

# JGGA

## 日本消化管学会雑誌

Vol.5  
2021

No. 1



一般社団法人 日本消化管学会

The Journal of Japanese Gastroenterological Association



ヒト型抗ヒトIL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

薬価基準取載

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

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

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品\*

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

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

製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

**ヤンセンファーマ株式会社**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

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

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



販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

**田辺三菱製薬株式会社**

大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ

TEL:0120-753-280(くすり相談センター)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL:0120-268-571

# CONTENTS

Vol.5 No.1 2021

■ <b>画像クイズ</b>		
画像クイズ 1	津田 一範・森田 圭紀	1
画像クイズ 2	濱田 匠平・原田 直彦	4
■ <b>総説</b>		
上部消化管癌に対するロボット支援手術の進歩と今後の展望	柴崎 晋	6
消化管がんの化学療法の進歩と今後の展望	池田 剛	17
■ <b>原著</b>		
非定型例を含めた自己免疫性胃炎の拾い上げ診断時の課題と 血清ガストリン値測定の有用性についての検討	伊原 隆史	30
■ <b>症例報告</b>		
異所性腺由来で胎児消化管上皮類似癌に分化した胃癌の1例	矢田 茉佑	43
腹腔鏡下回盲部切除術にて虫垂子宮内膜症の診断が得られた1例	栄 由香里	52
ESDによる完全生検にて診断された Epstein-Barr virus 陰性胃リンパ球浸潤癌の1例	大石 崇史	58
下行結腸癌根治術後2回の吻合部、 腹膜播種再発を切除し長期生存している1例	増田 勉	63
貧血を契機に診断された回腸毛細血管腫の1例	梅北 慎也	72
■ <b>トピックス</b>		
「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2021 改定 第2版機能性ディスペプシア (FD)」の改訂のポイント	北條麻理子	78
■ <b>消化管学会レポート</b>		
第17回日本消化管学会総会学術集會に参加して	野村 幸世	81
■ <b>学会賞選考</b>		
2020年度の選考結果と2021年度の選出方法について	山本 博徳	83
■ <b>会告</b>		
事務局からのお知らせ		87
2020年度事業報告		89
2020年度理事会・委員会開催報告		90
2021年度学術集會・教育講演会開催報告		91
決算報告書 第17回		92
2021年度役員編成		93
2021年度組織図		94
2021年度委員会編成一覧		95
名誉会員一覧・功労会員一覧・代議員一覧		98
『Digestion』誌査読者一覧		100
日本消化管学会胃腸科専門医制度規則		101
胃腸科指導医名簿		106
暫定処置による胃腸科指導医名簿		110
胃腸科指導施設名簿		111
指導連携施設名簿		120
暫定処置による胃腸科指導施設名簿		121
■ 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定		123
■ <b>編集後記</b>	北條麻理子・富田 寿彦	

画像クイズ 1

【症例提示】

70歳代, 男性.

現病歴: 直腸癌術前スクリーニングの上部消化管内視鏡検査で胃体中部小弯に隆起性病変を指摘され, 精査加療依頼で当科へ紹介された.

既往歴: 高血圧症, 脂質異常症, 2型糖尿病, 狭心症.

内視鏡検査所見 (Fig. 1: 白色光観察, Fig. 2: NBI (Narrow Band Imaging) 併用弱拡大観察, Fig. 3: EUS (Endoscopic ultrasound)) を示す.

【問題】

最も考えられるものはどれか.

- A 胃迷入腺
- B 粘膜下異所性胃腺
- C 転移性胃腫瘍
- D 消化管間葉系腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor : GIST)
- E 幽門腺腺腫

(正解は次ページ)



Fig. 1 内視鏡検査 白色光観察

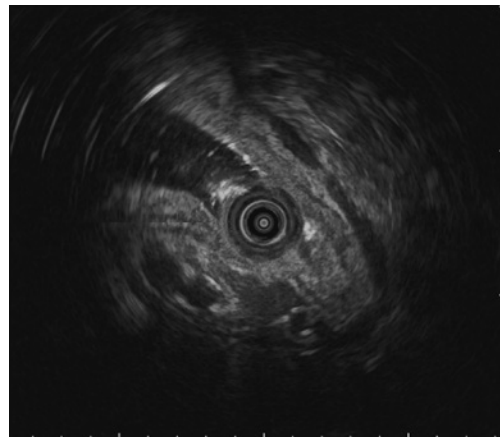


Fig. 3 EUS

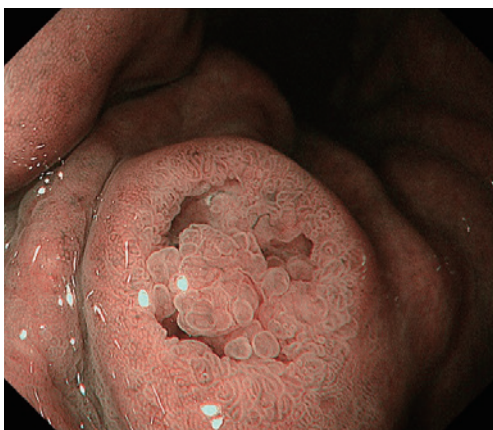


Fig. 2 内視鏡検査 NBI 併用弱拡大観察



## 【正解】

E 幽門腺腺腫

## 【解説】

幽門腺腺腫（胃型腺腫）はその内視鏡所見から、①丈の高い絨毛状隆起、②表面平滑でくびれを持つ隆起、③陥凹を持つ丈の低い隆起（内反性増殖）、④結節集簇様、の4つに分類され、表面構造は粗大絨毛状・乳頭状構造が特徴的とされる。腸型腺腫に比較して癌化率が高く、内視鏡的なく一括切除が望ましい<sup>1)</sup>。本症例は辺縁が粘膜下腫瘍様に立ち上がる平坦隆起性病変で、内部には陥凹をともない表面構造は乳頭・絨毛状を呈していた。EUSでは第3層内に内反する低エコー腫瘤を認めた。以上から幽門腺腺腫を疑い、生検にて確定診断を得てESDによる一括切除を行った。病理組織学的には内反性増殖する幽門腺腺腫であり、粘膜下層で増生した腫瘍成分により辺縁に粘膜下腫瘍様の立ち上がり呈したものと考えられた。

胃迷入腺は胃壁内に異所性に存在する腺組織であり、その多くは胃前庭部から胃角部にみられる。内視鏡的には粘膜下腫瘍の形態をとり、頂部に導管の開口部をとまうことがある。EUSでは第3層から第4層を主座とする低エコー腫瘤として描出され、内部に点状・線状の高エコーや導管様エコー、第4層の肥厚像を認めるとされる<sup>2)</sup>。

粘膜下異所性胃腺は胃腺組織が異所性に胃粘膜下に存在する病変であり、多量の腺組織や粘液貯留を反映して粘膜下腫瘍様の形態を呈することがある。EUSで主に第2層か

ら3層にみられる多房性の無エコーが特徴的とされる<sup>3)</sup>。

転移性胃腫瘍は粘膜下層や固有筋層内に主座を持つため粘膜下腫瘍様の形態をとることが典型で、多発することも多い。隆起の頂部に陥凹や潰瘍をとまう場合、隆起に占める陥凹の面積が大きいこと（X線におけるbull's eye sign）が特徴である<sup>4)</sup>。

GISTはカハール介在細胞に由来する消化管間葉系腫瘍で、胃においては穹窿部から体上部に好発するとされる。内視鏡上は正常粘膜に覆われた粘膜下腫瘍の形態で、EUSでは第4層を主座とする低エコー腫瘤として描出される<sup>5)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) 九嶋亮治, 松原亜季子, 吉永繁高, 他: 胃型腺腫の臨床病理学的特徴—内視鏡像, 組織発生, 遺伝子変異と癌化. 胃と腸 49: 1838-1849, 2014
- 2) 萩原朋子, 角嶋直美, 小野裕之, 他: 胃粘膜下異所腺. 胃と腸 46: 2056-2058, 2011
- 3) 養田洋介, 小森圭司, 萩野治栄, 他: 腺の発生と形成異常 コラム 異所性腺. 胆と膵 40: 1057-1060, 2019
- 4) 濱中久尚, 小田一郎, 後藤田卓志, 他: 転移性胃腫瘍の形態的特徴. 胃と腸 38: 1785-1789, 2003
- 5) 筒井秀作, 中島清一, 山田拓哉, 他: 胃 GIST の診断と治療. Gastroenterological Endoscopy 53: 3736-3748, 2011

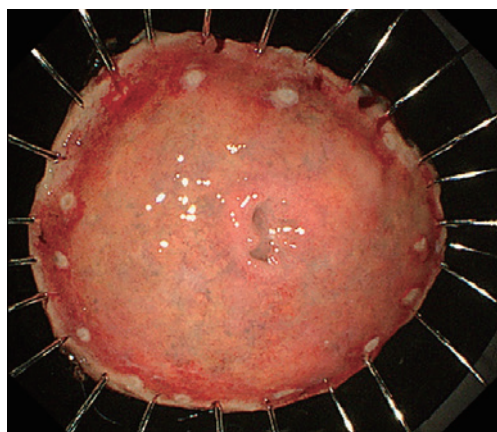


Fig. 4 切除標本

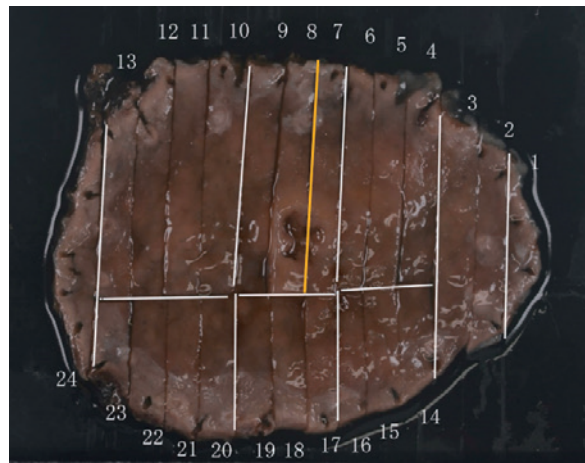


Fig. 5 切り出し図

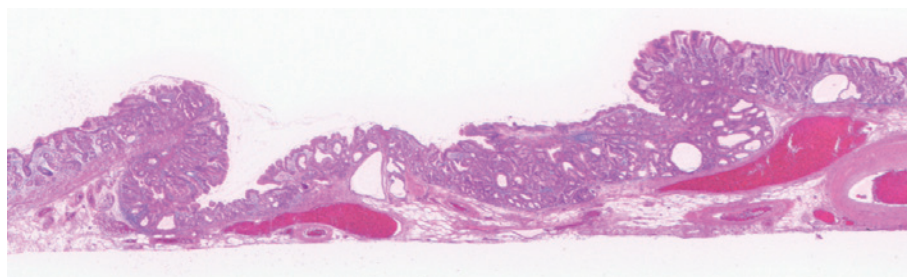


Fig. 6 病理組織標本 (ルーペ像)

**【出題】**

津田一範（つだ かずのり）、森田圭紀（もりた よしのり）

神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野，神戸大学医学部附属病院国際がん医療・研究センター消化器内科

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1, 〒650-0047

兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-1

TEL : 078-382-6305, 078-302-7111

メール : tsuda828@med.kobe-u.ac.jp, ymorita@med.kobe-u.ac.jp

画像クイズ 2

【症例提示】

40 歳代, 女性.

現病歴: 7 年前より肺癌に対し化学療法中, 5 カ月前より nivolumab 投与を開始されていた. 1 カ月前に新たなリンパ節に集積を認め, 増悪と判断され投与中止されていたが, 2 週間前より 1 日 8~9 回の下痢を認め, 整腸剤内服を続けていたが改善がみられなかった. 腹部 CT で上行結腸中心に壁肥厚を認め, 精査のため下部消化管内視鏡検査を施行された.

既往歴: 肺癌, 無痛性甲状腺炎.

下部消化管内視鏡検査所見 (Fig. 1: 上行結腸, Fig. 2: 横行結腸, Fig. 3: 直腸, Fig. 4: 腹部 CT) を示す.

【問題】

最も考えられるのはどれか.

- A 潰瘍性大腸炎
- B クロウン病
- C アミロイドーシス
- D 免疫関連有害事象
- E サイトメガロウイルス腸炎

(正解は次ページ)

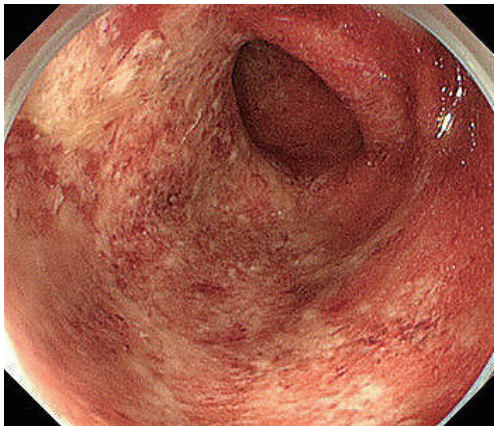


Fig. 1 上行結腸

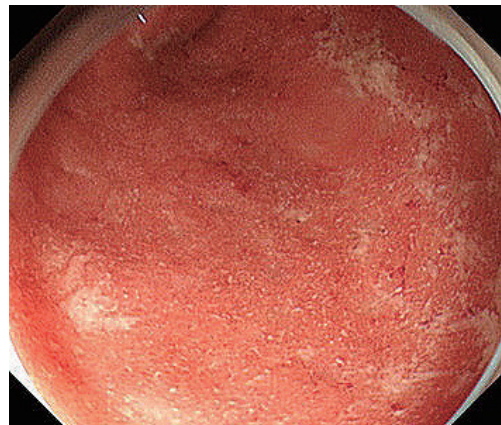


Fig. 3 直腸

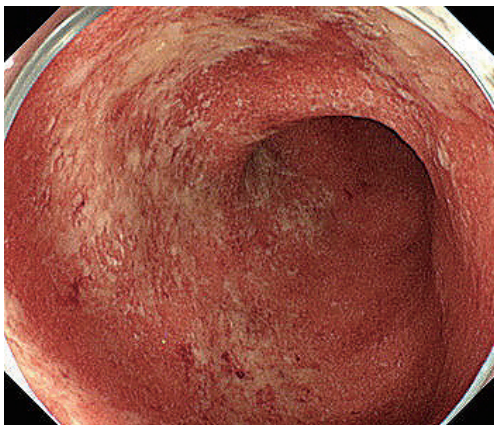


Fig. 2 横行結腸



Fig. 4 腹部 CT



## 【正解】

D 免疫関連有害事象

## 【解説】

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) が開発され、癌化学療法の新たな選択枝となっている。しかし、ICI 使用症例の増加とともに副作用として免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が問題となっている<sup>1)</sup>。原因は ICI により免疫賦活されることで正常な臓器にも障害が出るためであるが、薬剤により詳細な機序は異なる。全身の臓器に発生する可能性があり、その中でも大腸は障害される頻度が高い臓器である。発症を契機に日常生活動作が大きく制限され、重症の場合は死亡する例もある。一方で、irAE の発症は抗腫瘍効果と相関するため<sup>2)</sup>、長期生存を目指し ICI を継続するためには適切な診断や治療が重要になってくる。

本症例は下部消化管内視鏡検査で上行結腸を中心に全大

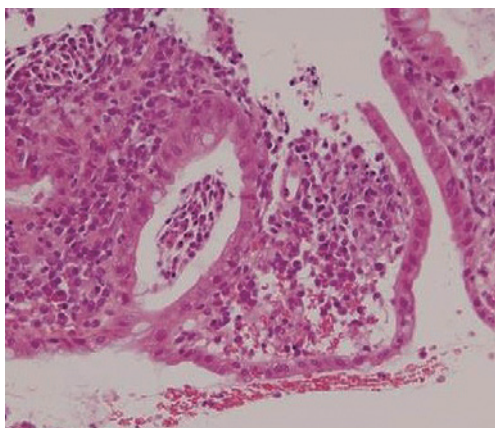


Fig. 5 生検病理組織像

腸にびまん性に炎症所見を認め、潰瘍性大腸炎様の所見を呈していた。生検では、粘膜固有層の好中球浸潤、陰窩膿瘍、陰窩上皮のアポトーシスの所見 (Fig. 5) を認め、薬剤投与歴も合わせて irAE と診断した。irAE における大腸病変の内視鏡所見は薬剤によって若干異なるが、一般的には潰瘍性大腸炎様の所見を認め、初期には細顆粒状粘膜、血管透見像の消失を認め、重症化するにつれ粘膜発赤、びらん、潰瘍、出血を認める<sup>3)</sup>。内視鏡所見や病理所見は他疾患にも認める非特異的な所見であるため、薬剤投与歴などから総合的に診断する。治療は、中等症ではステロイド、重症やステロイド治療抵抗例ではインフリキシマブ投与が行われているが、治療反応性を正確に評価するためには内視鏡像が重要になる<sup>4)</sup>。本症例では、最初プレドニゾン 40 mg/day 投与を行ったが、症状改善に乏しく、インフリキシマブ投与を行い症状の改善を認めた。

## 【参考文献】

- 1) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 378: 158-168, 2018
- 2) Das S, Johnson DB: Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 7: 306, 2019
- 3) 長島一哲, 桂田武彦, 大塚拓也, 他: 免疫チェックポイント阻害薬関連消化管病変. *胃と腸* 54: 1723-1732, 2019
- 4) 日本臨床腫瘍学会: がん免疫療法ガイドライン, 第2版, 金原出版, 2019

## 【出題】

濱田匠平 (はまだ しょうへい), 原田直彦 (はらだ なおひこ)

九州医療センター消化器内科

〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜 1-8-1

TEL: 092-852-0700

メール: hamada.shohei.mz@mail.hosp.go.jp



## 総説

# 上部消化管癌に対するロボット支援手術の 進歩と今後の展望

柴崎 晋<sup>1)</sup>・宇山 一郎<sup>2)3)</sup>・須田 康一<sup>1)4)</sup>

**要旨** 本邦では2018年の保険収載以降、消化器外科領域において急激にロボット支援手術が普及している。安全かつ円滑にロボット支援手術を導入するための制度も整備されつつある。それにともない、本邦での食道癌や胃癌など上部消化管悪性腫瘍に対するロボット支援手術の報告が増加しており、特にロボット支援下胃切除術では術後合併症の減少に寄与する可能性が示唆されている。コスト削減や術者・施設要件緩和など課題も多いが、国産の新たな内視鏡手術支援ロボットも登場し、さらなる普及や手術成績の向上、遠隔治療への発展など、ロボット支援手術への関心・期待が高まっている。

- 1) 藤田医科大学総合消化器外科
- 2) 藤田医科大学先端ロボット内視鏡手術学講座
- 3) 藤田医科大学先端外科治療開発共同研究講座
- 4) 藤田医科大学高度情報医療外科学共同研究講座

著者連絡先：柴崎 晋  
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪  
1-98  
E-mail: susumu.shibasaki@fujita-hu.ac.jp

受付：2021年5月24日  
採択：2021年6月15日

**Key Words** ロボット支援手術, 食道癌, 胃癌, 手術支援ロボット

## はじめに

現在、世界で実地臨床に利用されている内視鏡手術支援ロボットのほとんどは、Intuitive Surgical社のda Vinci Surgical System (DVSS) であり、2020年の時点で世界に5989台のDVSSが導入されている。日本は、正確な国内導入数は公開されていないが、アメリカ合衆国に次ぐ世界第2位のDVSS保有国となっている。現在多くの施設で使用されているDVSSは、第3世代のSiと第4世代のXiであるが、Xiの廉価版であるXも2018年4月に薬事承認され、普及が進んでいる。DVSSによるロボット支援手術は消化器外科、呼吸器外科、心臓血管外科、産婦人科、泌尿器科領域など多岐にわたり行われており、2018年に12術式が保険収載されてからはその施行数は急激に増加してきている<sup>1)</sup>。本稿では、現在急速に普及してきている上部消化管癌に対するロボット支援手術の進歩と今後につき述べる。

## 本邦の消化器外科領域におけるロボット支援手術の歴史

Intuitive Surgical社のDVSS-Standardが<sup>2)</sup>、2000年に慶應義塾大学と九州大学に導入された。同年の第100回日本外科学会定期学術集会において、ロボット支援下噴門形成術(Nissen法)のライブ手術が施行された。そして、Hashizumeらにより2002年に幽門側胃切除(distal gastrectomy: DG)を含めたロボット支援手術の経験が報告された<sup>3)</sup>。しかしその後は薬事承認取得に難渋し、臨床応用は長らく閉ざされていた。

当施設では、海外でのロボット手術の実際を目の当たりにしその可能性、将来性を見込んで、2008年12月にDVSS-Sを個人輸入した。具体的には、「局所操作性向上により局所合併症が減少する」という仮説を立て、胃癌、食道癌に対するロボット支援手術を導入した。当時は薬事未承認機器であったが、院内倫理委員会の承認と自費診療で行うことも含めた患者さんへ

の十分な説明の元にロボット支援下胃切除 (robotic gastrectomy : RG) を施行することとなり、2009年1月14日に第1例目を実施した。本術式の第一人者である Yonsei 大学の Woo Jin Hyung 教授をプロクターとして招聘し、合併症なく術後11日目に退院した<sup>3)</sup>。その後も自費診療下に胃癌、食道癌に対してロボット支援手術の経験を重ね、従来の腹腔鏡手術、胸腔鏡手術よりも良好な術後短期成績を報告した<sup>4)5)</sup>。2009年11月、DVSSS が薬事承認された<sup>3)</sup>。2012年4月、ロボット支援下前立腺全摘除術が本邦で最初に保険収載されたことを契機として DVSS の国内施設での導入が促進され、泌尿器科領域での普及が進んだ。消化器外科領域では自費診療で行う必要があったため、限られた施設で細々と施行されていたのみであった。

当施設の2009~2012年までの導入初期の後方視的解析では、Clavien-Dindo 分類 Grade-IIIa 以上の全合併症が従来の腹腔鏡下胃切除 (laparoscopic gastrectomy : LG) の11.4%に対してRGで2.3%と有意に減少し、特に局所合併症が有意に改善していた<sup>5)</sup>。この結果を基に、2014年10月より厚生労働省承認のもと当施設が主導して、多施設共同前向き単群臨床試験(先進医療B「内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術」)を計画・実施した。主要評価項目のClavien-Dindo 分類 Grade-IIIa 以上の全合併症発生率は2.45%であり、historical control であるLGの6.4%に比べて有意に低下し ( $p=0.0018$ )、優越性が証明された<sup>6)</sup>。この結果が評価され、2018年度4月の改定でRGを含む12術式の保険収載がなされた。消化器外科領域では、胸腔鏡下食道悪性腫瘍手術、腹腔鏡下胃悪性腫瘍手術(幽門側胃切除・噴門側胃切除・胃全摘)、腹腔鏡下直腸切除・切断術の5術式である。さらに2020年4月の改定で縦隔鏡下食道悪性腫瘍手術、腹腔鏡下腓膵尾部切除術、腹腔鏡下膵頭部腫瘍切除術などを含む7術式が新たに追加されるに至った。

## 現行のロボット支援手術に関する指針、制度

2010年、本邦でRGを受けた患者が術後5日目に多臓器不全で死亡した。事故調査委員会の調査報告書において、膵上縁のリンパ節郭清施行時に視野確保のためロボット鉗子で膵臓を腹側から背側方向へ強く圧迫する操作によりハンドル外傷と類似した膵損傷を引き起こしたことが原因と結論づけられた<sup>3)</sup>。この事故を契機に安全性を担保する制約の必要性が求められ、

日本内視鏡外科学会 (Japan Society for Endoscopic Surgery : JSES) から2011年に「ロボット支援下内視鏡手術導入に関する提言」がなされた<sup>3)</sup>。その後、2018年4月に消化器外科領域5術式を含む12術式が保険収載されたのを契機にこの提言が改定され、「ロボット支援下内視鏡手術導入に関する指針」が定められた<sup>7)8)</sup>。保険収載されるための施設基準 (特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて;平成30年3月5日保医発0305第3号)も設けられた。これらの制約が、安全な導入・普及を促し、急速な普及にともなう医療事故の増加を防止するための抑止力となっている。

2018年10月からは、消化器外科領域(食道、胃、直腸)のロボット支援手術はNational Clinical Database (NCD) への術前全例登録が義務づけられた。さらには、2019年12月より、消化器・一般外科のロボット支援手術プロクター認定制度が開始された。これは、術者として標準的な技量を取得し他者によるロボット支援手術を円滑かつ安全に指導できる(プロクターリング)指導者(プロクター)を認定する制度である<sup>9)</sup>。これまでコンソール医師は消化器外科専門医かつ内視鏡外科技術認定取得者でなければならなかったが、このプロクター制度の充実とともに、2020年3月には内視鏡外科技術認定取得前であってもプロクターの指導下でかつロボット手術20例の助手経験があれば手術が施行できるように改定された<sup>8)</sup>。このように、JSESが中心となりロボット支援手術の安全性を担保するためのさまざまな制度が整備されてきている。

## 上部消化管悪性腫瘍に対するロボット支援下手術の利点・欠点

従来の胸腔鏡ならびに腹腔鏡手術は、開胸・開腹手術と比べて小さな傷で行うことができ、術後疼痛の軽減が期待される。さらには、カメラ技術の進歩にともなう拡大視効果、気胸・気腹による止血効果などの恩恵もあり、低侵襲かつ精緻な手術が行えるようになってきた。しかしながら、直線的な鉗子操作やポート位置の制約などによる動作制限により、開胸・開腹手術と比較して自在な展開が難しくなること、縫合・結紮手技の難度が高いこと、手振れなどにもない精緻な操作が困難となりうることなどが挙げられ、これらによってラーニングカーブが長くなるといわれている<sup>10)</sup>。DVSSは、鮮明なハイビジョン3D画像と10倍までの拡大視、鉗子の多関節機能、手振れ防止機能、モー

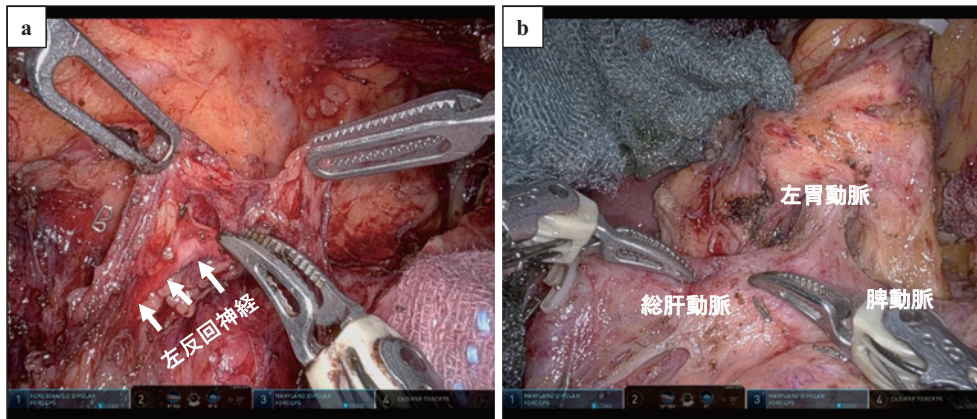


Fig. 1 上部消化管癌に対するロボット支援手術の実際

a: ロボット支援下食道切除術における左反回神経周囲郭清手技. b: ロボット支援下胃切除術における膈上縁郭清手技.

シヨンスケール機能などを有するため、従来の内視鏡外科手術の技術的欠点を補うことができ、より直感的な内視鏡外科手術操作を可能とし、精緻にかつ臓器愛護的な手技の実践が可能になると期待されている (Fig. 1)<sup>5)</sup>。DVSS のもう 1 つの特徴として、術者が実際に操作する surgeon console, 患者側に取り付けられて術者の動きを術野で再現する patient cart, エネルギーの供給や画像の出力を行う vision cart からなっており、患者側に取り付けられたロボットを surgeon console に座った術者が遠隔操作を行うことにある。これにより、ergonomic に設計された console で座りながらリラックスした状態で手術ができ、外科医に優しい環境といえる。患者の傷の大きさや手術手順などは従来の低侵襲手術と大きな違いはないが、患者側の術野に参加している助手が鉗子の交換を行うため、DVSS を患者にドッキングするロールインや患者から切り離すロールアウトといった作業が増えるほか、これまでにはなかった、アーム同士の衝突 (干渉) が問題となりやすい。患者の作業領域が広い上腹部領域では、十分なポート間距離をとること (one hand, four finger theory), 当科にて提唱している軸理論、体腔内で画面を縦横に 4 分割して 3 本のアームと助手の鉗子がそれぞれの領域に侵入して操作しないようにする “画面 4 分割法”などを意識した操作を心がけることで、干渉回避が容易となる<sup>5)</sup>。一方、食道切除術は操作範囲が肋骨に覆われた胸腔内であり、ポート位置に制限が加わるのみならず操作範囲が上縦隔から下縦隔と広い範囲に及んでいることなどより、十分なポート間距離をとって干渉なくスムーズに手術を遂行することが

課題であったが、2015 年 5 月にアームがスリム化された DVSS-Xi が上市され、食道癌手術に対するセッティングの問題は大きく改善した。

## 食道悪性腫瘍に対するロボット支援手術

食道悪性腫瘍手術は、本邦の NCD によると周術期合併症 41.9%、手術関連死亡率 3.4% と、消化器外科手術の中でも最も侵襲の高い手術の 1 つである<sup>11)</sup>。手術件数はここ数年、年間 5000~6000 例とほぼ横ばい傾向にあるが、近年は内視鏡外科手術の割合が増加してきており、2016 年以降は半分以上が内視鏡外科手術で行われている<sup>12)</sup>。胸腔鏡手術は開胸手術よりも手術時間が長くなるものの、術中出血量、術後疼痛、術後呼吸機能など短期成績を改善し回復が早いとされるが、術後合併症発生率や手術関連死亡率においては差がなく、長期予後に関しても十分な検証はなされておらず、胸腔鏡手術の開胸手術に対する優越性が証明されるまでには至っていない<sup>13)</sup>。本邦の 2011 年の NCD 登録データを用いた解析では胸腔鏡手術はむしろ開胸手術と比べて有意に術後合併症が多い結果 (胸腔鏡群: 44.3% vs 開胸群: 40.8%,  $p=0.016$ ) であり<sup>11)</sup>、少なくとも胸腔鏡手術は技術的困難性が高いと考えられ、克服すべき課題の 1 つとされてきた。

一方で、ロボット支援下食道悪性腫瘍手術は、世界的にみてもまとまった症例の報告例は少ない<sup>14)</sup>。Hosoda らが最近報告した systematic review では<sup>14)</sup>、前向き試験は van der Sluis らによる開胸手術と比較し



Table 1 50例以上のロボット支援下食道悪性腫瘍手術の報告（文献<sup>14</sup>より抜粋，一部改変）

著者 (報告年)	デザイン	症例数 (n)	手術時間 (分)	胸部手術 時間 (分)	出血量 (mL)	反回神経 麻痺 (%)	縫合不全 (%)	肺炎 (%)
Deng <sup>16)</sup> (2019/中国)	Retrospective (PSM)	ロボット：52 胸腔鏡：52	353 274 ( <i>p</i> <0.001)	131 122 ( <i>p</i> =0.093)	96 128 ( <i>p</i> =0.108)	13.5 7.7 ( <i>p</i> =0.339)	5.8 3.8 ( <i>p</i> =1.000)	9.6 7.7 ( <i>p</i> =1.000)
Zhang <sup>17)</sup> (2019/中国)	Retrospective (PSM)	ロボット：66 胸腔鏡：66	302 275 ( <i>p</i> =0.004)	N.D.	200 200 ( <i>p</i> =0.100)	6.1 4.5 ( <i>p</i> =1.000)	7.6 4.5 ( <i>p</i> =0.727)	6.1 7.6 ( <i>p</i> =1.000)
Chen <sup>18)</sup> (2019/中国)	Retrospective (PSM)	ロボット：54 胸腔鏡：54	187 193 ( <i>p</i> =0.302)	N.D.	119 117 ( <i>p</i> =0.879)	13 32 ( <i>p</i> =0.021)	9.3 3.7 ( <i>p</i> =0.437)	15 24 ( <i>p</i> =0.224)
Yang <sup>19)</sup> (2020/中国)	Retrospective (PSM)	ロボット：271 胸腔鏡：271	244 276 ( <i>p</i> <0.001)	85 103 ( <i>p</i> <0.001)	211 210 ( <i>p</i> =0.895)	29.2 15.1 ( <i>p</i> <0.001)	11.8 14.4 ( <i>p</i> =0.373)	8.9 12.5 ( <i>p</i> =0.165)
Park <sup>20)</sup> (2016/韓国)	Retrospective	ロボット：62 胸腔鏡：43	490 458 ( <i>p</i> =0.118)	185 120 ( <i>p</i> <0.001)	463 467 ( <i>p</i> =0.965)	13 24 ( <i>p</i> =0.149)	8.1 2.3 ( <i>p</i> =0.213)	14.5 14.0 ( <i>p</i> =0.935)
Harbison <sup>21)</sup> (2019/米国)	Retrospective	ロボット：100 胸腔鏡：625	445 418 ( <i>p</i> =0.0415)	N.D.	N.D.	N.D.	14.0 15.4 ( <i>p</i> =0.612)	11.0 18.7 ( <i>p</i> =0.099)

PSM, propensity-score matching; N.D., 記載なし。

たランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) が1編あるのみであり<sup>15)</sup>，その他は retrospective study であった。50例以上のロボット支援手術と胸腔鏡手術との比較検討がなされている報告はわずかに6編であり<sup>16)~21)</sup>，100例以上となるとわずかに2編のみであった (Table 1)<sup>14)</sup>。van der Sluis らの RCT では，術後合併症に関しては，ロボット支援手術が 59% (32/54) と開胸手術の 80% (44/55) と比較すると有意に減少していたが，観察期間中央値 40 カ月における全生存率，無再発生存率は同等であった<sup>15)</sup>。これらをまとめると，胸腔鏡手術と比較してロボット支援手術で手術時間が延長する傾向にあるが，Yang らの 542 例の報告ではむしろロボット支援手術で有意に短くなっている<sup>19)</sup>。1編のみの報告だけであるが，熟練とともに胸腔鏡手術よりも早くなる可能性に期待が寄せられる。出血量はほぼ同等であり，術後合併症もほぼ同等であった。反回神経麻痺の軽減に関しては，ロボット支援手術で最も期待される効果の1つであるが，ロボット支援手術で減少した報告もあれば逆に増加した報告もあり，一定の見解はないのが現状である (Table 1)。

## 本邦におけるロボット支援下食道悪性腫瘍手術

本邦における食道癌に対するロボット支援手術は，

JSES の内視鏡外科手術に関するアンケート調査・第 15 回集計結果報告によると，2017 年はわずか 15 件であったが，2018 年は 158 件，2019 年には 413 件と，まだ施行数の総計は少ないものの 2018 年 4 月の保険収載以降急激に増加してきている<sup>22)</sup>。それにともない，本邦からの報告も増加してきている。2018 年以降に報告されたロボット支援下食道悪性腫瘍手術の主なもの 7 編あり，いずれも retrospective study であった<sup>23)~29)</sup>。そのうちの 2 編は propensity-score matching (PSM) 法を用いた比較解析であるが，単群の報告も 3 編であった。6 編は腹臥位で，1 編は左側臥位であった (Table 2)。cStage-III 以上の高度進行癌は 20~47% 含まれていた。胸部操作時間は 199~438 分であり，従来の胸腔鏡操作と同じかやや延長傾向にある。出血量は 52~150 mL と良好で，こちらも胸腔鏡手術とほぼ同等であった。本手技において，局所操作性の向上により最も期待される反回神経麻痺の軽減効果に関しては，10~24% と概ね良好であるものの，胸腔鏡手術とほぼ同等にとどまっていた (Table 2)。長期成績に関しては，少数の単施設での検討であるものの，Motoyama らの報告では再発率は 2 群間で有意差を認めなかったが領域内リンパ節再発はロボット群で有意に少なかった (ロボット群：0% (0/50)，従来の胸腔鏡群：6% (4/70)，*p*=0.038)<sup>25)</sup>。Ninomiya らによる左側臥位のロボット支援下手術の報告では，従来の胸腔鏡手術よりも手術時間は延長するが (ロボット群 331



Table 2 本邦における 2018 年以降のロボット支援下食道悪性腫瘍手術の報告例

著者 (報告年)	研究デザイン	体位	症例数 (n)	胸部 手術時間 (分)	出血量 (mL)	反回神経麻痺 (CD grade-I $\leq$ , %)	術後 入院期間 (日)
Shirakawa <sup>23)</sup> (2020)	Retrospective (PSM)	腹臥位	ロボット:51 胸腔鏡:51	215 211 ( $p=0.356$ )	150 235 ( $p=0.038$ )	17.7 15.7 ( $p=0.799$ )	25 23 ( $p=0.097$ )
Tsunoda <sup>24)</sup> (2021)	Retrospective (PSM)	腹臥位	ロボット:45 胸腔鏡:45	348 285 ( $p<0.001$ )	80 45 ( $p=0.07$ )	7 20 ( $p=0.06$ )*	N.D.
Motoyama <sup>25)</sup> (2021)	Retrospective	腹臥位	ロボット:51 胸腔鏡:70	297 298 ( $p=0.753$ )	91 148 ( $p=0.004$ )	24 33 ( $p=0.414$ )	N.D.
Hosoda <sup>26)</sup> (2020)	Retrospective	腹臥位	ロボット:20 (single arm)	240	少量	10	23
Daiko <sup>27)</sup> (2021)	Retrospective	腹臥位	ロボット:10 (single arm)	199	52	20	15
Oshikiri <sup>28)</sup> (2021)	Retrospective	腹臥位	ロボット:46 (single arm)	438	N.D.	19	26
Ninomiya <sup>29)</sup> (2021)	Retrospective	左側 臥位	ロボット:30 胸腔鏡:30	331 267 ( $p=0.040$ )	100 150 ( $p=0.003$ )	60 60 ( $p=1.000$ )	N.D.

\*Clavien-Dindo classification grade-II 以上.

CD, Clavien-Dindo classification ; R, robotic ; T, thoracoscopic ; PSM, propensity-score matching ; N.D., 記載なし.

分, 胸腔鏡 267 分,  $p=0.040$ ), 出血量は減少していた. 反回神経麻痺は同等であった. 興味深いことに, 30 例を経験後の 10 例では手術時間は大きく改善しており, 胸腔鏡手術よりもむしろ有意に短くなっていたが (244 分,  $p=0.011$ ), 合併症は同等であった<sup>29)</sup>. これらの報告は, いずれの施設においても導入初期の成績であるため, 今後の熟練とともに成績のさらなる改善に期待が寄せられる.

非胸腔アプローチによる食道悪性腫瘍手術に対するロボット支援手術も行われている. Yoshimura らは頸部からの縦隔鏡操作を併用したロボット支援下経裂孔的食道切除と, 従来の開胸手術の前向き比較試験 (非ランダム化) を報告している<sup>30)</sup>. 手術時間は延長したが, 出血量は少なく, また術後肺炎が開胸群では 31.4% (11/35) であったのに対してロボット群で 0% (0/25) と著明に減少しており, 術後の呼吸機能低下の程度も軽減されていた<sup>30)</sup>. 当科では経裂孔の手技に加えて頸部からの縦隔鏡アプローチもロボット支援下に行った 6 例を報告している<sup>31)</sup>. 少数の報告ではあるが, 手術時間中央値が約 800 分とかなりの時間を要し, 術後反回神経麻痺も 33% に認められておりまだまだ発展途上の術式といえるが<sup>31)</sup>, 2020 年 4 月からは本手技も保険収載されており今後の発展が期待される.

## 胃悪性腫瘍に対するロボット支援下手術

2014 年の胃癌治療ガイドラインで, LG は早期胃癌に対する日常診療の選択肢の 1 つと位置付けられた<sup>32)</sup>. 2018 年は DG と胃全摘 (total gastrectomy : TG) を合わせて約 47000 例が施行されたが, そのうちの約 3 割を LG が占めていた. DG に限ると, 約半分が LG であり<sup>12)</sup>, 腹腔鏡下幽門側胃切除に関しては広く一般臨床に浸透しているといえる. LG のうち DG に関しては多くの臨床試験の結果が報告されており, 開腹手術と比較し, 手術時間は長くなるものの, 出血量は減少し, 術後疼痛の軽減による早期回復や術後在院日数の短縮などが期待できる. 合併症に関しては RCT ではほぼ同等とされる一方で<sup>33)~35)</sup>, 本邦の NCD 解析では同等もしくは局所合併症に関しては増加する可能性が示唆されている<sup>36)37)</sup>. 長期予後に関しては早期癌, 進行癌ともに開腹手術とほぼ同等であることが近年の RCT で証明されつつある<sup>38)~41)</sup>. 鉗子の動作制限などの技術的限界点もあり, 習得までのラーニングカーブが長くなる可能性があることが懸念されている.

一方で, 胃癌に対する RG は, 少ないながらも少しずつエビデンスが増えてきている. 大規模な前向き試験は, 韓国で行われた多施設共同非ランダム化比較試験および先に述べた本邦の先進医療 B による多施設

共同前向き単群試験の2編があり<sup>6)42)</sup>、先進医療Bでは上述のとおりRGにおいて合併症の減少が認められたが<sup>6)</sup>、韓国の試験では合併症発症率はどちらも1.1%と低率であり、変わらなかった<sup>42)</sup>。単施設のRCTを含む前向き試験やretrospective studyを中心とした最近のsystematic reviewによると、RGは従来のLGに比べて手術時間が長く、出血量はほぼ同等、術後在院日数もほぼ同等、リンパ節郭清個数は同等で、手術関連死亡率に差はないとされているものが多い<sup>10)</sup>。術後合併症については膵液瘻を中心とした局所合併症がRGで減少する、という報告も散見されるが、多くは同等と報告されている<sup>10)</sup>。ラーニングカーブはLGと比較すると短くなる可能性が示唆されているが、医療コストは増加する。QOLに関しては十分な検討がなされていない<sup>10)</sup>。長期成績についての報告は少ないが、こちらも徐々にその報告が増加してきている。当科における2009~2012年までの導入初期のpStage-I~IIIまでの3年生存率86.9%、3年無再発生存率86.9%であり、LGと比較して、再発形式も含めて、いずれも2群間に差を認めなかった<sup>43)</sup>。その他、複数のretrospective studyの報告では3年生存率(67.8~86.9%)、5年生存率(73.3~93.2%)は比較的良好であり、かつ従来のLGと比較して有意差は認められなかった<sup>44)~47)</sup>。Hikageらは単施設におけるcStage-I胃癌に対するprospective phase-II試験の長期予後を報告しており、5年生存率、5年無再発生存率はともに96.7%と良好であった<sup>48)</sup>。先進医療Bによる多施設共同前向き試験の長期成績が現在解析中である。

## 保険収載以降の本邦における胃癌に対するRG

本邦におけるRGは、JSESの内視鏡外科手術に関するアンケート調査・第15回集計結果報告によると、2017年は320件であったが、2018年は997件、2019年は1751件と、食道癌手術同様にまだ施行数の総計は少ないものの保険収載以降急激に増加してきている<sup>22)</sup>。それにともない、本邦における胃癌に対するRGの報告も増加してきている。2018~2021年4月までに50例以上の報告は5編認められた。後ろ向きではあるがPSM法を用いた比較研究が4編と、PSM法なしの1編であった<sup>49)~53)</sup>。先進医療Bによる多施設共同前向き単群試験<sup>6)</sup>、多施設共同前向き単群試験<sup>54)</sup>、単施設による前向き単群試験<sup>55)</sup>を含めた8編をTable 3にまとめた。これらの患者背景は、cStage-II以上の

進行胃癌は1~32%程度が、術式では噴門側胃切除(proximal gastrectomy: PG)やTGが0~41%含まれており、多くは早期胃癌やDGが中心となっている(Table 3)。

当科による2009~2019年までのcStage-I~IIIまでの根治切除例におけるRGとLGの各群354例ずつのPSM法による解析では、術後合併症はRGで有意に少なく(RG: 3.7% vs LG: 7.6%,  $p=0.033$ )、特に縫合不全、膵液瘻、腹腔内膿瘍などの腹腔内感染性合併症が有意に少ない結果(RG: 2.5% vs LG: 5.9%,  $p=0.038$ )であった<sup>49)</sup>。単施設内での検証であるが、導入時に当科で立てた仮説「RGの局所操作性向上により局所合併症が減少する」を証明できたと考える。他の報告を総合的にみていくと、RGの手術時間は313~372分であり、LGよりも有意に延長傾向であった。出血量は0~37 mLと少なく、LGとほぼ同等の傾向であった。Clavien-Dindo分類Grade-IIIa以上の合併症に関しては、Hikageらの報告はClavien-Dindo分類II度以上のみの記載であったため詳細は不明であるが<sup>50)</sup>、その他は1.3~5.8%と非常に良好な成績が報告されている。LGとの比較では概ね同等か低い傾向にあるといえる。術後在院日数は8~12日程度でLGよりも1~2日程度短縮されている(Table 3)。以上より、RGはLGよりも手術時間が延長するというデメリットはあるものの、術後短期成績はLGと同等もしくはそれよりも良好な可能性があるといえる。ただし、RGは新規医療技術であり、おそらくは各施設とも熟練した外科医による執刀に限られているであろうことも考慮に入れる必要があり、この結果をもってLGよりも優れていると結論づけるのは早計であり、今後も慎重な観察が必要である。

## ロボット支援手術の課題と将来展望

急速に普及が進むロボット支援手術に対して、種々の環境整備が追いついてきて安全に普及していくための土壌が固まってきた。しかし、厳しい施設基準や術者基準の影響やコスト面の課題などにより、施行している施設や術者はまだ一部に限定されているのが現状である。特にコスト面に関しては、前立腺全摘除術ならびに腎部分切除術を除いてロボットの使用加算はつかず、現行の腹腔鏡・胸腔鏡手術と同じ保険点数となっているため、DVSSの値段が高いことに加えて原価償却費、保守点検料、消耗品等のコストなどが病院の大きな負担となっている。今後も消化器外科領域の

Table 3 本邦における 50 例以上のロボット支援下胃切除 (RG) の報告

著者 (報告年)	研究デザイン	症例数 (n)	cStage-II ≤ (%)	PG/TG (%)	手術時間 (分)	出血量 (mL)	術後合併症 (CD grade-IIIa ≤, %)	術後入院期間 (日)
Uyama <sup>6)</sup> (2019)	Prospective (多施設)	RG : 326 (single arm)	12	22	313	20	2.45	9
Okabe <sup>54)</sup> (2019)	Prospective (多施設)	RG : 115 (single arm)	30	37	372	15	2.6	12
Tokunaga <sup>55)</sup> (2016)	Prospective (単施設)	RG : 120 (single arm)	1	12	348.5	19	5.8	9
Shibasaki <sup>49)</sup> (2020)	Retrospective (PSM)	RG : 354 LG : 354	31 29 ( <i>p</i> = 0.962)	30 29 ( <i>p</i> = 0.778)	360 347 ( <i>p</i> = 0.001)	37 28 ( <i>p</i> = 0.005)	3.7 7.6 ( <i>p</i> = 0.033)	12 13 ( <i>p</i> = 0.001)
Hikage <sup>50)</sup> (2021)	Retrospective (PSM)	RG : 342 LG : 342	7 5 ( <i>p</i> = 0.198)	16 15 ( <i>p</i> = 0.345)	320.5 281.5 ( <i>p</i> < 0.001)	15 14 ( <i>p</i> = 0.412)	13.2 18.4 ( <i>p</i> = 0.074) * <sup>1</sup>	8 9 ( <i>p</i> = 0.041)
Okabe <sup>51)</sup> (2021)	Retrospective (PSM)	RG : 93 LG : 93	N.D.	38 34 ( <i>p</i> = 0.867)	331 330 ( <i>p</i> = 0.061)	0 37 ( <i>p</i> = 0.001)	4.3 4.3 (N.D.)	10 12 ( <i>p</i> = 0.012)
Isobe <sup>52)</sup> (2021)	Retrospective (PSM)	RG : 50 LG : 50	32 32 ( <i>p</i> = 0.937) * <sup>2</sup>	0 0	350 270.5 ( <i>p</i> < 0.001)	12.5 15 ( <i>p</i> = 0.234)	2.0 14.0 ( <i>p</i> = 0.061)	12 13 ( <i>p</i> = 0.038)
Kinoshita <sup>53)</sup> (2021)	Retrospective	RG : 152 LG : 1020	28 29 ( <i>p</i> = 0.635)	41 26 ( <i>p</i> = 0.001)	341 248 ( <i>p</i> < 0.001)	22 15 ( <i>p</i> = 0.784)	1.3 7.1 ( <i>p</i> = 0.004)	8 8 ( <i>p</i> = 0.726)

\*<sup>1</sup> Clavien-Dindo 分類 grade II 以上. \*<sup>2</sup> pStage-II 以上.

PG, proximal gastrectomy ; TG, total gastrectomy ; CD, Clavien-Dindo classification ; LG, laparoscopic gastrectomy ; PSM, propensity-score matching ; N.D., 記載なし.

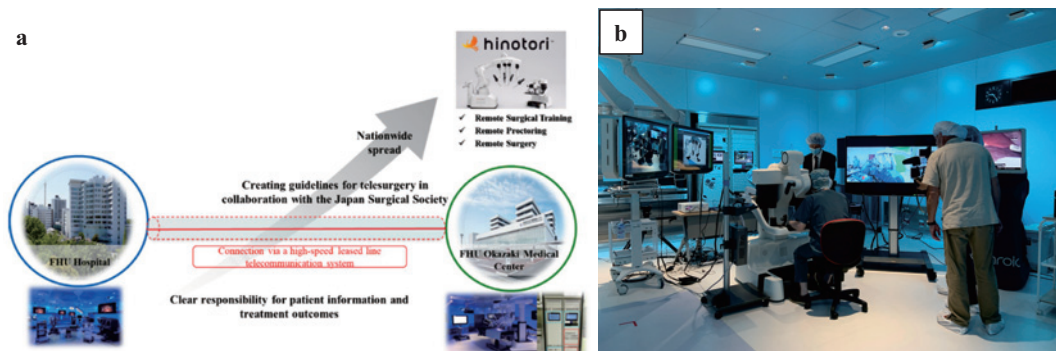


Fig. 2 当施設における遠隔手術構想とその実際

a : 当施設の hinotori™ Surgical Robot System (メディカロイド社) を用いた遠隔手術構想 (文献<sup>3)</sup> より抜粋). b : 本院・メディカロイドインテリジェンスラボラトリーでアニマル内に設置されたオペレーションアームを約 30 km 離れた岡崎医療センターのサージョンコックピットから操作し, 幽門側胃切除を行っている風景.

ロボット手術施行件数は加速度的に増加していくものと思われるが, 術後短期成績の改善効果のみならず, 腫瘍学的な長期成績を含む総合的な優越性が証明されて加算がつくことが期待される. そのような中, 2020 年 8 月に待望の国産の手術支援ロボット「hinotori™ サージカルロボットシステム」(株式会社メディカロイド) が製造販売承認を取得した. 消化器外科領域で

使用できるようになるにはまだ時間がかかる見込みだが, 企業間競争によるコストダウンやロボット機能のさらなる向上が期待できる<sup>3)</sup>.

ロボット支援手術が担う新たな可能性には, 遠隔治療や AI も含まれる. ロボット支援手術の普及により, 組織横断的な技術の共有化ならびに技術指導が必要とされてきている. その解決の 1 つとして遠隔手術指導



や遠隔トレーニング, 究極的には遠隔手術が安全に行える環境が必須である。現在, 日本外科学会が中心となり遠隔手術推進への取り組みが開始されている。当施設においても, 2020年4月にメディカロイドインテリジェンスラボラトリーを本院に開設し, 分院である岡崎医療センターに本邦初の遠隔手術対応ロボット手術室を開設した。また, 2021年5月には, 本院にも遠隔手術対応ロボット手術室を設置し, 3つの拠点を専用光回線で接続した。このシステムでは, 岡崎医療センターから本院・メディカロイドインテリジェンスラボラトリーのファソテック胃統合モデルおよびアニマルの幽門側胃切除を, 30 kmの距離を感じることなく完遂できる。今後, メディカロイド社, シスメックス社とともに, 遠隔手術の臨床応用や遠隔手術環境から得られるさまざまな外科的医療情報(サージカルインテリジェンス)の活用法について共同研究を進めていく予定である (Fig. 2)<sup>3)</sup>。

## おわりに

ロボット支援手術はこれまでの内視鏡外科手術の限界点を克服しうる非常に有用なツールであり, 保険収載以降急速に普及してきている。それとともに環境整備も整ってきた。その一方で, 解決すべき課題点もいまだ多い。これらを1つずつ解決していき, ロボット支援手術の発展が, 手術手技の向上, 治療成績の向上, 新たな外科医療の体系の構築など, 外科学のさらなる発展へと通ずることが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 宇山一朗 (インテュイティブサージカル (同)), 須田康一 (メディカロイド (株))

## 文 献

- 1) 日本ロボット外科学会: Da Vinci の実績.  
<https://j-robo.or.jp/robot/da-vinci/jisseki.html>
- 2) Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, et al: Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surg Endosc* 16: 1187-1191, 2002
- 3) Kikuchi K, Suda K, Shibasaki S, et al: Challenges in improving the minimal invasiveness of the surgical treatment for gastric cancer using robotic technology. *Ann Gastroenterol Surg* 00: 1-10, 2021 (doi: 10.1002/ags3.12463)
- 4) Suda K, Ishida Y, Kawamura Y, et al: Robot-assisted thoracoscopic lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve for esophageal squamous cell carcinoma in the prone position: technical report and short-term outcomes. *World J Surg* 36: 1608-1616, 2012
- 5) Suda K, Man-I M, Ishida Y, et al: Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc* 29: 673-685, 2015
- 6) Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al: Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study. *Gastric Cancer* 22: 377-385, 2019
- 7) 日本内視鏡外科学会: ロボット支援下内視鏡手術導入に関する指針 (改定).  
[https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/shishin/robot\\_assisted\\_endoscopic\\_surgery.pdf](https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/shishin/robot_assisted_endoscopic_surgery.pdf)
- 8) 日本内視鏡外科学会: 消化器外科領域ロボット支援下内視鏡手術導入に関する指針 (改定).  
[https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/shishin/guidelines\\_for\\_introduction\\_robot\\_assisted\\_endoscopic\\_surgery.pdf](https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/shishin/guidelines_for_introduction_robot_assisted_endoscopic_surgery.pdf)
- 9) 日本内視鏡外科学会: ロボット支援手術プロクター認定制度規則 (消化器・一般外科).  
[https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/proctor/3\\_RobotAssistedSurgeryProctorCertificationSystem.pdf](https://www.jses.or.jp/uploads/files/robot/proctor/3_RobotAssistedSurgeryProctorCertificationSystem.pdf)
- 10) Shibasaki S, Suda K, Obama K, et al: Should robotic gastrectomy become a standard surgical treatment option for gastric cancer? *Surg Today* 50: 955-965, 2020
- 11) Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, et al: A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg* 260: 259-266, 2014
- 12) Kakeji Y, Takahashi A, Hasegawa H, et al: Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of the National Clinical Database 2011-2018. *Ann Gastroenterol Surg* 4: 250-274, 2020
- 13) Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al: Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc* 24: 1621-1629, 2010
- 14) Hosoda K, Niihara M, Harada H, et al: Robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: Meticulous surgery minimizing postoperative complications. *Ann Gastroenterol Surg* 4: 608-617, 2020
- 15) van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al: Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal



- Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 269: 621-630, 2019
- 16) Deng HY, Luo J, Li SX, et al: Does robot-assisted minimally invasive esophagectomy really have the advantage of lymphadenectomy over video-assisted minimally invasive esophagectomy in treating esophageal squamous cell carcinoma? A propensity score-matched analysis based on short-term outcomes. *Dis Esophagus* 32: doy110, 2019
  - 17) Zhang Y, Han Y, Gan Q, et al: Early Outcomes of Robot-Assisted Versus Thoracoscopic-Assisted Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Ann Surg Oncol* 26: 1284-1291, 2019
  - 18) Chen J, Liu Q, Zhang X, et al: Comparisons of short-term outcomes between robot-assisted and thoraco-laparoscopic esophagectomy with extended two-field lymph node dissection for resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 11: 3874-3880, 2019
  - 19) Yang Y, Zhang X, Li B, et al: Short- and mid-term outcomes of robotic versus thoraco-laparoscopic McKeown esophagectomy for squamous cell esophageal cancer: a propensity score-matched study. *Dis Esophagus* 33: doz080, 2020
  - 20) Park S, Hwang Y, Lee HJ, et al: Comparison of robot-assisted esophagectomy and thoracoscopic esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 8: 2853-2861, 2016
  - 21) Harbison GJ, Vossler JD, Yim NH, et al: Outcomes of robotic versus non-robotic minimally-invasive esophagectomy for esophageal cancer: An American College of Surgeons NSQIP database analysis. *Am J Surg* 218: 1223-1228, 2019
  - 22) 日本内視鏡外科学会：内視鏡外科手術に関するアンケート調査 第15回アンケート集計結果報告 腹部外科領域（その2）.  
[https://www.med-amc.com/jcs\\_society/member/info/?cont=no15\\_index2&societyCode=jses](https://www.med-amc.com/jcs_society/member/info/?cont=no15_index2&societyCode=jses)
  - 23) Shirakawa Y, Noma K, Kunitomo T, et al: Initial introduction of robot-assisted, minimally invasive esophagectomy using the microanatomy-based concept in the upper mediastinum. *Surg Endosc* 1-9, 2020 (doi: 10.1007/s00464-020-08154-7)
  - 24) Tsunoda S, Obama K, Hisamori S, et al: Lower Incidence of Postoperative Pulmonary Complications Following Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: Propensity Score-Matched Comparison to Conventional Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 28: 639-647, 2021
  - 25) Motoyama S, Sato Y, Wakita A, et al: Lower local recurrence rate after robot-assisted thoracoscopic esophagectomy than conventional thoracoscopic surgery for esophageal cancer. *Sci Rep* 11: 6774, 2021
  - 26) Hosoda K, Niihara M, Ushiku H, et al: Prevention of intra-thoracic recurrent laryngeal nerve injury with robot-assisted esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg* 405: 533-540, 2020
  - 27) Daiko H, Oguma J, Fujiwara H, et al: Robotic esophagectomy with total mediastinal lymphadenectomy using four robotic arms alone in esophageal and esophagogastric cancer (RETML-4): a prospective feasibility study. *Esophagus* 18: 203-210, 2021
  - 28) Oshikiri T, Takiguchi G, Urakawa N, et al: Novel "Modified Bascule Method" for Lymphadenectomy Along the Left Recurrent Laryngeal Nerve During Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2021 Mar 8 (doi: 10.1245/s10434-021-09738-w)
  - 29) Ninomiya I, Okamoto K, Yamaguchi T, et al: Optimization of robot-assisted thoracoscopic esophagectomy in the lateral decubitus position. *Esophagus* 18: 482-488, 2021
  - 30) Yoshimura S, Mori K, Ri M, et al: Comparison of short-term outcomes between transthoracic and robot-assisted transmediastinal radical surgery for esophageal cancer: a prospective study. *BMC Cancer* 21: 338, 2021
  - 31) Nakauchi M, Uyama I, Suda K, et al: Robot-assisted mediastinoscopic esophagectomy for esophageal cancer: the first clinical series. *Esophagus* 16: 85-92, 2019
  - 32) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 20: 1-19, 2017
  - 33) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al: Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer* 20: 699-708, 2017
  - 34) Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al: Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 251: 417-420, 2010
  - 35) Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al: Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg* 270: 983-991, 2019
  - 36) Yoshida K, Honda M, Kumamaru H, et al: Surgical outcomes of laparoscopic distal gastrectomy compared to open distal gastrectomy: A retrospective cohort study based on a nationwide registry data-

- base in Japan. *Ann Gastroenterol Surg* 2: 55-64, 2018
- 37) Hiki N, Honda M, Etoh T, et al: Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. *Gastric Cancer* 21: 162-170, 2018
- 38) Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al: Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 142-151, 2020
- 39) Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al: Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 38: 3304-3313, 2020
- 40) Kim HH, Han SU, Kim MC, et al: Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5: 506-513, 2019
- 41) Yu J, Huang C, Sun Y, et al: Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 1983-1992, 2019
- 42) Kim HI, Han SU, Yang HK, et al: Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 263: 103-109, 2016
- 43) Nakauchi M, Suda K, Susumu S, et al: Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc* 30: 5444-5452, 2016
- 44) Obama K, Kim YM, Kang DR, et al: Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 21: 285-295, 2018
- 45) Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, et al: Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond: A single western center experience and long-term oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol* 41: 1106-1113, 2015
- 46) Junfeng Z, Yan S, Bo T, et al: Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of surgical performance and short-term outcomes. *Surg Endosc* 28: 1779-1787, 2014
- 47) Gao Y, Xi H, Qiao Z, et al: Comparison of robotic and laparoscopic-assisted gastrectomy in advanced gastric cancer: updated short- and long-term results. *Surg Endosc* 33: 528-534, 2019
- 48) Hikage M, Tokunaga M, Furukawa K, et al: Long-term outcomes of robotic gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a single-center prospective phase II study. *Surg Endosc* 2020 Aug 11 (doi: 10.1007/s00464-020-07895-9)
- 49) Shibasaki S, Suda K, Nakauchi M, et al: Non-robotic minimally invasive gastrectomy as an independent risk factor for postoperative intra-abdominal infectious complications: A single-center, retrospective and propensity score-matched analysis. *World J Gastroenterol* 26: 1172-1184, 2020
- 50) Hikage M, Fujiya K, Kamiya S, et al: Robotic Gastrectomy Compared with Laparoscopic Gastrectomy for Clinical Stage I/II Gastric Cancer Patients: A Propensity Score-Matched Analysis. *World J Surg* 45: 1483-1494, 2021
- 51) Okabe H, Sunagawa H, Saji M, et al: Comparison of short-term outcomes between robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matching analysis. *J Robot Surg* 2021 Jan 2 (doi: 10.1007/s11701-020-01182-4)
- 52) Isobe T, Murakami N, Minami T, et al: Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy in patients with gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Surg* 21: 203, 2021
- 53) Kinoshita T, Sato R, Akimoto E, et al: Reduction in postoperative complications by robotic surgery: a case-control study of robotic versus conventional laparoscopic surgery for gastric cancer. *Surg Endosc* 2021 Apr 12 (doi: 10.1007/s00464-021-08483-1)
- 54) Okabe H, Obama K, Tsunoda S, et al: Feasibility of robotic radical gastrectomy using a monopolar device for gastric cancer. *Surg Today* 49: 820-827, 2019
- 55) Tokunaga M, Makuuchi R, Miki Y, et al: Late phase II study of robot-assisted gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer. *Surg Endosc* 30: 3362-3367, 2016

## ABSTRACT

### Current Status and Future Perspectives of Robotic Surgery for Upper Gastrointestinal Malignancies

Susumu Shibasaki<sup>1)</sup>, Ichiro Uyama<sup>2,3)</sup> and Koichi Suda<sup>1,4)</sup>

1) *Department of Surgery, Fujita Health University*

2) *Advanced Robotic and Endoscopic Surgery, Fujita Health University*

3) *Collaborative Laboratory for Research and Development in Advanced Surgical Technology, Fujita Health University*

4) *Collaborative Laboratory for Research and Development in Advanced Surgical Intelligence, Fujita Health University*

The number of robotic surgery for gastroenterological malignant diseases performed using the da Vinci Surgical System (DVSS) has been rapidly increasing in Japan, after approval for national medical insurance coverage in April 2018. Various regulations and systems to safely introduce robotic surgery, including the latest guideline for robotic surgery from the Japan Society for Endoscopic Surgery, institution criteria, registry system, and proctor certification system have been developed. Accordingly, reports about robotic surgery for upper gastrointestinal cancer from Japan have also been increasing, and they suggest that robotic gastrectomy can possibly reduce the incidence of morbidities. There are still several problems such as cost and restriction of operators or facilities. However, a novel surgical robot, the hinotori™ Surgical Robot System, have been developed, the promising project to realize the practical use of telesurgery is undergoing. We believe that further progression of medical technology would enable surgeons to perform robotic surgery more comfortably and safely and would consequently help in achieving less invasive surgery.

## 総説

## 消化管がんの化学療法の進歩と今後の展望

池田 剛<sup>1)</sup>・山本 駿<sup>1)</sup>・加藤 健<sup>1)</sup>

**要旨** わが国の死因の1位は悪性新生物であり、その内訳は、男性は胃がんが2位、大腸がんが3位、食道がんが7位で、女性は大腸がんが1位、胃癌が4位と、消化管がんの占める割合は高い。その中でも切除不能進行・再発消化管がんは根治が難しく、予後延長や症状緩和を目的にした化学療法が標準治療として行われる。かつて消化管がんに対する有効な薬剤が殺細胞性抗がん剤のみで、予後が限られている時代があった。しかし、近年では分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発が進み、さらなる予後延長が得られる時代となった。本稿では、切除不能進行・再発消化管がんの化学療法の進歩を中心に、今後の開発の展望も含めて概説する。

1) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科

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

受付：2021年6月16日  
採択：2021年6月18日

**Key Words** 食道がん, 胃がん, 大腸がん, 化学療法

## 食道がんの化学療法 (Table 1)

## 1. 一次治療

切除不能進行・再発食道がんに対する一次治療は、周術期治療で開発されたシスプラチン (Cisplatin : CDDP) + 5-フッ化ピリミジン (FU) (CF) 療法が、複数の第II相試験<sup>1)2)</sup>の結果から標準治療とみなされてきた。BSCとの比較試験もなく、食道癌診療ガイドラインではエビデンスレベルCで弱く推奨されている。

近年では免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の開発が進められ、2020年にCF療法にICIの上乗せを検証したKEYNOTE-590試験<sup>3)</sup>が報告された。KEYNOTE-590試験は、食道がんまたは食道胃接合部がん749例を対象に、ペムブロリズマブ (Pembrolizumab : Pembro) + CF療法と、CF療法を比較した試験である。主要評価項目の生存期間中央値 (median survival time : MST) は、全体集団、扁平上皮癌、PD-L1陽性例、扁平上皮癌かつPD-L1陽性例と、全解析集団でPembro併用療法が有意に延長した。また切除不能食道扁平上皮がん

の一次治療として、ニボルマブ (Nivolumab : Nivo) + CF療法やNivo + イピリムマブ (Ipilimumab : Ipi) (Nivo + Ipi) 療法の優越性を検証したCheckMate-648試験<sup>4)</sup>において、Nivo + CF療法、Nivo + Ipi療法ともCF療法と比して全生存期間 (overall survival : OS) の優越性を証明したとプレスリリースされた。

これらより、切除不能食道扁平上皮癌の一次化学療法として、Pembro + CF療法、Nivo + CF療法、Nivo + Ipi療法が次期標準治療となると考えられる。

## 2. 二次治療以降

プラチナ系とFU系薬剤に不応・不耐な切除不能食道扁平上皮癌・腺扁平上皮癌の419例を対象に、Nivo群とタキサン群 (パクリタキセル [Paclitaxel : PTX] またはドセタキセル [Docetaxel : DTX]) を比較したATTRACTION-3試験<sup>5)</sup>が行われ、Nivo群が有意に生存期間を延長した。これより、2020年2月に本邦でNivoが二次治療として承認された。また一次治療不応の切除不能食道または食道胃接合部がん (腺癌もしくは扁平上皮癌) 628例を対象とし、Pembroと化学療法 (PTX, DTX, イリノテカン [Irinotecan :



Table 1 食道がんの緩和的化学療法のエビデンス

試験名	治療 回数	試験 デザイン	症例 数	組織型	試験治療群	対照群	全生存期間 中央値	ハザード比 (95% 信頼区間)
ATTRACTION-3 <sup>5)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	419	扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌	ニボルマブ	タキサン系	10.9 カ月 vs 8.4 カ月	0.77 (0.62 ~ 0.96)
KEYNOTE-181 <sup>6)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	628	腺癌, 扁平上皮癌	ペムプロリズマブ	タキサン系/ イリノテカン	7.1 カ月 vs 7.1 カ月	0.89 (0.75 ~ 1.05)
KEYNOTE-590 <sup>3)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	749	腺癌, 扁平上皮癌	CF+ ペムプロリズマブ	CF	12.4 カ月 vs 9.8 カ月	0.73 (0.62 ~ 0.86)
CheckMate-648 <sup>4)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	970	扁平上皮癌	ニボルマブ+ イピリムマブ	CF	12.8 カ月 vs 10.7 カ月	0.78 (0.62 ~ 0.98)
					CF+ ニボルマブ		13.2 カ月 vs 10.7 カ月	0.74 (0.58 ~ 0.96)

CF : 5-FU + Cisplatin.

IRI]) を比較した KEYNOTE-181 試験<sup>6)</sup>が行われた。本試験は最終解析で PD-L1 陽性例 (Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ ) のみで Pembro の優越性が示されたが、2 例の追跡情報が反映した再解析ではどの集団でも Pembro の優越性は証明できなかった。事後的に、扁平上皮癌かつ PD-L1 陽性例において、MST は Pembro 10.3 カ月、化学療法 6.7 カ月と、Pembro で良好な傾向を示した。これより 2020 年 8 月に扁平上皮癌かつ PD-L1 陽性例のみ、二次治療において Pembro が承認された。また転移性食道がん 49 例を対象とした DTX の第 II 相試験では、主要評価項目の奏効割合 (response rate : RR) は 20%、MST は 8.1 カ月であった<sup>7)</sup>。同様にプラチナ製剤に不応・不耐の食道がん 53 例を対象とした PTX の第 II 相試験では、主要評価項目の RR は 44.2%、MST は 10.4 カ月であった<sup>8)</sup>。

現在の食道癌診療ガイドラインでは、二次治療は Nivo がエビデンスレベル A にて強く推奨、Pembro (扁平上皮癌かつ PD-L1 陽性例、もしくは MSI-high (MSI-H) 症例)、PTX、DTX がエビデンスレベル B にて弱く推奨となっている。

### 3. 今後期待される試験治療について

殺細胞性抗がん剤による一次治療に関しては、CF 療法と biweekly DCF 療法を比較する第 III 相試験 (JCOG1314 試験)<sup>9)</sup>も進行中で、ICI と分子標的治療薬の併用療法や、術後期の ICI の開発も行われている。今後選択肢を増やすべく、さらなる治療開発が急務である。

## 胃がんの化学療法 (Table 2)

### 1. 一次治療

かつて、本邦の切除不能進行・再発胃がんの一次治療は、JCOG9205 試験の結果 5-FU 持続静注療法であり、約 10 カ月<sup>10)</sup>の予後と、有効性は限られていたが、JCOG9912 試験<sup>11)</sup>においてテガフル・ギメラシル・オテラシル (S-1) 単剤療法が、5-FU 持続静注療法と比較して OS の非劣性が証明された。その後、S-1 と、S-1+CDDP (SP) 療法を比較した SPIRITS 試験<sup>12)</sup>で、SP 療法の OS に関する優越性が証明され、SP 療法が標準治療として確立された。CDDP は大量補液を要し入院が必要で、腎機能低下例では投与不適であった。そのため、大量補液不要かつ腎障害例にも使用可能なオキサリプラチン (Oxaliplatin : L-OHP) の開発が進められ、SP 療法と S-1+L-OHP (SOX) 療法を比較した G-SOX 試験が行われた<sup>13)</sup>。G-SOX 試験では非劣性を証明できなかったが、英国で実施された REAL-2 試験<sup>14)</sup>で CDDP と L-OHP の非劣性が証明され、2014 年より本邦でも胃がんに対し L-OHP が承認された。

別の FU 系薬剤であるカペシタピン (Capecitabine : Cape) も開発され、AVAGAST 試験<sup>15)</sup>や ToGA 試験<sup>16)</sup>、ML17032 試験<sup>17)</sup>から、Cape+CDDP (XP) 療法、Cape+L-OHP (XELOX) 療法も使用可能である。FOLFOX 療法も、標準治療と比較したデータはないが、比較試験の対照群として近年米国を中心に使用され、2017 年に本邦でも使用可能となった。

胃がんでは HER2 蛋白の発現を約 15~20% に認め、HER2 陽性の切除不能胃がんの一次治療に、2 剤併用療法に抗 HER2 抗体のトラストズマブ (Trastuzumab)

Table 2 胃がんの緩和的化学療法のエビデンス

試験名	治療 回数	試験 デザイン	症例 数	試験治療群	対照群	全生存期間中央値	ハザード比 (95% 信頼区間)
HER2 陰性							
JCOG9912 <sup>11)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	704	IRI+CDDP S-1	5-FU	12.3 カ月 vs 10.8 カ月 11.4 カ月 vs 10.8 カ月	0.85 (0.70 ~ 1.04) 0.83 (0.68 ~ 1.01) (非劣性マージン 1.16)
SPIRITS <sup>12)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	305	S-1+CDDP	S-1	13.0 カ月 vs 11.0 カ月	0.77 (0.61 ~ 0.98)
G-SOX <sup>13)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	673	S-1+L-OHP	S-1+CDDP	14.1 カ月 vs 13.1 カ月	0.969 (0.812 ~ 1.157) (非劣性マージン 1.15)
REAL-2 <sup>14)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験 (2×2)	1002	5-FU+L-OHP +EPI Cape+CDDP +EPI Cape+L-OHP +EPI	5-FU+ CDDP+ EPI	CDDP 10.0 カ月 vs L-OHP 10.4 カ月 5-FU 9.6 カ月 vs Cape 10.9 カ月	0.92 (0.80 ~ 0.86) 0.86 (0.80 ~ 0.99) (非劣性マージン 1.23)
KEYNOTE-062 <sup>20)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	763	5-FU/Cape+ CDDP+ ペムプロリズマブ (C+P) ペムプロリズマブ (P)	5-FU/ Cape+ CDDP (C)	C+P vs C CPS≥10 (①) : 12.3 カ月 vs 10.8 カ月 CPS≥1 (②) : 12.5 カ月 vs 11.1 カ月 P vs C CPS≥10 (③) : 17.4 カ月 vs 10.8 カ月 CPS≥1 (④) : 10.6 カ月 vs 11.1 カ月	① 0.85 (0.62 ~ 1.17) ② 0.85 (0.07 ~ 1.03) ③ 0.69 (0.49 ~ 0.97) (①②の優越性が 示されず③も 示せなかった) ④ 0.91 (0.69 ~ 1.18, 非劣性マージン 1.2)
CheckMate-649 <sup>21)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	955	FOLFOX/ XELOX+ ニボルマブ	FOLFOX/ XELOX	13.8 カ月 vs 11.6 カ月	0.80 (0.68 ~ 0.94)
ATTRACTION-4 <sup>22)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	724	SOX/XELOX+ ニボルマブ	SOX/ XELOX	10.45 カ月 vs 8.34 カ月 (PFS) 17.45 カ月 vs 17.15 カ月 (OS)	0.68 (0.51 ~ 0.90) 0.90 (0.75 ~ 1.08)
RAINBOW <sup>27)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	665	PTX+RAM	PTX	9.6 カ月 vs 7.9 カ月	0.807 (0.678 ~ 0.962)
ABSOLUTE <sup>28)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	741	nab-PTX 3 週毎 nab-PTX 毎週	PTX	10.3 カ月 vs 10.9 カ月 11.1 カ月 vs 10.9 カ月	1.06 (0.87 ~ 1.03) 0.97 (0.76 ~ 1.23)
ATTRACTION-2 <sup>31)</sup>	3 <sup>rd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	493	ニボルマブ	プラセボ	5.26 カ月 vs 4.14 カ月	0.63 (0.51 ~ 0.78)
TAGS <sup>32)</sup>	3 <sup>rd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	507	FTD/TPI	プラセボ	5.7 カ月 vs 3.6 カ月	0.69 (0.56 ~ 0.85)
HER2 陽性							
ToGA <sup>16)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	584	XP/FP+Tmab	XP/FP	13.8 カ月 vs 11.1 カ月	0.74 (0.60 ~ 0.91)
DESTINY- Gastric01 <sup>33)</sup>	3 <sup>rd</sup>	ランダム化 第 II 相試験	188	T-DXd	IRI/PTX	51% vs 14% (ORR) 12.5 カ月 vs 8.4 カ月 (OS)	- 0.59 (0.39 ~ 0.88)

IRI : Irinotecan, CDDP : Cisplatin, EPI : Epirubicin, L-OHP : Oxaliplatin, Cape : Capecitabine, PTX : Paclitaxel, RAM : Ramucirumab, nab-PTX : nab-Paclitaxel, FTD/TPI : Trifluridine/Tipiracil, Tmab : Trastuzumab, T-DXd : Trastuzumab deruxtecan, CPS : Combined Positive Score.

mab : Tmab) の上乗せを検証した ToGA 試験が行われ、Tmab 併用群の OS の優越性が証明された。第 II 相試験の HERBIS-1 試験<sup>18)</sup>と WJOG7212G 試験<sup>19)</sup>の結果から、SP+Tmab もオプションである。

胃癌治療ガイドラインでは、HER2 陰性胃がんの一次治療は、SP 療法と XP 療法がエビデンスレベル A、SOX 療法、XELOX 療法、FOLFOX 療法がエビデンスレベル B にて推奨されている。一方、HER2 陽性胃がんの一次治療は、XP と Tmab 併用療法がエビデンスレベル A、SP と Tmab 併用療法がエビデンスレベル B とされている。

胃がんでは、その後数多くの薬剤が第 III 相試験で検証されたが、優越性を証明できなかった試験が多かった。そのような中、後治療で有効性を証明した ICI が、一次治療で開発が進められた。HER2 陰性かつ PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 1) の切除不能胃がんおよび食道胃接合部がんを対象に、2 剤併用化学療法に対して、Pembro と化学療法併用療法の優越性および、Pembro 単剤の非劣性を検証した KEYNOTE-062 試験が行われた<sup>20)</sup>。Pembro 併用療法は 2 剤併用療法に対する優越性を証明できなかったが、Pembro 単剤は 2 剤併用療法に対して非劣性を示した。しかし CPS $>$ 1 集団での無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) は有意に Pembro 単剤で不良で、日常診療における有用性が疑問視された結果、承認申請に至らなかった。

2020 年の ESMO において、HER2 陰性胃がんおよび食道胃接合部がんを対象に、2 剤併用療法 (FOLFOX/CapeOX) に対して、化学療法+Nivo の優越性を検証した CheckMate-649 試験<sup>21)</sup>と、HER2 陰性切除不能胃がんおよび食道胃接合部がんを対象に、2 剤併用化学療法 (SOX/CapeOX) に対する化学療法+Nivo の優越性を検証した ATTRACTION-4 試験<sup>22)</sup>の結果が報告された。

CheckMate-649 試験は、主要評価項目を PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 5) 例における PFS, OS と設定し、当初は Nivo+Ipi 療法と、Nivo+化学療法、化学療法の 3 群で開始したが、有害事象で Nivo+Ipi 療法への割付が中止となった。最終的に 955 例が登録され、PD-L1 陽性集団における PFS, OS に加え、全体集団における OS の優越性も証明した。

ATTRACTION-4 試験は Nivo+化学療法と化学療法を比較した試験で、主要評価項目はバイオマーカーによらない全体集団の PFS と OS と設定され、724 例が登録された。Nivo 群は PFS の優越性を示したが、OS の優越性は証明できなかった。

これらの結果から、Nivo+化学療法が、HER2 陰性胃がんの一次治療においても新たな標準治療になり得ると期待される。2021 年 5 月には、FDA において、FU+プラチナ併用化学療法に Nivo を加えた治療が、バイオマーカーによらず胃がん、食道胃接合部がんの一次化学療法として承認された。しかし、CPS $<$ 5 の集団におけるリスクベネフィットバランスについては議論が必要と考えられている。

## 2. 二次治療

FU 系とプラチナ系薬剤に不応・不耐症例への二次治療は、BSC に対する IRI または DTX の有効性が、複数の RCT<sup>23)~25)</sup>で報告されていた。本邦では、PTX や IRI が日常診療で行われていたが質の高いデータがなく、PTX に対する IRI の優越性を検証した WJOG4007 試験<sup>26)</sup>が行われた。OS の優越性は証明できなかったが、両薬剤とも同程度の有効性を示すことが示唆された。その後、血管内皮増殖因子受容体である VEGFR-2 に対する抗体薬のラムシルマブ (Ramucirumab : RAM)+PTX と PTX を比較した RAINBOW 試験が行われ<sup>27)</sup>、PTX+RAM は主要評価項目の OS で優越性を証明した。これより標準治療は PTX+RAM とされ、エビデンスレベル A で推奨されている。

ABSOLUTE 試験<sup>28)</sup>により nab-PTX 毎週投与法が、PTX に対する OS の非劣性を示し、サブ解析では腹膜播種 (HR : 0.78, p=0.01) もしくは高度腹水 (HR : 0.25, p=0.013) を有する症例で、nab-PTX は PTX に比して有意差を示した。これより、腹膜播種を有する切除不能胃がんもしくは食道胃接合部がんを対象に、PTX+RAM と nab-PTX+RAM を比較する P-SELECT 試験が行われている<sup>29)</sup>。REGARD 試験<sup>30)</sup>では RAM 単剤のプラセボに対する優越性が示され、有害事象が懸念される場合 RAM も検討される。

ガイドラインでは、標準治療の PTX+RAM が選択されない症例では、PTX 毎週投与、DTX, IRI, RAM, nab-PTX+RAM, nab-PTX 毎週投与が条件付きレジメンとして推奨されている。

## 3. 三次治療以降

三次治療以降では、かつて BSC に勝るデータがなく、状態が良い症例のみに前治療で用いられていない薬剤が使用されることが多かった。2 レジメン以上の標準治療不応・不耐例を対象に、Nivo とプラセボを比較した ATTRACTION-2 試験が行われ<sup>31)</sup>、主要評



## 大腸がんの化学療法 (Table 3)

価項目のOSでNivoは優越性を証明した。また2レジメン以上の標準治療不応例を対象に、トリフルリジン/チピラシル (FTD/TPI) のプラセボに対する優越性を検証したTAGS試験<sup>32)</sup>が行われ、FTD/TPIはOSの優越性を証明した。

ガイドラインでは三次治療以降ではNivo, FTD/TPI (エビデンスレベルA), IRI (エビデンスレベルB) の3剤が推奨されている。

HER2陽性胃癌ではHER2を標的にした抗体薬物複合体 (anti-drug conjugate: ADC) の開発が行われ、Tmabを含む2レジメン以上治療歴がある、HER2陽性胃がんおよび食道胃接合部がんを対象に、トラズツズマブデルクステカン (Trastuzumab deruxtecan: T-DXd) と化学療法を比較したDESTINY-Gastric01試験が行われた<sup>33)</sup>。T-DXdは、抗HER2抗体であるTmabに、デルクステカンを結合させたADCで、主要評価項目である奏効率 (objective response rate: ORR) に加え、OSもT-DXdは優越性を証明した。これよりT-DXdは、HER2陽性胃がんの三次治療としてエビデンスレベルAで推奨されている。

### 4. 今後期待される試験治療について

線維芽増殖因子 (FGF) は細胞増殖や血管新生に関与し、FGF受容体 (FGFR) 2は胃がんのdiffuse typeの約9%での増幅が認められる。FGFR2b陽性切除不能胃がんまたは胃食道接合部腺がん、抗FGFR2b抗体薬であるベマリツズマブのFOLFOX療法への上乗せを検討したFIGHT試験が行われ、ベマリツズマブ併用群はPFS、OSで有望な結果を示した<sup>34)</sup>。副作用に関しては、FGFR阻害薬に特徴的な角膜混濁が67.1% (プラセボ: 10.4%) と報告された。本試験の第III相部分が進行中で、結果が待たれる。

Claudin (CLDN) 18.2は、細胞間接着因子蛋白で、胃がんでは約80%に発現している。CLDN18.2陽性胃がん・食道胃接合部がんを対象に、一次治療の抗CLDN18.2抗体であるゾルベツキシマブの化学療法への上乗せを検討したFAST試験が行われた<sup>35)</sup>。ゾルベツキシマブ群は、PFSやOSで良好な結果を示し、一次化学療法にゾルベツキシマブの上乗せを検証する2つのRCT (SPOTLIGHT試験<sup>36)</sup>, GLOW試験<sup>37)</sup>) が進行中で、結果が待たれる。

### 1. 一次治療

切除不能進行・再発大腸がんの予後は、BSCで約8カ月と、かつては非常に予後が限られた対象であった。1950年代に5-FUが開発され、レボホリナート (LV) との併用が検討され、特に欧州を中心にchemical modulationを基軸に開発されたde Gramontレジメンは、同様の組み合わせで投与法が異なるMayoレジメンやRPMIレジメンと比較して、PFSや安全性が優れており、以降de Gramontレジメンを軸に開発が進められた<sup>38)~40)</sup>。その後IRIやL-OHPとde Gramontレジメンとの併用である、FOLFIRI療法とFOLFOX療法が臨床応用されるに至った<sup>41)42)</sup>。この時点でFOLFOX療法とFOLFIRI療法の治療順を比較したGERCOR試験では、MSTが20カ月を示し、飛躍的な治療成績の向上が得られた<sup>43)</sup>。

分子標的薬の開発も行われ、抗EGFR抗体薬のセツキシマブ (Cetuximab: CET), パニツムマブ (Panitumumab: PANI) と、血管新生阻害薬のベバシズマブ (Bevacizumab: BEV) の開発が進められた。2剤併用療法とCETまたはBEVを比較検討した第III相試験や、5-FU/LVにIRIとL-OHPを上乗せしたFOLFOXIRI療法の試験 (TRIBE試験) では約30カ月のMSTが得られた<sup>44)45)</sup>。

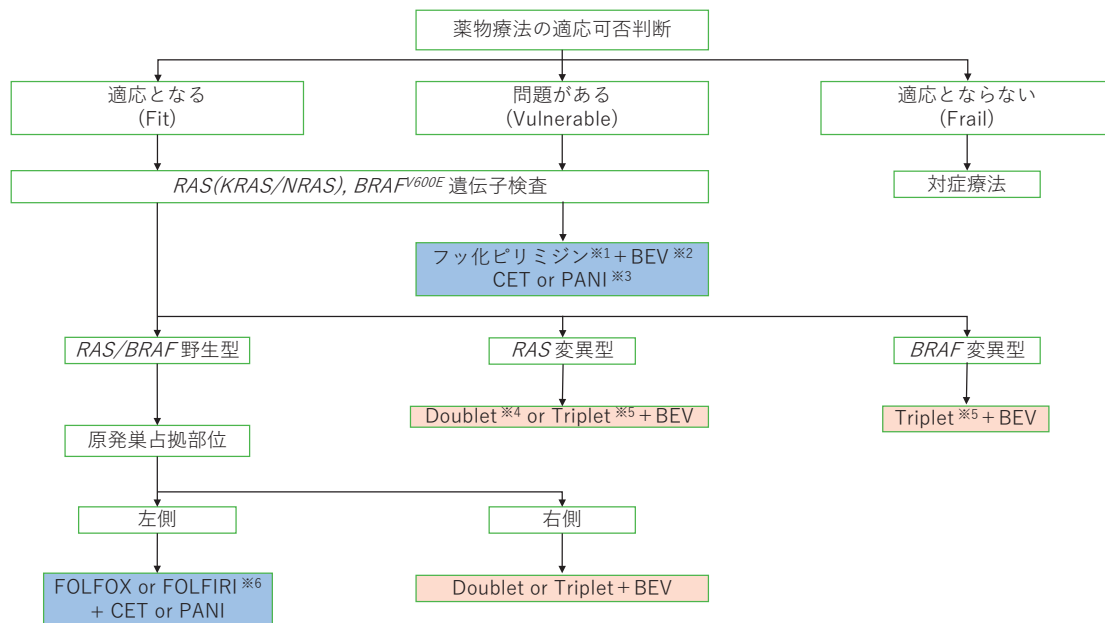
遺伝子異常が治療効果に関連する報告もなされ、臨床試験の追加解析によりall RASの変異が抗EGFR抗体薬の効果予測因子となることが示された<sup>46)~50)</sup>。BRAFの変異が予後不良因子であると示され、こちらを標的にした治療開発も進んだ<sup>51)52)</sup>。他がん種同様、MSI-HまたはMMR欠損例 (dMMR) にはICIの開発が展開されている。

大腸癌診療ガイドライン2019年版においては、まず薬物療法の適応可否について判断する (薬物療法の適応: fit, 適応に問題がある: vulnerable, 適応外: frail) (Fig. 1参照)。薬物療法の適応となるfitまたはvulnerableな場合、治療開始前にRAS遺伝子とBRAF<sup>V600E</sup>遺伝子の検査を行う。RAS・BRAF遺伝子がともに野生型の場合、抗EGFR抗体の効果期待できるが、原発巣の占拠部位 (左側/右側) により治療効果が異なる。6つの臨床試験の統合解析<sup>44)49)53)~58)</sup>から、右側 (横行結腸, 上行結腸, 盲腸) は抗EGFR抗体の効果期待しにくく、右側は生物学的に予後不良であり、fitな症例であれば、FOLFOXIRIもしくは2剤併用 (FOLFOX, CapeOX, SOX, FOLFIRI,

Table 3 大腸がんの緩和的化学療法のエビデンス

試験名	治療 ライン	試験デザイン	症例数	試験治療群	対照群	全生存期間 中央値	ハザード比 (95% 信頼 区間)
化学療法 vs 化学療法 + 抗 EGFR 抗体							
CRYSTAL <sup>49)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験 (サブグループ 解析)	348 (KRAS 野生)	FOLFIRI	FOLFIRI	24.9 カ月 vs 21.0 カ月	0.84 (0.64 ~ 1.11)
PRIME <sup>54)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験 (サブグループ 解析)	355 (KRAS 野生)	FOLFOX4 + Pani	FOLFOX4	23.9 カ月 vs 19.7 カ月	0.83 (0.67 ~ 1.02)
TAILOR <sup>55)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	393 (RAS 野生)	FOLFOX4 + Cetu	FOLFOX4	20.7 カ月 vs 17.8 カ月	0.76 (0.61 ~ 0.96)
化学療法 + 抗 VEGF 抗体							
FIRE-3 <sup>56)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験 (サブグループ 解析)	400 (RAS 野生)	FOLFIRI + Cetu	FOLFIRI + Bev	31.1 カ月 vs 25.6 カ月	0.76 (0.6 ~ 0.94)
PEAK <sup>57)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 II 相試験 (サブグループ 解析)	170 (RAS 野生)	mFOLFOX6 + Pani	mFOLFOX6 + Bev	41.3 カ月 vs 28.9 カ月	0.63 (0.39 ~ 1.02)
CALGB/ SWOG80405 <sup>44)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	526 (KRAS 野生)	mFOLFOX6/ FOLFIRI + Cetu	mFOLFOX6/ FOLFIRI + Bev	30.0 カ月 vs 29.0 カ月	0.88 (0.77 ~ 1.01)
NO16966 <sup>60)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	1400	FOLFOX4/ XELOX + Bev	FOLFOX4/ XELOX	21.3 カ月 vs 19.9 カ月	0.89 (0.76 ~ 1.03)
SOFT <sup>61)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	511	SOX + Bev	mFOLFOX6 + Bev	29.6 カ月 vs 30.9 カ月	1.05 (0.80 ~ 1.38)
AVEX <sup>62)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	280	Cape + Bev	Cape	20.7 カ月 vs 16.8 カ月	0.79 (0.57 ~ 1.09)
WJOG4407G <sup>63)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	395	FOLFIRI + Bev	mFOLFOX6 + Bev	30.1 カ月 vs 31.4 カ月	0.990 (0.785 ~ 1.249)
Triplet vs Doublet							
TRIBE <sup>45)</sup>	1 <sup>st</sup>	ランダム化 第 III 相試験	508	FOLFOXIRI + Bev	FOLFIRI + Bev	29.8 カ月 vs 25.8 カ月	0.80 (0.65 ~ 0.98)
二次治療以降							
ML18147 <sup>68)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	819	5-FU + L-OHP/ IRI based regimen + Bev	5-FU + L-OHP/IRI based regimen	11.2 カ月 vs 9.8 カ月	0.81 (0.69 ~ 0.94)
VELOUR <sup>69)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	1228	FOLFIRI + AFL	FOLFIRI	13.50 カ月 vs 12.06 カ月	0.817 (0.713 ~ 0.937)
RAISE <sup>70)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	1072	FOLFIRI + RAM	FOLFIRI	13.3 カ月 vs 11.7 カ月	0.844 (0.730 ~ 0.976)
BEACON <sup>75)</sup>	2 <sup>nd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	665	エンコラフェニブ + ピニメチニブ + Cetu, エンコラフェニブ + Cetu	IRI/ FOLFIRI + Cetu	9.0 カ月 vs 8.4 カ月 vs 5.4 カ月	0.52 (0.39 ~ 0.70) 0.60 (0.45 ~ 0.79)
CORRECT <sup>79)</sup>	3 <sup>rd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	760	レゴラフェニブ	プラセボ	6.4 カ月 vs 5.0 カ月	0.77 (0.64 ~ 0.94)
RECOURSE <sup>80)</sup>	3 <sup>rd</sup>	ランダム化 第 III 相試験	800	FTD/TPI	プラセボ	7.1 カ月 vs 5.3 カ月	0.68 (0.68 ~ 0.81)

Cetu : Cetuximab, Pani : Panitumumab, Bev : Bevacizumab, Cape : Capecitabine, IRI : Irinotecan, L-OHP : Oxaliplatin, AFL : Aflibercept, RAM : Ramucirumab, FTD/TPI : Trifluridine/Tipiracil.



※大腸癌治療ガイドライン2019年一部改変

※1：フッ化ピリミジン：5-FU+I-LV, UFT+I-LV, S-1, Cape  
 ※2：BEVの併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う。  
 ※3：CET, PANIはRAS (KRAS/NRAS) 野生型のみに適応。  
 ※4：Doublet：FOLFOX, XELOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI  
 ※5：Triplet：FOLFOXIRI  
 ※6：経口フッ化ピリミジンと抗EGFR抗体の併用での有効性が証明されておらず、FOLFOXもしくはFOLFIRIとの併用を行う。

Fig. 1 一次治療の方針を決定する際のプロセス

S-1+IRI) にBEVを併用した治療が推奨される<sup>59)~65)</sup>。一方同解析で、左側(直腸, S状結腸, 下行結腸)は抗EGFR抗体併用の効果が高く、2剤併用(FOLFOX, FOLFIRI)に抗EGFR抗体の併用が推奨される。一方RASとBRAF<sup>V600E</sup>変異例では抗EGFR抗体の効果が期待できず、BEV併用が推奨される。TRIBE試験では、BRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異例においてFOLFOXIRI+BEVの有効性が示唆されている<sup>45)</sup>。FOLFOXIRIの強度は高いが、有害事象の頻度も高く、vulnerableには投与困難で、症例選択に注意を要する。忍容性がない場合は5-FUとIRIを減量したmodified regimenの使用も検討する<sup>66)67)</sup>。一方vulnerableな場合、2剤併用療法に忍容性がなく、FU(5-FU/I-LV, Cape, UFT, S-1)+BEVや抗EGFR抗体が適応となる。

## 2. 二次治療

BEVを併用する一次治療後にBEVの継続投与、いわゆるbevacizumab beyond progression (BBP)の有効性が第III相試験(ML18147試験)で報告され、BEV投与後の化学療法+BEV併用継続療法の優越性が証明された<sup>68)</sup>。FOLFIRIに、他の血管新生阻害薬であるアフリベルセプト(Aflibercept: AFL)もしくはRAMの併用を検証した第III相試験(VELOUR

試験, RAISE試験)<sup>69)70)</sup>が行われ、いずれの試験も併用の優越性が証明された。RAISE試験のバイオマーカー解析では、VEGF-D高値例でOSとPFSの延長を認め、血中VEGF-DがFOLFIRI+RAM併用療法の効果予測因子として期待され、angiogenesis panelを検討する多施設共同試験(GI-SCREEN CRC-Ukit試験)が行われており、結果が待たれる<sup>71)</sup>。

RAS野生型かつ一次治療でBEV併用療法を行った症例に、抗EGFR抗体併用療法とBEV併用療法を比較する第II相試験(SPIRITT試験, WJOG6120G試験, PRODIGE18試験)が行われ、ORRはどれも抗EGFR抗体群が良好だが、OSとPFSでは有意差を認めなかった<sup>72)~74)</sup>。BEV投与後の二次治療として血管新生阻害薬併用が推奨されるが、腫瘍縮小効果を期待する場合、抗EGFR抗体が未使用で次治療の継続が困難な場合は、抗EGFR抗体の併用も考慮する。

またBRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異の大腸癌に対して、BRAF阻害薬であるエンコラフェニブ、MEK阻害薬であるビニメチニブの開発が進められ、CETを含む3剤併用療法とエンコラフェニブとCETの2剤併用療法を検証したBEACON試験が行われた<sup>75)</sup>。本試験では前治療歴として1~2レジメンの治療に不応のBRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異大腸がん、3剤併用療法、2



剤併用療法, FOLFIRI/IRI+CET 療法の3群を比較し, 主要評価項目のOSは, 3剤併用の優越性を証明した. また副次評価項目の2剤併用の優越性も証明した. ORRも3剤併用群, 2剤併用群ともに対照群に対し良好であった(3剤併用群:26% vs 2剤併用群:20% vs 対照群:2%). 有害事象は, 消化器症状や皮膚症状に関しては3剤併用群で多く, 関節痛, 筋肉痛, 頭痛は2剤併用群で多くみられた. またMEK阻害薬に特徴的な眼障害と心障害は3剤併用群で多くみられたが忍容性は良好であり, 病状に応じて分子標的薬の3剤併用療法または2剤併用療法を用いることが推奨される.

またdMMRに対するICIの開発も行われ, 第III相試験の統合解析では, dMMRを有する大腸がんは予後不良で, 欧米では約5%に, 本邦では約2~3%にMSI-Hを認めるとされる. 前治療歴のあるMSI-H切除不能大腸がん, Pembroの有効性を検討したKEYNOTE-164試験では, 主要評価項目のORR 28%と良好な結果であった<sup>76)</sup>. KEYNOTE-164試験と大腸がん以外のMSI-H固形癌を対象にしたKEYNOTE-158試験<sup>77)</sup>の結果から, 本邦では2018年にMSI-H切除不能大腸がんを含む固形癌(標準治療が困難な場合)に対し, Pembroが承認された. その後未治療MSI-H大腸がんを対象にPembroと一次化学療法(FOLFOX/FOLFIRI±BEV/CET)の比較試験(KEYNOTE-177)が行われ, 主要評価項目のPFS中央値は有意差を示した<sup>78)</sup>.

またNivoに関しては, 前治療歴のあるMSI-H切除不能大腸がんを対象に, NivoまたはNivo+Ipi療法の有効性と安全性を検証したCheckMate-142試験が行われた. Nivo群はORR 31%, OS中央値未到達で, Nivo+Ipi群は, ORR 55%, OS中央値は未到達であった. 有害事象(全grade)に関しては2剤併用群 vs Nivo群で, 皮膚毒性29% vs 22%, 内分泌障害25% vs 8%, 胃腸障害23% vs 24%, 肝障害19% vs 8%であったが, 忍容性は保たれていた. これより, 化学療法後に増悪したMSI-H切除不能大腸がん, 2020年2月にNivoが, 同年9月にNivo+Ipi併用療法が承認された. また未治療のMSI-H大腸がんに対するNivo+Ipi療法のコホートでORR 60%と良好な結果が報告されている. 現在MSI-H大腸がんの一次治療で, 化学療法, Nivo, Nivo+Ipi療法の3群を比較する第III相試験(NCT04008030)が進行中である.

### 3. 三次治療以降

レゴラフェニブ(Regorafenib:REG)とFTD/TPIが, CORRECT試験<sup>79)</sup>とRECOURSE試験<sup>80)</sup>の結果から, 三次治療において有効性が証明されている. いずれも, FU, L-OHP, IRI, BEV, 抗EGFR抗体に不応・不耐で, PS 0~1の症例が対象である. またRAS野生型では, FU, L-OHP, IRIに不応・不耐で抗EGFR抗体未使用例に, 抗EGFR抗体の有効性がBSCと比較した第III相試験(CO.17試験, 20020408試験, ASPECCT試験)<sup>81)~83)</sup>で示された. IRIを含んだレジメンに不応・不耐な症例に, CETとCET+IRI療法を比較したBOND試験が行われ, 併用療法の有効性が示唆された<sup>84)</sup>. さらにCET+IRI療法もしくはPANI+IRI療法の非劣性を検証したWJOG6510G試験が行われ, 主要評価項目であるPFSは非劣性が示された<sup>85)</sup>. これより, IRI含有レジメンに不応・不耐な場合, IRI+抗EGFR抗体の有効性が示唆された. 一方抗EGFR抗体不応例への抗EGFR抗体再投与の意義は明らかでなく, 第II相試験(CRICKET試験)で, RAS変異型に比べRAS野生型では, PFS, OSともに良好な傾向を認めた<sup>86)</sup>. BBPをもとに, FTD/TPIとFTD/TPI+BEVを比較した第II相試験が行われ, FTD/TPI+BEVがOSの優越性を示した.

REGとFTD/TPIの比較試験はないが, 本邦でREGまたはFTD/TPIから開始された症例を後ろ向きに解析したREGOTAS試験<sup>87)</sup>では, どちらから開始してもOSに有意差を認めなかった<sup>88)</sup>. またKRAS野生型を対象にREGまたはCET+IRIのいずれを先に投与するかを検討した第II相試験(REVERCE試験)では, REG先行群でOSの優越性を認めた<sup>88)</sup>. これらの投与順に関しては, 全身状態や有害事象を考慮し, vulnerableであればBSCも検討される.

三次治療において, 約2~5%を占めるHER2遺伝子増幅を有する切除不能大腸がんを対象に抗HER2抗体薬の治療開発が行われ, 抗HER2抗体薬の2剤併用が, 複数の第II相試験(HERACLES試験, MyPathway試験, MOUNTAINEER試験)で有効性が示唆されている<sup>89)~91)</sup>. 本邦では, Tmab+ペルツズマブ療法による第II相試験(TRIUMPH試験)が行われ, 腫瘍組織でHER2増幅が確認された17例とctDNAでHER2増幅が確認された15例で評価が行われ, 主要評価項目のORRは, 腫瘍組織群35.3%, ctDNA群33.3%と, いずれの群も有効性が示された<sup>92)</sup>. また標準治療に抵抗性のHER2陽性RAS野生型の切除不能大腸がん, T-DXdの有効性を検討した

DESTINY-CRC01 試験が行われ、HER2 IHC3+またはIHC2+/ISH+ 53名(A群)でORR 45.3%と良好な結果を認めた<sup>93)</sup>。標準治療後のHER2強発現の切除不能大腸がんを対象に、乳がんでの承認用量(5.4 mg/kg)の有効性と安全性も評価する第II相試験(DESTINY-CRC02 試験 [NCT04744831])が進行中である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：加藤 健(小野薬品工業株式会社・ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社・MSD 株式会社・中外製薬株式会社・アストラゼネカ株式会社・大鵬薬品工業株式会社・バイエル薬品株式会社)

## 文 献

- 1) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22: 172-176, 1992
- 2) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, et al: Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG9407). *Jpn J Clin Oncol* 31: 419-423, 2001
- 3) Sun JM, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398: 759-771, 2021
- 4) Ajani JA, Kato K, Doki Y, et al: CheckMate 648: A randomized phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab combined with fluorouracil plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic previously untreated esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 36(Suppl): TPS193, 2018
- 5) Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20: 1506-1517, 2019
- 6) Kojima T, Shah MA, Muro K, et al: Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138-4148, 2020
- 7) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al: A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15: 955-959, 2004
- 8) Kato K, Tahara M, Hironaka S, et al: A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 67: 1265-1272, 2011
- 9) Kataoka K, Tsushima T, Mizusawa J, et al: A randomized controlled Phase III trial comparing 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil (2-weekly DCF) with cisplatin plus fluorouracil (CF) in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer: rationale, design and methods of Japan Clinical Oncology Group study JCOG1314 (MIRACLE study). *Jpn J Clin Oncol* 45: 494-498, 2015
- 10) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21: 54-59, 2003
- 11) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10: 1063-1069, 2009
- 12) Koizumi W, Nakahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9: 215-221, 2008
- 13) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al: Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 26: 141-148, 2015
- 14) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358: 36-46, 2008
- 15) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29: 3968-3976, 2011
- 16) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697, 2010
- 17) Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al: Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line

- therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 20: 666-673, 2009
- 18) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al: Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer* 110: 1163-1168, 2014
  - 19) Miura Y, Sukawa Y, Hironaka S, et al: Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G). *Gastric Cancer* 21: 84-95, 2018
  - 20) Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al: Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6: 1571-1580, 2020
  - 21) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398: 27-40, 2021 (doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
  - 22) Boku N, Ryu MH, Oh DY, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol* 31(Suppl 4): S1142-S1215, 2020 (doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.25)
  - 23) Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47: 2306-2314, 2011
  - 24) Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 30: 1513-1518, 2012
  - 25) Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15: 78-86, 2014
  - 26) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 31: 4438-4444, 2013
  - 27) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1224-1235, 2014
  - 28) Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2: 277-287, 2017
  - 29) Hirata K, Hamamoto Y, Ando M, et al: Weekly paclitaxel plus ramucirumab versus weekly nab-paclitaxel plus ramucirumab for unresectable advanced or recurrent gastric cancer with peritoneal dissemination refractory to first-line therapy-the P-SELECT trial (WJOG10617G)-a randomised phase II trial by the West Japan Oncology Group. *BMC Cancer* 20: 548, 2020
  - 30) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383: 31-39, 2014
  - 31) Kang Y, Boku N, Satoh T, et al: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390: 2461-2471, 2017
  - 32) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al: Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 1437-1448, 2018
  - 33) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 382: 2419-2430, 2020
  - 34) Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al: Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *J Clin Oncol* 39 (Suppl): 160, 2021 (doi: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.160)
  - 35) Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al: FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 32: 609-619, 2021



- 36) Yamaguchi K, Shitara K, Al-Batran S, et al: SPOTLIGHT: Comparison of zolbetuximab or placebo+mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with claudin18.2+/HER2- locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJ): A randomized phase III study. *Ann Oncol* 30(Suppl 9): ix66-ix67, 2019 (doi: 10.1093/annonc/mdz422.074)
- 37) Shah MA, Ajani JA, Al-Batran SE, et al: Phase III study of first-line zolbetuximab+CAPOX versus placebo+CAPOX in Claudin 18.2+/HER2- advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: GLOW. *J Clin Oncol* 38 (Suppl 15): TPS4648, 2020 (doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS4648)
- 38) Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12: 14-20, 1994
- 39) Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, et al: Randomized trial comparing weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin versus monthly 5-day 5-fluorouracil plus leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Hepatology* 47: 1599-1603, 2000
- 40) de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 15: 808-815, 1997
- 41) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000
- 42) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004
- 43) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004
- 44) Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al: Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317: 2392-2401, 2017
- 45) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al: FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16: 1306-1315, 2015
- 46) Messa C, Russo F, Caruso MG, et al: EGF, TGF-alpha, and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 37: 285-289, 1998
- 47) Porebska I, Harlozińska A, Bojarowski T: Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 21: 105-115, 2000
- 48) Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19: 183-232, 1995
- 49) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417, 2009
- 50) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009
- 51) Yokota T, Ura T, Shibata N, et al: BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 104: 856-862, 2011
- 52) Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al: A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 15: 258, 2015
- 53) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28: 1713-1729, 2017
- 54) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705, 2010
- 55) Qin S, Li J, Wang L, et al: Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol* 36: 3031-3039, 2018
- 56) Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus

- bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1065-1075, 2014
- 57) Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al: PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32: 2240-2247, 2014
- 58) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28: 4706-4713, 2010
- 59) Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al: Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 25: 1995-2001, 2014
- 60) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26: 2013-2019, 2008
- 61) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1278-1286, 2013
- 62) Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al: Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085, 2013
- 63) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al: Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 27: 1539-1546, 2016
- 64) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al: S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 29: 624-631, 2018
- 65) Kabbinar FF, Hambleton J, Mass RD, et al: Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 3706-3712, 2005
- 66) Oki E, Kato T, Bando H, et al: A Multicenter Clinical Phase II Study of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as First-line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: QUATTRO Study. *Clin Colorectal Cancer* 17: 147-155, 2018
- 67) Satake H, Sunakawa Y, Miyamoto Y, et al: A phase II trial of 1st-line modified-FOLFOXIRI plus bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer harboring RAS mutation: JACCRO CC-11. *Oncotarget* 9: 18811-18820, 2018
- 68) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 29-37, 2013
- 69) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 30: 3499-3506, 2012
- 70) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucicirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16: 499-508, 2015
- 71) Yuki S, Yamazaki K, Taniguchi H, et al: The nationwide screening project on plasma angiogenesis-related mediators for treatment selection of optimal antiangiogenic inhibitors in metastatic colorectal cancer: GI-SCREEN CRC-Ukit. *J Clin Oncol* 36(Suppl): TPS885, 2018 (doi: 10.1200/JCO.2018.36.4\_suppl.TPS885)
- 72) Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al: SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 14: 72-80, 2015
- 73) Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al: Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci* 107: 1843-1850, 2016
- 74) Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al: Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5: 83-90, 2019
- 75) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al: Encorafenib,

- Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381: 1632-1643, 2019
- 76) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al: Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38: 11-19, 2020
- 77) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 38: 1-10, 2020
- 78) André T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383: 2207-2218, 2020
- 79) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 303-312, 2013
- 80) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372: 1909-1919, 2015
- 81) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357: 2040-2048, 2007
- 82) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664, 2007
- 83) Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al: Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 15: 569-579, 2014
- 84) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004
- 85) Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, et al: Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer* 135: 11-21, 2020
- 86) Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al: Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5: 343-350, 2019
- 87) Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al: Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 23: 7-15, 2018
- 88) Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al: REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 30: 259-265, 2019
- 89) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 738-746, 2016
- 90) Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 20: 518-530, 2019
- 91) Strickler JH, Zemla T, Ou FS, et al: Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial. *Ann Oncol* 30 (Suppl 5): v200, 2019 (doi: 10.1093/annonc/mdz246.005)
- 92) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al: TRIUMPH: Primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): A GOZILA sub-study. *Ann Oncol* 30(Suppl 5): v199-v200, 2019 (doi: 10.1093/annonc/mdz246.004)
- 93) Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22: 779-789, 2021 (doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3)



## 原著

# 非定型例を含めた自己免疫性胃炎の拾い上げ 診断時の課題と血清ガストリン値測定の 有用性についての検討

伊原 隆史<sup>1)</sup>

**要旨** 慢性萎縮性胃炎患者 145 名に対して、その補助診断として、ガストリンを含む血清診断を行った結果、内視鏡検査では逆萎縮像が乏しく、拾い上げ診断が困難であった自己免疫性胃炎の患者 8 名が、高ガストリン血症を主要な契機として、その診断に至った。それらの症例はいずれも幽門前庭部にも萎縮性変化を認めるなど、典型的な A 型胃炎像とはいい難く、内視鏡検査上の逆萎縮の所見を契機として診断できた症例 4 名よりも多い割合となった。今回の検討からは、一般診療所を含めた慢性胃炎診療の実地では、血清診断を組み合わせる方が自己免疫性胃炎の拾い上げ診断の効率が高まり、かつ非定型例を含む幅広い病型の診断に寄与できることが示唆された。

1) 医療法人新生会 伊原内科医院

著者連絡先：伊原隆史

〒610-0353 京都府京田辺市松井ヶ丘 4 丁目 3-16

E-mail: tks.nrk.ttr@zeus.eonet.ne.jp

受付：2021 年 1 月 12 日

採択：2021 年 3 月 10 日

**Key Words** 自己免疫性胃炎, A 型胃炎, 血清ガストリン, 非定型例, 慢性萎縮性胃炎

## 序論

自己免疫性胃炎 (autoimmune gastritis : AIG) は、胃体部粘膜の萎縮の進行にともない、悪性貧血や鉄欠乏性貧血、カルチノイド腫瘍や胃癌の併発が少なからず認められ、臨床的意義の大きい疾患である。しかしながら AIG は長年無症状で経過し、貧血の併発や特徴的な内視鏡像を呈するまでは診断が困難であり<sup>1)</sup>、大半の AIG は既に萎縮が高度に進行した状態で発見されている<sup>2)</sup>。また診断の基本的所見である内視鏡検査上の逆萎縮像の識別は、施行医の経験や眼力を必要とし、AIG の存在を意識しながら検査を行わなければ看過しがちな所見であり、実地臨床において明解な指標とはいい難い。さらに、*Helicobacter pylori* (Hp) 感染率の高い本邦では、Hp 感染胃炎に AIG が併発しているケースもまれとはいえず、その場合、幽門前庭部にも慢性胃炎 (後) 変化が発生していることとなり、

AIG の診断はさらに困難となる。そこで、早期の段階での発見、逆萎縮像の判定が困難な症例をも含めた拾い上げの方法、また、かかりつけ医療を中心に診療を行っている一般診療所であっても、診断の契機となり得る簡便で客観的な検査方法の確立と普及が望まれる。

一方、慢性萎縮性胃炎 (chronic atrophic gastritis : CAG) の血清診断については、本邦では ABC 検診が普及しており、胃癌のリスク評価にも幅広く活用されている。また海外の一部では、ガストリン 17 の測定を含めた血清診断キット (GastroPanel<sup>®</sup>) が実地臨床の場で実用化されており<sup>3)</sup>、特に胃体部の萎縮性胃炎や高度萎縮性胃炎の診断に有用であったとの報告もみられる<sup>4)5)</sup>。当院でも、CAG の補助診断として、積極的に血清ガストリン値を含めた血清診断を行ってきており、結果的に AIG の診断にたどり着いた事例を複数経験した。しかし、これら自験例の多くは、典型的

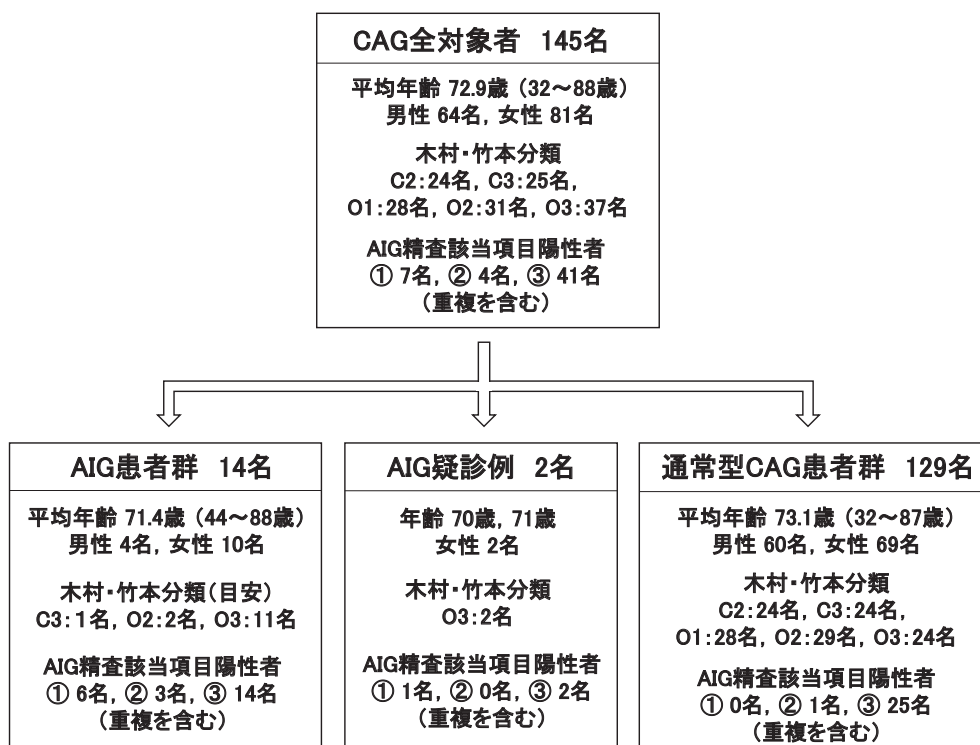


Fig. 1 CAG 全対象者, AIG 患者群, 疑診例, 通常型 CAG 患者群の内訳一覧図  
 AIG の精査該当項目の番号は, ①が内視鏡的逆萎縮像, ②がビタミン B12 欠乏性貧血, ③が血清  
 ガストリン異常高値の所見を示す。

な A 型胃炎像を示さない非定型的な AIG 症例であり, AIG の診断基準には A 型胃炎とは異なる課題があると考えられた。そこで今回改めて, 一般診療所の立場から, AIG の自験例の特徴の整理と診断過程の見直しを行い, 慢性胃炎診療における血清ガストリン値測定の意義や AIG の拾い上げ診断時の有効性について検討を行ったので, 報告する。

## 方法と対象

### 1. CAG の対象者の選定条件と概要

CAG 患者の対象者は, 2019 年 5 月 1 日から 2020 年 7 月 31 日までの期間内に, 当院で慢性胃炎の診療(慢性胃炎症状に対する診断や投薬, 過去の慢性胃炎病歴からの経過観察, Hp 感染診断や除菌治療)を行った患者 314 名のうち, その補助診断として, 血清ガストリン値, ペプシノゲン I, II 値の測定を行った患者 145 名を対象とした(Fig. 1)。血清診断の実施にあたっては, 検査の意義と限界を説明し, 希望された方のみに行った。CAG の診断は内視鏡検査(通常光観察と narrow band imaging (NBI) 観察, 使用機種:オリンパス社製内視鏡 GIF-XP290N, GIF-1200N)に基づ

き, 萎縮度の評価は木村・竹本分類を用いた。採血は午前中の空腹時に行い, 血清ガストリン値の測定は, RIA-PEG 法(ガストリン・リアキット®II), ペプシノゲン I, II 値の測定は LIA 法(LASAY オートペプシノゲン I, II)にて行った。内視鏡検査で萎縮を認めなかった患者, 萎縮が軽微(木村・竹本分類 C1)であった患者, 胃酸抑制剤を服用中の患者, 慢性腎不全の患者, 胃の外科切除歴のある患者は対象外とした。なお, ガストリンを含む保険外検査費用は全額当院負担で行った。また, 本研究においては, 研究目的のみの検体採取は行っておらず, データを研究に用いることについての同意はオプトアウト方式とし, 症例集積をともなう観察研究(後ろ向き研究)として, 事前に日本消化器内視鏡学会倫理委員会にて審査を受け, 承認を得た(整理番号 E20-004)。

### 2. AIG の診断過程と方法

上記の CAG 対象者の中で, ①内視鏡検査上の逆萎縮像, ②ビタミン B12 欠乏性貧血, ③血清ガストリン異常高値( $\geq 200$  pg/mL: 基準値 42~200 pg/mL)のいずれかの所見を認める患者については, AIG の鑑別診断を行った(Fig. 1)。ビタミン B12 欠乏性貧

血の所見は、ビタミン B12 値 233 pg/mL 未満、平均赤血球容積 101.6 fL 以上、ヘモグロビン値 13.0 g/dL 未満 (男性)、11.4 g/dL 未満 (女性) を満たすものとした。

AIG の診断基準は、診断基準とされうる複数の特徴的所見<sup>9)~10)</sup>を参考とし、以下の通りに設定した。大項目所見を、①内視鏡的逆萎縮像と②抗胃壁細胞抗体陽性または抗内因子抗体陽性の所見とし、①と②の両方を認めた場合を定型的 AIG と診断した。また、大項目所見の①または②のどちらか一方のみを認めた場合も AIG を疑い、Table 1 に示す各項目に重要度や特異性を勘案したスコアリングを付加し、合計スコアが 10 点以上であったものは非定型的 AIG と診断し、10 点未満は疑診例とした。血清マーカーは高ガストリン血症は 500 pg/mL 以上、低ペプシノゲン I 血症は 15 ng/mL 以下、低ペプシノゲン I/II 比は 1.5 以下を基準とした<sup>9)</sup>。背景胃粘膜の組織学的評価については、胃体部大弯 2 カ所、幽門前庭部小弯と大弯の 2 カ所の生検を基本とし、全例クロモグラニン A の免疫染色を追加し、内分泌細胞過形成の評価を行った<sup>10)</sup>。

### 3. 通常型 CAG 患者群の設定と血清ガストリン値の評価

上記の CAG 対象者のうち、AIG 診断症例と疑診例を除く患者群を通常型 CAG 患者群とした (Fig. 1)。通常型 CAG 患者群での血清ガストリン値に関する基礎的データを得るために、異常高値を示した患者の割合、萎縮度別の数値分布の解析、各 2 群間の有意差検定を行った。萎縮分類は、診断の妥当性の評価のために、分類毎のペプシノゲン I 値、I/II 比の数値分布と対比を行った。また、通常型 CAG 患者群におけるガストリン値について、年齢別、血清ペプシノゲン値の I 値、I/II 比との散布図上の対比、相関関係の解析を行った。

### 4. AIG 患者群と通常型 CAG 患者群の血清ガストリン値に関する比較検討

AIG 患者群における血清ガストリン値、ペプシノゲン値の I 値、I/II 比について、通常型 CAG 患者群における萎縮分類 O3 群の全例、Hp 現感染者、陰性者別の数値分布と比較し、各 2 群間の有意差検定を行った。また、年齢別、ペプシノゲン値別に、通常型 CAG 患者群と散布図上の対比を行った。

### 5. AIG の拾い上げ診断における血清ガストリン値測定の有用性についての検討

今回の AIG 診断患者について、各症例毎に、通常の慢性胃炎としての診療段階を含む診断過程の見直しを行い、AIG の精査を行うこととなった直接の診断契機を上記①~③の所見に大別した。①を主要契機とする診断症例は、②や③の所見により、後からの画像の見直しや再検査により逆萎縮像ありと診断したものは含めなかった。③を主要契機とする診断症例も、先に①や②の所見を認め、精査の一環としてその測定を行ったものは含めなかった。慢性胃炎診療の過程で、内視鏡検査時の逆萎縮像を認めないものの、胃全体の萎縮が高度であり、ガストリン測定を行った症例については、③の所見を診断契機とした。①と③の所見について、それぞれが主要な診断契機となった AIG 診断症例数の CAG 対象患者総数に対する診断率を検出の指標とした。また、上記の CAG 対象者を標本集団とした場合の血清ガストリン値、ペプシノゲン I 値、I/II 比の診断精度について、各種指標を算出した。

### 6. 統計学的方法

各群における血清ガストリン値、ペプシノゲン I 値、I/II 比の数値分布の正規性について、Q-Q プロットでの分布の確認、Shapiro Wilk 法による検定を行った。正規性が認められなかった指標での群間比較では、ノンパラメトリック検定による多重比較 (Steel-Dwass 法) を行った。また、2 つの指標の相関関係の評価は、Spearman の順位相関行列による検定を行った。各検定の有意性は p 値 0.05 未満を有意とした。

## 表記

内視鏡検査上の逆萎縮像と抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体のいずれか陽性を認めた AIG 症例を定型例、内視鏡検査上の逆萎縮像を認めないか、双方の自己抗体がともに陰性であった AIG 症例を非定型例と表記した。また内視鏡検査上、幽門前庭部粘膜も胃体部粘膜と同程度、同様の萎縮性変化を認める症例については、胃全体萎縮型と表記した。AIG 症例の内視鏡的萎縮程度の評価は、胃体部の萎縮程度を目安として木村・竹本分類の表記を用いた。

Table 1 AIG の診断根拠項目と配分点数、各症例の所見の有無と合計点数の一覧表

大項目	小項目	加点点数	非定型例																	疑診例 1	疑診例 2				
			症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11	症例 12	症例 13	症例 14									
定型的症例と非定型的症例	内視鏡的逆萎縮像	3点	◎	◎	○	◎	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎					
	胃特異的自己抗体	2点																							
	抗胃壁細胞抗体陽性	3点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	抗内因子抗体陽性																								
	内視鏡検査所見	1点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
	胃体部の高度萎縮像 (O3)	1点																							
	固着粘液付着像	1点																							
	血液検査所見																								
	ガスโตรリン高値	2点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	高ガスโตรリン血症 (500 pg/mL 以上)	1点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
ガスโตรリン軽度高値 (200~499 pg/mL)	1点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
低ペプシノゲン I 血症 (15 ng/mL 以下)	1点	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
低ペプシノゲン I/II 比 (1.5 以下)	1点																								
胃体部粘膜の病理組織学的所見																									
ECL 細胞過形成像 (ECM 有)	3点	未検	○	○	未検																				
ECL 細胞過形成像 (ECM 無)	2点	未検			未検	○																			
壁細胞の消失または著減	2点	未検	○	○	未検	○																			
粘膜深層優位のリンパ球浸潤像	2点	未検			未検	○																			
胃底腺管内へのリンパ球浸潤像	2点	未検			未検																				
全身的付随疾患																									
ビタミン B12 欠乏性貧血	2点			○																					
甲状腺関連自己免疫抗体陽性	1点		○		○																				
加点点合計			11点	17点	20点	8点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	16点	17点	16点	16点	16点	16点	16点
主要診断契機所見			①	①	②	①	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	③	①	③	③	③	③	③

○印は該当検査項目の所見陽性を示す。内視鏡検査上の逆萎縮像の◎印は初回内視鏡検査時点で逆萎縮像に気づかれた症例、○印は後からの見直しまたは再検査時に気づかれた症例を示す。内視鏡検査上の胃体部の高度萎縮は木村・竹本分類 O3 に該当するものとした。未検は、該当する検査を行わなかった症例を示す。主要診断契機所見の番号は、①が内視鏡的逆萎縮像、②がビタミン B12 欠乏性貧血、③が血清ガスโตรリン異常高値の所見を示す。



## 結果

### 1. AIG 診断患者の概要

CAG 対象者のうち、上記方法の①内視鏡検査時点で逆萎縮像を認めた患者は7名、②ビタミン B12 欠乏性貧血所見を認めた患者は4名、③血清ガストリン値が異常高値であった患者は41名であった (Fig. 1)。このうち、AIG と診断した患者は合計14名、疑診例は2名であった (Fig. 1)。各症例の診断の根拠となる特徴的所見項目と合計スコアの一覧を Table 1 に、基礎的データを Table 2 に示す。AIG 診断症例は、定型例が5名 (症例1~5) であり、非定型例が9名 (症例6~14) であった。非定型例の内訳は、胃全体萎縮型例が6名 (症例7~12)、B 型胃炎像を示す Hp 感染胃炎での併発例が2名 (症例13, 14)、自己抗体陰性例が1名 (症例6) であった。

定型例 (症例1) の内視鏡画像所見を Fig. 2 に、非定型例 (胃全体萎縮型、症例8) の内視鏡画像所見を Fig. 3 に例示する。非定型例の症例8では、幽門前庭部から行った3カ所の生検による病理組織検査の2カ所で腸上皮化生をとまなう萎縮像を認めた一方、別の部位1カ所ではガストリン細胞過形成像を認めた (Fig. 4)。

### 2. 通常型 CAG 患者群の解析結果

通常型 CAG 患者群の内訳の概要を Fig. 1 に示す。通常型 CAG 患者群における Hp 感染歴は、除菌治療後が62名、現感染者が41名、陰性 (自然除菌、偶然除菌と考えられる例を含む) が15名、判定保留または不明が11名であった。血清ガストリン値は、異常高値を認めた患者が25名 (19.4%)、高ガストリン血症を認めた患者が8名 (6.2%) であった。異常高値であった患者の抗胃壁細胞抗体は全例陰性であった。またこの中には、ガストリン値が1000 pg/mL を超過した患者を2名認めたが、抗内因子抗体も陰性であり、組織学的所見を含め他に AIG を示唆する所見は乏しかった。

萎縮分類別のペプシノゲン I 値、I/II 比、ガストリン値の箱ひげ図を Fig. 5 に示す。ペプシノゲン I 値、I/II 比は、萎縮が進むにつれ低下傾向を認め、特に I/II 比でその傾向は明確であった。萎縮分類別のガストリン値は、特に O3 群で他群と比べ有意に高く、異常高値を認めた患者が16名 (66.7%)、高ガストリン血症を認めた患者が6名 (25.0%) であった。O2 より軽度の萎縮度では各2群間で有意差は認めず、C2, C3

の群では全例正常範囲であった。なお、各群におけるペプシノゲン I 値、I/II 比、ガストリン値の数値分布は、明確な正規性を認めなかった。

Fig. 6 に年齢、ペプシノゲン I 値、I/II 比と対比したガストリン値の散布図 (AIG 症例を含む) を示す。通常型 CAG 患者群における年齢との相関では、60 歳未満では異常高値例は認められず、高齢者で有意に高くなったが、強い相関関係は認められなかった (相関係数 0.24)。ペプシノゲン I 値、I/II 比との相関では、ともに負の相関関係を認め、相関係数は前者が -0.28、後者が -0.54 であり、ともに有意な相関関係であった。

### 3. AIG 患者群と通常型 CAG 患者群の血清ガストリン値に関する比較検討

AIG 患者群の血清ガストリン値は、通常型 CAG 患者 O3 群と比較しても全体に顕著に高く、AIG 患者群では中間値 1445 pg/mL (276~6406 pg/mL)、平均値 2092.3 pg/mL、O3 群では中間値 247.5 pg/mL (90~1196 pg/mL)、平均値 376.0 pg/mL であった (Fig. 7 c)。年齢別の分布では、通常型 CAG 患者群と比較して、全体的に高い傾向を示し、比較的若年域においても、AIG 患者の2例で突出した異常高値を認めた (Fig. 6a, 症例4, 5)。ペプシノゲン I 値との対比では、ペプシノゲン I 値は AIG 症例では全体に低い値での分布であったが、50 台を示す症例を2名認め、通常型 CAG 群と他の AIG 症例の分布からの突出を認めた (Fig. 6b, 症例13, 14)。ペプシノゲン I/II 比との対比では、ペプシノゲン I/II 比は AIG 症例では全体に低い値での分布であったが、2例のガストリン値は通常型 CAG 群と他の AIG 症例の分布からの突出を認めた (Fig. 6c, 症例4, 14)。

### 4. AIG の拾い上げ診断における血清ガストリン値測定の有用性についての検討

診断過程の時系列を考慮した AIG 診断契機の内訳は、①が4名、②が2名、③が8名であった (Table 1 下段)。③により診断された症例は8名全例が高ガストリン血症を認め、2名が後からの内視鏡画像の見直しや再検査で逆萎縮像を認めた (症例3, 5)。CAG 対象患者総数に対する診断率は、①が2.8%、②が1.4%、③が5.5% であり、明らかに血清ガストリン値の測定を行った方が診断率が高くなる結果であった。

今回の AIG 診断における血清ガストリン値、ペプシノゲン I 値、I/II 比の精度結果について Table 3 に示す。非定型例を含む今回の検討では、血清ガストリ

Table 2 AIG 診断症例と疑診例の基礎的データの一覧表

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11	症例 12	症例 13	症例 14	疑診例 1	疑診例 2
年齢 (診断時)	83	88	84	50	44	67	71	67	75	71	75	71	73	78	71	70
性別	男性	女性	女性	女性	男性	男性	男性	女性	女性	女性	女性	女性	女性	女性	女性	女性
胃体部の萎縮進行度 (木村・竹本分類)	O3	O3	O3	C3	O2	O3	O3	O3	O3	O3	O3	O3	O2	O3	O3	O3
<i>H. pylori</i> 血清抗体価 (U/mL, EIA 法)	3 未満	3 未満	3 未満	3 未満	3 未満	4	3 未満	3 未満	5	3 未満	3	3 未満	24	8	27	3 未満
血清ガストリン値 (pg/mL)	2229	269	1365	699	1760	1625	5120	6406	886	1072	978	1275	1525	4100	2555	397
血清ペプシノーゲン I 値 (ng/mL)	6	5.1	7.2	22	14.4	6.4	4.4	6.1	14.1	7.3	14	12.2	50.7	52.9	9.4	23.5
血清ペプシノーゲン I/II 比	0.7	0.7	0.5	3.5	1.1	0.8	0.6	0.6	0.9	0.9	1.8	1.7	0.9	1.7	0.8	2.3
抗胃壁細胞抗体価 (倍)	<10	<10	40	40	640	<10	10	160	40	10	160	320	1280	320	<10	40
抗内因子抗体 (定性)	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	±	-	-	-
ヘモグロビン値 (g/dL)	12.6	9.4	10.2	11.6	16.8	12.3	9.2	12.1	12.2	12.9	11.5	11.9	14.3	13.5	13.7	13.1
ビタミン B12 値 (pg/mL)	152	541	115	349	585	103	138	345	804	91	未検	379	721	391	未検	391
血清鉄 (μg/dL)	91	35	47	47	87	114	69	98	47	未検	未検	101	87	59	未検	未検
抗 TPO 抗体価 (IU/mL)	<9	600	<9	209	185	20	10	251	48	14	<9	<9	176	19	<9	未検
抗 SSA 抗体価 (U/mL)	未検	240	未検	68.6	<0.5	<0.5	未検	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	4.9	<0.5	<0.5	未検
抗核抗体 (倍)	80	40	40	40	40	40	<40	40	<40	<40	<40	<40	1280	<40	<40	未検

各項目の基準値は, *H. pylori* 血清抗体価 ; 3 U/mL 未満, 血清ガストリン値 ; 42 ~ 200 pg/mL, 抗胃壁細胞抗体価 ; 10 倍未満, ヘモグロビン値 ; 男性 13.5 ~ 17.6 g/dL, 女性 11.3 ~ 15.2 g/dL, ビタミン B12 値 ; 233 ~ 914 pg/mL, 血清鉄 ; 48 ~ 170 μg/dL, 抗 TPO 抗体価 ; 16 IU/mL 未満, 抗 SSA 抗体価 ; 7.0 U/mL 未満, 抗核抗体 ; 40 倍未満.

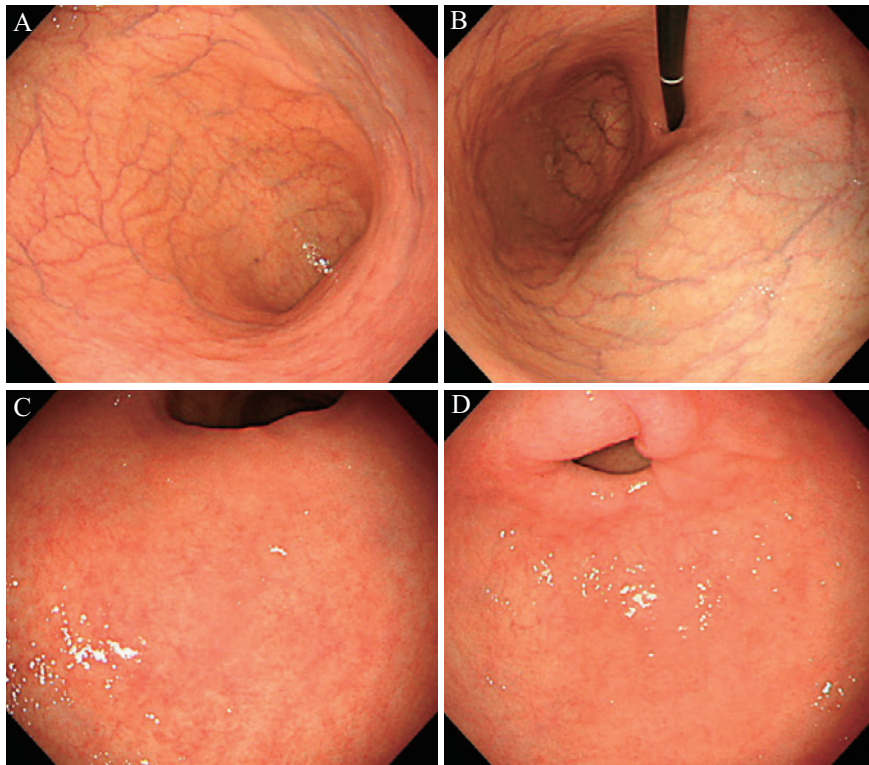


Fig. 2 逆萎縮像を示す代表例（症例 1）の内視鏡画像所見（使用機種：オリンパス社製内視鏡 GIF-1200N）  
 A：胃体上部からの見下ろし像。胃体部全域に樹枝状の粘膜下血管の透見像をともなう高度の萎縮粘膜の広がり認める。  
 B：胃体中部から穹窿部の見上げ像。Aと同様の所見を認める。C、D：幽門前庭部像。均一な幽門腺粘膜の広がり認め、萎縮所見は認めない。

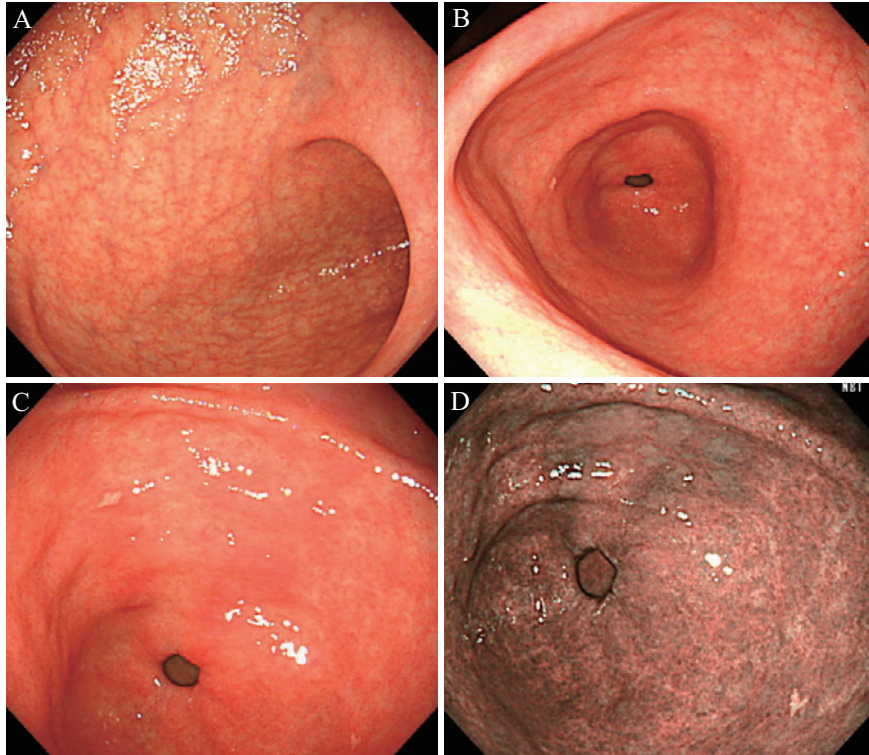


Fig. 3 胃全体萎縮型の代表例（症例 8）の内視鏡画像所見（使用機種：オリンパス社製内視鏡 GIF-1200N）  
 A：胃体中部からの見下ろし像。胃体部全域に樹枝状の粘膜下血管の透見像をともなう高度の萎縮粘膜の広がり認める。  
 B：胃角部から幽門前庭部像の正面視像。胃体部と同様の粘膜下血管の透見像をともなう萎縮粘膜の広がり認める。C：幽門前庭部の近接像。黄色腫と斑状発赤像をまだらに認める。D：CのNBI画像。斑状の灰白調粘膜領域の散在が目立つ。色調の薄い菲薄な粘膜部分も認める。



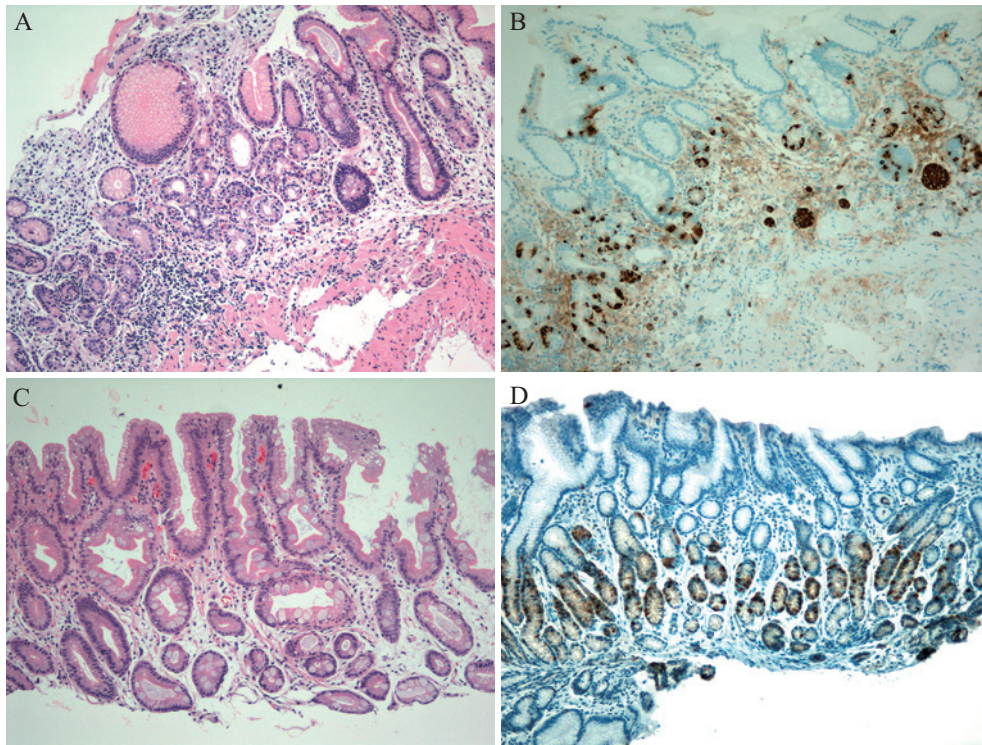


Fig. 4 胃全体萎縮型の代表例（症例 8）の病理組織所見（生検標本，倍率 40 倍）

A：胃体中部大弯のヘマトキシリン・エオジン染色像。腸上皮化生をともなう高度の萎縮性変化を認める。主細胞，壁細胞は明瞭でなく，偽幽門腺化と深部優位のリンパ球浸潤像を認める。B：A と同一部位のクロモグラニン A 染色像。微小胞巣形成をともなう内分泌細胞過形成像を認める。C：幽門前庭部小弯のヘマトキシリン・エオジン染色像。腸上皮化生をともなう高度の萎縮性変化を認める。D：幽門前庭部大弯のガストリン染色像。ガストリン細胞の過形成像を認める。

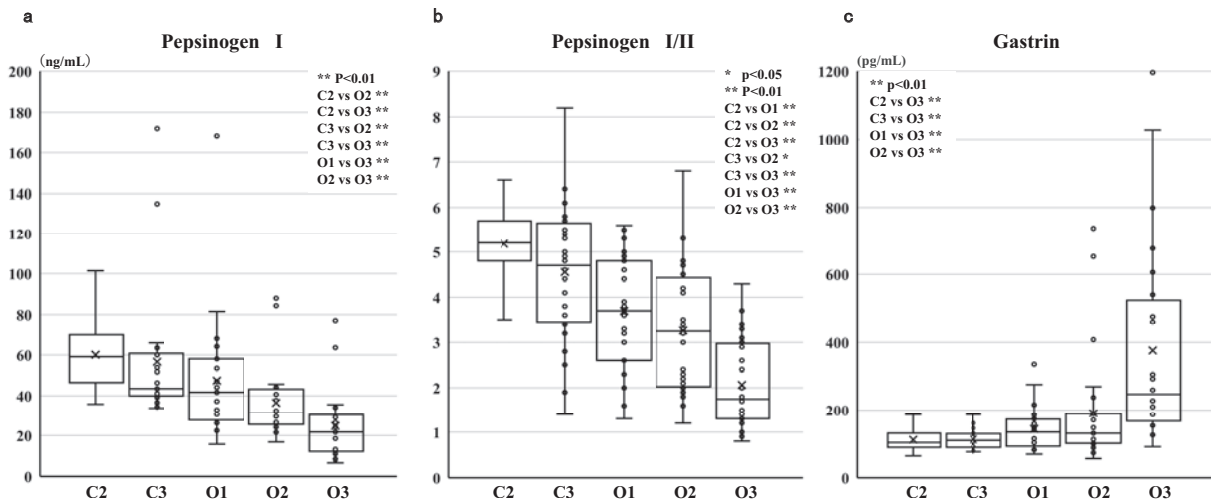


Fig. 5 通常型 CAG 患者群における萎縮度別の血清ペプシノゲン I 値 (a)，血清ペプシノゲン I/II 比 (b)，血清ガストリン値 (c) の箱ひげ図

上から順に外れ値，最大値，第 3 四分位，中央値，第 2 四分位，最小値を示す。×は平均値を示す。

ン異常高値，高ガストリン血症の所見が取りこぼしが少ない結果であった。

## 考察

Strickland らが提唱した A 型胃炎の特異的，特徴的所見は，逆萎縮像，抗胃壁細胞抗体陽性，高ガスト



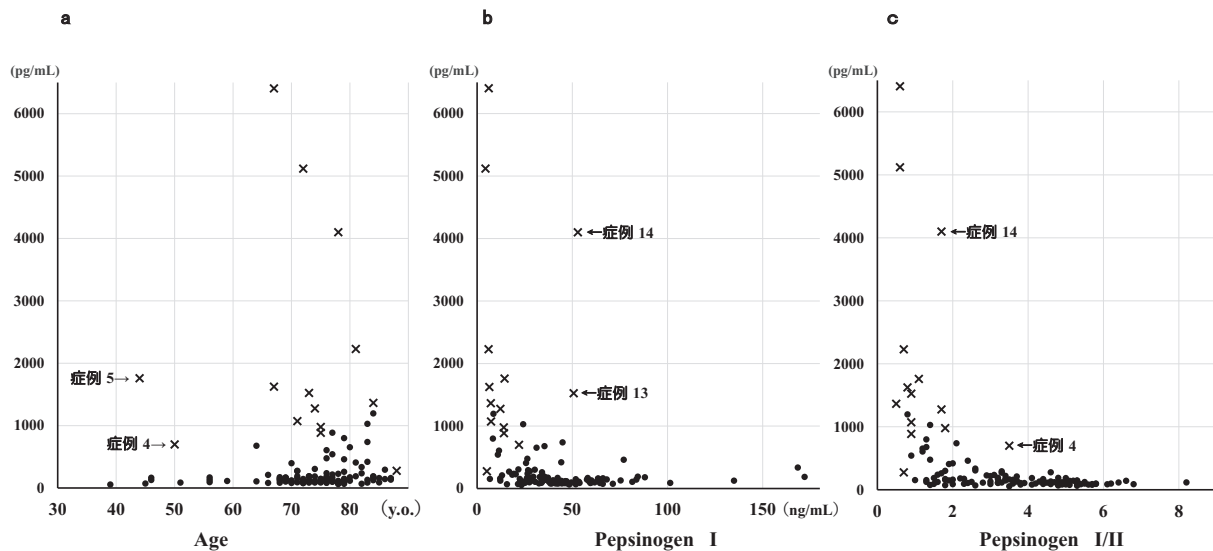


Fig. 6 通常型 CAG 患者群と AIG 患者群における血清ガストリン値の散布図, 年齢別 (a), ペプシノゲン I 値別 (b), ペプシノゲン I/II 比別 (c)  
●は通常型 CAG 患者, ×は AIG 患者を示す。

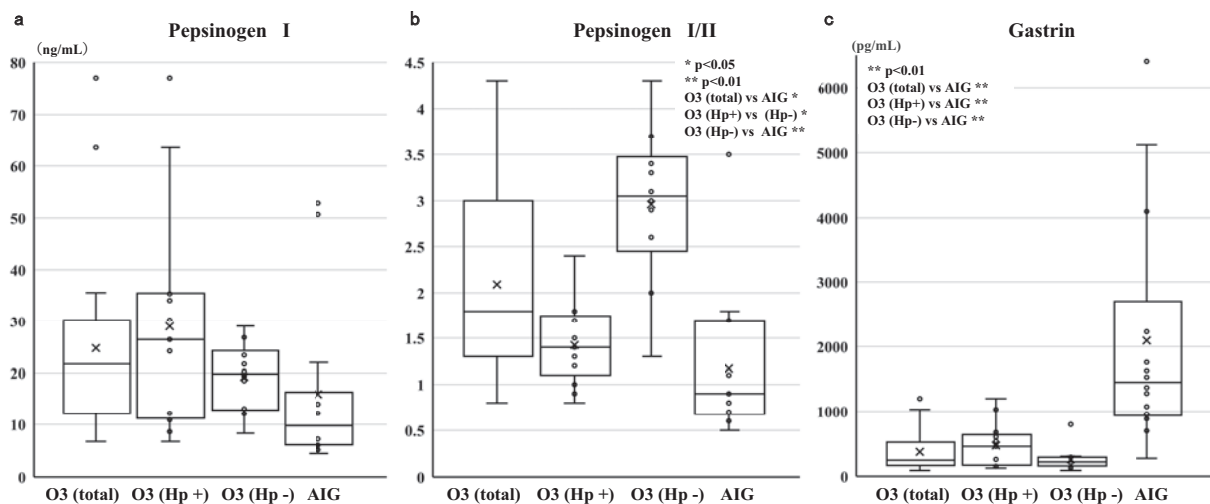


Fig. 7 通常型 CAG 患者 O3 群と AIG 患者群の血清ペプシノゲン I 値 (a), 血清ペプシノゲン I/II 比 (b), 血清ガストリン値 (c) の箱ひげ図  
O3 群の全例 (total) は 24 名, 現感染者群 (Hp+) は 13 名, 陰性者群 (Hp-) は 11 名 (除菌治療成功後 10 名, 自然除菌が疑われる陰性例 1 名)。上から順に外れ値, 最大値, 第 3 四分位, 中央値, 第 2 四分位, 最小値を示す。×は平均値を示す。

リン血症であり, 悪性貧血も A 型胃炎に起因する疾患であるとされている<sup>11)</sup>。したがって, 今回の検討では慢性胃炎診療の中で, 逆萎縮像, 高ガストリン血症, ビタミン B12 欠乏性貧血の所見のいずれかを認めた場合が AIG を疑うべき所見であると考え, その精査を行うこととした。抗胃壁細胞抗体については, コスト面からスクリーニングに用いることは実用的ではなく, 今回の検討では, AIG の主要な精査項目の 1 つ

としての位置づけとした。また, 上記の特徴がそろっていることが本来の A 型胃炎像であるが, 今回の検討では逆萎縮像を必須の所見とはしなかった。この点については, AIG は Hp 感染胃炎との併発例を否定できず, むしろ Hp 感染胃炎との関連を疑わせるような AIG も少なくはないのではないかと考えたからである<sup>12)~17)</sup>。実際, 今回の検討結果からは, 幽門前庭部にも萎縮性変化を認める非定型例の割合が多く, その推

Table 3 今回の検討における血清ガストリン値とペプシノゲンI値, I/II 比の AIG 診断精度指標

	ガストリン異常高値	高ガストリン血症	低ペプシノゲンI血症	低ペプシノゲンI/II血症
感度 (%)	100	92.9	78.6	71.4
特異度 (%)	79.4	93.1	92	86.7
陽性的中率 (%)	34.1	59.1	55	40
陰性的中率 (%)	100	99.2	87.1	96

Table 4 AIG 診断症例と疑診例の他施設診断基準との適合結果

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	症例 9	症例 10	症例 11	症例 12	症例 13	疑診例 1	疑診例 2
診断基準 1 Terao S, et al. <sup>2)</sup>	○	○	○		○										
診断基準 2 鎌田智有, 他 <sup>19)</sup>	○	○	○	○	○	○									
診断基準 3 中島滋美, 他 <sup>14)</sup>	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○
診断基準 4 Furuta T, et al. <sup>15)</sup>			○		○		○	○	○	○	○	○	○		○
診断基準 5 菊池大輔, 他 <sup>20)</sup>	○	○	○		○		○	○	○	○	○	○	○		○

論を裏付ける結果を示している。なお、今回の非定型的な AIG 症例を含めた診断の妥当性については、Table 1, Table 2 に示すごとく、全例で血清ガストリン値の異常と、病理組織学的検査を行った症例では全例で内分泌細胞過形成像を認めるなど、それぞれの症例毎に複数の特徴的所見を認めている。また、今回提示の非定型例の一部については、症例報告論文にて、その診断根拠の詳細を記載している<sup>16)~18)</sup>。

AIG は現在コンセンサスの得られている明確な診断基準がなく、各施設や検討毎に基準が設定されている。診断基準は、それによって疾患の有病率や診療対象も異なってくることとなり、重要な問題である。Table 4 にこれまでに報告されてきた AIG の症例集積解析における診断基準の一部<sup>2)14)15)19)20)</sup>を今回の症例と照合した結果を示すが、診断基準によって、AIG と診断される場合とそうでない場合のばらつきが目立つ結果であった。ばらつきの要因としては、1つが Hp 感染歴を考慮した基準であるかどうかの違いが挙げられる。Table 4 の診断基準 3~5 は Hp 感染歴の可能性を考慮しており、今回提示の非定型例の多くが適合となる。このように非定型例を含めると、限られた項目のみによる共通の診断基準の設定には限界があり、逆に多くの症例を取りこぼしてしまう可能性が考えられた。そこで今回の検討では、非定型例も含めて診断可能な

包括的な基準の方法として、スコアリングシステムを用いた診断基準を策案し、非定型例では 10 点以上を AIG と診断することとした。各診断根拠項目の加点については、AIG を示す所見としての重要性や特異度を考慮し、3 段階の加点とした。たとえば、萎縮が高度に進行した Hp 感染胃炎でも認められうる所見であるなど特異度が必ずしも高くはないものは低めに設定し、同じ胃自己抗体でも、抗内因子抗体は極めて特異度が高いことが報告されており<sup>6)</sup>、抗胃壁細胞抗体よりも高く設定を行った。また病理組織学的な評価については、組織検査が行われている場合とそうでない場合の二通りの診断基準案も議論されているところであるが<sup>21)</sup>、非定型例の場合は、病理組織学的な裏付けが非常に重要であり、それが行われていない場合は点数が高くなりにくくなる方式とした。AIG は種々の所見を総合的に加味して診断すべきであり、複雑難解な本疾患においては、他の自己免疫疾患のような段階的な診断基準やスコアリング方式が適していると思われる。しかし、他の項目の追加の余地や加点の妥当性については、今後さらなる検討が必要であることはいうまでもない。

今回のガストリン測定の有用性に関する検討では、まず通常型の CAG 患者群におけるガストリン値の分布について、検討を行った。血清ガストリン値は基本

的には、胃酸分泌状態、幽門前庭部のG細胞含有量を反映し、前庭部優位の萎縮胃炎では低値を示し、胃体部優位の胃炎では高値を示すとされている<sup>22)</sup>。しかし今回の検討では、O3群は、O2以下の萎縮度の患者群と比較して全体的に高値を示し、低値例を認めなかった (Fig. 5c)。この点に関しては、今回の検討は木村・竹本分類による内視鏡検査上の分類に基づいた検討であり、組織学的なOLGA分類に基づく検討ではないこと、血清ガストリン値の測定がガストリン17に特化したものではないことも影響していると思われる。しかし、特に前庭部のみの高度萎縮例はCAG全体の中ではかなりまれであり、長い年数の経過とともに胃炎部位が胃体部へと移行していくにつれ、幽門腺組織は回復する傾向があるとの見解もあり<sup>23)</sup>、O3群では胃体部の萎縮による影響の方がより強く反映されるのではないかと考えられた。また今回の検討では、O3群の中で、Hp現感染者と陰性者に分けて検討した結果、陰性群ではペプシノゲンI/II比が有意に高くなる結果を認め (Fig. 7b)、ガストリン値は低くなる傾向を認めたが、高値であった症例も少なからず認められた (Fig. 7c)。O3群で急にガストリン高値例が増加する要因、除菌後を含むHp陰性群でも高値例が認められる点については、不可逆的な萎縮性変化の有無などの要因を含め、今後の課題であると考えられた。

A型胃炎やAIGで、血清ガストリン値が傑出して高値であることは、これまでも多々報告されてきている。今回の検討でも、AIG症例群のガストリン値は、通常型CAGのO3群と比較しても有意に高値を示す結果を認めた。また、逆萎縮像を示さない通常の萎縮像 (B型胃炎像) または胃全体の萎縮像を示すAIG症例においても、高ガストリン血症の所見を認めた。今回の非定型例はガストリン異常高値を診断契機としているため、ガストリン高値を示さないAIGの存在は否定できない。しかし、通常型CAG患者での検討結果と合わせ、過去に前庭部胃炎の病歴があり、逆萎縮像とはいい難いAIG症例の診断にも、ガストリン測定は有用であると思われる。この点に関して、Lahnerらは、胃体部の高度萎縮性胃炎での検討で、前庭部に萎縮をともなう群でのガストリン値は萎縮をともなわない群と比較して同等に高値であることを示しており、今回の結果と合致している<sup>6)</sup>。また、Valleらは、CAGの長期経過中、最終的にAIGと診断された症例を6例報告しており、大半が前庭部の萎縮の回復を認めたと報告している<sup>24)</sup>。今回例示の症例8でも、

内視鏡画像上、また病理組織検査上、幽門前庭部は萎縮性変化を示しているにもかかわらず、一方でG細胞過形成像を認めており (Fig. 3, 4)、以上の結果を裏付けている。このように内視鏡的に前庭部の萎縮性変化を認めてもガストリン値が高い症例では、組織学的には萎縮残存部分と回復部分が混在していることが考えられる。

CAGにおけるAIGの頻度についての検討報告は限られており、その発見頻度も報告により非常にばらつきがみられる。青木らは、胃内視鏡検診での高度萎縮性例 (O2, O3) におけるA型胃炎の頻度について、6.22%であったと報告している<sup>25)</sup>。秋田らは、萎縮性胃炎症例での内視鏡画像の見直しによる検討では0.2%に過ぎなかったと報告している<sup>26)</sup>。また、寺尾らはABC検診のD群で24名中6名がA型胃炎であったと報告しており<sup>27)</sup>、菊池らは血清マーカーの測定を行った高度萎縮例を対象とした検討では約25%であったと報告している<sup>20)</sup>。これらの報告からは、高度萎縮性胃炎に限定して血清診断を組み合わせると、AIGの診断率が高くなっていく可能性が考えられる。今回の検討でも、O2以上の萎縮性胃炎に限定すると、19.1% (68名中13名) となり、予想以上に多い結果であった。ただし、今回の検討は、かかりつけ医療を行っている一般診療所でのデータであり、対象者は比較的高齢で、高血圧症などの複数の基礎疾患を有し、定期的に通院中の患者が大半である。また、単施設での検討であり、対象者数も限界がある。したがって、CAGでの正確な有病率に関しては大規模、無作為での抽出、前向きでの検討が必要である。しかし、血清ガストリン値測定を積極的に行ったことにより、一般的に報告されているよりもAIG症例の発見頻度が高くなり、また非定型例の割合が多くなったことに違いはないと思われる。

以上の点を踏まえ、AIGの拾い上げ診断時には、前庭部にも萎縮性変化をともない逆萎縮像に乏しい例<sup>6)13)17)</sup>、B型胃炎像を示す例<sup>6)</sup>、発症早期例、自己抗体陰性例<sup>18)28)</sup>などの非定型例の存在の可能性も考慮していく必要があるものと考えられた。今後、非定型例の類型 (亜型) としての解析と診断に関する課題、CAGにおけるAIGの有病率、血清ガストリン値を含む血清診断の有用性、費用対効果の問題について、さらなる検討が必要であると思われた。

## 結語

かかりつけ医療を担う当院の慢性胃炎診療において、血清ガストリンを含む血清診断を積極的に行うことによって、AIG症例が少なからず発見された。今回のAIGの拾い上げ診断に関する検討から、慢性胃炎診療時における血清ガストリン値の測定は以下の点で有用であると考えられた。①高度萎縮性胃炎では、血清ガストリン値を含む血清診断を組み合わせた方が、AIGの発見率が高まる可能性が高い。また、一般診療所であっても、専門機関と連携し、拾い上げ診断に貢献できる可能性がある。②高ガストリン血症を契機とする診断は、内視鏡画像診断のみでは識別困難な例(逆萎縮像に乏しい例、Hp感染胃炎併発例、発症早期例)、自己抗体陰性例などの非定型例を少なからず拾い上げ、幅広いAIGの拾い上げに寄与する可能性が高い。

謝辞：今回提示のAIG症例の多くの病理組織学的診断を行っていただきました滋賀医科大学病理学講座教授 九嶋亮治先生に深謝申し上げます。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) 今村祐志：A型胃炎(自己免疫性胃炎)の診断. *Gastroenterological Endoscopy* 60: 1444-1449, 2018
- 2) Terao S, Suzuki S, Yaita H, et al: Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc* 32: 364-372, 2020
- 3) Syrjänen K: A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel<sup>®</sup>) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. *Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res* 36: 5133-5144, 2016
- 4) Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al: Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 46: 657-667, 2017
- 5) Chapelle N, Petryszyn P, Blin J, et al: A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel<sup>®</sup>) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. *Helicobacter* 25: e12727, 2020
- 6) Lahner E, Norman GL, Severi C, et al: Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 104: 2071-2079, 2009
- 7) 春間 賢：自己免疫性胃炎の疾患概念と診断基準. *胃と腸* 54: 957-961, 2019
- 8) Coati I, Fassan M, Farinati F, et al: Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 21: 12179-12189, 2015
- 9) 春藤譲治, 青木利桂, 岡久稔也：組織所見, 胃自己抗体でAIGと確診された症例での臨床検査値の検討. *Gastroenterological Endoscopy* 62(Suppl 1): 1375, 2020
- 10) 海崎泰治, 青柳裕之, 小上瑛也, 他：A型胃炎の病理組織学的所見. *胃と腸* 54: 963-971, 2019
- 11) Strickland RG, Mackay IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 18: 426-440, 1973
- 12) Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al: Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 107: 1673-1679, 2006
- 13) Lahner E, Annibale B: Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 15: 5121-5128, 2009
- 14) 中島滋美, 青木利桂, 八坂弘樹, 他：A型胃炎の画像所見—自己免疫性胃炎の胃X線造影像：多施設後ろ向き研究. *胃と腸* 54: 983-997, 2019
- 15) Furuta T, Baba S, Yamada M, et al: High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of *H. pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 48: 370-377, 2018
- 16) 伊原隆史：B型胃炎像を主体とする萎縮性胃炎の進行経過中に発見された自己免疫性胃炎の1例. *日本ヘリコバクター学会誌* 22: 58-63, 2020
- 17) 伊原隆史：十二指腸潰瘍瘢痕像と幽門前庭部に著明な萎縮性変化を認めた自己免疫性胃炎の一例. *京都医学会雑誌* 67: 91-96, 2020
- 18) 伊原隆史：特異的自己抗体陰性を呈した終末期の自己免疫性胃炎(A型胃炎)と考えられた一例. *京都医学会雑誌* 67: 141-144, 2020
- 19) 鎌田智有, 角 直樹, 末廣満彦, 他：A型胃炎の臨床的特徴と血清学的診断所見に関する検討. *胃と腸* 54: 973-981, 2019
- 20) 菊池大輔, 田中匡実, 布袋屋修：慢性萎縮性胃炎におけるA型胃炎合併の頻度と内視鏡的特徴. *Gastroenterological Endoscopy* 62(Suppl 1): 1042, 2020
- 21) 鎌田智有, 渡辺英伸, 佐々木亜希子, 他：第1回A型胃炎の診断基準確立に関する研究会. *Gastroenterological Endoscopy* 61(Suppl 1): 1026-1031, 2019
- 22) Sipponen P, Valle J, Varis K, et al: Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antropfundal mucosa. An analysis of 860 subjects. *Scand J Gastroenterol* 25: 513-519, 1990



- 23) Sipponen P, Maaros HI: Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 50: 657-667, 2015
- 24) Valle J, Kekki M, Sipponen P, et al: Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 31: 546-550, 1996
- 25) 青木利桂, 春藤讓治, 春間 賢: 日本における A 型胃炎の頻度と特徴. Gastroenterological Endoscopy 59(Suppl 1): 881, 2017
- 26) 秋田義博, 山崎琢士, 齋藤知子, 他: 内視鏡的萎縮性胃炎の病因別検討 非ピロリ菌関連胃炎 (A 型胃炎) の割合. Gastroenterological Endoscopy 62 (Suppl 1): 1281, 2020
- 27) 寺尾秀一, 當銘正友, 久禮 泉, 他: D 群のほとんどは, 「高度の萎縮と I.M. のために *H. pylori* が駆逐された」群ではない. 日本ヘリコバクター学会誌 14: 5-14, 2013
- 28) Conti L, Lenti MV, Di Sabatino A, et al: Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. Dig Liver Dis 52: 1310-1314, 2020

## ABSTRACT

### Problems during Detection and Diagnosis of Autoimmune Gastritis, Including Atypical Cases, and the Usefulness of Measuring Serum Gastrin Levels

Takashi Ihara<sup>1)</sup>

1) *Ihara Clinic of Internal Medicine*

Serological diagnosis, including testing gastrin levels, was performed as a supplementary diagnosis for 145 patients with chronic atrophic gastritis. As a result, eight patients with autoimmune gastritis were diagnosed with hypergastrinemia as the key finding. These patients had sparse reverse gastric mucosal atrophy findings on endoscopy, which made it difficult to detect and diagnose autoimmune gastritis. All cases had findings which were difficult to classify as a typical type A gastritis presentation, including atrophic changes in the antrum, and they accounted for a larger proportion than the four patients who were diagnosed on the basis of reverse gastric mucosal atrophy found on endoscopy. The results of this study suggest that using serological diagnosis as part of medical care for chronic gastritis, including in general clinics, would improve the efficiency of detecting and diagnosing autoimmune gastritis, and it may also contribute to diagnosis of a wide range of the disease, including atypical cases.

## 症例報告

## 異所性膵由来で胎児消化管上皮類似癌に分化した胃癌の1例

矢田 茉佑<sup>1)</sup>・福嶋 浩文<sup>1)</sup>・谷田貝 昂<sup>1)</sup>・村上 敬<sup>1)</sup>・  
 上山 浩也<sup>1)</sup>・澁谷 智義<sup>1)</sup>・北條麻理子<sup>1)</sup>・八尾 隆史<sup>2)</sup>・  
 永原 章仁<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学付属順天堂医院消化器内科  
 2) 順天堂大学付属順天堂医院病理診断科

著者連絡先：福嶋浩文  
 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1  
 E-mail: hfukushi@juntendo.ac.jp

受付：2020年5月7日  
 採択：2020年8月11日

**要旨** 患者は30歳代男性。胃前庭部大弯に20 mmの頂部に陥凹をともなう粘膜下腫瘍を認めた。生検で腫瘍細胞は検出されず、超音波内視鏡下組織吸引穿刺術（EUS-FNA）を施行し腺癌と診断した。転移は認めず、胃切除術にて病理学的治癒がえられ、さらに異所性膵から発生した胃癌と考えた。術後15カ月で肝転移を認め、肝部分切除の結果、胎児消化管上皮類似癌であった。肝切除後18カ月時点で再発なく経過している。

**Key Words** 胃癌, 胎児消化管上皮類似癌, 異所性膵, 胃粘膜下腫瘍, *H. pylori* 陰性胃癌

## はじめに

本症例は粘膜下腫瘍の形態を呈し、外科切除の時点では治癒をえられたものの、術後15カ月で肝転移をきたした。切除検体の病理学的検討で異所性膵由来の発生、および胎児消化管上皮類似癌に分化するという極めてまれな発生および発育形式を呈した胃癌症例であった。以上のさまざまな要素を併せ持った希少な症例と考え、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者：30歳代、男性。  
 主訴：なし（検診異常）。  
 既往歴：0歳 幽門狭窄手術（詳細不明）、6歳 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、27歳 社会不安症。  
 家族歴：父 前立腺癌。  
 現病歴：対策型胃X線検診の上部消化管造影検査にて、胃前庭部大弯に異常を指摘された。上部消化管内視鏡検査を施行し、同部位に粘膜下腫瘍を認めたた

め、精査加療目的に20××年×月当科紹介受診となった。

現症：身長172 cm、体重66.5 kg、BMI 23、脈拍68/min、血圧102/55 mmHg、体温36.2℃。

頭部：眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし。胸部：呼吸音清、心雑音なし。腹部：軟、腸蠕動音正常範囲内、圧痛なし、腹部正中に5 cmの手術痕。四肢：浮腫なし。

入院時血液検査所見：血算、生化学ともに明らかな異常値なし。CEA 2.8 ng/dL、CA19-9 1 U/mL、p53抗体0.4 mg/dL、血清 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体0.3 U/mL (Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：背景粘膜に萎縮なし、胃前庭部大弯に20 mm大の健常粘膜に覆われた表面平滑な隆起性病変を認めた。中心陥凹を認めたが、粘膜下組織の明らかな露出は認めなかった (Fig. 1a)。

超音波内視鏡検査：第2、3層を主座とする高低混在のエコー域を認め、内部に類円形の無エコー域を認めた (Fig. 1b)。

腹部造影CT所見：胃前庭部に20 mm大の造影効

Table 1 血液検査所見

(血算)		(生化学)			
WBC	8800/ $\mu$ L	TP	7.1 g/dL	AST	35 U/L
RBC	$4.69 \times 10^4$ / $\mu$ L	Alb	4.2 g/dL	ALT	48 U/L
Hb	15.3 g/dL	Na	140 mEq/L	ALP	242 U/L
Ht	44.8%	K	6.1 mEq/L	CK	423 U/L
Plt	$27.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	99 mEq/L	LDH	240 U/L
(凝固)		Fe	71 $\mu$ g/dL	$\gamma$ -GTP	28 U/L
PT	103%	FER	72 ng/dL	T.Bil	0.7 mg/dL
PT-INR	0.99	BUN	11 mg/dL	Glu	103 mg/dL
APTT	36.2 sec	Cr	0.77 mg/dL	HbA1c	5.9%
(腫瘍マーカー)		eGFR	90.7 mg/min	(免疫・血清)	
CEA	2.8 ng/dL	UA	4.1 mg/dL	CRP	0.1 ng/dL
CA19-9	1 U/mL	AMY	82 U/L	<i>H. pylori</i> 抗体	0.3 U/mL
p53 抗体	0.4 mg/dL				

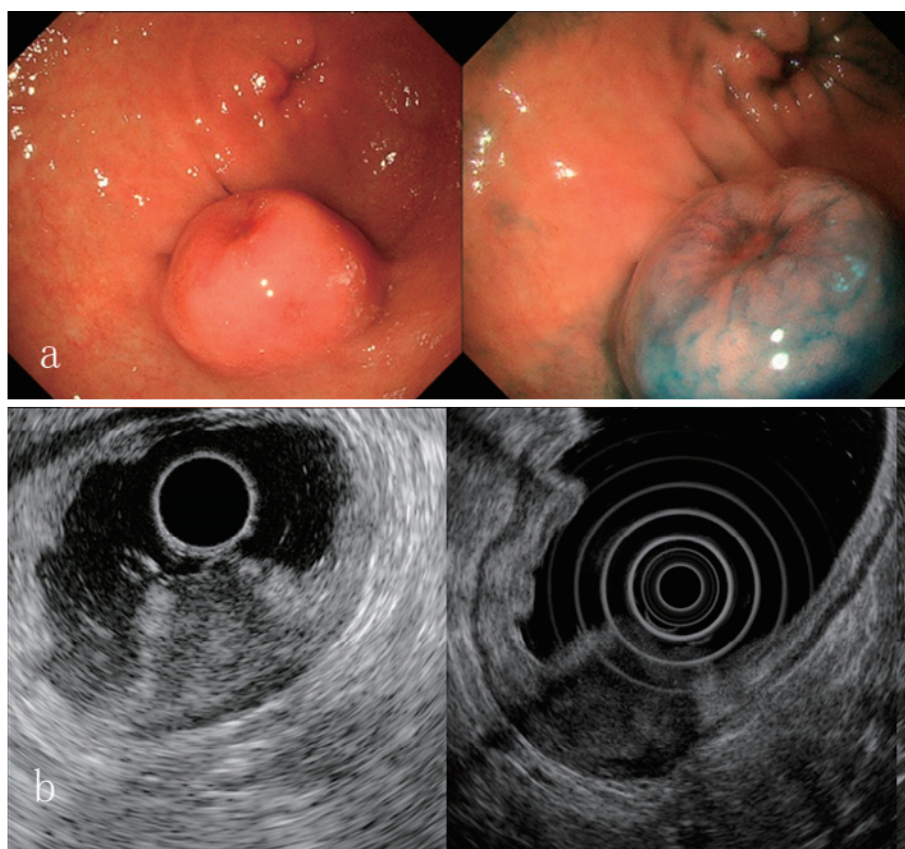


Fig. 1

a: 上部消化管内視鏡所見. 前庭部大弯に 22 mm 大の中心陥凹をともなう粘膜下隆起を認めた. b: 超音波内視鏡所見. 左 6 MHz. 右 12 MHz. 第 2, 3 層を主座とする高低混在のエコー域を認め, 内部に類円形の無エコー域を呈していた.

果を呈する腫瘍を認めた (Fig. 2a). その他の臓器に特記所見を認めなかった.

PET-CT 所見: 造影 CT 所見と同部位の胃前庭部の集積を認める以外に, 集積は認めなかった (Fig. 2b).

臨床経過: 上部内視鏡所見より異所性腺が考えられたが, 隆起が目立ち硬さもともなっていた. 陥凹部からの生検結果からは腫瘍細胞は認めず, EUS で無エコー域と血流信号をともない非典型的な像であったため,



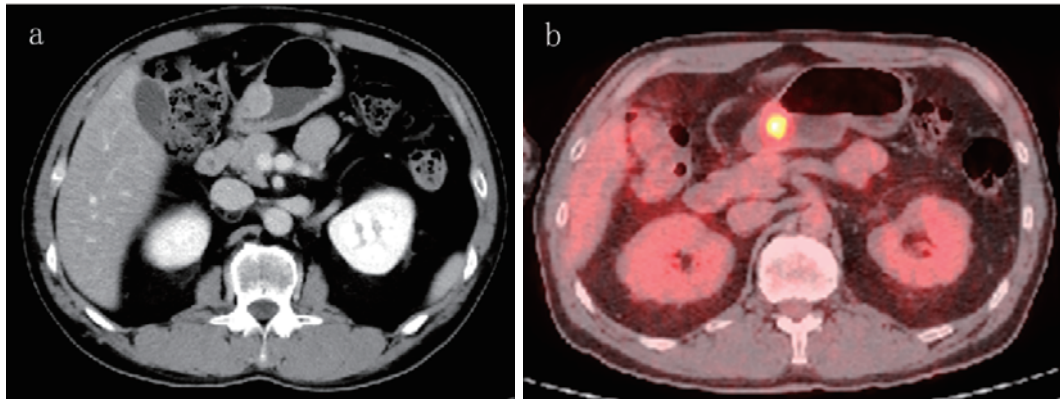


Fig. 2

a: 造影CT. 胃前庭部に造影効果のある腫瘍を認める. b: PET-CT. 同部位に集積を認める.

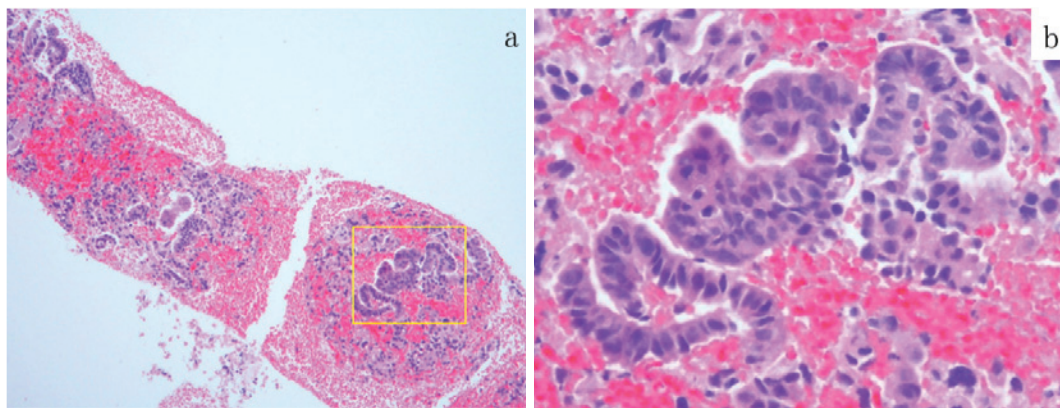


Fig. 3

FNA 病理所見 (a:  $\times 20$ , b: 黄線部 $\times 100$ ). 高～中分化型腺癌を認めた.

組織採取目的でEUS-FNAを施行した。結果，adenocarcinoma tub1~2 (Fig. 3) を認め胃癌と診断した。典型的な上皮性腫瘍の形態を呈しておらず，粘膜表面に腫瘍成分を認めない粘膜下腫瘍であったが，FNAで採取した病理組織の結果は腺癌であり，他臓器に腫瘍病変を認めなかったことから，特殊形態を呈した原発性胃癌と診断した。その他の画像所見で遠隔リンパ節腫大や他臓器転移も認めなかったため，根治切除可能と診断し，20××年×+1月幽門側胃切除+Billroth I法再建術を施行した。病理検体は，L, Type 1, 23×23×22 mm, adenocarcinoma tub2 and pap, pT2/MP, PN0 (0/15), ly0, v0, HER2 (-), pStage IBの診断で治癒切除であった (Fig. 4a, b)。胃切除病理所見にて固有筋層内，腫瘍の辺縁に膵腺房細胞と導管が存在し，膵導管細胞に核異型を認めた (Fig. 4d)。また，免疫染色 bcl-10, trypsin, synaptophysin, chromogranin A 陽性 (Fig. 4e~h) であり，以上の病理所見から異所性膵から発生した胃癌と考えた。治癒切

除であったため外来経過観察としたが，根治術より15カ月後の造影CT検査で肝S6に20 mm大の，早期濃染を呈さず辺縁の造影効果を呈する腫瘍像を認め肝転移と考えた (Fig. 5a)。PET-CTでも同部位に集積を認めた (Fig. 5b)。局所再発と判断し，肝部分切除術を施行した。病理組織像は，胃病理所見と同様であり転移性肝腫瘍と診断した。HE染色で淡明な細胞質をともっており，胚細胞マーカー (AFP, Glypican 3, SALL-4) の免疫染色を施行した結果，SALL-4に一部陽性を認め胎児消化管上皮類似癌 (adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: ACED) と診断した (Fig. 6)。胃切除検体で同様の免疫染色を追加したところ，肝同様にSALL-4に一部陽性を認めACEDの存在が示唆された (Fig. 7)。以上より本症例はACEDに分化するという性質を併せ持った特殊な癌と考えた。肝部分切除後，Docetaxel, 5-FU併用療法 (DCF) による全身化学療法を2コース施行したのち，S-1単剤療法に移行し継続している。現在，



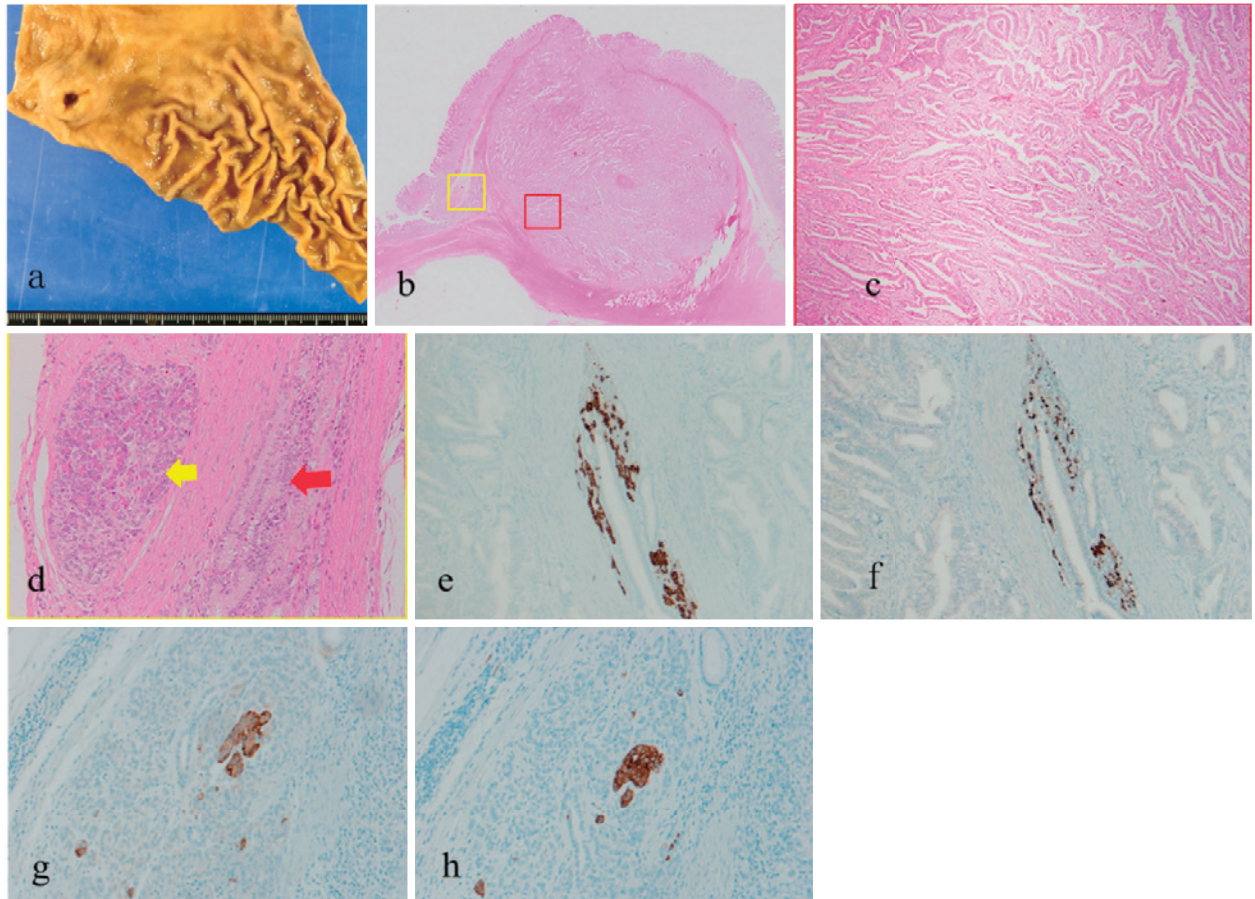


Fig. 4

a: 切除標本肉眼所見, b: 病変断面のルーペ像. 粘膜下を主体として広範囲に腫瘍が浸潤している. c: 乳頭腺癌の増殖を認める (黄線部 HE 染色×100). d: 膵腺房細胞 (赤矢印) と核異型をともなう膵導管細胞 (黄矢印) を認める (赤線部 HE 染色×100). 免疫染色. e: bcl-10, f: trypsin, g: synaptophysin, h: chromogranin A.

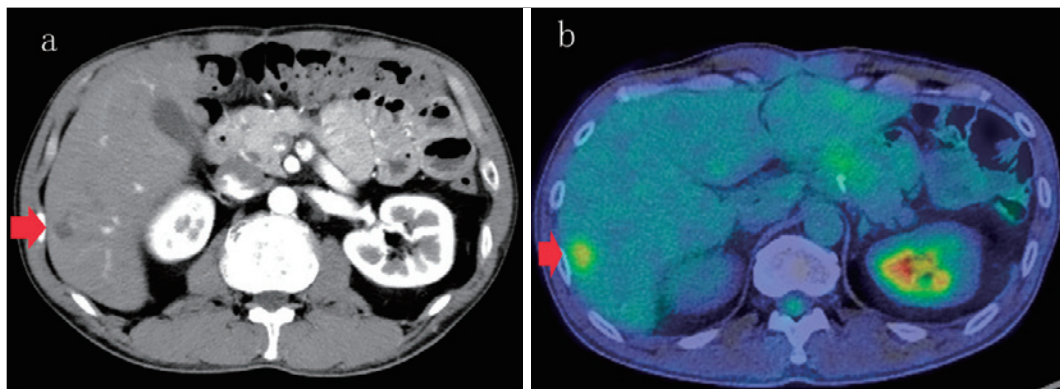


Fig. 5

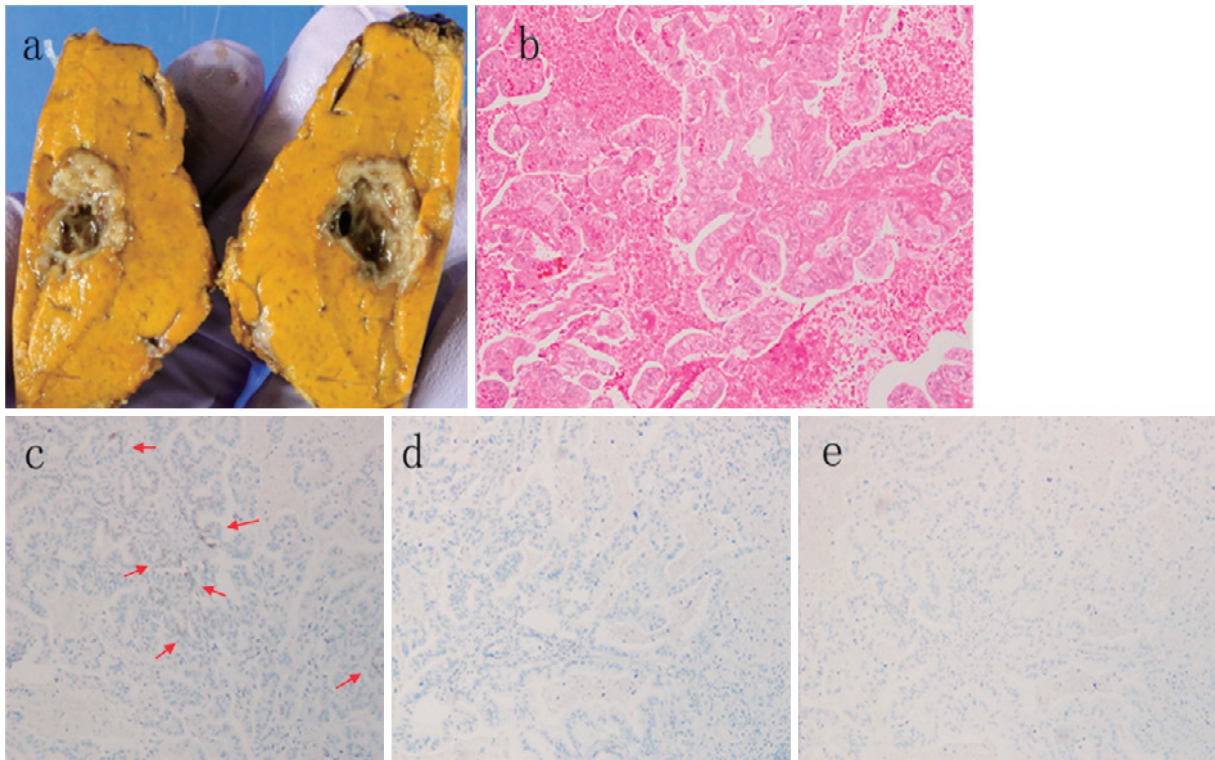
a: 造影 CT. 肝 S6 に低吸収域を認める (矢印). b: PET-CT. 同部位に集積を認める (矢印).

術後 18 カ月時点で再発や転移を認めず経過している.

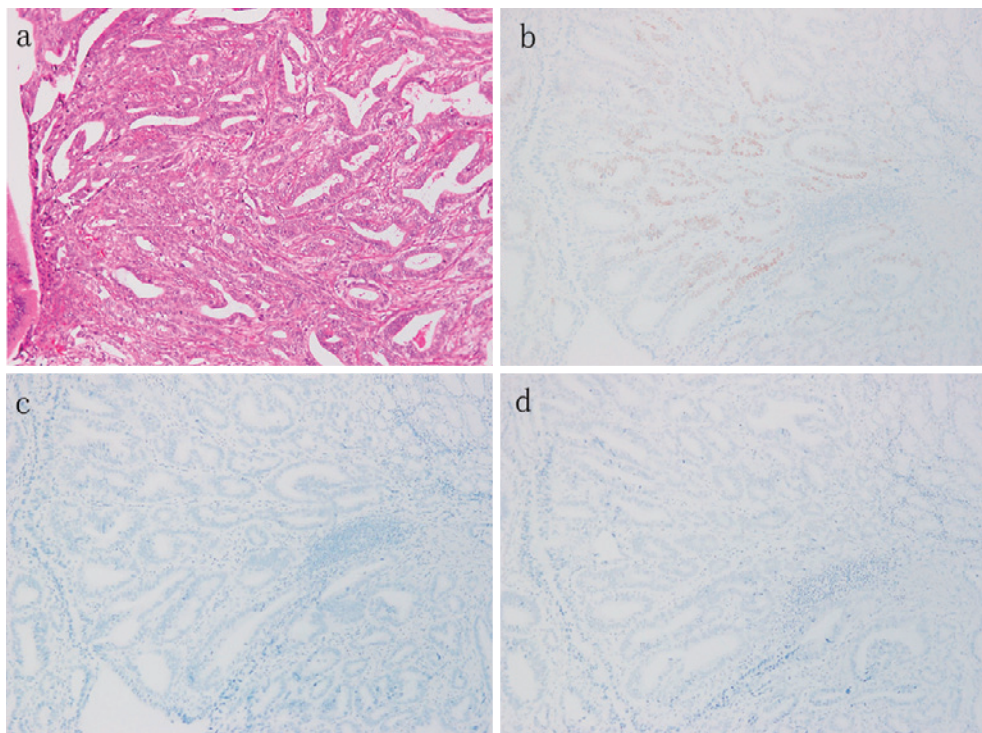
## 考察

本症例は、①粘膜下腫瘍の形態、②異所性膵由来の発生、および③胎児消化管上皮類似癌に分化、という





**Fig. 6**  
 a : 肝切除標本肉眼所見. b : HE 染色 (×100). c : SALL-4 (一部陽性 : 赤矢印). d : Glypican 3. e : AFP.



**Fig. 7**  
 胃切除検体病理所見. a : HE 染色. b : SALL-4 (一部陽性). c : Glypican 3. d : AFP.

Table 2 乳頭腺癌が粘膜下腫瘍様隆起を形成した症例

報告者	年/性	長径 (mm)	部位	深達度	陥凹	術前診断
八百坂ら	63/女	15	前庭部前壁	SM	あり	生検
小松ら	45/女	不明	体上部小弯	SM	不明	不明
高橋ら	57/男	30	体上部大弯	SM	なし	なし
光野ら	77/男	20	前庭部大弯	SM	あり	生検
Ohara ら	51/男	20	前庭部前壁	SE	あり	なし
柴本ら	66/女	55	体下部小弯	SE	あり	生検
岡本ら	58/女	10	体上部大弯	SM	あり	生検
福田ら	64/男	15	体上部後壁	SM	あり	なし
川久保ら	72/男	15	前庭部大弯	SM	あり	生検
平嶋ら	31/女	15	体中部大弯	M	あり	生検
入口ら	78/男	15	体下部大弯	SM	あり	生検
自験例	30歳代/男	23	前庭部大弯	SM	あり	FNA

それぞれ希少な性質を併せ持った特殊な病変であると考えた。当初、表層に腫瘍の露出を認めず、EUS-FNAにより胃癌と診断しえたことより、胃癌取扱い規約に沿って幽門側胃切除術+系統的リンパ節郭清による定型的な手術を行うことができ、胃切除の時点では治療がえられた。また、血清 *H. pylori* 抗体 3 U/mL で除菌歴はないため、いわゆる *H. pylori* 未感染胃癌であった。

以下、それぞれについて考察を述べる。

#### ①粘膜下腫瘍の形態

過去の報告でさまざまな検討がなされており<sup>1)~4)</sup>、(1)充実型低分化腺癌(por1, endocrine cell carcinomaを含む)と carcinoma with lymphoid stromaを含む群、(2)リンパ球浸潤癌(組織型は問わない、リンパ球浸潤胃癌など)→リンパ細網組織の増生が顕著な癌(lymphoid stromaを著明にともなう癌、粘膜面の癌巣自体は少量であるにもかかわらず、粘膜下層に深い癌細胞が、多量のリンパ球浸潤やリンパ濾胞の形成をとめない、粘膜下腫瘍様の隆起を形成する)、(3)癌巣周辺に限局した線維化を認める群、(4)粘液癌、(5)粘膜下異所性胃腺由来の癌、(6)その他(肝様腺癌、粘膜下異所性腺組織から発生した癌、分化型癌)と報告されている。本症例は(6)に分類されると考えられる。本症例では粘膜下層に異所性腺と乳頭腺癌が増殖しており、この両者が、互排性に発育することで粘膜下腫瘍に類似した形態を呈したものと考えられた。とくに乳頭腺癌が粘膜下腫瘍様隆起を形成した症例報告は、これまで11例あるが(Table 2)<sup>5)~15)</sup>、いずれの症例も画像所見では乳頭腺癌の発育した病理組織像を推測することは不可能であったと報告されている。

#### ②異所性腺由来の癌

胃切除検体の病理組織にて固有筋層内、腫瘍の辺縁に腺房細胞と導管が存在し、腺導管細胞に核異型を認めた。また、免疫染色で bcl-10, trypsin, synaptophysin, chromogranin A が陽性であり、以上の病理所見から異所性腺由来の胃癌と考えた(Fig. 4d~h)。異所性腺は主に胃の前庭部でみられ、胃粘膜下腫瘍のなかでは gastrointestinal stromal tumor (GIST) や平滑筋腫などに次いで頻度が高い。胃切除の検討で1.5%にみられると報告されており<sup>16)</sup>、胎生期の腺芽の異常とされる。動物実験で、未分化内胚葉上皮から転写因子 Ptf1a の関与で腺臓へ分化する際の異常であるというメカニズムが解明されている<sup>17)</sup>。癌化は極めてまれであり、金子らによると23例が報告されており<sup>18)</sup>、異所性腺からの癌化の証明には、(1)癌組織の主体が胃粘膜よりもむしろ粘膜下層以下に存在するか、粘膜面に全く癌組織を認めず粘膜下層以下に癌巣を認めること、(2)まだ癌化していない迷入腺組織が存在し、これから癌への移行が認められること、の2点が重要であるとされている<sup>19)</sup>。本症例はこれらの組織所見を認めており、異所性腺由来の癌であると考えた。

#### ③ACED への分化

ACED は AFP ( $\alpha$ -fetoprotein) 産生胃癌の一型に分類される。AFP 産生胃癌という用語は、組織学的分類に基づくものではなく、機能的要素を加味した特殊な胃癌の一群を指すものであり、1970年に Bourreille ら<sup>20)</sup>により初めて報告され、高悪性度で予後不良な癌として注目されてきた。組織型としては、肝様腺癌 (hepatoid adenocarcinoma : HAC) や卵黄嚢腫瘍類似癌 (yolk sac tumor-like carcinoma) なども分



類される。ACEDの明確な定義あるいは診断基準は確立されておらず、臨床病理学的特徴は不明であったが、Ushikuら<sup>21)~23)</sup>はHACの診断的意義のあるマーカーとして、AFPに加えGlypican 3やSALL4という胎児消化管上皮に発現するマーカーがHACにおいても高頻度に発現し、その診断に有用であることを報告した。AFPとGlypican 3は胎児期の肝細胞で高発現していることが知られており、胎生初期の腸管上皮でも発現がみられる<sup>21)22)</sup>。また、SALL4は胚性幹細胞の多分化維持に重要な役割を担っているが、胎生早期(9~12週程度)の腸管上皮で発現し、それ以降漸減・消失する<sup>21)23)</sup>。以上より、AFP、Glypican 3、SALL4は胎児消化管上皮のマーカーとして有用とされている。2016年に、Murakamiら<sup>24)</sup>が、“ACEDは淡明な細胞質を有し胎児消化管上皮に類似する細胞から構成される管状・乳頭状あるいは充実性に発育する腺癌で、胎児消化管上皮に発現するAFP、Glypican 3、SALL4のいずれかが陽性であるもの”として、29症例を収集した。これらは高度のリンパ管侵襲(76%)や静脈侵襲(72%)をとまない、高頻度のリンパ節転移(69%)や肝転移(31%)をきたす高悪性度の癌であり、胃癌の亜型としての意義があることを報告した<sup>24)</sup>。

本症例はこの胎児消化管上皮マーカーのなかでSALL4に一部陽性を認め、ACEDへの分化が考えられた。また、胃切除の病理結果ではpStage IBで治癒切除をえられたものの、術後15カ月後に肝転移をきたし、悪性度の高さも示唆された。また、肝転移診断時に測定した血清AFP値は2 ng/mLと基準値内であった。

本症例の胃切除検体病変部における乳頭腺癌、異所性腺癌、ACEDの局在をFig. 8に示す。粘膜下層の乳頭腺癌が病変の主体であり、その一部にACEDを認めた。乳頭腺癌近傍の粘膜下層には一部核異型をとまなう異所性腺癌を認めた。一般的にACEDの肉眼形態は進行癌では2型、3型が多く、早期癌は比較的少ないが0-IIc型が主体であるとされ、高~中分化腺癌、乳頭腺癌の一般型成分が併存することが多いと報告されている<sup>24)25)</sup>。また、本邦にて胃異所性腺癌の癌化症例を調べると、管状腺癌がほとんどを占め、その他腺扁平上皮癌や粘液癌、乳頭腺癌の報告を認めた<sup>19)</sup>。以上を踏まえると、本症例は乳頭腺癌が主体であり、これが粘膜下腫瘍の形態を呈したと考えられた。しかし、異所性腺癌由来の癌とACEDの関連性の報告はなく、本症例においても切除検体についてあらためて病理学的検討を行った(Fig. 8)が、それぞれの分布に連続性

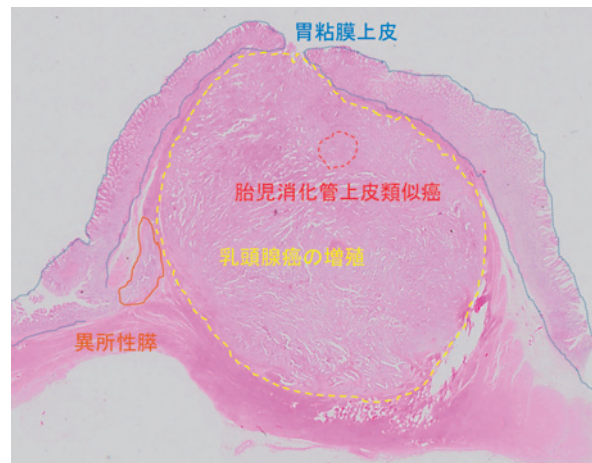


Fig. 8  
胃切除検体病変部における異所性腺領域と胎児消化管上皮類似癌(ACED)の局在。

を認めず、互いの関連性を類推することは困難であった。

本症例は特異な発育形式および組織学的特徴を認めた希少な病変であると考え、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) 日本胃癌学会(編): 胃癌取扱い規約, 第14版. 金原出版, 2010
- 2) 長南明道, 望月福治, 結城豊彦, 他: 粘膜下腫瘍の形態を示した胃癌の内視鏡診断. 胃と腸 30: 777-785, 1995
- 3) 浜田 勉, 近藤健司, 斎藤 聡, 他: 胃粘膜下腫瘍—X線内視鏡像と鑑別診断のポイント. Modern Physician 25: 783-789, 2005
- 4) 武本憲重, 馬場保昌, 加来幸生, 他: 粘膜下腫瘍の形態を示した胃癌のX線診断. 胃と腸 30: 759-768, 1995
- 5) 八百坂透, 佐藤隆啓, 川端規弘, 他: 診断困難であった胃の高分化型腺癌の1例. 胃と腸 24: 81-87, 1989
- 6) 小松幸久, 吉田明義, 山本幸弘, 他: 胃粘膜下腫瘍様形態をしめした早期胃癌の1例. 臨床と研究 59: 1931-1934, 1982
- 7) 高橋一昭, 藤田昌宏, 大森幸夫, 他: 粘膜下腫瘍様の形態を示した胃早期癌(カルチノイドとの共存)の1症例. 日本臨床外科医学会雑誌 44: 354, 1983
- 8) 光野正人, 日山雅之, 吉岡一由, 他: 異所性胃粘膜より発生したと思われる粘膜下腫瘍型早期胃癌の1例. Gastroenterological Endoscopy 29: 749, 1987
- 9) Ohara N, Tominaga O, Uchiyama M, et al: A case

- of advanced gastric cancer resembling submucosal tumor of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 27: 423-426, 1997
- 10) 柴本昌昭, 長田達郎, 巴 雅威, 他: 粘膜下腫瘍の形態を呈した進行胃乳頭腺癌の1例. 聖マリアンナ医科大学雑誌 25: 223-227, 1997
  - 11) 岡本博司, 板東輝美, 河野奈緒, 他: 粘膜下腫瘍様形態を呈した早期胃癌の2例. 高知赤十字病院医学雑誌 9: 31-35, 2001
  - 12) 福田直子, 小田修治, 辻上孝司, 他: 粘膜下腫瘍様の形態を呈し, 粘膜下異所性腺管からの発生が示唆された早期胃癌の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 49: 2498-2503, 2007
  - 13) 川久保尚徳, 西条寛平, 岡本康治, 他: 約1年半の経過観察で粘膜下腫瘍様形態を呈した早期胃癌の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 52: 1408-1414, 2010
  - 14) 平嶋勇人, 中道太郎, 北沢尚子, 他: 粘膜下腫瘍様の形態を呈した早期胃癌(粘膜内癌)の1例. *胃と腸* 49: 110-117, 2014
  - 15) 入口陽介, 小田丈二, 水谷 勝, 他: 粘膜下腫瘍様の形態を呈した乳頭腺癌の1例. *胃と腸* 52: 1339-1347, 2017
  - 16) 石原明徳, 松崎 修, 世古口務, 他: 切除胃にみられた迷入腺の検討. *癌の臨床* 23: 1065-1071, 1977
  - 17) Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, et al: Ectopic pancreas formation in Hes1-knockout mice reveals plasticity of endodermal progenitors of the gut, bile duct, and pancreas. *J Clin Invest* 116: 1484-1493, 2006
  - 18) 金子和弘, 小山俊太郎, 野村達也, 他: 消化管出血を契機に発見された異所性腺癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 39: 583-588, 2006
  - 19) 三坂亮一, 板橋正幸, 広田英五, 他: 胃の異所性腺組織と癌併存例の臨床病理学的検討. *Progress of Digestive Endoscopy* 16: 105-109, 1980
  - 20) Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al: Existence of alpha fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 78: 1277-1278, 1970
  - 21) Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al: Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 100: 626-632, 2009
  - 22) Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, et al: SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34: 533-540, 2010
  - 23) 牛久哲男, 深山正久: Glypican3, SALL4 発現からみた AFP 産生胃癌の再検討. *胃と腸* 45: 1950-1958, 2010
  - 24) Murakami T, Yao T, Mitomi H, et al: Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases. *Gastric Cancer* 19: 498-507, 2016
  - 25) 牛久哲男: 胎児消化管上皮類似癌. *病理と臨床* 34: 954-958, 2016

## ABSTRACT

### A Case of Gastric Cancer Derived from Ectopic Pancreas and Differentiated into Adenocarcinoma with Enteroblastic Differentiation

Mayu Yada<sup>1)</sup>, Hirofumi Fukushima<sup>1)</sup>, Noboru Yatagai<sup>1)</sup>,  
Takashi Murakami<sup>1)</sup>, Hiroya Ueyama<sup>1)</sup>, Tomoyoshi Shibuya<sup>1)</sup>,  
Mariko Hojyo<sup>1)</sup>, Takashi Yao<sup>2)</sup> and Akihito Nagahara<sup>1)</sup>

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

2) *Department of Human Pathology, Juntendo University, School of Medicine*

A male in his 30's, did an abdominal X-ray as population-based screening, a submucosal tumor-like projection of about 20 mm in size of the lower body of the stomach was detected. Esophagogastroduodenoscopy revealed a submucosal lesion with a depression on the top. No tumor cells were detected by biopsy, and malignant findings were considered by endoscopic ultrasound (EUS). Adenocarcinoma was diagnosed by EUS fine needle aspiration biopsy (FNAB). No metastasis was observed, and curative resection was performed with distal gastrectomy and Billroth I reconstruction. Histopathology indicated that the resected specimens revealed gastric cancer arising from the ectopic pancreas. Postoperative 15 months, liver metastasis was observed, and partial resection of the liver was performed. As a result of partial hepatectomy, the patient was diagnosed with adenocarcinoma with enteroblastic differentiation (ACED). He has been without recurrence or metastasis 18 months after hepatectomy.



## 症例報告

## 腹腔鏡下回盲部切除術にて虫垂子宮内膜症の診断が得られた1例

栄 由香里<sup>1)</sup>・四方 伸明<sup>2)</sup>・勝野 貴之<sup>3)</sup>

**要旨** 43歳，女性．下部消化管内視鏡検査で虫垂入口部に腫瘍を指摘された．生検はGroup 1で，腫瘍マーカーの上昇はなかった．腹部単純CT検査では虫垂から盲腸にかけて腫瘍性病変が認められた．MRI検査では虫垂は均一な壁肥厚をとめない，明らかな腫瘍性病変や炎症性変化は認めなかった．診断治療目的に腹腔鏡下回盲部切除術を施行し，病理組織学的検査で虫垂子宮内膜症と診断した．術4カ月後の現在，無症状，無再発である．

- 1) 泉大津市立病院外科  
2) 泉大津市立病院病理部  
3) 泉大津市立病院消化器内科

著者連絡先：栄由香里  
〒595-0027 大阪府泉大津市下条町 16-1  
E-mail: yukarirorinriron@swan.ocn.ne.jp

受付：2020年7月7日  
採択：2020年8月24日

**Key Words** 虫垂，腸管子宮内膜症

## はじめに

腸管子宮内膜症は腸管に子宮内膜組織が異所性に増殖する疾患で，全子宮内膜症の12~37%を占める<sup>1)2)</sup>．腹痛や出血，腸閉塞症状を呈することがあるが，特異的な症状はない<sup>3)</sup>．悪性腫瘍との鑑別が重要であるが，異所性子宮内膜の主座は固有筋層から粘膜下層が中心で病変が粘膜に及ぶことが少ないため，生検による術前診断率は約10%に過ぎない<sup>3)</sup>．虫垂子宮内膜症は腸管子宮内膜症のうち3.0%と報告されており，比較的まれな疾患である<sup>3)4)</sup>．今回われわれは，虫垂に発生した腸管子宮内膜症の1例を経験した．

## 症例

43歳，女性．  
主訴：便潜血陽性精査．  
既往歴：肝嚢胞，片頭痛．  
妊娠・出産歴：なし．  
内服歴：ロメリジン塩酸塩，バルプロ酸ナトリウム，リザトリプタン．  
現病歴：健診で便潜血陽性を指摘され消化器内科を

受診した．下部消化管内視鏡検査で虫垂入口部に易出血性の腫瘍性病変を指摘され，外科紹介となった．

現症：身長169 cm，体重62.5 kg．発熱なし．腹部は平坦，軟で圧痛はなし．

血液生化学所見：WBC 5100/ $\mu$ L，CRP 0.05 mg/dL，Hb 13.2 g/dL．肝腎機能電解質に異常所見なし．CEA 1.2 ng/mL，CA19-9 18.1 U/mLと基準値範囲内であった．

下部消化管内視鏡検査：虫垂基部に盲腸に突出する粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた (Fig. 1)．生検結果はGroup 1であった．

腹部単純CT検査：虫垂から盲腸にかけて20 mm大の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2a)．右卵巣との連続性はなかった．回盲部のリンパ節腫大はなく，腹水は認めなかった．

腹部造影CT検査は造影剤アレルギーの既往があるため施行できなかった．

腹部MRI検査：虫垂径は約20 mmで均一な虫垂壁肥厚をともなっていた (Fig. 2b, c)．両側卵巣に明らかな内膜症病変はなく，卵巣と虫垂は接していなかった．

なお，子宮体部の後屈や後膣円蓋の挙上といったダ

グラス窩の癒着所見はなく、画像上は骨盤子宮内膜症の所見はみられなかった。

以上より、虫垂粘膜下腫瘍の診断で、悪性も完全に否定できないことから、診断治療目的に腹腔鏡下回盲部切除術 (D2 郭清) を施行した。

手術所見：上行結腸と腹壁に軽度の癒着あり。腹水なし。虫垂は著明に短縮しており腫大と壁肥厚をともなっていた (Fig. 3)。右卵巣に特記すべき事項なし。腹腔内に子宮内膜病変を示唆する所見なし。回盲部リンパ節は散見されたが、いずれも軟、扁平で明らかな転移を疑う所見は認めなかった。

回結腸動静脈根部で処理を行い、腸管はパウヒン弁より 5 cm 口側の回腸から肛門側 10 cm の上行結腸で切離し、機能的端々吻合を行った。手術時間は 138 分で出血量は 15 mL であった。術中合併症は認めなかった。

切除標本所見：虫垂根部は虫垂内腔を圧排するように盲腸へ内反しており、15×20 mm の粘膜下腫瘍様

であった (Fig. 4)。

病理組織学的検査：虫垂の固有筋層にかけて子宮内膜の進入を認め、免疫組織化学所見は内膜腺部分で ER (+), CK7 (+), CK20 (-), 間質部分は CD10 (+) であり、虫垂子宮内膜症と診断した (Fig. 5)。子宮内膜組織は虫垂に局限しており、盲腸への浸潤は認められなかった。#201 リンパ節, #202 リンパ節に子宮内膜成分は認められなかった。

術後経過は良好で術 8 日後に退院した。術 4 カ月後の現在、後療法は行っていないが無症状、無再発で経過している。

## 考察

子宮内膜症は子宮内膜組織が子宮外に認められる疾患であり、20~40 歳代の生殖年齢女性の 5~15% に発症し、近年増加傾向である<sup>9)</sup>。好発部位は卵巣やダ

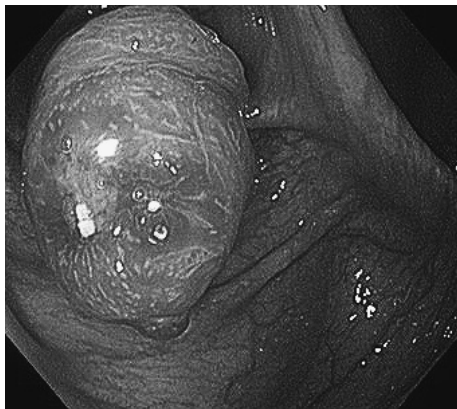


Fig. 1 下部消化管内視鏡検査  
虫垂口から盲腸に突出する粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた。

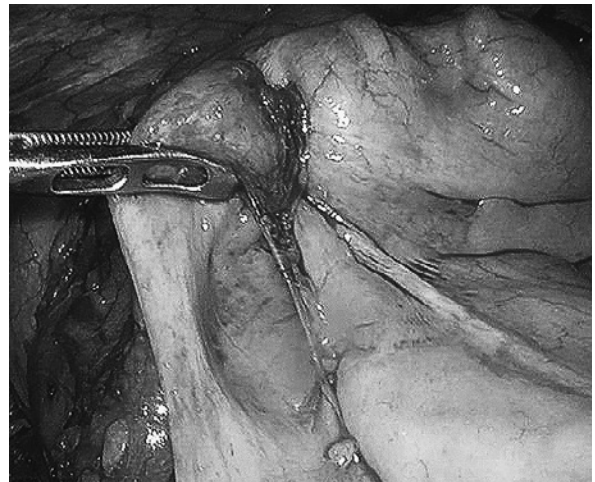


Fig. 3 術中写真  
虫垂は短縮しており、壁肥厚をともなっていた。

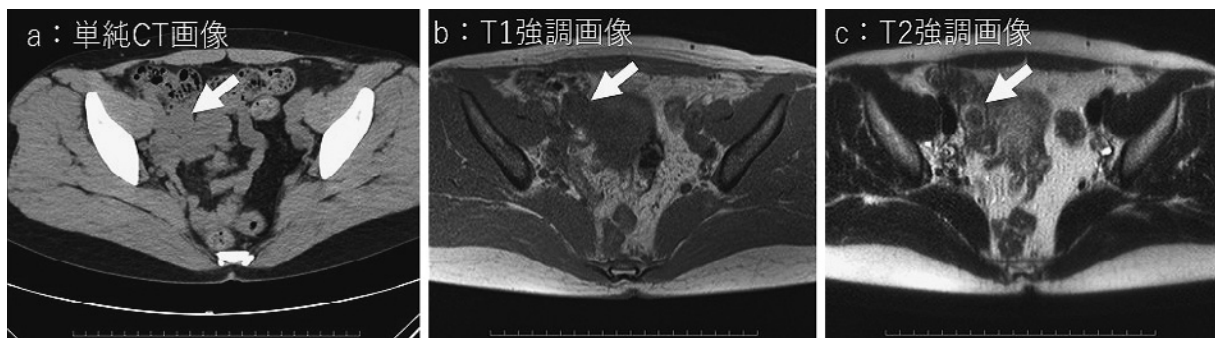


Fig. 2 腹部 CT, MRI 画像  
a: 虫垂から盲腸にかけて 20 mm 大の腫瘍性病変を認めた。b, c: CT で指摘された腫瘍は T1 強調画像, T2 強調画像ともに低信号を呈した。



グラス窩腹膜、仙骨子宮韌帯や子宮漿膜であり、このうち common site と呼ばれる子宮や卵巣、腹膜以外に出現した場合は稀少部位子宮内膜症と呼ばれる<sup>16)</sup>。稀少部位子宮内膜症は、腸管子宮内膜症や膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍部子宮内膜症などが挙げられる<sup>17)</sup>。腸管子宮内膜症は全子宮内膜症の12~37%とされ<sup>12)</sup>、稀少部位子宮内膜症のうち最も頻度が高い<sup>8)</sup>。内性器と解剖学的に近接し、かつ月経血に晒されやすい腸管に好発する<sup>3)</sup>。成因は、①月経時に子宮内膜が卵管を通過して逆行性に腹腔内に到達する子宮内膜移植説、②体腔上皮の子宮内膜化生である腹膜

上皮化生説、③血行性およびリンパ節転移である転移性移植説、④胎生期のウォルフ管やミューラー管の遺残である胎生上皮由来説、⑤手術や分娩により直接子宮内膜片が機械的に移植される直接・機械的移植説などがあるが、一定の見解は得られていない<sup>3)5)</sup>。しかし直腸・S状結腸に多いことから、月経時の経血が卵管を通過して逆流し、子宮内膜細胞が腹腔内に播種し腸管の漿膜側に付着し、月経周期とともに増殖、脱落を繰り返しながら筋層、粘膜下層と浸潤する卵管移植説が支持されている<sup>9)</sup>。

腸管子宮内膜症のうち直腸・S状結腸が72.4%、直腸腔中隔が13.5%、小腸7%、盲腸3.6%、虫垂3.0%、皮膚領域が1.9~2.6%と報告されている<sup>3)4)</sup>。Collinsは、虫垂切除例と剖検例を合わせた71000例の検討で、虫垂子宮内膜症は0.005%認めたと述べている<sup>10)</sup>。医学中央雑誌で1964年から2020年7月の期間で「虫垂子宮内膜症」をキーワードに検索を行ったところ、会議録を除いて75例の報告があるのみである。また、PubMedでは1950年から2020年7月の期間で「appendiceal endometriosis」をキーワードとして検索した結果、216例の報告が認められた。

腸管子宮内膜症の主訴は腹痛や血便が多いが、月経に随伴する症状は約半数のみで特異的な症状はない<sup>3)</sup>。虫垂子宮内膜症の多くは無症候性であるが、右下腹部痛や嘔吐、下血など他の腸管子宮内膜症と同様の症状を認めることもある<sup>1)</sup>。また、腸管子宮内膜症のうち



Fig. 4 切除標本  
虫垂孔から盲腸にかけて2 cm 大の腫瘍が突出していた。

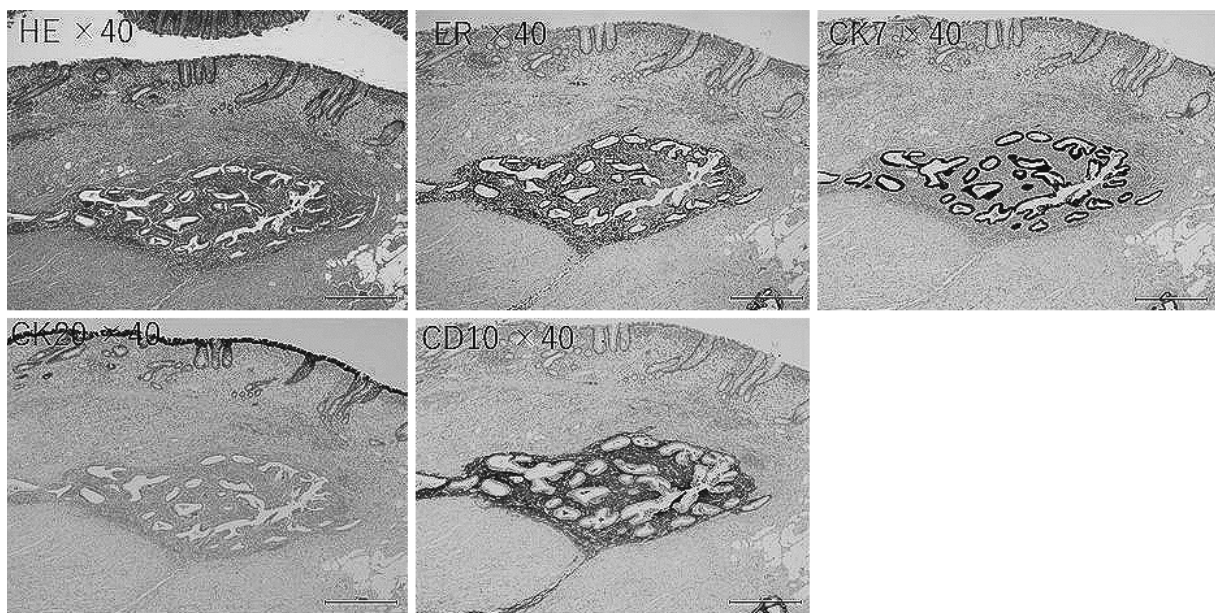


Fig. 5 病理組織学的検査  
HE染色では、虫垂の固有筋層内に間質をともなう子宮内膜組織と類似した腺管構造の進入を認めた。同部位はER(+), CK7(+), CK20(-), 間質部分はCD10(+), 腸管子宮内膜症と診断した。



腸閉塞発症率は14.2~20%と報告され、そのうち回腸子宮内膜症が約70%を占める<sup>3)</sup>。

形態分類は、月経周期に同調して下血症状を呈する腫瘤形成主体の endometrioma 型と、漿膜側にびまん性に増殖し狭窄症状主体の diffuse endometriosis 型に分類され、後者が比較的多いとされる<sup>3)</sup>。前者は腸管壁に着床した子宮内膜腺が増殖する際に早期に粘膜下に達して増殖し、月経時に粘膜を破り腸管腔内に出血する型で、後者は腸管壁の漿膜側で増殖し、壁内に出血や消退を繰り返し腸管壁の線維化を引き起こす型と考えられている<sup>3)</sup>。

腸管子宮内膜症は大腸癌や転移性腫瘍や粘膜下腫瘍、悪性リンパ腫などの悪性疾患、炎症性腸疾患との鑑別が必要になる<sup>1)</sup>。CTでは特徴的な画像所見は認めないが、MRIでは子宮内膜症の豊富な線維成分を反映してT1およびT2強調画像ともに低信号な腫瘤として描出されることで、腸管子宮内膜症が疑われる<sup>3)</sup>。下部消化管内視鏡検査では粘膜下腫瘍を示唆する管外性の圧排所見を呈する<sup>3)</sup>。月経前は粘膜が浮腫状に発赤し凹凸不整で血管透見像が消失するとされ、月経期間中は粘膜内に鮮血がみられるとされる<sup>11)</sup>。ただし、このような粘膜面の変化は子宮内膜組織が粘膜下層や粘膜内に進展してはじめて生じる所見とされる<sup>12)</sup>。確定診断には生検による子宮内膜組織の同定が必要であるが、異所性子宮内膜の主座は固有筋層から粘膜下層が中心で病変が粘膜に及ぶことが少ないため、生検による術前診断率は約10%に過ぎない<sup>3)</sup>。画像診断と合わせても21~37.8%と術前診断は困難である<sup>4)13)</sup>。特に虫垂子宮内膜症では、術前に診断されることはほとんどないとされる<sup>1)</sup>。本症例でも術前に診断することができなかった。MRI検査画像では虫垂壁は均一に肥厚しており、上皮性悪性腫瘍の可能性は低いと判断していた。ただし本症例のMRI画像をretrospectiveに検討してみると、拡散強調画像で虫垂にtarget sign様の層構造が認められた。これは虫垂の重積像を描出していると思われる。虫垂重積の原因として子宮内膜症が33%と最多であり、炎症(19%)、粘液嚢腫(19%)、腺腫(11%)、腺癌(6%)と報告されている<sup>14)</sup>。本症例では、均一な虫垂壁肥厚を引き起こす慢性炎症性変化の原因とされる。虫垂内異物や虫垂憩室は画像上認めなかった。また粘液嚢腫や腺腫や腺癌を疑う所見も認めなかった。以上より、下部消化管内視鏡検査で、粘膜下腫瘍だけではなく虫垂重積という認識があれば、虫垂子宮内膜症を積極的に疑えたかもしれない。そして、虫垂子宮内膜症を疑い、月経期間中に下部消化管

内視鏡検査を施行し、月経時と非月経時を比較して画像検査を行えば、さらに診断率は上がった可能性もある。

本症例は虫垂子宮内膜症が虫垂に慢性炎症性変化を生じ、重積を引きおこし血行障害とそれともなう浮腫性変化を呈し、このような画像となったと推察される。本症例では子宮内膜は虫垂粘膜内へ進展していなかったことから、便潜血陽性の原因として子宮内膜症からというよりも、むしろ虫垂重積ともなう出血であった可能性も考えられた。

治療は薬物療法と手術療法に分けられる。薬物療法として子宮内膜症の活動性を抑制する目的でGnRHアゴニストや低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬、プロゲステン製剤を使用することが多い。しかしこれらの薬物療法は根治的な治療効果は期待されず、挙児希望がある場合は不向きである。また狭窄病変を認める場合は内視鏡的バルーン拡張術が選択されることがあるが、粘膜面のみではなく粘膜下層以深の線維化した組織も断裂させるため、通常より出血や穿孔のリスクが増大する可能性がある<sup>3)</sup>。薬物療法抵抗性である症例や、挙児希望症例、腸閉塞症例や悪性疾患の否定ができない症例では外科治療が選択される。腸管子宮内膜症で病理学的にリンパ節にも子宮内膜組織を認めた症例が報告されていることから<sup>4)5)15)16)</sup>、子宮内膜病変を残存させないためにも郭清をとらなう腸切除が望ましいと考える。リンパ節に子宮内膜が認められる症例の多くは1群リンパ節までであることから、少なくとも1群リンパ節の郭清は必要と思われる。しかし中には2群や3群リンパ節にも子宮内膜が認められた報告もあることから<sup>4)16)</sup>、術中迅速病理検査などの併用も考慮すべきである。また、まれではあるものの腸管子宮内膜症にも悪性化が報告されている。子宮内膜症の悪性化は78.7%が卵巣で、卵巣外が21.3%、そのうち骨盤が5.7%、直腸膈中隔が4.3%、結腸直腸が4.3%、小腸が0.5%と報告されている<sup>17)</sup>。腸管子宮内膜症から発生した悪性腫瘍はendometriosis associated intestinal tumor (EAIT)と総称され、5年生存率が10%と予後不良とされる<sup>18)</sup>。池田らはリンパ節転移が特に予後不良を示唆する因子と推測している<sup>19)</sup>。このことから、腸管子宮内膜症手術におけるリンパ節郭清は容認されると考えた。

子宮内膜症病変が残存する場合や閉経前の症例では術後にホルモン療法が考慮されるが<sup>3)</sup>、術後療法に関する一定の見解はない<sup>7)</sup>。本症例では両側卵巣に子宮内膜症病変を認めず、腸管子宮内膜症も切除しえた

め、患者本人、産婦人科とも相談の結果術後ホルモン療法は施行しなかった。

腸管子宮内膜症は性成熟期に好発することから、患者背景を考慮し治療法を選択する必要がある。術前診断は困難であるが、月経周期にともなう時期的な要素も診断に寄与する可能性があり、若年女性の血便や粘膜下腫瘍の際には腸管子宮内膜症の可能性も念頭におく必要があると考えられた。また腸管子宮内膜症の悪性転化の報告例もあることから、薬物療法を選択したとしても慎重な経過観察が必要と思われる。

## おわりに

便潜血陽性を契機とした虫垂子宮内膜症の1切除例を経験した。閉経前の女性で腸管に粘膜下腫瘍様の病変を認めた場合、腸管子宮内膜症も鑑別診断として考慮し詳細な問診を行うべきである。また、術前診断が困難であり、悪性が否定しえない場合はリンパ節郭清をともなう腸管切除も選択肢の1つと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) 「難治性稀少部位子宮内膜症の集学的治療のための分類・診断・治療ガイドライン作成」研究班(編)：稀少部位子宮内膜症診療ガイドライン，診断と治療社，2018
- 2) Orbuch IK, Reich H, Orbuch M, et al: Laparoscopic treatment of recurrent small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 14: 113-115, 2007
- 3) 岡田拓真, 青松直撥, 宮本裕成, 他：高度の直腸狭窄をきたした腸管子宮内膜症の1例. *日本大腸肛門病学会雑誌* 72: 117-121, 2019
- 4) 笹森凌平, 橋本正治, 戸沢香澄, 他：主リンパ節に内膜組織を認めた回盲部子宮内膜症の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 79: 505-509, 2018
- 5) 山本誠士, 奥田準二, 田中慶太郎, 他：腸閉塞で発見されたリンパ節病変を伴う回盲部子宮内膜症の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 73: 2973-2977, 2012
- 6) 赤司昌謙, 岡 洋右, 永松佳憲, 他：虫垂粘液腫の診断で手術を施行した虫垂子宮内膜症の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 79: 1874-1879, 2018
- 7) 澤崎兵庫, 高梨節二, 浅沼和樹, 他：腸閉塞で発症したリンパ節病変を伴う回腸子宮内膜症の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 75: 3358-3363, 2014
- 8) Szucs RA, Turner MA: Gastrointestinal tract involvement by gynecologic diseases. *Radiographics* 16: 1251-1270; quiz 1461-1462, 1996
- 9) 濱田盛史, 八幡 環, 岩橋尚幸, 他：腹腔鏡下手術で治療した腸管子宮内膜症と卵巣子宮内膜症性嚢胞の1例. *和歌山医学* 70: 83-86, 2019
- 10) Collins DC: 71,000 HUMAN APPENDIX SPECIMENS. A FINAL REPORT, SUMMARIZING FORTY YEARS' STUDY. *Am J Proctol* 14: 265-281, 1963
- 11) 上田悠揮, 河村卓二, 安田健治朗：【大腸疾患アトラス】限局性病変・単発病変 隆起性病変 上皮の変化のないもの・少ないもの(色調変化は含む) 腸管子宮内膜症. *消化器内視鏡* 26: 2006-2007, 2014
- 12) 南雲大暢, 安達哲史, 江川優子, 他：大腸内視鏡による生検で診断し得た腸管子宮内膜症の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 84: 174-175, 2014
- 13) 船津靖亮, 宮崎雅菜, 大久保昭治, 他：回盲部子宮内膜症の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 57: 120-124, 2018
- 14) Chaar CI, Wexelman B, Zuckerman K, et al: Intussusception of the appendix: comprehensive review of the literature. *Am J Surg* 198: 122-128, 2009
- 15) 和田幸也, 平松和洋, 加藤岳人, 他：複数の所属リンパ節に子宮内膜組織の進展を認めた上行結腸子宮内膜症の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 76: 3023-3028, 2015
- 16) 吉田はるか, 工藤智洋, 椎名啓介, 他：短期間にイレウスを繰り返した回腸末端の腸管子宮内膜症の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 87: 164-165, 2015
- 17) 都築陽欧子, 青木洋一, 菊地 盤, 他：腸閉塞を発症し腹腔鏡下手術で治療しえた小腸子宮内膜症による回盲部狭窄の一例. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 31: 387-392, 2016
- 18) Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS: Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 75: 1023-1028, 1990
- 19) 池田公正, 島野高志, 北田昌之, 他：リンパ節転移をきたした直腸子宮内膜症癌化の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 35: 445-449, 2002

## ABSTRACT

### A Case of Appendiceal Endometriosis Diagnosed by Laparoscopic Ileocecal Resection

Yukari Sakae<sup>1)</sup>, Nobuaki Shikata<sup>2)</sup> and Takayuki Katsuno<sup>3)</sup>

1) *Department of Surgery, Izumiotsu Municipal Hospital*

2) *Department of Pathology, Izumiotsu Municipal Hospital*

3) *Department of Gastroenterology, Izumiotsu Municipal Hospital*

In a 43-year-old woman, a tumor at the orifice of the appendix was identified by lower gastrointestinal endoscopy. The biopsy result indicated that the tumor was of Group 1, and tumor marker levels were not elevated. Plain abdominal computed tomography revealed a neoplastic lesion spanning from the appendix to the cecum. Magnetic resonance imaging revealed a uniformly thickened appendiceal wall with no clear neoplastic lesion or inflammatory change. For diagnostic and therapeutic purposes, laparoscopic ileocecal resection was performed. Histopathological examination led to a diagnosis of intestinal endometriosis of the appendix. At 4 months postoperatively, the patient remains asymptomatic and relapse-free.

## 症例報告

ESD による完全生検にて診断された  
Epstein-Barr virus 陰性胃リンパ球浸潤癌の 1 例

大石 崇史<sup>1)</sup>・古志谷達也<sup>1)</sup>・三田 正樹<sup>1)</sup>・中川 修史<sup>1)2)</sup>・  
三宅 敏彦<sup>3)</sup>

1) JCHO 神戸中央病院消化器内科  
2) 中川内科クリニック  
3) JCHO 神戸中央病院病理部

**要旨** 症例は 70 歳代, 女性. 胃粘膜下腫瘍の精査目的で当科紹介. 上部消化管内視鏡検査で胃前庭部前壁に約 15 mm 大の粘膜下腫瘍を認め, 超音波内視鏡検査では第 3 層を主座とする境界明瞭で均一な低エコー腫瘍として描出された. 頂部のボーリング生検で確定診断に至らず, 完全生検目的で ESD を施行した. 病理組織は胃リンパ球浸潤癌の診断であったが, Epstein-Barr virus との関連は認めなかった.

著者連絡先: 大石崇史  
〒651-1145 神戸市北区惣山町 2-1-1  
E-mail: oishi-takashi@kobe.jcho.go.jp

受付: 2020 年 6 月 24 日  
採択: 2020 年 8 月 25 日

**Key Words** 胃リンパ球浸潤癌, 粘膜下腫瘍, ESD, Epstein-Barr virus

## 緒言

胃リンパ球浸潤癌 (gastric carcinoma with lymphoid stroma: GCLS) は全胃癌の 1~4% の頻度で発生する比較的まれな疾患であり<sup>1)~4)</sup>, 特殊型胃癌の 1 つに亜分類されている. GCLS は Epstein-Barr virus (EBV) 陽性率が 73% から 90% と高率に報告されており<sup>2)5)6)</sup>, EBV 関連胃癌として知られているが, 本症例では EBV との関連は認めなかった. ESD で確定診断された GCLS は数例の報告例が存在するが, EBV 陰性の GCLS の報告例はまれであり, 文献的考察を加えて報告する.

## 症例

症例: 70 歳代, 女性.

主訴: 健診異常.

現病歴: 健診の胃透視で異常陰影を指摘され, 近医にて上部消化管内視鏡検査を施行され, 胃前庭部の粘膜下腫瘍が約 4 年前より増大していたため, 精査目的で当科に紹介された.

既往歴: 45 歳時, 子宮筋腫にて子宮全摘術.

家族歴: 特記事項なし.

生活歴: 飲酒歴なし, 喫煙歴なし.

入院時現症: 身長 142.0 cm, 体重 45.0 kg, 体温: 36.5°C, 血圧: 128/56 mmHg, 脈拍: 108 回/分, 呼吸数: 16 回/分, SpO<sub>2</sub>: 98%. 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 咽頭に発赤なし, 扁桃肥大や頸部リンパ節の腫大なし, 胸腹部に異常所見なし, 下腿浮腫なし, 両足背動脈触知良好.

血液検査成績: 血算と生化学に異常所見なし. CEA と CA19-9 は正常範囲. EBV 抗体: VCA-IgM 陰性, EA-DR-IgG 陰性, VCA-IgG 陽性, EBNA-IgG 陽性.

上部消化管内視鏡検査: 胃前庭部前壁に約 15 mm 大の周囲粘膜と同色調の立ち上がりが比較的なだらかな粘膜下腫瘍を認め, その頂部に生検痕と思われる浅い陥凹を認めた (Fig. 1). 鉗子圧迫によるクッションサインは陰性であった. 背景粘膜は高度萎縮粘膜で迅速ウレアーゼ試験陽性.

超音波内視鏡検査所見 (ミニチュアプローブ 20 MHz): 病変部は第 3 層を主座とする 13 mm 大の境界明瞭で均一な低エコー腫瘍として描出された (Fig.



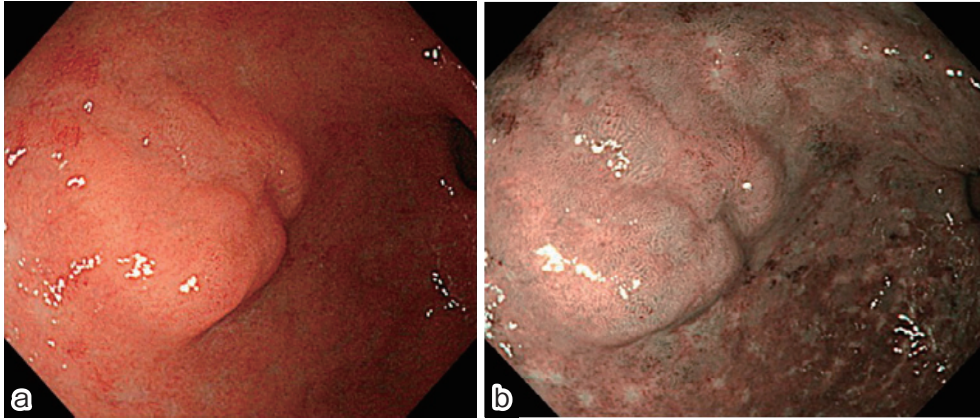


Fig. 1  
a) 通常内視鏡像. b) NBI 像. 胃前庭部前壁に約 15 mm 大の周囲粘膜と同色調の立ち上がりが見られる粘膜下腫瘍と、その頂部に生検痕と思われる浅い陥凹を認めた。

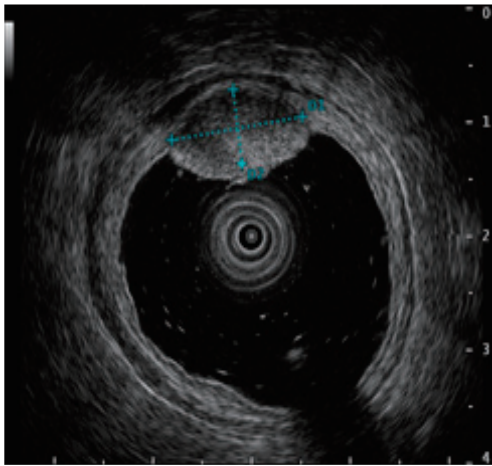


Fig. 2  
超音波内視鏡像. 第 3 層を主座とする 13 mm 大の境界明瞭で均一な低エコー腫瘍として描出された。

2).

鑑別診断として神経内分泌腫瘍、顆粒細胞腫、悪性リンパ腫、粘膜下層に主座を置く胃癌などの可能性を考え、病変頂部の陥凹部よりボーリング生検を施行したが、すべて腫瘍成分が検出されず確定診断に至らなかったため、ESD による完全生検を施行した。

ESD 切除標本のマッピング：切除径 28×28 mm で赤色線の範囲に腫瘍を認めた。粘膜面への病巣露呈は黄色線の範囲に局限していた (Fig. 3a)。ルーベ像 (切片 26)：粘膜下層を主体としたリンパ濾胞をともなう充実性の腫瘍を認め、非腫瘍性粘膜に被覆されていた (Fig. 3b)。

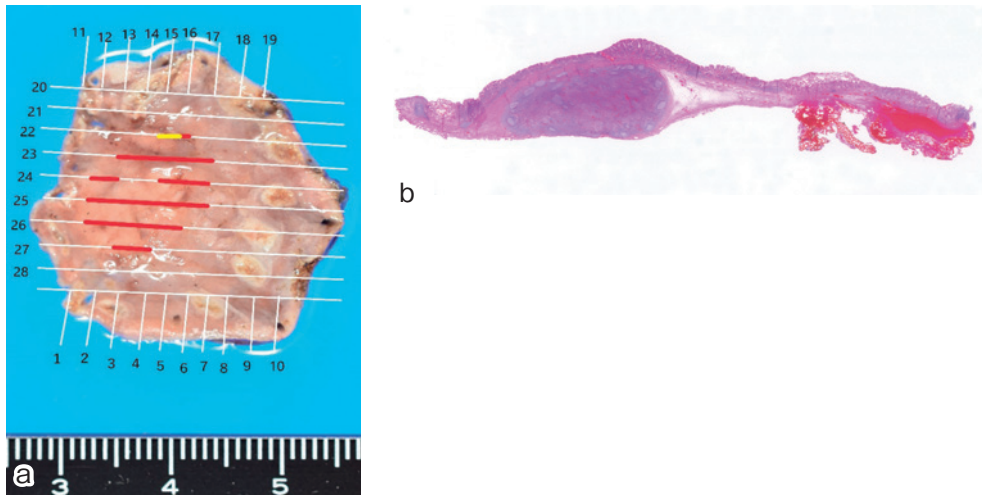
病理組織所見：粘膜下層に不整、不明瞭な索状また

は充実性の上皮増生を認め、不整癒合腺管状構造や上皮細胞核の腫大、核形不整などの有意な異型性を認め、低分化腺癌と診断された。病巣は著明なリンパ球と形質細胞の浸潤をともなっており、反応性リンパ濾胞も多発していた (Fig. 4a, b)。粘膜上皮のごく一部がびらん、潰瘍化し病巣が露呈していたが、粘膜内に異型上皮増生は明らかではなかった (Fig. 4c)。免疫組織学染色では、CDX-2 が陽性、CK7, CK20, TTF-1 が陰性であり、胃原発の腺癌に矛盾しないと考えられ、粘膜下層に増生したリンパ球浸潤癌と診断された。EBV 感染の検索目的で施行した EBV-encoded small RNA (EBER) を標的とした *in situ* hybridization (ISH) 法は陰性であった (Fig. 4d)。

SM 深部浸潤癌として腹腔鏡下幽門側胃切除術による追加手術を施行したが、残存病変やリンパ節転移は認めなかった。現在、手術後約 2 年が経過するが、再発なく経過良好である。

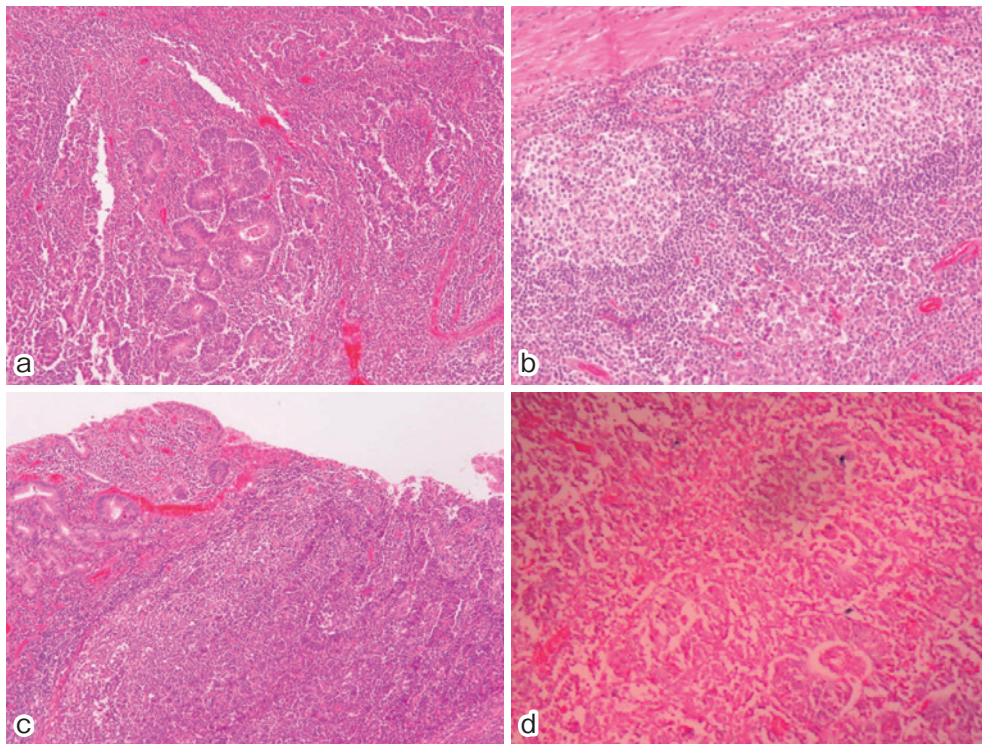
## 考察

GCLS は 1921 年に MacCarty ら<sup>7)</sup>が初めて報告した特殊型胃癌であり、本邦では 1968 年に浜崎ら<sup>8)</sup>によってリンパ球浸潤をともなう髄様癌として報告され、1976 年に Watanabe ら<sup>1)</sup>によって名称を gastric carcinoma with lymphoid stroma として提唱された。GCLS は「胃癌取扱い規約第 15 版」<sup>9)</sup>で、著明なリンパ球浸潤を背景にした充実性あるいは腺腔形成の明らかでない小胞巣状に増殖する低分化腺癌で、胚中心をともなったリンパ濾胞の増生が特徴的であり、全体的



**Fig. 3**

a) ESD 切除標本のマッピング. 赤色線の範囲に腫瘍を認めた. 粘膜面への病巣露呈は黄色線の範囲に局限していた. b) ルーベ像 (切片 26). 粘膜下層を主体としたリンパ濾胞をともなう充実性の腫瘍を認め, 非腫瘍性粘膜に被覆されていた.



**Fig. 4**

a) 弱拡大 (HE 染色×10). 粘膜下層に不整, 不明瞭な索状または充実性の上皮増生を認め, 不整癒合腺管構造や上皮細胞核の腫大, 核形不整などの有意な異型性を認めた. b) 弱拡大 (HE 染色×20). 癌巣は著明なリンパ球と形質細胞浸潤をともなっており, 反応性リンパ濾胞も多発していた. c) 弱拡大 (HE 染色×20). 粘膜上皮のごく一部がびらん, 潰瘍化し癌巣が露呈していたが, 粘膜内に異型上皮増生は明らかではなかった. d) EBER-ISH. 標識細胞を認めず EBV 陰性であった.

に髄様の構造を呈するとされている.

GCLS は 1990 年 に Burke ら<sup>10)</sup> により PCR 法 で

EBV 感染が証明されて以来, EBV 関連胃癌として知られている. EBV 感染の検索方法として EBER-ISH



Table 1 EBV 陰性 GCLS の報告例

報告年	年齢	性別	診断方法	外科手術	肉眼型	腫瘍径 (mm)	深達度	リンパ節転移	病期	文献
2015年	80歳代	男性	ESD	+	0-IIc	15	T1b (SM2)	+	IB	11)
2019年	70歳代	女性	EUS-FNB	+	SEL	20	T2 (MP)	+	IIA	12)

法が最も感度が高く、同法ではEBERが感染細胞1個あたり $10^7$ コピー程度と発現量が多く、ホルマリン固定後にパラフィン包埋された病理組織標本上で容易に検出が可能である<sup>2)</sup>。EBV陽性例では腫瘍細胞のすべてにウイルスの存在が認められるが、本症例では標識細胞を認めず陰性であった。

GCLSはEBV陽性例と陰性例では臨床病理学的に差異がみられ、海崎ら<sup>2)</sup>やLimら<sup>6)</sup>の報告によると、EBV陽性例は男性が84%と著明に多く、胃の近位部に多く発生するのに対し、EBV陰性例は男性が63~76%と優位であり、胃の遠位部に発生するとされている。さらにEBV陽性例における胃の背景粘膜は萎縮が軽度で腸上皮化生が少なくリンパ球浸潤が強いとされているのに対し、EBV陰性例における胃の背景粘膜は萎縮と腸上皮化生が高度でリンパ球浸潤は弱い傾向にあり、腸型胃癌がリンパ球浸潤能を獲得した可能性がある<sup>7)</sup>とされている。GCLSの10年生存率を比較すると、EBV陽性例が89.1%に対し、EBV陰性例が66.9%と通常型胃癌と変わらず、EBV陽性例が予後良好である。

EBV陰性GCLSの報告例について、医学中央雑誌にて「EBV陰性」、「胃リンパ球浸潤癌」、「GCLS」、PubMedで「GCLS」、「EBV-negative」をキーワードにして1983年から2019年まで検索したところ、症例報告は会議録を除いて2例<sup>11)12)</sup>のみであった(Table 1)。うち1例は胃前庭部小弯の粘膜下腫瘍様の周堤隆起をとともう0-IIc病変で、生検で中分化型腺癌が検出され、ESDで確定診断に至り追加外科手術が施行された症例<sup>11)</sup>で、もう1例は体中部後壁の粘膜下腫瘍で、EUS guided fine-needle biopsy (EUS-FNB)で確定診断に至り外科手術が施行された症例<sup>12)</sup>であった。上記2例はEBER-ISH法でEBV陰性であり、ともにリンパ節転移を認めた。本症例は追加外科手術にてリンパ節転移は認めなかったが、胃の遠位部に発生した粘膜下腫瘍様隆起で、背景粘膜は高度萎縮性胃炎をとともっており、EBV陰性例の特徴を有していると考えられた。

GCLSの診断方法について、神崎ら<sup>3)</sup>やShinら<sup>13)</sup>の

報告によると72~74%が外科手術で確定診断され、残りはESDにて確定診断されている。EUS-FNBで確定診断に至ったGCLSの報告例は上記の1例<sup>12)</sup>のみで、20mm大の筋層浸潤した腫瘍であった。本症例は粘膜上皮のごく一部がびらん、潰瘍化し癌巣が露呈していたが、粘膜内に異型上皮の増生は明らかではなく、GCLSの診断はEUS所見から鑑別診断に挙がるものの困難であった。消化管粘膜下腫瘍の確定診断にEUS-FNBは有用であるが、本症例のように病変が比較的小さく粘膜下層に限局する場合は、ESDによる完全生検も診断の一助となりうる<sup>14)</sup>と考えられた。

## 結語

経過観察中に増大を認め、ESDによる完全生検にて診断されたEBV陰性胃リンパ球浸潤癌の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文献

- 1) Watanabe H, Enjoji M, Imai T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 38: 232-243, 1976
- 2) 海崎泰治, 細川 治, 宮永太門, 他: リンパ球浸潤胃癌—病理の立場から—. *胃と腸* 45: 1916-1925, 2010
- 3) 神崎洋光, 飯石浩康, 長井健悟, 他: リンパ球浸潤胃癌—臨床の立場から—. *胃と腸* 45: 1926-1934, 2010
- 4) 宇於崎宏, 深山正久: 腫瘍病理鑑別アトラス 胃癌—リンパ球浸潤胃癌—, 文光堂, 東京, pp 107-115, 2009
- 5) Fukayama M: Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int* 60: 337-350, 2010
- 6) Lim H, Park YS, Lee JH, et al: Features of gastric carcinoma with lymphoid stroma associated with Epstein-Barr virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 1738-1744.e2, 2015
- 7) MacCarty WC, Mahle AE: Relation of differentia-



- tion and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J Lab Clin Med* 6: 473-480, 1921
- 8) 浜崎美景, 沢山 興, 栗矢 勉: 胃の“リンパ球浸潤を伴う髄様癌” —予後良好な胃癌の組織型—. *細胞核病理雑誌* 12: 115-120, 1968
  - 9) 日本胃癌学会 (編): 胃癌取扱い規約, 第15版. 金原出版, 東京, 2017
  - 10) Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, et al: Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 3: 377-380, 1990
  - 11) 佐藤 俊, 長南明通, 三島利之, 他: 興味深いEUS像と発育進展を呈したEBV陰性リンパ球浸潤胃癌の1例. *胃と腸* 50: 1071-1077, 2015
  - 12) Tanabe H, Ando K, Sutoh D, et al: A case of gastric carcinoma with lymphoid stroma diagnosed by an endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy. *J Clin Ultrasound* 47: 419-422, 2019
  - 13) Shin DH, Kim GH, Lee BE, et al: Clinicopathologic features of early gastric carcinoma with lymphoid stroma and feasibility of endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 31: 4156-4164, 2017

#### ABSTRACT

### A Case of Epstein-Barr Virus-negative Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma Diagnosed by Endoscopic Submucosal Dissection

Takashi Ohishi<sup>1)</sup>, Tatsuya Koshitani<sup>1)</sup>, Masaki Mita<sup>1)</sup>,  
Shuji Nakagawa<sup>1)2)</sup> and Toshihiko Miyake<sup>3)</sup>

1) *Department of Gastroenterology, Kobe Central Hospital*

2) *Nakagawa Internal Medicine Clinic*

3) *Department of Pathology, Kobe Central Hospital*

A 70s year-old female was referred to our hospital for the further examination of gastric subepithelial lesion (SEL) which increased in size compared with four years ago. EGD showed a SEL of about 15 mm in size in the anterior wall of gastric antrum. EUS revealed a homogeneously low-echoic mass with a clear margin existing in the 3rd layer of the stomach. A boring biopsy was performed from the top of tumor, but no definitive diagnosis was made. The patient underwent ESD for total biopsy. Histological examination revealed poorly differentiated adenocarcinoma limited to the submucosal layer with profusely infiltrating lymphoid cells, showing gastric carcinoma with lymphoid stroma. The tumor was diagnosed as Epstein-Barr virus-negative cancer.

## 症例報告

## 下行結腸癌根治術後2回の吻合部，腹膜播種再発を切除し長期生存している1例

増田 勉<sup>1)</sup>・吉川 周作<sup>1)</sup>・山岡健太郎<sup>1)</sup>・榎本 泰典<sup>1)</sup>

**要旨** 症例は72歳男性。下行結腸癌根治術後2度の吻合部再発と2度の孤立性腹膜播種再発をきたした症例である。手術+化学療法にて治療し、初回手術後約12年間、孤立性腹膜播種再発巣切除後10年間、無再発生存中である。器械吻合後に2度吻合部再発をきたしており、吻合部の再建術式を考える上で興味深く、また孤立性腹膜播種巣を複数回切除後の長期生存例はまれであると考え、報告する。

1) 健生会奈良大腸肛門病センター

著者連絡先：増田 勉  
〒635-0022 奈良県大和高田市日之出町12の3  
E-mail: masuda@kenseikai-nara.jp

受付：2020年6月18日  
採択：2020年10月6日

**Key Words** 結腸癌，孤立性腹膜播種再発，吻合部再発

## はじめに

結腸癌は直腸癌と異なり、根治手術後の吻合部再発は比較的まれである。またたとえ吻合部再発をきたしたとしても、再発巣切除後に再度吻合部再発をきたすことはまれである。また結腸癌根治手術後の腹膜播種再発は比較的多く見られ、根治切除できないことも多い。今回われわれは、前医で下行結腸癌に対し根治切除術後に2度の吻合部再発をきたした後、当院で吻合部再発病変を切除し、合計2回の孤立性腹膜播種を切除後、10年間無再発生存している症例を経験した。器械吻合後に2度吻合部再発をきたしており、吻合部の再建術式を考える上で興味深く、また孤立性腹膜播種を複数回切除後の長期生存例はまれであると考え、報告する。

## 症例

患者：72歳，男性。

主訴：特になし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：下行結腸癌。

現病歴：20XX-1年5月，下行結腸癌にて近医で

3群リンパ節郭清をとまう下行結腸切除術（吻合は器械吻合）を受けた。病理組織学的検査結果および進行度は、高分化腺癌，pT3pN0cM0，pStage IIであった。なお，DM（-）（93 mm），PM（-）（72 mm）であった。術後3カ月目にcarcinoembryonic antigen（CEA）が14.1 ng/mLと上昇し，UFT+UZEL療法治療開始となった。9月にはCEAが52.5 ng/mLとさらに上昇したのでpositron emission tomography（PET）検査が施行され，吻合部に集積があり，内視鏡検査にて吻合部に腫瘍を認め，生検の結果高分化腺癌であったため，吻合部再発と診断された。10月，吻合部再発に対して左結腸切除術が施行（吻合は器械吻合）された。病理組織学的検査結果は，高分化腺癌，pT3pN0cM0，DM（-）（35 mm），PM（-）（25 mm）であった。術後一旦下降したCEAが12月に64.9 ng/mLと再上昇し，20XX-1年12月に胃内視鏡検査を施行され，胃体中部大彎の0-IIc病変を認め，生検の結果印環細胞癌であった。20XX年1月の大腸内視鏡検査で吻合部に再度腫瘍を認め，生検の結果高分化腺癌であったため，吻合部再再発と診断された。患者の希望により当院サテライト診療所受診後当院紹介となり，手術目的にて当院入院となった。

入院時現症：身長171 cm，体重61 kg。眼瞼結膜

に貧血認めず。眼球結膜に黄染なし。胸腹部触診、聴診異常なし。

入院時血液検査成績：腫瘍マーカーがCEA 428 ng/mL, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 308 U/mLと高度の上昇を認めた以外は、特に異常を認めなかった (Table 1)。

前医での2回の手術とCEA値の推移をFig. 1に示す。術前高値であったCEA値が術後一旦下降したが、2回の吻合部再発時に上昇していた。また、術前検査をFig. 2に示す。大腸内視鏡検査では吻合部に一致して半周性の腫瘍を認め、生検による病理組織学的検査結果は高分化腺癌であった。注腸X線検査では前医での手術で下行結腸S状結腸端側吻合が施行され

ており、吻合部に一致して狭窄像を認めた。

腹部造影CT検査では中腹部正中やや左寄り腹壁直下に5 cm大の造影効果を認める腫瘍影を認め、孤立性腹膜播種と診断した。腹水貯留は認めなかった。

以上より下行結腸癌術後吻合部再発、孤立性腹膜播種、早期胃癌と診断し、20XX年3月、左結腸切除、孤立性腹膜播種切除 (小腸合併切除)、2群リンパ節郭清をともなう胃全摘術 (Roux-en-Y 再建) を施行した。

手術所見：中下腹部正中切開にて開腹した。腹腔内には腸管一腸管の高度の癒着を認めた。腹水は認めなかった。左側結腸吻合部に腫瘍を認め、吻合部再発病変と判断した。周囲への浸潤を認めず、可動性は良好であった。またその近傍に小腸を巻き込んで発育する腫瘍を認め、孤立性腹膜播種病変と判断した。観察しうる範囲で他に腹膜播種のないことを確認し根治切除ができると判断、まず左側結腸吻合部腫瘍を切除し、手縫いによるAlbert-Lenbertによる端端吻合を施行した。その後に孤立性腹膜播種を小腸とともに切除し、手縫いによるAlbert-Lenbertによる端端吻合を施行した。その後、2群リンパ節郭清をともなう胃全摘術 (Roux-en-Y 再建) を施行した。手術時間12時間17分、出血量430 mLであった。

摘出標本：吻合部再発：80×30 mm, 高分化腺癌, pT4a, DM (-) (30 mm), PM (-) (60 mm)。孤立性腹膜播種：60×50 mm, 高分化腺癌。胃癌：印環細胞癌, pT1a, pN0, cM0, pStage IAであった。

Table 1 入院時血液検査

WBC	7860/μL	TP	6.7 g/dL
RBC	527×10 <sup>4</sup> /μL	Alb	3.2 g/dL
Hb	13.1 g/dL	T.bil	0.5 mg/dL
Ht	41.8%	GOT	8 U/L
PLT	40.5×10 <sup>4</sup> /μL	GPT	6 U/L
		ALP	158 U/L
CRP	5.9 mg/dL	AMY	76 U/L
		T-cho	103 mg/dL
CEA	428 ng/mL	T-G	86 mg/dL
CA19-9	308 U/mL	BUN	8.1 mg/dL
		CRE	0.7 mg/dL
		Na	137 mEq/L
		K	4.4 mEq/L
		Cl	95 mEq/L

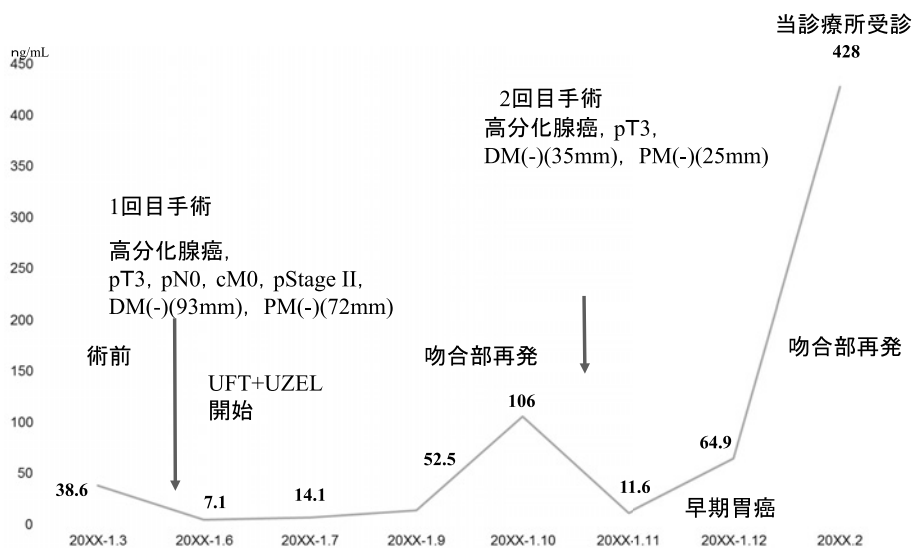


Fig. 1

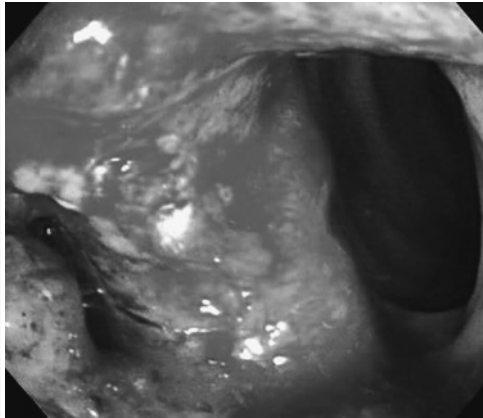
前医での2回の術前高値であったCEA値が術後一旦下降した後に再上昇し、いずれも吻合部再発を認めた。



a: 注腸X線検査



b: 大腸内視鏡検査



c: 腹部CT検査

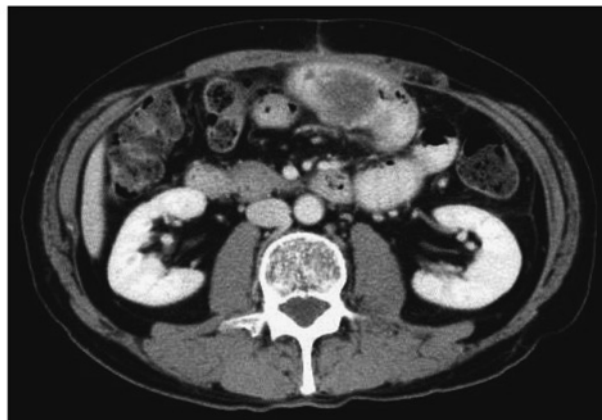


Fig. 2

a: 注腸 X 線検査では前医での手術で下行結腸—S 状結腸端側吻合が施行されており、吻合部に一致して狭窄像を認めた。b: 吻合部に一致して半周性の腫瘤を認めた。c: 中腹部正中やや左寄り腹壁直下に 5 cm 大の造影効果を認める腫瘤影を認め、単発腹膜播種巣と診断した。

それぞれの病理組織学的検査所見を Fig. 3 に示す。  
吻合部再発：高分化腺癌の浸潤増殖を認めた。播種巣：吻合部再発巣類似の異型腺管が漿膜側から粘膜下層以深に主座を占め、播種と診断した。胃：粘膜内に限局する印環細胞癌であった。

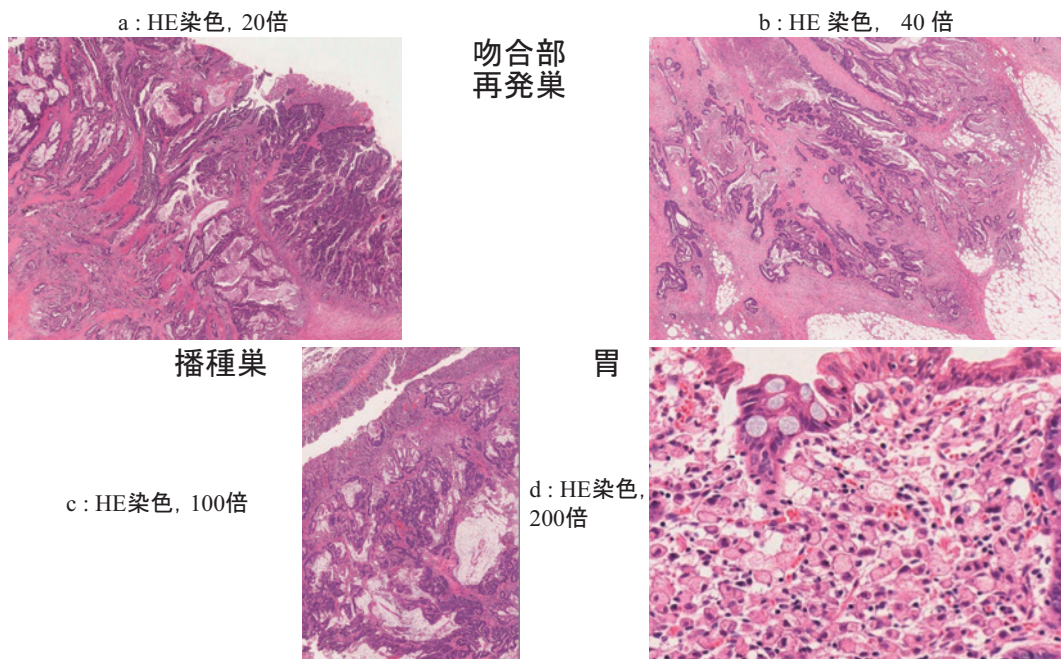
術後経過：術後特に合併症なく経過し、術後 35 日目に退院となった。術後経過と CEA 値を Fig. 4 に示す。術後 adjuvant 化学療法として m-FOLFOX-6 療法を 8 コース施行後、下痢と末梢神経障害を認めたため、sLV5FU2 療法に変更して 4 コース施行し、CT 検査や内視鏡検査で再発のないことを確認し、CEA の値も 2.6 ng/mL と正常範囲内であることを確認して、本人の希望により 20XX 年 11 月に化学療法を終了した。

その後 20XX+1 年 3 月の腹部 CT 検査にて左中腹

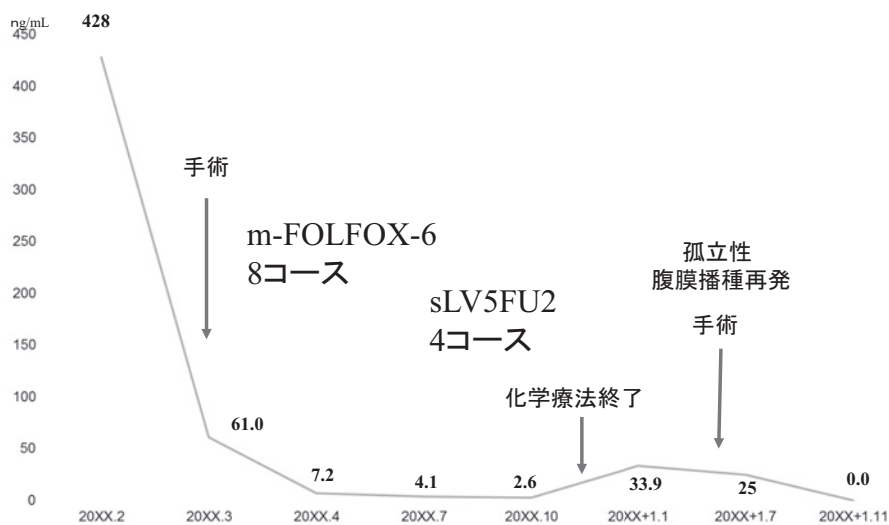
部に 4 cm 大の腫瘤を認め、2 カ月後の腹部 CT 検査にて増大傾向を示した。この他には異常を認めなかった。また、同時期の CEA 値も 33.9 ng/mL と上昇を認めたため、孤立性腹膜播種再発と診断し、20XX+1 年 6 月に手術を施行した。

手術所見：中下腹部正中切開にて開腹した。腹腔内には腸管—腸管の高度の癒着を認めた。腹水は認めなかった。左中腹部の小腸間膜内に、小腸を巻き込んで発育する孤立性腹膜播種を認めた。観察しうる範囲で他に腹膜播種巣のないことを確認し根治切除ができると判断、孤立性腹膜播種を小腸とともに切除し、手縫いによる Albert-Lenbert による端端吻合を施行した。手術時間 5 時間 1 分、出血量 277 mL であった。

摘出標本：孤立性腹膜播種：40×50 mm、高分化腺癌。前回手術で摘出した吻合部再発類似の異型腺管



**Fig. 3**  
**a, b** : 吻合部再発巣 : 乳頭構造を呈する乳頭腺癌の浸潤増殖を認めた. **a** : HE 染色, 20 倍. **b** : HE 染色, 40 倍. **c** : 播種巣 : 吻合部再発巣類似の異型腺管が小腸漿膜側から粘膜下層以深に主座を占め, 播種巣と診断した. HE 染色, 100 倍. **d** : 胃 : 粘膜内に限局する印環細胞癌であった. HE 染色, 200 倍.



**Fig. 4**  
 当院での1回目の術前高値であったCEA値が術後化学療法施行とともに一旦下降したが, 化学療法終了後に再上昇し, 孤立性腹膜播種再発を認めた.

が主座を占め, 孤立性腹膜播種再発と診断した. 病理組織学的検査所見を Fig. 5 に示す.

術後経過 : 術後特に合併症なく経過し, 術後20日目に退院となった. さらなる再発抑制目的に術後 adjuvant 化学療法が必要であると思われたが, 初回の腹膜播種巣切除後の化学療法の副作用の経験から患者が

拒否したため, 術後 adjuvant 化学療法は施行しなかった. その後も CEA 値の上昇や, 転移再発を認めることなく経過し, 2 回目の孤立性腹膜播種を切除した最後の手術から10年経過した現在, 無再発生存中である.

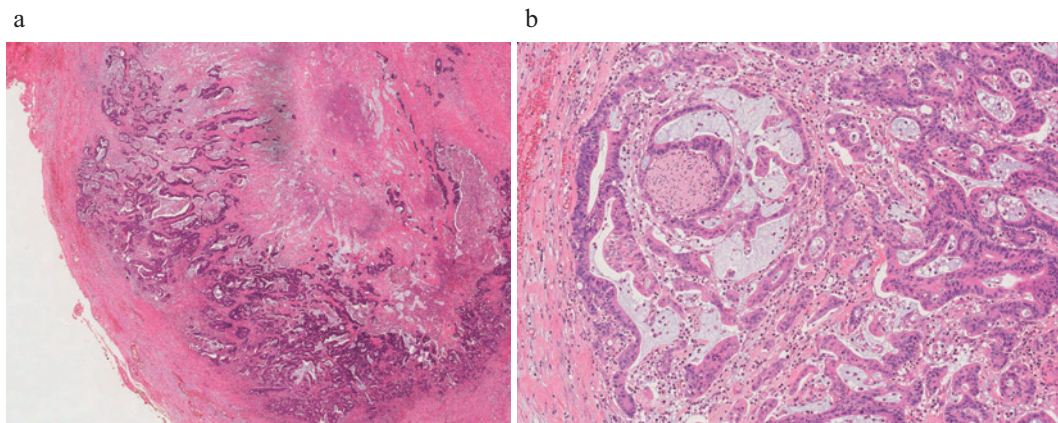


Fig. 5  
a, b: 吻合部再発巣類似的異型腺管が粘膜下層以深に主座を占め、播種再発と診断した. a: HE 染色, 20 倍, b: HE 染色, 100 倍.

## 考察

大腸癌術後の腹膜播種再発の頻度は 1.2~1.7% と報告されている<sup>1)2)</sup>.

また、大腸癌術後の腹膜に局限した再発頻度は 8% との報告がある<sup>3)</sup>.

大腸癌根治手術後の腹膜播種再発の予後に関して加藤らは、大腸癌治癒切除後の初回腹膜再発症例は 2066 例（結腸癌 1023 例、直腸癌 1043 例）中 25 例（1.2%）であり、生存中央値は 1 年であった。しかし、播種切除を行った 9 例中 1 例が 3 年以上、3 例が 5 年以上生存していると報告している<sup>2)</sup>。また西澤らは、腹膜播種再発の完全切除が可能であった P1, P2 症例では 5 年以上無再発生存している症例もあると報告している<sup>4)</sup>。

異時性腹膜播種に対する治療の有用性に関してのまとまった報告はないが、2019 年版大腸癌治療ガイドライン<sup>5)</sup>では「再発大腸癌の治療方針」の箇所に、原発巣治癒切除後の腹膜再発は全身性疾患の一環として出現しているため、全身薬物療法を実施することが推奨されている。また、局限した腹膜再発で病勢制御ができていない場合に限り、切除を行う場合もあるが、その有効性は明らかではないため、耐術能や術後の quality of life (QOL) を十分に考慮したうえで適応を決定すべきであると記載されている。本症例の場合、腹膜再発は局限しており、耐術能も問題なく、術後 QOL を大きく損なう手術とはならなかったため、切除して術後全身薬物療法を実施したことは妥当であったと考える。

医学中央雑誌で「大腸癌」、「孤立性腹膜播種」をキーワードとして 1994 年から 2020 年の期間で検索したところ 7 編の論文、10 例の報告があった。2 回切除した自験例を含む 11 例の本邦における大腸癌孤立性腹膜播種再発報告を Table 2 に示す<sup>6)~12)</sup>。

年齢は 53 歳から 76 歳、中央値 67 歳。性別は男性 5 例、女性 6 例。原発腫瘍の局在は盲腸 2 例、上行結腸 1 例、横行結腸 1 例、下行結腸 4 例、S 状結腸 3 例と、下行結腸に多く見られた。原発腫瘍の分化度は tub1 6 例、tub2 4 例、不明 1 例。原発腫瘍の深達度は SS 6 例、SE 3 例、SI 2 例。初回手術時の進行度は II 6 例、IIIa 2 例、IIIb 1 例、IV 2 例。初回手術後に化学療法が施行されたのは 4 例でそれぞれ S-1 療法 1 例、IRIS 療法後 S-1 療法 1 例、UFT 療法 1 例、sLV5FU2 療法 1 例であり、5 例は化学療法が施行されておらず、不明が 2 例であった。再発までの期間は 12 カ月から 88 カ月、中央値 33 カ月。播種の部位は多岐にわたり、特徴がなかった。腹膜再発の最大腫瘍径は 18~78 mm で、中央値 47.5 mm であった。治療は全例に手術が施行されており、1 例のみ術前化学療法が施行されていた。予後は生存 10 例、死亡 1 例。生存期間は 7 カ月から 132 カ月、中央値 34 カ月であり、大腸癌孤立性腹膜播種再発症例の予後は比較的良好であると考えられた。

腹膜播種の評価は、Jacquet らの提唱する peritoneal cancer index (PCI) を用いて行われる<sup>13)</sup>。これは腹腔内を 13 カ所に分けて各部位の播種の大きさを 0~3 の 4 段階にスコア化し、それらを合計したもので、最小値は 0、最大値は 39 である (Table 3)。



Table 2 本邦における大腸癌孤立性腹膜播種再発報告

症 例	報告 年	報告者	年齢 性別	原発巣 局在	分化 度	深達度	進行度	術後化学 療法	再発まで の期間 (月)	再発部位	腹膜再発 最大腫瘍 径 (mm)	治療	予後
1	1994	金子ら <sup>6)</sup>	72F	横行 結腸	tub2	SS	IIIa	なし	88	胃結腸 瘻部	不明	手術	7カ月 生存
2	1998	Akasuら <sup>7)</sup>	69F	盲腸	tub1	SS	IIIb	不明	36	直腸 膀胱窩	78	手術	78カ月 生存
3	1998	Akasuら <sup>7)</sup>	54M	下行 結腸	tub1	SS	II	不明	48	直腸	55	手術	34カ月 生存
4	2004	小澤ら <sup>8)</sup>	61F	S状 結腸	tub2	SS	II	なし	18	骨盤内 小腸間膜	25	手術	31カ月 生存
5	2007	阿美ら <sup>9)</sup>	62M	下行 結腸	tub1	SI (後腹膜)	IIIa	S-1	24	小腸	不明	手術	20カ月 生存
6	2013	千田ら <sup>10)</sup>	73F	S状 結腸	tub1	SE	IV (P1)	IRIS →S-1	60	十二指腸 上行部	45	手術	45カ月 生存
7	2014	加藤ら <sup>11)</sup>	76M	下行 結腸	tub2	SS	II	なし	30	回腸間膜	25	手術	45カ月 生存
8	2016	中尾ら <sup>12)</sup>	57F	上行 結腸	tub2	SE	II	UFT	20	直腸 膀胱窩	18	化療 手術	132カ月 生存
9	2016	中尾ら <sup>12)</sup>	67M	盲腸	tub1	SI (回腸)	IV (肝, 大網)	sLV5FU2	48	小腸間膜	不明	手術	33カ月 癌死
10	2016	中尾ら <sup>12)</sup>	53M	S状 結腸	不明	SS	II	なし	60	直腸 膀胱窩	不明	化療 手術	14カ月 生存
11	2019	自験例	72M	下行 結腸	tub1	SE	II	なし	12	小腸間膜	60	手術	107カ月 生存
12	2019	自験例	72M	下行 結腸	tub1	SE	II	なし	12 (腹膜再発 切除後)	小腸間膜	50	手術	107カ月 生存

Table 3 Peritoneal cancer index (PCI)

領域	病変の大きさ
0 中央	0点 腫瘍なし
1 右上腹部	1点 0.5 cm 以下
2 心窩部	2点 0.5 ~ 5.0 cm
3 左上腹部	3点 5.0 cm 以上
4 左側腹部	
5 左下腹部	
6 骨盤	
7 右下腹部	
8 右側腹部	
9 口側空腸	
10 肛門側空腸	
11 口側回腸	
12 肛門側回腸	

EliasらによるPCIを用いた腹膜播種の予後は、PCIが19以上の場合の生存期間中央値が18カ月であるのに対して、PCIが6以下の場合の生存期間中央値は40カ月と有意に長かった<sup>14)</sup>。本症例の場合、当院における1回目の手術時のPCIは6で、2回目の手術時のPCIは5であった。今回の孤立性腹膜播種報告の確認可能であったPCIは、7.8であった1例<sup>7)</sup>を除いて他

は1.8~6<sup>7)8)10)~12)</sup>であり、予後が良好であることが示された。

また、一度腹膜播種再発を切除した後に再再発し、それを切除し得た症例の報告はなかった。

結腸癌の手術後吻合部再発率は、直腸癌のそれと比べて低いとされてきた。しかし、結腸癌手術後の再建が器械で行われることが増加して以降、結腸癌の手術後吻合部再発率が増加していることが指摘されてきた<sup>15)16)</sup>。

池田らによると、大腸癌切除症例978例のうち、術後サーベイランス中に吻合部再発と診断された6例(0.61%)について検討し、原発巣占拠部位は結腸2例、直腸S状部(RS)3例、上部直腸(Ra)1例で、吻合法はdouble stapling technique (DST) 吻合5例、機能的端々吻合(FEE)1例。発見契機については無症状5例のうち大腸内視鏡検査で発見されたもの3例、CT検査で発見されたもの2例、イレウスで発見されたもの1例。発見された時期は術後1年以内が2例、他の4例は1~2年以内に診断されていた。吻合部再発診断までの平均期間は中央値382.8(178~715)日で、治療に関して再発巣切除が4例、非切除が2例で

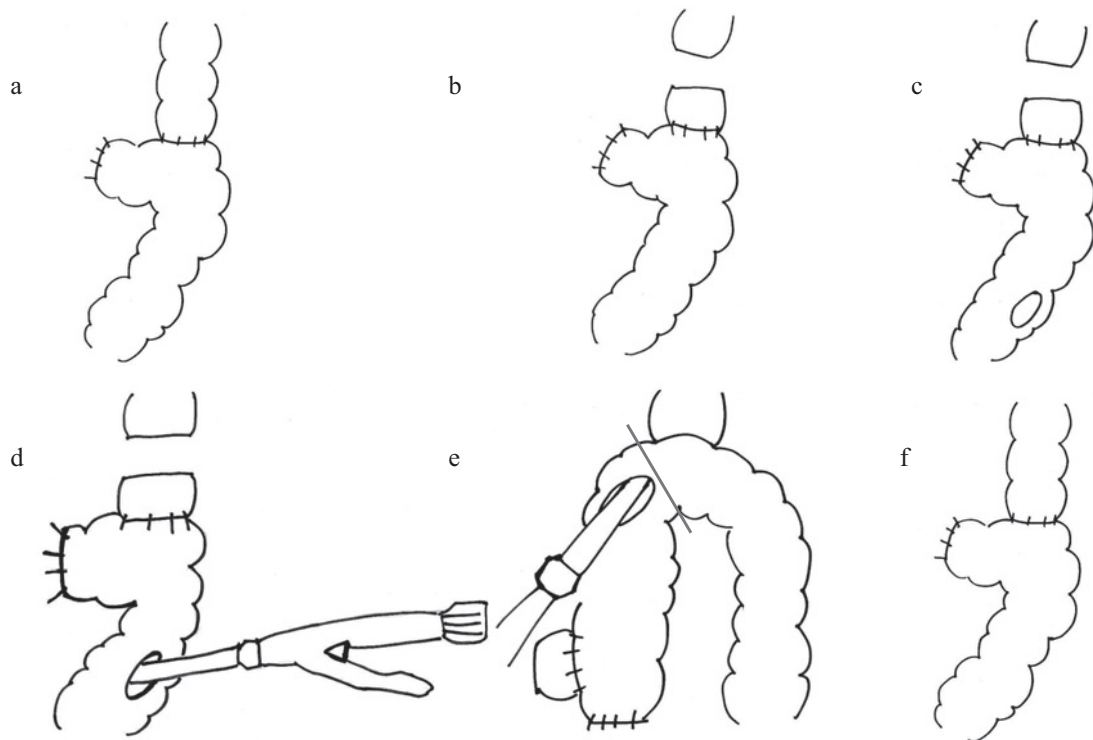


Fig. 6

a: 前医での2回目手術時の状態. b: 端側吻合部口側で腸管切離. c: S状結腸を小切開. d: 小切開部より自動吻合器を肛門側に向かって挿入. e: 挿入部より肛門側のS状結腸と口側切離断端部とを自動吻合器により端側吻合. 吻合後赤線部で腸管を切離. f: 手術終了時.

あり、予後に関しては初回手術からの観察期間の中央値は1023(699~1625)日で、4例が現在も生存中、1例が死亡、1例が不明と報告している。また、切離断端距離が特に短い傾向はなく、術後合併症・補助化学療法に明らかな特徴はないと報告している<sup>17)</sup>。

吻合部再発の機序としては、①切除断端遺残<sup>18)</sup>、②外科的剥離面遺残<sup>19)</sup>、③脈管侵襲遺残<sup>20)21)</sup>、④implantation<sup>22)</sup>、が考えられる。このうち病理組織学的検査にて明らかな遺残がないのに再発を認めた場合は、③か④の機序が考えられるが、結腸癌の場合腫瘍からの十分な切除距離を取ることができるので、③も考えにくい。Morganによると、腸管内遊離癌細胞は正常粘膜には生着しないが、raw surfaceに生着するとしている<sup>22)</sup>。よって腸管内に遊離した癌細胞が吻合部に生着して増殖するimplantationが、結腸癌術後吻合部再発の機序として一番考えられる。対策としては吻合前の腸管内洗浄が有意義と考えられるが、術野を汚染し術後合併症の増加が予想されるため、実際には行われていないことが多い。吻合部のポビドンヨードによる清拭が推奨されているが、有効性の検証はされていない。機能的端々吻合にはclosed法、semi-closed法、

open法があるが、須浪らや白土らは吻合部の清拭が可能なopen法を推奨している<sup>23)24)</sup>。

本症例の前医における2回目手術の吻合法をFig. 6に示す。Fig. 6aに2回目手術時に見られた初回手術後の吻合部を示す。吻合部再発腫瘍口側腸管切離をリニアカッターにて施行(Fig. 6b)。次に吻合部再発腫瘍肛門側に小切開を置き(Fig. 6c)、これより自動吻合器を肛門側に向かって挿入(Fig. 6d)、口側腸管との間で端側吻合を施行し(Fig. 6e)、自動吻合器挿入創を再発腫瘍の存在する吻合部とともにリニアカッターで切離閉鎖している(Fig. 6e)。2回目手術後の吻合部をFig. 6fに示す。初回手術の腸管再建も同様に行われた。いずれも腫瘍肛門側腸管内に存在した遊離癌細胞が、腫瘍を摘出する前に腫瘍肛門側から挿入された自動吻合器に付着し、吻合の際に吻合部にimplantationされた可能性が高い。腫瘍を一旦完全に摘出した後に、吻合を行うべきであったと考える。

大腸の側端吻合に関しては、Bakerが1950年に手縫いによる低位前方S状結腸直腸側端吻合について報告している<sup>25)</sup>。その利点として、1)手技が容易であること、2)吻合部の安全を確保できること、3)広

い吻合口を取れることを挙げている。後年自動吻合器、縫合器の進歩により、大腸の側端吻合が器械吻合で行われるようになってきた。

当施設では結腸—結腸吻合における implantation を防ぐために、基本的に手縫い吻合を推奨している。器械吻合をする場合は、腫瘍の口側と肛門側の両端を閉鎖（または切離）した後に吻合する方法が implantation を防ぐために必要と思われる。

## 結語

下行結腸癌根治術後に2回の吻合部再発および2回の孤立性腹膜播種を切除し、10年間無再発生存している症例を報告した。

結腸癌根治術後に2回の孤立性腹膜播種再発をきたし、2回目の切除後に化学療法を行わずに長期生存を得ていることが貴重な点と思われた。

結腸癌切除後器械吻合による再建の際には、implantation をきたさないように注意することが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) 平井 孝, 加藤知行, 金光幸秀, 他: 大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績. 外科 66: 921-925, 2004
- 2) 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 他: 大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績. 臨床外科 56: 781-788, 2001
- 3) Solomon MJ, Egan M, Roberts RA, et al: Incidence of free colorectal cancer cells on the peritoneal surface. Dis Colon Rectum 40: 1294-1298, 1997
- 4) 西澤雄介, 小林昭広, 伊藤雅昭, 他: 再発大腸癌の診断・治療—最近の進歩 腹膜再発に対する外科治療. 外科 70: 867-870, 2007
- 5) 大腸癌研究会 (編): 大腸癌治療ガイドライン, 金原出版, 東京, p22, 2019
- 6) 金子 聡, 吉崎 巖, 秋山七千男, 他: 横行結腸癌術後に孤立性腹膜播種により胃結腸瘻を形成した1例. 日本臨床外科学会雑誌 55: 3123-3126, 1994
- 7) Akasu T, Sugihara K: Solitary peritoneal metastasis from colon carcinoma. Surgery 124: 938-940, 1998
- 8) 小澤修太郎, 利光靖子, 小山 勇, 他: S状結腸癌術後に孤立性腹膜再発を来した1例. 手術 58: 290-292, 2004
- 9) 阿美克典, 平泉真博, 鷹野秀明, 他: 腹膜播種切除後に化学療法併用にて長期生存が得られている大腸癌2例. 癌と化学療法 34: 2044-2046, 2007
- 10) 千田貴志, 尾形 章, 吉村光太郎, 他: 十二指腸第四部に孤立性腹膜播種性転移を来したS状結腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 74: 745-749, 2013
- 11) 加藤高晴, 野田弘志, 渡部文昭, 他: 3重複大腸癌術後異時性肝転移および腹膜播種再発に対し集学的治療を施行し長期生存中の1例. 癌と化学療法 41: 2615-2617, 2014
- 12) 中尾圭介, 福成博幸, 山本雄大, 他: 結腸癌術後腹膜播種再発に対して手術を施行し得た3例. 癌と化学療法 43: 1626-1628, 2016
- 13) Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat Res 82: 359-374, 1996
- 14) Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 28: 63-68, 2010
- 15) 田崎健太郎, 大島郁也, 岡崎靖史: 結腸癌に対する腹腔鏡補助下結腸切除術の機能的端々吻合部に再発を来した1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 15: 791-796, 2010
- 16) 斎藤健一郎, 宗本義則, 高嶋吉浩, 他: 結腸癌における機能的端々吻合術後吻合部再発例の検討. 日本臨床外科学会雑誌 73: 19-23, 2012
- 17) 池田 純, 熊野達也, 古家裕貴, 他: 大腸癌吻合部再発症例の検討. 癌と化学療法 45: 706-708, 2018
- 18) 下村 誠, 横井 一, 吉峰修時, 他: 腹腔鏡補助下切除後の機能的端々吻合部に再発をきたしたS状結腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 70: 3609-3615, 2009
- 19) 高橋 孝, 梶谷 環: 術後再発例, 再手術例からみた直腸癌根治術式の選択. 日本消化器外科学会雑誌 11: 232-240, 1978
- 20) Gricouroff G: Pathogenesis of recurrences on the suture line following surgical resection for carcinoma of the colon. Cancer 20: 673-676, 1967
- 21) Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al: Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 7: 1317-1329, 1983
- 22) Morgan CN: Cancer of rectum. Ann R Coll Surg Engl 9: 13-24, 1951
- 23) 須浪 毅, 雪本清隆, 澤田隆吾, 他: 機能的端々吻合後に吻合部再発をきたした結腸癌の3例. 臨床外科 67: 1187-1191, 2012
- 24) 白土裕之, 渡辺聡明, 味村俊樹, 他: 機能的端々吻合術後に吻合部再発をきたした結腸癌の2例. 日本消化器外科学会雑誌 40: 1727-1732, 2007
- 25) Baker JW: Low end to side rectosigmoidal anastomosis; description of technic. Arch Surg 61: 143-157, 1950



## ABSTRACT

### A Case of Long-term Survival after Resections of Twice Anastomotic and Solitary Peritoneal Recurrence after Radical Surgery for Descending Colon Cancer

Tsutomu Masuda<sup>1)</sup>, Shusaku Yoshikawa<sup>1)</sup>, Kentaro Yamaoka<sup>1)</sup> and Yasunori Enomoto<sup>1)</sup>

1) *Kenseikai Nara Coloproctology Center*

The patient was a 72-year-old man. He developed anastomotic recurrence twice and solitary peritoneal recurrence twice after radical surgery for descending colon cancer. The patient was treated with surgery and chemotherapy. He has survived without recurrence for approximately 12 years since the first surgery and for 10 years since the resection for a second solitary peritoneal recurrence. In the present case, anastomotic recurrence occurred twice after stapled anastomosis, providing useful information on the choice of reconstruction method of the anastomotic site. Herein, we report a rare case of long-term survival after multiple resections of recurrent solitary peritoneal lesion.

## 症例報告

## 貧血を契機に診断された回腸毛細血管腫の1例

梅北 慎也<sup>1)</sup>・赤星 和也<sup>1)</sup>・佐藤 謙太<sup>2)</sup>・古賀 楓<sup>2)</sup>・  
大石 善丈<sup>3)</sup>・八尾 隆史<sup>4)</sup>

**要旨** 症例は64歳、女性。明らかな消化管出血症状のない原因不明の繰り返す貧血の精査目的で当科紹介。上下部消化管内視鏡検査、腹部造影CTでは出血病変を認めなかった。小腸カプセル内視鏡検査、経肛門のダブルバルーン小腸内視鏡検査にて、回腸に5 mm 大の表面平滑な発赤調の隆起性病変を認めた。当院外科にて腹腔鏡下小腸部分切除術を施行。術後病理組織学的検査で毛細血管腫と診断された。術後半年の経過で貧血進行を認めていない。

- 1) 麻生飯塚病院消化器内科
- 2) 麻生飯塚病院臨床工学部
- 3) 麻生飯塚病院病理科
- 4) 順天堂大学大学院医学研究科人体病理病態学

著者連絡先：赤星和也  
〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83  
E-mail: kakahoshih1@aih-net.com

受付：2020年6月2日  
採択：2020年10月21日

**Key Words** 小腸, 毛細血管腫, 小腸カプセル内視鏡検査, 小腸内視鏡検査, EUS

## はじめに

小腸毛細血管腫は、腸管血管腫の5~10%とされる比較的まれな疾患である。本疾患はこれまで診断が困難とされてきたが、近年の小腸カプセル内視鏡検査、ダブルバルーン小腸内視鏡検査の普及により日常診療において早期の診断が可能となることが期待されている。今回、われわれは貧血を契機に回腸毛細血管腫を診断し得た1例を経験したので、文献的考察を加えてここに報告する。

## 症例

患者：64歳、女性。

主訴：倦怠感。

家族歴：両親が肺癌、姉が乳癌、脳梗塞、姉が膵臓癌、姉が子宮癌。

既往歴：高血圧症、脂質異常症、2型糖尿病、もやもや病、鉄欠乏性貧血、萎縮性胃炎、10歳代に虫垂切除術、36歳時に子宮筋腫に対して子宮全摘術。

生活歴：ADL：自立。飲酒：なし。喫煙：なし。

内服薬：シルニジピン5 mg/日、テルミサルタン40 mg/日、アトルバスタチン10 mg/日、クロピドグレ

ル75 mg/日。

現病歴：X-2年4月頃から動悸、息切れ、全身倦怠感があり近医を受診し、血液検査で貧血(Hb 8.2 g/dL)を指摘された。明らかな黒色便、血便の自覚はなく、X-2年5月に前医で施行された上下部消化管内視鏡検査で貧血の原因となりうる病変を認めなかった。鉄剤内服で貧血は改善するも(X-2年6月、Hb 12.2 g/dL)、鉄剤内服を中止すると貧血が進行するのを繰り返していた。経過中に腹部造影CTを2回撮影されたが明らかな出血源の指摘はなかった。小腸出血の精査目的に、X-1年4月に当科外来を紹介受診した。

初診時現症(X-1年4月)：身長158 cm、体重65 kg、BMI 26 kg/m<sup>2</sup>、バイタルサイン、身体所見に特記所見を認めなかった。

初診時血液検査：血算はWBC 6240/μL、RBC 459 × 10<sup>4</sup>/μL、Hb 13.1 g/dL、PLT 24.0 × 10<sup>4</sup>/μLと特記所見なく、生化学はAST 93 U/L、ALT 93 U/L、LDH 241 U/L、ALP 296 U/L、γ GTP 95 U/Lと肝機能障害を認めた。凝固能に異常を認めなかった。

画像検査所見：小腸カプセル内視鏡検査(PillCam SB, Given Imaging社製、以下VCE)(X-1年4月)(Fig. 1)：回腸に約5 mm 大の表面平滑な隆起性病変

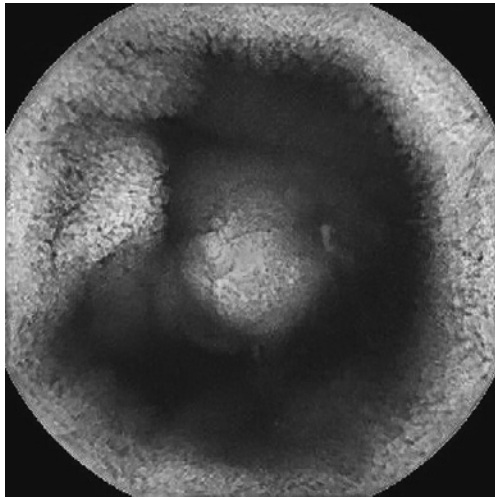


Fig. 1 VCE 所見

回腸に約5mm大の表面平滑な隆起性病変を認める。病変周囲に血液の滞留を認める。

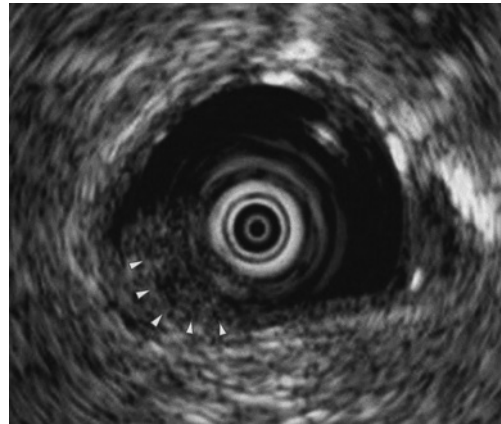


Fig. 3 EUS 所見 (12 MHz EUS 細径プローブ)

第1層の不整と第2層から第3層中層にかけて内部エコー不均一な低エコー域 (矢頭) を認めるが、第4層以深は intact である。

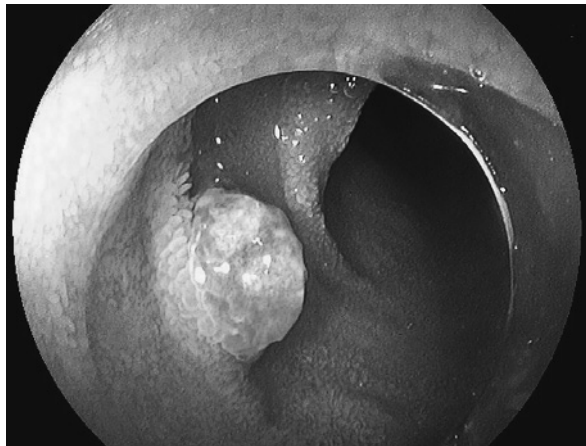


Fig. 2 DBE 所見

回腸に約5mm大の立ち上がり急峻な亜有茎性の、表面平滑な発赤調の隆起性病変を認める。

を認めた。同病変の前後に暗赤色腸液を認め、頂部より鮮血の流出を疑う所見を認めた。回腸末端に進むに従って黒色腸液に変化しており、同病変からの出血を疑った。

経肛門的ダブルバルーン小腸内視鏡検査 (EN-580-T, FUJIFILM, 以下 DBE) (X-1年5月) (Fig. 2): 上部回腸に約5mm大の立ち上がり急峻な亜有茎性の、表面平滑で発赤調の隆起性病変を認めた。表面に潰瘍形成を認めなかった。

超音波内視鏡検査 (12 MHz 細径プローブ, P2726-12, FUJIFILM, 以下 EUS) (Fig. 3): 病変部の走査で第1層の不整と第2層から第3層中層にかけて内部エコー不均一な低エコー域を認めたが、第4層以深は

intact であった。

以上の所見より、粘膜から粘膜下層に主座を置く血管腫が疑われた。生検後の著明な出血を懸念し、生検は行わなかった。内視鏡的切除も可能と思われたが、術後出血の対応が困難であることを考慮し、本人家族と相談の上、後日腹腔鏡補助下の局所切除の方針となった。

胸部～骨盤造影 CT (X年5月): 既知の小腸ポリープは指摘困難で、造影剤の血管外漏出を認めなかった。その他、明らかな異常を認めなかった。

手術 (X年6月): DBE を用いて病変対側に点墨とクリッピングによるマーキングを行った後、当院外科にて腹腔鏡補助下小腸部分切除術を施行した。

外科切除標本所見 (Fig. 4): 回腸部分切除術後標本に径5mm大の発赤調の隆起性病変を認めた。

切除標本病理組織学的所見 (Fig. 5): ポリープの頭部は毛細血管の密な増生からなり、びらんと活動性炎症をともっていた。ポリープの基部の粘膜内には、通常では存在しない壁の厚い拡張した血管があり、粘膜下の拡張した血管と連続していた。活動性炎症をおこすような背景がなく、肉芽組織にしては線維・線維芽細胞の増生がなかった。ポリープの頭部で増生する毛細血管は、前述の粘膜下層の壁の厚い拡張した血管から連続して密に増生していることより、毛細血管腫 Capillary hemangioma と診断した。

術後経過: 術後合併症なく7日目に自宅退院となった。術後半年経過した現在、黒色便、血便の自覚はなく、血液検査で貧血進行を認めていない。



## 考察

1987年から2019年まで医学中央雑誌, PubMedを, 「小腸」「毛細血管腫」「small intestine」「capillary hemangioma」で本邦報告例を検索したところ, 18例の報告例を認めた<sup>1)~17)</sup>. 本邦報告例と本症例を含めた19例の臨床像をTable 1に示した. 年齢は平均54歳(9~80歳), 男性が11例(58%), 女性が7例(37%), 記載なしが1例(5%)であった. Sasakiらの報告<sup>9)</sup>を除く18例で貧血を認めており, 症状は黒色便, 血便が13例(68%), 全身倦怠感が4例(21%), 腹痛が1例(5%), なしが1例(5%)であった. 出血をきたす因子で抗血栓薬内服が2例(11%), 透析が3

例(16%), 出血をきたす因子なしが14例(74%)であった. 病変部位は空腸が6例(32%), 回腸が13例(68%)であった. 病変のサイズは記載のないSasakiらの報告<sup>9)</sup>を除く18例で平均11.8mmであり, 最小は4mm, 最大は50mmであった. 10mm以下が13例(72%)であった. 術前診断し得たのは18例で, その検査法は小腸造影が4例(22%), 出血シンチグラフィが3例(17%), 血管造影が3例(17%), 造影CTが1例(5%), 下部消化管内視鏡検査が2例(11%), VCE, DBEが5例(28%)であった. 2010年のShibuyaら<sup>15)</sup>の報告以降の術前診断はすべてVCE, DBEであった. 本症例は64歳, 女性で発生部位は回腸であった. 診断契機に黒色便, 血便はなく貧血にともなう全身倦怠感のみであったが, VCE, DBEで術前診断し得た. 腫瘍のサイズが5mm大と比較的小さく, わずかな出血が持続したため, 黒色便, 血便として認識されなかった可能性が考えられた.

毛細血管腫は腸管血管腫の5~10%で組織学的には毛細血管の増殖, 1層の扁平な内皮細胞で被覆された小管腔からなる<sup>18)</sup>. Kaijserは血管腫を病理形態学的にI型: 多発性静脈拡張症(multiple phlektasia), II型: 海綿状血管腫(cavernous hemangioma), びまん性浸潤型(diffusely infiltrating), 限局型(circumscribed), III型: 単純性毛細血管腫(capillary hemangioma), IV型: 血管腫症 angiomatosis と, 4型に分類している<sup>19)</sup>. Hansenの報告ではI~IV型の頻度は, I型が40%, II型が40%, III型が10%, IV型が10%であるとされる<sup>20)</sup>. 本邦では筒井らによるとI型が3.3%, II型が33.8%, III型が20.3%, IV型が9.3%, 33.3%は分類不能と報告されている<sup>21)</sup>.

2000年以降, VCEやDBEが登場したことでこれ

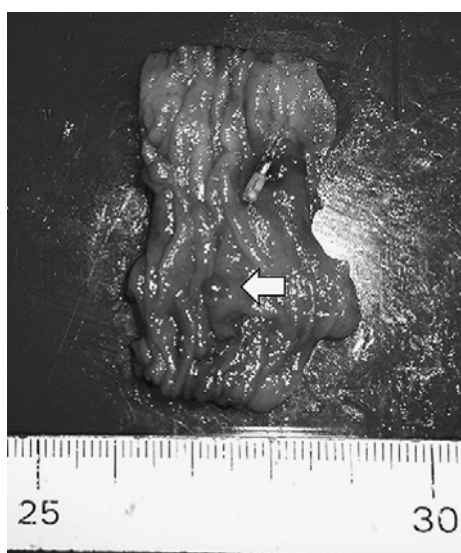


Fig. 4 切除標本肉眼像  
回腸に径5mm大の発赤調の隆起性病変(矢印)を認める.

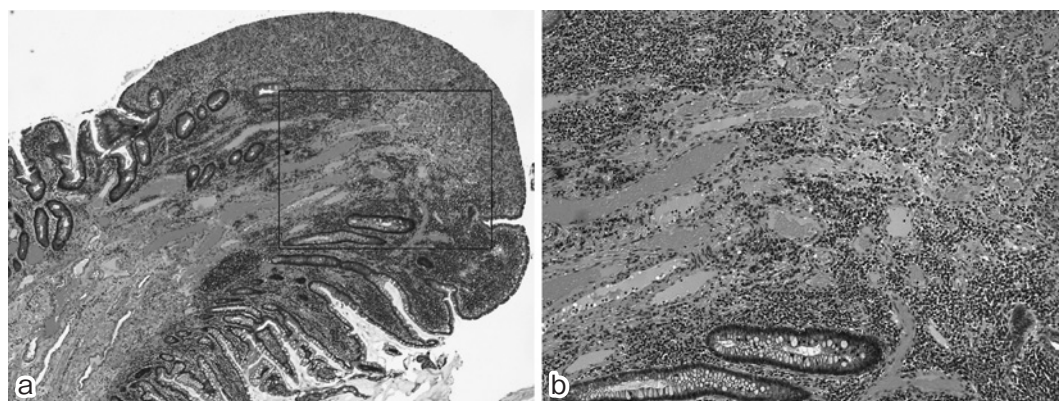


Fig. 5 切除標本組織像(HE染色, a: 弱拡大, b: 頭部の中拡大)  
ポリープ頭部は毛細血管~小静脈の増生からなり, びらんと活動性炎症をともなっている. 頭部の粘膜内には通常の毛細血管より壁の厚い血管が密に増生しており, 粘膜下層の異常な血管と連続している.

Table 1 小腸毛細血管腫本邦報告例の臨床像

No.	報告年	著者	年齢	性別	症状	治療法	サイズ (mm)	部位	術前診断し得た検査	出血因子
1	1987	成田 <sup>1)</sup>	20	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	10×8×8	トライツ靱帯より25 cm	小腸造影	なし
2	1990	山本 <sup>2)</sup>	57	女性	黒色便	開腹小腸部分切除	7	回腸末端より120 cm	小腸造影, 血管造影	なし
3	1991	窪田 <sup>3)</sup>	80	女性	黒色便	開腹小腸部分切除	50×45×50	回腸末端より30 cm	出血シンチグラフィ, 血管造影	なし
4	1992	伴登 <sup>4)</sup>	44	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	9×9	トライツ靱帯より120 cm	血管造影	なし
5	1993	神長 <sup>5)</sup>	16	不明	黒色便	開腹小腸部分切除	10×8	回腸末端より150 cm	血管造影	なし
6	1994	成田 <sup>6)</sup>	58	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	5×5×5	回腸末端より180 cm	なし (試験開腹, 術中内視鏡)	なし
7	1995	宮川 <sup>7)</sup>	53	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	5×5	回腸末端より1.5 cm	血管造影	なし
8	1997	丸山 <sup>8)</sup>	69	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	3×4	回腸末端より60 cm	出血シンチグラフィ	なし
9	1998	Sasaki <sup>9)</sup>	32	女性	腹痛	開腹小腸部分切除	記載なし	空腸	小腸造影, 蛋白漏出シンチグラフィ	なし
10	2001	浅野 <sup>10)</sup>	9	女性	全身倦怠感	開腹小腸部分切除	5×5	回腸末端より5 cm	出血シンチグラフィ	なし
11	2002	大島 <sup>11)</sup>	70	女性	全身倦怠感	開腹小腸部分切除	15	回腸末端より250 cm	小腸造影	なし
12	2004	山本 <sup>12)</sup>	57	女性	黒色便	ポリペクトミー	7×6×5	回腸末端より10 cm	下部消化管内視鏡検査	透析
13	2005	中村 <sup>13)</sup>	56	男性	黒色便	腹腔鏡下小腸部分切除	10×5	回腸末端より20 cm	下部消化管内視鏡検査	なし
14	2006	清水 <sup>14)</sup>	44	男性	黒色便	開腹小腸部分切除	20	回腸末端より150 cm	腹部造影 CT	なし
15	2010	Shibuya <sup>15)</sup>	74	男性	黒色便	EMR	17×19×12	トライツ靱帯より100 cm	VCE, DBE	透析
16	2013	水沢 <sup>16)</sup>	73	男性	なし	EMR	6	トライツ靱帯より200 cm	VCE, DBE	抗血栓薬
17	2013	水沢 <sup>16)</sup>	74	男性	黒色便	EMR	17	トライツ靱帯より200 cm	VCE, DBE	透析
18	2014	高田 <sup>17)</sup>	74	男性	全身倦怠感	腹腔鏡下小腸部分切除	8×6×4	回腸末端	VCE, DBE	なし
19	2020	本症例	64	女性	全身倦怠感	腹腔鏡下小腸部分切除	5	回腸末端より50 cm	VCE, DBE	抗血栓薬

まで観察が困難であった小腸全体の観察が可能となり、小病変の精査においても有用性が示されている<sup>22)</sup>。小腸毛細血管腫の VCE の特徴的所見は、発赤や出血点をとともう隆起性病変と報告されている<sup>23)</sup>。本症例では VCE で出血点を同定はできなかったが、病変周囲に血液の滞留を認めており出血源と推察可能であった。小腸毛細血管腫の特徴的 DBE 所見は、易出血性で孤立性の表面に光沢のある一部にびらん、白苔をとともう境界明瞭な発赤調の隆起性病変と報告されている<sup>24)</sup>。本症例では、びらんや白苔をとともわない孤立性の境界明瞭な発赤調の隆起性病変として観察された。

小腸毛細血管腫に対する治療は従来手術が行われてきたが<sup>13)</sup>、近年内視鏡治療の報告が見られるようにな

り、本邦で4例の報告がされている<sup>12)15)16)</sup>。山本らの報告では57歳、女性で貧血精査の下部消化管内視鏡検査で回盲弁より10 cmの部位に7 mm大の表面に亜有茎性、比較的平滑で発赤をとともう隆起性病変を認め、高周波ポリペクトミーを施行された<sup>12)</sup>。Shibuyaらの報告では74歳、男性で、黒色便の精査でVCEを行い空腸に出血をとともう隆起性病変を認め、経口DBEでトライツ靱帯より1 mの部位に18 mm大の易出血性の発赤調の隆起性病変を認め、EMRを施行された<sup>15)</sup>。水沢らの報告では1例は73歳、男性で、貧血精査でVCEを行い上部空腸に発赤調の隆起性病変を認め、経口DBEでトライツ靱帯より2 mの部位に6 mm大の亜有茎性、水洗で容易に出血する発赤調の

隆起性病変を認め、EMRを施行された<sup>16)</sup>。もう1例は74歳、男性で、下血の精査でVCEを行い上部空腸に発赤調の隆起性病変を認め、経口DBEでトライツ靱帯より2mの部位に17mm大の垂有茎性、発赤調の隆起性病変を認め、EMRを施行された<sup>16)</sup>。4例とも内視鏡的切除後に貧血の改善を認めた。山本らの小腸毛細血管腫の検討では大きさ1cmを超える病変は固有筋層以深に及んでおり、血管腫の可能性がある場合には大きさ1cm以下の小病変で垂有茎性もしくは有茎性の病変を切除対象にすべきと報告されている<sup>2)</sup>。3例とも垂有茎性の隆起性病変であり、水沢らの報告例は17mm大であったが、内視鏡所見よりEMR可能と判断された。しかし、内視鏡所見のみで病変の局在層診断を行うことは困難である。一方、EUSは消化管5層構造が描出できるため病変の局在層診断を正確に行うことが可能である<sup>25)</sup>。よって本疾患の治療前のEUS所見は、内視鏡的切除や外科的切除を選択する上で有用な情報となる。本症例では出血を危惧し、外科切除を選択したが、病変が粘膜下層中層までにとどまっていたため、内視鏡的切除も可能であったと思われる。

本論文の要旨は第13回日本カプセル内視鏡学会学術集会(2020年2月, 姫路)において発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

## 文 献

- 1) 成田達彦, 梶川真樹, 安藤邦彦, 他: 大量下血をきたした空腸血管腫の1例. 臨床外科 42: 1249-1253, 1987
- 2) 山本洋之, 加藤一吉, 岸 清志, 他: 小腸血管腫の1例. 外科診療 32: 1316-1320, 1990
- 3) 窪田博文, 二見繁美, 宮田隆光, 他: 小腸血管腫の1例. 宮崎県医師会医学雑誌 15: 86-89, 1991
- 4) 伴登宏行, 酒徳光明, 荒川龍夫, 他: 腹部血管造影で診断し得た小腸血管腫の1例. 日本消化器病学会雑誌 89: 1528-1531, 1992
- 5) 神長憲宏, 佐竹儀治, 片倉重弘, 他: 大量下血を来した小腸血管腫の1例. 日本消化器病学会雑誌 90: 1459-1462, 1993
- 6) 成田晃一, 森田章夫, 望月 衛, 他: 小腸血管腫の2例. 日本臨床外科医学会雑誌 55: 1804-1808, 1994
- 7) 宮川秀一, 石原 慎, 堀口明彦, 他: 消化管出血を来し術前部位診断ができた小腸血管腫の1例. 胃と腸 30: 1681-1684, 1995
- 8) 丸山克之, 高橋 均, 前田重成, 他: 術中内視鏡検査が出血部位同定に有用であった小腸毛細血管性血管腫の1例. Gastroenterological Endoscopy 39: 239-243, 1997
- 9) Sasaki M, Nakamura F, Koyama S, et al: Case Report: Haemangioma of the Small Intestine Complicated by Protein-Losing Gastroenteropathy. J Gastroenterol Hepatol 13: 387-390, 1998
- 10) 浅野雄二, 石井勝己, 鷺内隆雄, 他: ggmTc-HSADを用いた出血シンチグラフィが出血部位の同定に有用であった回腸 capillary hemangioma の1例. 核医学 38: 219-222, 2001
- 11) 大島富太郎, 嶋田安秀, 楠 信也, 他: 術前部位診断しえた小腸毛細血管腫の1例. 日本消化器外科学会雑誌 35: 1821-1825, 2002
- 12) 山本信彦, 星原芳雄, 志田勝義, 他: 内視鏡的切除にて診断された回腸毛細血管腫の1例. Gastroenterological Endoscopy 46: 949-954, 2004
- 13) 中村雄介, 澤田寿仁, 的場周一郎, 他: 小腸 capillary hemangioma に対して腹腔鏡補助下切除術を施行した1例. 臨床外科 67: 2005-2007, 2005
- 14) 清水英治, 伊藤 博, 新田 宙, 他: CTにより術前に部位同定された小腸血管腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌 67: 2851-2855, 2006
- 15) Shibuya T, Osada T, Mitomi H, et al: Jejunal Capillary Hemangioma Treated by Using Double-Balloon Endoscopy (With Video). Gastrointest Endosc 72: 660-661, 2010
- 16) 水沢悠子, 澁谷智義, 長田太郎, 他: ダブルバルーン内視鏡で治療した小腸毛細血管腫の2例. Progress of Digestive Endoscopy 82: 168-169, 2013
- 17) 高田英志, 松本智司, 上田純志, 他: クリップング後再出血をきたした小腸毛細血管腫に対し単孔式腹腔鏡下手術を施行した1例. 臨床外科 69: 361-366, 2014
- 18) 岩下明徳, 尾石樹泰, 八尾隆史, 他: 【腸管の血管性病変 限局性腫瘍状病変を中心に】 腸管の血管性病変の病理学的鑑別診断. 胃と腸 35: 771-784, 2000
- 19) Kaijser R: Uber Hamangiome des Tractus gastro-intestinalis. Arch Klin Chir 187: 351-388, 1936
- 20) Hansen PS: Hemangioma of the small intestine. Am J Clin Pathol 18: 14-42, 1948
- 21) 筒井敦子, 佐藤武郎, 内藤正規, 他: 術前に確定診断し腹腔鏡下に切除しえた小腸海綿状血管腫. 日本外科系連合学会誌 34: 1051-1056, 2009
- 22) 中村正直, 丹羽康正, 大宮直木, 他: カプセル内視鏡の有用性. 癌と化学療法 35: 169-173, 2008
- 23) Wardi J, Shahmurov M, Czerniak A, et al: Clinical challenges and images in GI. Capillary hemangioma of small intestine. Gastroenterology 132: 1656, 2084, 2007
- 24) Nishiyama N, Mori H, Kobara H, et al: Bleeding duodenal hemangioma: morphological changes and endoscopic mucosal resection. World J Gastroenterol 18: 2872-2876, 2012



ABSTRACT

A Case of Capillary Hemangioma of the Ileum Diagnosed by Anemia

Shinya Umekita<sup>1)</sup>, Kazuya Akahoshi<sup>1)</sup>, Kenta Sato<sup>2)</sup>,  
Kaede Koga<sup>2)</sup>, Yoshihiro Ooishi<sup>3)</sup> and Takashi Yao<sup>4)</sup>

1) *Department of Gastroenterology, Iizuka Hospital*

2) *Department of Clinical Engineering, Iizuka Hospital*

3) *Department of Pathology, Iizuka Hospital*

4) *Department of Pathology, Juntendo University*

A 64-year-old female was referred to our hospital for investigation of recurrent anemia of unknown cause without obvious gastrointestinal bleeding symptoms. Upper and lower gastrointestinal endoscopy and abdominal contrast CT showed no bleeding lesions. Small intestine capsule endoscopy and transanal double-balloon small intestine endoscopy revealed a 5 mm smooth reddish raised lesion in the ileum. A partial laparoscopic small bowel resection was performed in our hospital's Department of Surgery. The postoperative pathological diagnosis was capillary hemangioma. Six months postoperatively, there was no progression of anemia.

## CONTENTS

- **画像クイズ**
  - 画像クイズ 1 ..... 津田一範・森田圭紀 1
  - 画像クイズ 2 ..... 濱田匠平・原田直彦 4
- **総説**
  - 上部消化管癌に対するロボット支援手術の進歩と今後の展望 ..... 柴崎 晋 6
  - 消化管がんの化学療法の進歩と今後の展望 ..... 池田 剛 17
- **原著**
  - 非定型例を含めた自己免疫性胃炎の拾い上げ診断時の課題と  
血清ガストリン値測定の有用性についての検討 ..... 伊原隆史 30
- **症例報告**
  - 異所性腭由来で胎児消化管上皮類似癌に分化した胃癌の 1 例 ..... 矢田茉佑 43
  - 腹腔鏡下回盲部切除術にて虫垂子宮内膜症の診断が得られた 1 例 ..... 柴由香里 52
  - ESD による完全生検にて診断された  
Epstein-Barr virus 陰性胃リンパ球浸潤癌の 1 例 ..... 大石崇史 58
  - 下行結腸癌根治術後 2 回の吻合部,  
腹膜播種再発を切除し長期生存している 1 例 ..... 増田 勉 63
  - 貧血を契機に診断された回腸毛細血管腫の 1 例 ..... 梅北慎也 72
- **トピックス**
  - 「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2021 改定  
第 2 版機能性ディスペプシア (FD)」の改訂のポイント ..... 北條麻理子 78
- **消化管学会レポート**
  - 第 17 回日本消化管学会総会学術集会に参加して ..... 野村幸世 81
- **学会賞選考**
  - 2020 年度の選考結果と 2021 年度の選出方法について ..... 山本博徳 83
- **会告** ..... 87
- 『日本消化管学会雑誌』 投稿規定 ..... 123
- **編集後記** ..... 北條麻理子・富田寿彦