

報告

わが国における  
消化器疾患の近未来の動向と対策



平成26年（2014年）8月21日

日本学術会議

臨床医学委員会

消化器分科会

この報告は、日本学術会議臨床医学委員会消化器分科会の審議結果をとりまとめ公表するものである。

### 日本学術会議 臨床医学委員会消化器分科会

委員長	幕内 博康	(連携会員)	東海大学理事・医学部附属病院本部長
副委員長	前原 喜彦	(第二部会員)	九州大学大学院医学研究院消化器総合外科教授
幹事	三輪 洋人	(特任連携会員)	兵庫医科大学内科学消化管科主任教授
	白鳥 敬子	(第二部会員)	東京女子医科大学消化器内科学講座主任教授
	今井 浩三	(連携会員)	東京大学医科学研究所附属病院長・教授
	上田 眞喜子	(連携会員)	大阪市立大学大学院医学研究科病理病態学教授
	小池 和彦	(連携会員)	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学教授
	名越 澄子	(連携会員)	埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科教授
	幕内 雅敏	(連携会員)	日本赤十字社医療センター院長

本件の作成に当たっては、以下の職員が事務を担当した。

事務	中澤 貴生	参事官(審議第一担当)
	伊澤 誠資	参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成26年3月まで)
	渡邊 浩充	参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成26年4月から)
	草野 千香	参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成26年4月まで)
	角田美知子	参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成26年4月から)

# 要 旨

## 1 作成の背景

消化器疾患は、高血圧症を含む心血管系疾患、精神神経系疾患と共にわが国の主要な疾患である。死因の第1位を占める悪性腫瘍（がん）の中でも消化器癌は最も多い癌腫であり、国民の健康に大きな影響を及ぼしている。その消化器疾患の中で近未来に急速に変化するものを選定し、その動向を探るとともに科学的根拠に基づいた対策を図り、国民の健康に資することを目的に本分科会が組織された。

## 2 現状及び問題点

消化器疾患は各関連学会でも種々検討されているが、現在トピックスとなっている疾患の診断・治療についての検討が主となり、近未来を予測してその対策を考える動きは多くない。国民の生活様式や生活環境は急速に変化し、また高齢者数も急増している。本分科会では、近未来に著しく変化すると考えられる消化器疾患につき関連学会の意見も聴取して科学的根拠に基づいて選定し、その中で特に重要と思われる疾患について、動向と対策が検討された。

消化器癌では、胃癌、肝癌、膵癌、バレット（Barrett）食道癌を選定し、生活習慣病では、種々の消化器疾患と関連の深い糖尿病と肥満を、アレルギー・免疫疾患では、炎症性腸疾患と薬剤性消化管傷害を取り上げた。

## 3 報告の内容

### (1) 消化器癌の動向と対策

胃癌は、食生活や栄養状態の変化、ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下、診断・治療法の進歩により死亡率、罹患率共にやや低下を示し、この傾向はさらに進行するが、高齢者の増加とともに罹患患者数の減少は望めない。肝臓癌は、B型C型肝炎の罹患率低下と共に今後も低下すると予測されるが、非アルコール性脂肪肝（NAFLD）や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）からの発癌が増加し発癌原因が様変わりする。慢性膵炎の増加、特発性・自己免疫性膵炎の増加を背景とした膵癌や膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の増加が懸念され有効な診断法、集学的治療法が模索されている。バレット食道癌の増加も急速に進みつつある。また、医工学連携も進みつつあり、診断、治療の両面でその発展に寄与しつつある。更なる連携強化が望まれる。

癌は加齢現象であり、高齢者の一般的な病気（common disease）ともいえる。早期の癌は自覚症状に乏しい。国民に対し定期的検診が必須であること、自ら検診を受けるべきことなどについて啓発が不足している。

### (2) 生活習慣病の動向と対策

肥満に由来する糖尿病は、種々の消化器疾患のリスクファクターとなっている。肝臓癌、膵臓癌との関連が明かになり、動脈硬化による慢性虚血性腸炎や潰瘍性病変の増加が懸念される。生活習慣や食生活の改善について国民の啓発が急がれる。

### (3) アレルギー・免疫疾患の動向と対策

生活様式の変化、社会的ストレスの増加は、精神神経系疾患だけでなく各種消化器疾患の増加を加速させている。炎症性腸疾患であるクローン病や潰瘍性大腸炎はその増加が今後大きな問題となると思われるが、一方で新しい治療法の開発が進みつつあるなどの好条件もある。

脳血管障害や冠動脈疾患の増加は、抗血小板薬、抗凝固薬の使用量の増加を招き、また高齢者の整形外科領域における鎮痛薬の使用量も著しく増加している。これらによる消化管の潰瘍・びらんからの消化管出血も大きな問題となって来つつある。これらの薬剤の適正使用についてガイドラインの策定と普及が望まれる。

## 目 次

1	はじめに	1
2	近未来に変化する消化器疾患の選定	2
(1)	消化器癌の動向	2
(2)	生活習慣病の動向	2
(3)	アレルギー・免疫疾患の動向	2
3	消化器癌の動向と対策	3
(1)	胃癌	3
①	胃癌の動向	3
②	胃がん検診の動向	3
③	胃がん検診の問題点	3
ア	検診成績の把握	4
イ	検診法の検討	4
④	胃癌予防	5
(2)	肝癌	5
①	肝癌の動向	5
ア	B型・C型肝炎の動向	5
イ	非B・非C型肝炎の動向	5
ウ	その他の代謝性肝癌の動向	6
②	肝癌治療の動向	6
ア	内科的治療	6
イ	外科的治療	7
ウ	肝移植	7
(3)	膵癌	8
①	膵癌の動向	8
②	膵癌治療の動向	9
ア	内科的治療	9
イ	外科的治療	9
③	膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の動向	9
④	膵神経内分泌腫瘍の動向	10
(4)	バレット（Barrett）食道癌	10
①	バレット食道癌の動向	10
②	バレット食道癌治療の動向	11
ア	内科的治療と予防	11
イ	外科的治療	12
4	生活習慣病の動向と対策	13

5 アレルギー・免疫疾患の動向と対策	14
(1) 炎症性腸疾患の動向	14
① クローン病の治療	14
② 潰瘍性大腸炎の治療	15
(2) 薬剤性消化管傷害の動向	16
① 低用量アスピリンと NSAID の動向	16
② その他の薬剤の動向	17
③ 薬剤性消化管傷害の治療	18
<参考文献>	19
<参考資料>	27

## 1 はじめに

消化器疾患は、高血圧症を含む心血管系疾患、精神神経系疾患と共にわが国の主要な疾患である。死因の第1位を占めるのは、悪性腫瘍（がん）であるが、その中でも消化器癌が最も多い。このように消化器癌は、国民の健康と密接に関係していることから、その近未来の動向を科学的根拠に基づいて予測し、対策を立てることが重要であり、かつ急務であると思われる。

消化器内科学、消化器外科学の両臨床領域と共に基礎医科学、医療工学、社会学領域を含めて広い分野で研究が進められている。一方で急速に進行する高齢化社会にあって国民の生活様式の変化や生活環境の変化は著しく、肉体的精神的状況も変化している。日本人は特に若者の体型の変化が顕著であると共に、中高年者においても生活習慣病が増加の一途をたどっており、消化器疾患の動向にも著しい変化を来している。わが国における各消化器関連学会でも種々検討されているが、現時点で問題となっている疾患についての診断・治療の検討が主であり、特に近い将来問題となる疾患について集中して深く検討し対策を立てる動きは少ない。そこで、今後5～10年の近未来に著しく変化する消化器疾患についてその予測と対策について検討する。

## 2 近未来に変化する消化器疾患の選定

分科会委員に加えてわが国の消化器関連学会である日本消化器病学会(理事長:菅野健太郎)、日本消化器外科学会(理事長:森 正樹)、日本消化器内視鏡学会(理事長:上西紀夫)、日本消化管学会(理事長:坂本長逸)に意見を求め、特に今後5~10年に変化を示すと予測される消化器疾患の選定を行った。

委員の意見ならびに各学会の意見は概ね一致しており以下のとおりとなった。

### (1) 消化器癌の動向

高齢化社会を反映して悪性腫瘍(がん)は年々増加し死亡率の第1位を示している。癌は一般に遺伝子変化が年を経ると共に蓄積して発生する加齢現象であり、高齢者の一般的な病気(common disease)で、今後も増加すると思われる。その中では消化器癌が過半数を占めるに至っている。消化器癌の中では胃癌が食生活や栄養状態の変化、ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下及び診断・治療技術の進歩などにより死亡率・罹患率共にやや減少し、大腸癌の実質的増加が予測される。癌死の第3位を占める肝臓癌はB型C型肝炎罹患率の低下と共に減少し、肝臓癌死亡率は頭打ちとなって、今後激減するものと予測される一方で、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)や非アルコール性脂肪肝炎(NASH)からの肝臓癌発生が問題となりつつある。原因として食生活の欧米化による肥満が考えられている。膵癌は、慢性膵炎の増加、特発性・自己免疫性膵炎を背景としたものや膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の増加が懸念されている。また肥満、ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下などによる胃食道逆流症(GERD)、バレット食道の増加が問題となりつつあり、食道胃接合部癌やバレット食道癌が増加する可能性が示唆されている。これらの中から胃癌、肝臓癌、膵臓癌、バレット食道癌を取り上げて検討する。

### (2) 生活習慣病の動向

肥満やメタボリックシンドロームは、かつて内分泌代謝系の疾患と考えられていたが、内臓肥満はむしろ消化器疾患であるとも考えられる。すなわち脂肪肝、胃食道逆流症、膵炎などを引き起こし上記消化器癌の原因ともなっている。また、これに伴う糖尿病も今後さらに増加すると共に肝臓癌、膵癌その他各種癌のリスクファクターとなる可能性が示唆されている。そこで糖尿病の動向につき検討する。また進行した動脈硬化によって慢性虚血性腸炎や潰瘍性病変の発生などが増加すると考えられる。そこで、肥満と糖尿病を取り上げる。

### (3) アレルギー・免疫疾患の動向

生活様式の変化やストレスの増加などによりアレルギー・免疫疾患も急増しており、特にクローン病などのいわゆる炎症性腸疾患が年々増加している。同時に自己免疫性の肝炎・膵炎なども増加している。脳血管障害や冠動脈性疾患に対する抗血小板薬、抗凝固薬の使用の増加や整形外科領域の鎮痛薬使用による消化管傷害が増加している。食物アレルギーも大きな問題となってきている。食物の安全性と共に腸内細菌との関係など、多方面からの検討が必要となっている。そこで、炎症性腸疾患と薬剤性消化管傷害を取り上げる。



### 3 消化器癌の動向と対策

#### (1) 胃癌

##### ① 胃癌の動向

胃癌の年齢調整死亡率は、1960年代をピークに低下傾向にある。年齢調整罹患率も同様に低下傾向にあるが、年齢調整死亡率ほどの著しい低下ではない。このような胃癌死亡率の低下は、若年者の胃癌罹患率の低下もさることながら、早期発見や治療技術の進歩が寄与していると考えられる。一方、高齢者人口の増加により、胃癌の罹患実数については今後も低下する傾向にはないと予想される。したがって今後も早期発見や、一層有効な新しい治療技術の開発が重要である。近年診断面においても検査機器やその周辺機器の開発が急速に進み、治療面でも内視鏡治療、内視鏡下外科手術での各種デバイスの開発、さらにはロボティックスার্ジェリーなども行われるようになり、更なる医工学連携が必要となっている。

##### ② 胃がん検診の動向

がん検診は、1982年度から実施された老人保健法（2008年より、高齢者の医療の確保に関する法律）の保健事業によって体制が整備された。特に胃がん検診は他の検診に先駆け、本法律に基づき1987年度から実施されている〔1〕。がん検診の実施においては、厚生労働省は「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」（1998年3月31日老健第64号）〔2〕を定め、その後も必要な改正（2008年3月31日、健発第0331058号）を行うとともに、検診の方法については2004年度厚生労働省がん研究助成金により「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」において「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」が作成、公表されている〔3〕。

がん検診は、老人保健法に基づく市町村の義務的な事業として、費用の3分の1ずつを国、都道府県及び市町村が負担して実施されてきたが、1998年度からは、市町村が独自の財源の中で、実施する事業となった。このため、財源の確保が困難な場合は、受診率の向上など、がん検診の推進とがんの早期発見を実現することが困難となる市町村も生じた。このような状況の中、総合的ながん対策を求める機運の高まりを受けて、2006年にがん対策基本法が成立し、同法に基づき2007年6月に策定された「がん対策推進基本計画」では、がん検診の受診率を50%以上とすることが個別目標の1つとされたが、2007年の40歳～69歳の胃がん検診の受診者率は、23.5%であり、2010年も23.0%にとどまっており、受診率の低さが課題であった〔4〕。同計画の5年後の見直しにあたり、2012年6月に策定された「がん対策推進基本計画」では、「5年以内に受診率50%（胃、肺、大腸は当面40%）」と掲げられている。そこで、受診率増加のために、今後相当な対策を実施することが必要である。

##### ③ 胃がん検診の問題点

## ア 検診成績の把握

検診機関における問題としては、検診成績の把握が不十分であることが挙げられる。要精密検査者の転帰情報の収集は検診精度向上のために不可欠であるが、2003年5月に制定された「個人情報の保護に関する法律」（以下、「個人情報保護法」という。）が一部の医療者に誤って解釈されていることにより、医療機関からの適切な転帰情報の把握が困難となることがある。「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」〔5〕（2004年12月、2006年、2010年改正）には個人情報保護法第23条に関する診療情報の目的外利用（第三者提供）についての指針があり、検診機関に医療機関からの転帰の情報収集が可能であることが示されている。このような解釈は直接医療機関と連携が可能な住民検診には適用できる。しかしながら一部の職域検診においては、転帰情報を直接医療機関に問い合わせることが不可能であり、今後、新たに何らかの指針の作成、公表が必要である。また、その結果としての検診効率やコストパフォーマンスについての検討も、未だ不十分である。

## イ 検診法の検討

胃がん検診のスクリーニング法については、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」〔3〕（2005年度版、2013年度改訂）にそれぞれの検査法に対する科学的根拠が示されている。胃X線検査による胃がん検診については、複数の観察研究において死亡率減少効果を示すエビデンスがあり、今後も対策型検診、任意型検診ともに推奨される。胃内視鏡検査による胃がん検診については、複数の観察研究にて死亡率減少効果が示されているが、研究の質が一定のレベルに達しておらず2013年度改訂のガイドラインでも、対策型検診には推奨されていない。しかし、内視鏡検査での胃がんの診断精度が高いことは明らかであり、これを用いた検診の成果が科学的に検証されることが待たれる。また、最近では医工学連携の進歩により、通常光より狭い範囲の光波長を照射して胃粘膜病変の血管構築の観察から癌を診断するNBI(narrow band imaging)法や数十倍から数百倍の倍率で胃粘膜の表面構造を詳細に観察することができる拡大内視鏡観察法が開発され、臨床で用いられるようになった。これらの方法を内視鏡検診に取り入れることによりその検診精度をさらに上げることができれば、内視鏡検診の導入に弾みがつく可能性がある。またペプシノゲン法（単独法）及びヘリコバクター・ピロリ抗体（単独法）については、リスクの層別化は可能であるが、死亡率減少効果は示されておらず、対策型検診としては推奨されない。

2013年2月よりヘリコバクター・ピロリ感染による萎縮性胃炎に対する除菌が保険適用された。それに伴い、ヘリコバクター・ピロリ血清抗体とペプシノゲン値による胃がんのリスク分類を行い、それに従って内視鏡検査を行う胃がんリスク検診が増加すると想定される。しかしながら本リスク検診については、胃がんの死亡率を減少させるエビデンスが不足しており、今後の検討が必要である。

ここで最も重要な問題点は、早期の癌では極めて自覚症状に乏しく、定期検診でしか早期癌の診断は困難であり、国民がその検診の重要性を十分に理解していないことである。それ故、この点について国民の更なる啓発が必要である。

#### ④ 胃癌予防

国内外からのさまざまなエビデンスにより、胃癌の予防対策としてヘリコバクター・ピロリの除菌が注目されている [6, 7]。しかしながら、除菌治療により胃癌発生リスクが消失するわけではなく、胃癌発生予防効果は極めて限定的であるため、治療後の胃癌スクリーニング検査を継続する必要がある。また、これら論文では無症状者だけでなく消化性潰瘍や内視鏡的粘膜切除後などハイリスク患者に対する除菌例が含まれている。したがって、一般集団に対するヘリコバクター・ピロリの除菌治療による胃癌発生予防効果については今後の検討課題である。今後に向けた発展的な研究方法として、若年者に対するヘリコバクター・ピロリ抗体価による検診で、陽性者には除菌をする前向きコホート研究の実施などが想定される。

### (2) 肝癌

#### ① 肝癌の動向

##### ア B型・C型肝炎の動向

わが国における癌による年間死亡者数において、肝癌は男性では3番目、女性では5番目に多い死亡原因であり、年間3万人以上の方が肝癌により亡くなっている [8]。B型肝炎ウイルス (HBV) あるいはC型肝炎ウイルス (HCV) 感染症と肝発癌との関連性が、ヒトにおける臨床データによって強固に裏付けられている。その比率は以前に比してやや低下してきているものの、肝細胞癌 (HCC) の60%強はHCV感染に関連しており最も多い (図1)。HCV感染は高率に持続感染を引き起こし、慢性炎症などによる線維化の進行により肝硬変へ進展する。肝硬変になると年率約7%の高頻度にHCCを合併する。HBV関連のHCCによる死亡者数は、この30年間にわたり一定であり、相対的な比率としては低下してきている。最近では全体の約12%程度となっているが、HCCの原因としては依然として大きな課題である。

##### イ 非B・非C型肝炎の動向

最近注目されているのは、HBV、HCV共に陰性である非B非C型HCC肝癌が25%超へ増加しつつあることである [8] (図1)。外科的切除が可能な症例では、非B非C型の比率は40%に迫ってきている。その原因として前述したC型肝炎からの肝発癌の減少傾向も一部あるが、非B非C型肝炎は比率だけでなく絶対数が増加していることから、他の因子を考慮する必要がある。その因子としてアルコール性肝障害も考えられるが、わが国におけるアルコール消費量が減少しつつあることを考えると、アルコールだけではこの肝癌増加は説明しがたい。非B非C型肝炎をここまで増加させ、また今後も増加させる原因となるのは、代謝関連肝癌 (MALC;

metabolism-associated liver cancer) である [9]。MALC の中で中心的なものは、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)に関連した肝癌である。

これまでC型肝炎においては、代謝因子による肝病変の進行、肝発癌に与える影響が明らかにされてきた [10]。すなわちC型肝炎患者における肝発癌において、肥満の存在は約3倍のリスクをもたらす [11]。むろん肝炎ウイルス感染のない肝臓においても肥満等に伴う代謝異常は病原性を持つことは知られていたが、これまでの理解では脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)は良性疾患であり、それをもつ患者には心筋梗塞などの動脈硬化性疾患発生のリスクが高いという点が問題となる程度であった。しかし近年は、NASH の概念が日本においても浸透してきて臨床研究が行われ、わが国における NASH の有病率も決して低くないということが明らかになっている。米国では肥満率、肥満度ともに高いため NASH の有病率が高いが、かの地ではNASH からの肝発癌率は、C型肝炎のそれのおよそ半分とされている [12]。わが国では、C型肝炎からの肝発癌率が米国の約1.5倍であることから、NASH での肝発癌率はC型肝炎の約1/3になる。

#### ウ その他の代謝性肝癌の動向

日本の非B非C型肝炎の問題は、アルコール性肝硬変やNASHからの肝発癌では、すべてを説明できない点にある。すなわち多施設による大規模調査を行うと、アルコール性肝硬変やNASHからの肝発癌と思われる群以外にこれまで知られていないリスクグループがあることが示唆されている [13]。大酒家でなく、軽度の肥満でしかない「そこそこ飲む肥満者」という肝癌の群がある。また特に高齢者において、肝硬変ではなく、ごく軽度の肝病変しかもたない肝癌例が増加している。さらに糖尿病外来を受診しているだけで消化器系外来を受診していない患者における肝癌発生も大きな問題である。それらについては代謝性要因が関与していることが疑われているが、高リスク群の同定も未だなされていない状況である。

これらの疑問点を解明すること、高危険群を設定して高密度なスクリーニングを行うこと、早期発見によって根治治療を行うこと、生活習慣に介入するあるいは薬剤治療によって肝癌発生を未然に防止する方策を見出すことが急務といえる。

## ② 肝癌治療の動向

### ア 内科的治療

肝癌に対する治療法の進歩は著しい。特に、わが国においては肝切除術の技術が高く、ラジオ波焼灼術などの経皮的肝癌治療の技術も高い。これらの治療による5年全体生存率は60%を超えている。特に肝予備能が比較的良好なChild Aの肝硬変で、肝癌が直径3cm以内、3個以内の場合には、70%を越える5年生存率が達成されている [12]。

また、最近ではC型肝炎、B型肝炎に対する抗ウイルス治療法の進歩によって肝癌

発生を抑制することが可能になってきている。特にC型肝炎においては、HCV 選択的阻害剤 (direct -acting antiviral: DAA) の開発によって HCV 排除を達成できる率が大幅に向上した [14]。これによってC型肝炎における肝発癌はゼロになる訳ではないが、リスクは大幅に減少させられる。さらにB型肝炎においては、HBV の排除は現在では不可能であるが、特異的抗ウイルス剤の使用によってHBV 量を著減させることが可能となり、その結果、肝発癌も抑制されることがデータとして示されてきている [15]。

しかしより一層の生存率の向上を達成するためには、治療に対する更なる選択肢の開発が必要である。わが国の問題点の一つは、肝移植による肝癌治療という選択肢が限定されていることである。これは、脳死臓器移植に必要な法制的環境が整備された現在においてもなお脳死臓器移植の実施件数が十分増加しないことによる。さらにもう一点、最近多く開発されてきている分子標的薬が、肝癌に対しては未だ1種類しか保険適用されていないことと、どのような症例が良い適応であるかが十分に検討されていないことが挙げられる。これらの問題の解決を図ることが、肝癌診療における近未来の課題と考えられる。

## イ 外科的治療

肝癌に対する治療法の一つは肝切除術である。外科治療の成績向上のためには、第一に術後肝不全の防止が重要である。腹水、血清ビリルビン値、ICG 値によって示される肝切除範囲の指針 [16] は、肝切除の安全性を高めた。さらに肝切除の適応拡大のための門脈枝塞栓術が開発され [17]、肝癌に対する肝切除の安全性も向上した。肝癌の肝切除では、肝機能に応じた門脈枝領域の系統的切除が必要である。肝癌は門脈に浸潤し、肝内転移を起こす。そのため、肝内転移を起こしやすい胆管癌門脈枝領域を解剖に基づいて切除することが必要である。この目的で 1980 年代より新術式である系統的亜区域切除が行われるようになった [18]。そして 2005 年に系統的切除 (anatomical resection: AR) を受けた患者の予後が非系統的切除 (non anatomical resection) 群より良く、単変量・多変量解析ともに anatomical resection が有意な予後因子であることが証明された [19]。

最近施行されるようになった鏡視下肝切除術では、肝内転移に十分対応できる手技は未だ確立されたとはいえない。内科で行われているラジオ波焼灼 (RFA) も肝内転移に対抗するという治療概念を持ち合わせていない。従って現時点では論理的には鏡視下肝切除術や RFA に比して開腹下の肝切除術 (Hepatic Resection: Hx) は予後が良好であると考えられる。正しくデザインされた RFA vs Hepatic Resection (Hx) の比較試験 (SURF trial) の結果が待たれる。さらに内視鏡下肝切除術の手術手技の進歩が望まれる。また、外科的治療における最大の問題として術者間格差の存在と優秀な外科医の育成の困難性が挙げられる。

## ウ 肝移植

肝臓に対する肝移植は、1970年代に Starzl TE (USA) や Calne R (UK) によって開始された。この時代には切除不能の進行した肝臓に脳死肝移植が行われていたため、予後は不良であった。これに対してパリの Bismuth は 3 cm 未満、3 個未満が肝移植術後 83% の生存率であることを示した [20]。1997 年ミラノの Mazzaferro は、単発、 $\phi$  5 cm 以下；3 個以下、 $\phi$  3 cm 以下の 4 年生存率 75% と良好であり [21]、現在はミラノ規準として肝臓に対する移植の国際基準となっている。2000 年以降 UCSF クライテリア [22] や UP to seven クライテリア [23] などの適応拡大が行われてきたが、腫瘍個数や腫瘍径の増大が予後を不良とする因子であることには変わらない。

これらに対して腫瘍マーカーを肝臓の移植適応基準に入れる試みがわが国で行われた。腫瘍マーカー高値は腫瘍の分化度や脈管侵襲と関連し、腫瘍の生物学的特性を反映する指標であり、肝切除でも肝移植 [24] でも有意な予後因子として認識され、わが国における肝移植では移植手術の適応基準に PIVKA-II (DCP) を組み入れる施設が多くなっている [25, 26]。特にミラノ基準外の移植については AFP と DCP 低値の例に限定すればミラノ基準内の症例と同等の良い成績を上げることができる。

ABO 不適合の肝移植については、胆管に対する免疫反応から成績が非常に悪かったが、腎移植で女子医大の高橋教授らによるリツキシマブ (rituximab) の利用で成績が良好となった [27, 28]。そこで肝移植でも rituximab を使用することによって著明な成績の向上がみられたが、現在でもなお ABO 適合例に比して 10% 程度生存率が低い [29, 30]。術後免疫療法の更なる改善が求められる。また、医工学連携により培養肝細胞を用いた人工肝の研究も進められつつあり、ドナー不足による肝移植までの期間の補助としての埋込式人工肝への夢も期待される。

### (3) 膵臓

#### ① 膵臓の動向

膵臓はわが国における癌死の第 5 位を占め、年間死亡者数は約 25,000 人で、その罹患率は年々増加傾向にある。膵臓は極めて予後不良であり、死亡率の改善は得られておらず、未だ“治らない癌”の代表ともされている。その理由は、他臓器癌に比べ悪性度が極めて高く、浸潤・転移が著しく、また発育速度が速いことが挙げられる。加えて膵臓が胃の背側にあるという位置関係により早期段階での診断が困難なことも挙げられる。我が国の膵臓登録調査 (日本膵臓学会) では 5 年生存率は依然 5% 以下で、最も早期の Stage Ia でも 3 年生存率が 42.6% と極めて不良である。一方、腫瘍径が 2 cm 以下の患者数はわずか 2% と少ないが、約 40% と高い生存率が得られている。したがって、早い Stage の膵臓をいかに多数発見するかが、膵臓予後の改善の鍵となっている。

膵臓の治療成績を向上させるために多くの取り組みがされてきたが、未だ十分な効果を挙げていない。現時点で膵臓の唯一の根治的治療は外科切除であり、その治療成績を向上させるためには膵内に限局した小膵臓 (2 cm 以下) の診断率を向上させるこ

とが重要である。特徴的な症状のない小膵癌を診断するためには、危険因子の設定が必要であることから、日本膵臓学会の作成した膵癌診療ガイドラインにおいてそれが示された。危険因子には、家族性膵癌、背景疾患として糖尿病、肥満、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、嗜好としての喫煙などが挙げられる。とくに注目すべきは、わが国で増加の一途をたどる生活習慣病(糖尿病や肥満)が膵癌ハイリスク群[31]であることである。そこで膵癌の早期発見にはハイリスク群を対象にした健診の構築が望まれる。

## ② 膵癌治療の動向

### ア 内科的治療

膵癌に対する化学療法はゲムシタビン (gemcitabine) (2001 年)、S1 (Tegafur (FT)・Gimercil (CDHP)・Oteracil Potassium (Oxo)の配合剤) (2006 年)、さらに分子標的薬のエルロチニブ (Erlotinib) が2011年に保険適用となり、膵癌生存率が2001年以降、それ以前に比べ向上している理由の一つと考えられている。化学療法薬は外科治療の補助療法として術前・後、さらに放射線療法との組み合わせなど集学的治療の要として治療成績の向上に寄与している。

また通常型膵管癌の前駆病変として膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia: PanIN) という概念が米国より提唱された [32]。PanIN分類は1～3段階に分類されるが、病変上皮の形態的变化と段階的な遺伝子異常に対応があり、この概念は膵癌の発癌機序の研究を急速に進めるきっかけとなった。膵癌に対する分子標的薬の開発研究につながることを期待される。

### イ 外科的治療

膵癌に対する切除・再建術は種々の手技が提唱されてきた。術式の安定と短期予後の改善は得られたが、切除率、長期生存率の向上は未だ得られていない。腹腔鏡下膵切除術も試みられているが膵癌治療の根本に影響を及ぼすものではない。膵癌の根治的治療は外科的切除術であろうが、その手術を効果あるものとするには早期診断法と強力な補助療法の開発が必須であり、緊密な医工学連携による新たな視点からの研究が今後の課題である。

## ③ 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) の動向

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasms: IPMN) は、わが国が世界に先駆けて報告した膵嚢胞性腫瘍の一つである。最近、画像診断機器の進歩により検診などで発見される機会が増加しており、膵癌危険因子としても認識されている。

IPMN と粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasms: MCN) の病理学的分類が明確化された。両疾患は好発部位や年齢、性など臨床的に相違が認識され、さらに病理組織学的にはMCNでは卵巣様間質の存在が診断根拠とされた。また、IPMNの病型として

主膵管型、分枝型、混合型と3つに分類され、主膵管型は IPMN 由来膵癌の発生頻度が高いことが知られている。

IPMN/MCN 国際診療ガイドライン [33] が 2006 年に発表され、嚢胞径、嚢胞内結節の有無と径などから、経過観察や手術などの治療方針の選択を提示した。また、IPMN の腫瘍細胞から産生されるムチンの免疫組織化学染色結果と形態学的分類との対比が行われ、予後推定因子としてムチン染色の重要性が提示された。

#### ④ 膵神経内分泌腫瘍の動向

わが国における膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine tumors: pNET) の新規発生は、10 万人あたり年間 1.01 人と推定され [34]、欧米より高率である。肝転移など悪性度の高い腫瘍もあり、最近、分類法、治療法が急速に変化している。2000 年の WHO 分類以来、従来の膵島腫瘍はすべて膵神経内分泌腫瘍 (pNET) として取り扱われることとなった。2010 年には病理組織学的に核分裂像と Ki-67 指数に基づいた新規程度分類 (Grading) が提示され [35]、NET G1 (neuroendocrine tumor Grade 1), NET G2 (neuroendocrine tumor Grade 2), NEC (neuroendocrine carcinoma) と 3 段階に分類されることになった。

pNET に対する薬物療法には、従来、ホルモン過剰症状を緩和するためのソマトスタチンアナログ製剤だけであったが、最近、分子標的薬としてススニチニブ (Sunitinib) とエベロリムス (Everolimus) が相次いで保険適用となった。現在では、わが国初となる NET 診療ガイドラインの作成が進んでいる。

#### (4) バレット (Barrett) 食道癌

##### ① バレット食道癌の動向

胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease, GERD) を背景に発生するバレット食道は、バレット食道癌の前癌病変と考えられている。Blaser の仮説 [36] によると、ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下に伴い GERD の頻度は増加し、その 20 年後にバレット食道が、さらに 20 年後にバレット食道癌が増加するとされている (図 2)。わが国では 1990 年代後半より GERD の頻度が飛躍的に増加しており [37]、わが国でも今後、バレット食道やバレット食道癌の増加が予想される。

特殊腸上皮化生 (specialized intestinal metaplasia, SIM) は、バレット食道癌の前癌病変であるともされている [38] が、最近の研究では [39, 40]、特殊腸上皮化生のみを前癌病変とするかどうか疑問視されている。

また、Long-segment Barrett 食道 (LSBE) は、バレット食道癌のハイリスク群とされる [41, 42]。では、わが国のバレット食道のほとんどを占める short-segment Barrett 食道 (SSBE) の発癌リスクは本当に低いのだろうか。3 つのメタ解析をみると、2 つは LSBE が SSBE より発癌リスクが高く [43, 44]、1 つは SSBE と差はなかった [45]。ただしこれらの解析では、SSBE の症例数が少ないことのほか、内視鏡的なバレット食道と組織学的に特殊腸上皮化生が確認されたバレット食道とが混在していたことに問題



がある。しかし、欧米の報告をみる限りバレットの長さや発癌リスクは相関すると考えられる[46]。最近のわが国の動向をみるとSSBEからの発癌例の報告例が多数みられるが、これは学会レベルでの症例報告であり、わが国を含めたアジアからの報告をみる限りいまだ稀な疾患で、決して増加しているわけではない[47, 48]。

最近、欧米では肥満が社会問題となっており、肥満（米国では BMI  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ）は GERD、バレット食道、バレット食道癌の独立したリスク因子とされている[49]。疫学調査では、BMI よりも内臓肥満を反映するウエスト周囲径やウエスト／ヒップ比がバレット食道発生のリスク因子となることが指摘されている[50]。わが国からの報告では、非アルコール性脂肪肝患者を対象にした検討で、CT 検査で計測した内臓脂肪組織はバレット食道発生のリスク因子であった。しかし、本研究は後ろ向き研究で、地域住民を対象としたものではなく、有意差はあるもののバレット食道発生のリスクは決して高くはない（オッズ比 1.0074, 95% CI 1.0001-1.0147,  $p = 0.0472$ ）。日本人には肥満が少ないこともその原因の一つと考えられる。欧米からは、バレット食道癌と肥満の関係について多くの報告があり、肥満は確実にバレット食道癌のリスク因子と考えられている[46]。

## ② バレット食道癌治療の動向

### ア 内科的治療と予防

最近では、その発癌率が低いことからバレット食道のサーベイランスに関して費用対効果が論じられるようになった[51]。そのような理由から、最近ではバレット食道からの発癌予防が注目されている。

肥満の改善によりGERDは改善されることが知られていて、2009年に日本消化器病学会から刊行された「胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン」においても体重減少は、GERD症状を改善させることが示されている[52]。したがって、減量がバレット食道癌の予防につながる可能性がある。

プロトンポンプ阻害剤（PPI）はバレット食道粘膜の一部を退縮させ[53]、発癌を抑制する効果[54]があることが報告されているが、どうであろうか。多くの疫学的研究により長期的なPPIの内服は、バレット食道癌の発生率が低下することが示されてはいる[46]。さらに、アスピリンや非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）もバレット食道癌の発生を予防するとされる。メタ解析では、アスピリンやNSAIDを内服している患者では明らかな予防効果を認めた（オッズ比 0.67, 95% CI 0.51-0.87）[55]。現在、アスピリンとエソメプラゾール（esomeprazole）の単独投与と併用投与による発癌予防効果についてランダム化無作為試験が進行中である[56]。その結果は今後のバレット食道癌の発生予防のために役立つと期待されるが、同時に消化管出血などが問題となってきていることにも留意が必要である。

いったん異形成（dysplasia）が発生したバレット食道粘膜に対しては、内視鏡的な焼灼（ablation）治療が推奨されてはいるが [38]、その効果には未だ疑問も残っ

ている。メタ解析によると、dysplasia が発生する前に ablation 治療を行った方が発癌予防効果は高い[57]とのことであるが、扁平上皮下の遺残などの問題がある。米国でラジオ波 ablation 治療に関する多施設共同試験が行われた結果、dysplasia や SIM は高率に廃絶でき、癌への進展を抑制することが可能であったとされている [58]。今後、わが国でも慎重な検討が必要であろう。

## イ 外科的治療

バレット食道癌の治療方針を決定するためには、①癌の進行度（とくに深達度）、②癌の占居部位、③バレット食道の長さ、の3項目を検討する必要がある。

バレット食道では、バレット粘膜が増生した粘膜直下の粘膜筋板（表層性粘膜筋板, SMM）と食道壁固有の粘膜筋板（DMM）とが存在し、二重筋板構造を示している。DMM までの粘膜癌ではリンパ節転移は認められず、DMM 以深に浸潤する粘膜下層癌では約 33%、進行癌では約 74%にリンパ節転移を有する [59]。粘膜下層中層以下に浸潤してくると、急激に転移率が上昇する。それ故 DMM に達しないバレット食道癌は内視鏡的切除術（endoscopic resection, ER）の絶対的適応となり、DMM から SM1 では相対的適応となる。それ以深に浸潤するものでは先進部で低分化型に変化してくるものも多く、リンパ節転移率も高いので外科的根治術の適応となる。術式は経腹経食道裂孔的部下食道噴門部切除、左開胸開腹連続切開部下食道噴門部切除術、右開胸開腹食道切除術などが選択される。進行すると広範なリンパ節転移を示すものが増加し、特に傍腹部大動脈リンパ節（No. 16）への転移も多いことから予後は極めて不良となる。

手術適応、術式選択には、未だコンセンサスが得られておらず、今後の検討が待たれる。

#### 4 生活習慣病の動向と対策

前述の如く、肥満や糖尿病と癌罹患リスクとの関連が注目されており、近年、日本人のデータを含む複数のメタアナリシスによって糖尿病と癌罹患リスクとの関連が次第に明らかになってきた [60–72]。2010 年、米国糖尿病学会 (American Diabetes Association : ADA) ・米国癌学会 (American Cancer Society : ACS) は、合同で糖尿病と癌との関連について consensus report を発表し、糖尿病と癌罹患または癌予後との関係、糖尿病と癌に共通する危険因子、糖尿病と癌とを結びつける分子機構、糖尿病治療が癌リスクや癌予後に及ぼす影響について多面的に論じている [73, 74]。ADA と ACS はこの報告書で 9 つの要約と推奨事項をまとめた。それらは、a) 糖尿病 (主に 2 型糖尿病) は肝臓癌、膵臓癌、大腸癌、子宮内膜癌、乳癌、膀胱癌などのリスク増加と関連がある一方で、前立腺癌リスク減少に関連していること、b) 健康的な食事、運動、体重コントロールは、2 型糖尿病及びいくつかの癌の罹患リスクを減少し、予後を改善するため推奨すべきであること、c) 医療者は糖尿病患者に対し性別・年齢に応じて適切に癌のスクリーニングを受診するように推奨すべきであること、d) 現時点では糖尿病治療薬を選択する際に、癌のリスクを主要な検討事項とするべきではないこと、などである。

このような状況を踏まえて、糖尿病及び癌患者が年々増加しつつある日本においても、糖尿病と癌との関連について詳細に調査研究されることが望ましいと考え、日本糖尿病学会と日本癌学会の専門家による合同委員会 (委員長：春日雅人、副委員長：今井浩三) が設置された (図 3)。その結果、わが国の疫学データでは、糖尿病の患者は、肝臓癌のリスクが、1.97 倍、膵臓癌のリスクが、1.85 倍、大腸癌では 1.4 倍と、消化器癌のリスクが高いことが判明した [75]。糖尿病による癌発生促進のメカニズムとしては、インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、高血糖、炎症などが想定されている。2 型糖尿病と癌に共通の危険因子としては、加齢、男性、肥満、低身体活動量、不適切な食事 (赤肉・加工肉の摂取過剰、野菜・果物・食物繊維の摂取不足など)、過剰飲酒や喫煙が挙げられる。それゆえ糖尿病患者における食事療法、運動療法、禁煙、節酒は癌リスク減少につながる可能性がある。また、特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについてのエビデンスは現時点では限定的である。早期癌では自覚症状が極めて乏しく糖尿病患者では定期的な癌検診が必須である [76]。

## 5 アレルギー・免疫疾患の動向と対策

### (1) 炎症性腸疾患の動向

わが国における炎症性腸疾患（IBD）の患者数は、厚生労働省の発表によると 2011 年度では、潰瘍性大腸炎（UC）が 14 万人、クローン病（CD）が 3 万 6 千名を超え、さらに年間 UC が約 1 万 6 千名、CD が約 3 千名ずつ増加しており、あと 4～5 年で UC：20 万人、CD：5 万人時代が到来すると推定されている。IBD の診療は、現在大学など専門医療機関が中心となって行われているが、急激な患者数の増加によって現状の診療体制のみでは、適切かつ十分な医療の提供が困難となりつつあり、病診連携などを前提とした新たな診療システム構築の必要性が認識されている。

IBD 内科治療の分野では、2000 年以降に次々と新たな治療手段が登場し、難治例を中心に大きな治療成績の改善が認められている。中でも抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の登場は、IBD の治療目標を臨床的寛解から粘膜治癒へと向上させ、特に CD においては、従来の栄養療法を第一選択の治療法とする内科治療の体系を大きく変えたといえる。

#### ① クローン病の治療

CD の内科治療は、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の登場後著明な治療経過の改善を認めている。2002 年にまずキメラ型抗体のインフリキシマブ（Infliximab:IFX）が寛解導入療法として、2007 年には寛解維持療法として承認された。2010 年には完全ヒト型抗体のアダリムマブ（Adalimumab:ADA）も追加承認された。難病研究班が示す治療指針は、従来多くの症例で栄養療法と 5-アミノサリチル酸（5 aminosalicylic acid: 5ASA）製剤を第 1 選択とし、重症度に応じて治療内容を強化する直列型の step-up 療法を基本としていた。しかし、最近の治療指針では重症度に応じて推奨される薬物療法と栄養療法が併記され（表 1）、患者の病状や治療に対する受容性に応じ、治療戦略を構築する並列型に移行している。

これら抗体製剤は粘膜治癒効果が高いことから、狭窄などの腸管合併症の形成とその後の腸管切除を回避し、長期予後を改善する目的で CD の発症早期に本製剤を導入する Top down 療法 [77] が以前から欧米を中心として提唱されている。このような背景から、わが国でも発病初期段階からの導入例が年々増加している。

抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤導入後の最も大きな臨床的問題としては、効果の減弱が挙げられる。その原因の主なものとしては、一定期間の抗体製剤投与後に一部の患者でそれら薬剤に対する中和抗体が産生され、有効血中濃度が低下するためとされ、その出現頻度はこれまでの多数例の検討から、約 40～50%程度と報告されている。これらの効果減弱例に対しては、わが国でも 2011 年に IFX の倍量(10mg/kg)投与が保険承認され、ADA の移行も含め治療内容の最適化が可能となっている。しかし、それら抗体製剤による最適化の成績については、寛解導入率は 20～50%程度 [78] に留まっており、費用対効果の面からもいまだ満足できる結果は得られていない。

効果減弱例への対応としては、抗体製剤導入当初からの予防的なチオプリン

(thiopurine) 製剤アザチオプリン(azathioprine : AZA)の追加併用が最も有効な手段とされている。AZAの併用により抗体製剤に対する抗体産生が抑制され、さらに本薬剤が有する寛解維持効果も相加されることで効果減弱の出現率が低下する。その併用効果はIFXとの二重盲検によるランダム化比較試験(Randomized controlled trial :RCT)で検討したSONIC(Study of Biologic and immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease)試験[79]においても報告されている。また、European Crohn's Colitis Organization (ECCO)のガイドライン[80]では、効果減弱が出現した場合には、抗体製剤を含めた薬剤による治療の最適化の前に、まず画像検査による腸管病変の再評価を行い、狭窄や内瘻など高度な腸管合併症を認める場合には、患者と手術適応についても検討を行うことを推奨している。すなわち、高度な腸管合併症を有する症例では薬剤のみによる治療強化には限界があることが示されており、長期予後の改善を念頭において、総合的に治療戦略を判断することが肝要となる。

## ② 潰瘍性大腸炎の治療

UC診療上の大きな問題として、その約30%程度に存在する「難治例」への対応が挙げられる。これまで難治例に対する有効な治療法は乏しかったが、2000年血球成分除去療法(CAP)、2006年アザチオプリン(Azathioprine:AZA)、2009年タクロリムス(Tacrolimus:TAC)、2010年インフリキシマブ(Infliximab:IFX)、2013年アダリムマブ(Adalimumab:ADA)が承認され、難治例に対しても保険診療で十分に対応可能な時代となった。

CAPは従来週1回法で、有効時は10回まで施行可能とされていたが、わが国において週1回法と週2回法の無作為割り付けによる前向き多施設共同研究が実施され、週2回法での寛解導入率が有意に向上することが報告[81]され、この結果を受け2010年からは急性期UCに対するCAPの施行頻度の制限が解除された。TACの有効性については、国内の臨床試験の成績で、高トラフ2週間で臨床的な有効率50%、寛解率9.4%、有効例に対するその後12週間の低トラフ移行後は、臨床的な寛解率が28.6%と報告[82]された。また、有効症例では有意なステロイド減量効果があることも報告している。IFXについては、海外の臨床試験結果としてACT1・2[83]があり、5mg/kg導入8週後の寛解導入療法の有効性、臨床的寛解率共に良好な成績を得て、さらにその後8週間隔での維持治療へ移行した寛解維持療法の有効性は、54週で38.8%(ACT1)、臨床的寛解率は19.8%(ACT1)と報告されている。ACT1・2いずれでもIFX有効例では有意なステロイド減量効果が認められている。ADAに関してもULTR2[84]で有意な改善効果が報告されている。これらの治療成績から難治例における結腸切除率の低下が期待される。

UC難治例に対する最新の難病研究班の治療指針(表2)では、ステロイド依存例におけるステロイド離脱と寛解維持を目的とした標準治療として、チオプリン(thiopurine)製剤(AZA及び6-メルカプトプリン(6-mercaptopurine:6-MP))の併用が推奨されている。ステロイド抵抗例の中で、緊急手術の可能性が考慮されるような重症度の極めて高い症例ではシクロスポリン(cyclosporine:CYA)の持続静注が推奨

されているが、内科治療の余裕がある場合には、治療歴や病態などに基づいて CAP、TAC、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の三者より治療法を選択する方針が示されている。しかしこれら新たな治療法の選択について、症例に応じた明確な使い分けの基準がまだ明らかにされておらず今後の検討課題である。

## (2) 薬剤性消化管傷害の動向

近年わが国では、急速な高齢化に伴って様々な疾患の罹患者数が増加しており、必然的に薬剤投与が行われる機会も多くなっている。特に食習慣の欧米化も影響して、心疾患や脳血管障害の罹患者率は増加の一途を辿っており、低用量アスピリンを中心とした抗血小板療法を受ける患者数が増加している。また、整形外科領域の疾患を中心に慢性疼痛を訴える患者数が増加しており、その症状のコントロールを目的として非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) を服用する患者数が増加傾向にある。これらアスピリンや NSAID はシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) 阻害作用により消化管粘膜の保護・維持に必要なプロスタグランジン産生を低下させ、胃から大腸まで広範囲に消化管粘膜傷害を引き起こすことが知られている。これらの薬剤は、わが国のみならず世界的にも薬剤性消化管粘膜傷害の主因となっている。

COX 阻害剤以外の薬剤で高齢化社会において使用頻度が高くなることが予想されるのが抗菌薬であり、これは腸管内で菌交代現象やアレルギー反応などを引き起こし、偽膜性腸炎や出血性腸炎の原因となることがよく知られている。さらに近年の食習慣の欧米化により逆流性食道炎の罹患者数が増加しており、その治療薬としてプロトンポンプ阻害剤の使用量が増えているが、この薬剤の長期服用患者での副作用にも注意する必要がある。その他これまで治療薬が少なかった癌や炎症性腸疾患に対して次々と新たに抗癌剤や分子標的薬が開発されているが、これらの薬物を使用する機会は今後も増えると考えられ、それらに起因する消化管粘膜傷害も増加する可能性がある。

### ① 低用量アスピリンと NSAID の動向

わが国では 2000 年に低用量アスピリン (low-dose aspirin: LDA) が虚血性心疾患や脳血管障害における抗血小板療法に保険承認され、循環器内科や脳神経内科・外科などの診療科で広く処方されるようになった。2006 年 5 月に発行された「医薬品・医療機器等安全性情報 No. 224 (厚生労働省)」によると、2005 年の時点でアスピリン製剤の年間使用者数は約 520 万人と推計されており [85]、虚血性心疾患や脳血管障害患者数の増加傾向を考えるとその使用者数はさらに増加していると推測される (図 3)。

さらに NSAID 服用者の基礎疾患が整形外科疾患であったものが 54.4% と過半数を占め [86]、その中でも大半を占める変形性関節症は、有症状患者だけで約 1800 万人以上存在すると推定されている [87]。このように社会の高齢化と共に今後も一層循環器、脳神経、整形外科領域でアスピリンやその他の NSAID の使用頻度が増加することが予想されるが、わが国においてそれらの服用がどの程度消化管粘膜傷害に影響す

るかを示す大規模な調査は乏しい。内視鏡的な検討を行った調査で、LDA 服用者の約 10%に胃・十二指腸潰瘍が発症するとの報告があり [88-90]、これは欧米の報告と同程度である[91]。また NSAID 長期服用者に関して、胃潰瘍発生率が 15.5%、何らかの上部消化管傷害を有するものが 62.2%との報告がある [92]。米国では NSAID 投与患者 1,300 万人のうち毎年 1 万 6,500 人が NSAID 関連の消化管合併症で死亡している [93]。我が国の実態は不明であるが、消化性潰瘍の死亡者数が毎年約 3,500 人であり [94]、その中には NSAID に起因したものが多数含まれていることが推察される。

最近、NSAID 起因性の消化管粘膜傷害は上部消化管のみならず小腸や大腸まで広範囲に高頻度で粘膜傷害が生じることが明らかになったが [95, 96] (図 4)、NSAID 服用に伴う消化性潰瘍の確実な危険因子として、高齢、抗凝固療法の併用、全身疾患の合併が以前より証明されており [97]、これらの因子はまさに高齢化に伴い避けられない。以上のことから、低用量アスピリン(LDA)及び NSAID 起因性の消化管傷害は差し迫った課題と考えられる。

## ② その他の薬剤の動向

抗生物質による消化管傷害の代表的なものは抗菌薬投与後偽膜性腸炎 (antibiotic-associated pseudomembranous colitis: AAPMC) と呼ばれ、患者側のリスク因子として長期間の入院、高齢者、重篤疾患の合併症、経管栄養中などが挙げられている [98]。事実、AAPMC の頻度は抗菌薬投与を受けた外来患者で 0.001~0.003% であるのに対し、入院患者では 0.1~1.0%と数十倍になっており [99]、高齢化に伴いその患者数は増加すると予想される。AAPMC の主病因は *Clostridium difficile* の腸管内増殖であるが、最近欧米では毒性が強く薬剤耐性を示す変異株 (NAP1/027) が重症な集団的院内感染を引き起こし問題になっている [100]。現在わが国では集団的院内感染の報告は少ないが [101]、今後の動向には注意を要する。

また、近年大腸上皮直下に膠原線維帯とリンパ球浸潤を組織学的特徴とし難治性下痢を臨床像とするコラーゲン蓄積性腸炎 (Collagenous colitis: CC) の報告が増加している [102, 103]。CC の病因は不明であるが、その発症にプロトンポンプ阻害剤、アスピリン、NSAID などが関与する可能性が指摘されている [104, 105] (表 3)。プロトンポンプ阻害剤は逆流性食道炎患者の増加に伴って投与される機会が増えており、さらにはアスピリンや NSAID による消化管傷害の治療薬として使用されていることから、今後その動向に注意を要する疾患である。

さらに薬剤の中で今日著しい進歩を遂げている抗癌剤や分子標的薬と消化器疾患との関係についても留意が必要である。周知の通り悪性新生物の患者数は増加傾向にあり、これまで治療手段のなかった進行癌にも抗癌剤や分子標的薬の投与によって一定の効果が期待できるようになったことから、それらの使用頻度も高くなっている。抗癌剤や分子標的薬の中には遅発性下痢や消化管出血に注意を要するものが多く、今後新規に開発される薬剤も含めて最新情報を継続的に収集することが重要である。

### ③ 薬剤性消化管傷害の治療

上部消化管における LDA 及び NSAID の治療は、これまでのエビデンスを基にまとめられた 2009 年の消化性潰瘍診療ガイドラインに従って行われている [106]。その基本は投与を中止し抗潰瘍薬を投与することであるが、中止が不可能ならばプロトンポンプ阻害剤やプロスタグランジン製剤の投与で対応する。ヘリコバクター・ピロリ感染に関しては、潰瘍発生予防のために除菌が推奨される。一方で小腸と大腸における LDA/NSAID 起因性腸管傷害に関しては、予防法や治療方針は確立していない。近年カプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡など新しいモダリティーが開発・臨床応用された結果、LDA/NSAID が小腸（約 70%）・大腸（3～20%）にも高頻度に粘膜傷害を起こすことが明らかになってきた [95, 96]。現在のところ Misoprostol（プロスタグランジン製剤）とレバミピド（Rebamipide）に有効性が示されているが、大規模な臨床研究による検証が必要である。

抗菌薬による消化管傷害の治療の原則は、発症の契機となった抗菌薬の投与を可能な限り中止することである。病状によって中止が困難な場合は Clostridium difficile の増殖を生じにくいアミノグリコシド系、マクロライド系、ニューキノロン系といった抗菌薬に変更する。さらに Clostridium difficile が産生する毒素の排出を遅延させて腸管粘膜傷害の促進と病態悪化を招くような止痢剤や腸管運動抑制剤（コデイン、モルヒネ等）を使用しない。脱水症状が認められる場合は適宜輸液を施行し、それでも症状の改善が認められない場合は、Clostridium difficile を除菌するためにバンコマイシン（Vancomycin）あるいはメトロニダゾール（Metronidazole）の投与を行う。両薬剤の有効性はともに 90%以上あるが [107]、Vancomycin の安易な投与は耐性菌株の発生を助長することから慎重な投与が望まれる。

Collagenous colitis (CC) の治療方針についても同様であり、まず基礎疾患の治療と発症に関連する可能性のある薬剤の中止を行うことである。次に薬物療法が行われるが、有効性が報告されているのは、止痢薬、アミノサリチル酸製剤、コレステラミン、ステロイド、免疫調整薬などであり、“step-up”療法が推奨されている [105]。また生物学的製剤による遅発性下痢については、American Society Clinical Oncology (ASCO) によって制定された「がん治療に関連する下痢の治療に関するガイドライン」が参考となる [108]。治療の原則は、原因薬物の中止と適切な補液などによる循環動態の安定と電解質の補正、消化管の上皮細胞傷害を伴う長期化例では経管栄養も必要に応じて行う。



## <参考文献>

- [1] 胃がん検診の見直しについて、厚生労働省 がん検診に関する検討会中間報告、2007
- [2] がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針(平成10年3月31日老健第64号)、1998。(平成20年3月31日健発第0331058号)、2008.
- [3] 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン、平成16年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価方法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝)、2006
- [4] 国立がんセンター がん対策情報センターホームページ  
(<http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/statistics/statistics.html>)
- [5] 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン  
平成16年12月24日 厚生労働省
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 May;61(5):646-64
- [7] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.
- [8] 日本肝臓学会:全国原発性肝臓追跡調査報告 2010年
- [9] 小池和彦. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「C型肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発などに関する研究」平成24年度報告書
- [10] Koike K. The oncogenic role of hepatitis C virus. Recent Results Cancer Res 2014;193:97-111. PMID: 24008295.
- [11] Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(4):459-464. PMID: 18387499.
- [12] Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and

- differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):682-689. PMID: 16502396.
- [13] Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, Kumada H, Hayashi N, Koike K. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol*. 2014 Jun 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24929638.
- [14] Fried MW. The role of triple therapy in HCV genotype 1-experienced patients. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:58-61. PMID: 21205139.
- [15] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98-107. PMID: 23213040.
- [16] Makuuchi M, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9:298-304
- [17] Makuuchi M, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma : A preliminary report.
- [18] Makuuchi M, et al. Ultrasonically guided sub segmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:346-50
- [19] Hasegawa K, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242:252-9
- [20] Bismuth H, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218: 145-51.
- [21] Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-9.
- [22] Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33: 1394-403.
- [23] Mazzaferro V, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 35-43
- [24] Todo S, et al. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg*. 2004; 240: 451-9
- [25] Soejima Y, et al. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2007; 83: 893-9.
- [26] Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis*. 2007;

25: 299–302.

- [27] Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:128–141
- [28] Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2013;27:1–8.
- [29] Egawa H, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2007;13:579–88.
- [30] Tanabe M, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40:943–9
- [31] Ben Q, et al: Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 47:1928–1937, 2011
- [32] Wilentzs RE, et al. : Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60:2002–2006,
- [33] Tanaka M, et al: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17–32,
- [34] Ito T, et al. :Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45:234–243,
- [35] WHO Classification of Tumors of the Digestive System Eds: Bosman FT, *et al.* 4th Edition, 2010 IARC Press, Lyons France
- [36] Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179:1523–30.
- [37] Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44:518–34.
- [38] American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett’s esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084–91.
- [39] Liu W, Hahn H, Odze RD, et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 2009;104:816–24.
- [40] Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2009;

33:1006-15.

- [41] van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
- [42] Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus: incidence of dysplasia and adenocarcinoma - a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1931-9.
- [43] Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77.
- [44] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
- [45] Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:237-49.
- [46] Watari J, Oshima T, Fukui H, et al. Carcinogenesis of Barrett's esophagus: a review of the clinical literature. *Clin J Gastroenterol* (in press).
- [47] Yee YK, Cheung TK, Chan AO, et al. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2637-40.
- [48] Shibata A, Matsuda T, Ajiki W, et al. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993-2001. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:464-8.
- [49] El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307-12.
- [50] Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:403-11.
- [51] Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
- [52] 日本消化器病学会編:胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン. 南江堂, pp47-48, 2009
- [53] El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877-83.
- [54] Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1299-304.
- [55] Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.

- Gastroenterology 2003;124: 47–56.
- [56] Das D, Chilton AP, Jankowski JA. Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial. *Recent Results Cancer Res* 2009;181:161–9.
- [57] Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett’s esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:502–13.
- [58] Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett’s esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277–88.
- [59] Nishi T, Makuuchi H, Shimada H, et al. Prognosis of Barrett’s cancer. *Clinical Gastroenterol* 2007;22:105–111.
- [60] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R, Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16:1103–1123
- [61] Kasper JS, Giovannucci E, A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2056–2062
- [62] Stevens RJ, Roddam AW, Beral V, Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007;96:507–509
- [63] Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47:1071–1078
- [64] Everhart J, Wright D, Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:1605–1609
- [65] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365–1374
- [66] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de Gonzalez AB, Barzi F, Woodward M, Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *BrJ Cancer* 2005;92:2076–2083
- [67] Larsson SC, Orsini N, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679–1687
- [68] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:2819–2823
- [69] Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121:856–862
- [70] Mitri J, Castillo J, Pittas AG, Diabetes and Risk of Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Diabetes Care* 2008;31:2391–2397
- [71] Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M, Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010; 24:345–353
- [72] Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M, Significantly increased risk of cancer

- in patients with diabetes mellitus:a systematic review and meta-analysis, *Endocr Pract* 2011;17:616-628
- [73] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D, Diabetes and cancer:a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:207-221
- [74] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D, Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33: 1674-1685
- [75] 春日 雅人, 植木 浩二郎, 田嶋 尚子, 野田 光彦, 大橋 健, 能登 洋, 後藤 温, 小川 渉, 堺 隆一, 津金 昌一郎, 浜島 信之, 中釜 斉, 田島 和雄, 宮園 浩平, 今井 浩三, 委員会報告「糖尿病と癌に関する委員会報告」. *糖尿病* 2013; 56: 374-390
- [76] 厚生労働省「がん検診について」  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan\\_kenshin01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_kenshin01.pdf) (2013/5/31)
- [77] D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
- [78] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
- [79] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
- [80] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns colitis* 2010;4:28-62.
- [81] Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2990-5.
- [82] Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:803-8.
- [83] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
- [84] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:257-265.
- [85] 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全情報 No. 224 平成 18 年 5 月

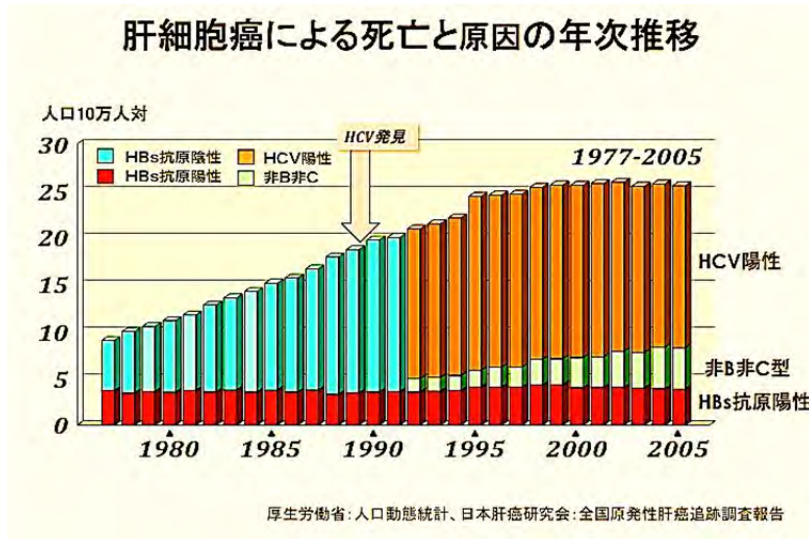
- [86] 溝上裕士, 下河辺宏一, 西上隆之, 他. *Helicobacter pylori* に起因しないとされる胃粘膜病変の形態—薬剤による胃粘膜病変: NSAIDs, 低用量アスピリン起因性について. 胃と腸 2006; 41: 1045-1051.
- [87] 東京大学 22 世紀医療センター ROAD (Research on Osteoarthritis Against) プロジェクト. 平成 19 年度活動報告書.
- [88] 根間洋明, 加藤元嗣. 低用量アスピリン服用者における胃十二指腸粘膜病変の検討. 日本消化器病学会雑誌 2004; 101: Suppl A708.
- [89] Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, et al. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. J Gastroenterol 2009; 44: 126-131.
- [90] Tamura I, Fujita T, Tsumura H, et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease. Intern Med 2010; 49: 2537-2545.
- [91] Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of Esomeprazole (20 mg Once Daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465-2473.
- [92] 塩川優一, 延永正, 斉藤輝信, 他. 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管障害に関する疫学調査. リウマチ 1991; 31: 96-111.
- [93] National Center Health Statics, 1998.
- [94] 平成19年度厚生労働省人口動態調査
- [95] 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 2008; 43: 490-496.
- [96] Shibuya T, Ohkusa T, Yokoyama T, et al. Colonic mucosal lesions associated with long-term or short-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Colorectal Dis 2010; 12: 1113-1121.
- [97] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-1899.
- [98] McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 1989; 320: 204-210.
- [99] Lembcke B, Kist M, Lentze MJ, et al. Antibiotic-associated diarrhea: Incidence, risk factors of antibiotics and patients, pathophysiology and differential diagnosis - an interdisciplinary approach to a common problem. Schweiz Rundsch Med Prax 2003; 92: 751-759.
- [100] Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreak of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366: 1079-1084.

- [101] Kato H, Kita H, Karasawa T, et al. Analysis of *Clostridium difficile* isolates from nosocomial outbreaks at three hospitals in diverse areas of Japan. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1391-1395.
- [102] 梅野淳嗣, 松本主之, 中村昌太郎, 他. Collagenous colitis の診断と治療. *Gastroenterological Endoscopy* 2010; 52: 1233-1242.
- [103] 九嶋亮治, 松原亜季子. Collagenous colitis の臨床病理学的特徴. 病態発生と鑑別診断. *胃と腸* 2009; 44: 1955-1965.
- [104] Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis-proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 277-284.
- [105] 松本主之, 梅野淳嗣, 飯田三雄. Collagenous colitis の病態と臨床像. *日本消化器病学会雑誌* 2010; 107: 1916-1926.
- [106] 日本消化器病学会. *消化性潰瘍診療ガイドライン*. 2009; p92-113.
- [107] Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1003-1012.
- [108] Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918-2926.



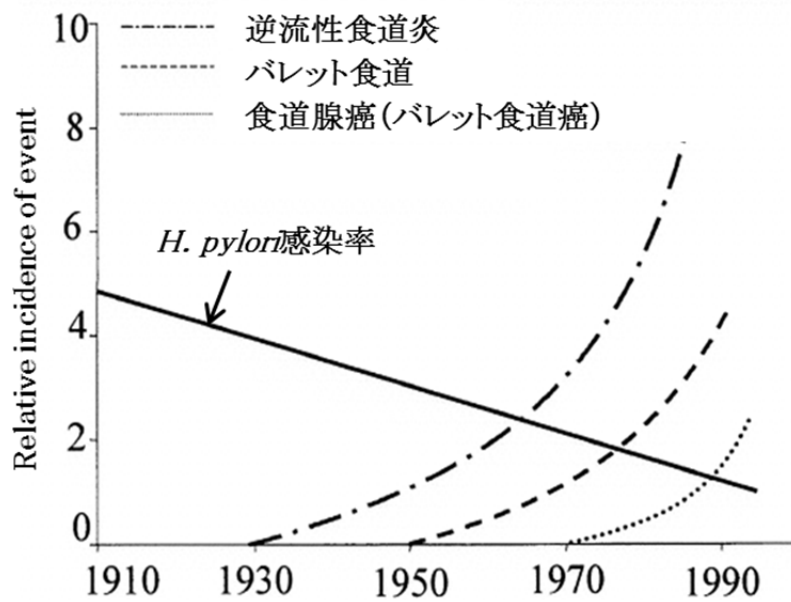
<参考資料1>

図1



<参考資料2>

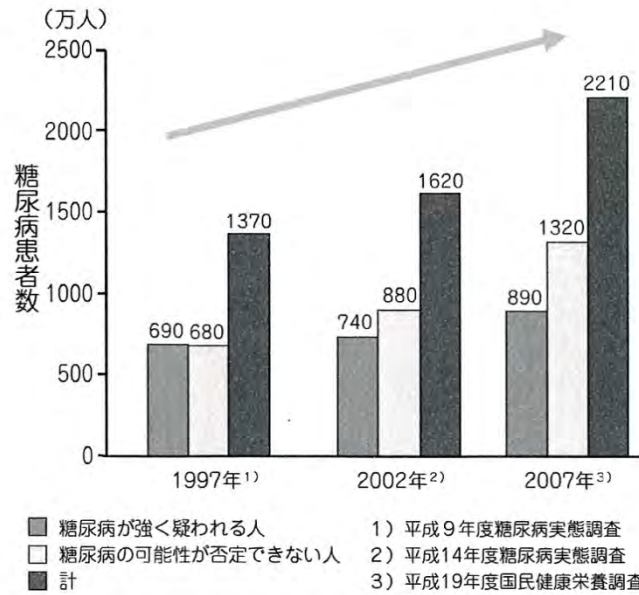
図2



*H. pylori*感染率と食道疾患の関係 (Blaser の仮説)

<参考資料3>

図3 日本における糖尿病患者数の増加



<参考資料4>

表1

平成24年度クローン病治療指針(内科)

活動期の治療(病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う)			
軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)	
<b>薬物療法</b> ・5-ASA製剤 ペンタサ <sup>®</sup> 錠 サラゾピリン <sup>®</sup> 錠(大腸病変) <b>栄養療法(経腸栄養療法)</b> 受容性があれば栄養療法 ・成分栄養剤(エレントール <sup>®</sup> ) ・消化態栄養剤(ツインライン <sup>®</sup> など) ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	<b>薬物療法</b> ・経口ステロイド(プレドニゾン) ・抗菌薬(メトロニダゾール <sup>®</sup> 、シプロフロキサシン <sup>®</sup> など) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アザチオプリン、6-MP <sup>*</sup> ※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合: インフリキシマブ・アダリムマブ <b>栄養療法(経腸栄養療法)</b> ・成分栄養剤(エレントール <sup>®</sup> ) ・消化態栄養剤(ツインライン <sup>®</sup> など) <b>血球成分除去療法の併用</b> ・顆粒球吸着療法(アダカラム <sup>®</sup> ) ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応	外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う <b>薬物療法</b> ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例) <b>栄養療法</b> ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法(合併症や重症度が特に高い場合) ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や腹痛がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい	
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防
<b>薬物療法</b> ・5-ASA製剤 ペンタサ <sup>®</sup> 錠 サラゾピリン <sup>®</sup> 錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP <sup>*</sup> ・インフリキシマブ・アダリムマブ(インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例では選択可) <b>在宅経腸栄養療法</b> ・エレントール <sup>®</sup> 、ツインライン <sup>®</sup> 等 ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する	<b>まず外科治療の適応を検討する。</b> ドレナージやシートン法など <b>内科的治療を行う場合</b> ・痔瘻・肛門周囲膿瘍: メトロニダゾール <sup>®</sup> 、抗菌剤・抗生物質、インフリキシマブ ・裂肛、肛門潰瘍: 腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄: 経肛門の拡張術	<b>【狭窄】</b> <b>まず外科治療の適応を検討する。</b> ・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術 <b>【瘻孔】</b> <b>まず外科治療の適応を検討する。</b> ・内科的治療としてはインフリキシマブアザチオプリン(外瘻)	<b>寛解維持療法に準ずる薬物治療</b> ・5-ASA製剤 ペンタサ <sup>®</sup> 錠 サラゾピリン <sup>®</sup> 錠(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP <sup>*</sup> <b>栄養療法</b> ・経腸栄養療法 ※薬物療法との併用も可

\*: 現在保険適応には含まれていない

<参考資料5>

表 2

平成24年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

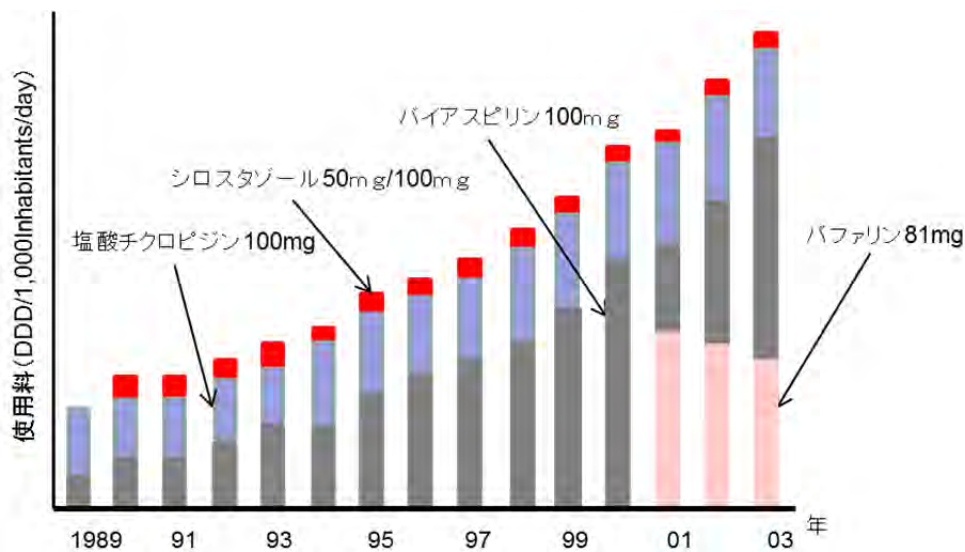
寛解導入療法				
	軽 症	中等症	重 症	劇 症
左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う	・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤：5-ASA製剤・注腸剤：5-ASA注腸 ※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善しなければ手術	
直腸炎	経口剤：5-ASA製剤 坐 剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸	※安易なステロイド全身投与は避ける		
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
	免疫調節薬：・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合)： 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注を考慮してもよい		中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注 重 症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤		5-ASA製剤(経口・局所製剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**	

\*：現在保険適用には含まれていない \*\*：インフリキシマブで寛解導入した場合  
5-ASA経口製剤(ペンタサ<sup>®</sup>錠、アサコール<sup>®</sup>錠、サラゾピリン<sup>®</sup>錠)  
5-ASA局所製剤(ペンタサ<sup>®</sup>注腸、サラゾピリン<sup>®</sup>坐剤)  
ステロイド局所製剤(プレドネマ<sup>®</sup>注腸、ステロネマ<sup>®</sup>注腸、リンデロン<sup>®</sup>坐剤)

<参考資料6>

図 3

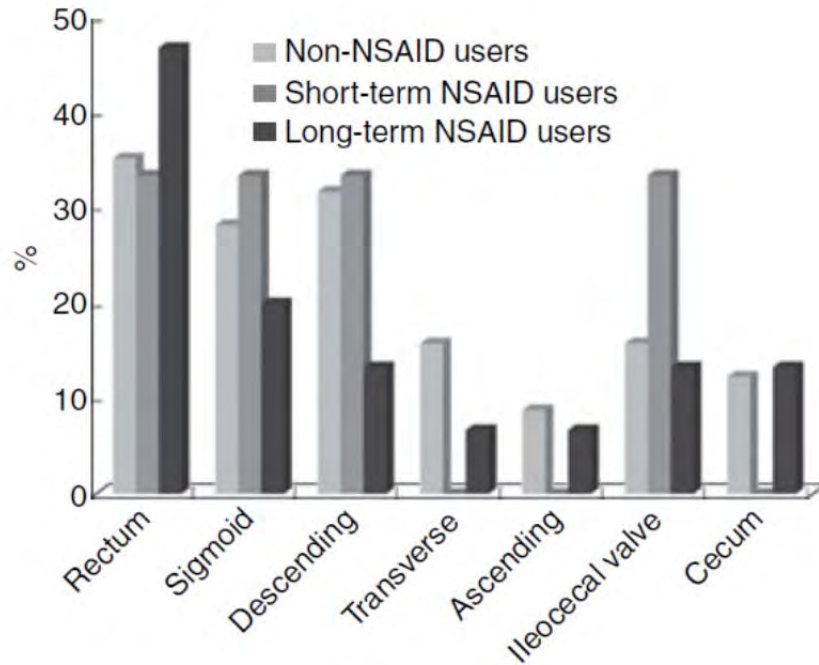
日本における抗血小板薬の使用量(津谷喜一郎. Prog Med, 2005 より引用)



<参考資料7>

図4

NSAIDsによる大腸・直腸粘膜障害 (Shibuya T. Colorectal Dis 2010 より引用)



<参考資料8>

表3

わが国の collagenous colitis の投与薬剤、臨床像と内視鏡所見  
(松本主之 日消病会誌 44, 2009 より引用)

	九嶋ら <sup>9)</sup> (n = 24)	石原ら <sup>10)</sup> (n = 16)	梅野ら <sup>67)</sup> (n = 24)	村野ら <sup>11)</sup> (n = 15)	大川ら <sup>12)</sup> (n = 8)
性別 (F/M)	18/6	11/5	17/7	11/4	5/3
診断時年齢 (歳) [平均]	49 ~ 88 [70]	[75]	37 ~ 92 [71]	32 ~ 82 [66]	51 ~ 76 [65]
薬剤投与歴					
非ステロイド性消炎鎮痛薬	8	3	2	6	3
ランソプラゾール	15	13	20	6	6
オメプラゾール	0	0	0	1	0
内視鏡所見					
血管網の増生	0%	100%	54%	93%	38%
血管網の不明瞭化	13%				75%
粗造・顆粒状粘膜	8%	63%	75%	80%	
線状粘膜欠損 (癒痕含む)	38%	19%	46%	13%	38%
発赤	13%	13%		47%	
易出血			25%		
その他	13%				

＜参考資料 9＞臨床医学委員会 消化器分科会 審議経過

平成 23 年

- 11 月 16 日 日本学術会議幹事会（第 140 回）  
臨床医学委員会消化器分科会設置
- 12 月 21 日 日本学術会議幹事会（第 142 回）  
臨床医学委員会消化器分科会委員決定

平成 24 年

- 3 月 29 日 臨床医学委員会消化器分科会（第 1 回）  
委員長等の選出、分科会のテーマについて
- 4 月 18 日 同分科会（第 2 回：メール審議）  
分科会の検討事項について
- 9 月 28 日 同分科会（第 3 回：メール審議）  
各委員からの報告
- 3 月 17 日 同分科会（第 4 回：メール審議）  
外科医不足等について
- 7 月 24 日 同分科会（第 5 回：メール審議）  
提言又は報告の取りまとめについて
- 8 月 30 日 同分科会（第 6 回：メール審議）  
提言又は報告の取りまとめについて

平成 26 年

- 6 月 27 日 日本学術会議幹事会（第 195 回）  
臨床医学委員会 消化器分科会  
報告「わが国における消化器疾患の近未来の動向と対策」について承認