%
発熱	6.4%
下痢	9.9%
黒色便	5.8%
Performance status ≥ 2	12.3%
循環動態不安定率*1	29.5%
抗血小板剤服用	28.2% (2 剤以上 6.4%)
Warfarin 服用	6.8%
DOAC 服用	6.0%
NSAIDs 服用 (Coxib 含む)	11.4%
CT 実施率	69.1% (うち造影 73.3%, 緊急 97.5%)
血管外造影剤漏出所見	22%
<u>大腸内視鏡</u>	
入院中実施率	87.7%
来院から検査までの時間	16 時間 (四分位範囲, 4 ~ 32 時間)
PEG による前処置	66.3%
先端フード装着	72.1%
SRH 陽性率	30.9%
内視鏡止血術	30.7% (クリップ法 63.8%, バンド結紮法 24.2%)
動脈塞栓術	1.4%
外科手術	1.4%
輸血実施率	29.8%
入院中再出血率	15.2%
退院後再出血率	25.6% (観察期間中央値)
入院中死亡率	0.9%

*1: 収縮期血圧<90 mmHg, 心拍数>100/min, または失神.

解析方法や結果, その解釈などについて隔月に開催される研究会 WEB 会議で論議されている.

CODE BLUE-J Study に登録された急性血便患者 10342 人の基本的な臨床的特徴・検査治療内容を提示する (Table 1-1). 年齢は中央値 74 歳, 60 歳以上が 80.5% と多数を占める. 血便以外に腹痛 16.1%, 下痢 9.9%, 黒色便 5.8% をともなっていた. 初診時約 3 割で循環動態が不安定であり (収縮期血圧<90 mmHg, 心拍数>100/min, または失神), 血色素中央値 11.4 g/dL で 7 g/dL 以下の貧血を 7.7% に認め, 比較的重症な消化管出血患者が一定数含まれている. 約 3 割で抗血栓薬を内服しており, 急性血便と抗血栓薬の密接な関係が示唆される.

CT 検査は約 7 割で実施され, ほとんどが緊急 CT で来院から撮影までの時間中央値は 1 時間であった. 造影 CT は 73.3% で実施され, そのうち 22% で血管外漏出がみられた. 高率に来院早期造影 CT が実施さ

れたため血管外漏出陽性率が高く, その後の診療に影響したといえる. 大腸内視鏡は入院中に 87.7% で実施され, 来院から内視鏡実施までの時間中央値は 16 時間であった. 臨床症状と CT によって虚血性腸炎と診断されると, 入院中大腸内視鏡を行わないことなどが内視鏡実施率が 9 割弱にとどまった理由と推定される. 一方で, stigmata of recent hemorrhage (SRH) 陽性率は 30.9% と高率で, うち活動性出血 16.4%, 露出血管 5.9%, 固着血餅 9.1% であった. その結果, 内視鏡的止血術は 30.7% で実施され, その内訳はクリップ法 63.2% (直達法 19.7%, 憩室閉鎖法 43.5%), バンド結紮法 24.2%, スネア結紮法 3.9%, hypertonic saline-epinephrine (HSE) 局注 1.8% であった. ガイドラインでは推奨していない凝固法が 8.2% で実施されていたことは意外であった. 止血術の成績については後述する. 動脈塞栓術は 1.4%, 外科的治療が 1.4% で実施された. 入院中再出血は 15.2%, 退院後の再出血は

表 1-2 CODE BLUE-J Study に登録された急性血便患者の概要 最終診断一覧

大腸憩室出血	63.6%
虚血性腸炎	9.1%
内視鏡手技後出血	4.5%
	(EMR 後 2.2%, ESD 後 1.4%, polypectomy 後 0.7%)
直腸潰瘍	2.5%
炎症性腸疾患	2.0%
大腸悪性腫瘍	1.9%
	(大腸癌 1.6%, 転移性腫瘍 0.2%, その他 0.1%)
痔疾患	1.8%
大腸血管拡張症	1.3%
感染性腸炎	1.3%
放射線腸炎	0.6%
非特異的腸炎	0.5%
薬剤起因性大腸潰瘍	0.1%
小腸出血	2.4% (確定 1.1%, 推定 1.2%)
上部消化管出血	1.5%
出血源不明	5.1%

25.6% に認められた。輸血は 29.8% で実施された。入院中死亡が 97 例 (0.9%) あり、うち出血関連死亡は 13 例であった。

CODE BLUE-J Study で得られた急性下部消化管出血 (急性血便) 診療に関する新たな知見

執筆時点で CODE BLUE-J Study から論文発表されたエビデンスを中心に、急性下部消化管出血 (急性血便) 診療に関する新たな知見を紹介する。

(1) 大腸内視鏡は急性血便患者の出血源同定および治療成績向上のための key modality である

CQ「急性下部消化管出血患者に対する出血源の最適な初回診断方法は何か?」は、急性下部消化管出血診療の中心命題であり、ガイドラインでは「急性下部消化管出血初回診断法として大腸内視鏡を推奨する」とした。しかし、エビデンスの質は C (効果推定値に対する信頼は限定的である) で本邦の論文も採用されなかったが、CODE BLUE-J Study でエビデンスの質を B に格上げできる知見が示された。

CODE BLUE-J Study の急性血便患者大規模コホートでは大腸内視鏡が 87.7% で実施され、出血源の同定率が非常に高いことが示された⁹⁾。最終診断の一覧を Table 1-2 に示すが、最も重要な点は出血源不明率が 5.1% と低率であり、高率に大腸内視鏡を行うことで

正確に出血源が同定され、その後の適正な疾患管理・治療介入につながったといえる。事実、SRH 発見率 30.9%、内視鏡止血術 30.7% であり、後述のように内視鏡止血術を行うことで再出血率 (30 日以内および 365 日以内) が低下することが示された。したがって、急性血便患者に対する大腸内視鏡は出血源同定と治療介入、特に内視鏡止血術に不可欠であり、その結果再出血率が低減できることが示され、「急性下部消化管出血初回診断法として大腸内視鏡を推奨」できるといえる。

(2) 保存的治療に比して SRH 陽性大腸憩室出血への内視鏡止血術は再出血率を減少させる

急性血便の原因の約 3 分の 2 を占める大腸憩室出血に対する適切な治療戦略は、臨床医にとって最も重要な命題の 1 つである。CQ「大腸憩室出血に対する内視鏡的止血術の適応となる内視鏡所見はどのようなものか?」に対して、ガイドラインでは「①活動性出血、②非出血性露出血管、③除去によって①または②を示す付着凝血塊は SRH と定義され、SRH を有する大腸憩室に内視鏡的止血術を実施することを推奨する」とした。このステートメントは少数例コホート研究を根拠としたため、エビデンスの質は C (効果推定値に対する信頼は限定的である) とした。ガイドラインで採用した Jensen らの 2 論文を紹介する。2000 年の New England Journal of Medicine 論文¹⁰⁾は前向き症例登録の historical comparison であり、1986~1992 年の

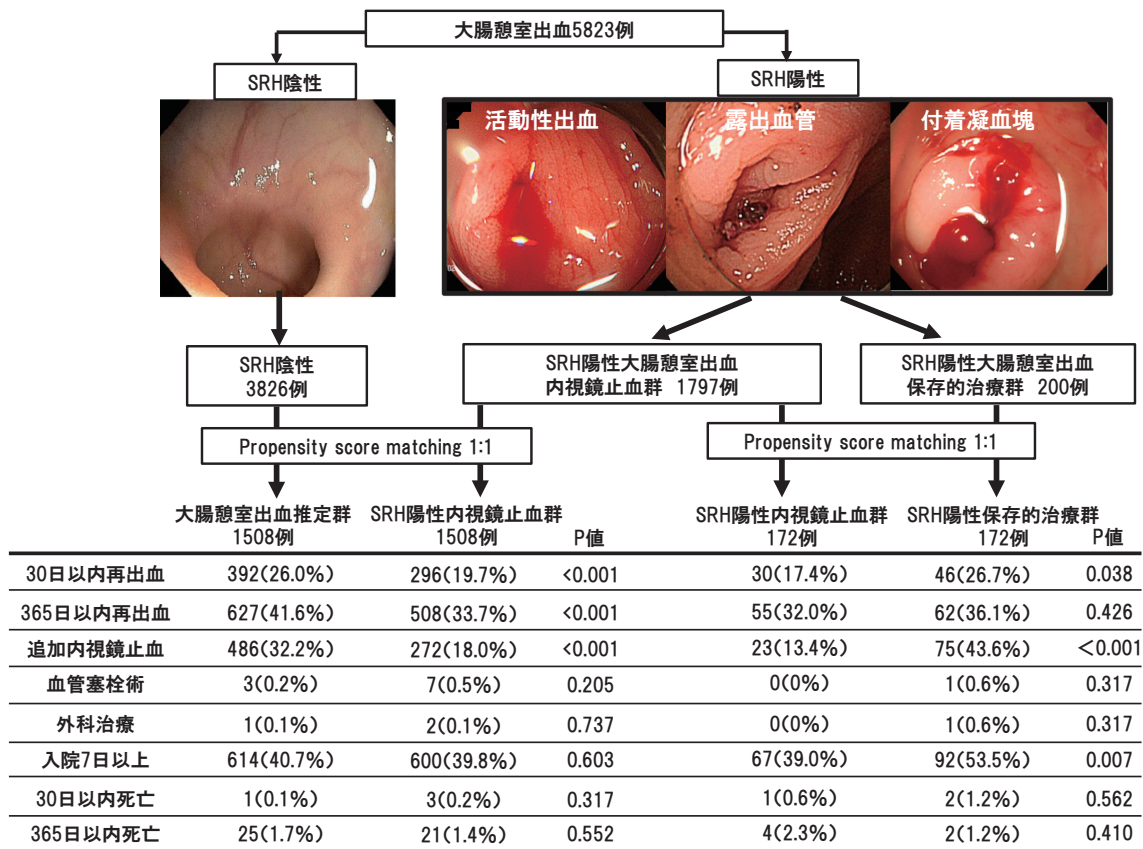


Fig. 2 CODE BLUE-J Study における大腸憩室出血に対する内視鏡的止血術間の治療成績比較検討の研究対象と方法

SRH 陽性大腸憩室出血 17 例に腸管安静のみ行い、入院中再出血率 53%、外科手術率 35% だったが、1994～1998 年の SRH 陽性大腸憩室出血 10 例には内視鏡的止血術を行い、入院中再出血・外科手術はいずれも 0% であったとした。2016 年の前向き登録観察研究論文¹¹⁾では、止血介入しないと high-risk SRH (活動性出血、露出血管、付着凝血塊) 38 例では持続出血・再出血が 65.8% にあったが、low-risk SRH (flat spot) 7 例は再出血がなかったと報告した。このように症例数・研究デザインに限界があるものの、SRH は止血介入の適応として広く世界のガイドラインで認知されてきた¹²⁾¹³⁾。

大規模コホート研究である CODE BLUE-J Study では、SRH 陽性大腸憩室出血に対して内視鏡止血術を行うと、SRH 陽性保存治療群および SRH 陰性大腸憩室出血群に比して、早期および後期再出血率が有意に減少することが示された⁶⁾。その概要を Fig. 2 に示した。大腸内視鏡を行って大腸憩室出血と診断され、初回治療として内視鏡止血術または保存的治療を行った 5823 例を、SRH 陰性大腸憩室出血推定群 (保存的

治療) 3826 例、SRH 陽性内視鏡止血群 1797 例、SRH 陽性保存的治療群 200 例に分類した。その後、憩室出血推定群と SRH 陽性内視鏡止血群、SRH 陽性内視鏡止血群と SRH 陽性保存的治療群でそれぞれ 1:1 の propensity score matching を行い、30 日以内再出血、365 日以内再出血、追加内視鏡止血術・血管塞栓術・外科切除、入院期間、30 日以内死亡、365 日以内死亡の outcome を比較した。その結果、SRH 陽性内視鏡止血群は憩室出血推定群に比して 30 日以内再出血率、365 日以内再出血率、追加内視鏡止血術率が有意 ($P < 0.001$) に少なかった。また、SRH 陽性内視鏡止血群は SRH 陽性保存的治療群に比して、30 日以内再出血率、追加内視鏡止血術率が有意に少なく、また 365 日以内死亡率も減少することが示された。365 日以内再出血率に有意差はみられなかったが、これは propensity score matching した 172 例での比較のため power 不足となったと推定される。いずれにせよ、この結果からは SRH を効率よく発見し、SRH 陽性大腸憩室に内視鏡止血術を行う診療 (戦略) の妥当性が示されたといえる。

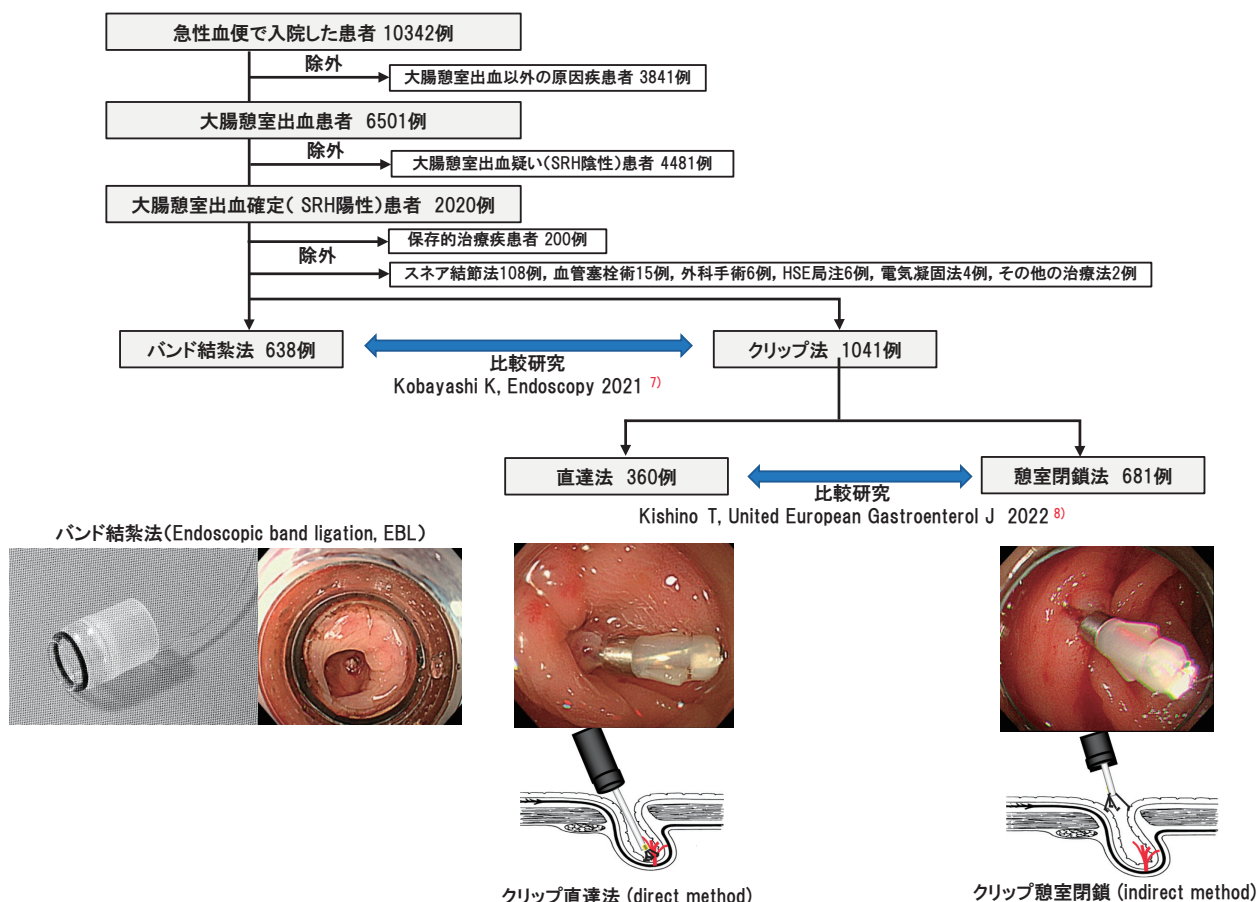


Fig. 3 CODE BLUE-J Study における活動性出血・非活動性出血別の内視鏡的止血術間の治療成績比較

このエビデンスを解釈する上での留意点を示す。本研究では、最終出血から内視鏡までの時間は中央値 17 時間、SRH 陽性率は 34.3% であり、待機的大腸内視鏡が中心となる医療機関の SRH 陽性率の約 2 倍と高率である。また本コホートでは再出血抑制効果が高い大腸憩室結紮法が約 3 割で実施されており、大腸憩室結紮法を行っていない待機の検査施設で同様の治療成績を得られることを保証しているわけではない。

(3) バンド結紮法はクリップ法に比して早期・後期再出血，血管塞栓術移行，長期入院を抑制する，創傷治癒遅延病態の左側結腸出血ではバンド結紮術による穿孔が低率だが生じる

急性血便患者に対して頑張って夜中に大腸内視鏡を行い、内視鏡止血を行ってもしばしば再出血を経験するので、「本当に内視鏡止血術は意味があるのか?」と感じている臨床医も多いのではないだろうか。CODE BLUE-J Study で示された内視鏡止血術による早期・後期再出血抑制効果は、急性血便患者の診療に大きな

インパクトを与える。内視鏡止血術の有効性が示され、その次に「どの内視鏡止血術を選択すべきなのか?」という CQ が重要となる。ガイドラインでは、「憩室結紮法は動脈塞栓術および手術への移行率が低く、有効性が高い可能性がある」とした。ガイドラインを発売した 2017 年当時には残念ながら最も重要な再出血率について、内視鏡止血術間で差は見出されていなかった¹⁴⁾。しかしながら、CODE BLUE-J Study によって、ステートメントは大きく変わる事となる。

CODE BLUE-J Study における、内視鏡的止血術間の治療成績比較研究の症例抽出フローを Fig. 3 に示した。内視鏡止血術の対象は SRH をともなう大腸憩室出血であるため、SRH 陰性例、SRH 陽性保存的治療例、クリップ法・バンド結紮法以外の止血術例は除外した。バンド結紮法 638 例とクリップ法 1041 例の治療成績を比較した論文が Kobayashi らの論文⁷⁾である。クリップ法 1041 例を直達法 (direct clipping) 360 例と憩室閉鎖法 (indirect clipping) 681 例に分けて比較した論文が Kishino らの論文⁸⁾である。直達法 (di-

表 2-1 CODE BLUE-J Study における大腸憩室出血に対する内視鏡止血術別の治療成績比較 バンド結紮法とクリップ法の治療成績比較

止血法	N	早期再出血 (30日以内)	後期再出血 (1年以内)	死亡 (30日以内)	死亡 (1年以内)	動脈塞栓術	外科手術	輸血	入院期間 術後7日<	偶発症
バンド結紮法	638	84 (13.2%)	173 (27.1%)	1 (0.2%)	9 (1.4%)	14 (2.2%)	4 (0.6%)	193 (30.3%)	145 (22.7%)	穿孔2 (S状結腸1, 下行結腸下端1) 憩室炎1 (上行結腸)
クリップ法	1041	256 (24.6%)	389 (37.4%)	2 (0.2%)	13 (1.3%)	50 (4.8%)	5 (0.5%)	351 (33.7%)	476 (45.7%)	憩室炎2 (上行結腸1, S状結腸1)
P value		<0.001	<0.001	0.87	0.78	0.008	0.69	0.14	<0.001	
Adjusted odds ratio (95% CI)		0.46 (0.34 ~ 0.62)	0.62 (0.49 ~ 0.79)			0.37 (0.19 ~ 0.76)			0.35 (0.27 ~ 0.45)	

*Kobayashi K, Nagata N, et al. Endoscopy 2021 より.

表 2-2 CODE BLUE-J Study における大腸憩室出血に対する内視鏡止血術別の治療成績比較 直達法と憩室閉鎖法の治療成績比較

止血法	N	早期再出血 (30日以内)	後期再出血 (1年以内)	死亡 (30日以内)	死亡 (1年以内)	動脈塞栓術	外科手術	輸血	入院期間 術後7日≤	偶発症
直達法	360	18.6%	32.5%	2 (0.6%)	4 (1.1%)	10 (2.8%)	4 (0.6%)	104 (28.9%)	225 (62.5%)	なし
憩室閉鎖法	681	27.8%	39.9%	0 (0%)	9 (1.3%)	40 (5.9%)	5 (0.7%)	247 (36.3%)	442 (64.9%)	憩室炎2 (上行結腸1, S状結腸1)
P value		0.001	0.018	0.119	1	0.026	0.69	0.017	0.443	
Adjusted odds ratio (95% CI)		0.59 (0.42 ~ 0.83)	0.71 (0.53 ~ 0.94)			0.54 (0.25 ~ 1.13)		0.74 (0.55 ~ 0.99)		

*Kishino A, Nagata N, et al. UEGJ 2022 に死亡などの情報を追加して作成.

rect clipping) とは責任憩室内の出血血管を直接クリップ把持する方法であり、憩室閉鎖法(indirect clipping) とは責任憩室をクリップで閉じる方法である (Fig. 3 下段).

2論文の治療成績を同時に確認することで、結果をより理解しやすくするため、Table 2, Fig. 4, Fig. 5 は両論文のエッセンスを理解しやすいようにまとめて提示した。クリップ法に比してバンド結紮法は、術後30日以内の早期再出血および術後1年以内の後期再出血を有意に減少させた (Table 2-1)。調整後オッズ比は0.46, 0.62と臨床的差異は大きいといえる。また、クリップ法に比してバンド結紮法は、動脈塞栓移行も有意に減少させたが (調整後オッズ比0.37)、手術移行には差がなかった。ガイドラインのステートメントは「憩室結紮法は動脈塞栓術および手術への移行率

が低く、有効性が高い可能性がある」としたが、引用したIshiiらのメタ解析¹⁴⁾では動脈塞栓術と手術移行を合計した検討であったためである。手術移行率は1%と絶対数が少なく、バンド結紮法2例が穿孔で手術となったため、バンド結紮法とクリップ法で手術移行に差がなかったと考えられる。入院期間が7日を超えて長期となる率は、バンド結紮法でクリップ法の約半分であり、1年以内再出血減少効果も合わせると、バンド結紮法の医療経済的メリットは大きいといえる。

内視鏡止血術にともなう偶発症だが、バンド結紮法で穿孔2例と憩室炎1例、クリップ法で憩室炎2例がみられた。憩室炎3例はいずれも保存的に治癒したが、穿孔2例は外科的治療を要した。ガイドラインではバンド結紮法にともなう穿孔例の報告があったため、「大腸憩室結紮法は偶発症として腸管穿孔や大腸憩室炎が

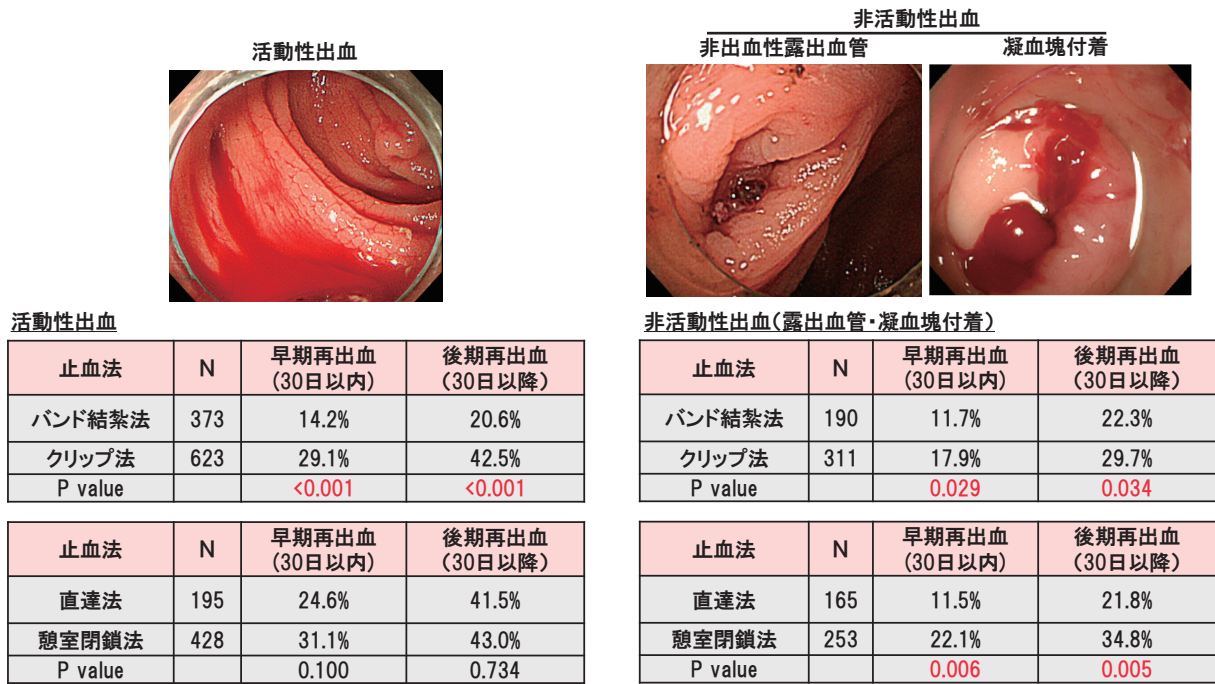


Fig. 4 CODE BLUE-J Study における活動性出血・非活動性出血別の内視鏡的止血術間の治療成績比較

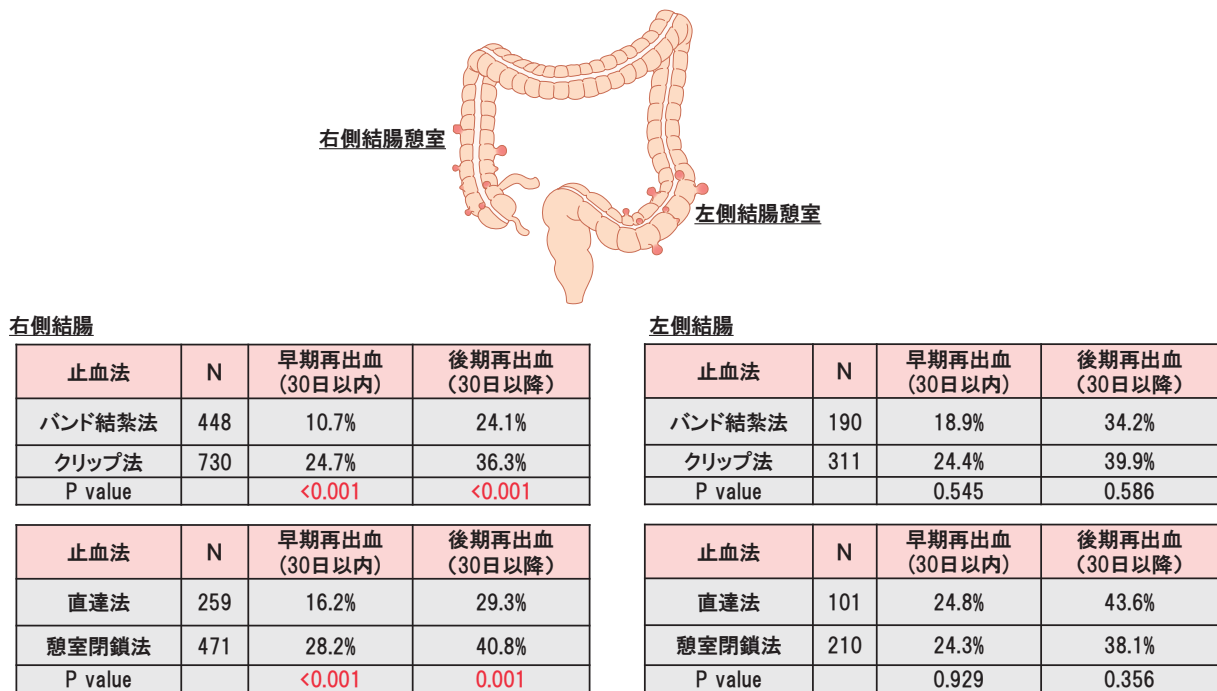


Fig. 5 CODE BLUE-J Study における右側結腸・左側結腸別の内視鏡的止血術間の治療成績比較

報告されており、利益と不利益のバランスに留意が必要である」とした。バンド結紮法にともなう穿孔の症例報告(会議録を除く)はこれまで3例あり^{15)~17)}、このうち2例がCODE BLUE-J Studyに登録された。その特徴は、①後腹膜に被覆されていない左側結腸であること(2例はS状結腸, 1例はS状結腸移行部近傍

下行結腸), ②長期ステロイド内服1例, 維持透析高齢者1例と創傷治癒が遅延する病態であること, である。3例とごく少数のデータのためさらなる症例集積が不可欠だが, 創傷治癒が遅延する病態かつ後腹膜に被覆されていない左側結腸のバンド結紮法では, 穿孔リスクを念頭におく必要がある。バンド結紮法のメ

リットと穿孔リスクを考慮し、後述するように治療選択を判断するとよい。

なお、検査・治療介入による腸管穿孔・外科手術の偶発症率について付記すると、バンド結紮術 0.3% (2/638)、動脈塞栓術 2.1% (3/143)、内視鏡止血術を除く大腸内視鏡検査 0.040% (3/7486) であった。動脈塞栓術はバンド結紮術より一桁偶発症率が多いことを銘記する必要がある。止血介入しない大腸内視鏡検査の穿孔率 0.04% について、急性血便における内視鏡視野不良などの検査条件が穿孔を助長した可能性もあるが、米国消化器内視鏡学会から発表された systemic review¹⁸⁾ を参考に解釈するとよい。すなわち、10328360 回の大腸内視鏡検査で 0.058% (95% 信頼区間: 0.057~0.060) の腸管穿孔率であることが示されており、本研究の穿孔率 0.040% は 95% 信頼区間を下回っている。もちろん、腸管内血液残存、憩室をとまなう spastic colon という条件下での検査であり、愛護的な挿入観察が必要なことはいうまでもない。

(4) クリップ直達法はクリップ憩室閉鎖法に比して有意に早期・後期再出血を抑制する

Table 2-2 に示したように、クリップ法のうち直達法は憩室閉鎖法に比して早期・後期再出血を有意に抑制し、オッズ比は約 2/3 である。また、輸血実施率も有意に低減し、動脈塞栓術への移行も抑制する可能性が示された。一方、偶発症は 2 例に憩室炎がみられ、いずれも憩室閉鎖法であった。これまでも 100 例未満の少数例の観察研究で直達法は憩室閉鎖法に比して早期再出血が少ないことが報告されていたが¹⁹⁾、多施設から登録された 1041 例の検討で、憩室閉鎖法に対する直達法の有効性が明確となった。Table 2-1 と Table 2-2 を比較すると、クリップ直達法は穿孔がないだけでなく、バンド結紮法に近い再出血抑制効果がみられることもわかる。内視鏡止血術の治療成績は SRH の種類 (活動性出血と非活動性出血) および出血部位 (右側結腸と左側結腸) で異なるため、この点も加味してバンド結紮法とクリップ直達法の治療成績を比較検討する必要があるといえる。

(5) 活動性出血ではバンド結紮法がクリップ直達法に比して再出血抑制効果が高く、非活動性出血ではバンド結紮法とクリップ直達法の再出血抑制効果は同等である

Fig. 4 に、SRH を活動性出血と非活動性出血 (非出血性露出血管、凝血塊付着) に分けて、バンド結紮

法 vs クリップ法および直達法 vs 憩室閉鎖法の治療成績を早期・後期再出血に限って提示した。バンド結紮法では活動性出血と非活動性出血で再出血率に大きな差がないものの、クリップ法では非活動性出血に比して活動性出血で再出血率が高くなる。活動性出血では、クリップ直達法とバンド結紮法間で早期再出血率 10%、後期再出血率 20% の相違がみられる。したがって、活動性出血ではバンド結紮法の実施が望ましいといえる。一方、非活動性出血に注目すると、クリップ直達法とバンド結紮法の早期・後期再出血率は同等で、治療効果に差がないといえる。0.3% と低率ながら穿孔リスクのあるバンド結紮法と偶発症がほとんどないといえるクリップ直達法を考慮すると、非活動性出血ではクリップ直達法の選択が妥当といえる。臨床現場を再現して表現するなら、視認しやすい露出血管がみられた場合、内視鏡再挿入が不要なクリップ法で直接血管把持をまず試み、もし憩室開口部が小さく直達法が難しい場合、特に右側結腸では内視鏡を一旦除去しバンド結紮法に移行するとよいといえる。

(6) 右側結腸出血ではバンド結紮法がクリップ直達法に比して再出血抑制効果が高いが、左側結腸出血ではバンド結紮法とクリップ法、直達法と憩室閉鎖法に再出血抑制効果の差はない

次に、右側結腸と左側結腸の部位の違いによる内視鏡止血術間の成績を比較したのが Fig. 5 である。右側結腸ではバンド結紮法はクリップ法に比して有意 ($P < 0.001$) に早期・後期再出血を抑制する。直達法とバンド結紮法との比較でも、早期・後期再出血ともに 5% 強の差があること、これまで右側結腸で穿孔の報告がないことを考慮すると、バンド結紮法の選択が妥当といえる。一方、左側結腸ではバンド結紮法とクリップ法で再出血率に有意差がなく、また直達法と憩室閉鎖法間でも再出血率に差がない。したがって、左側結腸では低率ながら穿孔リスクのあるバンド結紮法を無理して選択する必要はなく、またクリップ法の直達法と憩室閉鎖法で差がないことから、憩室閉鎖法の選択は許容されるといえる。

以上、SRH の種類、出血部位に分けてバンド結紮法とクリップ法 (直達法、憩室閉鎖法) の再出血率が異なり、内視鏡止血術を使い分けることが許容されることを述べたが、この点について CODE BLUE-J Study 研究グループから今後論文発表を予定しており、その成果を参照いただくと幸いです。

(7) 病院規模は急性下部消化管出血の診療結果に影響を及ぼすか？

急性上部消化管出血（静脈瘤を除く）では小規模病院に比して大規模急性期病院で不良な診療結果（持続・再出血，血管塞栓術/外科手術移行，30日以内死亡）が有意に少ないと報告されており²⁰⁾，急性下部消化管出血でも同様の傾向がみられる可能性がある。そこで，IshiiらはCODE BLUE-J Study参加施設を大規模救急病院（救急車搬送5000台/年以上）と小規模救急病院（5000台/年未満）に分けて，この相違が30日以内再出血および死亡に影響を与えるか否かを，傾向スコアマッチングした2644ペアのコホートを用いてバス・媒介分析を実施した。CT検査・24時間以内早期大腸内視鏡・内視鏡止血術を媒介変数として解析した。その結果，30日以内再出血率は大規模病院と小規模病院の間で有意差はなかった（16% vs 17%， $P=0.44$ ）。バス・媒介分析では，大規模病院で早期内視鏡による間接媒介効果がみられたが，早期内視鏡・内視鏡止血術の直接媒介効果は観察されなかった。30日以内死亡は大規模病院1.7%と小規模病院0.8%に比して有意に（ $P=0.003$ ）高率であったが，大規模病院で大腸癌などの悪性腫瘍の比率が有意に高率であったためと推測された。前述したように，CODE BLUE-J Studyの知見を緊急大腸内視鏡の実施困難施設に演繹できるとはいえないものの，緊急CTおよび緊急大腸内視鏡が可能な急性期病院では，病院規模の相違は早期再出血率に影響しない結果であった。

急性下部消化管出血（急性血便）診療に関する解明すべき課題

急性下部消化管出血（急性血便）診療についてまだまだ多くの未解明の課題が残されている。その中で最も大きな課題の1つが，早期大腸内視鏡（最終血便から24時間以内）の可否，適切な早期大腸内視鏡の実施タイミングである。これまで行われた前向きランダム化研究（RCT）^{21)~23)}やメタ解析^{24)~26)}では，早期大腸内視鏡は待機的な大腸内視鏡に比して内視鏡止血実施率は増加するが，30日以内再出血は減少せず反対に増加する，と報告されている。このため，本邦³⁴⁾および米国のガイドライン¹³⁾²⁷⁾は早期大腸内視鏡を推奨しているが，英国¹⁴⁾・欧州²⁸⁾のガイドラインは早期大腸内視鏡は標準診療として推奨しておらず，大腸内視鏡の実施タイミングのコンセンサスは得られていないのが現状である。CODE BLUE-J Studyで得られた知見か

らは，早期大腸内視鏡→SRH発見率増加→内視鏡止血術実施率増加→再出血率低下という仮説が成り立つが，これまでの知見とは相反するものである。その理由として，RCTでは重症出血・重症合併症・超高齢者が排除される選択バイアス，再出血抑制効果が得られない内視鏡止血術が選択された可能性，などが想定される。CODE BLUE-J Studyでも大腸内視鏡の実施タイミングと各種outcome（SRH発見率・30日以内再出血・血管塞栓術/外科治療移行率・入院期間）の関係を検討している。早期大腸内視鏡が良好な診療結果をもたらす患者群（循環動態不良，performance status不良例）が提示されると思われるが，詳細は最近受理された論文²⁹⁾を確認いただきたい。

CODE BLUE-J Studyから得られた最新の知見を紹介したが，今後さらなる知見が集積し，有効な薬物治療のない急性下部消化管出血の診療レベルが向上することを期待して本稿を閉じたい。

謝辞：執筆にあたり，CODE BLUE-J Studyに参加し，患者登録および研究を行っている先生方に深く感謝いたします。

日本大腸憩室研究会 CODE BLUE-J Study 研究グループ*：東京医科大学消化器内視鏡学，国立国際医療研究センター消化器内科，東京都立墨東病院消化器内科，北野病院消化器内科，東京大学消化器内科，日本医科大学付属病院消化器内科，聖路加病院消化器内科，広島市立北部医療センター安佐市民病院消化器内科，佐賀県医療センター好生館消化器内科，聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科，市立奈良病院消化器内科，東京品川病院消化器内科，名古屋大学消化器内科，京都医療センター消化器内科，都立駒込病院消化器内科，大分大学消化器内科，福岡大学筑紫病院消化器内科，日本医科大学千葉北総病院消化器内科，静岡赤十字病院消化器内科，川崎医科大学検査診断学（内視鏡・超音波），新潟大学消化器内科，宮崎大学消化器内科，筑波大学消化器内科，虎の門病院消化器内科，藤田医科大学病院救急科，済生会横浜東部病院，那覇市立病院消化器内科，東京済生会中央病院内科，山口厚生連周東総合病院消化器内科，弘前大学光学医療診療部，熊本大学消化器内科，福岡東医療センター消化器・肝臓内科，九州大学大学院病態機能内科学，福岡県立医科大学内視鏡診療部，岩手医科大学消化管内科，防衛医科大学校内科学講座，市立吹田市民病院消化器内科，琉球大学光学医療診療部，国立病院機構九州医療センター消化器内科，福岡大学消化器内科，北里大学消化

器内科, 秋田大学消化器内科学, 鹿児島大学衛生学・健康増進医学, 佐賀大学医学部内科学講座(消化器内科), 唐津赤十字病院消化器内科, 鹿児島生協病院消化器内科, 宮崎生協病院, 和歌山県立医科大学内科学第2

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

文 献

- 1) 貝瀬 満, 岩切勝彦: 医学と医療の最前線 大腸憩室疾患の現況—予防から治療まで—. 日本内科学会雑誌 107: 571-578, 2018
- 2) Kaise M, Nagata N, Ishii N, et al: Epidemiology of colonic diverticula and recent advances in the management of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* 32: 240-250, 2020
- 3) 貝瀬 満, 石井直樹, 瓜田純久, 他: 大腸憩室症(憩室出血・憩室炎) ガイドライン. 日本消化管学会雑誌 1(Suppl): 1-52, 2017
- 4) Nagata N, Ishii N, Manabe N, et al: Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. *Digestion* 99(Suppl 1): 1-26, 2019
- 5) Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A, et al: Identifying bleeding etiologies by endoscopy affected outcomes in 10,342 cases with hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 116: 2222-2234, 2021
- 6) Gobinet-Suguro M, Nagata N, Kobayashi K, et al: Treatment strategies for reducing early and late recurrence of colonic diverticular bleeding based on stigmata of recent hemorrhage: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 95: 1210-1222.e12, 2022
- 7) Kobayashi K, Nagata N, Furumoto Y, et al: Effectiveness and adverse events of endoscopic clipping versus band ligation for colonic diverticular hemorrhage: A large-scale multicenter cohort study. *Endoscopy* 2021 Nov 24 (doi: 10.1055/a-1705-0921) [Online ahead of print]
- 8) Kishino T, Nagata N, Kobayashi K, et al: Endoscopic direct clipping versus indirect clipping for colonic diverticular bleeding: A large multicenter cohort study. *United European Gastroenterol J* 10: 93-103, 2022
- 9) Ishii N, Nagata N, Kobayashi K, et al: Outcomes in high and low volume hospitals in patients with acute hematochezia in a cohort study. *Sci Rep* 11: 20373, 2021
- 10) Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 342: 78-82, 2000
- 11) Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, et al: Natural history of definitive diverticular hemorrhage based on stigmata of recent hemorrhage and colonoscopic Doppler blood flow monitoring for risk stratification and definitive hemostasis. *Gastrointest Endosc* 83: 416-423, 2016
- 12) Strate LL, Gralnek IM: ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 111: 459-474, 2016
- 13) Oakland K, Chadwick G, East JE, et al: Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 68: 776-789, 2019
- 14) Ishii N, Omata F, Nagata N, et al: Effectiveness of endoscopic treatments for colonic diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc* 87: 58-66, 2018
- 15) Takahashi S, Inaba T, Tanaka N: Delayed perforation after endoscopic band ligation for treatment of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* 28: 484, 2016
- 16) Sato Y, Yasuda H, Fukuoka A, et al: Delayed perforation after endoscopic band ligation for colonic diverticular hemorrhage. *Clin J Gastroenterol* 13: 6-10, 2020
- 17) Tominaga N, Ogata S, Esaki M: Rare complication of endoscopic band ligation for colonic diverticular bleeding. *JGH Open* 4: 1244-1245, 2020
- 18) Kothari ST, Huang RJ, Shaikat A, et al: ASGE review of adverse events in colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 90: 863-876.e33, 2019
- 19) Ishii N, Hirata N, Omata F, et al: Location in the ascending colon is a predictor of refractory colonic diverticular hemorrhage after endoscopic clipping. *Gastrointest Endosc* 76: 1175-1181, 2012
- 20) Choi JW, Jeon SW, Kwon JG, et al: Volume of hospital is important for the prognosis of high-risk patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB). *Surg Endosc* 31: 3339-3346, 2017
- 21) Laine L, Shah A: Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 105: 2636-2641; quiz 2642, 2010
- 22) van Rongen I, Thomassen BJW, Perk LE: Early versus standard colonoscopy: a randomized controlled trial in patients with acute lower gastrointestinal bleeding: results of the BLEED Study. *J Clin Gastroenterol* 53: 591-598, 2019
- 23) Niikura R, Nagata N, Yamada A, et al: Efficacy and safety of early vs elective colonoscopy for acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 158: 168-175.e6, 2019

- 24) Sengupta N, Tapper EB, Feuerstein JD: Early versus delayed colonoscopy in hospitalized patients with lower gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 51: 352-359, 2017
- 25) Kherad O, Restellini S, Almadi M, et al: Systematic review with meta-analysis: limited benefits from early colonoscopy in acute lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 52: 774-788, 2020
- 26) Tsay C, Shung D, Stemmer Frumento K, et al: Early colonoscopy does not improve outcomes of patients with lower gastrointestinal bleeding: systematic review of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18: 1696-1703.e2, 2020
- 27) Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, et al: ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 79: 875-885, 2014
- 28) Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al: Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 53: 850-868, 2021
- 29) Shiratori Y, Ishii N, Aoki T, et al: Timing of Colonoscopy in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Gastrointest Endosc* 2022 Aug 2 (doi: 10.1016/j.gie.2022.07.025)

Reconsideration for the Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding by New Findings from CODE BLUE J-Study

Mitsuru Kaise¹⁾, Naoyoshi Nagata²⁾ and Naoki Ishii³⁾

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

2) *Department of Gastroenterological Endoscopy, Tokyo Medical University*

3) *Department of Gastroenterology, Tokyo Shinagawa Hospital*

* *Research Group for CODE BLUE-J Study*

総説

直腸癌に対する経肛門的全直腸間膜切除 (TaTME) 手術

長谷川 寛¹⁾・塚田祐一郎¹⁾・伊藤 雅昭¹⁾

要旨 内視鏡外科手術は大腸外科領域において広く普及しているが、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は手術手技の難易度が高く、根治性に関して一定の懸念が指摘されている。近年、この課題解決を目指し、経肛門的に鏡視下で total mesorectal excision (TME) を逆行性に行う transanal TME (TaTME) が世界的に注目されている。TaTME は腫瘍学的根治性と機能温存の両面において、開腹手術や従来の腹腔鏡下手術を凌駕する可能性を秘めている。現在、腹腔鏡下手術と TaTME のランダム化比較試験が実施されており、TaTME の有用性が証明されることが期待される。

Key Words 直腸癌, 経肛門的内視鏡下手術, 直腸間膜全切除, TaTME

はじめに

内視鏡外科手術は大腸外科領域において広く普及している。本邦では、1993年に第1例目の腹腔鏡下大腸切除術が施行され、1996年に早期大腸癌に対して医療保険が適用され、2002年には進行癌を含めた全大腸癌に医療保険の適用が拡大された。しかしながら、直腸癌に対する腹腔鏡下手術は手技の難易度が高く、根治性に関して一定の懸念が指摘されている。

近年、この課題解決を目指し、ロボット支援下手術とともに、経肛門的に鏡視下で total mesorectal excision (TME) を逆行性に行う transanal TME (TaTME) が世界的に注目されている。TaTME の大きなメリットは、①distal margin (DM) を確実に確保できること、②肛門から近接した良好な視野で適切な circumferential resection margin (CRM) を確保できること、③自律神経を温存できることが挙げられる。TaTME は腫瘍学的根治性と機能温存の両面において、開腹手術や従来の腹腔鏡下手術を凌駕する可能性を秘めてい

1) 国立がん研究センター東病院大腸外科

著者連絡先：伊藤雅昭
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
E-mail: maito@east.ncc.go.jp

受付：2022年6月10日
採択：2022年7月6日

る。本稿では、“直腸癌に対する経肛門的全直腸間膜切除 (TaTME) 手術”を概説する。

直腸癌に対する外科的治療の変遷

直腸癌に対する外科的治療は大きな変革を遂げている。腫瘍学的には、1982年に Heald¹⁾が TME を提唱し (Fig. 1)、1986年に Quirke²⁾が CRM の重要性を報告した。1994年に Adam³⁾は、病理組織学的に CRM が 1 mm 以下を陽性と定義した検討において、CRM 陽性症例では 5 年局所再発率が 63.8% (44/69) であったのに対して、CRM 陰性症例では 9.1% (11/121) であったと報告した。また、システマティックレビューにおいても、病理組織学的な CRM 陽性は局所再発に関する独立した予後不良因子であることが報告されている⁴⁾。直腸癌手術において TME の complete および CRM の確保は局所制御率の向上に大きく貢献した。

術式においては、20世紀初頭に Miles⁵⁾らが直腸癌に対する術式を報告し、肛門近傍の直腸癌に対して永久人工肛門を造設する Miles 手術が主流となった。そ

の後、自動吻合器や自動縫合器の発展とともに肛門温存手術が普及し、1994年にはSchuesselら⁵⁾がintersphincteric resection (ISR) を報告し、永久人工肛門を回避する新たな選択肢として定着した。また、腹腔鏡下手術の導入は大きな進歩の1つである。日本内視鏡外科学会の第15回内視鏡外科手術に関するアンケート調査では、2019年における直腸癌手術に占める腹腔鏡下手術の割合は84.3% (13627/16159)であったと報告されている⁶⁾。その拡大視効果によって微細解剖を認識できるようになり、開腹手術では達成できなかった緻密な剥離操作が可能となった。リアルタイムに手術情報を外科医間で共有することができ、外科教育にも大きく貢献した。

しかしながら、現状として直腸癌に対する腹腔鏡下手術の位置づけは確固たるものとはいえない。これまで海外において開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験が行われてきた (Table 1)。COLOR II 試験⁷⁾では、病理組織学的な CRM 陽性率は開腹手術群と腹腔鏡下手術群で同等の結果であり、腹腔鏡下手術群の3年局所再発率および3年無病生存率における非劣性

が示された。COREAN 試験⁸⁾においても同様の結果が示された。一方で、ACOSOG Z6051 試験⁹⁾とALaCaRT 試験¹⁰⁾は腫瘍学的短期成績のみの報告ではあるが、腹腔鏡下手術群で病理組織学的な CRM 陰性率が劣っており、根治性に関する一定の懸念が示された。これらの結果からは、肛門温存、TME の complete、CRM 確保といった難題を有する直腸切除術において、低侵襲・拡大視効果という強みのある腹腔鏡下手術が必ずしもベストな術式とは限らない可能性が示唆された。直腸癌に対する腹腔鏡下手術の難易度は高く、その導入により精緻な手術が可能となったものの、骨盤内の深く狭い空間では開腹手術と同様に手術操作が制限されてしまうことがその一因と考えられている。このような状況を踏まえ、この課題解決を目指し、経肛門的に“down-to-up”にTMEを行うTaTMEが登場した (Fig. 2)。

経肛門的内視鏡下手術の変遷：TEM, TAMIS, TaTME

直腸腫瘍に対する経肛門的切除術は直視下での局所切除術に始まり、鏡視下に行うtransanal endoscopic

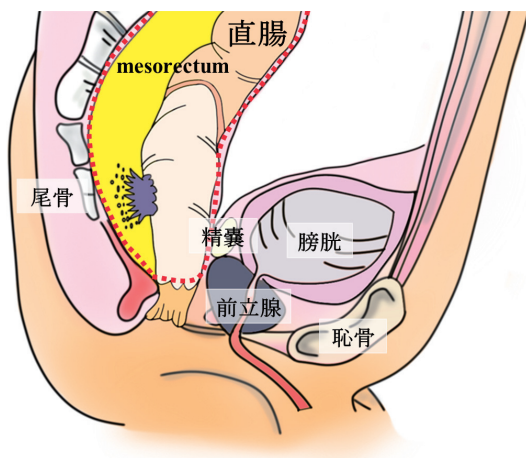


Fig. 1 TME

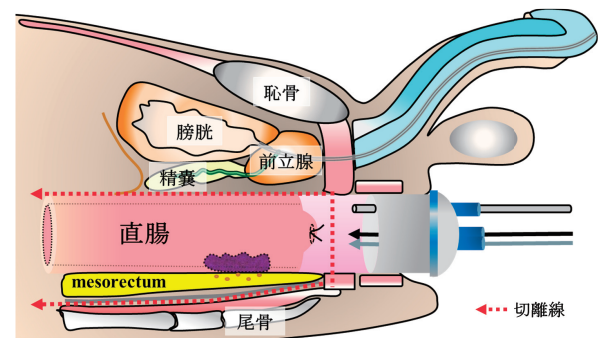


Fig. 2 TaTME

Table 1 直腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験

	COLOR II ⁷⁾		COREAN ⁸⁾		ACOSOG Z6051 ⁹⁾		ALaCaRT ¹⁰⁾	
	Open	Lap	Open	Lap	Open	Lap	Open	Lap
*TME	94%	92%	88%	92%	95%	92%	99%	97%
CRM 陽性率	10%	10%	4%	3%	8%	12%	3%	7%
3年局所再発率	5%	5%	5%	3%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
3年生存率	84%	87%	90%	92%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
3年無病生存率	71%	75%	73%	79%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

*切除標本におけるTME評価のcompleteまたはnearly completeの割合。

CRM, circumferential resection margin : Lap, laparoscopic : n.r., not reported : TME, total mesorectal excision.

microsurgery (TEM) や transanal minimally invasive surgery (TAMIS) を経て、TaTME へと発展した。

直視下の経肛門的局所切除術は、その適応が下部直腸腫瘍に限られるだけでなく、適応病変においても腫瘍学的に不完全切除となる可能性があった。これらの問題に対処するために、1983年に Buess らは TEM を開発し、鏡視下の安定した視野で直腸腫瘍を en bloc に切除できるようになった¹¹⁾。しかしながら、①機器が高価である、②複雑な専用器具や鉗子を使用する必要がある、③手技が難しく習熟に時間を要するなど、いくつかの制約があった。

近年、腹腔鏡下手術の普及とともに reduced port surgery が登場したが、単孔式腹腔鏡下手術 (single incision laparoscopic surgery ; SILS) 用に開発されたポートが経肛門的内視鏡下手術におけるアクセスデバイスとして使用されるようになった。Atallah らはこの TEM と SILS のハイブリッドである手術手技を TAMIS と命名し、2010年に直腸腫瘍患者6例に対する TAMIS の治療成績を報告した¹²⁾。全例が直視下の経肛門的局所切除術に移行することなく TAMIS で施行され、平均手術時間は86分であり、セットアップに要する時間の中央値は1.9分であった。TAMIS は腹腔鏡下手術における機器や鉗子を用いるため、TEM と比較してコストや操作性に優れていると考えられる。

TAMIS は TEM の代わりに直腸腫瘍に対して内視鏡下で経肛門的局所切除術を施行するものであったが、この術式はさまざまな手技に応用され、TME を逆行性に行う TaTME へと進化した¹³⁾。TaTME は、2010年に de Lacy らによって世界で初めて報告され¹³⁾、欧州を中心に急速な広がりを見せている。2013年に de Lacy らは直腸癌患者20例に対する治療成績を報告し、同術式を“down-to-up”TME と呼称した¹⁴⁾。また、2014年に Atallah らも同様の報告を行い、同術式を TAMIS-TME と命名した¹⁵⁾。現在では、この経肛門的に TME を内視鏡下に行う術式を TaTME と呼称するようになった。

TaTME の最大のメリットは、①DM を確実に確保できること、②拡大視効果により骨盤内の解剖学的構造を明瞭に認識し、剥離層をコントロールしながら適切な CRM を確保できること、③自律神経を確実に温存できることが挙げられる。また、腹腔操作および会陰操作を同時に行うことで手術時間が劇的に短縮され、患者の手術侵襲の軽減に大きく寄与すると推測される。

TaTME は腫瘍の位置を内視鏡下に確認しながら DM を決定するため、腹腔鏡下手術と比較して確実な

DM が得られることは自明である。また、TaTME はこれまで視認しにくかった骨盤内における微細解剖を良好な視野で認識することが可能であるため、腹腔鏡下手術と比較して剥離層をコントロールすることが容易であり、根治性の向上および自律神経の温存に寄与する可能性が示唆されている。たとえば、根治性に関しては肛門管近傍の剥離操作において、腫瘍の局在と深達度に応じて、endo-pelvic fascia の内側あるいは外側の剥離層を選択することが可能である。従来の腹腔側からのアプローチでは、このような CRM 確保を目的とした剥離層のコントロールは困難であったが、TaTME はこの課題を克服しうる。また、自律神経に関しては neuro-vascular bundle (NVB) 近傍の剥離を例に挙げると、NVB の直腸枝はある程度の長さをもった血管を含んだ組織として認識されるため、NVB を確実に温存することにより、排尿機能や性機能の温存に貢献する可能性が考えられている。したがって、TaTME は腫瘍学的根治性と機能温存の両面において、従来の手術を凌駕する可能性を秘めている。

TaTME の適応

TaTME が有するメリットとして、従来の腹腔側からのアプローチでは困難とされてきた骨盤内の深く狭い空間において、剥離層をコントロールできることが挙げられる。そのため、男性、狭骨盤、高度肥満、巨大腫瘍、前立腺肥大や巨大な子宮筋腫を有する症例、骨盤内手術の既往など、深部骨盤操作が困難な症例において、その利点が発揮されると考えている。近年、ロボット支援下手術も同様のメリットがあると考えられているが、手術適応に関して TaTME との棲み分けについては明確な指針がないのが現状である。

当科は2012年より肛門管近傍の早期下部直腸癌を対象として TaTME を開始し、現在では上部直腸癌や進行癌だけではなく、再発病変にも適応を拡大している。TaTME を導入する際には、本術式を安全に施行するために、内視鏡治療後の追加切除や早期病変から開始することが望ましいと考える。2018年に the St. Gallen Colorectal Consensus Expert Group からは、下部直腸癌が TaTME の最もよい適応病変であると報告されている¹⁶⁾。ただし、ISR や Miles 手術を経肛門的あるいは経会陰的に行う場合は、手術手技の難易度が高く、特に前壁剥離における尿道損傷のリスクが高いため注意が必要であり、技術的な習熟には一定のトレーニングや経験を要することに疑いの余地はない。

TaTME の治療成績

1. 短期成績

近年、TaTME の短期成績が多数報告されており、その成績を Table 2 と Table 3 に示す^{13)~15)17)~26)}。

TaTME は 2010 年に de Lacy らによって世界で初めて報告された¹³⁾。進行直腸癌 (cT2N2) に対して術前化学放射線療法後に TaTME を施行し、切除標本における TME は complete であり、病理組織学的な DM や CRM は陰性であった。また、2013 年に de Lacy らは直腸癌患者 20 例に対する TaTME の前向き研究の治療成績を報告した¹⁴⁾。手術時間の中央値は 234.7 分であり、術中有害事象は認めず、切除標本における TME は全例で complete であった。病理組織学的な DM や CRM は陰性であり、腫瘍学的に安全に施行され、専門チームでは TaTME は安全であると結論づけている。

2014 年に Denost らは下部直腸癌患者 100 例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME のランダム化比較試験の短期成績を報告した¹⁷⁾。両群間で手術時間や術後合併症発生率に統計学的な有意差は認めなかった。切除標本における TME の質は同等であった。病理組織学的な DM 陽性率は腹腔鏡下手術群が 8.0% (4/50) であり、有意差は認めなかったが、TaTME 群は 2.0% (1/50) と低かった。CRM 陽性率は腹腔鏡下手術群が 18.0% (9/50) であったのに対して、TaTME 群は 4.0% (2/50) と有意に低かった。また、多変量解析において、腹腔鏡下手術は CRM 陽性に関する独立した危険因子であった。

2016 年に Chouillard らは直腸癌患者 33 例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME の治療成績を報告した²¹⁾。両群間で病理組織学的な結果は同等であった。術中の自律神経 (NVB) の同定に関して、腹腔鏡下手術群はその同定率が 33.3% (5/15) であったのに対して、TaTME 群は 77.8% (14/18) と有意に高く、排尿機能や性機能の温存に貢献する可能性が示唆された。

2017 年に TaTME registry collaborative は当科の症例を含めた 720 例の結果を報告しているが、R0 切除率は 97.3% であり、病理組織学的な DM 陽性率は 0.3%、CRM 陽性率は 2.4% と極めて良好な治療成績が示された²²⁾。しかしながら、全体の 7.8% の症例で剥離層を誤認し、臓器損傷を 1.5% (尿道損傷：0.7%、膀胱損傷：0.3%、陰損傷：0.1%、下腹神経損傷：0.1%、直腸損傷：0.3%) の症例で認めたと報告されており、TaTME は従来の TME とは異なる解剖学的認識が要

求されるという課題が示唆された。当科は腹腔操作および会陰操作を同時に行う“two-team's operation”を採用しているが、双方からの剥離層に関する情報を互いに共有することにより正しい剥離層を遵守できるという利点があると考えている。

2019 年に TaTME registry collaborative から登録された 1594 例における縫合不全発生率が報告された。早期縫合不全発生率は 7.8%、晚期縫合不全発生率は 2.0%、吻合部関連合併症発生率は 15.7% の症例に認め、本術式がまだ定型化されていない可能性が示唆された²⁴⁾。TaTME の再建では、circular stapler を用いた single stapling technique (SST) または手縫いで吻合する。SST は double stapling technique (DST) の際に問題となる dog-ear や multiple firing²⁷⁾ などの縫合不全のリスクがない。ただし、TaTME では遠位側の直腸剥離が必要ないため、アンビルとトロッカーのドッキングは、DST と比較して難しい。そのため、当科では女性や吻合部が高い症例ではドッキングは比較的容易であるため、pull-up 法²⁸⁾を選択することが多い。一方、狭骨盤の男性や肥満症例、吻合部が低い症例では、pull-down 法²⁸⁾を選択している。器械吻合を行った後に、3-0 モノフィラメント吸収糸を使用して、結節縫合で吻合部の補強を行っている。また、吻合前後にインドシアニングリーン蛍光法で再建腸管の血流が問題ないことを確認している²⁹⁾。2022 年に当科で TaTME を施行した 150 例における縫合不全発生率を報告した³⁰⁾。手縫い群と SST 群で吻合高に有意差は認めなかったが、手縫い群の吻合部関連合併症発生率は 37.9% (36/95) であったのに対して、SST 群は 7.3% (4/55) と有意に低かった。技術的に可能であれば、SST 吻合を選択した方がよいと考えている。

システマティックレビューにおいて、Aubert らは TaTME が腹腔鏡下手術と比較して、術後合併症発生率、縫合不全発生率、術後在院日数、再入院率、病理組織学的 CRM 陽性率が優れていたと報告した³¹⁾。Li らは、TaTME が腹腔鏡下手術と比較して CRM 陽性率が有意に低かったと報告した³²⁾。また、DM 陽性率、リンパ節郭清個数、切除標本における TME の質は同等であった。Lo Bianco らは上部および下部直腸癌に対する TaTME は安全であり、腹腔鏡下手術と比較して切除標本の質が高いことを報告した³³⁾。

2. 長期成績

近年、TaTME と腹腔鏡下手術の長期成績を比較した結果が報告されており、その成績を Table 4 に示

Table 2 TaTME の短期成績 (手術成績)

著者	発表年	研究デザイン	症例数	手術時間 (分)	出血量 (mL)	術式変更	術中合併症	周術期死亡	術後在院日数 (日)	全術後合併症	†全術後合併症 (III≤)	縫合不全	排尿機能障害
Sylla ¹³⁾	2010	症例報告	1	270	n.r.	0%	0%	0%	4	0%	0%	0%	0%
de Lacy ¹⁴⁾	2013	前向き コホート研究	20	235	45	0%	0%	0%	6.5	20.0%	0%	0%	10.0%
Atallah ¹⁵⁾	2014	後ろ向き コホート研究	20	243	153	0%	0%	0%	4.5	n.r.	n.r.	6.7%	0%
Denost ¹⁷⁾	2014	ランダム化 比較試験	100		n.r.	7.0%	n.r.	1.0%		13.0%	n.r.	6.0%	n.r.
			TaTME 群: 50 Lap 群: 50	TaTME 群: 240 Lap 群: 263		TaTME 群: 4.0% Lap 群: 10.0%		TaTME 群: 0% Lap 群: 2.0%	TaTME 群: 7 Lap 群: 8	TaTME 群: 12.0% Lap 群: 14.0%		TaTME 群: 2.0% Lap 群: 10.0%	
Fernández-Hevia ¹⁸⁾	2015	前向き コホート研究	74		n.r.	0%	0%	0%		41.9%	10.8%	8.1%	6.8%
			TaTME 群: 37 Lap 群: 37	TaTME 群: 215 Lap 群: 252					TaTME 群: 6.8 Lap 群: 9	TaTME 群: 32.4% Lap 群: 51.4%	TaTME 群: 8.1% Lap 群: 13.5%	TaTME 群: 5.4% Lap 群: 10.8%	TaTME 群: 2.7% Lap 群: 10.8%
Rasulov ¹⁹⁾	2016	前向き コホート研究	45			4.4%	n.r.	0%		26.7%	4.4%	n.r.	n.r.
			TaTME 群: 22 Lap 群: 23	TaTME 群: 320 Lap 群: 305	TaTME 群: 30 Lap 群: 30	TaTME 群: 4.5% Lap 群: 4.3%			TaTME 群: 8 Lap 群: 8	TaTME 群: 27.3% Lap 群: 26.1%	TaTME 群: 0% Lap 群: 8.7%		
Marks ²⁰⁾	2016	前向き コホート研究	34			0%	0%	0%		26.4%	n.r.	n.r.	n.r.
			TaTME 群: 17 Lap 群: 17	TaTME 群: 422 Lap 群: 380	TaTME 群: 282 Lap 群: 397				TaTME 群: 5 Lap 群: 5	TaTME 群: 23.5% Lap 群: 29.4%			
Chouillard ²¹⁾	2016	前向き コホート研究	33		n.r.	36.4%	n.r.	0%		18.2%	n.r.	6.1%	n.r.
			TaTME 群: 18 Lap 群: 15	TaTME 群: 245 Lap 群: 275		TaTME 群: 44.4% Lap 群: 26.7%			TaTME 群: 10.4 Lap 群: 9.4	TaTME 群: 16.7% Lap 群: 20.0%			
Penna ²²⁾	2017	前向き コホート研究	720	277	n.r.	腹部操作: 6.0% 会陰操作: 2.8%	技術的課題: 39.3% 剥離層の誤認: 7.8% 出血: 6.9% 臓器損傷: 1.5%	2.4%	8	32.6%	11.4%	6.7% TaTME 群: 5.6% Lap 群: 6.7%	n.r.
Sparreboom ²³⁾	2019	前向き コホート研究	96		n.r.	5.2%	n.r.	1.0%		n.r.	n.r.	19.8%	n.r.
			TaTME 群: 48 Lap 群: 48	TaTME 群: 221 Lap 群: 180		TaTME 群: 0% Lap 群: 10.4%		TaTME 群: 0% Lap 群: 2.1%	TaTME 群: 8 Lap 群: 7			TaTME 群: 18.8% Lap 群: 20.8%	
Penna ²⁴⁾	2019	前向き コホート研究	1594	252	n.r.	5.6%	30.6%	0.6%	8	35.4%	13.2%	早期: 7.8% 晩期: 2.0%	n.r.
							技術的課題: 18.0% 剥離層の誤認: 5.7% 出血: 4.2% 臓器損傷: 1.8%						
Zuhdy ²⁵⁾	2020	前向き コホート研究	38			7.9%	10.5%	2.6%		31.6%	21.1%	10.5%	n.r.
			TaTME 群: 18 Lap 群: 20	TaTME 群: 321 Lap 群: 251	TaTME 群: 335 Lap 群: 230	TaTME 群: 5.6% Lap 群: 10.0%	TaTME 群: 11.1% Lap 群: 10.0%	TaTME 群: 0% Lap 群: 5.0%	TaTME 群: 8 Lap 群: 6	TaTME 群: 38.9% Lap 群: 25.0%	TaTME 群: 33.3% Lap 群: 10.0%	TaTME 群: 16.7% Lap 群: 5.0%	
Ren ²⁶⁾	2021	ランダム化 比較試験	64		n.r.	3.1%	4.7%	n.r.		17.2%	7.8%	7.8%	n.r.
			TaTME 群: 32 Lap 群: 32	TaTME 群: 213 Lap 群: 188		TaTME 群: 0% Lap 群: 6.3%	TaTME 群: 6.3% Lap 群: 3.1%		TaTME 群: 11.3 Lap 群: 11.6	TaTME 群: 18.8% Lap 群: 15.6%	TaTME 群: 6.3% Lap 群: 9.4%	TaTME 群: 6.3% Lap 群: 9.4%	

† Clavien-Dindo 分類の Grade III 以上の術後合併症発生率。

Lap, laparoscopic; n.r., not reported; TaTME, transanal total mesorectal excision.

Table 3 TaTME の短期成績 (病理組織学的因子)

著者	発表年	研究デザイン	症例数	*TME	DM 陽性	DM (mm)	CRM 陽性	CRM (mm)	リンパ節郭清個数
Sylla ¹³⁾	2010	症例報告	1	100%	0%	n.r.	0%	n.r.	23
de Lacy ¹⁴⁾	2013	前向き コホート研究	20	100%	0%	26	0%	1.8	15.9
Atallah ¹⁵⁾	2014	後ろ向き コホート研究	20	89.5%	5.0%	n.r.	5.0%	n.r.	22.5
Denost ¹⁷⁾	2014	ランダム化 比較試験	100	88.0%	5.0%		11.0%		
			TaTME 群: 50 Lap 群: 50	TaTME 群: 88.0% Lap 群: 88.0%	TaTME 群: 2.0% Lap 群: 8.0%	TaTME 群: 10 Lap 群: 10	TaTME 群: 4.0% Lap 群: 18.0%	TaTME 群: 7 Lap 群: 5	TaTME 群: 17 Lap 群: 17
Fernández-Hevia ¹⁸⁾	2015	前向き コホート研究	74	98.6%	n.r.		0%		
			TaTME 群: 37 Lap 群: 37	TaTME 群: 97.3% Lap 群: 100%		TaTME 群: 28 Lap 群: 17		TaTME 群: 12 Lap 群: 11	TaTME 群: 14.3 Lap 群: 14.7
Rasulov ¹⁹⁾	2016	前向き コホート研究	45	82.2%	n.r.	n.r.	2.2%	n.r.	
			TaTME 群: 22 Lap 群: 23	TaTME 群: 81.8% Lap 群: 82.6%			TaTME 群: 4.5% Lap 群: 0%		TaTME 群: 17 Lap 群: 20
Marks ²⁰⁾	2016	前向き コホート研究	34	97.1%	0%	n.r.	2.9%	n.r.	
			TaTME 群: 17 Lap 群: 17	TaTME 群: 100% Lap 群: 94.1%			TaTME 群: 0% Lap 群: 5.9%		TaTME 群: 7.5 Lap 群: 8.5
Chouillard ²¹⁾	2016	前向き コホート研究	33	81.8%	0%		n.r.		
			TaTME 群: 18 Lap 群: 15	TaTME 群: 88.9% Lap 群: 73.3%		TaTME 群: 33 Lap 群: 36		TaTME 群: 11.4 Lap 群: 13.7	TaTME 群: 10.8 Lap 群: 12.3
Penna ²²⁾	2017	前向き コホート研究	720	96.0%	0.3%	15	2.4%	8	15
Sparreboom ²³⁾	2019	前向き コホート研究	96	n.r.	13.5%	n.r.	3.1%	n.r.	n.r.
			TaTME 群: 48 Lap 群: 48		TaTME 群: 10.4% Lap 群: 16.7%		TaTME 群: 4.2% Lap 群: 2.1%		
Penna ²⁴⁾	2019	前向き コホート研究	1594	96.6%	0.7%	16	4.1%	10	16
Zuhdy ²⁵⁾	2020	前向き コホート研究	38	97.4%	2.6%	n.r.	2.6%	n.r.	
			TaTME 群: 18 Lap 群: 20	TaTME 群: 94.4% Lap 群: 100%	TaTME 群: 5.6% Lap 群: 0%		TaTME 群: 5.6% Lap 群: 0%		TaTME 群: 8 Lap 群: 12
Ren ²⁶⁾	2021	ランダム化 比較試験	64	93.4%	3.1%	n.r.	7.8%		
			TaTME 群: 32 Lap 群: 32	TaTME 群: 96.9% Lap 群: 90.6%	TaTME 群: 0% Lap 群: 6.3%		TaTME 群: 3.1% Lap 群: 12.5%	TaTME 群: 6.8 Lap 群: 5.2	TaTME 群: 19.5 Lap 群: 21.1

*切除標本における TME 評価の complete or nearly complete の割合。

CRM, circumferential resection margin; DM, distal margin; Lap, laparoscopic; n.r., not reported; TaTME, transanal total mesorectal excision; TME, total mesorectal excision.

す^{20)34)~43)}

2015年に de'Angelis らは、直腸癌患者 64 例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME の治療成績を報告した³⁴⁾。腹腔鏡下手術群の平均観察期間は 62.9 カ月であり、TaTME 群は 32.1 カ月であった。腹腔鏡下手術群の 2 年無病生存率および 2 年生存率はそれぞれ 85.2% および 96.6% であり、TaTME 群では 90.5% および 95.5% であった。腹腔鏡下手術群の局所再発率は 6.3% (2/32) であり、TaTME 群は 3.1% (1/32) であった。腹腔鏡下手術群の遠隔再発率は 6.3% (2/32) であり、TaTME 群は 3.1% (1/32) であった。TaTME 群と腹腔鏡下手術群の腫瘍学的転帰に統計学的な有意差は認めなかった。

2018年に Denost らは、下部直腸癌患者 100 例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME のランダム化比較試験の長期成績を報告した³⁸⁾。腹腔鏡下手術群の平均観察期間は 55.4 カ月であり、TaTME 群は 61.3 カ月であった。腹腔鏡下手術群の 5 年無病生存率および 5 年生存率はそれぞれ 71.9% および 74.4% であり、TaTME 群では 73.9% および 87.0% であり、統計学的な有意差は認めなかった。腹腔鏡下手術群の 5 年局所再発率は 4.8% であり、TaTME 群は 2.6% と低かった。TaTME 群は腹腔鏡下手術群と比較して、病理組織学的な CRM 陽性率が有意に低かったが (4.0% vs. 18.0%)、5 年局所再発率に有意差は認めなかった。

一方で、2019年に Norway から TaTME の局所再

Table 4 直腸癌に対する TaTME と腹腔鏡下手術の長期成績の比較

	無病生存率		生存率		局所再発率		遠隔再発率	
	TaTME	Lap	TaTME	Lap	TaTME	Lap	TaTME	Lap
de'Angelis ³⁴⁾	*90.5%	*85.2%	‡95.5%	‡96.6%	3.1%	6.3%	3.1%	6.3%
Marks ²⁰⁾	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	5.9%	0%	n.r.	n.r.
Lelong ³⁵⁾	*86%	*88%	‡100%	†95%	5.7%	5.3%	n.r.	n.r.
Xu ³⁶⁾	†79.5%	†61.5%	§81.0%	§75.5%	5.4%	14.6%	n.r.	n.r.
Mege ³⁷⁾	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	0%	0%	14.7%	17.6%
Denost ³⁸⁾	†73.9%	†71.9%	§87.0%	§74.4%	2.6%	4.8%	n.r.	n.r.
Veltcamp Helbach ³⁹⁾	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	0%	0%	3.1%	6.3%
Chen ⁴⁰⁾	*90%	*91%	‡97%	†89%	0%	4.7%	n.r.	n.r.
Wasumuth ⁴¹⁾	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	11.6%	2.4%	n.r.	n.r.
Ourô ⁴²⁾	†81%	†86%	§87%	§86%	4.5%	2.6%	18.2%	7.7%
Zeng ⁴³⁾	†78.8%	†76.9%	‡93.3%	‡89.9%	3.8%	3.8%	15.4%	15.4%

*2年無病生存率, †3年無病生存率, ‡5年無病生存率, ‡2年生存率, †3年生存率, §5年生存率.

Lap, laparoscopic : n.r., not reported : TaTME, transanal total mesorectal excision.

発のリスクに関する一定の懸念が報告された⁴⁴⁾. また、2020年に続報が発表され、局所再発率は7.6%(12/157)であったと報告された⁴¹⁾. 全症例が2年以内に再発し、局所再発までの期間の中央値は9.5カ月であった。また、12例中8例で multifocal な再発形式を認めた。これは purse-string suture による腫瘍肛門側の閉鎖が不完全であったためと推測されている。そのため TaTME を施行するにあたって、purse-string suture の習熟は必須である。また、断端閉鎖が完了したら、腫瘍の implantation を予防する目的で、術野を生理食塩液で十分に洗浄することが推奨される。当科は TaTME の手技において術野に癌細胞が存在するか否かの前向き研究を行っており、今後その結果を報告する予定である。

2020年に Kang らは TaTME の多施設コホート研究の結果を報告した⁴⁵⁾. 211例の解析において、観察期間の中央値は35カ月であり、局所再発を6.2%で認めた。3年無病生存率は80.2%であり、3年生存率は92.9%であった。また、2021年に Roodbeen らは専門施設における TaTME のコホート研究の結果を報告した⁴⁶⁾. 6施設における767例の解析において、観察期間の中央値は25.5カ月であり、局所再発を24例に認めた。局所再発までの期間の中央値は13.5カ月であり、2年局所再発率は3.3%であったが、multifocal な再発形式は1例も認めなかった。2年無病生存率は81.6%であり、2年生存率は95.3%であった。専門施設において TaTME は安全に施行されると結論づけている。

システマティックレビューにおいて、Alimova ら

は TaTME 群と腹腔鏡下手術群の局所再発率、遠隔再発率、2年無病生存率、2年生存率が同等であったと報告した⁴⁷⁾. Moon らも同様の結果を報告した⁴⁸⁾.

3. 術後機能障害に対する影響

2015年に Fernández-Hevia らは、上部および下部直腸癌患者74例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME の治療成績を報告した¹⁸⁾. 術後早期の排尿機能障害は腹腔鏡下手術群が10.8%(4/37)であり、統計学的な有意差は認めなかったが、TaTME 群が2.7%(1/37)と低かった。

2014年に Denost らは下部直腸癌患者100例を対象とした腹腔鏡下手術と TaTME のランダム化比較試験の短期成績を報告したが、2016年に Pontallier らは同対象患者76例における術後の排便機能、排尿機能、性機能の結果を報告した⁴⁹⁾. 自然肛門を使用して1年以降の low anterior resection syndrome (LARS) スコア⁵⁰⁾と Wexner スコア⁵¹⁾は、両群間で同等の結果であった。International prostate symptom score (IPSS) は両群間で同等であった。男性患者において、性的活動は腹腔鏡下手術群が39.1%(9/23)であり、TaTME 群は71.4%(20/28)と有意に高かった。また、5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) は、統計学的な有意差を認めなかったが、腹腔鏡下手術群が7点であり、TaTME 群は17.5点と高かった。女性患者において、性的活動は腹腔鏡下手術群が28.6%(2/7)であり、TaTME 群は100%(5/5)と有意に高かった。排便機能と排尿機能は両群間で同等の結果であった。多変量解析に

において、腹腔鏡下手術は性機能障害に関する独立した危険因子であった。

2019年にVeltcamp Helbachらは、腹腔鏡下手術(27例)とTaTME(27例)のquality of life(QOL)を比較した前向き試験の結果を報告した⁵²⁾。術後のQOL、排便機能、排尿機能、性機能は両群間で同等であった。また、2021年にLiらは腹腔鏡下手術(30例)とTaTME(30例)の排便機能と性機能を比較した前向き試験の結果を報告した⁵³⁾。自然肛門を使用して1年後のLARSスコアとWexnerスコアは、両群間で同等の結果であった。男性患者において、術後1年のIIEF-5は腹腔鏡下手術群が20点であり、TaTME群は23点と有意に高く、TaTME群において勃起機能が良好であった。女性患者において、Female Sexual Function Index(FSFI)は両群間で同等であったが、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of the Colorectal Cancer Specific Module(EORTC-QLQ-CR29)において、TaTME群は性的関心が有意に高く、性交疼痛が有意に低かった。TaTMEは腹腔鏡下手術と比較して、性機能が良好である可能性が示唆された。

システマティックレビューにおいてAlimovaらは、腹腔鏡下手術群とTaTME群のQOL、Wexnerスコア、排尿機能は同等であったが、TaTME群のLARSスコアが有意に高かったと報告した⁴⁷⁾。一方、Choyらは腹腔鏡下手術群とTaTME群の排便機能、排尿機能、性機能は同等であり、TaTMEは肛門括約筋の損傷とは関連しないと報告した⁵⁴⁾。

4. まとめ

TaTMEの短期成績、長期成績、術後機能障害に対する影響について概説した。システマティックレビューが多数報告されているが、これらの結果は主に観察研究のデータに基づいており、現在進行中の腹腔鏡下手術とTaTMEのランダム化比較試験(COLOR III試験⁵⁵⁾、ETAP-GRECCAR 11試験⁵⁶⁾、TaLaR試験⁵⁷⁾の結果が待たれる。

TaTMEの安全な施行に向けたトレーニングシステムの構築

TaTMEを施行するためには、①TaTMEに特徴的な解剖学的構造を理解すること、②手術手技のトレーニングを積むことが必須である。手術手技は通常の腹腔鏡下手術における基本的な鉗子操作に加えて、単孔

式手術における鉗子操作や経肛門の内視鏡下手術の縫合・結紮手技(purse-string suture)が要求される。

The international TaTME educational collaborative groupからの報告では、TaTMEを施行するにあたって、下記項目を満たすことが推奨されている⁵⁸⁾。執刀医の基準としては、①大腸疾患に対する腹腔鏡下手術のトレーニングを完了し、その適格性が認定されている、②30例以上の腹腔鏡下TMEを施行した経験がある、③5例以上のTEMやTAMISを経験している、ことが要求されている。施設基準としては、①2名以上の外科医がTaTMEのトレーニングを行っている、②年間20例以上のTaTMEが施行されている、ことが必要とされている。また、①自己学習(手術ビデオ)、②cadaverトレーニング、③プロクター指導下での実施といったステップを経て、段階的に導入することが推奨されている⁵⁸⁾。

2020年にVeltcamp Helbachらは、構造化されたトレーニングカリキュラムの有用性を報告した⁵⁹⁾。オランダの12施設がトレーニングを完了し、TaTME導入後10例の治療成績が評価された。術中合併症発生率は5.0%(6/120)であった。TMEは全例でcompleteあるいはnearly completeであり、病理組織学的なDM陽性率は0%であり、CRM陽性率は5.0%(6/120)であり、その有用性が示唆された。

本邦においてcadaverトレーニングのハードルは高く、TaTMEを習得したいという外科医のニーズに速やかに応えることは困難である。このような背景の中、当科はTaTMEのドライシミュレータを開発し⁶⁰⁾、現在ではこのシミュレータを用いたTaTMEトレーニングセミナー「Preceptorship Program for TaTME」を国立がん研究センター東病院において開催しており、数多くの参加者から高い評価を得ている。これまでに国内外の大腸外科医がこのセミナーに参画し、それぞれの病院でのスタートアップに寄与した。

おわりに

TaTMEは2010年に世界で初めて報告された新しい術式である。TaTMEは腫瘍学的根治性と機能温存の両面において、従来の直腸癌に対する外科的治療を凌駕する可能性を秘めた革新的手技である。一方で、特徴的な解剖学的認識やラーニングカーブが課題として挙げられており、安全に施行するための教育システムの整備が急務であると考えられる。すべての直腸癌患者に対してTaTMEを行うべきか否かは議論が分かれ

るところではあるが、少なくとも直腸癌治療を専門とする外科医にとっては非常に有用な手技であることは間違いない。現在、腹腔鏡下手術と TaTME のランダム化比較試験が実施されており、TaTME の有用性が証明されることが期待される。

謝辞：本論文の図の作成にあたり、久留米大学医学部外科学講座助教の仕垣隆浩先生にご協力いただきました。厚く御礼申し上げます。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69: 613-616, 1982
- 2) Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 2: 996-999, 1986
- 3) Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 10: 707-711, 1994
- 4) Detering R, Rutgers MLW, Bemelman WA, et al: Prognostic importance of circumferential resection margin in the era of evolving surgical and multidisciplinary treatment of rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 170: 412-431, 2021
- 5) Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, et al: Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 81: 1376-1378, 1994
- 6) Shiroshita H, Inomata M, Akira S, et al: Current Status of Endoscopic Surgery in Japan: The 15th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. *Asian J Endosc Surg* 15: 415-426, 2022
- 7) Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 372: 1324-1332, 2015
- 8) Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al: Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15: 767-774, 2014
- 9) Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al: Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1346-1355, 2015
- 10) Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al: Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1356-1363, 2015
- 11) Buess G, Kipfmüller K, Hack D, et al: Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 2: 71-75, 1988
- 12) Atallah S, Albert M, Larach S: Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 24: 2200-2205, 2010
- 13) Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al: NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc* 24: 1205-1210, 2010
- 14) de Lacy AM, Rattner DW, Adelsdorfer C, et al: Transanal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) rectal resection: “down-to-up” total mesorectal excision (TME)—short-term outcomes in the first 20 cases. *Surg Endosc* 27: 3165-3172, 2013
- 15) Atallah S, Martin-Perez B, Albert M, et al: Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Tech Coloproctol* 18: 473-480, 2014
- 16) Adamina M, Buchs NC, Penna M, et al: St.Gallen consensus on safe implementation of transanal total mesorectal excision. *Surg Endosc* 32: 1091-1103, 2018
- 17) Denost Q, Adam JP, Rullier A, et al: Perineal Transanal Approach: A New Standard for Laparoscopic Sphincter-Saving Resection in Low Rectal Cancer, A Randomized Trial. *Ann Surg* 260: 993-999, 2014
- 18) Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, et al: Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg* 261: 221-227, 2015
- 19) Rasulov AO, Mamedli ZZ, Gordeyev SS, et al: Short-term outcomes after transanal and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 20: 227-234, 2016
- 20) Marks JH, Montenegro GA, Salem JF, et al: Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 20: 467-473, 2016
- 21) Chouillard E, Regnier A, Vitte RL, et al: Transanal NOTES total mesorectal excision (TME) in patients with rectal cancer: Is anatomy better preserved? *Tech Coloproctol* 20: 537-544, 2016
- 22) Penna M, Hompes R, Arnold S, et al: Transanal

- Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg* 266: 111-117, 2017
- 23) Sparreboom CL, Komen N, Rizopoulos D, et al: Transanal total mesorectal excision: how are we doing so far? *Colorectal Dis* 21: 767-774, 2019
 - 24) Penna M, Hompes R, Arnold S, et al: Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry. *Ann Surg* 269: 700-711, 2019
 - 25) Zuhdy M, Elmore U, Shams N, et al: Transanal Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision: A Comparative Prospective Clinical Trial from Two Centers. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 30: 769-776, 2020
 - 26) Ren J, Liu S, Luo H, et al: Comparison of short-term efficacy of transanal total mesorectal excision and laparoscopic total mesorectal excision in low rectal cancer. *Asian J Surg* 44: 181-185, 2021
 - 27) Ito M, Sugito M, Kobayashi A, et al: Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 23: 703-707, 2008
 - 28) Penna M, Knol JJ, Tuynman JB, et al: Four anastomotic techniques following transanal total mesorectal excision (TaTME). *Tech Coloproctol* 20: 185-191, 2016
 - 29) Hasegawa H, Tsukada Y, Wakabayashi M, et al: Impact of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage after laparoscopic sphincter-sparing surgery for malignant rectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 35: 471-480, 2020
 - 30) Enomoto H, Ito M, Sasaki T, et al: Anastomosis-Related Complications After Stapled Anastomosis With Reinforced Sutures in Transanal Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer: A Retrospective Single-Center Study. *Dis Colon Rectum* 65: 246-253, 2022
 - 31) Aubert M, Mege D, Panis Y: Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach-a meta-analysis. *Surg Endosc* 34: 3908-3919, 2020
 - 32) Li L, Wang T, Hu D, et al: Pathologic outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis of 26 studies. *Int J Colorectal Dis* 37: 1063-1071, 2022
 - 33) Lo Bianco S, Lanzafame K, Piazza CD, et al: Total mesorectal excision laparoscopic versus transanal approach for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 74: 103260, 2022
 - 34) de'Angelis N, Portigliotti L, Azoulay D, et al: Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 400: 945-959, 2015
 - 35) Lelong B, Meillat H, Zemmour C, et al: Short- and Mid-Term Outcomes after Endoscopic Transanal or Laparoscopic Transabdominal Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer: A Single Institutional Case-Control Study. *J Am Coll Surg* 224: 917-925, 2017
 - 36) Xu C, Song HY, Han SL, et al: Simple instruments facilitating achievement of transanal total mesorectal excision in male patients. *World J Gastroenterol* 23: 5798-5808, 2017
 - 37) Mege D, Hain E, Lakkis Z, et al: Is trans-anal total mesorectal excision really safe and better than laparoscopic total mesorectal excision with a perineal approach first in patients with low rectal cancer? A learning curve with case-matched study in 68 patients. *Colorectal Dis* 20: O143-O151, 2018
 - 38) Denost Q, Loughlin P, Chevalier R, et al: Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial. *Surg Endosc* 32: 1486-1494, 2018
 - 39) Velcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ, et al: Residual mesorectum on postoperative magnetic resonance imaging following transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LapTME) in rectal cancer. *Surg Endosc* 33: 94-102, 2019
 - 40) Chen YT, Kiu KT, Yen MH, et al: Comparison of the short-term outcomes in lower rectal cancer using three different surgical techniques: Transanal total mesorectal excision (TME), laparoscopic TME, and open TME. *Asian J Surg* 42: 674-680, 2019
 - 41) Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TÅ, et al: Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway. *Br J Surg* 107: 121-130, 2020
 - 42) Ourô S, Ferreira M, Roquete P, et al: Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision: a comparative study of long-term oncological outcomes. *Tech Coloproctol* 26: 279-290, 2022
 - 43) Zeng Z, Liu Z, Luo S, et al: Three-year outcomes of transanal total mesorectal excision versus standard laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 36: 3902-3910, 2022
 - 44) Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H: Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg* 106: 1120-1121, 2019
 - 45) Kang L, Chen YG, Zhang H, et al: Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a multicen-

- tric cohort study. *Gastroenterol Rep* 8: 36-41, 2019
- 46) Roodbeen SX, Spinelli A, Bemelman WA, et al: Local Recurrence After Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 274: 359-366, 2021
 - 47) Alimova I, Chernyshov S, Nagudov M, et al: Comparison of oncological and functional outcomes and quality of life after transanal or laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 25: 901-913, 2021
 - 48) Moon JY, Lee MR, Ha GW: Long-term oncologic outcomes of transanal TME compared with transabdominal TME for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 36: 3122-3135, 2022
 - 49) Pontallier A, Denost Q, Van Geluwe B, et al: Potential sexual function improvement by using transanal mesorectal approach for laparoscopic low rectal cancer excision. *Surg Endosc* 30: 4924-4933, 2016
 - 50) Emmertsen KJ, Laurberg S: Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 255: 922-928, 2012
 - 51) Jorge JM, Wexner SD: Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 36: 77-97, 1993
 - 52) Velcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ, et al: Quality of life after rectal cancer surgery: differences between laparoscopic and transanal total mesorectal excision. *Surg Endosc* 33: 79-87, 2019
 - 53) Li Y, Bai X, Niu B, et al: A prospective study of health related quality of life, bowel and sexual function after TaTME and conventional laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Tech Coloproctol* 25: 449-459, 2021
 - 54) Choy KT, Yang TWW, Prabhakaran S, et al: Comparing functional outcomes between transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LaTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 36: 1163-1174, 2021
 - 55) Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al: COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 30: 3210-3215, 2016
 - 56) Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, et al: A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP-GRECCAR 11 TRIAL): rationale and design. *BMC Cancer* 17: 253, 2017
 - 57) Kang L, Zeng Z, Luo S, et al: Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a multicenter randomized phase III clinical trial (TaLaR trial) protocol. *Gastroenterol Rep* 9: 71-76, 2020
 - 58) Francis N, Penna M, Mackenzie H, et al: Consensus on structured training curriculum for transanal total mesorectal excision (TaTME). *Surg Endosc* 31: 2711-2719, 2017
 - 59) Velcamp Helbach M, van Oostendorp SE, Koedam TWA, et al: Structured training pathway and proctoring: multicenter results of the implementation of transanal total mesorectal excision (TaTME) in the Netherlands. *Surg Endosc* 34: 192-201, 2020
 - 60) Imai S, Ito M: A novel surgical training simulator for transanal total mesorectal excision. *Tech Coloproctol* 24: 1163-1168, 2020

Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer

Hiro Hasegawa¹⁾, Yuichiro Tsukada¹⁾ and Masaaki Ito¹⁾

1) *Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital East*

原著

鹿児島県における内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したバレット食道腺癌患者の経時的変化も含めた臨床背景と治療成績の検討

上原 翔平¹⁾⁶⁾・佐々木文郷¹⁾・前田 英仁¹⁾⁶⁾・田中 啓仁¹⁾・
上村 修司¹⁾・福田 芳生¹⁾²⁾・樺山 雅之¹⁾³⁾・那須雄一郎¹⁾⁴⁾・
徳留健太郎⁵⁾・藤田 浩⁶⁾・井戸 章雄¹⁾

要旨 【目的】内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) を施行した, バレット食道腺癌 (Barrett's esophageal adenocarcinoma : BEA) 患者の経時的変化を含めた臨床的特徴および治療成績を明らかにすること. 【対象】2007年9月から2020年7月に鹿児島県内6施設でESDを施行したBEA 45例47病変. 【方法】患者背景, 治療成績を後方視的に検討した. また, 2008年から2019年の12年間を前期, 後期に分け, 同期間にESDを施行した食道扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) 症例を含めた, 全食道ESD数に対するBEAの占める割合を比較した. 【結果】BEAは喫煙歴のある高齢男性に多く, ESDは安全に施行できた. 【結語】本県でESDを施行した食道癌は年々増加しており, 一定頻度のBEAを含んでいた.

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学分野
- 2) 鹿児島厚生連病院消化器内科
- 3) 鹿児島県立大島病院消化器内科
- 4) 鹿児島市立病院消化器内科
- 5) 霧島市立医師会医療センター消化器内科
- 6) 出水総合医療センター消化器内科

著者連絡先: 佐々木文郷
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1
E-mail: bungohs@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

受付: 2021年8月10日
採択: 2021年11月1日

Key Words バレット食道腺癌, 内視鏡的粘膜下層剥離術

緒言

本邦では胃酸分泌の増加, *H. pylori* 感染率の低下などの理由で胃食道逆流症 (gastro esophageal reflux disease : GERD) 患者が増加傾向にある¹⁾. GERDは食道腺癌の強いリスク因子となるとされ²⁾, GERD患者の増加にともないバレット食道腺癌 (BEA) の増加が懸念される. 一方, 2019年の都道府県別の75歳未満年齢調整死亡率において, 鹿児島県は食道癌の死亡率が男性で6.3%と全国第4位, 女性で1.4%と全国第2位であり³⁾, 食道癌の多い地域の1つとされる. 食道癌死亡率の高い本県において, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を施行したBEA患者の経時的変化を含

めた臨床的特徴および治療成績を明らかにすることを目的とした.

検討対象と方法

1) 2007年9月から2020年7月までに, 鹿児島県内6施設でESDを施行したBEA症例(45例47病変)を対象とし, 患者背景(年齢, 性別, 診断時BMI, 飲酒歴, 喫煙歴, 基礎疾患, 他臓器癌の既往, 抗血栓薬内服の有無, プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) と服用の有無, *H. pylori* 感染の有無), 内視鏡所見(バレット食道長 (short segment Barrett's esophagus : SSBE or long segment Barrett's esophagus

gus：LSBE), 逆流性食道炎の有無および重症度, 食道裂孔ヘルニアの有無), 病変の特徴(腫瘍部位, 肉眼型, 深達度, 腫瘍長径), 治療成績(一括切除率, 治癒切除率, 切除長径, 切除時間, 偶発症発症率)を後方視的に比較検討した. 2)2008年1月から2019年12月の12年間を, 前期:2008年1月~2013年12月, 後期:2014年1月~2019年12月に分け, 同期間にESDを施行した扁平上皮癌(SCC)症例を含めた全食道ESD数におけるBEAの占める割合を検討した. 3)前期および後期におけるBEAの治療成績を比較検討した.

H. pylori 感染については, 尿素呼気検査, 血清IgG抗体, 便中抗原, 尿中抗体を行い, いずれかの検査で陽性を示した患者を陽性とした. バレット食道については, 内視鏡的に柵状血管下端を確認, あるいは確認できない場合は胃の縦走ひだよりも口側に円柱上皮(白色調の扁平上皮と赤色調の腺上皮との境界: squamocolumnar junction: SCJ)を確認したものと定義し, バレット粘膜の一部が3cm未満であるか, または非全周性のものをSSBE, 全周性に3cm以上のバレット粘膜を認める場合をLSBEとした⁴⁾. 逆流性食道炎の重症度は, 改訂ロサンゼルス分類を用いた⁵⁾. 食道裂孔ヘルニアの有無については, 処置用内視鏡OLYMPUS GIF TYPE Q260Jを用いた胃内からの反転観察で食道胃接合部が食道裂孔の狭小部より口側にあるものを, 食道裂孔ヘルニアありと判定した⁶⁾. 一括切除率は, 内視鏡的に一括で切除が可能であった症例, 治癒切除は内視鏡的に一括で切除が可能であり, 深達度がpT1a-DMMかつ水平断端陰性・垂直断端陰性, 脈管侵襲なしであった症例と定義した⁷⁾. 偶発症については, 胸部痛, 発熱, 術後食道狭窄, 穿孔, 後出血, 肺炎, 縦隔気腫に関して評価を行った. 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症例, 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⁸⁾.

統計学的検討については, unpaired t検定, χ^2 検定を用いた. $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した. すべての解析はBellCurve for Excel version 2.14 (Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan)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)の承認を受けている.

結果

1) BEA患者の年齢中央値は69歳, 男女比は38:7で男性が84.4%であった. 約半数はBMI 25 kg/m²以上と肥満を認めていた. 飲酒の習慣は48.9%にあり, 喫煙歴は73.3%, 他臓器癌の既往は31.1%に見られた. 診断時のPPI服用は22例(48.9%)であり, GERD加療目的が15例, 低用量アスピリンによる消化性潰瘍予防目的が3例, 胃潰瘍加療目的が1例, 間質性肺炎に対するステロイドによる消化性潰瘍予防目的が1例, 2例は不明であった. *H. pylori* 陽性例は17.8%, 背景のバレット食道粘膜については, SSBEからの発生が40例(88.9%)を占めており, LSBEからの発生は5例(11.1%)であった. 粘膜障害をとまなう逆流性食道炎は20%で, 改訂ロサンゼルス分類Grade Aがその中の2/3を占めていた. 食道裂孔ヘルニアの合併は80%であった(Table 1). 病変の特徴として, 病変の周在性は1/4周末満が約80%であった. 深達度は, SMM/LPM/DMMがそれぞれ26/30/23%であり, T1a症例が約80%を占めていた(Fig. 1). 病変の主座は前壁から右壁が約80%であり, 肉眼型は0-IIaが最も多かった(Fig. 2).

治療成績では, 一括切除率は97.9%, 治癒切除率は78.7%, 平均腫瘍径は21.1 mm, 平均切除長径は44.3 mm, 平均切除時間は127.3分であった. 切除の周在性は約60%が半周末満で, 全周切除例が2例あった. 偶発症に関して, 術後肺炎を4.4%, 術後食道狭窄を6.7%に認めた. 穿孔や後出血は認めなかった(Table 2). 非治癒切除10例中5例が追加外科切除となり, そのうち1例がESD後1年3カ月でリンパ節再発, 多発骨転移を認め, ESD後2年9カ月で死亡した. その他, 追跡し得た中で再発症例は認めなかった.

2) ESDを施行したSCCとBEAの症例数の経時的推移を示す(Fig. 3). 全食道ESDの総数は前期6年で260件に対し, 後期6年で544件と増加していた. その中でBEAの占める割合は前期12/260(4.6%), 後期29/544(5.3%) ($p=0.66$)と差がなかったが, ESD総数が増加したことにより, BEA症例の絶対数も増加していた(Table 3).

3) 前期と後期で患者背景に有意差は認めなかった(Table 4). 治療成績について, 切除長径, 切除面積に差を認めなかったものの, 切除時間は有意に短くなっていた. 前期と後期で偶発症発症に有意差を認めなかった(Table 5).

Table 1 対象の患者背景

		BEA 45例
年齢中央値 (歳)		69 (44 ~ 87)
性別	男性/女性	38/7
BMI (kg/m ²)	<18.5/18.5 ~ <25/25 ~	3/20/22
常習飲酒, n (%)		22 (48.9)
喫煙 (過去喫煙含む), n (%)		33 (73.3)
基礎疾患, n (%)		
心疾患		5 (11.1)
呼吸器疾患		3 (6.7)
脳血管疾患		5 (11.1)
耐糖能異常		10 (22.2)
他臓器癌の既往, n (%)		14 (31.1)
抗血栓薬内服, n (%)		4 (8.9)
診断時のPPI服用, n (%)		22 (48.9)
<i>H. pylori</i>	現感染/既感染/未感染	8/5/32
内視鏡所見		
バレット食道長	SSBE/LSBE	40/5
粘膜障害をともなう逆流性食道炎, n (%)		9 (20.0)
逆流性食道炎の重症度	A/B/C/D	6/2/1/0
食道裂孔ヘルニア, n (%)		36 (80.0)

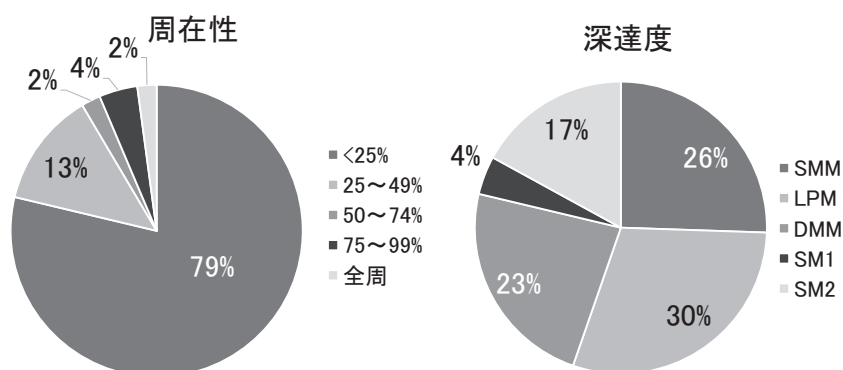


Fig. 1 ESD を施行した BEA の周在性と深達度
周在性は、約 80% で 1/4 周以下であった。深達度は、粘膜内病変が約 80% であった。

考察

食道癌取扱い規約 (第 11 版) によれば、バレット食道は「バレット粘膜 (胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で、腸上皮化生の有無を問わない) の存在する食道」と定義されている⁹⁾。胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 (改訂第 3 版) によると、本邦におけるバレット食道の有病率は、年代や報告者によるばらつきがあるが、SSBE で 15.0~29.5% (頻度の平均 15.8%)、LSBE で 0.3~0.7% (頻度の平均 0.3%) とされる¹⁰⁾。Sikkema らは、欧米におけるバレット食

道の発癌率を年率 0.6% と報告した¹¹⁾。BEA は欧米において増加率が最も高い癌とされ¹²⁾、米国では 1999 年を境に食道癌における腺癌の頻度が扁平上皮癌の頻度を上回っている¹³⁾。本邦では 2019 年のがん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計において、食道の扁平上皮癌は 22893 例 (93.9%)、腺癌は 1541 例 (6.3%) であり¹⁴⁾、扁平上皮癌が大部分を占めているが、今後 GERD 患者の増加にともない BEA の増加が懸念される。また、鹿児島県は男女ともに食道癌死亡率が高い³⁾。鹿児島県において ESD を施行した BEA 患者の経時的变化を含めた臨床的特徴および治療成績を明らかに

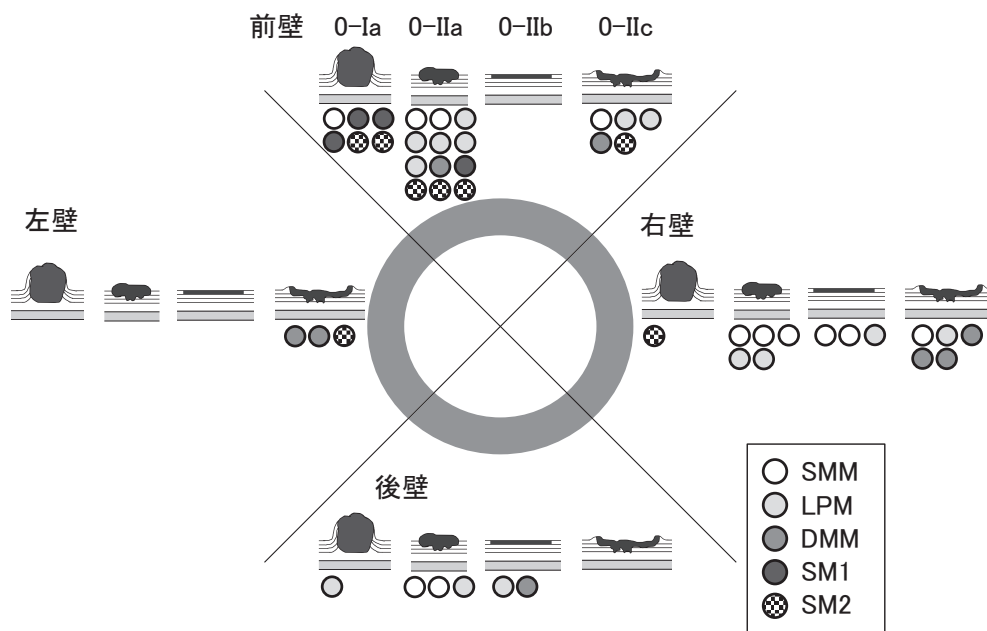


Fig. 2 ESD を施行した BEA の局在と深達度
 病変の主座は前壁から右壁が約 80% であり，肉眼型は 0-IIa が最も多かった。

Table 2 BEA に対する ESD の治療成績

		BEA 45 例 47 病変
切除周在性	<25%/25 ~ 49%/50 ~ 74%/75 ~ 99%/100%	2/25/14/2/2
一括切除, n (%)		46 (97.9)
治癒切除, n (%)		37 (78.7)
平均腫瘍長径 (mm)		21.1 ± 20.2
平均切除長径 (mm)		44.3 ± 23.0
平均切除時間 (分)		127.3 ± 83.1
偶発症, n (%)		
穿孔		0 (0)
後出血		0 (0)
肺炎発症		2 (4.4)
術後食道狭窄		3 (6.7)

することは、今後の BEA 患者の早期発見につながる可能性があると考え、今回の検討を行った。2007 年 9 月から 2020 年 7 月までに、鹿児島県内 6 施設で BEA に対して ESD を施行した 45 例 47 病変を対象とした。BEA 患者の年齢中央値は 69 歳、男性が 84.4% で、80.0% が食道裂孔ヘルニアを有し、約半数は BMI 25 kg/m² 以上と肥満を認めていた。喫煙歴は 70% 以上に見られた。Matsueda らはバレット食道癌を含む食道胃接合部の腺癌の発症リスク因子として肥満、食道裂孔ヘルニア、喫煙歴、男性を挙げており¹⁵⁾、本研究では半数に肥満を認め、食道裂孔ヘルニア、喫煙歴、男性も既報と矛盾しない結果であった。また、同報告

では飲酒率は 12.5% であったのに対し、本研究では 48.9% と差を認めていた。この結果は、鹿児島県は飲酒消費量が全国第 6 位であり、県民性の差が関与している可能性がある¹⁶⁾。肥満に関して、大島らの報告では肥満による胃食道逆流症の発生には腹腔内圧の上昇、胃内圧上昇、下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter : LES) 不全、一過性 LES 弛緩の増加、食道クリアランス異常、食道裂孔ヘルニア、食生活など多くの要因が関与しているとされている¹⁷⁾。また、Hoyo らは世界で行われた 12 の研究を統合し、BMI と食道腺癌の関係を検討した結果において、BMI が高くなるほど食道腺癌のオッズ比が高くなると報告し

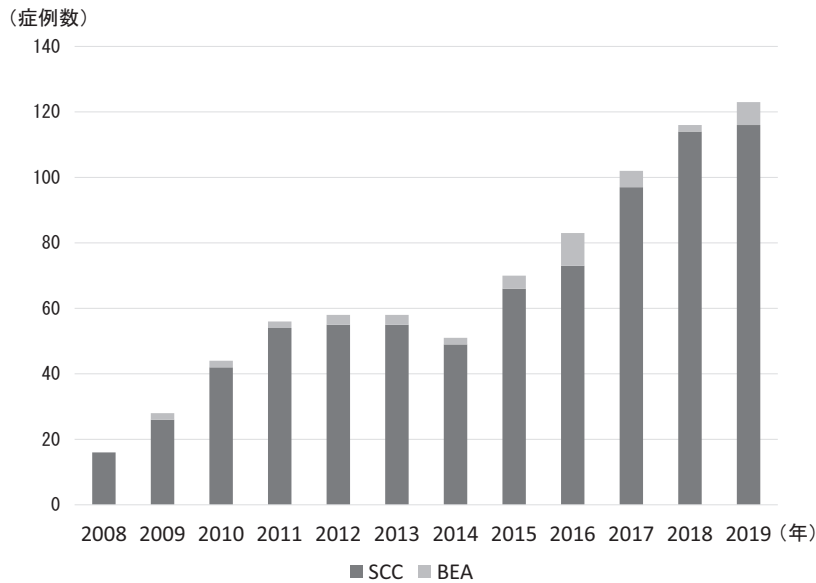


Fig. 3 ESDを施行したSCCとBEAの症例数の経時的推移
全食道ESDの総数およびBEAの絶対数は増加していた。

Table 3 ESDを施行したSCCとBEAの経時的推移

	2008～2013年	2014～2019年	p値
SCC	248 (95.4%)	515 (94.7%)	0.66
BEA	12 (4.6%)	29 (5.3%)	

ている¹⁸⁾。

また、*H. pylori*陽性例については17.8%と低値であった。*H. pylori*感染は酸分泌を抑制し、GERDのリスクを低下させることからBEAと逆相関するとされており¹⁹⁾、本研究でも既報と矛盾しない所見であった。粘膜障害をともなう逆流性食道炎は20%にしか見られず、BEAのリスク因子に逆流性食道炎やGERD症状は強い相関を示す²⁾という既報に矛盾しているように見える。しかし、48.9%が診断時にPPIを服用していた。PPI服用者のうち68.2%、全体の33.3%がGERD加療目的にPPIを服用しており、内視鏡上、粘膜障害をともなう逆流性食道炎が改善していた例が多かったものと考えられた。

内視鏡所見の特徴では、病変の主座は前壁から右壁が約80%、病変の周在性は1/4周未満が約80%であった。バレット食道にともなう高度異形成や粘膜内癌は、食道右側、特に12時から3時方向に多いとされており²⁰⁾、既報に矛盾しない結果であった。ESDを施行したバレット食道癌症例のSSBE、LSBEの頻度の報告

は少数であり、YoshinagaらはESDを施行した食道胃接合部上の表在性腺癌症例において、LSBE症例は24例中1例(4.2%)と報告している²¹⁾。本検討でのLSBE症例は45例中5例(11.1%)と頻度が高い傾向にあった。本邦におけるLSBEについて、37600人以上の健診受診者を対象とした検討で、内臓脂肪型肥満でLSBEの頻度が高いことが報告されている²²⁾。今回は少数例の検討であり、今後の症例の蓄積が望まれる。

本研究からは、高齢・男性で喫煙歴があり、肥満を有する、食道裂孔ヘルニアを有する患者の上部消化管内視鏡検査を行う際には、食道右側を詳細に観察することにより、バレット食道およびバレット食道癌のサーベイランスを効率的に行える可能性が考えられた。

治療成績では、一括切除率は97.9%、治癒切除率は78.7%であった。BEAに対するESDの適応については、T1a-LPMまでの病変を内視鏡治療の適応、SM深部浸潤を根治手術の適応とし、臨床的に明らかに転移がなく、T1a-DMM～SMIと診断した症例にはまず内視鏡治療を先行し、病理組織学的所見を基に追加治療を検討するのが実際的とされる²³⁾。本研究では、T1a症例が約80%を占めており、深達度診断も適切に行われていると考えられた。偶発症に関して、胸部痛、術後食道狭窄を6.7%に認めた。穿孔や後出血は認めなかった。既報では食道表在腺癌に対するESDの一括切除率は96.4%、治癒切除率は81.9%であり、偶発症に関して、穿孔は1.5%、後出血は2.8%、狭窄は6.3%

Table 4 患者背景の経時的な推移

		2008～2013年 12例	2014～2019年 29例	p値
年齢中央値 (歳)		71.5 (58～87)	68 (44～85)	0.59
性別	男性/女性	9/3	26/3	0.23
BMI (kg/m ²)	<18.5/18.5～<25/25～	1/7/4	2/11/16	0.44
バレット食道長	SSBE/LSBE	11/1	26/3	0.83
粘膜障害をともなう逆流性食道炎, n (%)		2 (16.7)	7 (24.1)	0.60
食道裂孔ヘルニア, n (%)		9 (75.0)	24 (82.8)	0.57
<i>H. pylori</i> 陽性, n (%)		0 (0)	7 (24.1)	0.06
診断時のPPI服用, n (%)		7 (58.3)	14 (48.3)	0.73

Table 5 治療成績の経時的な推移

	2008～2013年 12例	2014～2019年 29例	p値
平均切除長径 (mm)	43.2±24.2	44.9±25.0	0.88
平均切除面積 (mm ²)	1477±1591	1591±2143	0.87
平均切除時間 (分)	170.4±111.9	111.3±62.8	0.04
平均剥離速度 (mm ² /分)	9.0±8.1	13.4±10.1	0.20
偶発症, n (%)			
穿孔	0 (0)	0 (0)	—
後出血	0 (0)	0 (0)	—
肺炎発症	1 (8.3)	1 (3.4)	0.51
術後食道狭窄	0 (0)	1 (3.4)	0.51

と報告されている⁷⁾。本研究において切除率、偶発症発症率も既報と同程度であり、安全にBEAのESDを行うことができていたことが示された。

われわれは2008年から2019年の12年間に41例のBEAをESDで切除したが、このうち29例が、後半6年間の症例であった。食道ESD総数に占めるBEAの占める割合は前期(2008年から2013年)と後期(2014年から2019年)で変化がなかった。ESDを施行した食道癌は年々増加しており、一定頻度のBEAを含んでいた。画像強調観察をはじめとする内視鏡技術および内視鏡診断の進歩²⁴⁾により、多くの食道癌が発見されるようになったことが考えられる。

前期と後期で患者背景に有意差は認めなかったものの、BMI 25 kg/m²以上の肥満患者の割合は前期33.3%、後期55.2%と増加傾向にあった。また、GERD罹患率は前期16.7%、後期24.1%と増加傾向にあった。本邦において胃酸分泌の増加、*H. pylori*感染率の低下などの理由でGERD患者が増加傾向にあるとされ¹⁾、既報に矛盾しない結果であった。しかしながら、後期6年で*H. pylori*陽性の患者が増しており、*H. pylori*陽性患者においてもBEAの可能性を考えて診療に臨

む必要がある。治療成績について、切除径、切除面積に有意差は認めなかったものの、切除時間は有意に短くなっていった。剥離速度に有意差は認めなかったものの、速くなっている傾向があった。前期と後期で偶発症発症に有意差を認めなかった。内視鏡技術の発展や新規デバイスの開発および術者の習熟によるものが考えられた。

BEAに関する疫学はほとんど欧米から発信されており、本邦におけるBEAの疫学情報は不十分とされる²⁵⁾。今後本邦において欧米同様に、前述の理由によりBEA患者の増加が懸念される。幕内によると、BEA 31例のうち、原病死は粘膜癌8例中0例、sm癌12例中5例(41.7%)、進行癌11例中5例(45.5%)であり、進行したBEAは、高率に臓器転移、リンパ節転移をきたし、予後不良であるとされ²⁶⁾、そのほかの消化器癌と同様に早期発見が重要と考えられる。本研究の結果から、鹿児島県でのBEA患者像として、食道裂孔ヘルニアを有し、*H. pylori*感染のない高齢男性に多く、約半数に肥満を認め、70%以上に喫煙歴があった。厚生労働省の報告によると、本邦において年齢調整したBMI 25 kg/m²以上の肥満者の割合は成人

男性で32.6%，成人女性で19.9%とされ，本検討では48.9%が肥満であり，BEAで肥満者の割合が多い傾向にあると考えられた²⁷⁾。また，同報告では年齢調整した喫煙者の割合は成人男性で28.5%，成人女性で8.1%であり，本検討では73.3%と喫煙者の割合が多い傾向にあった。また，飲酒率が既報¹⁵⁾より高かったことも特徴的であった。事前の問診によりこれらの情報を把握し，リスクの高い症例にはより注意深い観察を行うことが重要である。本邦における食道腺癌の内視鏡治療については，その発生頻度の低さから報告は少数である。Yoshinagaらは食道胃接合部上の表在性腺癌の内視鏡治療に関して，従来行われてきた光線力学的療法や内視鏡的粘膜切除術と比較し，ESDは一括切除率も高く，正確な病理組織学的評価が得られ，予後や追加治療の必要性を判断することができる点で有用であると報告している²¹⁾。BEAを早期発見し，ESDによる一括切除を行い，正確な病理組織学的評価が得られることで，長期生存につなげることができるのではないかと考えられた。本研究のlimitationとして，多施設ではあるものの少数例の検討であること，retrospectiveの検討であること，ESDを施行していないBEA症例の臨床的特徴が不明確であることが挙げられた。今後，さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

結語

鹿児島県においてESDを施行したBEA患者は，食道裂孔ヘルニアを有し，*H. pylori*感染のない，喫煙歴のある高齢男性が典型像であり，約半数に肥満を認めた。近年においては患者の絶対数が増加していた。また，ESDは安全に施行可能であり，治療時間の短縮も見られた。BEAの臨床像を明らかにすることは，BEAの早期発見につながる可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Fujiwara Y, Arakawa T: Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 44: 518-534, 2009
- 2) Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340: 825-831, 1999
- 3) 国立がん研究センター：都道府県別75歳未満年齢

調整死亡率。

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/age-adjusted.html

- 4) 川田研郎，河野辰幸，中島康晃：バレット食道・食道癌の診断・治療の要点。日本消化器内視鏡学会雑誌 59: 70-80, 2017
- 5) Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al: The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 111: 85-92, 1996
- 6) 幕内博康：滑脱型食道裂孔ヘルニアの臨床的研究—診断基準と程度分類を中心に。日本消化器病学会雑誌 79: 1557-1576, 1982
- 7) 石原 立，矢野友規，吉永繁高，他：食道癌に対するESD/EMRガイドライン。日本消化器内視鏡学会雑誌 62: 221-271, 2020
- 8) 前田英仁，佐々木文郷，小吉尚裕，他：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。日本消化管学会雑誌 4: 25-30, 2020
- 9) 日本食道学会（編）：食道癌取扱い規約，第11版。金原出版，東京，2015
- 10) 日本消化器病学会（編）：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2021，改訂第3版。南江堂，東京，2021
- 11) Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, et al: Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 235-244; quiz e32, 2010
- 12) Pohl H, Welch HG: The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 97: 142-146, 2005
- 13) Everhart JE, Ruhl CE: Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 136: 376-386, 2009
- 14) 国立がん研究センター：がん診療連携拠点病院等院内がん登録2019年全国集計報告書，2021
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2019_report.pdf
- 15) Matsueda K, Manabe N, Toshikuni N, et al: Clinical characteristics and associated factors of Japanese patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a multicenter clinicoepidemiological study. *Dis Esophagus* 30: 1-6, 2017
- 16) 国税庁：令和元年度成人1人当たりの酒類販売（消費）数量表（都道府県別）。酒のしおり，2021
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/shiori-gaikyo/shiori/2021/pdf/042.pdf>
- 17) 大島忠之，三輪洋人：肥満と胃食道逆流症。日本消化器病学会雑誌 118: 505-516, 2021
- 18) Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al: Body mass

- index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 41: 1706-1718, 2012
- 19) Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al: Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's esophagus: a community-based study. *Gut* 57: 727-733, 2008
- 20) Enestvedt BK, Lugo R, Guarner-Argente C, et al: Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest Endosc* 78: 462-467, 2013
- 21) Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, et al: Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 67: 202-209, 2008
- 22) Usui G, Shinozaki T, Jinno T, et al: Association between visceral abdominal obesity and long-segment Barrett's esophagus in a Japanese population. *J Gastroenterol* 55: 189-197, 2020
- 23) Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al: Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 42: 1030-1036, 2010
- 24) Muto M, Minashi K, Yano T, et al: Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28: 1566-1572, 2010
- 25) 島村勇人, 岩谷勇吾, 郷田憲一, 他: バレット食道の内視鏡治療: 欧米の視点から何を学べるか. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 60: 2530-2541, 2018
- 26) 幕内博康: 日本における Barrett 食道癌の現状と今後の展望. *日本消化器病学会雑誌* 105: 1299-1308, 2008
- 27) 厚生労働省: 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要, 2019
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>

ABSTRACT

Clinical Background and Outcomes Including Changes Over Time of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma Patients Treated with Endoscopic Submucosal Dissection in Kagoshima Prefecture, Japan

Shohei Uehara¹⁾⁶⁾, Fumisato Sasaki¹⁾, Hidehito Maeda¹⁾⁶⁾, Akihito Tanaka¹⁾, Shuji Kanmura¹⁾, Yoshio Fukuda¹⁾²⁾, Masayuki Kabayama¹⁾³⁾, Yuichiro Nasu¹⁾⁴⁾, Kentaro Tokudome⁵⁾, Hiroshi Fujita⁶⁾ and Akio Ido¹⁾

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

2) *Department of Gastroenterology, Kagoshima Kouseiren Hospital*

3) *Department of Gastroenterology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital*

4) *Department of Gastroenterology, Kagoshima City Hospital*

5) *Department of Gastroenterology, Kirishima Medical Center*

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

The purpose of this study was to clarify the clinical characteristics and treatment outcomes of Barrett's esophageal adenocarcinoma (BEA) patients who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD), including changes over time. To evaluate the clinical characteristics and outcomes of patients with BEA who underwent ESD at 6 institutions in Kagoshima Prefecture from September 2007 to July 2020. In addition, we divided the 12-year period from 2008 to 2019 into the first half and the second half, and added esophageal squamous cell carcinoma in which ESD was performed every 6 years, and compared the percentage of BEA to the total number of esophageal ESD. BEA was more common in elderly men with a history of smoking. ESD for BEA could be performed safely. The absolute number of BEAs increased over time. The number of esophageal cancers underwent ESD in this prefecture is increasing year by year, and includes a certain frequency of BEA.

原著

慢性便秘症に対するエロビキシバットの
有効性と安全性に関する検討

—単施設前向き研究—

河野 友彦¹⁾・岡信 秀治¹⁾・保田 和毅¹⁾

要旨 慢性便秘症患者 32 例に対するエロビキシバット (EB) の有効性と安全性に関する単施設前向き研究を行った。EB 投与 2 週後に Constipation Scoring System 合計スコアは 11.69 から 7.56 に、Bristol Stool Form Scale も 2.56 から 4.47 と有意な改善を認め、いずれも 12 週後まで維持された。副作用は腹痛 (28.1%) と下痢 (21.9%) を認めたが重篤なものはなく、EB や併用便秘薬の用量調整でコントロール可能であった。本検討では高齢者と男性を多く含んだ対象であったが、EB はこれらの慢性便秘症患者に対する新たな治療選択肢の 1 つになる可能性が示された。

1) 広島赤十字・原爆病院消化器内科

著者連絡先：河野友彦
〒730-8619 広島県広島市中区千田町 1-9-6
E-mail: tkohno7788@gmail.com

受付：2022 年 5 月 24 日
採択：2022 年 6 月 15 日

Key Words 慢性便秘症, エロビキシバット, Constipation Scoring System (CSS), Bristol Stool Form Scale (BSFS)

緒言

日常診療でよく遭遇する慢性便秘症は、人口の高齢化によりますます増加してその原因も多様化し、近年の疫学調査では生命予後に関係していることが示された¹⁾。しかしながら、インターネット調査の結果では日本人の便秘自覚者の多くに十分な便秘治療が行われていないことが報告されており²⁾、適切な治療の普及が望まれている。また、慢性便秘は日本人の健康関連 QOL および労働生産性に負の影響を与えることも報告されており³⁾、それぞれの原因や病態に応じて適切に治療する必要がある。2017 年に日本消化器病学会関連研究会より「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」⁴⁾が発刊され、本邦でも慢性便秘症に対してガイドラインに基づく診療を行うことが可能となった。これと前後して慢性便秘症に対する新規薬剤が相次いで発売されており、ガイドラインの次期改訂時にはこれらの薬剤についても反映されたものとなることが期待される。

エロビキシバット (Elobixibat ; EB) は回腸末端の上皮細胞管腔側に発現している胆汁酸トランスポーター (intestinal bile acid transporter ; IBAT) の阻害薬⁵⁾、慢性便秘症を適応として 2018 年に世界で初めて日本で承認された薬剤である。回腸末端部における胆汁酸の再吸収を抑制し、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させることで効果を発現する。大腸へ到達した胆汁酸の働きによって管腔内へ水分が分泌されるとともに、胆汁酸が大腸粘膜に作用して蠕動運動を促進させるという 2 つの役割を合わせ持つことが特徴とされ、既存の便秘治療薬のいずれとも異なる作用機序を有することから、慢性便秘症に対する新たな治療選択肢の 1 つになることが期待されている⁶⁾。また、胆汁酸の腸肝循環量を減少させる結果として、血中 LDL コレステロール (LDL-C) 値が低下すると考えられている。しかしながら、EB の実臨床での治療効果や安全性の評価については、後ろ向き研究の報告^{7)~9)}が散見される程度でまだ多くないのが現状である。

Table 1 患者背景

性別	男性/女性	21/11 例
年齢		72.3±12.9 歳
Body Mass Index		22.4±3.2
病悩期間		9.9±11.0 年
併存疾患	あり/なし	21/11 例
便秘薬内服	あり/なし	24/8 例

数値は平均値±標準偏差で記載。

今回われわれは、実臨床における EB の治療効果および安全性を評価する目的で、当院における前向き研究を行ったので報告する。

対象および方法

1. 対象

2019 年 4 月から 2021 年 3 月までに当科を受診した外来患者のうち、便秘症状を有する 20 歳以上の男女で、文書で同意の得られた 35 例を対象とした。適格基準は「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」の診断基準を満たす慢性便秘症例で、それまでの治療の有無は問わないこととし、重篤な心・肝・腎機能障害、悪性新生物を併発している患者、消化管切除術、炎症性腸疾患などの消化管疾患を有する患者は対象から除外した。

2. 方法

投与方法：EB は 1 回 10 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与で開始し、その後の症状に応じて 1 回 5, 10, 15 mg の用量調整を適宜行った。また、既に便秘治療薬を使用している症例では、それらの用量を変更せずに EB を追加投与した。併用便秘薬についてはその後可能な場合に減量または中止のみ行うこととし、増量や追加投与は行わないこととした。

効果判定：EB 投与開始前、2 週後、4 週後、12 週後に、それぞれ便秘スコア (Constipation Scoring System; CSS)¹⁰⁾を用いた便秘の重症度評価、EB と併用便秘薬の服薬状況、および有害事象の聴取を行った。また、日々の排便状況に関しては患者自身に日誌の記載を依頼し、ブリストル便形状スケール (Bristol Stool Form Scale; BSFS)¹¹⁾を用いて評価した。さらに安全性を調査する目的で、投与開始前、4 週後、12 週後に血液検査を行い、副次評価項目として LDL-C 値の測定を行った。

各スコアおよび計測値は、平均値 (Mean) ± 標準偏差 (SD) で示した。統計解析は JMP version 9.02 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて Wilcoxon 符号順位検定を行った。p 値は <0.05 をもって統計学的有意差ありと判定した。

なお、本検討は当院の倫理委員会の承認 (承認番号 2019-006-号) を受け、事前に患者から書面にて同意を取得し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) に従って実施された。

結果

1. 患者背景

対象患者 35 例のうち 3 例が途中で脱落 (弱視のため排便状況の日誌記載が不能、COVID-19 ワクチン接種後の体調不良、腹痛が強く内服継続が困難) したため、32 例を解析対象とした。その内訳は男性 21 例、女性 11 例、平均年齢は 72.3±12.9 歳であった。病悩期間は 9.9±11.0 年で、21 例 (65.6%) に便秘症以外の併存疾患を認めていた。また、24 例 (75.0%) に既治療 (刺激性下剤 15 例、浸透圧性下剤 12 例、上皮機能変容薬 4 例、漢方薬 4 例、膨張性下剤 1 例、重複あり) があり、既存の便秘治療薬に EB を追加して投与した (Table 1)。

2. 服薬状況

EB は先述のごとく全例 10 mg で投与開始した。症状に応じて適宜増減した結果、2 週後、4 週後、12 週後の投与量は、5 mg/10 mg/15 mg の順でそれぞれ 5 例/24 例/3 例、8 例/19 例/5 例、8 例/20 例/4 例となった (Fig. 1)。また併用便秘薬を減量・中止できた割合は、2 週後、4 週後、12 週後でそれぞれ 20.8% (5/24 例)、29.2% (7/24 例)、37.5% (9/24 例) であった (刺激性下剤 3 例、浸透圧性下剤 3 例、上皮機能変容薬 2 例、漢方薬 1 例)。

3. 有効性

CSS の合計スコアは、投与前 11.69±4.51 から投与 2 週後には 7.56±4.05 と有意に改善し (p<0.001)、その後も 4 週後 7.38±3.91、12 週後 6.80±4.03 と効果の持続を認めた (Fig. 2)。項目別では、排便回数、排便困難、残便感、排便に要する時間、排便の補助の有無、排便しようとしても出なかった回数、の 6 項目で投与 2 週後からの有意な改善を認めた (Table 2)。

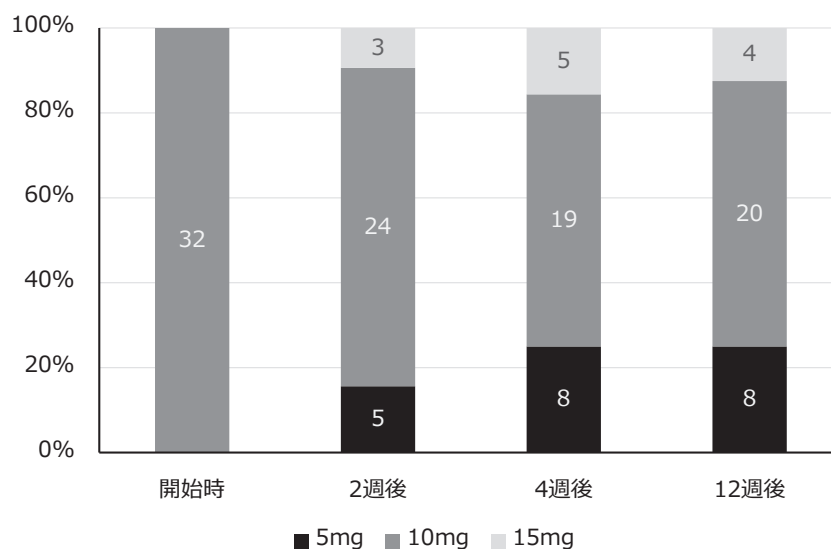


Fig. 1 エロビキシバット投与量の推移
 開始時は全例で 10 mg であったが、症状に応じて適宜増減した。

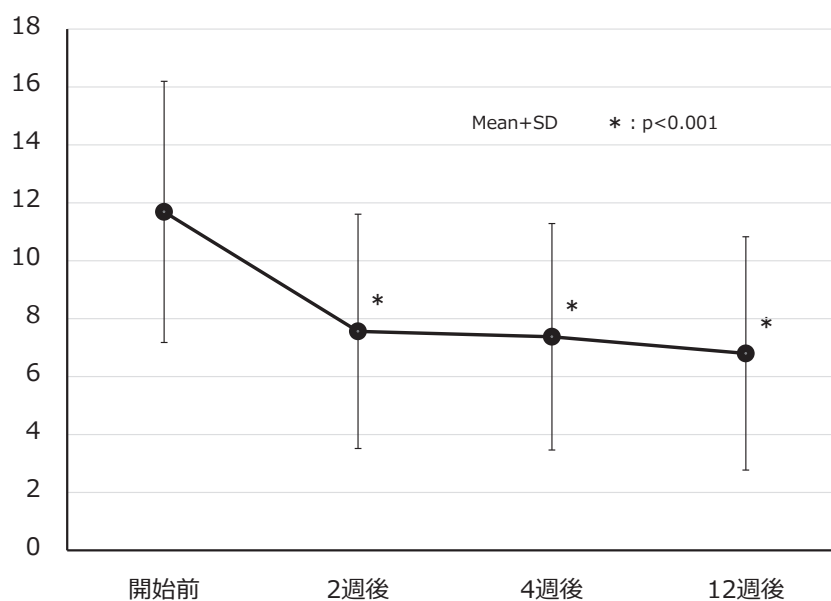


Fig. 2 エロビキシバット投与前後の CSS 推移 (合計スコア)
 * : 投与前値に対して $p < 0.001$.

4. 便形状

BSFS も投与前 2.56 ± 1.71 から投与 2 週後には 4.47 ± 0.87 と有意に改善し ($p < 0.001$)、その後も 4 週後 4.38 ± 0.86 、12 週後 4.33 ± 0.70 と維持されていた (Fig. 3).

5. LDL-C 値の推移

LDL-C 値に関しては、投与前 104.5 ± 30.3 mg/dL

から投与 4 週後には 92.2 ± 28.7 mg/dL と有意に低下し ($p < 0.05$)、12 週後も 91.2 ± 24.1 mg/dL と維持されていた (Fig. 4).

6. 副作用

副作用の出現は、投与 2 週後、4 週後、12 週後でそれぞれ 12 例 (37.5%)、6 例 (18.8%)、2 例 (6.3%) であった。1 例で 4 週後から腹痛を認め、観察期間全体

Table 2 エロビキシバット投与前後のCSS推移 (項目別)

	投与前	2週後	4週後	12週後
CSS合計スコア	11.69 (4.51)	7.56 (4.05)*	7.38 (3.91)*	7.12 (4.03)*
排便回数	1.28 (1.12)	0.31 (0.73)*	0.12 (0.33)*	0.30 (0.64)*
排便困難：痛みをともなう排便努力	2.13 (1.45)	0.81 (1.10)*	0.78 (0.99)*	0.63 (0.91)*
残便感	2.19 (1.26)	1.56 (1.12)+	1.59 (1.20)+	1.27 (1.06)+
腹痛	0.81 (1.13)	0.93 (1.00)	1.00 (1.15)	0.93 (1.06)
排便に要する時間	1.47 (1.30)	1.00 (1.09)+	0.88 (1.02)+	0.80 (0.83)+
排便の補助の有無	0.66 (0.69)	0.31 (0.53)+	0.34 (0.54)+	0.27 (0.44)+
排便しようとしても出なかった回数	1.25 (1.03)	0.71 (0.80)+	0.78 (0.86)+	0.70 (0.86)+
便秘の病悩期間	1.90 (1.10)	1.90 (1.10)	1.90 (1.10)	1.90 (1.10)

数値は平均値 (標準偏差) で記載.

CSS : Constipation Scoring System, * : 投与前値に対して $p < 0.001$, + : 投与前値に対して $p < 0.05$.

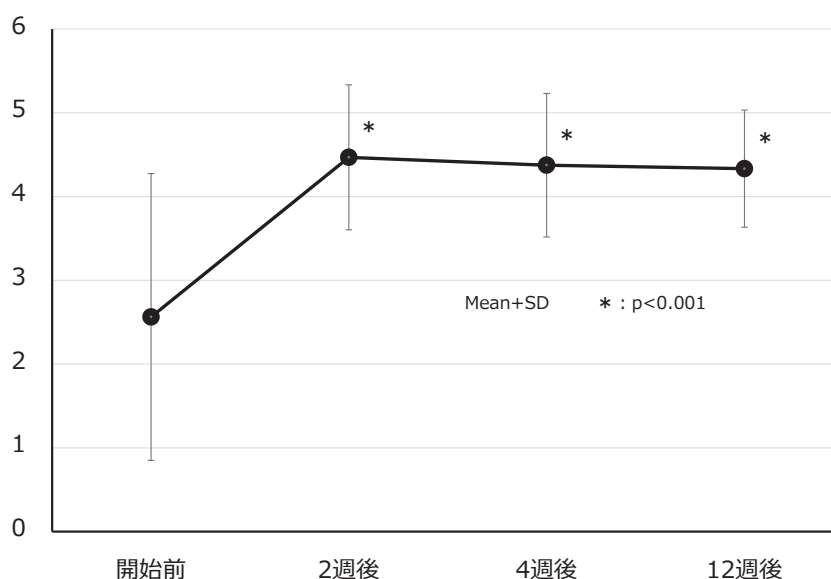


Fig. 3 エロビキシバット投与前後のBSFS推移

* : 投与前値に対して $p < 0.001$.

では13例 (40.6%) 16件 (腹痛9件, 下痢7件) であったが, 重篤なものは認めなかった. また, 血液検査上も肝機能や腎機能に増悪はなかった.

考察

慢性便秘患者を対象としたEBの国内第III相試験では, 主要評価項目として投与期間第1週における自然排便回数の変化量, 副次評価項目として投与期間第2週における自然排便回数の変化量, 24時間および48時間以内の自然排便発現患者の割合, 初回自然排便までの時間, 救済薬の使用状況, BSFSに基づいた便形状などが検討され, その治療効果が確認されている¹²⁾.

本検討では, 排便回数のみならず便秘にともなう不快な症状を総合的に評価する目的で, 排便困難感や腹痛なども含めた計8項目をスコアリングして0~30点で評価するCSSを用いた. CSS合計スコアにおいて, EB投与2週後には 11.69 ± 4.51 から 7.56 ± 4.05 と有意な改善を認め, これが4週後, 12週後にも持続しており, 実臨床におけるEBの短中期的な効果について十分に期待できるものと考えられた. 項目別では, CSSの全8項目のうち6項目, なかでも排便回数と排便困難の項目で特に有意な改善を認めた一方で, 腹痛についてはむしろスコアが悪化する傾向を認めた. 65歳以上の高齢者を対象としたAbeらの報告¹³⁾では, CSS合計スコアがEB投与2週後に 11.7 ± 4.5 から 9.3 ± 5.2

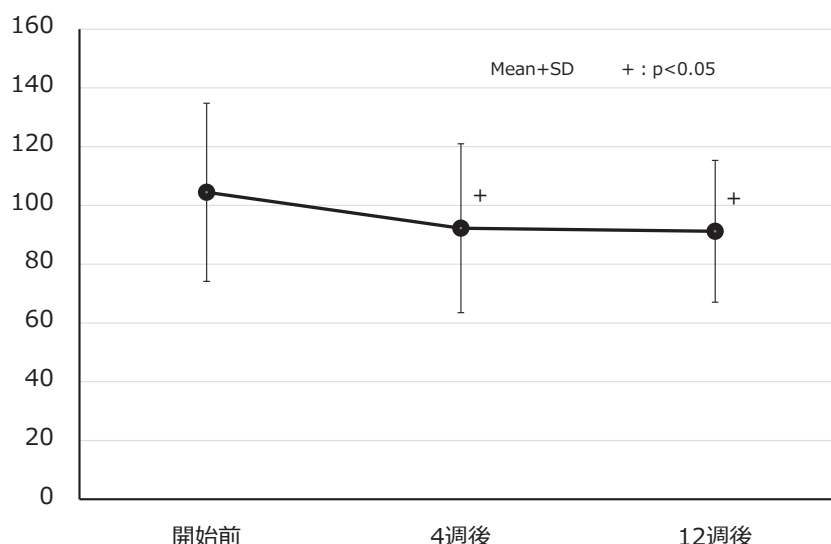


Fig. 4 エロピキシバット投与前後のLDL-C値推移

+ : 投与前値に対して $p < 0.05$.

と有意に改善し、項目別でも腹痛を除く6項目で有意差をもった改善が示され、本検討と同様の結果であった。腹痛スコアの増悪も同様で、本検討においては12週後までその傾向が続いており、EBの蠕動運動促進作用によるものと考えられた。

また、慢性便秘症患者のQOLには便形状が関与し、特に正常便であるBSFSのタイプ4であることがQOLの改善に重要な因子となることが報告されている¹⁴⁾。本検討でもBSFSを用いて便形状の評価を行ったところ、一部の症例に下痢の副作用を認めたものの、全体としてはこれまでの報告⁹⁾¹³⁾と同様に投与2週後にはタイプ4付近となり、投与早期からの改善が示された。さらに本検討では、4週後、12週後まで適正な便形状が維持されることが確認された。

EBは回腸からの胆汁酸の再吸収を阻害し、糞便への排泄を促進する。この胆汁酸の腸管循環阻害により胆汁酸プールが低下し、その維持のため肝臓内でのコレステロールから胆汁酸への異化が進行する。その結果、肝臓内のコレステロールが減少し血中からのLDL-Cの取り込みが増え、血中LDL-C値が低下すると考えられている¹⁵⁾。本検討でも、EB投与前と比較して投与4週後では血中LDL-C値が12.3 mg/dL (11.8%) 低下しており、国内第III相試験においてEB投与2週後にLDL-Cが14.2 mg/dL 低下していたこと¹²⁾や、脂質異常症の症例にEBを投与しLDL-Cが7.5% 低下したとする報告¹⁵⁾と同様の結果であった。本検討ではLDL-C値が68.2%の患者で低下していたが、

その変化にはばらつきがあり、LDL-C値の減少が慢性便秘症の治療に与える影響については、今後のさらなる検討が必要である。

副作用について、国内第III相試験においては腹痛を18.8%、下痢を13.0%に認めたと報告されており¹²⁾、本検討の結果(腹痛28.1%、下痢21.9%)はいずれも10%程度高かった。これは本検討には既治療が入った症例が75.0%含まれており、EBを上乗せするかたちで治療を開始したことが影響していると考えられた。また、腹痛が強く内服継続が困難となり途中脱落した症例を1例経験したが、過敏性腸症候群で10年来他院にて治療歴のある70歳代の女性であった。EBは症状により5、10、15 mgと適宜増減することが可能であり、本検討では投与12週後で10 mgを服用している割合が62.5% (20/32例)であった。EBの用量変更に合わせて併用便秘薬の調整も行い、投与12週後で37.5% (9/24例)が併用便秘薬を減量・中止できていた。EBや併用便秘薬の用量調整により、投与2週後に12例(37.5%)で認めていた副作用は、4週後には6例(18.8%)、12週後には2例(6.3%)と徐々に減少し、良好なコントロールにつながったものと考えられた。

EBの国内第III相試験¹²⁾をはじめ、これまでの報告は対象が若年の女性がほとんどを占めるものが多かったが、最近では高齢者でも同様の効果が得られることが報告されている⁸⁾¹³⁾。本検討の対象は75歳以上の高齢者が16例(50.0%)で男性が21例(65.6%)と、こ

れまでの報告とは異なり高齢者のみならず男性を多く含んだものであったが、EBの投与早期からCSS合計スコアおよびBSFSの有意な改善を認めた。今回の評価項目ではなかったが男女別での治療効果を追加検討したところ、限られた症例数ではあるが両群ともに投与2週間後から有意な改善を認めた。慢性便秘症の有病率は男女ともに加齢により増加し、70歳以降の高齢になると特に男性の比率が増え、性差がなくなる傾向にある⁴⁾。これからの高齢化社会では男性の慢性便秘症患者に多く遭遇することが予想され、EBはこれらの患者に対する有用な治療選択肢の1つになり得ると考えられた。EBの薬理機序や副作用を十分に把握して使用することで、患者満足度の高い診療を行うことが重要である。

本検討では慢性便秘症に対するEBの有効性と安全性を前向きに検討し、CSSスコア、BSFS、LDL-C値においていずれも有意な改善を認めた。副作用は重篤なものは認めず、EBや併用便秘薬の用量調整でコントロール可能であり、高齢者や男性患者においても有用である可能性が示された。しかしながら、オープンラベルの研究デザインのためプラセボ効果がCSSスコアに影響を与えている可能性があることや、単施設の限られた症例数での検討であるため、本研究の結果を結論付けるには不十分であり、今後さらなる大規模な前向き研究で検証していく必要がある。

結語

慢性便秘症において、エロピキシバットは高齢者や男性患者においても安全かつ十分な効果が投与早期より期待でき、これらの患者に対する有用な治療選択肢の1つになる可能性が示された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al: Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 281: 114-120, 2019
- 2) 春日井邦夫, 山本さゆり, 川村百合加, 他: Internet surveyによる一般生活者の便秘に関する実態調査; REACTION-J (Research for Actual Situation of Constipation in the Japanese). *日本消化器病学会雑誌* 116: 913-926, 2019
- 3) 木下芳一, 東海林真吾, 林 俊宏, 他: 慢性便秘が日本人の健康関連 quality of life および労働生産性に与える影響の検討. *日本消化器病学会雑誌* 117: 504-513, 2020
- 4) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会(編): 慢性便秘症診療ガイドライン2017. 南江堂, 東京, 2017
- 5) Nakajima A, Seki M, Taniguchi S: Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gastroenterol* 53: 525-534, 2018
- 6) 谷口真也, 太田拓巳: 胆汁酸トランスポーター阻害薬エロピキシバット(グーフイス[®]錠5mg)の薬理学的特性および臨床試験成績. *医学のあゆみ* 271: 79-87, 2019
- 7) 北條麻理子, 沖翔太郎, 竹田 努, 他: 当院におけるエロピキシバットの使用経験. *新薬と臨牀* 70: 763-769, 2021
- 8) Tomie A, Yoshida N, Kugai M, et al: The Efficacy and Safety of Elobixibat for the Elderly with Chronic Constipation: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract* 2020: 9656040, 2020
- 9) Odaka T, Tominaga K: Uncontrolled, Open-Label Pre-Dinner Administration of Elobixibat in Japanese Adults with Chronic Constipation: A Retrospective Chart Review. *Curr Ther Res Clin Exp* 93: 100616, 2020
- 10) Agachan F, Chen T, Pfeifer J, et al: A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 39: 681-685, 1996
- 11) Lewis SJ, Heaton KW: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 32: 920-924, 1997
- 12) Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, et al: Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3: 537-547, 2018
- 13) Abe T, Kunimoto M, Hachiro Y, et al: Efficacy and Safety of Elobixibat in Elderly Patients with Chronic Constipation: A Single-center, Observational Study. *J Anus Rectum Colon* 4: 122-127, 2020
- 14) Ohkubo H, Yoshihara T, Misawa N, et al: Relationship between Stool Form and Quality of Life in Patients with Chronic Constipation: An Internet Questionnaire Survey. *Digestion* 102: 147-154, 2021
- 15) Rudling M, Camilleri M, Graffner H, et al: Specific inhibition of bile acid transport alters plasma lipids and GLP-1. *BMC Cardiovasc Disord* 15: 75, 2015

ABSTRACT

Efficacy and Safety of Elobixibat for Chronic Constipation: a Single-center Prospective Study

Tomohiko Kohno¹⁾, Hideharu Okanobu¹⁾ and Kazuki Boda¹⁾

1) *Department of Gastroenterology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital*

Background: Elobixibat is a novel bile acid transporter inhibitor for the treatment of chronic constipation. Its new pharmacological mechanism, which is different from conventional drugs, is expected to become one of the new treatment options.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of elobixibat in patients with chronic constipation.

Methods: This was a prospective study from April 2019 to March 2021 at our hospital. A total of 32 patients (male; 21, mean age; 72.3 years) with symptoms of chronic constipation were enrolled. Among them, 16 patients (50.0%) were aged 75 years or older. Elobixibat 10 mg/day was administered for two weeks, and followed by 10 weeks assigned either 5, 10 or 15 mg/day according to the degree of symptom control. Changes in the Constipation Scoring System (CSS) score and the Bristol Stool Form Scale (BSFS) were measured before and 2, 4 and 12 weeks after elobixibat administration. In addition, LDL cholesterol concentrations were measured before and 4 and 12 weeks after elobixibat administration.

Results: At 2 weeks, the total CSS score was significantly improved from 11.69 ± 4.51 to 7.56 ± 4.05 , and maintained at 4 and 12 weeks. The improvement of score was confirmed in six of eight CSS items, except for abdominal pain and duration of suffering from disturbed defecation. The BSFS was also significantly improved from 2.56 ± 1.71 to 4.47 ± 0.87 , and maintained at 4 and 12 weeks nearly close to score of 4, indicating the normal stool form. At 4 weeks, LDL cholesterol concentrations were significantly decreased from 104.5 ± 30.3 mg/dL to 92.2 ± 28.7 mg/dL, and maintained at 12 weeks. Adverse events were observed in 13 of 32 patients (40.6%), and most common events were abdominal pain in nine patients (28.1%) and diarrhea in seven patients (21.9%).

Conclusion: Our findings suggest that elobixibat may be a useful treatment option in the elderly and male patients with chronic constipation.

症例報告

直腸癌の術後補助化学療法後に急激な経過を辿った小脳出血の1例

山本嘉太郎¹⁾・高橋 良明¹⁾・今西みゆき¹⁾・東野 健¹⁾・
新田 敏勝²⁾・三田 裕記³⁾・樋口 和秀⁴⁾

要旨 症例は71歳男性。直腸癌による腸閉塞の診断、腹腔鏡下内肛門括約筋切除術を施行し、術後補助化学療法 (mFOLFOX6療法) を12コース施行した。再発なく経過していたが、右季肋部痛で受診され播種性血管内凝固症候群(DIC)をとともう急性胆管炎で入院となった。第18病日に突然の頭痛が出現し、小脳出血で同日に死亡した。鑑別診断として、出血性脳梗塞や小脳転移などが考えられた。

- 1) 春秋会城山病院消化器・乳腺センター
消化器内科
- 2) 春秋会城山病院消化器・乳腺センター
外科
- 3) 春秋会城山病院放射線科
- 4) 大阪医科薬科大学病院第二内科

著者連絡先：山本嘉太郎
〒583-0872 大阪府羽曳野市はびきの2-8-1
E-mail: yoshi_hondaism@yahoo.co.jp

受付：2021年7月28日
採択：2021年11月29日

Key Words 大腸癌, 小脳出血, DIC

はじめに

大腸癌をはじめとした担癌患者は、予後の判断は比較的難しく、二次的な合併症を併発し急激な経過を辿る場合がある。特にTrousseau症候群¹⁾を併発した場合、予後は不良であり、短期間に死亡することもまれではない²⁾³⁾。今回、直腸癌の術後補助化学療法後に急激な経過を辿った小脳出血の1例を経験し、Trousseau症候群による出血性脳梗塞が原因と考えられたので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症例

患者：71歳、男性。
主訴：右季肋部痛。
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：前立腺肥大症。
生活歴：飲酒なし、煙草15本/day×51年。
現病歴：2019年11月に当科で腸閉塞と診断し(Fig. 1)、下部消化管内視鏡検査で下部直腸(Rb)に全周性の4型大腸癌を認めた(Fig. 2)。腹腔鏡下内肛門

括約筋切除術、回腸人工肛門造設術を施行した。術後の標本は90×40 mm大(Fig. 3a)で、病理組織学的診断はadenocarcinoma(por2>sig>muc, pStage IIIC(T4aN2bM0))であった(Fig. 3b)。2020年1月から術後補助化学療法(mFOLFOX6)を12コース施行し、同年6月の胸腹部造影CTで再発の所見なく腫瘍マーカーも正常値(CEA:4.6 ng/mL, CA19-9:4.1 U/mL)であったために終了とした。その後も外来で問題なくフォローしていたが、同年10月に右季肋部痛を主訴に当院救急外来を受診され、腹部単純CT(Fig. 4)で総胆管結石と胆嚢壁の浮腫状変化を認めた。血液検査で急性期播種性血管内凝固症候群(DIC)診断基準5点(PLT:1点, PT-INR:1点, FDP:3点)であり、急性胆管炎によるDICとして入院の方針とした。

入院時現症：身長165.7 cm, 体重57.9 kg, 血圧146/95 mmHg, 脈拍79/分, 整, 体温36.6°C。意識清明。眼球結膜に黄染は認めず, 眼瞼結膜に貧血なし。表在リンパ節を触知せず, 腹部は平坦, 軟。右季肋部に軽度の圧痛あり, 反跳痛なし, 神経学的異常所見なし。

入院時検査所見(Table 1): CRPと白血球の上昇

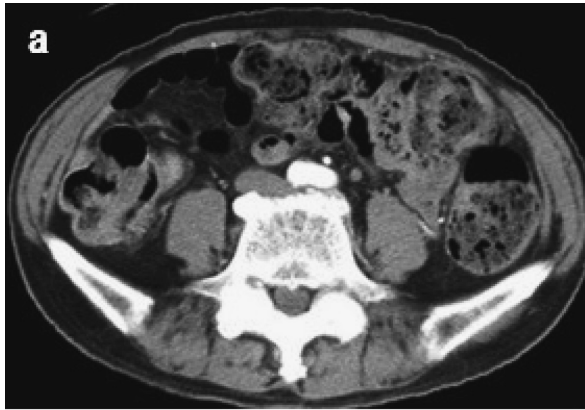


Fig. 1 腹部造影 CT

大腸は便貯留が著明な腸閉塞であった (a: 水平断). 直腸に壁肥厚を認め狭窄が疑われた (b: 冠状断).

を認めた. 血小板の低下と PT-INR の延長, FDP 高値を認めた.

急性胆管炎による DIC として絶食・輸液・抗菌薬 (Sulbactam/Cefoperazone ; SBT/CPZ 1 g q12h), トロンボモデュリンアルファ (TM α) での治療を開始した. 第 2 病日, 血液検査で肝胆道系の悪化 (AST/ALT : 123/45 IU/L, γ -GTP/ALP : 502/1597 IU/L, T-Bil : 6.1 mg/dL) を認め, 総胆管結石の嵌頓が疑われたため, 同日に内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; ERCP) の方針とした. 胆管造影をすると, 胆管は軽度拡張しており, 下部胆管に結石を疑う小さな透亮像を認めた. 悪性を疑う狭窄所見は認めなかった. 内視鏡的逆行性胆管ドレナージチューブ (endoscopic retrograde biliary drainage tube ; ERBD tube) を留置して処置を終了した. その後, 肝胆道系の数値や炎症反応 (WBC/CRP) は改善傾向であったが, PT-INR の悪化はなかったものの FDP は第 9 病日から上昇に



Fig. 2 下部消化管内視鏡検査

下部直腸に全周性の 4 型進行癌を認め, scope の通過は不能であった.

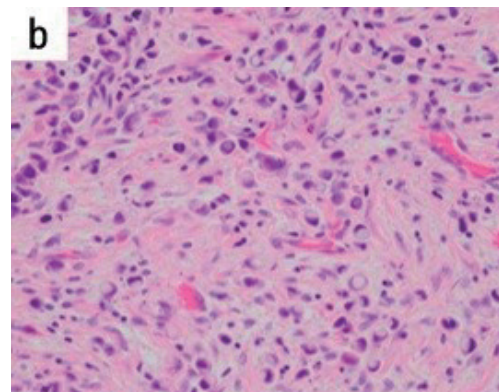
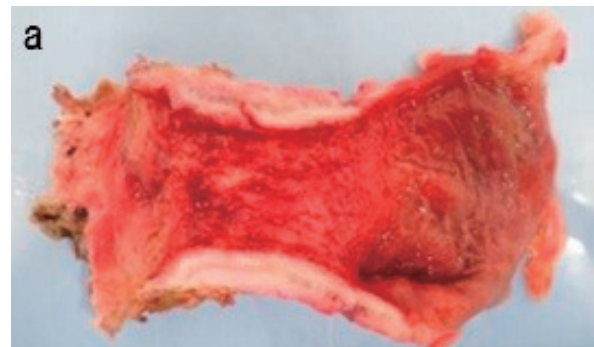


Fig. 3 摘出標本, 病理組織

標本上, 90×40 mm の大きさで, 切離断端部に明らかな carcinoma は認めなかった (a). 病理組織学的に印環細胞 (sig) を含む低分化腺癌 (非充実型 : por2) が認められた (b : H.E 染色×40 倍).

転じて PLT は 5 万前後まで低下し, DIC は改善しなかった. そのため, 第 14 病日に胸腹部造影 CT を施行した. 腹部傍大動脈・両側腸骨領域・右閉鎖・右鼠径部にリンパ節の腫大を認めたが, 肝臓や肺に転移を疑う所見はなかった. 術後原発巣周囲に再発, 膀胱に



Fig. 4 入院時腹部単純 CT
 総胆管に結石を認めた。悪性を疑う狭窄所見は認められなかった。

Table 1 入院時血液検査所見

Hematology		Blood chemistry	
WBC	13990/ μ L	TP	7.6 g/dL
Hb	14.4 g/dL	T-Bil	1.6 mg/dL
Plt	10.2×10^4 / μ L	AST	38 IU/L
		ALT	14 IU/L
		LDH	1028 IU/L
Coagulation tests		γ -GTP	86 IU/L
PT-INR	1.76	ALP	613 IU/L
FDP	277.7 μ g/mL	BUN	26.8 mg/dL
		Cr	1.25 mEq/L
		Na	140 mEq/dL
		K	4.8 mEq/dL
		Cl	102 mEq/dL
		CRP	9.1 mg/dL

播種を疑う高吸収像を認めた (Fig. 5a)。そこで、悪性腫瘍の再発を疑い腫瘍マーカーを測定すると、CEA: 1912 ng/mL, CA19-9: 55.8 U/mL と異常高値を認めた。また、血小板低値による出血傾向が原因と考えられる、左腸骨筋内に血腫を疑う所見を認めた (Fig. 5b)。その後、FDG-PET/CT などの精査を進める方針であった。第 17 病日の血液検査では PLT: 4.3 万/ μ L, PT-INR: 1.22, FDP: 150.4 μ g/mL (DIC score 5 点) で、DIC の条件は満たしていた。第 18 病日に突然の頭痛と眼球上転を認めたため、緊急で施行した頭部単純 CT で小脳に高吸収像 (Fig. 6a)、左頭頂葉に高吸収性腫瘤様病変 (Fig. 6b) を認めた。脳神経外科にコンサルトしたが、意識障害がありバイタルも不安定であることから手術は困難と判断された。頭痛が出現してから約 2 時間後に死亡した。家族に原因検

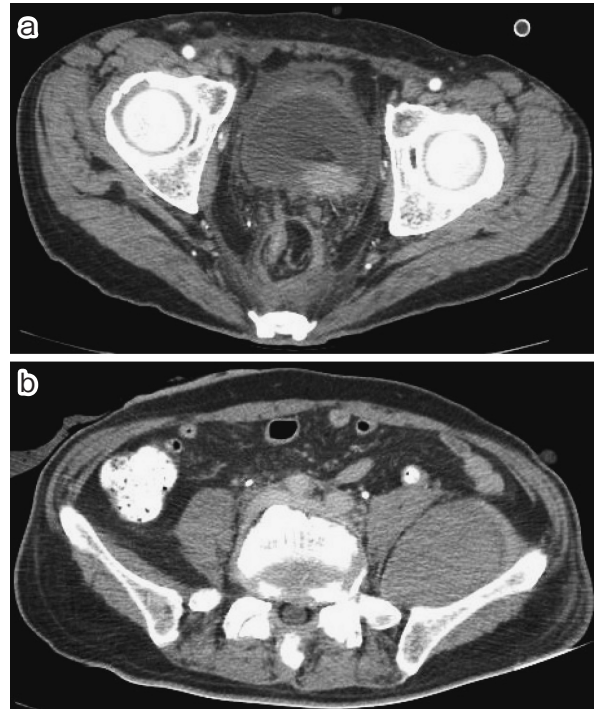


Fig. 5 胸腹部造影 CT
 術後原発巣周囲に再発、膀胱に播種を疑う高吸収像を認めた (a)。左腸骨筋内に血腫を疑う所見を認めた (b)。

索のための病理解剖を提案したが、希望されなかった。

考察

自験例は大腸癌の術後化学療法後に急激な経過を辿っており、確定診断への詳細な検査を行う前に死亡となった。経過から①Trousseau 症候群による出血性脳梗塞、②血小板低値や $TM\alpha$ の副作用による小脳出血、③病期進行で小脳転移がおきたことによる小脳出血、が鑑別診断として考えられた。以下、各々について考察していく。

はじめに①Trousseau 症候群による出血性脳梗塞の可能性について考察する。1865 年にフランス人内科医 Armand Trousseau は、「予期せず発症し移動する静脈血栓 (venous thromboembolism; VTE) は内臓悪性腫瘍が潜在する可能性を示唆する」と初めて報告した。今では Trousseau 症候群は、「悪性腫瘍にともなう血液凝固亢進により、動静脈血栓を形成する病態」として認識され、担癌患者の VTE 発症リスクは非担癌患者より 4~7 倍高いといわれている¹⁾。Trousseau 症候群を合併した症例の予後は不良であり、生存中央値は 4.5 カ月、また 25% の症例では 30 日以内に死亡

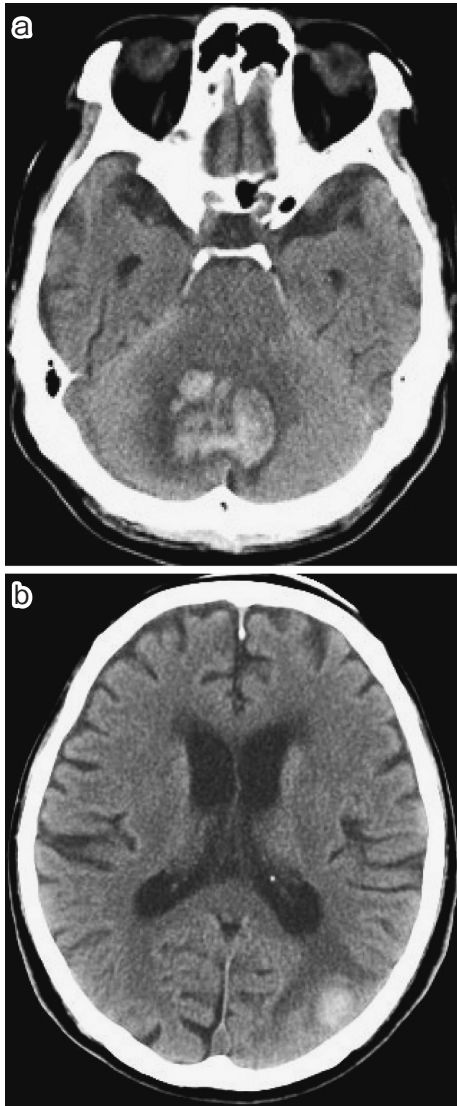


Fig. 6 頭部単純 CT
小脳に高吸収像 (a), 左頭頂葉に高吸収な腫瘤様病変 (b) を認めた。

するといわれている²³⁾。VTEの合併する頻度は肺癌が多く、その他に隣臓を含む消化器や脳、卵巣癌などの婦人科癌の報告が多い⁴⁾。自験例はDICによりFDP高値で血液凝固亢進状態が継続しており、Trousseau症候群により出血性脳梗塞をおこした可能性があり、3つの鑑別の中で可能性が最も高いと考える。

医学中央雑誌で1983年から2020年までを対象に「出血性脳梗塞」「腫瘍 または 癌」をキーワードとして検索したところ、会議録を含め本邦では30例の報告があった。内訳は固形癌：15例(肺癌：6例、胃癌：3例、大腸癌：1例(会議録)、婦人科癌：4例、腎腫瘍：1例)、血液癌：10例、左房粘液腫：5例であった。肺癌の6例のうち、4例は術後の合併症で出血性

脳梗塞を発症している報告であった。

今回は消化器癌に焦点を当て、詳細に検討が可能であった胃癌の3例^{5)~7)}と自験例を含めた4例について検討した (Table 2)。男女比は2:2で、年齢は53歳から71歳 (平均年齢61歳) であった。臓器別では胃が3例、大腸が1例であった。組織型は低分化腺癌 (por/por2) が3例、不明が1例であった。入院契機となった症状は、自験例以外の3例は神経学的症状が先行していた。4例とも入院後31日以内に死亡している。癌の診断方法は2例が死後に病理解剖で発見されており、脳出血による急激な臨床経過がうかがえる。Nishimuraら⁶⁾の症例は造影CTで胃の壁肥厚と周囲のリンパ節腫大、腫瘍マーカー (CEA/CA19-9)の上昇から胃癌の存在を疑ったが、内視鏡精査はできず死亡の転帰となっている。

次に②血小板低値による小脳出血の可能性について考察する。Gotohら⁸⁾によると、脳出血の分類と割合は「視床出血 (36%)」、「被殻出血 (24%)」、「皮質下出血 (19%)」、「橋出血 (11%)」、「小脳出血 (6%)」であり、小脳出血は頻度として最も少ない。脳出血の最大の危険因子は「高血圧」であり、「飲酒」と「喫煙」がそれに続くガイドライン⁹⁾では述べられている。自験例は小脳出血がおきる直前に左腸骨筋内に血腫を形成するほど、血小板が低下していた。そのため、血小板低値による小脳出血の可能性も考えられたが、最大のリスク因子である高血圧の既往はなく、入院中も収縮期血圧は120 mmHg以下を推移していた。生活歴として飲酒はなく、煙草 (15本/day×51年) はリスク因子となるが、それと血小板低値では小脳出血がおきる機序としての可能性は低いと考えられる。また、出血誘発因子としてTMαも考えられたが、反復投与しても大きな蓄積性はなく、腎機能低下 (Ccr < 10 mL/min) のグループに通常量 (380 U/kg) を投与しても直接的な血栓形成阻害による血中PT時間延長に至るまでの血中濃度にはならない^{10)~12)}との報告があり、関与の可能性は低い。

最後に③病期進行で小脳転移がおきたことによる小脳出血の可能性について考察していく。転移性脳腫瘍はすべての頭蓋内腫瘍の20~40%を占めており、原発巣の割合として大腸癌の割合は5.4%と、肺癌 (51.9%)、乳癌 (9.3%) に比べてまれである¹³⁾¹⁴⁾。Ham-moudら¹⁵⁾は大腸癌の遠隔転移の頻度は肝転移22~29%、肺転移8~18%、脳転移0.4~1.8%と報告しており、脳転移の予後は極めて不良である。大腸癌の脳転移は血行性、リンパ行性、神経や脳脊髄液を介する

Table 2 出血性脳梗塞を合併した消化器癌の本邦報告例（1983～2020年）

No.	年/著者	年齢/性別	臓器	組織型	入院契機の症状	入院後死亡までの期間	癌の診断方法
1	2019/河合	50歳代/M	胃	por	前医から出血性脳梗塞で転院	22日	病理解剖
2	2017/Nishimuta	65/F	胃	不明	ふらつき, 意識障害	31日	造影CT
3	1991/柴田	53/F	胃	por	見当識障害, 視力障害	11日	病理解剖
4	2021/自験例	71/M	大腸	por2	右季肋部痛	27日	内視鏡検査

por: 低分化腺癌, por2: 低分化腺癌 (非充実型).

Table 3 大腸癌小脳転移の本邦報告例（1983～2020年）

No.	年/著者	年齢/性別	部位	組織型	Stage	補助化学療法	脳転移発見時期	脳以外の転移	神経症状	脳出血
1	2016/松本	51/M	Ra	tub2	IV	なし	37カ月後	肺	不明	なし
2	2015/宇田川	62/F	Rb	tub2	IV	なし	36カ月後	肝臓, 肺	めまい, ふらつき	なし
3	2015/武田	60歳代/M	A	tub2	IV	なし	同時性	なし	頭痛, 嘔吐	なし
4	2009/田中	71/M	T	tub2	IV	なし	86カ月後	肝臓, 肺	めまい, ふらつき	なし
5	2009/横山	57/F	A	tub2	IIIA	5-FU/LV	22カ月後	なし	頭痛, ふらつき	なし
6	2009/松橋	68/M	A	tub2	IV	なし	同時性	副腎	ふらつき	なし
7	2008/本間	51/M	Ra	tub2	IIIA	5-DFUR	72カ月後	肺	めまい	なし
8	2008/窪田	49/M	Rb	tub1	IV	なし	9カ月後	肝臓, 脊髄	ふらつき, 歩行障害	なし
9	2002/菅原	57/F	A	tub2	IV	なし	44カ月後	脾臓, 肺	めまい	なし
10	2001/石原	62/F	S	tub2	IV	なし	9カ月後	肝臓, 肺	歩行障害, 悪心・嘔吐	なし
11	2021/自験例	71/M	Rb	por2	IIIC	mFOLFOX6	11カ月後	なし	頭痛	あり

tub1: 高分化腺癌, tub2: 中分化腺癌, por2: 低分化腺癌 (非充実型).

経路などがあるが、実際は主に血行性に生じていると考えられる。血行性転移の経路としては、(1) 門脈系から肝および肺を経て脳に至るもの、(2) 直腸静脈叢から下大静脈および肺を経て脳に至るもの、(3) 椎骨静脈叢を経て直接脳に至るもの、の3つが挙げられている¹⁶⁾。椎骨静脈叢は頭蓋内の静脈洞にも連絡し、胸部、腹部、骨盤内の静脈とも連絡している。このため、腹圧が上昇すると血流が内椎骨静脈叢に逆流し、腹腔や骨盤内の悪性腫瘍が椎骨や頭蓋内に転移することがある。自験例は肝および肺に転移を認めていないことから(3)の経路を介した血行性転移の可能性が高く、術後原発巣周囲の高吸収像と膀胱に播種を疑う所見から原発巣の再発で血行性転移がおきたものと考えた。一般的に転移性脳腫瘍は造影CTや造影MRIで特徴的所見を示し、造影CTと造影T1強調像(MRI)でリング状に増強される。自験例は急速な転帰のため頭部単純CTのみの評価ではあるが、左頭頂葉と小脳に

類似する腫瘍様病変を認め、多発脳転移と考えると小脳転移の可能性は高くはないが、否定もできない。

医学中央雑誌で1983年から2020年までを対象に「大腸癌」「小脳転移」をキーワードとして検索したところ、本邦では19例の報告があり、会議録および重複例を除くと原著論文は10例^{17)~26)}が報告されていた。

自験例を含めた11例を検討したところ(Table 3)、年齢は51歳から71歳(平均年齢60.3歳)、男女比は7:4であった。部位としては、上行結腸(A)4例、横行結腸(T)1例、S状結腸(S)1例、直腸(R)5例であった。

小脳転移の発見契機となった神経症状(重複も含める)としては、ふらつきが5例、めまいが4例、頭痛が3例、歩行障害が2例、悪心・嘔吐が2例であり、小脳の役割である運動の調節(姿勢・協調運動の制御)が障害された時におきる症状が多かった。自験例においてはDICを併発していたことから臥床が多く、入

院から継続して絶食であったために倦怠感も強くリハビリテーションも積極的には行えていなかった。そのため、小脳症状であるふらつき、めまい、歩行障害などの神経学的所見については除外できておらず、早期発見につながりにくかった要因の1つであると考えられた。

自験例と同じ Stage III で頭痛を契機に孤立性に小脳転移が発見された症例は、横山ら²¹⁾の報告のみであった。この報告では、大腸癌術後に約2年経過して1週間継続する頭痛を主訴に2 cm 大の小脳転移病変が発見され、待機的に腫瘍摘出術が施行された。自験例のように急速な経過を辿らなかったのは、転移性脳腫瘍の出血や浮腫による脳幹への圧迫所見がなかったためと考えられる。まとめた11例のうち、脳出血をきたしたのは自験例のみであった。転移性脳腫瘍の出血の機序としては、腫瘍細胞の血管壁浸潤による動脈瘤形成とその破裂や、腫瘍内または腫瘍周囲の毛細血管過形成からの出血、腫瘍による静脈圧迫やうっ血による出血、腫瘍塞栓による出血梗塞、また腫瘍周囲脳実質の線維素溶解などの要因が考えられている^{27)~30)}。

一般的に脳腫瘍出血は増殖の速い場合にみられ、毛細血管の伸張破壊などが原因とされている²⁸⁾。自験例の腫瘍マーカーの著増は脳腫瘍の急速な増殖を示唆していた可能性がある。また、自験例は急性胆管炎として治療が開始され炎症反応は改善傾向であったがDICは改善しなかったことから、敗血症性と腫瘍性の混合型DICであったと考えられた。よって、自験例は急速な脳腫瘍の増大がおきた過程で混合型DICによる血小板減少が出血の誘発因子となり腫瘍外へ出血したことで脳幹が圧迫されたため、頭痛が生じてから約2時間という短さで死亡したと考えられた。脳腫瘍出血をおこしたとしても腫瘍外へ出血が及ばずに腫瘍内の出血に留まれば、脳幹の圧迫まではされずに待機的に脳腫瘍に対して治療ができた可能性はあると考える。

以上より、自験例はTrousseau症候群による出血性脳梗塞の可能性が高いと考えられた。検討した消化器癌4例のうち3例が低分化腺癌であり (Table 2)、未分化型は出血性脳梗塞のリスクがより高いと考える。また、担癌患者でDICを合併した場合、敗血症性の可能性が高くても腫瘍性の併存も忘れてはならない。悪性疾患の進行期や終末期の場合は中枢神経疾患の早期発見は予後に影響を与えないかもしれない。しかし、そのような可能性や兆候を事前に本人や家族へ十分に説明を行い、自験例のように神経学的所見が目立たな

いケースでも脳出血のリスクがあることを念頭におき、注意して経過観察することが重要であると考えられた。

結語

直腸癌の術後補助化学療法後に急激な経過を辿った小脳出血の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Ikushima S, Ono R, Fukuda K, et al: Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol* 46: 204-208, 2016
- 2) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 62: 2025-2030, 2004
- 3) Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343: 1846-1850, 2000
- 4) Walker AJ, Card TR, West J, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 49: 1404-1413, 2013
- 5) 河合 努, 山田貴久, 森田 孝, 他: 急激な経過を辿った衰弱性心内膜炎の一例. *大阪急性期・総合医療センター医学雑誌* 41: 57-61, 2019
- 6) Nishimuta Y, Nagayama T, Hiwatari T, et al: A Patient with Cerebral Embolism Related to Trousseau's Syndrome. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 11: 575-580, 2017
- 7) 柴田亮行, 林 正高, 小林慎雄: 胃癌による播種性血管内凝固症候群 (DIC) に伴った多発性脳梗塞の1剖検例. *山梨医学* 19: 231-237, 1991
- 8) Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, et al: Trends in the Incidence and Survival of Intracerebral Hemorrhage by Its Location in a Japanese Community. *Circ J* 78: 403-409, 2014
- 9) 日本脳卒中学会 (編): 脳卒中治療ガイドライン 2021, 協和企画, 東京, 2021
- 10) Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, et al: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 18: 1618-1625, 2020
- 11) Hayakawa M, Kushimoto S, Watanabe E, et al: Pharmacokinetics of recombinant human soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation patients with acute renal dysfunction. *Thromb Haemost* 117: 851-859, 2017
- 12) Mohri M, Sugimoto E, Sato M, et al: The Inhibi-

- tory Effect of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Initiation and Extension of Coagulation—A comparison with other anticoagulants. *Thromb Haemost* 82: 1687-1693, 1999
- 13) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition. *Neurol Med Chir* 49(Suppl): S1-S25, 2009
 - 14) Jung M, Ahn JB, Chang JH, et al: Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 101: 49-55, 2011
 - 15) Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, et al: Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* 3: 453-463, 1996
 - 16) Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, et al: Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol* 1: 203-209, 1983
 - 17) 松本瑛生, 島田能史, 八木亮磨, 他: HER2 陽性 Stage IV 大腸癌の 1 例. *癌と化学療法* 43: 2307-2309, 2016
 - 18) 宇田川勝, 富永 勉, 小林大輔, 他: 転移性直腸癌に対する集学的治療施行後に小脳転移を来した 1 例. *癌と化学療法* 42: 1608-1610, 2015
 - 19) 武田昂樹, 小西 健, 山田晃正, 他: 小脳転移を契機に発見された盲腸癌の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 76: 1974-1979, 2015
 - 20) 田中昭吉, 本間喜一, 近藤浩史: 大腸癌小脳転移の 1 例. *癌と化学療法* 36: 2242-2244, 2009
 - 21) 横山貴一, 三原千恵, 横山 登, 他: 治療切除後に孤立性小脳転移した大腸癌の 1 例. *日大医学雑誌* 68: 244-246, 2009
 - 22) 松橋延壽, 國枝克行, 櫻谷卓司, 他: 同時性脳転移に対して集学的治療が有効であった盲腸癌の 1 例. *日本外科系連合学会誌* 34: 1074-1078, 2009
 - 23) 本間重紀, 益子博幸, 近藤征文, 他: ガンマナイフと化学療法により長期生存をえた直腸癌多発脳, 肺転移の 1 例. *日本大腸肛門病学会雑誌* 61: 169-174, 2008
 - 24) 窪田 健, 神山 順, 糸井啓純, 他: Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin 療法が奏効した直腸癌術後脳脊髄転移の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 41: 1988-1993, 2008
 - 25) 菅原 元, 山口晃弘, 磯谷正敏, 他: 上行結腸癌異時性膵転移の 1 切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 35: 682-686, 2002
 - 26) 石原和浩, 種村広巳, 大下裕夫, 他: S 状結腸癌肝転移巣に対しレボホリナート/5-FU 肝動注療法が奏効した 1 例. *癌と化学療法* 28: 1776-1779, 2001
 - 27) McCormick WF, Rosenfield DB: Massive brain hemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke* 4: 946-954, 1973
 - 28) Mandybur TI: Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 27: 650-655, 1977
 - 29) Takakura K, Sano K, Hojo S, et al: Metastatic tumors of the central nervous system, *Igakushoin*, 1982
 - 30) Stehbens WE: Pathology of the cerebral blood vessels, *Mosby*. p 583, 1972

ABSTRACT

A Case of Cerebral Hemorrhage after Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer

Yoshitaro Yamamoto¹⁾, Yoshiaki Takahashi¹⁾, Miyuki Imanishi¹⁾, Takeshi Higashino¹⁾, Toshikatsu Nitta²⁾, Hiroki Sanda³⁾ and Kazuhide Higuchi⁴⁾

1) *Division of Gastroenterology, Gastroenterological Center, Medico Shunju Shiroyama Hospital*

2) *Division of Surgery, Gastroenterological Center, Medico Shunju Shiroyama Hospital*

3) *Division of Radiology, Medico Shunju Shiroyama Hospital*

4) *2nd Department of Internal Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University Hospital*

A 71-year-old man was diagnosed with a bowel obstruction caused by rectal cancer. He underwent intersphincteric resection and 12 courses of adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6). He showed no recurrence during the follow-up. However, he experienced right hypochondrial pain and was admitted with a diagnosis of acute cholangitis with disseminated intravascular coagulation. On day 18 of hospitalization, he developed a sudden headache and a simple head computed tomography showed a cerebral hemorrhage. He died on the same day. We considered that the cause of the hemorrhage was a hemorrhagic cerebral infarction or a cerebellar metastasis.

症例報告

肝切除術後の鎮痛薬による高齢者の
NSAIDs 起因性盲腸潰瘍の 1 例

清水 崇行¹⁾・石塚 満¹⁾・蜂谷 裕之¹⁾・櫻岡 佑樹¹⁾・
松本 尊嗣¹⁾・磯 幸博¹⁾・高木 和俊¹⁾・石田 和之²⁾・
窪田 敬一¹⁾

要旨 77歳男性，肝細胞癌術後15日目に血便を認めた．大腸内視鏡検査を施行し，盲腸に出血をとまう潰瘍を認めた．潰瘍部の生検では，局所の陰窩膿瘍と他の陰窩に少数アポトーシス小体を認めた．便培養も含め，疾患特異的な所見は得られず，臨床経過から術後鎮痛薬使用によるNSAIDs起因性盲腸潰瘍を疑い，鎮痛薬を中止した結果，血便は自然軽快した．高齢者における周術期管理においては，とりわけNSAIDsの使用を避けるべきであると考えられた．

1) 獨協医科大学第二外科
2) 獨協医科大学病理診断学

著者連絡先：清水崇行
〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林
880
E-mail: stratstrat1213@gmail.com

受付：2022年3月8日
採択：2022年6月9日

Key Words NSAIDs, 盲腸潰瘍, 鎮痛薬

緒言

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) は，鎮痛薬として汎用される薬剤の1つである．人口の高齢化から，腰痛や膝痛に対し鎮痛薬を常用する高齢者も増えており，NSAIDs 起因性腸炎の報告が増加している¹⁾．今回われわれは，肝切除術後の鎮痛薬による高齢者のNSAIDs 起因性盲腸潰瘍の1例を経験したので報告する．

症例

症例：77歳，男性．

主訴：血便．

既往歴：初診時より32年前に，胃癌に対し幽門側胃切除を施行．6年前より糖尿病と高血圧で内服加療中．3年前にC型肝炎に対し，経口抗ウイルス薬レジパスビル・ソホスブビル配合剤投与で血中ウイルス持続陰性化を獲得．

内服歴：アムロジピンとビルダグリプチンのみであり，術前に鎮痛薬とプロトンポンプ阻害薬の常用歴は認めなかった．

現病歴：C型肝炎治療後スクリーニングの腹部超音波検査で肝S8に20mm大の肝細胞癌を認め，手術目的で当院紹介となった．肝細胞癌に対し，肝S8亜区域切除術を施行した．抗菌薬使用は，術中および術後2日間の投与で終了していた．術後胃潰瘍の予防目的で，ランソプラゾールの点滴投与を術翌日から開始し，術後5日目より内服投与に変更し，継続とした．創部痛に対して，術翌日にフルピプロフェン（ロピオン[®]）の点滴投与を1回行い，術後4，10，12，13，14，15日目にはロキソプロフェンを1日1錠内服していた．術後7日目に肝切離面ドレーンより胆汁漏を認め，内視鏡的胆道ドレナージ施行予定であったが，術後15日目に血圧低下をとまう血便を認めた．

血便時現症：身長160cm，体重50kg，BMI17kg/m²，意識清明，体温36.6℃，血圧77/47mmHg，脈拍105/分，整．眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄染なし．腹部は手術痕を認めるが，平坦で腫瘤を触知

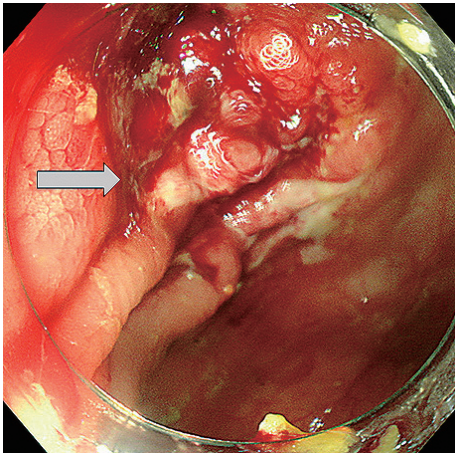


Fig. 1 血便時大腸内視鏡検査
回盲弁側の盲腸に、辺縁不整で出血をともなう浅い潰瘍を認めた(矢印)。

しなかった。口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚の結節性紅斑、ざ瘡様皮疹、陰部潰瘍や痔瘻を認めなかった。

術前血液検査：WBC 8100/ μ L, Hb 11.2 g/dL, TP 7.5 g/dL, Alb 4.4 g/dL, CRP 0.06 mg/dL, CRE 0.73 mg/dL, HbA1c 7.4%, 空腹時血糖値 142 mg/dL。

手術時間は6時間30分、出血量は810 mLであり、無輸血で帰室した。術翌日のHbは9.5 g/dLであった。

血便時血液検査：WBC 2800/ μ L, Hb 7.7 g/dL, TP 7.6 g/dL, Alb 3.4 g/dL, CRP 4.44 mg/dLと白血球数の減少、貧血の進行、軽度の炎症反応の上昇を認めた。

腹部造影CT検査：回結腸動脈の血流途絶や盲腸の造影不良などの虚血の所見や結腸憩室も認めず、血便の原因となる所見を認めなかった。

血便時大腸内視鏡検査：回盲弁側の盲腸に、辺縁不整で出血をともなう浅い潰瘍を認めた (Fig. 1)。回腸末端には病変を認めなかった。噴出性出血を認めなかったため、クリップなどの止血処置を行わず、輸血と止血剤投与で対応する方針とした。原因を特定するため、便培養に加え、潰瘍辺縁を生検した。

便培養結果：腸内常在菌である *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus hirae*, *Bacteroides thetaiotaomicron* が同定されたのみであった。

生検の病理組織学的所見：粘膜の構造は保持され、炎症性細胞浸潤も目立たなかったが、一部の陰窩に高度の変性と内腔への好中球浸潤からなる陰窩膿瘍を認めた (Fig. 2a)。他の陰窩にはごく少数の上皮のアポトーシス小体が散見された (Fig. 2b)。肉芽腫など疾

患特異的な所見はみられず、サイトメガロウイルスの免疫染色も陰性であった。

血便後入院経過：疾患を特定できる所見を得られず、NSAIDs 起因性腸炎も鑑別に入れ、禁食とし、薬剤も中止とした。血便後は創部痛の訴えがなく、NSAIDs を含む鎮痛薬は一切使用しなかった。血便後3日目には血便を認めなくなり、貧血の進行も認めなくなった。血便後7日目に再度大腸内視鏡検査を施行すると、盲腸潰瘍からの出血は自然止血されていた (Fig. 3)。肝切離面ドレーンより胆汁の排液を認めていたため、術後30日目に胆汁漏の治療目的に内視鏡的胆道ドレナージ術を施行し、術後46日目に退院となった。術後5カ月目に大腸内視鏡検査を施行したが、盲腸潰瘍は消失していた (Fig. 4)。術後3年経過するが、血便および肝細胞癌の再発は認めていない。

考察

NSAIDsによる消化管粘膜障害は、上部消化管だけでなく、小腸や大腸にも生じることが1980年代には明らかにされていた²⁾。とりわけNSAIDs内服によるNSAIDs起因性腸炎の合併頻度は、複数の無作為化比較試験によると、コントロール群が0~7%であったのに対し、NSAIDs群では41~55%のかなり高い割合で合併することが報告されている^{3)~5)}。

NSAIDs起因性腸炎の機序は、胃粘膜障害の機序と同様に、NSAIDsのシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; Cox) 阻害によるプロスタグランジン合成障害と、粘膜上皮のアポトーシス抑制解除による粘膜障害であると考えられている⁶⁾。高齢者では若年者に比べ粘膜におけるプロスタグランジンの産生が低下している上に⁷⁾、NSAIDs内服により、さらなるプロスタグランジン産生低下が加わることで、若年者に比べ粘膜障害発症のリスクがより高まることが推察される。本症例も高齢であることに加え、肝切除による強い手術侵襲が粘膜防御因子のさらなる低下を引きおこした結果、NSAIDs頓用をきっかけとした盲腸潰瘍形成に至ったと考えられた。

NSAIDs起因性腸炎の危険因子について、多変量解析を行った研究では、65歳以上の高齢者とプロトンポンプ阻害薬が有意なNSAIDs起因性腸炎の危険因子であることが報告されていた⁸⁾。またプロトンポンプ阻害薬の成人使用者と非使用者の小腸細菌異常増殖についてのメタ分析では、プロトンポンプ阻害薬の使用が小腸細菌異常増殖に関連している可能性を報告し

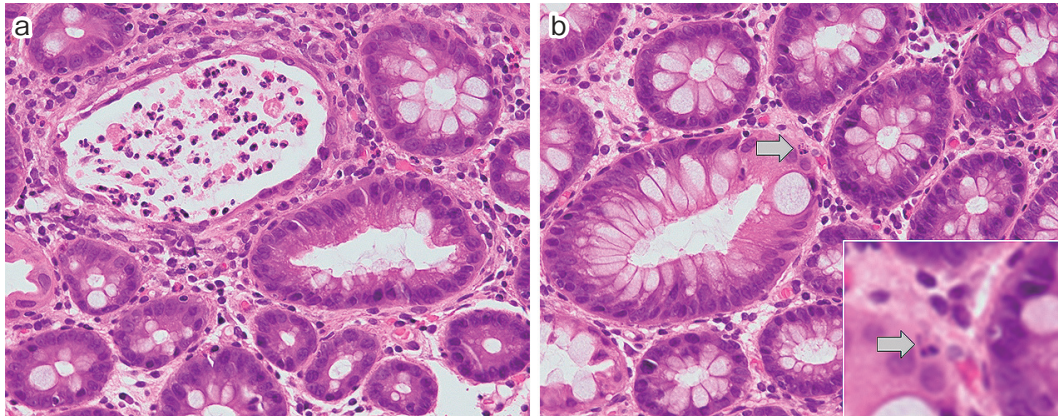


Fig. 2 生検の病理組織学的所見

粘膜は比較的保持されていたが、一部に陰窩膿瘍を認めた (a, 倍率 400 倍)。別の部位では、上皮のアポトーシス小体をごく少数認めた (b 矢印, 倍率 400 倍)。

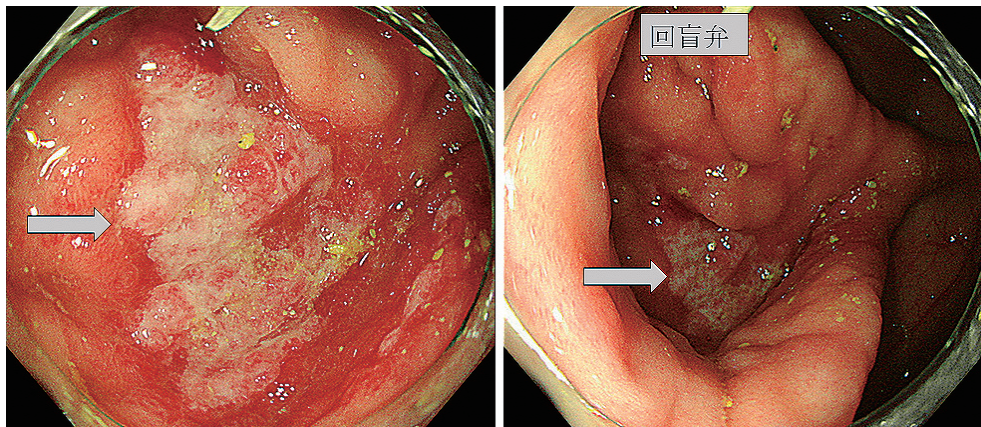


Fig. 3 血便後 1 週間目の大腸内視鏡検査

盲腸潰瘍からの出血は、自然止血されていた (矢印)。

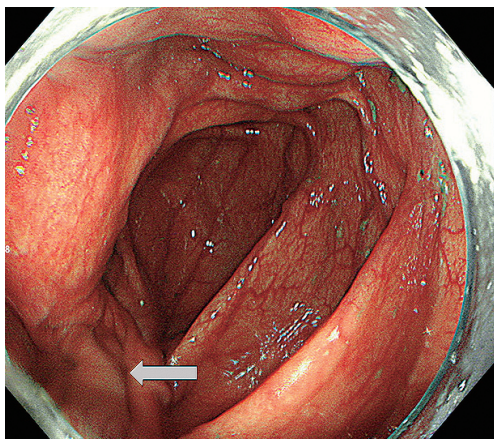


Fig. 4 術後 5 カ月目の大腸内視鏡検査

回盲弁側の盲腸潰瘍は消失していた (矢印)。

ンポンプ阻害薬が腸内細菌叢に影響を与えて NSAIDs 起因性腸炎を増悪させることが報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、プロトンポンプ阻害薬も NSAIDs 起因性腸炎の発症に関与する要因の 1 つであると推察されている。本症例は術後胃潰瘍予防のため、新たにプロトンポンプ阻害薬を開始していた。高齢であることや手術侵襲以外にも、術後に新たに開始したプロトンポンプ阻害薬が、今回の NSAIDs 頓用による盲腸潰瘍形成に関与しているのではないかと考えられた。

NSAIDs 起因性大腸病変の内視鏡像に関しては、蔵原らは過去に経験した 32 例の臨床像に基づいて、NSAIDs 起因性大腸病変の内視鏡像を限局性である潰瘍型とびまん性大腸炎を呈する腸炎型に分類している¹²⁾。さらに潰瘍型では右半結腸、特に回盲部が好発部位で、境界明瞭な潰瘍が特徴であったと報告した¹²⁾。

ている⁹⁾。さらにマウスを用いた動物実験ではプロト

本症例も盲腸に局限した潰瘍として発症しており、NSAIDs 起因性腸炎の潰瘍型であったと考えられた。

NSAIDs 起因性大腸病変の病理組織像に関しては、潰瘍型では非特異的な炎症細胞浸潤に加え、上皮のアポトーシス小体が特徴的である^{13)~15)}。一方、腸炎型では非特異的な炎症細胞浸潤を認めるものの、アポトーシス小体の出現は顕著ではないことから、他疾患との病理診断による鑑別は困難であるとされている¹³⁾¹⁴⁾。アポトーシス小体が出現する背景には、NSAIDs による Cox-2 阻害によるアポトーシス誘導が考えられている¹⁶⁾。本症例における潰瘍部の生検の病理組織像においても、大部分の陰窩が保持されているにもかかわらず、一部の陰窩のみ好中球浸潤とともに高度に変性し陰窩膿瘍の形態を示していた。このことから、感染とは異なり上皮を直接障害するような特殊な病態が推測された。加えて陰窩部における上皮のアポトーシス小体もごく少数散見されたことから、NSAIDs 起因性腸炎が鑑別の1つに挙げられた。しかしながら、アポトーシス小体は他疾患でも確認されるため、NSAIDs 起因性の消化管障害だけに特異的な所見ではないことに注意する必要があると高木らは指摘している¹⁾。

このように NSAIDs 起因性腸炎の内視鏡像や病理組織像はいずれも非特異的な所見にとどまることが多いため、その診断には、腸管粘膜病変の確認の他に、NSAIDs の使用歴の確認や鑑別疾患の除外が重要である¹⁷⁾。回盲部病変の鑑別疾患として、ベーチェット病・腸結核・炎症性腸疾患・虚血性腸炎・サイトメガロウイルス腸炎が挙げられる。本症例では、盲腸以外の症状を認めなかった。また便培養では腸炎を疑う細菌は検出されなかった。さらに潰瘍部の生検組織診断では、上記に挙げた鑑別疾患の特異的な病理組織学的所見は認めなかった。血便時の抗菌薬の使用歴は認めず、術後鎮痛薬の使用歴から、本症例は NSAIDs 起因性腸炎の盲腸潰瘍から生じた血便であったと診断した。

治療としては、原因である投与中の NSAIDs を中止することが最も有効とされている¹⁾。しかしながら、疼痛コントロール目的で鎮痛薬の継続が必要である患者には、選択的 Cox-2 阻害薬やアセトアミノフェンによる代用も有効である。実際、潰瘍型においても NSAIDs 中止後 8 週間程度で潰瘍は概ね癒着化することが報告されている。これに対し、腸炎型では NSAIDs 休薬によって臨床症状は数日以内に、そして内視鏡所見も 2 週間以内に改善することが報告されている¹⁾。さらに NSAIDs 起因性腸炎に対しては、胃粘膜保護薬であるレバミピドの治療の有効性も報告されている¹⁸⁾。

頻度は少ないが、膜様狭窄合併例では、NSAIDs を休薬しても狭窄の改善は期待できず、内視鏡的拡張術や外科的切除術が必要になることが多い¹⁶⁾。本症例は血便後より創部痛の訴えがなく、NSAIDs を含む鎮痛薬を使用しなかったため、症状が自然に改善したと考えられた。

“NSAIDs 起因性腸炎”と“高齢者”をキーワードに医学中央雑誌で検索したところ、高齢者に生じた鎮痛薬による NSAIDs 起因性腸炎の報告を 2 例認めた¹⁹⁾²⁰⁾。いずれの症例も 87 歳女性と 82 歳女性と高齢であったが、関節リウマチや腰痛症に対する NSAIDs の長期使用歴があった。常用歴のない NSAIDs 頓用による高齢者 NSAIDs 起因性腸炎の報告は、本症例のみであり、さらなる症例の蓄積や検証が必要であると思われる。若年者患者では経験しない高齢者患者ならではの術後合併症を生じる可能性があるため、高齢者における周術期管理においてはとりわけ NSAIDs の連用は慎重になるべきであると考えられた。

結語

本邦における高齢者の外科手術症例は増加しており、多くの高齢者は本症例と同様に基礎疾患を有しているため、手術侵襲による粘膜防御因子のさらなる低下が懸念される。消化管粘膜障害を引き起こすおそれから、高齢者における術後の鎮痛薬としての NSAIDs の使用に関しては、慎重になることが望ましいと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 高木智久, 向井理英子, 福居顕文, 他: NSAIDs 腸炎. *IBD Research* 12: 125-129, 2018
- 2) Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 93: 480-489, 1987
- 3) Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al: Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 133-141, 2005
- 4) Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al: A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 128: 1172-1178, 2005

- 5) Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al: Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 43: 490-496, 2008
- 6) 中村孝司, 屋嘉比康治: NSAID 潰瘍の臨床. *日本消化器病学会雑誌* 97: 551-559, 2000
- 7) Cryer B, Redfern JS, Goldschmidt M, et al: Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 102: 1118-1123, 1992
- 8) Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, et al: Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Dig Liver Dis* 45: 390-395, 2013
- 9) Lo WK, Chan WW: Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 483-490, 2013
- 10) Wallace JL, Syer S, Denou E, et al: Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 141: 1314-1322, 1322.e1-e5, 2011
- 11) Nadatani Y, Watanabe T, Suda W, et al: Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus johnsonii*. *Sci Rep* 9: 17490, 2019
- 12) 蔵原晃一, 松本主之, 八尾隆史, 他: NSAID 起因性大腸病変の臨床像と内視鏡像. *胃と腸* 42: 1739-1749, 2007
- 13) Handa O, Naito Y, Fukui A, et al: The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J Clin Biochem Nutr* 54: 2-6, 2014
- 14) 八尾隆史: 虚血性腸炎, 薬剤性腸炎. *胃と腸* 51: 960-967, 2016
- 15) 成瀬宏仁, 下山則彦, 大野正芳, 他: NSAIDs 起因性多発大腸膜様狭窄を呈した1例. *Gastroenterological Endoscopy* 60: 1003-1009, 2018
- 16) 八尾隆史, 松本主之, 飯田三雄, 他: 非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) 起因性腸炎の病理組織学的特徴と鑑別診断. *胃と腸* 35: 1159-1167, 2000
- 17) 蔵原晃一, 松本主之, 川崎啓祐, 他: NSAID 起因性大腸病変. *胃と腸* 46: 956-958, 2011
- 18) Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 10: e0122330, 2015
- 19) 坂本武也, 須田武保, 中島真人, 他: NSAIDs 起因性と考えられた多発性大腸穿孔の1例. *新潟医学会雑誌* 125: 142-149, 2011
- 20) 吉野健史, 間中 大, 濱洲晋哉, 他: NSAIDs の長期使用で隔膜様狭窄を呈する腸閉塞をきたした1例. *臨床外科* 68: 469-472, 2013

ABSTRACT

A Case of the Elderly Man with an NSAIDs-induced Cecal Ulcer due to Usage of Pain Killer Medicine after Liver Resection

Takayuki Shimizu¹⁾, Mitsuru Ishizuka¹⁾, Hiroyuki Hachiya¹⁾,
Yuhki Sakuraoka¹⁾, Takatsugu Matsumoto¹⁾, Yukihiro Iso¹⁾,
Kazutoshi Takagi¹⁾, Kazuyuki Ishida²⁾ and Keiichi Kubota¹⁾

1) *Second Department of Surgery, Dokkyo Medical University*

2) *Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University*

A 77-year-old man who underwent liver anterior resection for hepatocellular carcinoma. At postoperative day (POD) 15, he had blood stool. Urgent colonoscopy examination showed oozing from a cecal ulcer with border irregularity. Clinical findings and the results of stool culture could not identify the cause of cecal ulcer. The pathological findings from ulcer biopsy revealed that not only local abscess but also small number of epithelial apoptosis were observed in the crypts. He was diagnosed with an NSAIDs-induced cecal ulcer due to usage of postoperative pain killer medicine. The oozing from a cecal ulcer was naturally stopped. A postoperative usage of NSAIDs for elderly patients after surgery should be avoided as far as possible to prevent NSAIDs-induced colitis.

CONTENTS

●画像クイズ

- 画像クイズ 1 吉野祐貴・遠藤克哉 1
画像クイズ 2 眞部紀明 3

●総説

- 急性下部消化管出血に対する診療を再考する
— CODE BLUE-J Study による新知見— 貝瀬 満 5
直腸癌に対する経肛門的全直腸間膜切除 (TaTME) 手術 長谷川寛 17

●原著

- 鹿児島県における内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したバレット食道腺癌患者の
経時的变化も含めた臨床背景と治療成績の検討 上原翔平 28
慢性便秘症に対するエロビキシバットの有効性と安全性に関する検討
—単施設前向き研究— 河野友彦 36

●症例報告

- 直腸癌の術後補助化学療法後に急激な経過を辿った小脳出血の 1 例 ... 山本嘉太郎 43
肝切除術後の鎮痛薬による高齢者の NSAIDs 起因性盲腸潰瘍の 1 例 ... 清水崇行 50

●トピックス

- 潰瘍性大腸炎の内科治療 土屋輝一郎 55

●消化管学会レポート

- 第 18 回日本消化管学会総会学術集会に参加して 河越哲郎 58

●学会賞選考

- 2021 年度の選考結果と 2022 年度の選出方法について 山本博徳 60

●会告

- 63

●『日本消化管学会雑誌』 投稿規定

- 102

●編集後記

- 柴田 近・土屋輝一郎