

日本医科大学医学会雑誌

第21巻 2025年8月 第3号

目次

INDEX

- 特集〔慢性肝炎のトピックス～奈良宣言2023を踏まえて～〕
 - 巻頭言 厚川 正則 192
 - B型肝炎について 保坂 哲也 193
 - C型肝炎：疫学、治療の進歩とリアルワールドデータからみえた残された課題 多田 俊史 201
 - アルコール関連肝疾患について 今 一義 211
 - 脂肪性肝疾患について 新井 泰央 216
 - 肝硬変について 高見 太郎 221
 - 門脈圧亢進症の病態と治療 清水 哲也 他 227
 - 肝細胞癌の現状 平岡 淳 他 235
- グラビア 北川 泰之 他 244
 - 腰椎椎体に高度の骨欠損を生じ手術を要した後腹膜神経鞘腫の1例
- 原 著 川口 夕紀 他 246
 - 新型コロナウイルス感染症による嗅覚障害に対する嗅覚刺激療法の有用性の検討
- 症例報告 井上帆奈海 他 254
 - フィールドホッケー中に受傷した精巣破裂の1例：画像診断の特徴 258
 - 肺動脈弁下膜様狭窄を伴った成人両大血管右室起始の1例 平山 愛子 他
 - サルモネラ菌血症から下肢の化膿性筋炎を発症した1例 二宮理帆子 他 265
 - 末梢挿入型中心静脈カテーテルにより心タンポナーデを発症した極低出生体重児の1例 秀野 公美 他 270
- 話 題 松井 貴英 274
 - 多種多様な細胞外小胞
- JNMS のページ 276
 - Journal of Nippon Medical School Vol. 91, No. 1 Summary
- 集会記事 280
 - 第35回学校法人日本医科大学外国人留学生研究会抄録
- 特集〔高齢化社会における医療の進歩〕第34回公開「シンポジウム」 大内 基司 286
 - 多分野融合による老年学教育—これからの多職種連携・協働—
- その他 河越 哲郎 292
 - “小石川消化器病フォーラム”を偲んで
- 会 報 298

—特集 [慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(1)]—



巻頭言

厚川 正則

日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科

2023年の日本肝臓学会総会においてALT値が30を超えていた場合、かかりつけ医等を受診することを勧める、という奈良宣言が発出されました。かかりつけ医で精査を受け、必要と判断されれば、さらに消化器肝臓内科におけるより詳しい検査を受けることで、肝疾患の早期発見・早期治療に繋げることを目的としています。近年、肝臓病でも頻度が高かったウイルス性肝疾患の治療方法は進歩しております。一方で最近、特に生活習慣病を基盤とするいわゆる脂肪性肝疾患(MASLD)やアルコール性肝疾患(ALD)などが進行して肝硬変や肝臓がんに至ることも増えています。本シリーズでは慢性疾患のトピックスについて国内の最先端の知識を有するリーダーの先生に執筆いただき慢性肝疾患に関する情報を共有することを目的としました。虎の門病院の保坂先生と神戸大学の多田先生には本邦でも罹患患者の多いB型ならびにC型ウイルス性肝疾患について、世界や本邦の疫学、最新の治療、そしてこれらの疾患の治療後の転帰などについて詳細に

執筆いただきました。また順天堂大学の今先生と日本医科大学の新井先生には近年増加傾向のMASLDやALDについて、最新の診断基準の変遷や今後の展望、特に新規治療薬の未来について執筆いただきました。山口大学の高見先生には近年の肝硬変に関連する様々な合併症の診断ならびに治療を主に詳細な解説をいただきました。日本医科大学の清水先生には門脈圧亢進症の概念ならびに治療として、日本医科大学の強みである内科・外科・放射線科と協力した集学的な治療について執筆いただきました。そして愛媛県立中央病院の平岡先生には、近年目覚ましい進歩を遂げた肝細胞癌の治療戦略について自験例も交えてご紹介いただきました。非常にわかりやすい解説となっておりますので、ぜひ肝臓専門医だけでなく非肝臓専門医の先生がたにも一読いただき最新の肝疾患の実情について理解を深めていただけましたら幸いです。最後に大変多忙な中、素晴らしい原稿をいただきました執筆者の先生がたに深謝いたします。



B型肝炎について

保坂 哲也

虎の門病院肝臓内科

要 点

レベル A：治療開始基準としては慢性肝炎例では、HBe 抗原の有無にかかわらず ALT 値 31 IU/L 以上かつ HBVDNA 量 2,000 IU/mL (3.3 log IU/mL) 以上、肝硬変例の場合は HBVDNA 陽性であるが、肝線維化診断（肝生検または非侵襲的検査）や肝癌の家族歴等の背景を考慮して、総合的に判断すべきである。

レベル A：現在の標準治療薬は ETV, TDF, TAF であるが、各製剤の特徴を良く理解し、各症例の背景を考慮して製剤選択を行う必要がある。

レベル B：核酸アナログ投与中には腎機能のモニタリングも行う必要がある。

1. HBV 慢性感染の自然経過と治療開始時期

B型肝炎診療ガイドラインの治療開始の基準には、HBe 抗原の有無にかかわらず ALT 値 31 IU/L 以上かつ HBVDNA 量 2,000 IU/mL (3.3 log IU/mL) 以上と示されている（慢性肝炎の場合）¹。肝硬変例の場合は HBVDNA が陽性であれば、ALT 値にかかわらず治療対象とするとされている。また「奈良宣言 2023」において ALT 値が 30 を超えていた場合、かかりつけ医等の受診が推奨され、必要と判断されれば専門医へ紹介が推奨されている。この基準は有用なものだが、専門医としては、ただ暗記して基準を当てはめるのではなく、何故そのような基準に設定されたのか？ その理由、つまり B 型慢性感染例の病態について理解を深めておくことが重要である。

HBV 感染はウイルスの増殖と宿主の免疫応答のバランスにより、その病態が決まる。すなわちウイルス量が多いが免疫応答が未発達なため、肝炎を起こさない免疫寛容期（immune tolerance 期、HBe 抗原陽性無症候性キャリア）、HBV に対する免疫応答により肝炎が発症する免疫応答期（immune clearance 期、HBe 抗原陽性慢性肝炎）、HBV に対する免疫応答が優位になり HBe 抗体が陽性化してウイルスの増殖が抑制される非活動期（low replicative 期、HBe 抗原陰性非活動性キャリア）、low replicative 期に移行したあとに

HBV が再増殖し ALT 値が変動する再燃期（reactivation 期、HBe 抗原陰性慢性肝炎）、HBs 抗原が消失するなどの recovery 期の各病期に分類される（**図 1**）²。特に免疫応答期や再燃期が長期間持続すると肝硬変進行や肝癌発症のリスクが上昇する。よって治療の対象となるのは、免疫応答期と再燃期の両者で、トランスアミナーゼが変動し、肝病変が活動的で進行性を示す時期である。ガイドラインが示している基準は、この時期に入っていることを示唆する目安となる。B 型慢性肝疾患症例は症例によって経過が非常に多彩である。よって抗ウイルス療法導入に迷った際には、この基準をもとに、他の HBV マーカーや家族歴、肝線維化診断（肝生検または非侵襲的検査）等の補助診断を駆使して、総合的に判断すべきである。これにより数多くある HBV マーカーが示す病態を理解することは非常に重要である。**図 1**には現在実臨床で測定可能な HBV マーカーの特徴を示す。実臨床で判断に苦慮する場面としては、免疫寛容期の HBe 抗原陽性無症候性キャリアや非活動期の HBe 抗原陰性非活動性キャリアの抗ウイルス療法導入のタイミングである。これらのケースでは**図 2, 3**に示すように、HBe 抗原陽性無症候性キャリアでは HBs 抗原量が、HBe 抗原陰性非活動性キャリアでは高感度 HB コア関連抗原（iTACT-HBcrAg）が肝癌リスク評価に有用であり、ALT 値が 30 をわずかに超えた場合でも、これらのマーカーが示した数値が、抗ウイルス療法導入、もしくは経過観察等の有用な判断材料になると思われる^{3,4}。この様に B 型肝炎診療は他の肝疾患と比べても専門性が高いため、非専門医の先生方には、ALT が 30 を超える如何にかかわらず、HBs 抗原陽性例に遭遇した場合は、一度専門医受診を推奨する。

B 型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変）に行われる抗ウイルス療法の目標としては長期目標と短期目標がある。長期目標としては HBs 抗原消失（臨床的治癒、Functional cure と呼ばれる）を目指す¹。ただし HBs 抗原消失は核酸アナログ製剤のみではなかなか達成できない。そこで短期目標としてはウイルス量を低下さ

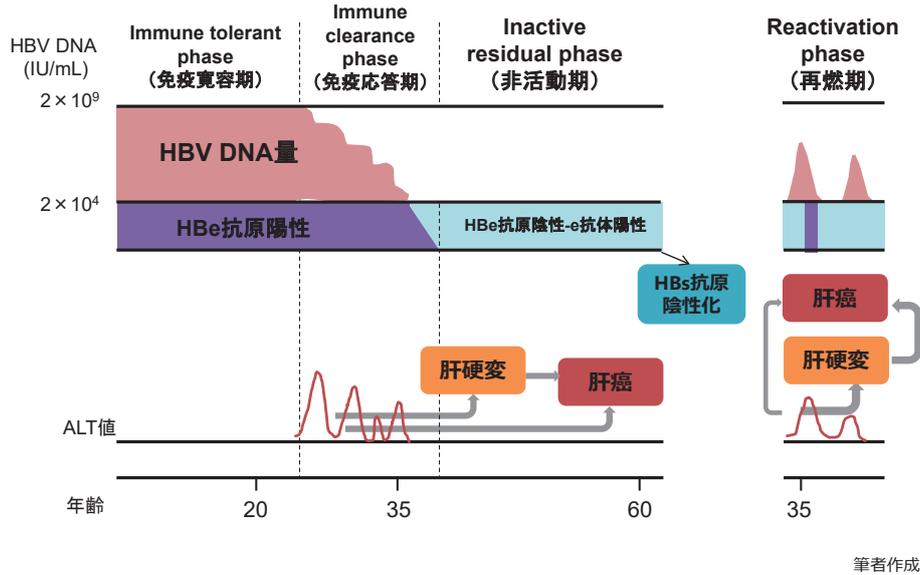
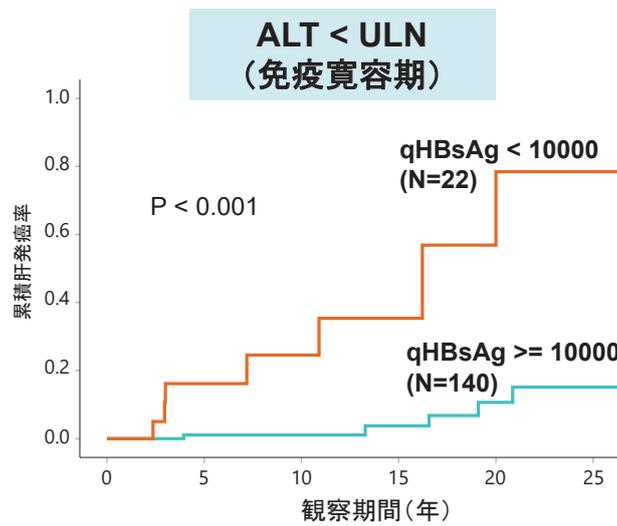


図1 慢性HBV感染の自然経過（母子感染例）



文献2を元に筆者作成

図2 免疫寛容期症例におけるHBsAg量から見た累積肝発癌率の比較

せることにより肝炎鎮静化させ、肝線維化進行や肝癌発症の予防を目指すのが目的である。核酸アナログ治療中のモニタリングとしては、血液生化学検査やHBVDNA量の他に、他のHBVマーカー（HBe抗原、HBs抗原、HBコア関連抗原）を評価することも有用である。また肝癌スクリーニングとして最低年1~2回の画像検査も忘れてはいけない（肝硬変症例であれば年3~4回）。

2. 核酸アナログ治療概略

本邦におけるB型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤による治療に大別されるが、本稿では核酸アナログ治療を中心に解説する。2000年のラミブジン（LAM）の承認以来、核酸アナログ製剤による治療が主体となっている。LAM最大の問題点である高率の薬剤耐性ウイルス出現は、ADVの併用により多くの症例で解決に向かった。その後2006年には現在でもなお標準治療

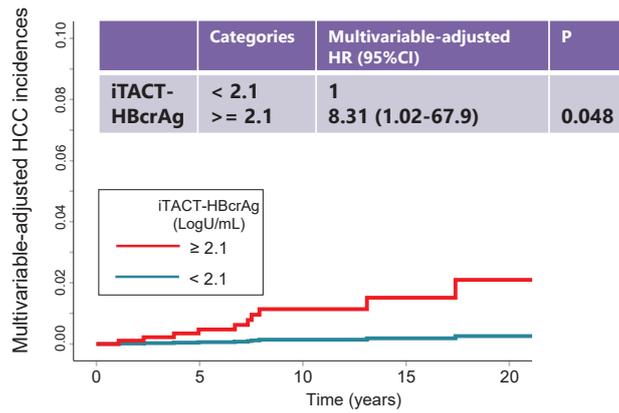


図3 非活動期症例における iTACT-HBcrAg 量から見た累積肝発癌率の比較

薬であるエンテカビル (ETV) が登場し、薬剤耐性変異に遭遇する機会も激減した。2014年には最も強力な抗ウイルス効果を有するとされている核酸アナログ製剤であるテノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF) が導入され、薬剤耐性ウイルスに苦慮する場面は非常に少なくなった⁵⁻⁷。また2016年末にはテノホビルの全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように改良されたテノホビルのプロドラッグであるテノホビル・アラフェナミド (TAF) が承認され、安全性の向上が期待されているところである^{8,9}。

3. 治療薬の選択と各核酸アナログ製剤の特徴

核酸アナログ製剤はHBV自身がコードするDNAポリメラーゼ/逆転写酵素を特異的に阻害し、HBVの生活環におけるマイナス鎖ならびにプラス鎖DNA合成を強力に抑制することで、HBVの増殖を抑制する。増殖を抑制するだけで、肝内のHBVを完全に排除できないところは、C型肝炎のDAAとは異なるところである。

核酸アナログ製剤には大きく分けて、ヌクレオシド誘導体 (糖+核酸塩基) とヌクレオチド誘導体 (糖+核酸塩基+リン酸) の2つに分けられる。現在、本邦でB型肝炎に対して承認済みの5種類の核酸アナログ製剤のうち、LAMとETVはヌクレオシド誘導体に、ADV, TDF, TAFはヌクレオチド誘導体に該当する。この2種類の製剤構造の違いは、主に薬剤耐性出現とその抗ウイルス効果に関係してくるので、覚えておきたいグループ分けである。よって、ヌクレオシド誘導体同士やヌクレオチド誘導体同士の併用は行わない。

次に現在の標準治療薬の特徴を表1に示す。それぞれの治療薬についての解説を承認年順に記していく。

(A) エンテカビル (ETV)

ETVは3番目の核酸アナログ製剤として、2006年に本邦で承認された。ETVは抗ウイルス効果の面でLAMを上回り、薬剤耐性出現についても極少数で認めるものの、LAMと比較すると圧倒的に低率であるのが特徴だ。図4には当施設におけるETV投与開始後のETV耐性変異出現率を示している。累積ETV耐性出現率は5年0.6%、10年1.1%と、長期間経過しても非常に低率となっている¹⁰。承認後15年近く経過しているが現在も標準治療薬の一つであり、長期投与経験の豊富な薬剤である。また長期投与による腎機能の影響も少ないと言われている。しかしLAM耐性出現例に対して使用した場合、ETV耐性変異の生じやすさが欠点であり、LAM耐性出現例に対して適応はあるもののそのような症例への使用は現在では行われていない。またETVは他の製剤と異なり食間空腹時内服 (食事前約2時間あける) が必須であり、他疾患の併用薬が多い症例では注意が必要である。腎機能低下時は添付文書に沿った用量調整が必要となる。透析症例でも用量調整で使用可能だ。

(B) テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF)

TDFは欧米では2008年以降から使用が始まったが、本邦では2014年に承認となった。TDFはADVと類似の分子構造を有するヌクレオチド誘導体だが、抗ウイルス効果の面ではLAMやADVを上回っているのが特徴である。また、LAM, ETV, ADVのいずれの薬剤耐性変異に対しても有効な抗ウイルス活性を有しており、この薬剤登場以後は薬剤耐性変異出現に苦慮する場面は大きく減少した^{5,6}。また海外からは妊娠後期の使用報告もあり、挙児希望の女性に対して核酸アナログ治療を行う場合の第一選択となっている。

表1 核酸アナログ製剤, それぞれの長所と短所

		日本での承認年	長所	短所
現在の標準治療薬	エンテカビル (ETV) 1錠=0.5 mg	2006	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能への影響が少ない ALT正常化率に優れている 長期投与経験が豊富 	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg低下が少なめである 薬剤耐性出現が極少数ながらある 食間内服が必要である
	テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸塩 (TDF) 1錠=300 mg	2014	<ul style="list-style-type: none"> HBsAg低下はETVと比較して大きい 他剤の薬剤耐性や不応例に対する抗ウイルス効果に優れる 挙児希望の女性への第一選択 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能低下例が少数ながら存在する ALT正常化率がやや低め
	テノホビル・アラフェナミド (TAF) 1錠=25 mg	2016	<ul style="list-style-type: none"> TDFと比較して腎機能への影響が少ない ALT正常化はTDFより優れている 薬剤耐性に対するプロファイルはTDFと同様 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与成績がまだ少ない 透析例で使用できない

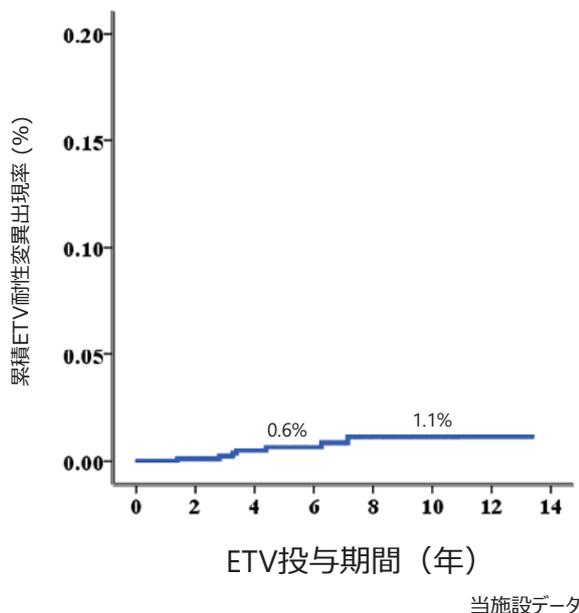


図4 ETV投与開始後のETV耐性変異出現率 (核酸アナログ初回投与例)

TDFは後述するTAFと比較して、抗ウイルス効果は同程度であるにもかかわらず、ALT正常化率が低い傾向にあるのが特徴である。この機序に関しては現時点では不明である。また一部の症例で長期投与により腎機能や骨密度に影響が出ることがある。TDFも腎機能低下時は添付文書に沿った用量調整が必要となる。透析症例でも用量調整で使用可能だ。

(C) テノホビル・アラフェナミド (TAF)

TAFはテノホビルの全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように設計されたヌクレオチド誘導体で、2016年末に本邦で承認となった。TAFとTDFの治療効果と安全性を検証した国際共同第3相2重盲検無作為化比較試験⁶において、HBVDNA陰性化率等の抗ウイルス効果は同等であることが示されている。一方でTDF投与例と比較してTAF投与例におけるALT正常化率が有意に高率であった。また腎機能の推移についてもTAF投与例の方が、eGFRの低下や骨密度の低下が軽微であることも示されており、安全性という点ではTDFよりもTAFの方が優れた薬剤と言える。当施設における、核酸アナログ初回投与例におけるTAF治療のHBVDNA陰性化率は、HBe抗原陽性例で1年48.6%、2年80.0%、HBe抗原陰性例で1年82.9%、2年95.0%と良好な経過を辿っている(図5)。TAFはETVやTDFと異なり、腎機能低下時に用量調整の必要はないが、クレアチンクリアランス<15 mL/minとなった場合には使用できない。透析症例では透析後に1錠内服することになっている。現在では初回投与例や他剤からの切り替え例を含めて、TAFが核酸アナログ製剤の主力薬剤になっている。

製剤選択に当たっては、上記の製剤毎の特徴を踏まえて、各々の症例の医学的、社会的背景を考慮して選択していく必要がある。また投与前にHIV感染合併の有無も確認しておく必要がある。

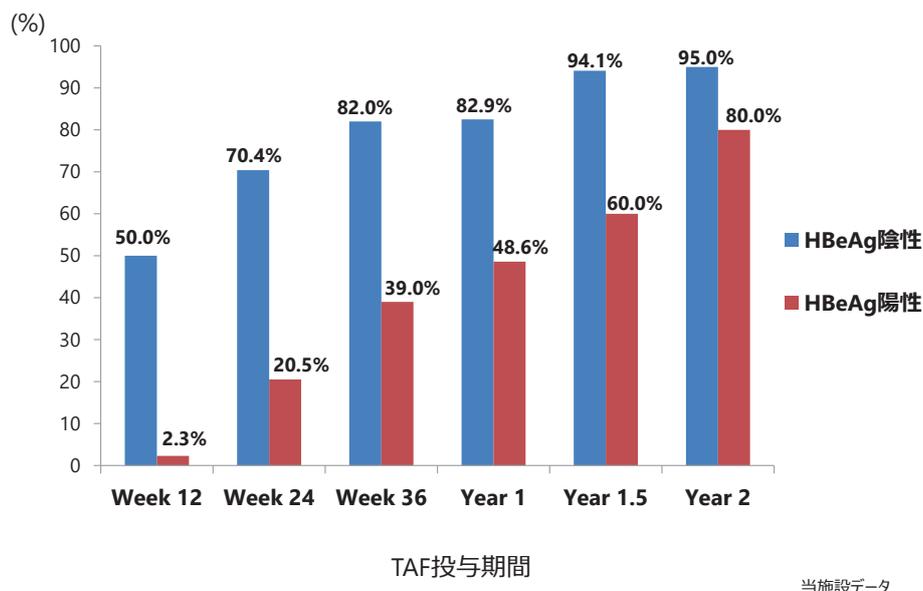


図5 TAF投与例におけるHBV DNA陰性化率の推移（核酸アナログ初回投与例）
（陰性化=HBV DNA<1.0 log IU/mL）

4. 核酸アナログ長期療法中の腎機能や骨密度への影響

核酸アナログ製剤は非常に副作用が少なく忍容性の高い薬剤ですが、治療期間が長期になる症例が増え問題点が出てきている。その代表例が腎機能や骨密度への影響である。想定されている腎障害の機序としては、細胞内の核酸アナログ濃度が一定以上になると、ミトコンドリア障害が発生することで引き起こされる近位尿細管障害と言われている¹¹。核酸アナログ製剤の中では、ヌクレオシド誘導体であるLAM, ETVよりもヌクレオチド誘導体であるADV, TDFで腎障害（eGFR低下や低リン血症）や骨密度低下を来しやすいと言われている¹²。またADVやTDF投与症例で少数例ではあるが、骨軟化症やFanconi症候群の発症例も報告されている。骨症状に先だってALP上昇、血清リン値低下を来することが多く、これらの項目も注意深くモニタリングし、異常が認められれば、骨密度測定や他科と協力して病的骨折発症を防ぐための尽力をすべきである。

腎機能低下や低リン血症、骨症状発症時の対応としては、投与している核酸アナログ製剤を添付文書通りに減量するのが原則である。またTDF投与中の症例は減量する代わりにTAFに切り替えるという選択肢が主流となりつつある。TAFはテノホビルを全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように設計されているため、TDFよりも腎機能への影響が低下することが期待されている。当施設においても図6に示すようにLAM+TDF投与中に

eGFRの低下および尿細管マーカーの異常を呈した症例でTDFをTAFに切り替えることで、eGFRの低下および尿中β2マイクログロブリン/クレアチニン比やリン再吸収率(%TRP)などの尿細管マーカーの改善を認めた症例を経験している¹³。

核酸アナログ投与症例の腎機能モニタリングとしては、血清クレアチニン、eGFR、血清リン等を測定するほかに、eGFR低下時や血清リン低下時に必要に応じて、尿中クレアチニン、尿中リン、尿中α2またはβ2マイクログロブリン/クレアチニン比等を測定すると、尿細管障害の程度を把握することができる。本邦におけるB型慢性肝疾患症例の年齢は年々高齢化が進んでいる。よって今後は肝臓だけでなく、他臓器への注意深いモニタリングがこれまで以上に必要となってくるだろう。

5. 核酸アナログ投与による肝発癌抑制効果

本邦における肝細胞癌(HCC)の原因の約70~80%がウイルス性肝炎によるものと言われている。ウイルス性肝癌の内10~15%がHBV由来のものである。また肝細胞癌発症はB型慢性肝疾患症例の最大の予後不良因子である。よって抗ウイルス療法により肝発癌を減らすことが、予後改善へ向けて重要である。核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果の検討を行った研究は多数報告されているが、無作為化比較試験はこれまで1報のみでありLAMでの報告である¹⁴。B型慢性肝疾患線維化高度進行例651例を2:1に無作為割り付け

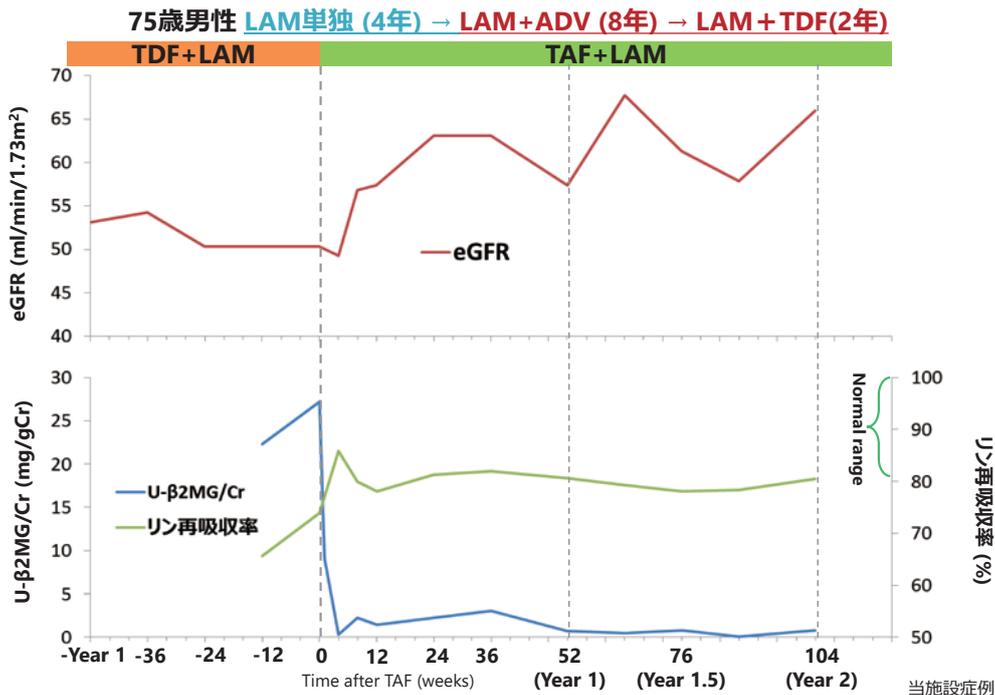


図6 TDF → TAF 切り替え後に eGFR と尿所見がともに改善した 1 例

を行い、436 例が LAM 投与群、215 例がプラセボ群に割り付けられた。肝細胞癌を発症した症例は LAM 群で 3.9%、プラセボ群で 7.4%であった。Kaplan-Meier 法で発癌率の比較を行ったところ、ラミブジン群で有意に累積肝発癌率低下であった (P=0.047)。またプラセボ群と比べて LAM 群の肝発癌のハザード比は 0.49 であり LAM 投与は発癌抑制的に作用したことが分かった。

上記の試験では LAM の肝発癌抑制効果が示されたが、LAM は上記のように薬剤耐性による肝炎再燃が肝発癌へ影響してくる可能性もあり、また核酸アナログ製剤の抗ウイルス効果や肝機能改善効果が明らかになるにつれ、上記のような長期の無作為化比較試験を行うには倫理的に問題がある状況となっていった。そこで薬剤耐性の出現頻度が極めて低率な ETV が使用されるようになり、当施設から ETV の肝発癌抑制効果の報告を行った¹⁵。この研究は propensity score で背景をマッチさせた ETV 投与群と抗ウイルス療法無治療対照群それぞれ 316 例ずつの肝発癌率の比較を行った。累積肝発癌率の比較を行ったところ、ETV 群で有意に累積肝発癌率低下であった (P<0.001) (図 7)。同様の報告は他に本邦や海外からも複数あり、核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果は国内外でほぼコンセンサスとなっている。適切なタイミングで核酸アナログが投与されれば、肝発癌抑制や予後改善につながる

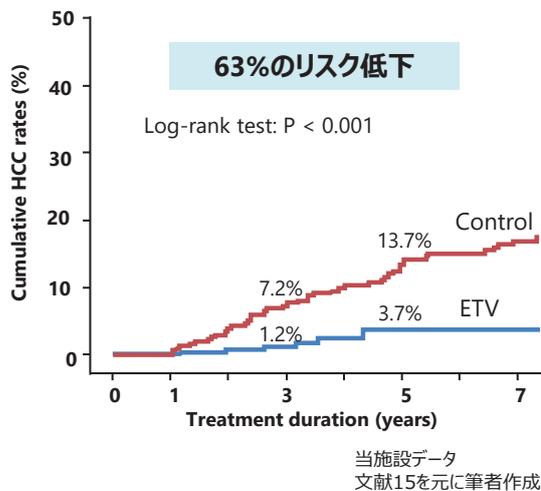


図 7 ETV 投与による肝発癌抑制効果

ると考えられる。ただし、核酸アナログ製剤投与により完全に発癌が無くなるわけではなく、核酸アナログ投与中も肝癌のスクリーニングを怠ってはいけない。

6. 核酸アナログ製剤投与の中止

核酸アナログ製剤による治療は HBs 抗原陰性化まで継続するのが基本だが、それを達成できる症例は依然として少数である。核酸アナログ製剤投与を安易に中止してしまうと肝炎再燃を来すことがあり、それは時に重症化する場合があるため、中止には細心の注

表2 核酸アナログ製剤治療中止後の再燃リスク (文献1より)

中止時 HBs 抗原量 (80 IU/mL 未満)	スコア	中止時 HBcr 抗原量 (3.0 log U/mL 未満)	スコア
1.9 log IU/mL 未満 (80 IU/mL 未満)	0	3.0 log U/mL 未満	0
1.9 ~ 2.9 log IU/mL (80 ~ 800 IU/mL)	1	3.0 ~ 4.0 log U/mL	1
2.9 log IU/mL 以上 (800 IU/mL 以上)	2	4.0 log U/mL 以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80 ~ 90%	中止を考慮しても良い群。 ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1 ~ 2	約 50%	状況によって中止を考慮しても良い群。 この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3 ~ 4	10 ~ 20%	治療の継続が推奨される群。 ただし、35歳未満では中止成功率が比較的高く 30 ~ 40% である。

意と綿密なフォローが必要である。様々な理由で投与の中止が必要となった場合、肝臓学会ガイドラインより表2に示すような、HBs抗原量とHBcrAg量を使用した投与中止後の再燃リスクを評価する基準が提唱されている¹⁾。中止を検討する場合は、この表2に示すようなリスクを参照することが望ましい。また治療目標達成、肝発癌リスク評価、投与中止基準評価のために、核酸アナログ製剤投与中は、HBVDNA量だけではなく、HBs抗原量やHBcrAg量も時々測定し、モニタリングすることが望ましい。

7. 今後のB型肝炎に対する新規治療

現在使用可能な抗ウイルス療法は核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤である。ただし、この両薬剤ではHBs抗原陰性化まで達成できる症例は少数である。そこで現在世界各国で、様々な機序のB型肝炎に対する治療薬の開発が進んでおり、臨床試験も始まっている。主に肝内のHBVに直接作用して肝内のHBV量を低下させるタイプの薬剤と、宿主の免疫反応を利用してHBVを排除するタイプの薬剤の開発が盛んに行われています¹⁶⁾。近い将来これらの中から有効な薬剤が登場することが期待される。

8. おわりに

B型肝炎に対する核酸アナログ長期投与の問題点と対策を解説した。症例の高齢化が進む昨今、肝臓だけでなく他臓器や合併症にも注意を払って症例をフォローする必要が出てきている。表1に示すようなファーストラインの核酸アナログ製剤の特徴を十分念頭に入れた上で、それぞれの症例に合った治療薬選択を行い、今後登場するであろうHBs抗原消失に向けた新規治療に繋げていく必要がある。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 : B型肝炎治療ガイドライン (第4版) 2022年6月。
2. Liaw YF, Chu CM: Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373: 582-592. PMID: 19217993.
3. Tseng TC, Hosaka T, Pan MH, et al: Higher level of Hepatitis B Surface antigen associated with delayed development of hepatocellular carcinoma in immunotolerant patients. Hepatology 2025; [https://doi:10.1097/HEP.0000000000001313](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001313). PMID: 40112297.
4. Hosaka T, et al.: Highly-sensitive HBcrAg measurements can predict HCC risk and HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. AASLD 2024.
5. Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, et al.: Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with

- chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 641–651. PMID: 27699721.
6. Kumada H, Koike K, Suyama K, et al.: Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy for chronic hepatitis B patients who failed other nucleos(t)ide analogs. *Hepatol Res* 2017; 47: 1032–1041. PMID: 27862721.
 7. Koike K, Suyama K, Ito H, et al.: Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patient. *Hepatol Res* 2018; 48: 59–68. PMID: 28374496.
 8. Murakami E, Wang T, Park Y, et al.: Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563–3569. PMID: 25870059.
 9. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al.: Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015; 62: 533–540. PMID: 25450717.
 10. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al.: Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182–193. PMID: 30136216.
 11. Fontana RJ: Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (Suppl 5): S185–195. PMID: 19399802.
 12. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al.: Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16–34. PMID: 27198929.
 13. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al.: Renal safety and biochemical changes for 2 years after switching to tenofovir alafenamide from long-term other nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2022; 52: 153–164.
 14. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al.: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531. PMID: 15470215.
 15. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al.: Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98–107. PMID: 23213040.
 16. Feld JJ, Lok AS, Zoulim F: New Perspectives on Development of Curative Strategies for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 2040–2050. PMID: 37080262.

(受付：2025年6月22日)

(受理：2025年6月23日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集 [慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(3)]—

C型肝炎：疫学，治療の進歩と リアルワールドデータからみえた 残された課題



多田 俊史

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野

1. はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は、ヒトに感染することにより急性肝炎を引き起こす。約20～30%の症例では自然排除が生じるが、多くは持続感染へと移行する。持続感染が成立した場合、慢性肝炎を経て、20～30年の経過を経て肝硬変あるいは肝細胞癌に進展することが知られている。

C型肝炎に起因する非代償性肝硬変や肝癌の発症を抑止するには、抗ウイルス治療によるウイルス排除が不可欠であり、治療法の進歩は肝疾患の予後改善に直結する。約15年前から実臨床で使用可能となった、直接作用型抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) の登場により、治療成績は飛躍的に向上し、C型肝炎は「治癒可能な疾患」となった。

本稿では、C型肝炎の疫学的特徴、ウイルス学的特性、治療法の進化、薬剤ごとの作用機序、臨床試験成績、薬剤耐性の分子機構、医療経済的評価、そしてリアルワールドデータに基づいたウイルス排除後の課題について、これまでの知見をもとに概説する。

2. 疫学と感染経路

2.1 世界の疫学動向

C型肝炎の慢性感染者は全世界で約7,100万人に上ると推定され、年間約150万件の新規感染が報告されている。特に東地中海地域および欧州において罹患率が高く、先進国の中では日本の有病率が0.6～0.8%と相対的に高い水準にある。HCV関連疾患による年間死亡者数は約39万人であり、死因の大半は肝硬変(51%)および肝細胞癌(45%)である。

HCVのジェノタイプは1型から7型まで存在するが、その分布は地域によって異なる。日本では1b型が約70%、2a型が15%、2b型が5%を占める。

2.2 日本の現状と感染経路

日本国内のHCV感染者は約90万～130万人と推定される。主たる感染経路は血液媒介によるものであり、過去の輸血や注射器の回し打ち、医療行為、薬物乱用が主因であった。

近年の新規感染は減少傾向にあるが、薬物使用および医療関連感染は依然として課題である。

母子感染や性的接触による感染は相対的に稀であるが、完全に無視できるものではない。HCV感染症の管理には感染経路の遮断と、早期診断・治療の実施が重要である。世界保健機関 (WHO) は2030年までに新規感染を90%、HCV関連死亡を65%削減することを目標としている。日本においても2020年までにHCV関連死亡率を30%削減することに成功しており、さらなる感染制御の進展が期待されている。

3. HCVのウイルス学的特徴と治療標的

3.1 ウイルスの構造とライフサイクル

HCVは一本鎖プラス鎖RNAウイルスであり、そのゲノムは約9,600塩基から構成される。ゲノムRNAから翻訳されるポリプロテインは、宿主およびウイルス自身のプロテアーゼにより10種類前後のウイルスタンパク質に切断される。

N末端側にはコア蛋白、エンベロープ蛋白 (E1/E2) などの構造蛋白が、C末端側にはNS3/4Aプロテアーゼ、NS5A、NS5Bポリメラーゼといった非構造蛋白が存在する。HCVは細胞内増殖の過程で、これら蛋白質が小胞体膜上に特異的なトポロジーで配列され、「membranous web」と呼ばれる膜構造を形成する。この構造内でRNA複製が行われるが、特にNS5A複製複合体の二量体形成が必須であり、NS5A阻害薬はこの過程を強力に抑制することにより抗ウイルス作用を発揮する。

3.2 治療標的と薬剤作用機序

HCV 治療の創薬標的は主に NS3/4A プロテアーゼ, NS5A, NS5B ポリメラーゼの三者である。NS3/4A プロテアーゼ阻害薬はウイルスタンパク質の成熟を阻害し, NS5A 阻害薬は複製複合体の構造形成を抑制する。NS5B ポリメラーゼ阻害薬には, スクレオチドアナログ型と非スクレオチド型があり, 前者は RNA 鎖の伸長を停止させ, 後者は酵素構造を変化させることで活性を阻害する。

これらの薬剤は単剤ではウイルス排除が困難であり, 異なる作用機序を有する複数薬剤の併用により, ウイルスのライフサイクル各段階を同時に阻害し, 治療効果の最大化が図られている。

4. C 型肝炎治療の進化

4.1 インターフェロン時代

C型肝炎に対する抗ウイルス治療は, 1989年のHCV発見後, 1992年にインターフェロン(interferon: IFN)療法が導入されたことに始まる。当初の24週間にわたるIFN単独療法は, 全体の約3分の1に有効であったが, ジェノタイプ1型かつ高ウイルス量症例においては, 有効率は10%前後にとどまった。

その後, リバビリンの併用およびペグ化インターフェロン(pegylated-IFN: Peg-IFN)の導入により治療効果が改善された。Peg-IFN+リバビリン併用療法では, 1型に対して48~72週投与で約50%, 2型に対して24週投与で約80%の持続的ウイルス消失(SVR: sustained virologic response)を得られるようになった¹。しかし, IFN治療は副作用が多く, 治療継続が困難な症例も少なくなかった。

4.2 DAA 時代の幕開け

2010年代に入り, HCVに対する選択的な抗ウイルス薬である直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antivirals: DAA)が相次いで開発された。2011年には, 初のDAAであるテラプレビル(NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬)が承認され, ペグインターフェロンおよびリバビリンとの三剤併用療法により, ジェノタイプ1型症例においてSVR率が80%に達した。テラプレビルは治療期間を従来の48週間から24週間に短縮し, 「難治性」とされた1型高ウイルス量症例においても高い治療効果を実現した。その後, シメプレビルやパニプレビルなど副作用の軽減された薬剤が登場し, 治療の安全性が一層向上した。

4.3 インターフェロンフリー治療の登場

2014年には, ダクラタスビル(NS5A阻害薬)およびアスナプレビル(NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬)の併用によるインターフェロン非併用(インターフェロンフリー)治療が導入された。これにより, 高齢者や基礎疾患を有する症例, さらには従来治療困難とされた肝硬変患者にも治療の適応が拡大した²。

海外では2013年にソホスビル(NS5Bポリメラーゼ阻害薬)とリバビリンの併用療法が承認され, その後シメプレビルとの併用など, 複数のインターフェロンフリー・レジメンが実臨床に導入された。ダクラタスビルとアスナプレビルの組み合わせは, インターフェロンおよびリバビリンを使用せずにC型肝炎を治療可能とした初の正式なレジメンであり, 治療効果はおおよそ85%であった。

4.4 第2世代DAAによる治療成績の向上

2015年以降, ジェノタイプ1型および2型のいずれに対しても, 12週間という短時間で95%以上のSVR率を達成する治療法が登場した。ジェノタイプ2型にはソホスビルとリバビリンの併用, 1型にはソホスビル/レジパスビル合剤, あるいはパリタプレビル/オムビタスビルなどが承認され, これら「第2世代」のインターフェロンフリー治療は第一選択療法として位置づけられるようになった。

2016年には, グラゾプレビル/エルバスビルによる1型への12週治療, パリタプレビル/オムビタスビルとリバビリンによる2型への16週治療, さらにはアスナプレビル/ダクラタスビル/ベクラブビルの三剤併用による1型への12週治療が相次いで承認され, 治療選択肢は飛躍的に拡充した。

4.5 第3世代DAAによる治療成績の向上と治療期間の短縮化

2017年9月にはジェノタイプ1~6型すべてに対して有効である(pan-genotype; パンジェノ型)インターフェロンフリー製剤であるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠が薬事承認され, DAA治療歴のない非肝硬変症例に対する治療期間は8週まで短縮される一方で, SVR率はほぼ100%という高い有効性が示されている^{3,5}。また, 2018年2月には, ソホスビル/レジパスビル配合錠12週投与がジェノタイプ2型に対しても追加承認された。さらに2019年1月にはソホスビル/バルパタスビル配合錠が承認され, 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療も可能となった⁶。加えて同配合錠は2022年8月に慢性肝炎, 代償性肝硬変に対し

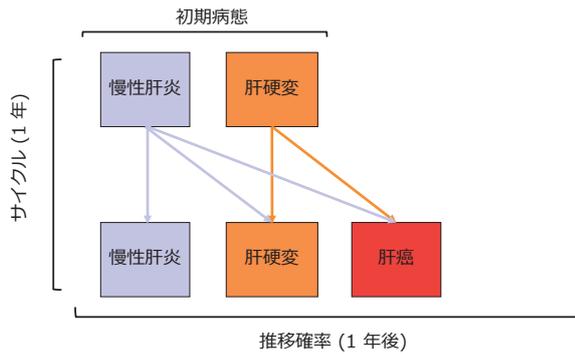


図1 マルコフモデルによる肝病態の定義と推移

でも承認された^{7,8}。

5. 薬剤ごとの作用機序と臨床試験成績

C型肝炎治療の転換点は、DAAの登場である。DAAはHCVのライフサイクルにおける複数の段階を標的とした薬剤群であり、主にNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、NS5Bポリメラーゼ阻害薬の三系統が臨床応用されている。

NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬はウイルスポリプロテインの切断を阻害し、ウイルス粒子の成熟を抑制する。NS5A阻害薬は複製複合体の形成を阻害し、ウイルスRNA合成および粒子形成過程を制御する。NS5Bポリメラーゼ阻害薬には、ヌクレオシド/ヌクレオチド型と非ヌクレオシド型が存在し、前者はRNA鎖の伸長を直接停止させ、後者は酵素の立体構造を変化させることにより活性を抑制する。

これらの薬剤は単剤では治療効果が持続せず、耐性ウイルスの出現が問題となる。しかし、異なる標的を持つ薬剤を併用することで、ウイルス複製の多段階を同時に阻害し、耐性出現を抑制しながら高い治療成績を達成している。

6. 薬剤耐性の分子メカニズムと臨床的意義

DAA治療の普及に伴い、薬剤耐性ウイルスの出現が臨床的課題として浮上してきた。HCVはRNAウイルスであり、複製過程におけるエラー頻度が高いため、感染者体内には多様な変異株が共存する。DAAによる選択圧のもと、標的タンパク質(NS3, NS5A, NS5B)に変異を有するウイルスが優勢となり、治療不成功あるいはウイルス再燃の原因となる。

特にNS5A領域におけるL31M/VおよびY93H/N変異は、ダクラタスビルやレジパスビルなどのNS5A阻害薬に対する耐性を付与し、SVR率を20~30%低下させることが報告されている。また、NS3領域のQ80K

変異はシメプレビルなどNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬に対する耐性を、NS5B領域のS282T変異はソホスビルに対する耐性をもたらす。ただし、S282T変異の自然発生頻度は0.5%未満と極めて低い。

7. 医療経済評価と社会的インパクト

DAAは極めて高額な治療法であり、日本国内における1コースの治療費は300~500万円に達する。短期的には医療財政に大きな負担をもたらすものの、長期的には肝硬変やHCCへの進展を予防し、医療費削減および患者の生活の質(quality of life: QOL)向上に資することが期待される。

費用対効果分析によれば、未治療例における生涯医療費が2,000万円を超える一方で、DAA治療例では5~7年でその費用を回収できるとされている。日本では高額療養費制度の導入により患者負担が軽減されているが、国全体としての財政負担は依然大きい。

8. リアルワールドデータからみえたSVR後の経過

HCV感染症は、急性肝炎を経て約70%が慢性肝炎へと移行する。慢性肝炎の状態が持続する中で、年間約1~2%の割合で肝線維化が進行し、長期的には肝硬変や肝細胞癌に至る。肝硬変例では、年間の肝細胞癌発症率は高率であり、慢性肝炎例と比較して明らかに高い。抗ウイルス療法によりSVRが得られると、それらの進展は抑制されるが、それでも肝発癌は認められ、HCV-SVR後の肝発癌は高齢化するわが国のDAAによるSVRが得られた患者に対する肝細胞癌サーベイランスの在り方などエビデンスの構築が求められている。

これらSVR後の慢性肝疾患の病態進展を明らかにするために、われわれはマルコフモデルを用いてリアルワールドデータを検討した⁹。このモデルでは、FIB-4 indexから「慢性肝炎」、「肝硬変」、さらに「肝細胞癌」といった肝病態を定義し、年次ごとの推移確率を用いて長期的な予後のシミュレーションを行った(図1)。

男女別、年代別の各肝病態の1年病態推移確率を表1に示す。例えば、50歳代の男性で慢性肝炎であれば年次病態推移確率は肝硬変が2.1%、肝細胞癌が0.2%であった。

さらに男女別、肝病態(慢性肝炎/肝硬変)別にわけて、それぞれ40歳から80歳(図2a)、60歳から80歳(図2b)までの肝病態の推移をシミュレーションした。これらのシミュレーションからSVRが得られても男性は女性より、肝硬変は慢性肝炎より肝細胞癌の発症率(推移)が高いことが判明した。

表1 年齢, 性別, 肝病態別の1年推移確率

年代と初期状態	1年推移確率 (%)					
	男性			女性		
	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	慢性肝炎	肝硬変	肝癌
30歳代						
慢性肝炎	99.5	0.5	0.0	99.2	0.8	0.0
肝硬変		100.0	0.0		100.0	0.0
40歳代						
慢性肝炎	99.0	1.0	0.0	99.6	0.4	0.0
肝硬変		100.0	0.0		100.0	0.0
50歳代						
慢性肝炎	97.7	2.1	0.2	98.3	1.7	0.0
肝硬変					100.0	0.0
60歳代						
慢性肝炎	98.2	1.3	0.5	97.7	2.1	0.2
肝硬変		98.1	1.9		99.6	0.4
70歳代						
慢性肝炎	97.9	2.1	0.0	98.0	2.0	0.2
肝硬変		99.1	0.9		99.6	0.4

9. 抗ウイルス療法 (IFN・DAA) と長期予後

IFN時代からDAA時代にかけて, SVR達成はHCV感染症の自然史を大きく変容させてきた. 多数の研究により, SVR達成群は, 非治療群に比して肝硬変への進展, 肝細胞癌発症, 肝疾患関連死亡が改善することが多く報告されている. またHCV感染は肝臓のみならず, 心臓, 腎臓さらには血液疾患などとも関連することが知られており, SVRにより非肝疾患関連死亡の減少も期待される.

われわれのIFNベース時の検討¹⁰では, SVR群および非治療群の背景を傾向スコアマッチングさせた検討において (年齢中央値55歳), SVR例は有意に肝発癌が低下 (図3) し, 全生存率も有意に延長した (図4). 加えて, 肝疾患関連死亡 (図5a) のみならず非肝疾患関連死亡 (図5b) の低下も認められた.

続いて, 高齢化したDAA例においてもSVR群および非治療群の背景を傾向スコアマッチングさせた検討¹¹において (年齢中央値65歳), SVR例は有意に肝発癌が低下 (図6) し, 全生存率も有意に延長した (図7). 加えて, 肝疾患関連死亡 (図8a) のみならず非肝疾患関連死亡 (図8b) の低下も認められた. ただし, 治療開始時の患者背景の差異 (高齢, 肝線維化進展例への導入など) により, SVR例における肝細胞癌発症率は, IFN時代より高くなる傾向がみられる.

10. HCVの脂質代謝への影響, SVR後の肝線維化・肝脂肪化の変化

HCV感染は肝以外の全身の様々な臓器, 疾患と関連することが知られている. それらのひとつとしてHCVと脂質代謝の関連もこれまで多く報告されている (特にジェノタイプ3型).

肝線維化および脂肪性肝疾患 (Steatotic liver disease: SLD) の評価には, 非侵襲的画像診断法が有効である. とりわけ, MRIエラストグラフィ (MRE) による肝硬度評価, ならびにプロトン密度脂肪分率 (PDFF) による脂肪含有量評価がもっとも正確な非侵襲的画像診断法として近年その報告が増えてきている.

DAA-SVR前後で, MREおよびPDFFを測定したわれわれの検討¹²では, SVR達成時にはMRE値の有意な低下 (図9) が確認されており, PDFF値も有意に減少 (図10) が認められた. 特に, 治療前のPDFF値よりSLDありと診断された症例では, SVR達成時には約70%で肝脂肪が消失することが判明した (図11a, b). なお, 短期間におけるMRE値の低下は, 肝線維化よりも, 肝の炎症性変化の沈静化を反映していると考えられていた.

11. SVR後の肝発癌リスク評価

SVR後の肝細胞癌発症リスク評価には, AFP (α -fetoprotein)¹³をはじめとする腫瘍マーカー, FIB-4 indexなどのNoninvasive Liver Disease Assessment

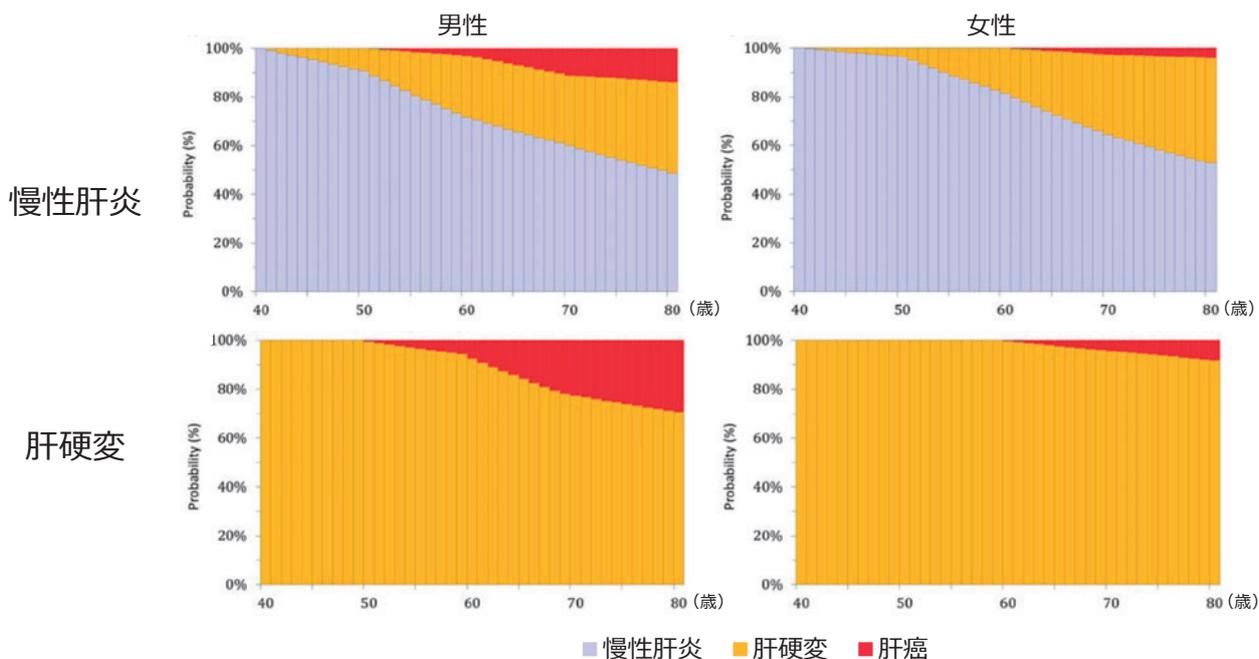


図 2a 40 歳・慢性肝炎/肝硬変を起点としてその後 40 年の肝病態の推移

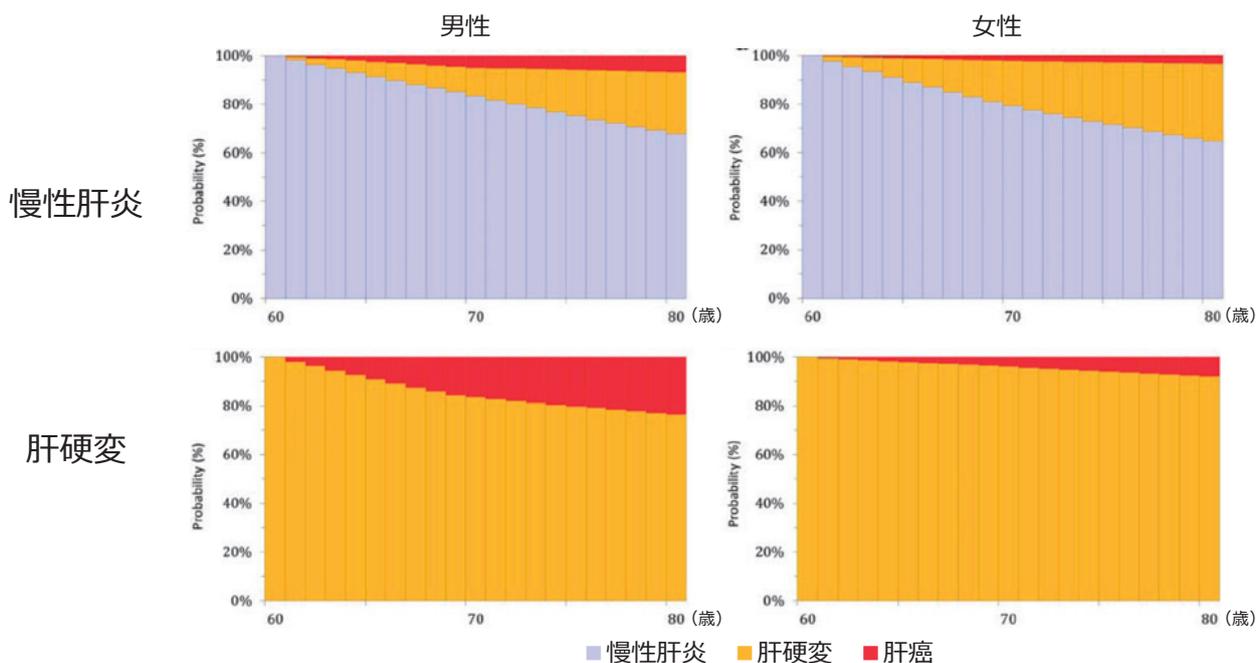


図 2b 60 歳・慢性肝炎/肝硬変を起点としてその後 80 年の肝病態の推移

(NILDA) が用いられる。さらに最近では年齢を含まない NILDA として FIB-3 index の有効性も報告されている。特に高齢者や線維化進行例においては、これらの指標を組み合わせた肝発癌のリスク層別化が臨床上有用である。

Hiraoka ら¹⁴が開発した ADRES スコア (男性, FIB-4 > 3.25, AFP ≥ 5 ng/mL が各 1 点) およびその改良版

である modified ADRES (mADRES) スコア (FIB-3 を活用) などは, DAA 後の HCC リスク予測精度を高めるモデルとして検討されている。

われわれの検討¹⁵では ADRES スコアは肝発癌を有意に層別化でき (図 12), スコア 0 に対するスコア 1/2/3 のハザード比はそれぞれ 2.95/9.17/20.63 であった。

加えて, FIB-4 index を FIB-3 index に置き換えた

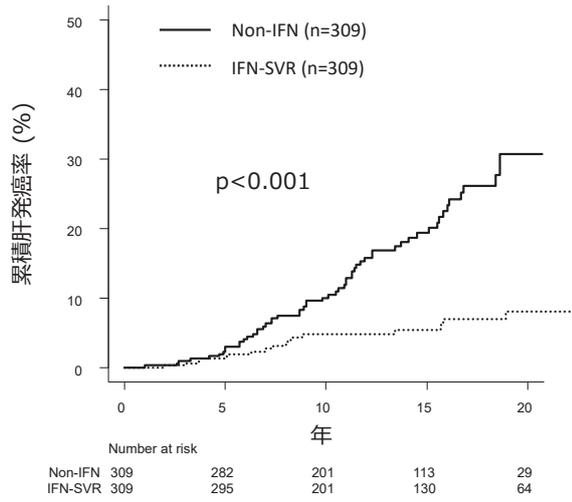


図3 IFN-SVR例と非治療例別の累積肝発癌率

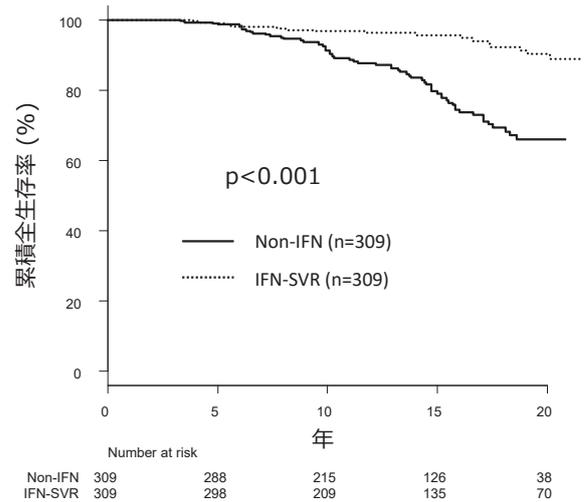


図4 IFN-SVR例と非治療例別の累積全生存率

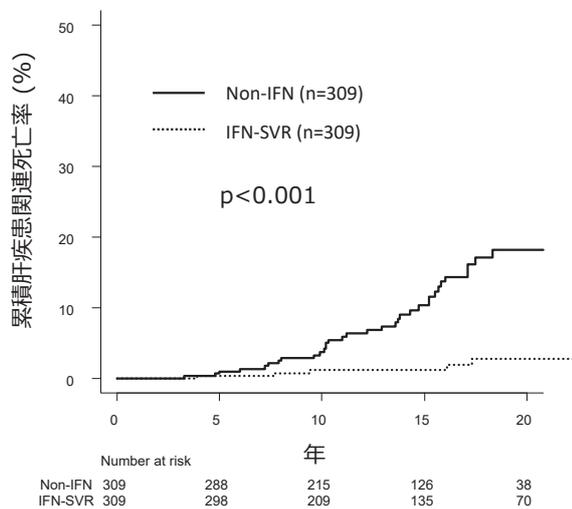


図5a IFN-SVR例と非治療例別の累積肝疾患関連死亡率

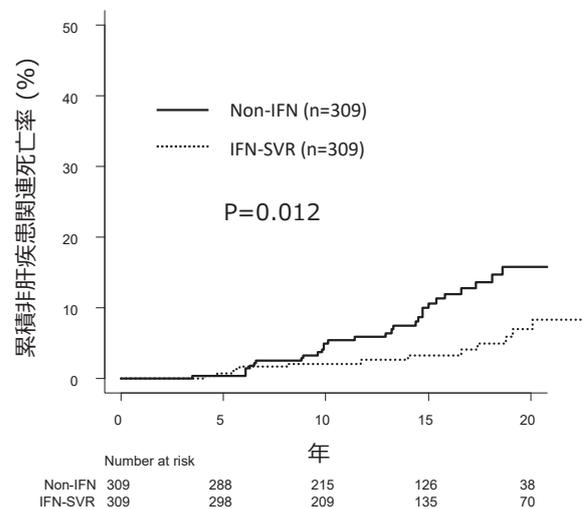


図5b IFN-SVR例と非治療例別の累積非肝疾患関連死亡率

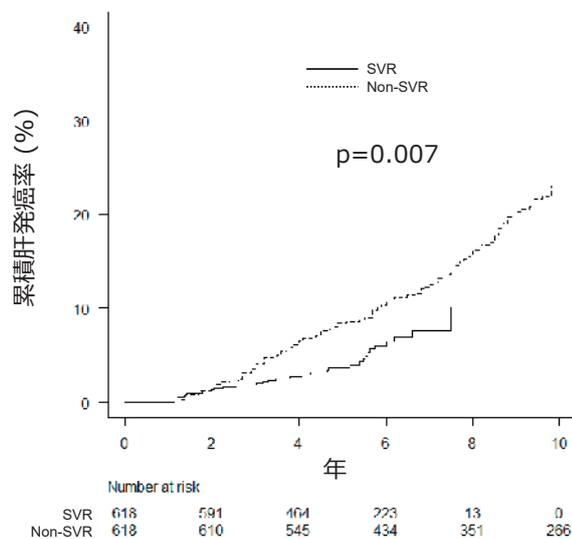


図6 DAA-SVR例と非治療例別の累積肝発癌率

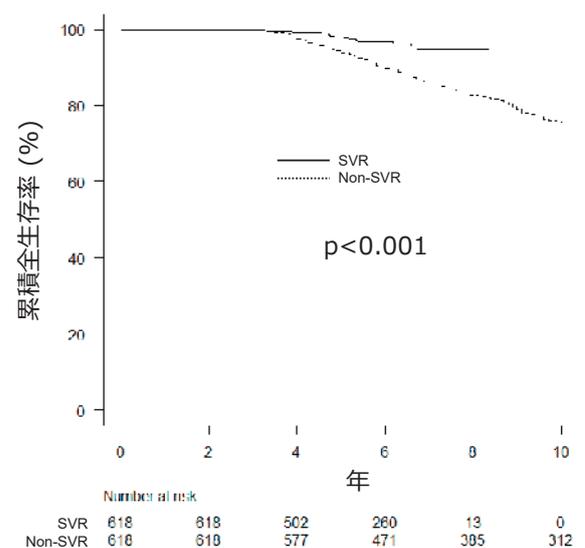


図7 DAA-SVR例と非治療例別の累積全生存率

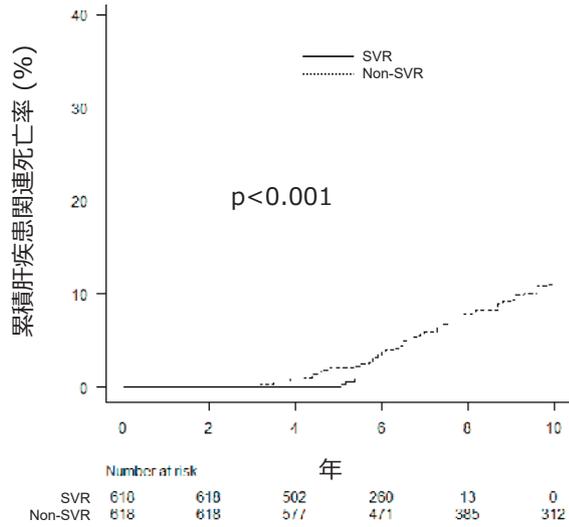


図 8a DAA-SVR 例と非治療例別の累積肝疾患関連死亡率

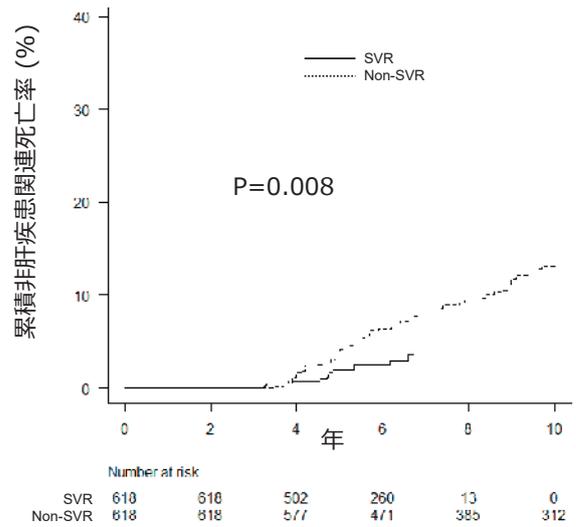


図 8b DAA-SVR 例と非治療例別の累積非肝疾患関連死亡率

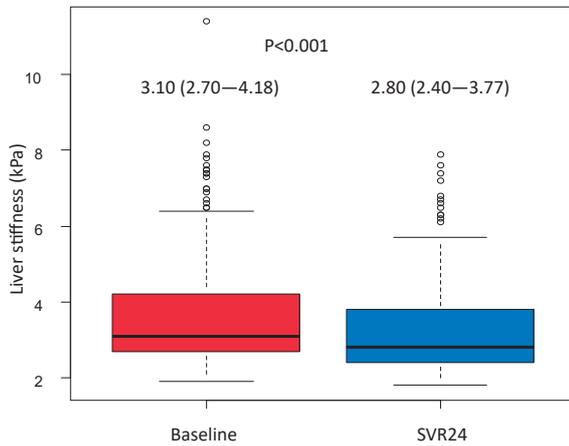


図 9 DAA-SVR 前後の肝硬度 (MRE)

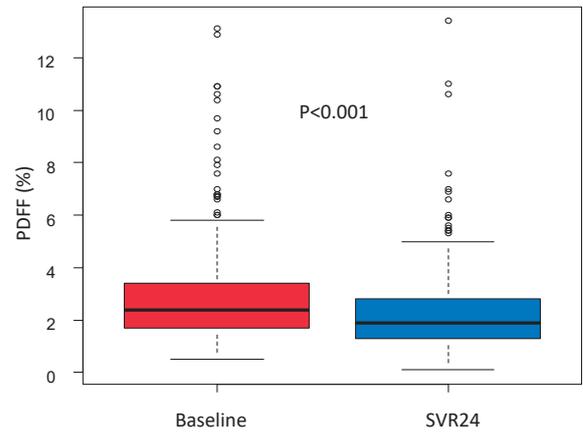


図 10 DAA-SVR 前後の肝脂肪-MRI-PDFF による肝脂肪含有量の変化-

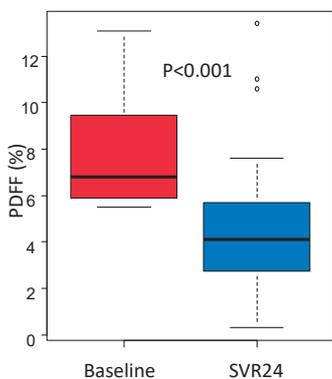


図 11a SLD の症例 (PDFF > 5.2%) の PDFF 値の変化

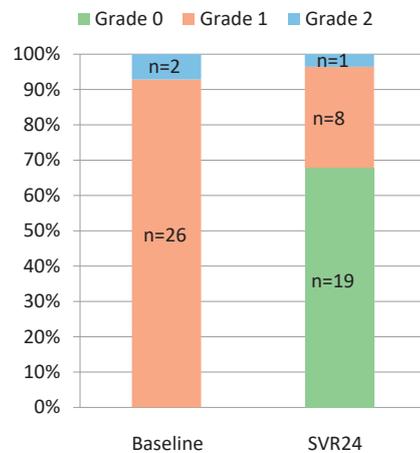


図 11b SLD の症例 (PDFF > 5.2%) の肝脂肪グレードの変化

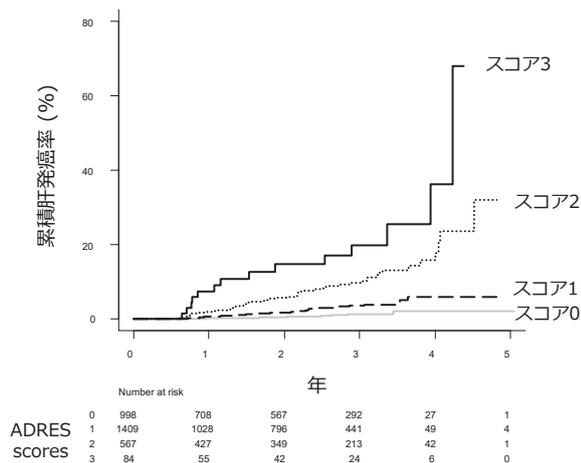


図12 ADRES スコア別の累積肝発癌率

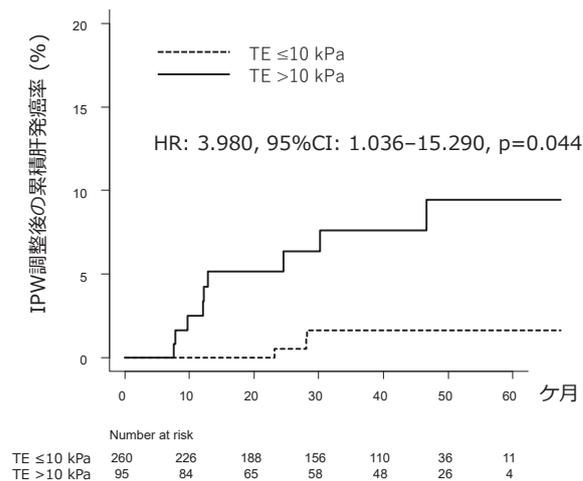


図13 肝硬度別の累積肝発癌率 (IPW 調整後)

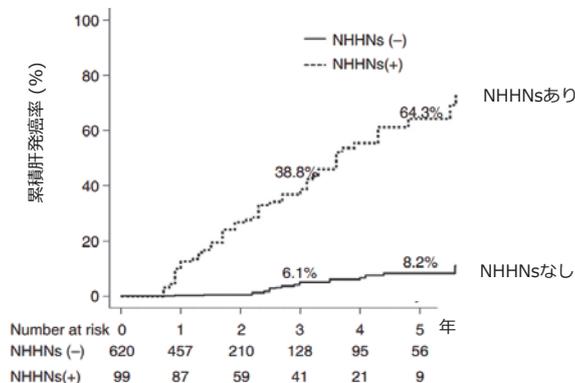


図14 NHHNs 有無別の累積肝発癌率

表2 肝発癌に関する多変量解析

	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
性別 (男)	3.139	1.732 ~ 5.690	<0.001
AFP (1 ng/mL 毎)	1.056	1.035 ~ 1.077	<0.001
FIB-4 index (1 毎)	1.051	1.017 ~ 1.085	0.003
フォロー医 (非専門医)	1.044	0.591 ~ 1.843	0.882

modified ADRESスコアの検討¹⁶では、ADRESスコアで層別できなかったコホートにおいて、mADRESは肝発癌を層別化することが可能であった。そのため、FIB-3 indexは高齢者が多い集団におけるNILDAのひとつとして、今後さらなる検証が望まれる。

また、画像診断のひとつとして超音波 (Fibroscan など) による肝硬度測定も重要な予測因子である。われわれの検討¹⁷ではSVR時に肝硬度が10 kPaを超える症例では肝細胞癌発症率が有意に高くなる (図13)。

EOB-MRIの動脈相で染影が認められず、肝細胞造

影相で低信号となる (non-hypervascular hypo-intense nodules : NHHNs) の存在は、古典的肝細胞癌の前癌病変として注目されている。Kumadaら¹⁸の検討ではSVR時にNHHNsがある症例はない症例と比較して古典的肝細胞癌の発症リスクが有意に高値であった (図14)。

12. SVR後の専門医によるフォローアップの重要性

SVR達成後の患者管理においては、わが国において肝細胞癌のサーベイランスをどのように行っていくか

表3 専門医/非専門医別の肝細胞癌の臨床病理学的特徴

	全体 (n=54)	専門医 (n=30)	非専門医 (n=24)	p 値
腫瘍径 (mm)	19.5 (14.0 ~ 31.8)	16.0 (11.3 ~ 18.8)	36.5 (26.8 ~ 50.0)	<0.001
腫瘍個数 (単発/多発)	45/9	27/3	18/6	0.165
脈管浸潤 (あり/なし)	9/45	1/29	8/16	0.007
肝外転移 (あり/なし)	1/53	1/29	0/24	1.000
TNM stage (I/II/III/IV)	25/17/9/3	22/8/0/0	3/9/9/3	<0.001
治療方法				<0.001
肝切除	19	6	13	
局所焼灼療法	26	22	4	
TACE	7	2	5	
放射線治療	1	0	1	
BSC	1	0	1	

は十分なエビデンスが確立されていない。DAA による SVR 後に約 40% が肝臓専門医、約 60% が非専門医によりフォローされたわれわれのコホートの検討¹⁹では、肝発癌のリスクに関して、フォロー医は関連が認められなかった(表2)が、非専門医によるフォローアップ例では、診断時の腫瘍径が大きく、脈管侵襲や高病期(進行癌)の頻度が高い結果であった(表3)。

以上より、SVR 後も適切にリスク層別化とともに、高リスク例では肝臓専門医による継続的な肝細胞癌サーベイランスが、予後改善の鍵を握ると考えられた。

13. まとめと今後の展望

DAA 時代の到来により、HCV 感染症は「治癒可能な疾患」として定義され、ほぼすべての症例でウイルス排除(SVR)が達成可能となった。これに伴い、肝発癌率、肝疾患関連死亡率、さらには非肝疾患関連死亡率までもが著明に低下し、HCV 感染の自然史そのものが変化した。

一方で、SVR 達成後も肝発癌のリスクは完全には消失せず、とりわけ高齢・男性・高度線維化例においては、長期的なサーベイランスとリスク層別化が不可欠である。NILDA や、画像診断を組み合わせた精緻なリスク評価が、今後の医療資源の効率的配分と予後改善に寄与することが期待される。

Conflict of Interest : 講演料として、アッヴィ合同会社、アストラゼネカ株式会社、中外製薬があります。

文 献

1. Hayashi N, Takehara T: Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2006; 41: 17-27.
2. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatasvir

plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091.

3. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 557-565.
4. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, et al: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018; 53: 566-575.
5. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al: Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 67: 505-513.
6. Tada T, Kurosaki M, Nakamura S, et al: Real-world clinical outcomes of sofosbuvir and velpatasvir treatment in HCV genotype 1- and 2-infected patients with decompensated cirrhosis: A nationwide multicenter study by the Japanese Red Cross Liver Study Group. *J Med Virol* 2021; 93: 6247-6256.
7. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.
8. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.
9. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, et al: Long-term prognosis of liver disease in patients with eradicated chronic hepatitis C virus: An analysis using a Markov chain model. *Hepatol Res* 2020; 50: 936-946.
10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al: Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int* 2016; 36: 817-826.
11. Tada T, Kurosaki M, Toyoda H, et al: Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection who had received direct-acting antiviral therapy. *Liver Int* 2024; 44: 3060-3071.
12. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al: Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1012-1022.

13. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al: Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatol Res* 2017; 47: 1021–1031.
14. Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, et al: Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 436–441.
15. Tada T, Kurosaki M, Tamaki N, et al: A validation study of after direct-acting antivirals recommendation for surveillance score for the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection who had received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *JGH Open* 2021; 6: 20–28.
16. Tada T, Kumada T, Hiraoka A, et al: mADRES predicts hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus who achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2024; 39: 1164–1171.
17. Tada T, Nishimura T, Matono T, et al: Association of liver stiffness and steatosis with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Hepatol Res* 2021; 51: 860–869.
18. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, et al: Impact of the introduction of direct-acting anti-viral drugs on hepatocarcinogenesis: a prospective serial follow-up MRI study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 359–370.
19. Tada T, Kumada T, Matono T, et al: Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response: The impact of a hepatologist on surveillance. *JGH Open* 2022; 6: 462–469.

(受付：2025年5月31日)

(受理：2025年6月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



アルコール関連肝疾患について

今 一義

順天堂大学医学部消化器内科

1. はじめに

アルコール関連肝疾患 (alcohol-associated liver disease: ALD) は、過剰なアルコール摂取により生じる肝障害の総称である。従来は「アルコール性肝障害」という呼称が一般的であったが、欧米の動向に倣い、日本においても今後は“アルコール性”の表現は用いられなくなると見込まれるため、本稿では“アルコール関連”の表記を使用する。日本の総飲酒量は1992年をピークに緩やかに減少しているが、ALDによる死亡数は1996年の2,403人から、2019年には5,480人と増加しており、その背景としてカジュアルな飲酒者と大量飲酒者の二極化、女性の飲酒者の増加、肥満患者の増加による影響などが考えられている。2023年の第59回日本肝臓学会総会で行われた肝硬変の成因調査では、ALDによる肝硬変が全体の35.4%を占めて最多となり、その対策は喫緊の課題となった。本稿では、ALDの病態と診断、治療法の発展を中心に、最新の動向について概説する。

2. ALDの病態

ALDの診断に本邦で最も広く用いられているのはアルコール医学生物学研究会 (JASBRA) のアルコール性肝障害診断基準 (2011年版・2021年小改訂・現在改訂作業中) である (<https://plaza.umin.ac.jp/jasbra/>)。ALD患者の多くは脂肪肝ないし脂肪肝炎の像を呈し、慢性的な経過によって一部の患者は肝硬変/肝がんの発症に至る。ALDが慢性的な経過をたどる場合の画像所見や病理像は、メタボリックシンドロームを背景とした代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) と酷似している。しかし、ALDの一部の症例は慢性的な飲酒習慣に一時的な飲酒量の増加が加わることでアルコール関連肝炎を発症し、重症化すると急速に肝不全をきたす。この急速な進展形式はMASLDでは見られないもので、ALDの予後をいっそう悪化させる要因となっている。なお、2023年に欧米の学会を中心に脂肪性肝疾患の疾患概念の再定義がなされ、従来の大量飲酒者 (男性でエタノール換算で

60 g/日以上) と非飲酒～少量飲酒者 (男性でエタノール換算で30 g/日未満) の中間にあたる中等度の飲酒歴があり、肥満・高中性脂肪・低HDL血症・高血圧・耐糖能異常のいずれか1つ以上を満たす患者を代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (MetALD) の新疾患概念が加わった¹。MetALDの病態についてはまだ不明な点が多く、MASLD、ALDのいずれに近い存在なのか、検査・治療方針等、様々な検討がなされている段階である。

3. ALDの病態形成機序

ALDの病態は、アルコールの代謝と密接に関連している。摂取されたアルコールの約90%は肝臓で代謝され、アルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase: ADH)、チトクローム P450 2E1 (CYP2E1)、カタラーゼの3経路を介してアセトアルデヒドに変換される (図1)。特にCYP2E1の発現は繰り返しのアルコール曝露によって発現が亢進し、いわゆる「鍛えた」状態で大量に飲酒してもアルコール血中濃度が上昇しにくくなるが、代謝過程でラジカルを発生させるため、臓器障害を悪化させる。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 2によって代謝されて無害な酢酸となるが、アセトアルデヒドは化学的に不安定で毒性が強く、顔面紅潮、悪心症状などを引き起こして二日酔いの原因となるため、ALDH2の活性・不活性体の組み合わせによって飲酒の許容量が遺伝的に規定されていることが広く知られている。ADHおよびALDHによる代謝経路はいずれもNAD⁺を消費してNADHを産生するため、アルコールの過剰摂取は細胞内のNAD⁺/NADH比を低下させ、NAD⁺を必要とする脂肪酸β酸化の活性が低下する一方で、クエン酸サイクルの抑制による余剰アセチル CoAの増加、SREBP-1cの発現亢進が誘導により脂肪酸合成が亢進し、肝細胞内の脂肪蓄積、すなわち脂肪肝に至る。過剰な脂肪酸は細胞障害を引き起こす (脂肪毒性)。さらに代謝産物のアセトアルデヒドが酸化ストレスを増加させ、特に類洞と肝細胞の間に位置する類洞内皮細胞

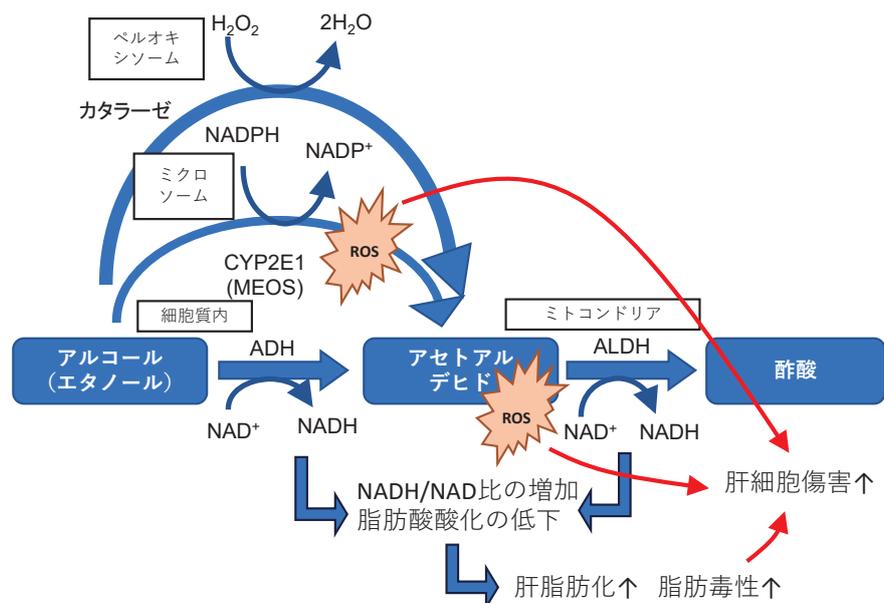


図1 アルコール代謝経路と病態形成機序

を障害, ICAM-1 などの接着因子を発現することで炎症反応を促進. アルコールおよびアセトアルデヒドは肝細胞を直接障害することでもミトコンドリア障害を生じる. 特に最近の研究では ALD ではアポトーシス, ネクロトーシス, パイロトーシス, フェロトーシスなど多彩な様式による肝細胞死が病態に寄与していることが明らかになってきた². さらに重症アルコール関連肝炎では, 好中球の細胞死のひとつのネトーシスも病態進展に寄与していることが示されており, 今後の治療への応用が待たれる³. もうひとつの ALD の形成機序として, 腸内細菌への影響が知られている. アルコールは腸内細菌数を増加させるだけでなく腸内細菌叢のディスバイオーシスを誘導し, 腸管粘膜障害を生じて腸管透過性を亢進させ, 腸内細菌由来のリポ多糖 (LPS) などの内毒素が門脈系を介して肝臓に流入し, 肝在住マクロファージの Kupffer 細胞などの炎症細胞の活性化をもたらす. このような経路を経て肝細胞障害が進行することで肝星細胞および線維芽細胞由来の細胞外マトリクスが増加し, 肝線維化/肝硬変に至る⁴. アルコール関連肝疾患は肝関連死のリスクだけでなく, サルコペニアの進行⁵, 食道がん, 胃がん, 大腸がん, 非ホジキンリンパ腫など悪性疾患の増加, 心血管リスクの増加などが知られており, ALD 患者の診療においては包括的管理が求められる⁶.

4. ALD の遺伝的素因

ALD の発症および病態の進展には, 遺伝的素因が深

く関与している. 前述のアセトアルデヒド脱水素酵素 2 (aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2) 遺伝子の活性は, 単一ヌクレオチド多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) によって生じるアミノ酸置換により決定される. これはアセトアルデヒドの処理能力に影響し, ALD の発症リスクに密接に関連している. さらに近年では, MASLD のリスク因子として知られる PNPLA3 遺伝子の I148M 変異も, ALD の発症および進展リスクと関連することが明らかとなっている. ALDH2 に起因するリスクは, PNPLA3 をはじめとする他の遺伝子多型によって増幅され, ALD における多面的な遺伝的リスクプロファイルを形成する可能性が示唆されている⁷.

5. 診断法の最新知見

ALD の診断は主に飲酒歴と臨床的特徴に基づくが, 新たな診断ツールの開発も進展している. 飲酒習慣の評価には, AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) などの問診票が広く用いられるが, 常習飲酒者では過少申告や虚偽申告がみられることが多く, バイオマーカーによる客観的評価が重要となる. 臨床で使用可能なバイオマーカーには γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT), 平均赤血球容積 (MCV), 免疫グロブリン A (IgA) などがあるが, 脂質異常症や肝障害の影響を受けやすく, 信頼性に限界がある. 飲酒量評価に特化したマーカーとしては, 糖鎖欠損トランスフェリン (carbohydrate-deficient

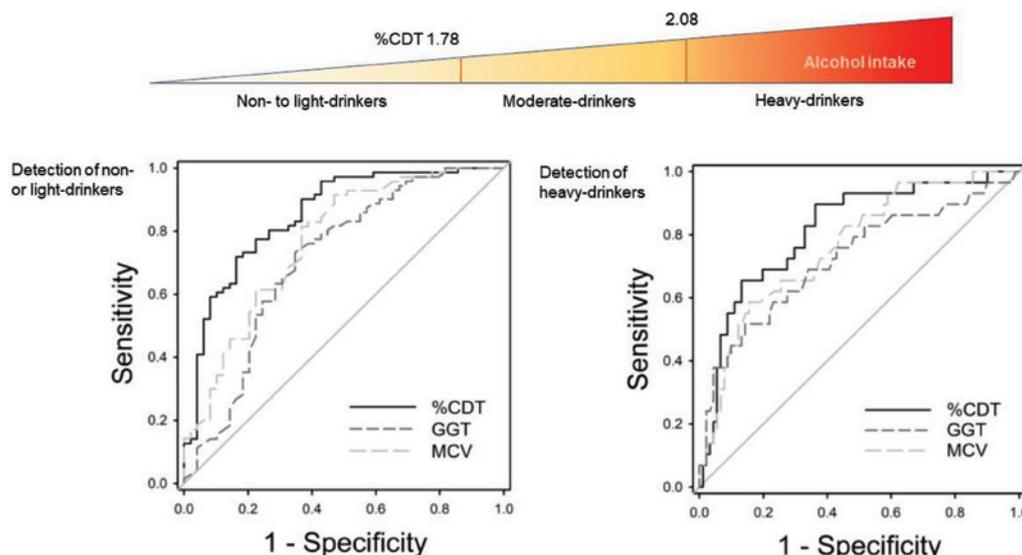


図2 %CDTのカットオフ値 (文献8より引用)

transferrin : %CDT) およびホスファチジルエタノール (phosphatidylethanol : PEth) が挙げられる. 特に %CDT は, アルコール使用障害の診断において高い特異度を有し, 当院での検討においても, 脂質異常や肝障害の影響を受けにくく, ALD と MASLD の鑑別に有用であることが示された (図 2)⁸. %CDT は体外診断用医薬品として測定機器が承認されているが, 現時点では保険適用はなく, 早期の承認が待たれる. PEth は, 直近の飲酒状況を反映する感度の高いマーカーであり, %CDT よりもさらにアルコール摂取との相関が高いとされる⁹. これらのバイオマーカーの普及により, ALD 診断における聴取依存からの脱却が期待される.

肝細胞死の評価には従来より血清 AST・ALT 値が用いられてきたが, 近年では細胞死に特化したマーカーとして, CK-18 断片や, 肝細胞障害を反映するマイクロ RNA (例 : miR-122), 細胞外小胞 (extracellular vesicles : EV) 由来の miRNA などが注目されている. 線維化の評価には, IV 型コラーゲン 7S や M2BPGi に加え, 近年保険収載された Enhanced Liver Fibrosis (ELF) スコアの有用性が確認されている¹⁰. また, 非侵襲的評価法として, FibroScan[®] などの超音波エラストグラフィーによる肝硬度測定, MRI-PDFF による脂肪化評価, MR エラストグラフィーによる線維化評価が MASLD と同様に有効とされる. 肝生検は依然として診断のゴールドスタンダードであり, 特に非典型例, 他疾患との鑑別, 複合病態の評価には不可欠である. ALD では肝細胞周囲の線維化 (pericellular fibrosis) や中心静脈周囲の線維化 (perivenular fibrosis) が特

徴的で, MASLD との鑑別は難しいが, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性胆管炎, ウイルス性肝炎との鑑別に有用である.

6. 治療法の最新知見

ALD 治療の基本は断酒であるが, 近年は新たな治療選択肢の開発も進んでいる. ALD の病態は, 比較的緩徐に進行する脂肪肝炎と, 急速に肝不全へ移行する重症アルコール関連肝炎とで大きく異なり, それぞれに対する治療戦略も異なる. 脂肪肝炎では, 肝硬変や肝がんへの進行を防ぐことが主な治療目標となる. 断酒は基本であるが, 軽症例では週 2 日以上 of 休肝日を設けることも有効とされる. 断酒が困難な症例には, 飲酒の報酬系を抑制する節酒薬ナルメフェン (nalmefene) を用いたハームリダクション療法が, 肝障害の進行抑制に寄与する可能性がある. さらに, 糖尿病治療薬である GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬の一つであるセマグルチド (semaglutide) が, アルコール摂取を減少させ, 中枢神経系における GABA 神経伝達を調節することが報告されており, ALD への応用も期待されている¹¹. 加えて, 動物モデルにおいて抗真菌薬による腸内細菌叢の是正が脂肪肝炎の軽減に有効であったとの報告もあり, 腸肝連関を標的とした治療法の臨床応用が望まれている¹².

一方, 重症アルコール関連肝炎では, 断酒のみでは病態の改善が望めず, 早期の積極的治療介入が必要である. 日本では Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS) による重症度判定が一般的に用いられている (図 3). プレドニゾロンは依然として第一選択薬とされてお

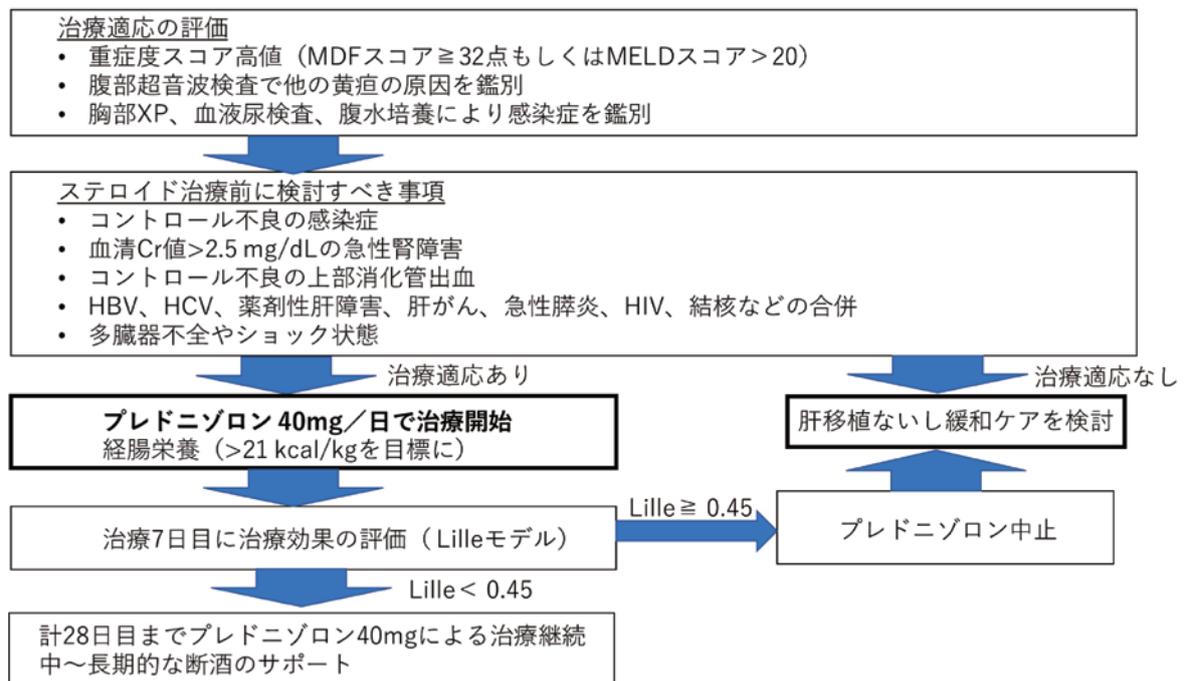
Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)

Score	1	2	3
WBC (μL)	<10,000	10,000 ≤	20,000 ≤
Cr (mg /dL)	≤1.5	1.5<	3 ≤
プロトロンビン時間(INR)	≤1.8	1.8<	2 ≤
総ビリルビン値	<5	5 ≤	10 ≤
消化管出血ないしDIC	-	+	
年齢 (歳)	<50	50 ≤	

≤7: mild, 8-9: moderate, 10 ≤: severe

図3 JASによるアルコール関連肝炎の重症度分類

り、感染症が除外された時点で速やかな投与が推奨される。欧州肝臓学会 (EASL) のガイドラインでは、重症度評価に MDF または MELD スコアを用い、プレドニゾロン 40 mg/日で治療を開始し、7日後にリールスコアで治療反応性を評価するプロトコールが標準とされている (図4)¹³。ただし、肝移植の適応が限られる日本では、このプロトコールの完全な適用は難しい。新規治療薬として、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤であるラルスコステロール (larsucosterol) が注目されている。第2b相国際共同試験では、30 mg 群



Maddrey's Discriminant Function (MDF)

$$4.6 * (\text{プロトロンビン時間(秒)} - \text{平均正常プロトロンビン時間 (秒)}) + \text{ビリルビン値 (mg/dL)}$$

Model for End-Stage Liver Disease(MELD) score

$$9.57 \times \log_e (\text{血清クレアチニン (mg/dL)}) + 3.78 \times \log_e (\text{血清ビリルビン(mg/dL)}) + 11.2 \times \log_e (\text{プロトロンビン時間 INR}) + 6.43$$

Lilleモデル

$$3.19 - 0.101 * \text{年齢} + 0.147 * \text{アルブミン0日目 (g / L)} + 0.0165 * (\text{ビリルビン値 day 7}(\mu\text{M}) - \text{ビリルビン値 day 0}(\mu\text{M})) - 0.206 * (\text{腎不全 存在しない場合は0、存在する場合は1}) - 0.0065 * (\text{ビリルビン0日目}(\mu\text{M})) - 0.0096 * (\text{プロトロンビン時間 (秒)})$$

図4 EASL ガイドラインに基づく治療プロトコール (文献13より引用・和訳)

で57%, 90 mg 群で58%の90日生存率が報告され、有意な改善を示した ($p=0.014$, $p=0.008$)。ただし、主要評価項目である「90日死亡率または肝移植率の有意な低下」は全体集団では達成されなかった¹⁴。一方、本邦ではカラム吸着型顆粒球・単球アフェレーシス (GMA) 療法が、ステロイド不応性の重症例に対して90~180日の死亡率を有意に改善したと報告されており、保険適用の課題はあるものの、移植が困難な症例に対する有望な選択肢となる¹⁵。欧米では重症ALDに対する早期肝移植の実施が増加しており、米国ではALDが若年層の主要な肝移植原因となっている¹⁶。ただし、日本では生体肝移植が主流であり、ドナー確保や再飲酒リスクの管理などの課題から、移植が一般化しているとは言い難い。今後は、医療資源や倫理的観点も踏まえた治療戦略の検討が求められる。

7. おわりに

アルコール関連肝疾患 (ALD) の診断および治療法は、近年大きく進展している一方で、未解決の課題も多く残されている。今後の治療成績のさらなる向上には、病態の理解を深めるとともに、個別化医療を含む包括的な管理体制の確立が不可欠である。引き続き、基礎・臨床研究の発展と実臨床への応用が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79: 1542-1556.
2. Miyata T, Nagy LE: Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 618-625.
3. Khan MAS, Song BJ, Wang X, et al.: Neutrophil extracellular traps (NETs) and NETosis in alcohol-associated diseases: A systematic review. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)* 2025; 49: 697-711.
4. Ikejima K, Kon K, Yamashina S: Nonalcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: From clinical aspects to pathophysiological insights. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 728-735.
5. Saeki C, Kanai T, Nakano M, et al.: Clinical characteristics of sarcopenia in patients with alcoholic liver cirrhosis. *JGH Open* 2021; 5: 763-769.
6. Benrajab K, Godman M, Emhmed Ali S, et al.: Alcohol-related cirrhosis is associated with high

- coronary artery calcium scores in patients undergoing evaluation for orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2021; 35: e14282.
7. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al.: A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015; 47: 1443-1448.
8. Morinaga M, Kon K, Uchiyama A, et al.: Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease. *Hepatol Int* 2022; 16: 348-358.
9. Arving A, Hoiseth G, Hilberg T, et al.: Comparison of the Diagnostic Value of Phosphatidylethanol and Carbohydrate-Deficient Transferrin as Biomarkers of Alcohol Consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2021; 45: 153-162.
10. Connoley D, Patel PJ, Hogan B, et al.: The Enhanced Liver Fibrosis test maintains its diagnostic and prognostic performance in alcohol-related liver disease: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 268.
11. Chuong V, Farokhnia M, Khom S, et al.: The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight* 2023; 8: e170671.
12. Lang S, Duan Y, Liu J, et al.: Intestinal Fungal Dysbiosis and Systemic Immune Response to Fungi in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 522-538.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181.
14. Shiffman M, Da B, Goel A, et al.: Largsucosterol for the Treatment of Alcohol-Associated Hepatitis. *NEJM Evid* 2025; 4: EVIDoa2400243.
15. Kasuga R, Chu PS, Taniki N, et al.: Granulocyte-monocyte/macrophage apheresis for steroid-nonresponsive or steroid-intolerant severe alcohol-associated hepatitis: A pilot study. *Hepatol Commun* 2024; 8: e0371.
16. Philip G, Hookey L, Richardson H, et al.: Alcohol-associated Liver Disease Is Now the Most Common Indication for Liver Transplant Waitlisting Among Young American Adults. *Transplantation* 2022; 106: 2000-2005.

(受付：2025年6月24日)

(受理：2025年6月24日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学部が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



脂肪性肝疾患について

新井 泰央

日本医科大学消化器内科学

索引用語： 脂肪性肝疾患 (SLD), 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD), 代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH)

要 旨

脂肪性肝疾患 (steatotic liver disease : SLD) は、国際的な疾患概念の再定義がなされ、代謝異常を背景とする代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease : MASLD) を中心とした新たな分類体系が提唱された。MASLD は、進行すると肝硬変や肝細胞癌に至るリスクがあるほか、心血管病や腎障害、悪性腫瘍を含む多臓器合併症とも関連する全身性疾患である。本稿では、SLD の疾患概念、2023 年に提唱された奈良宣言に基づくスクリーニングと線維化評価、生活習慣および薬物療法を含む最新の治療戦略を概説する。SLD 診療の質的向上に向け、エビデンスに基づく体系的な診断・介入が実臨床において求められる。

はじめに

脂肪性肝疾患 (steatotic liver disease : SLD) は、肝臓への脂肪蓄積を特徴とする疾患群であり、近年、その定義と分類体系が国際的に見直された。従来の非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) という名称が病態の本質を十分に反映しておらず、加えて用語上のスティグマが指摘されてきた。こうした背景から、2023 年に国際コンセンサスにより、SLD という包括的枠組みが新たに提唱され、病因に基づく 5 つの病型への再分類が行われた^{1,2}。なかでも、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease : MASLD) は、従来の NAFLD の大部分に該当し、国内では成人の約 25% に認められ、その有病率は増加の一途を辿っている。MASLD は肝硬変や肝細胞癌の原因となるだけでなく、心血管病、肝外悪性腫瘍のリスクを増加させる全身性疾患である。また、多くの症例が無症候性に経過するため、進行して発見されること

も少なくなく、初期段階での拾い上げと多面的リスク評価がきわめて重要となる。こうした背景から、早期発見とリスク層別化の重要性が改めて認識されるようになり、2023 年、日本肝臓学会は「奈良宣言」を発表し、ALT 値に着目したスクリーニング戦略を提唱した。

本稿では、こうした背景を踏まえ、再定義された SLD の病型分類と診断基準について概説するとともに、なかでも頻度の高い MASLD に焦点を当て、2023 年に日本肝臓学会が提唱した奈良宣言に基づくスクリーニングおよびリスク層別化の実際を紹介する。さらに、MASLD に対する最新の治療戦略についても、国内外のガイドラインおよび最新のエビデンスに基づいて概観する。

疾患概念と診断基準

SLD は、肝臓に中性脂肪が過剰に蓄積された状態を示す包括的な疾患概念である。従来はアルコール摂取量に基づき、NAFLD とアルコール性肝疾患 (alcohol-related liver disease : ALD) に大別されていた。しかし、この分類は SLD の本質的病態である代謝異常を十分に反映しておらず、また“alcoholic”や“fatty”といった用語が患者に対するスティグマとなり得ることが問題視されてきた。こうした背景のもと、2023 年には欧州肝臓学会 (EASL) および米国肝臓学会 (AASLD) を中心とする国際的コンセンサスにより、SLD という包括的枠組みのもとに、病因に基づく以下の 5 つの病型への再分類が提唱された：(1) MASLD, (2) 代謝異常およびアルコール摂取の両者が関与する病態である代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease : MetALD), (3) 明確なアルコール起因の肝疾患 (ALD), (4) 薬物性や単一遺伝子疾患など特定の原因を有する脂肪性肝疾患 (Specific etiology SLD : S-SLD), (5) 病因が明確でない脂肪性肝疾患 (Cryptogenic SLD) である^{1,2} (図 1)。

MASLD は、従来 NAFLD と呼ばれていた病態に相

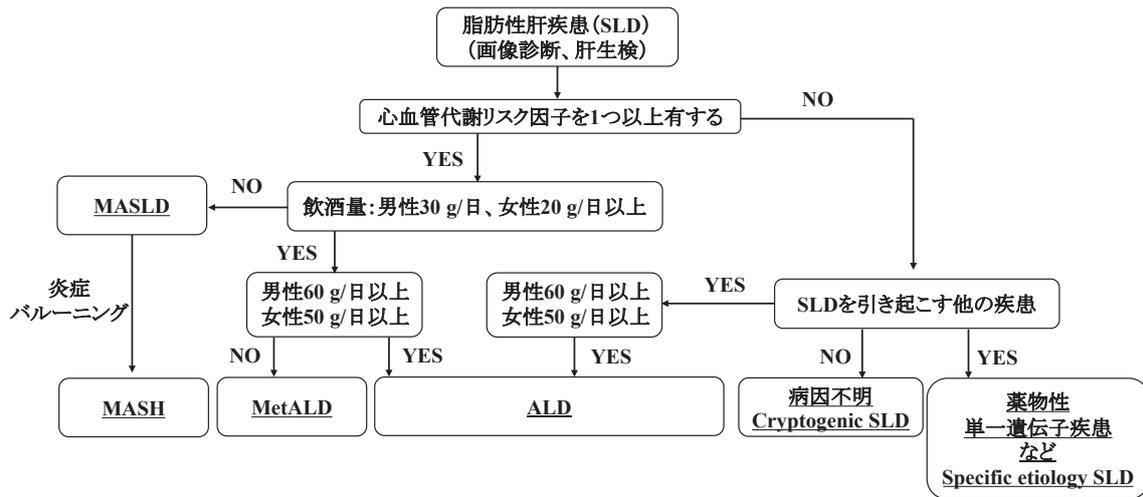


図1 脂肪性肝疾患の系統的分類 (文献2より改変引用)

当し、肝脂肪蓄積に加えて、中等量以上の飲酒（男性 30 g/日以上，女性 20 g/日以上）を除外し，心血管代謝リスク因子のうち少なくとも 1 項目を有することが診断要件とされている。具体的なリスク因子としては，① BMI が 23 kg/m² 以上（アジア基準），あるいは腹囲が男性 94 cm 以上，女性 80 cm 以上，② 2 型糖尿病の診断，または空腹時血糖 100 mg/dL 以上，食後 2 時間値 140 mg/dL 以上，HbA1c 5.7% 以上のいずれか，③ 血圧 130/85 mmHg 以上，または降圧薬の使用，④ 中性脂肪 150 mg/dL 以上，または脂質改善薬の使用，⑤ HDL コレステロールが男性 40 mg/dL 以下，女性 50 mg/dL 以下，または脂質改善薬の使用，が挙げられる。疾患概念や診断基準は変更されたものの，MASLD は従来の NAFLD と約 99% の症例で一致することが報告されており³，用語変更による実臨床への影響は限定的であると考えられている。MASLD の病態は，単純性脂肪肝から，炎症と肝細胞障害を伴う代謝機能障害関連脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis：MASH），さらに線維化・肝硬変に至るまで，連続したスペクトラムとして理解される。MASH は，組織学的にバルーンニング（風船様変性）と小葉性炎症を特徴とし，肝硬変や肝発癌への進展リスクが高いため，早期診断と介入が極めて重要である。

MetALD は，MASLD の診断要件を満たしたうえで，中等度の飲酒歴（男性 30 g～60 g/日，女性 20 g～50 g/日）を有する場合に診断される病型である。MetALD は代謝異常と飲酒という 2 つの肝障害因子が重複する病態であり，MASLD 単独と比較して肝関連死亡率や肝細胞癌の発症リスクが有意に高いことが複

数の大規模コホート研究により報告されている⁴。そのため，MetALD を独立した病型として識別することは，予後層別化および適切な介入戦略を構築するうえで不可欠である。

このように，SLD の再分類は，疾患名に病態や病因を明確に反映させ，ステイグマの排除とともに個別化医療の推進を支える新たな基盤を提供するものである。MASLD をはじめとする各病型の定義と臨床的意義を正しく理解することは，今後の診療の質と精度を高めるうえで極めて重要である。

実臨床における MASLD スクリーニングと線維化リスク評価

MASLD は無症候性のまま進行し，診断時にはすでに肝線維化が進展していることも少なくない。特に，肝線維化は最も強力な予後因子であり，肝関連死のみならず，全死亡や心血管イベントのリスクとも関連することが知られている⁵。そのため，MASLD 患者における肝線維化の有無を効率的かつ正確に評価するためのスクリーニングとリスク層別化の体制整備が急務である。

こうした背景のもと，2023 年に日本肝臓学会が発表した「奈良宣言」では，一次医療の現場に即した MASLD スクリーニング戦略が提案され，注目を集めている（図 2）。奈良宣言では，健康診断等で ALT が 30 IU/L を超えた場合を拾い上げの契機とし，かかりつけ医による初期評価を促している。さらに，心血管代謝リスクを有する患者に対しては，FIB-4 index が 1.3 以上または血小板数が 20 万/μL 未満である場合に肝線維化進展のリスクが高いと判断し，専門医療機関

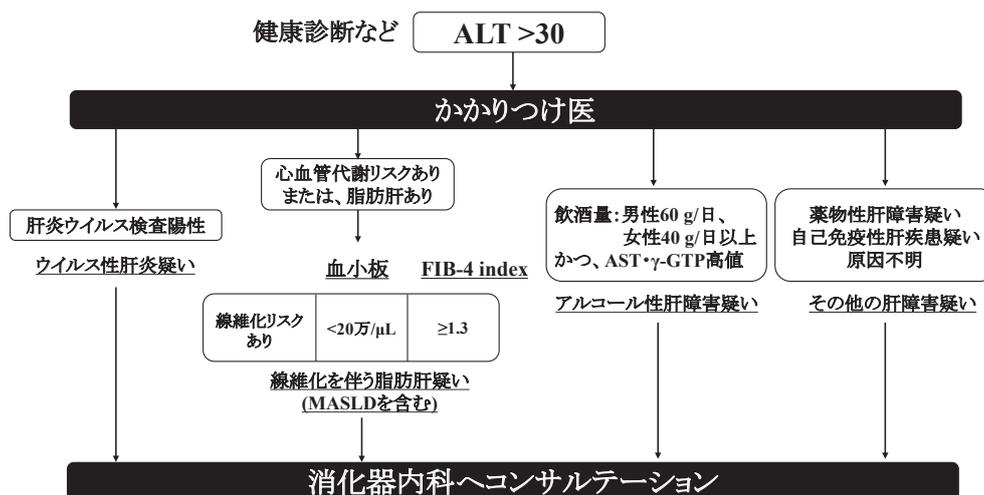


図2 奈良宣言によるスクリーニング戦略（奈良宣言より改変引用）

での二次評価を推奨している。このように、ALT, FIB-4 index, 血小板という日常診療で用いられる項目を組み合わせることで、実装可能な診療フローが構築されている点が大きな特徴である。実際、奈良宣言に基づくスクリーニング戦略の妥当性は、複数の研究で検証されている。岐阜大学の健診データを用いた解析では、MASLDを同定するために特異度を90%以上とした場合、カットオフ値としてALT 29 IU/Lが算出され、ALT >30 IU/Lという奈良宣言の基準が合理的であることが裏付けられた⁶。また、川中らによる1,300例を超える肝生検で診断されたMASLD患者における解析では、ALT >30 IU/Lに加え、FIB-4 index >1.3や血小板数 <20万/μLを組み合わせることで、組織学的にF2以上の線維化を有する症例を高精度に識別可能であることが示された⁷。

専門医療機関での二次評価においては、FIB-4 index（低リスク：<1.3, 中リスク：1.3~2.66, 高リスク：≥2.67）やNFS（NAFLD fibrosis score）による層別化が推奨される。低リスクと分類された患者については、1~2年ごとの血液検査や線維化評価による経過観察が検討される。中・高リスクに分類された患者については、肝生検やエラストグラフィによる更なる評価が考慮（中リスク）・推奨（高リスク）される⁸。

このように、奈良宣言に基づくスクリーニング戦略は、日常診療で得られる情報を用いた実用性の高い手法であり、MASLDに対する早期介入体制の構築に寄与すると期待される。今後は、こうした戦略の有効性をさらに検証しつつ、一次医療と専門医療との連携を踏まえた診療体制のさらなる整備が求められる。

治療戦略

1. MASLD 治療の基本方針

MASLD 治療の根幹は、まず生活習慣の改善によって体重を減少させ、線維化進展を抑えることである。複数の前向き研究やメタ解析から、5%以上の体重減少で肝脂肪が、7%以上で炎症が、10%以上で線維化がそれぞれ有意に改善することが示されている⁹。食事療法としては、カロリー制限を基本として、低糖質・高食物繊維を意識した栄養バランスのよい食事パターンが推奨されている。特に、加工食品、遊離糖類、飽和脂肪酸の摂取制限は肝脂肪蓄積を抑制し、果糖（とくに清涼飲料水など）の制限は発症予防にも寄与することが期待される。運動療法においては、肝脂肪の改善に有効であり、個々の身体活動レベルに応じた実施が望ましい。具体的には、中等度の有酸素運動を週150分以上、または高強度の有酸素運動を週75分以上行うことで、体重減少の有無にかかわらず肝内脂肪の減少が得られることが報告されている²。一方で、重度肥満を有するMASLD患者では、生活習慣介入のみで十分な改善が得られない例もあり、外科的減量術が選択肢となり得る。減量手術は著明な体重減少に加え、インスリン抵抗性や炎症の改善を介して肝脂肪や線維化の軽減に寄与する可能性がある。ただし、長期的な栄養管理や合併症への配慮が必要であり、多職種連携による慎重な適応判断と長期フォローアップが必須である。

2. 薬物療法

2025年現在、わが国においてMASLD/MASHを適応とした保険承認薬は存在せず、薬物療法は主に併存する2型糖尿病、脂質異常症、高血圧などの代謝性疾

患に対する治療の一環として実施されている。その使用は、各疾患に対する適応およびエビデンスに基づいて慎重に判断されるべきである。一方で、チアゾリジン系薬剤、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬といった一部の糖尿病治療薬においては、肝脂肪蓄積や肝酵素異常、さらには組織学的病変の改善に関する有望な報告が蓄積されつつあり、MASLD/MASH に対する治療薬としての応用可能性が注目されている。実際、国内外で進行中の複数の第 II・III 相試験では、これら薬剤による組織学的改善や線維化抑制効果を評価する試みが行われており、今後の治療体系の確立に大きな影響を与えることが期待される。本邦において使用可能な薬剤について、肝病態への影響に関する現時点のエビデンスを整理し、各薬剤の臨床的位置づけと今後の展望を概説する。

2.1 チアゾリジン系薬剤

複数のランダム化比較試験 (RCT) およびメタ解析において、MASH に対するピオグリタゾンの有効性が報告されており、脂肪化、バルーン化、炎症のいずれにも改善効果を示す。さらに一部の試験では線維化の改善も認められている。AASLD, EASL, そして本邦のガイドラインにおいても、2 型糖尿病を合併する MASH に対する治療選択肢として位置づけられており、現時点で最も組織学的有効性に関するエビデンスが蓄積されている経口薬の一つである^{1,2,8}。一方で、体重増加、浮腫、骨折リスクなどの副作用も報告されており、長期投与の際は個々のリスクを踏まえた慎重な適応判断が求められる。

2.2 GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は、高い減量効果に加え、心腎保護作用を有し、現在糖尿病治療薬における中核を担う薬剤となっている。近年では、MASH を対象とした介入試験の成果が相次いで報告されている。48 週間のリラグルチド投与により MASH の解消率がプラセボ群に比して有意に高く、線維化の進展も抑制されたことが示された¹⁰。また、72 週間のセマグルチド投与では、用量依存的に MASH の解消率が上昇した¹¹。さらに、GLP-1/GIP 受容体作動薬であるチルゼパチドは、SYNERGY-NASH 試験において、15 mg 投与群で MASH 解消率 62%、50% 以上の線維化改善率を示し、両病態における優れた効果が報告された¹²。特筆すべきは、進行中の第 III 相試験である ESSENCE 試験である。本試験の 72 週時点における中間解析では、セマグルチド (2.4 mg/週) 群において MASH の解消率が 62.9% に達し、プラセボ群 (34.3%) と比較して有意に高かった。また、線維化の改善も 36.8% で認め、プラ

セボ群 (22.4%) に比して有意差が認められた¹³。本試験は、GLP-1 受容体作動薬の組織学的有効性を裏付ける初の大規模第 III 相 RCT として注目されている。以上の知見から、GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病を合併する MASLD/MASH 患者における極めて有望な治療選択肢である。一方で、線維化の可逆性や長期的臨床アウトカムに関する更なる検証が求められる。

2.3 SGLT2 阻害薬

SGLT2 阻害薬は、軽度の体重減少にもかかわらず、MASLD/MASH において肝脂肪蓄積、肝酵素、線維化指標の改善効果が複数の前向き研究および RCT により報告されている。さらに小規模ではあるが肝線維化の改善を示した RCT も存在する。SGLT2 阻害薬は心血管疾患および慢性腎臓病に対する予後改善効果が確立しており、非肥満例や腎障害合併例にも適応しやすい点で臨床的意義は大きい。100 例を超える患者を 3 年間追跡した実臨床研究では FIB-4 index の有意な低下が確認されており、長期的な線維化進展抑制の可能性も示唆される¹⁴。ただし、MASH における組織学的改善を裏付ける大規模 RCT は現時点で限定的であり、今後のさらなる検証によりその有効性と位置づけの確立が期待される。

終わりに

SLD は、単なる肝病変にとどまらず、代謝異常を背景とする全身性疾患としての認識が国際的に共有されつつある。2023 年に提唱された新たな分類体系と、MASLD を中心とした疾患概念の再定義は、こうした認識の転換を象徴するものであり、臨床現場における診療戦略も大きな変革を迎えている。とりわけ、日本肝臓学会が発信した奈良宣言は、ALT, FIB-4 index, 血小板数といった汎用的かつ非侵襲的な指標を活用し、一次医療の現場におけるスクリーニングとリスク層別化を推進する点で画期的である。一方で、本邦において MASLD/MASH に対する治療薬は現時点で未承認であり、診療の多くは生活習慣介入や代謝性疾患の管理に依存している。今後、組織学的改善を示す薬剤の承認が見込まれるなか、適切な対象患者の選定と治療導入のタイミングを見極めるために、より正確なリスク評価と長期的視点に基づく診療体制の整備が不可欠である。SLD の診療においては、早期発見から治療、予後管理に至るまでの一貫した流れを、一次医療と専門医療の緊密な連携のもとで構築することが求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.: AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-1835.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81: 492-542.
3. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, et al.: 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol* 2024; 80: e76-e77.
4. Li M, Xie W: Are there all-cause mortality differences between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes? *J Hepatol* 2024; 80: e53-e54.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al.: Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.
6. Miwa T, Tajirika S, Imamura N, et al.: Usefulness of health checkup-based indices in identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JGH Open* 2024; 8: e13110.
7. Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, et al.: Importance of ALT levels of >30 in patients with MASLD: NaraDeclaration 2023. *Kanzo* 2024; 65: 186-191.
8. 日本消化器病学会, 日本肝臓学会編: NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020, 改訂第2版. 2020: 南江堂.
9. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al.: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129.
10. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690.
11. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.: A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113-1124.
12. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.: Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391: 299-310.
13. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al.: Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025; 392: 2089-2099.
14. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al.: Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Commun* 2022; 6: 3073-3082.

(受付: 2025年6月17日)

(受理: 2025年6月23日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。



肝硬変について

高見 太郎

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学

はじめに

慢性肝臓病は、B型・C型肝炎ウイルス、脂肪性肝疾患、多量飲酒などにより、知らないうちに進行して肝硬変、そして肝がんに至る。世界では推定3億5,400万人が肝炎ウイルスに感染しているが、約90%は感染していることに気づかず、30秒に1人が肝炎ウイルス関連の病気で亡くなっている。なかでもC型肝炎ウイルスに対しては、直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals；DAA）を8～12週間内服するだけで95%以上C型肝炎ウイルスを排除できるようになっている。そのため日本では感染者数は減少しているものの、いまだ未治療のC型肝炎ウイルス陽性者は約70万人いると推定されている。従って「肝炎検査の受検～専門医療機関への受診～排除療法の受療」の推進が重要である。一方、脂肪性肝疾患や多量飲酒に伴う肝硬変・肝がんの割合は増加してきていることから、我々の活動としては、肝炎ウイルス治療均てん化に加えて脂肪性肝疾患やアルコール対策も重要になっている。そこで2023年に日本肝臓学会では、慢性肝臓病の早期発見・早期治療を推進するべく「奈良宣言2023」を発売した。この「奈良宣言2023」では、慢性肝臓病の早期発見・早期治療を推進する方針が打ち出されている。これには肝炎ウイルスだけでなく、脂肪性肝疾患や多量飲酒による肝硬変・肝がんのリスクにも焦点を当てている。具体的には検診等でALT>30であった場合、「かかりつけ医を受診～かかりつけ医でアセスメント～必要に応じて消化器内科へ紹介～消化器内科で精密検査」という流れを啓蒙している。肝硬変症は代償期であれば、軽度の全身倦怠・易疲労感・脱力感・食欲不振などの非特異的症狀が認められるのみだが、非代償期となるとこれらの症狀の増悪、腹水による腹部膨満、静脈瘤破裂による吐下血、門脈血栓症、脾機能亢進症、脳症による意識障害などが生じてくる。非代償性B型肝炎肝硬変症に対しては核酸アナログ製剤による肝炎ウイルス制御が行われ、非代償性C型肝炎肝硬変症に対しても直接作用型抗ウイルス剤によるHCV排除療法も保険適応となった。これらの原因除去

療法による生命予後延長が期待されるが、肝線維化や肝発癌リスクの残存が懸念されていることから、慎重なフォローアップが必要である。そこで本稿では、慢性肝臓病の終末像である肝硬変について概説する。

1. 病因と病態

組織学的に偽小葉が形成されたものが肝硬変で、肝硬変の病因は様々だ。B型・C型肝炎ウイルス、アルコール、脂肪性肝疾患、自己免疫性疾患、胆汁うっ滞、代謝性（ヘモクロマトーシスやウィルソン病など）、薬物性などがあり、慢性的に肝臓に炎症が生じることで肝組織の線維化は進行し、組織学的に偽小葉を形成した肝硬変に至る。病因の変遷としては、C型肝炎ウイルスが減り、アルコールが最も多くなり、MASLD（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）に起因する肝硬変も増加している¹。初期は症状のない代償期だが進行して非代償期になると、腹水、黄疸、肝性脳症、食道胃静脈瘤などが発症し、生命予後に大きく関わるようになる。近年、肝硬変に対する薬物治療は進歩したが、非代償性肝硬変に対する根本的な治療法は肝移植しかないのが現状である。

次に肝硬変に至る肝線維化がどのように進行するかについて概説する。肝線維化は、肝星細胞がコラーゲンやエラスチンなどの細胞外基質（extracellular matrix；ECM）を産生することで進行する。通常、この肝星細胞は類洞の間隙であるディッセ腔に存在し、正常肝では非活性型の静止状態で脂肪滴内にビタミンAを貯蔵する機能を持っている²。肝障害が生じると障害肝細胞やクッパー細胞（肝常在性マクロファージ）などから活性酸素種や炎症性サイトカインが放出されることにより肝星細胞は活性化される。活性化肝星細胞は筋線維芽細胞様細胞へと形質転換しECM物質を産生ようになる。また自ら炎症性サイトカインを分泌することで活性化状態を維持しながら Tissue inhibitor of metalloproteinases（TIMPs）を産生することで肝線維溶解に働く Matrix metalloproteinases（MMPs）を阻害することによりECMを蓄積させる。

臨床所見・ 生化学的検査	評点		
	1	2	3
血清ビリルビン(mg/dL)	1~2	2~3	>3
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	なし	軽度	中等度~
脳症	なし	I~II	III~
プロトロンビン活性 (%)	>70	40~70	<40
国際標準比 (INR)	<1.7	1.7~2.3	>2.3
分類 (クラス) A~C	5~6	7~9	10~15

図1 Child-Pugh 分類

さらに TGF- β 1 などを自ら分泌することで静止期の肝星細胞を活性化させる³。一方、マクロファージは線維化と線維溶解の双方に関与しており、単純にはマクロファージを2つに分類することは難しいともいわれているが、一般的には炎症性マクロファージはM1、抗炎症性マクロファージはM2と分類される⁴。肝障害初期は肝常在性マクロファージであるクッパー細胞が肝星細胞を活性化させるトリガーとなり、その後は、ケモカインに反応した骨髄由来マクロファージ（いわゆるM1マクロファージ）が肝組織に遊走浸潤してサイトカインなどを放出することにより肝星細胞が活性化され、肝線維化が進展する。一方、機序は十分解明されていないが、肝障害が落ち着き炎症性のM1マクロファージが抗炎症性のM2マクロファージへと極性変化することによりM2マクロファージからのMMPsにより肝線維は減少していく。このように肝臓には線維産生と線維溶解の両方の機構が備わっているが、慢性肝障害により線維産生が優位な状態が続くことで肝硬変になってしまうのだ。

2. 肝予備能の評価

肝硬変の肝予備能を評価する指標としてChild-Pughスコア、MELD (Model for End-Stage Liver Disease) スコア、ALBI (Albumin-Bilirubin) スコアなどがある。Child-Pughスコアは、シンプルかつ即時的に予後を把握可能な肝機能評価法として、広く使用されている。Child-Pughスコアは、1964年にChildとTurcotteによって肝切除術のリスク評価のために提案され、1972年にPughらによって現在の形（5項目、3段階）に改良された（図1）。八橋らは、2009年10月1日から2010年9月30日までの肝硬変267例の累積生存率は1年目95.8%、2年目91.8%、3年目87.3%で、Child-Pugh分類別の3年目の累積生存率はChild-Pugh分類A（5~6点）93.5%、B（7~9点）71.0%、C（10~15点）30.7%と報告している⁵。またMELDス

コアは、血液生化学的検査データ（総ビリルビン、PT-INR、クレアチニン）と透析治療の有無を用いたスコアリングシステムで、12歳以上の肝硬変および肝移植登録者における肝予備能の診断に用いられている⁶。ALBIスコアは、血液生化学的検査データ（総ビリルビンとアルブミン）を用いたスコアリングシステムで、肝細胞癌の治療法を選択する際に用いられている。通常スコアは3つのグレード（1~3）に分類されるが、グレード2を2aと2bに分けた4つのグレード（1, 2a, 2b, 3）のmodified ALBI (mALBI) グレードも広く使用されている⁷。

3. 肝移植の適応

Child-Pugh 10~15点（分類C）の非代償性肝硬変は肝移植の適応となるが、“末期”になってからの準備では、移植時期を逸する恐れがある。そのため可能であればChild-Pugh分類Bの段階から肝移植の選択肢を提示し、コンサルトを開始することが望ましい。詳しくは、小生も作成メンバーとして参画した日本肝臓学会ホームページ「流れがわかる肝移植」をご参照いただきたい(<https://www.jsh.or.jp/medical/transplant/>)。

4. 合併症と治療

肝硬変の治療の基本は原因を除去するということだが、肝予備能の改善が十分でなかったり肝発癌リスクが残存したり課題は多くある。特に非代償性肝硬変では蛋白合成能が低下し、グリコーゲン貯蔵量も減少するため、蛋白質・エネルギー低栄養状態（protein energy malnutrition ; PEM）に陥り、二次性サルコペニアになる。蛋白低栄養をアルブミン値（3.5 g/dL未満）、エネルギー低栄養を間接熱量計での非蛋白呼吸商（0.85未満）で評価すると、62%の患者がエネルギー低栄養状態、70%の患者が蛋白低栄養状態で、両者を満たすPEMは50%と報告されている⁸。非蛋白呼吸商の測定は一般診療では困難なため、当科でALBIスコアとの相関を検討したところ、ALBIスコアのマイナス2.18が非蛋白呼吸商（0.85未満）に相当することがわかり⁹、簡便にPEM症例を拾い上げることができるようになった。難治性腹水に対する利尿薬は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系が亢進している病態を鑑み、抗アルドステロン薬が第一選択である。効果不十分な場合はループ利尿薬の追加が一般的だが、ループ利尿薬投与は腎機能悪化を招く。そのため早期にバソプレシンV2受容体拮抗薬（トルバプタン）を入院にて導入することが多く、我々はトルバプタン治療効果と生命予後が相関することを報告して

いる¹⁰。その他にも肝性脳症、門脈血栓症、皮膚掻痒症、脾機能亢進に伴う血小板減少などに対する新規薬剤も上市されている。そこで以下は、臨床で比較的多く遭遇する合併症について概説する。

1) 難治性腹水

肝硬変に起因する腹水は、低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧の低下、門脈圧亢進による腸間膜静脈やリンパのうっ滞、有効循環血漿量減少による二次性高アルドステロン血症などが複雑に関与して生じる。腹水に対する初期治療としては、食欲を落とさない程度の塩分制限や分岐鎖アミノ酸（BCAA）投与だが、治療効果不十分であれば利尿薬を投与する。肝硬変ではRAA系が亢進していることを鑑み抗アルドステロン薬を第一選択薬としループ利尿薬は少量使用にとどめる。そして腎機能が温存されているうちにバソプレシンV2受容体拮抗薬（トルバプタン）を入院のうえ導入することにより、腎機能の温存を図りつつ腹水を制御することが重要だ。上記治療でのコントロールが不良である場合は、腹水穿刺排液やCARTを考慮する。

【検査】

腹水の存在診断は身体所見や画像検査（腹部エコー検査やCTなど）で可能。治療方針決定に際して感染症や癌性腹膜炎に伴う腹水貯留の除外が必要。肝硬変においては特発性細菌性腹膜炎（Spontaneous bacterial peritonitis；SBP）を併発している可能性があるため腹水中の好中球数増加（ $250/\text{mm}^3$ 以上）の有無を確認する必要がある。SBPと診断した場合は通常の腹水治療に加えて広域抗菌薬の併用が必須。また門脈血栓による門脈圧亢進に伴う腹水も原因として考えられるため腹部エコー検査や造影CTでの門脈血栓も確認する。門脈血栓と診断した場合には出血リスクを考慮しつつ、抗凝固薬による治療も必要となる（後述あり）。また腹水試験穿刺で得られた腹水を用いて、総蛋白、アルブミン濃度測定、細胞数算定、細菌培養なども行う。腹水の原因を推定する指標として「血清と腹水のアルブミン濃度差 [血清アルブミン濃度 - 腹水アルブミン濃度 (serum-ascites albumin gradient；SAAG)]」があり、SAAGが1.1 g/dL以上の場合は漏出性、1.1 g/dL未満の場合は滲出性と判断する。

【治療の流れ】¹¹

1. BCAA 製剤投与や塩分制限（約5~7 g：食欲を損なわない程度）などの栄養療法を基本
コントロール不良な場合に利尿薬による薬物療法を

行う。肝硬変に伴う腹水にはRAA系の亢進が関与しているため、利尿薬は抗アルドステロン薬を第一選択とする。ループ利尿薬は優れた利尿効果があるが低ナトリウム血症による血管内脱水から腎機能低下を起こすため、使用量は最小限（上限フロセミド20 mg/日）にとどめる。

2. 治療効果不良の場合

既存利尿薬は増量せず入院のうえトルバプタンを導入する¹²。トルバプタンは低アルブミン血症であってもナトリウムを保持（血管内浸透圧を保持）したまま、集合管に作用し「水のみ」を尿として出す薬剤である。そのためRAA系を活性化させず、腎血流量や糸球体濾過率を減少させない。このため腎機能への影響が少なく、低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる。

3. 低アルブミン血症を伴う症例において

適宜アルブミン製剤も併用することが望ましい。利尿薬にアルブミン製剤を併用することで利尿薬単独での治療と比較して腹水再発を予防し全生存率が改善することが報告されている¹³。

4. トルバプタン不耐および不応の場合

腹腔穿刺による腹水穿刺排液が必要となる。腹水穿刺排液の際、一度に大量の排液を行うと腹水再貯留に伴い穿刺後の循環不全（Paracentesis-induced circulatory dysfunction；PICD）を来し腎機能悪化や肝性脳症を誘発する可能性がある。そのため大量腹水穿刺排液時のアルブミン投与は、循環不全を予防するとともに患者の生命予後を改善すると報告されている¹⁴。EASLガイドラインでは5 L以上の大量腹水穿刺排液時は8 g/Lのアルブミン投与が推奨されており¹⁵、本邦でも症状詳記を記載することで5 L以上の大量腹水穿刺排液時には8 g/Lのアルブミン製剤を投与することが可能となった。また穿刺腹水を除菌・除細胞した後、濃縮して点滴静注することにより、腹水中の蛋白を再利用する腹水濾過濃縮再静注法（Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy；CART）も有効である¹⁶⁻¹⁸。

5. サルコペニア

加齢、慢性疾患、栄養不良などにより骨格筋量・筋力・身体機能が低下した状態をいう。もともとは1989年にRosenbergが「加齢による筋量低下」として提唱したが、現在では加齢に限らず慢性疾患（肝硬変、糖尿病、がんなど）に伴う二次性サルコペニアも重要視

されている。特に肝硬変に伴う PEM はサルコペニアを誘発するため、肝硬変は二次性サルコペニアとなるおもな疾患といえる。本邦においてもサルコペニア合併肝硬変が予後不良であることが明らかになり、臨床的重要性が広く認知されている¹⁹。治療としては BCAA 製剤や就寝前軽食摂取 (Late evening snack ; LES) および分割食が推奨されている。また、サルコペニア進行を抑止するための肝臓リハビリも注目されている。

6. 肝性脳症

肝臓で解毒されるべき神経毒素 (脳症起因物質) が肝臓での解毒機能を免れて全身に循環したために引き起こされた代謝性の脳症である。AASLD/EASL のガイドラインでは肝性脳症は3つのタイプに分類されている。タイプ A は急性肝不全による肝性脳症、タイプ B は門脈-大循環シャント (Portosystemic shunt ; PSS) による肝性脳症、タイプ C は肝硬変症に伴う脳症だ^{20,21}。アンモニアは生体内で消化管、腎臓、筋肉、脳において産生されるが、血中アンモニア濃度の上昇はおもに消化管内で産生されたアンモニアによると考えられている。消化管内のアンモニアは、食べ物に含まれる窒素が腸内細菌のウレアーゼにより分解されることで産生され²²、また小腸粘膜に存在するグルタミンナーゼによりグルタミンからもアンモニアが産生される²³。特に肝硬変では、胆汁酸の分泌低下、腸管粘膜浮腫、門脈圧亢進症などの様々な要因が複合的に作用し、腸内細菌は量的・質的異常を来し dysbiosis の状態にある。腸内細菌、特に *Streptococcus salivarius* は腸管内でのアンモニア産生を介して肝性脳症の発症に関与することが報告されている²⁴。そして消化管内で産生されたアンモニアは門脈血に入り肝臓へと運ばれる。健常人では肝細胞の尿素回路により尿素に代謝され腎臓から尿中に排泄されるが、肝硬変ではアンモニア代謝能が低下しているため血中アンモニア値が上昇する。一方、骨格筋はグルタミン合成酵素を有しており、グルタミン酸とアンモニアよりグルタミンを合成する反応においてアンモニアを解毒する。Hanai らは 120 名の肝硬変患者を対象に精神神経機能検査を施行し、サルコペニアが潜在性肝性脳症に関与することを報告しているように²⁵、サルコペニアはアンモニア解毒能の低下により肝性脳症の発症に関与している。

【治療：タイプ B 門脈-大循環シャント (PSS) によるもの】

肝硬変の多くは門脈圧亢進症を合併しており、なか

でも最大径 8 mm 以上の PSS (おもに脾腎シャント) 合併症例においては肝性脳症 (とくに持続性・再発性脳症) の発生率が有意に高いことがわかっている。PSS による肝性脳症 (シャント性脳症) は、肝機能 (とくに代謝能) が維持されているにもかかわらず、腸管由来のアンモニアを豊富に含有する腸間膜静脈血の多くが種々の PSS を介して大循環へと循環することによって生じる特殊な病態で、難治性脳症症例では高頻度 (46~71%) に PSS を合併すると報告されている。以前から脳症の責任血管に対してシャント結紮術や経皮経肝のシャント塞栓術などが施行されてきたものの、その侵襲性の高さから近年では孤立性胃静脈瘤 (Gastric varix ; GV) に対する治療法として保険収載されているバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration ; BRTO) が応用されるようになってきている。Saad らは、脳症に対する BRTO に関して全症例で脳症の消失あるいは軽減が認められ、臨床的成功率を 100% と報告している²⁶。しかしながら本邦においてはシャント性脳症に対する BRTO はいまだ保険収載されていないためデータ蓄積が急務である。

【治療：タイプ C 肝硬変症に伴うもの】

頻度としては肝硬変症に伴う脳症が多く、栄養治療やサルコペニア対策、便通コントロールや過度な蛋白摂取をしないなどが基本となる。これまで非吸収性合成二糖類 (ラクツロース) が多く使用されてきたが、難吸収性リファマイシン系抗菌薬 (リファキシミン) の長期投与の有用性が報告されている²⁷。さらには亜鉛製剤やカルニチン製剤はアンモニア解毒に働く尿素回路を促進させることが報告されており、これら欠乏状態にある肝硬変には補充することが推奨される。

7. 脾機能亢進に伴う血小板減少症

脾機能亢進に伴う血小板減少症 (一般的に 5 万/ μ L 以下) の治療法として、脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓術あるいは血小板輸血が挙げられる。また待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者の血小板減少症に対して、トロンボポエチン受容体作動薬 (ルストロンボパグやアバトロンボパグマレイン酸塩) を観血的手技施行予定日の 10~13 日前に開始することも推奨されている。

8. 門脈血栓症

急性期 (一般的に発症 6 カ月未満) の門脈血栓症は治療対象とされる。また発熱の持続や門脈圧亢進症状

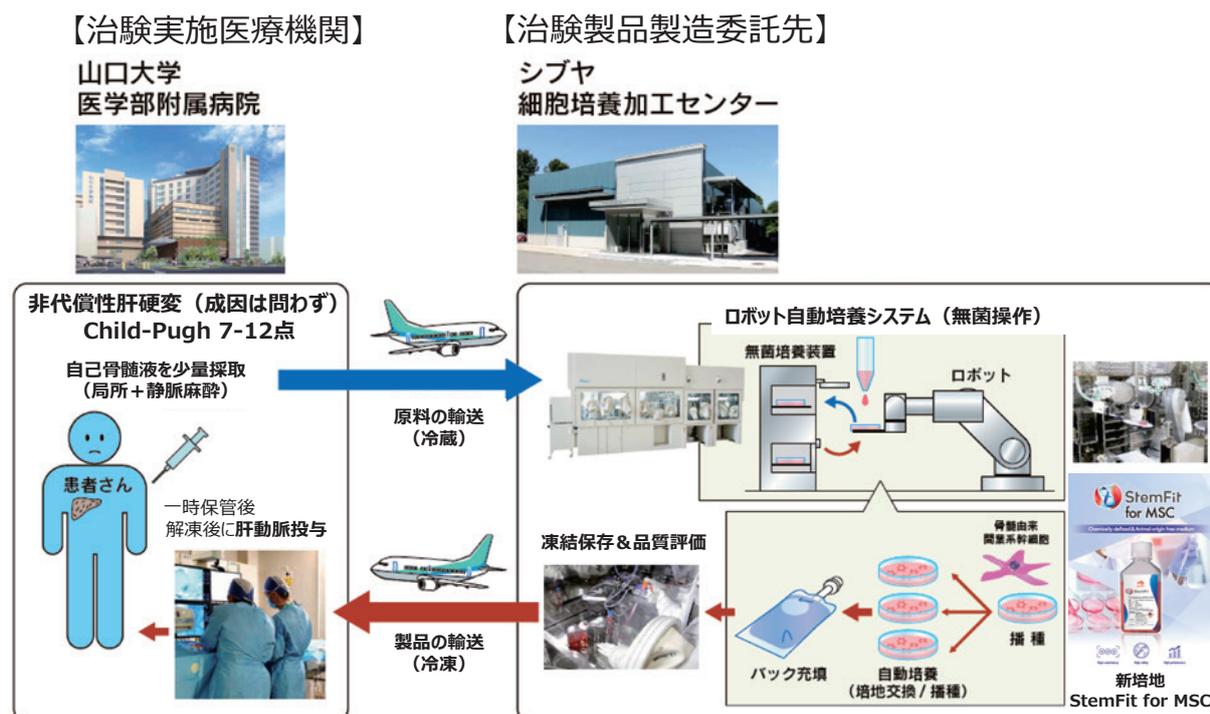


図2 自己完結型肝硬変再生療法

の増悪が認められる場合などは、より迅速に治療を開始することが望まれる。治療の基本は抗凝固療法ですが、門脈血栓症の保険適応を有するのはアンチトロンビン製剤のうち献血ノンスロン注のみで、本邦ではエドキサバントシル酸塩水和物は保険適応外となっている。

9. その他の治療（再生医療について）

これまでに肝臓領域の再生医療としては、比較的経過が緩やかな先天性代謝異常や肝硬変を対象に開発研究が進められてきた。肝細胞移植に始まり、体性幹細胞（造血幹細胞や間葉系幹細胞）、多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）、最近では低分子化合物によるリプログラミングで誘導される肝前駆細胞（CLip細胞）²⁸など多様な細胞源が開発されている。なかでも間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell；MSC）は中胚葉由来の体性幹細胞で、骨髄、脂肪、膀胱・胎盤などに存在する。増殖力に富み、凍結保存が可能であること、免疫原性が低く同種（他家）移植が可能であることが利点となり、臨床で広く用いられており多数の治験が進行している。MSCはおもに抗炎症性サイトカインや成長因子などの液性因子を介した免疫調節や組織修復促進により作用すると想定されており、組織修復に関する多様な作用が注目されている。我々も、非代償性肝硬変を対象に自己骨髄MSCの肝動脈投与療法²⁹につ

いて医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法（jRCT2063200014）」（図2）を実施しており、現在進行中の治験において複数の症例で肝予備能や線維化の改善効果（長期経過でChild-Pugh分類Cから分類Aへの改善を含む）も経験している。

おわりに

肝硬変の成因は様々だが、近年はアルコールや代謝機能異常による脂肪性肝疾患が増えている。肝硬変の合併症に対する薬剤は多く上市されているが、症状のある非代償期から改善できない症例も多く経験する。このようなアンメットメディカルニーズを解決するような再生療法を含む新規治療法の開発も求められている。

Conflict of Interest：研究費（澁谷工業株式会社）

文献

1. Enomoto H, Akuta N, Hikita H, et al: Etiological changes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in Japan: Updated nationwide survey from 2018 to 2021. *Hepatol Res* 2024; 54: 763-772.
2. Zhang M, Serna-Salas S, Damba T, Borghesan M, Demaria M, Moshage H: Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. *Mech Ageing Dev*

- 2021; 199: 111572.
3. Bataller R, Brenner DA: Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.
 4. Murray PJ: Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 541-566.
 5. 八橋 弘, 山崎一美, 阿比留正剛ほか: 肝硬変患者の生命予後の検討: Chird-Pug 分類別. 厚生労働科学研究費用補助金(障害者対策総合研究事業)分担研究報告書. 肝臓機能障害の認定基準に関する検討会(第1回). 2015年5月1日.
 6. 市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治: わが国における脳死肝移植医療の現状と問題点. *肝臓* 2015; 56: 79-87.
 7. 平岡 淳: 肝臓における ALBI スコアを用いた予後予測. *肝臓* 2016; 57: 312-319.
 8. Tajika M, Kato M, Mohri H, et al: Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229-234.
 9. Kotoh Y, Saeki I, Yamasaki T, et al: Albumin-bilirubin score as a useful predictor of energy malnutrition in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Nutr* 2021; 40: 3585-3591.
 10. Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al: Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1231-1235.
 11. Yoshiji H: Management of cirrhotic ascites: Seven-step treatment protocol based on the Japanese evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res* 2023; 18. <https://doi.org/10.1111/hepr.13937>.
 12. Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, Okada M, Hirano T, Fukuta Y: Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study). *J Gastroenterol* 2020; 55: 800-810.
 13. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al: Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417-2429.
 14. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172-1181.
 15. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460.
 16. Hanai T, Kawaratani H, Nagano J, et al: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: A multicenter prospective observational study. *Hepatol Res* 2023; 53: 238-246.
 17. Namisaki T, Tsuji Y, Kitade M, et al: Endotoxin Activity Reflects an Increase in Body Temperature in Cirrhotic Patients With Ascites Undergoing Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy. *In Vivo* 2022; 36: 1477-1484.
 18. Yorioka N, Namisaki T, Shibamoto A, et al: Changes in Coagulation and Fibrinolytic Factors in Patients With Cirrhotic Refractory Ascites Undergoing Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy: A Retrospective Observational Study in Japan. *In Vivo* 2023; 37: 1226-1235.
 19. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S: Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016; 46: 951-963.
 20. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-659.
 21. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
 22. Wijdicks EF: Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1660-1670.
 23. Kang DJ, Betrapally NS, Ghosh SA, et al: Gut microbiota drive the development of neuroinflammatory response in cirrhosis in mice. *Hepatology* 2016; 64: 1232-1248.
 24. Zhang Z, Zhai H, Geng J, et al: Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1601-1611.
 25. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, et al: Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017; 47: 1359-1367.
 26. Saad WE, Simon PO, Jr., Rose SC: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 299-315.
 27. Kawaratani H, Namisaki T, Kondo Y, et al: Real-World Setting of Efficacy and Safety of 3 Years of Rifaximin Administration in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med* 2025; 14: 1358.
 28. Katsuda T, Matsuzaki J, Yamaguchi T, et al: Generation of human hepatic progenitor cells with regenerative and metabolic capacities from primary hepatocytes. *Elife* 2019; 8: e47313.
 29. Nishimura T, Takami T, Sasaki R, et al: Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model. *PLoS One* 2019; 14: e0210588.

(受付: 2025年7月5日)

(受理: 2025年7月9日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

門脈圧亢進症の病態と治療



清水 哲也¹ 吉田 寛¹ 谷合 信彦² 松下 晃¹ 吉岡 正人²
 川野 陽一¹ 神田 知洋³ 上田 純志¹ 室川 剛廣¹ 青木 悠人⁴
 大野 崇¹ 吉森 大悟¹ 春名 孝洋³ 濱口 暁¹ 賀 亮⁴

¹ 日本医科大学付属病院消化器外科

² 日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

³ 日本医科大学多摩永山病院消化器外科

⁴ 日本医科大学千葉北総病院消化器外科

はじめに

門脈圧亢進症の診断・治療にはさまざまな研究が進められ、リスクの層別化と治療の個別化をテーマに、欧州肝臓学会を中心とした Baveno meeting にてコンセンサスが徐々に明確化されてきている。門脈圧亢進症に関する慢性肝炎では、肝エラストグラフィや肝静脈圧較差による層別化が一般的に行われるようになり、患者の非代償化のリスクを把握して非代償化への進展抑制を図ることが、治療目標とされるようになっていく。

治療については非選択性βブロッカー（NSBB）による薬物療法や、interventional radiology（IVR）を用いた肝静脈圧較差のコントロールも可能となった。また、消化管静脈瘤に対する内視鏡・IVRの治療技術も著しく進歩し、予後の改善に寄与している。また Baveno VII consensus では非代償期から代償期への復活、いわゆる Re-compensation も定義化され、門脈圧亢進症の診断・治療は時代とともに進化しているといえる。

しかしながら、門脈圧亢進症における門脈血行動態は病態で大きく異なり、個々の症例により必要となる治療も大きく相違することも経験する。門脈圧亢進症に携わる医師は個々の門脈血行動態に基づいた適切な治療法の選択が要求される。本稿では、門脈圧亢進症の基本的な病態と、診断・治療に関する最近の動向を解説する。また、門脈圧亢進症の主合併症である食道胃静脈瘤における門脈血行動態および治療にもフォーカスして併せて解説する。

門脈血行動態

門脈圧亢進症は、門脈に流入する血流量の増加や門脈系の血管抵抗の増大によって門脈血流が阻害される

ことで、門脈系血管がうっ血している状態である。門脈圧亢進症では正常では100～150 mmH₂Oの門脈圧が、200 mmH₂O（14.7 mmHg）以上に上昇している状態と定義されている。その門脈系の血流阻害の原因となる部位によって、門脈圧亢進症は肝前性、肝内性、肝後性に大別される。実際には肝内性門脈圧亢進症である肝硬変が多いが、門脈圧亢進症を呈する疾患は多く存在するため、門脈圧亢進症の原因部位を確実に把握して、起因する病態へアプローチすることが門脈圧亢進症の診療には重要となる。

通常門脈系血流は腹腔内の臓器から門脈本幹を経て肝臓に流入する求肝性血流であるが、門脈圧亢進症により門脈血流の停滞を来し to and fro 性血流となり、さらに門脈圧亢進症が増悪すると門脈血流が逆流する遠肝性血流へと変化する。遠肝性の門脈血流は次第に、圧の高い門脈系から低い体循環へ逃げる側副血行路を形成し、いわゆる門脈体循環シャントとなる。門脈圧亢進症における食道胃静脈瘤や肝性脳症に関わる側副血行路は、過剰に上昇した門脈圧を降下させるために門脈圧亢進症患者が自ら発達させた門脈血流の逃げ道と言える。症例によっては、肝内動脈-門脈シャント（APシャント）や肝内門脈-肝静脈シャント（PVシャント）も形成され、複雑な血行動態の原因となっている。

消化管静脈瘤を診療する際は、静脈瘤に血液が流入する経路の「供血路」と、流出する経路の「排血路」を正確に認識し、その門脈血行動態を考慮した治療戦略をたてることが肝要である¹。これら門脈圧亢進症の治療では、シャント作成や血行郭清、または塞栓療法によりその門脈体循環シャント効果を消失・低下させるため、治療効果に加えて全身に様々な影響を及ぼす可能性がある。門脈圧亢進症の治療を行う際には、門

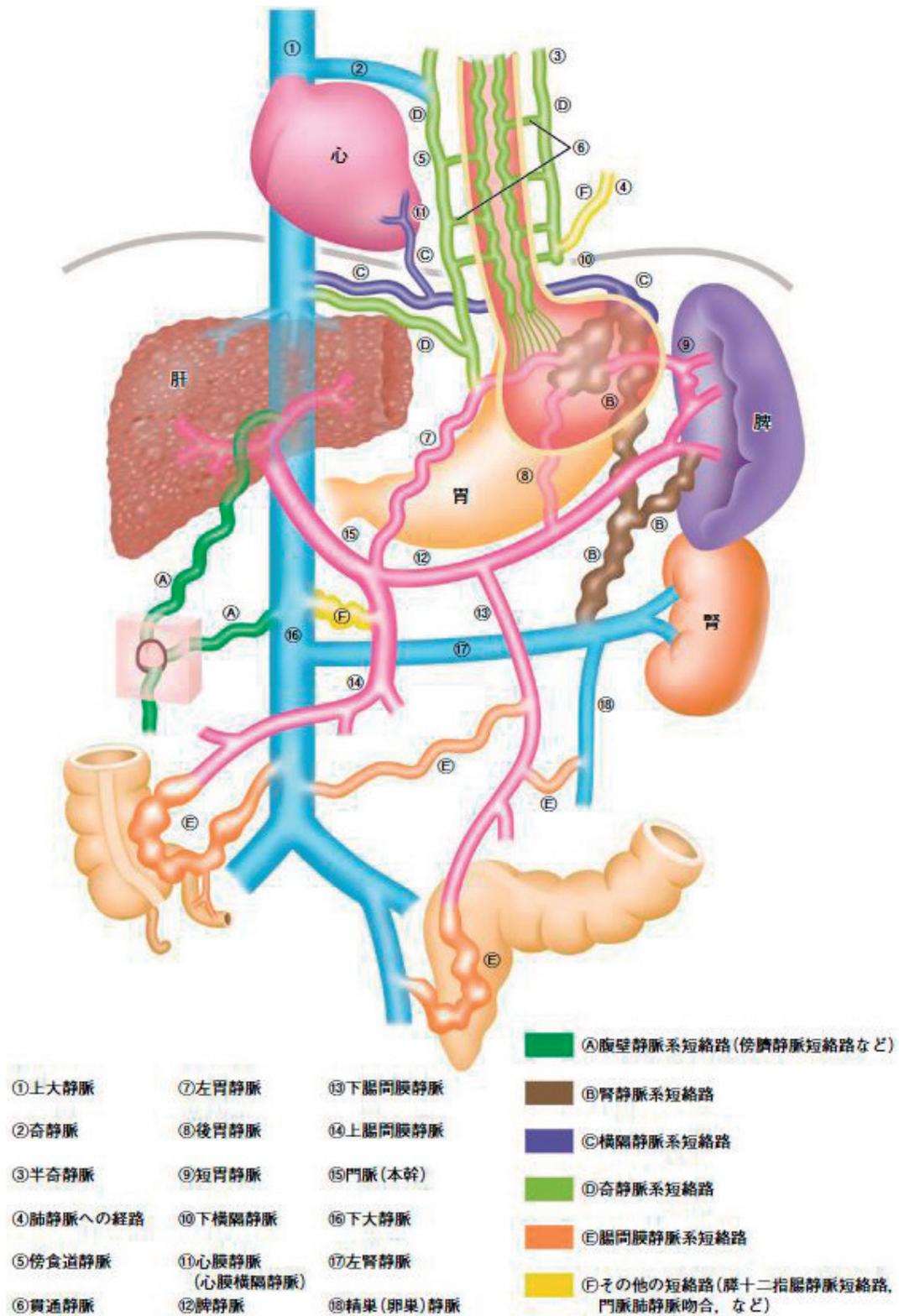


図1 門脈圧亢進症における主な側副血行路 (門脈体循環シャント) (文献²より引用)

脈体循環シャントの基本的解剖 (図1: 文献²より引用) を熟知した上で、個々の門脈血行動態を把握して治療方針を決定することが非常に重要である。

肝硬変における至適門脈圧について

門脈圧亢進症の多くを占める肝硬変の病態では、肝血管抵抗の増大により門脈血流が流入しにくい状態であり、通常より高い門脈圧で門脈血流量が維持されて

いる。つまり至適門脈圧は肝硬変では高くなっており、その門脈圧の調整を主に行っているのが脾臓と考えられている³。

脾臓は脾動静脈の血流量を増加することで門脈系への供血を維持し門脈圧を上昇させているため、門脈圧亢進症では脾動静脈領域は局所的に循環亢進を呈した状態となっている。吉田ら⁴は、脾静脈の門脈系に対する血流量の比率は正常では約20%であるのに対し、慢性肝炎、肝硬変では約50%、特発性門脈圧亢進症では約75%であることを報告し、門脈圧亢進症の病態により脾臓の関与の程度は異なるとしている。門脈系に至適門脈圧を上回る状態が形成されると、門脈はうっ血して門脈血流が to and fro 性血流に変化し、さらには逆流し遠肝性血流となる。門脈圧の上昇は腹水を産生するとともに、次第に門脈体循環シャントが発達し、そのシャントの血流量を増大させることで、門脈圧を自己調節するようになる。したがって、門脈圧亢進の状況下では、通常門脈圧は至適門脈圧と同等か、もしくはやや低めに調節されることとなる^{3,5,6}。

肝静脈圧較差 (HVPG) による層別化

欧州肝臓学会 (EASL) を中心とした門脈圧亢進症についてコンセンサスを決定する会議である Baveno meeting では、腹水貯留、静脈瘤出血、肝性脳症などの臨床的非代償化や肝発がんのリスクを有する臨床的に有意な門脈圧亢進症を clinically significant portal hypertension (CSPH) と定義し、その至適診断基準として肝静脈圧較差 (Hepatic venous pressure gradient : HVPG) の測定を gold standard としている⁷。門脈圧の直接的測定法では経腹的や経皮経肝的な経路となるため侵襲的であるが、間接的測定法である HVPG は肘静脈などの頸静脈や表在静脈からの低侵襲的なアプローチで測定でき、腹腔内圧やゼロ点設定の影響を受けない点も利点とされている。HVPG は、閉塞肝静脈圧 (Wedged hepatic venous pressure : WHVP) と自由肝静脈圧 (Free hepatic venous pressure : FHVP) の圧較差から求められ、正常値は1~5 mmHg である。なお、HVPG 5 mmHg 以上では sinusoidal portal hypertension の状態とされ、特に HVPG 10 mmHg 以上は CSPH と定義されている。また、Baveno VII⁷ では、肝細胞癌の肝切除周術期において、HVPG 10 mmHg 以上や門脈圧亢進症の症状を伴うものでは非代償化や死亡率の上昇、また HVPG 16 mmHg では短期周術期死亡の増加を指摘している。HVPG 12 mmHg 以上の CSPH は、腹水や静脈瘤出血、肝性脳症などの症状が出現し非代償性肝硬変となる。

HVPG の測定は欧米では日常診療で行われているが、本邦では保険適用がなく侵襲的観点からもあまり普及していないのが現状である。

エラストグラフィによる層別化

慢性肝障害の予後は、その肝線維化の程度に影響を受け、肝予備能の低下のみならず肝細胞癌の発生にも関連している。肝線維化の診断には肝生検による病理診断が有用であるが、最近では超音波検査の発展により非侵襲的な評価方法が確立されてきている。

Compensated advanced chronic liver disease (cACLD) は、臨床的に有意な門脈圧亢進症である CSPH の発症リスクのある慢性肝障害と定義される。cACLD のスクリーニングには Fibroscan[®] による肝硬度測定 (TE : transient elastography) が有用である。TE は肝硬度を定量的かつ客観的に測定が可能であり、ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪性肝障害の組織学的な肝線維化を反映することが報告され、TE 値による肝線維化の層別化が可能となっている。

TE 値が 10 kPa 未満で臨床的・画像的徴候がない場合は cACLD を除外して良いとされ、TE に関して5段階に分割してリスク層別化されている⁷。TE を 5 kPa ごとに分けて、TE < 10 kPa であれば cACLD の可能性が低く、TE > 15 kPa であれば cACLD を疑うべきである。TE 10~15 kPa である場合には、血小板数 > 150 × 10⁹/L であれば、CSPH を除外してよいとしている。また肝硬度の基準は成因別に異なるとされるが、HBV、HCV によるウイルス性、アルコール性肝疾患、あるいは BMI 30 以下の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) では、TE > 25 kPa なら CSPH と推定される。また、本邦ほど上部消化管内視鏡検査が一般的でない欧米では内視鏡の回避基準を策定しており、TE < 20 kPa で血小板数 > 150 × 10⁹/L であれば、高危険度の静脈瘤の合併リスクは低く、内視鏡検査を回避可能としている。

非代償化への進展抑制

腹水・胸水の貯留、肝性脳症、消化管静脈瘤出血などは非代償化の兆候で生命予後悪化の原因となる。HVPG をベースラインの10%以上低下させる、または12 mmHg 未満に低下させることが、門脈圧亢進症に対する治療として重要である。HVPG を低下させ非代償化のリスクを低下させるには、アルコール性肝硬変に対する断酒、HBV に対する核酸アナログ、HCV に対する DAA によるウイルス排除などの cACLD の原因に対する治療が重要であることは言うまでもない。

CSPH 合併の代償性肝硬変に対して、非代償化を予防するために非選択的βブロッカー（NSBB）である propranolol, nadolol, carvedilol の投与を考慮することが Baveno VII⁷ にも明示されている。NSBB である propranolol もしくは carvedilol 投与は、静脈瘤出血、腹水貯留、肝性脳症の非代償化と死亡をおよそ半減し、内服1年で半数以上に HVPG のベースラインの10%以上の低下や12 mmHg未滿への低下が得られると報告されている⁸。また、NSBB である propranolol と carvedilol の比較では、静脈瘤出血後の肝硬変患者において、HVPG 低下および腹水コントロールは carvedilol の方が良好であるものの、長期的な予後は同等であることが示されている⁹。carvedilol は α1 受容体遮断作用も有することから propranolol, nadolol よりも門脈圧、すなわち HVPG の低下の作用に優れ、代償性肝硬変の患者の NSBB の選択として carvedilol の使用が一般的に好まれている。

石川ら¹⁰ は、血小板減少を伴う脾機能亢進症に対して、部分的脾動脈塞栓術（PSE）が HVPG を有意に低下させ、その HVPG 変化率は22%であったと報告している。PSE は HVPG の低下に加えて血小板増加や肝機能の改善がみられる点は今後さらに注目され、本邦より海外に発信されるべき点である¹¹⁻¹³。また、欧米での難治性腹水や静脈瘤再出血の予防に関しては、経頸静脈的肝内門脈体循環短絡術（TIPS）が用いられている。TIPS は、極めて効果的な門脈圧の低下が得られ、腹水や静脈瘤出血のコントロールの有用性が報告されているが、本邦では未だ保険未収載である。

また、Baveno VII⁷ では非代償期から代償期への復活、いわゆる Recompensation が定義づけられており、① ACLD の原因の除去、②薬物療法の中止による腹水貯留、肝性脳症、静脈瘤出血の少なくとも12カ月以上の無再発、③アルブミン、PT-INR、ビリルビンなどの肝予備能の安定化が挙げられている。

Splanchnic vein thrombosis

Baveno VII⁷ では、非肝硬変の門脈圧亢進症の中でも、門脈圧亢進症を来す血栓症、すなわち Splanchnic vein thrombosis についても説明されている。Splanchnic vein thrombosis に分類される肝外門脈閉塞症（EHO）、Budd-Chiari 症候群（BCS）は希少疾患であるものの、専門医でも診断・治療方針の決定に難渋することがあるので注意する。EHO は肝前性、BCS は肝後性の門脈圧亢進症に分類される。

EHO に関しては、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、抗リン脂質抗体症候群などの血栓傾向の病態が関与している

と考えられ、EHO の15~30%に MPN の合併が報告されている¹⁴⁻¹⁹。MPN は JAK2, MPL, CALR などの遺伝子異常が原因とされ、EHO を診察する際には JAK2V617F の変異の確認をすることで、消化器専門医が背景にある MPN を見落とさない一助となる²⁰。BCS にも MPN の関与を示唆する報告も多く、EHO と BCS は類縁疾患と捉えられている¹⁴。EHO 患者では、心筋梗塞、脳梗塞、肺梗塞などの血栓性病変が合併しやすく、抗血栓療法を行うことが大切である。しかしながら、EHO や BCS をはじめとした Splanchnic vein thrombosis は消化管出血を契機に診断されることも多く、血栓と出血のジレンマで治療に難渋するため、慎重な治療方針の決定が重要である²¹⁻²³。

門脈圧亢進症の主な臨床所見

門脈圧亢進症では、以下に挙げるような様々な臨床所見・症状を引き起こす。

1. 消化管静脈瘤（食道静脈瘤、胃静脈瘤、異所性静脈瘤）
2. 門脈圧亢進症性胃腸症
3. 脾腫、脾機能亢進症
4. 肝性腹水・肝性胸水、浮腫
5. 肝性脳症・神経障害
6. 門脈血栓症
7. 皮膚症状（クモ状血管腫、手掌紅斑、腹壁静脈怒張、皮膚掻痒感）
8. 腎障害（肝腎症候群、肝炎ウイルスによる腎障害）
9. 呼吸器障害（肝肺症候群、門脈肺高血圧）
10. サルコペニア

門脈圧亢進症治療では、上記に示したような多彩な症状をコントロールする必要がある、他科や多職種との連携も大切となる。

本論文では、臨床症状のなかでも食道胃静脈瘤の門脈血行動態および治療についてフォーカスし、次項にて説明する。

食道胃静脈治療に際し把握すべき門脈血行動態

食道胃静脈瘤の治療を行う際には、下記に示すような食道胃静脈瘤に関する側副血行路の基本的な門脈血行動態を熟知することが非常に重要である。

・食道静脈瘤では、左胃動静脈が主な供血路で、供血路は奇・半奇静脈である。短胃・後胃静脈が供血路として関与することも少なくない。

・食道静脈瘤は、通常左胃静脈からすだれ状血管網を介して供血されているが、稀に左胃静脈からすだれ

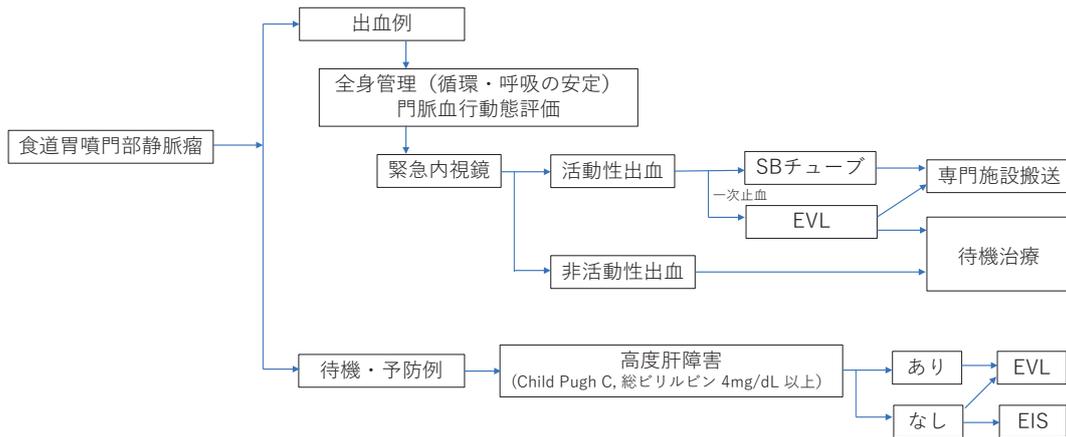


図2 食道胃噴門部静脈瘤に対する治療方針 (文献²⁶を改変)

状血管網を介さずに食道静脈瘤に供血する巨木型食道静脈瘤 (pipe-line varix) となっている場合がある。巨木型食道静脈瘤は、通常の食道静脈瘤よりも血流量が多く、治療に難渋することがある。

- 胃静脈瘤は食道静脈瘤と連続する噴門部静脈瘤と、食道静脈瘤と連続性のない孤立性の穹窿部静脈瘤に分類される。

- 胃噴門部静脈瘤 (Lg-c) は、食道静脈瘤と同様に、左胃動静脈が主たる供血路で、奇・半奇静脈が排血路となる。

- 胃穹窿部静脈瘤 (Lg-f) は、食道静脈瘤と連続性のない孤立性静脈瘤のこともあり、左胃・短胃・後胃静脈が主な供血路で、主たる排血路は胃腎シャントである。排血路として胃横隔膜シャントや胃心囊静脈シャントも関与することもある。

- EHOの場合、肝硬変時に見られる通常の食道胃静脈瘤に加え、胃体部静脈瘤 (Lg-b) や胃幽門部 (Lg-a)、十二指腸静脈瘤などの異所性静脈瘤が多い。

- 食道胃静脈瘤に対するHassab手術は胃静脈瘤には著効するが、脾摘に加え左胃・短胃・後胃静脈をすべて血行郭清しても胃壁内からの供血路により食道静脈瘤が残存する。そのため、難治性食道静脈瘤に対するHassab手術は一般的に内視鏡治療との併用で行われる²⁴。

これらの典型的な食道胃静脈瘤の門脈血行動態の知識に加え、個々の症例での血管造影検査やCT検査から得た個々の門脈血行動態を十分に把握する。基礎疾患や静脈瘤の血行動態を考慮した合併症の少なく、かつ静脈瘤コントロールに適した方法を選択する必要がある²⁵。

食道胃静脈瘤の治療

肝硬変の90%が食道胃静脈瘤を合併し、10~30%が出血し、出血例の約35%が死亡する。特に食道胃静脈瘤破裂は重篤な合併症であり、その予防も含めた治療戦略は重要である³。消化管出血の際には、出血性ショックや肝機能低下による血小板低下・凝固異常を含め全身状態を把握し、速やかに緊急内視鏡による止血術を行えるよう準備する。出血性ショックや内視鏡での止血が困難な状況下では、全身状態の安定を優先して、速やかなSengstaken Blakemore (SB) チューブでの圧迫止血を考慮する。

①食道胃噴門部静脈瘤

食道胃噴門部静脈瘤に対する治療方針²⁶を図2に示す。緊急上部消化管内視鏡検査では、出血や赤色・白色栓を認めた際には止血治療を行う。内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL)・内視鏡的硬化療法 (EIS) での止血率はともに90%以上とされ、偶発症が少ないEVLが一般的に多用されている。非出血例で、F2以上もしくはF因子に関わらずRCを有する場合は治療の適応となる。予防的治療としてはEVLが多くの施設で行われているが、その再発率から肝腎機能が安定した症例ではEIS主体の治療が行われる傾向にある。再発率を低下させるため、EVLを2カ月毎に3回行うbi-monthly法⁴やポリドカノールの血管外注入 (地固め療法) も行われている。巨木型食道静脈瘤は内視鏡的硬化療法結紮術併用療法 (EISL) の適応であるが、難治性のものに対してはHassab手術と内視鏡治療のcombination therapyが行われることがある²²⁻²⁴。

②孤立性胃静脈瘤

胃静脈瘤の出血リスクについては、食道静脈瘤ほど

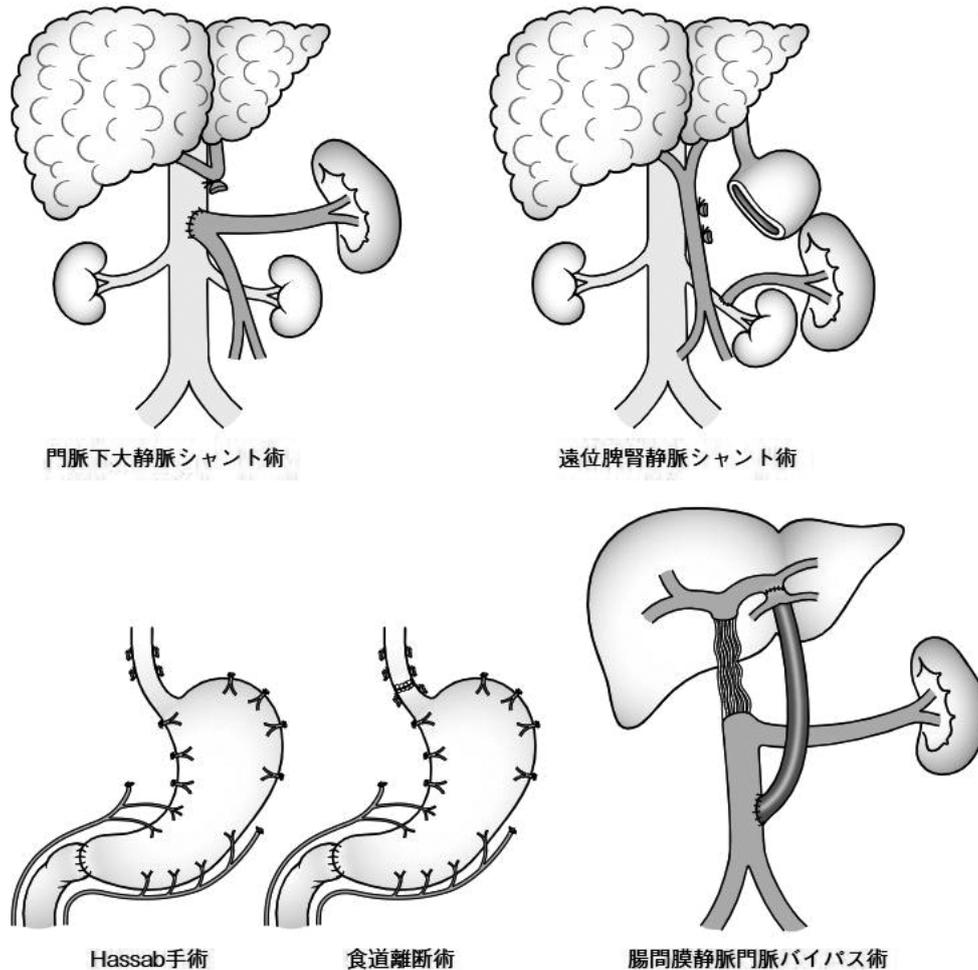


図3 代表的な門脈圧亢進症に対する手術療法の模式図（文献²⁸より引用）

確立していない。実際には、各施設の適応で胃静脈瘤の治療方針が決定されているのが現状である。胃静脈瘤は食道静脈瘤より破裂のリスクは低いが、一旦出血すると止血に難渋し致死率も高いため、出血既往例は絶対的治療適応とされている。一般的に、F2以上かつF因子に関わらずRCを有するものが治療適応とされることが多い。

バイタル不安定例や、内視鏡治療が困難な際はSBチューブで止血を得て循環動態を保ち、待機的治療に備えるか、もしくは専門病院へ搬送する。緊急止血ではシアノアクリレート系組織接着剤（CA）によるEISが行われている。胃腎シャントを有する孤立性胃静脈瘤はバルーン閉塞下逆行性静脈的塞栓術（BRTO）の良い適応とされ、その成功率は90%以上と高い。BRTOはシャント閉塞により門脈圧が上昇するため、門脈圧の低下を目的に部分的脾動脈塞栓術（PSE）の併施を考慮する²⁵。

BRTO困難例の孤立性胃静脈瘤では内視鏡治療や

Hassab手術の良い適応となる。EISではCAで胃静脈瘤血流を途絶後に、エタノラミンオレイト（EO）を注入して残存胃静脈瘤や供血路を血栓化する治療（CA/EO併用）を行うことで再出血率が低下する。

③難治性食道胃静脈瘤に対する手術療法

かつて食道胃静脈瘤に対する治療は手術療法が主に行われていた時代があったが、内視鏡・IVRが発達した現状では手術は激減している²⁷。図3（文献²⁸より引用）に代表的な門脈圧亢進症の手術を示す。現在では、難治例に対して食道胃静脈瘤の供血路と排水路を遮断する直達手術の一つであるHassab手術が中心に行われている。Hassab手術は脾臓摘出術に加え食道胃静脈瘤の供血路とされる左胃・後胃・短胃静脈を血行郭清するものであり、その特徴として胃静脈瘤には著効するが、術後の食道静脈瘤残存と胃排出遅延が問題であった。残存食道静脈瘤は胃壁内血流により供血されるため、その根治に先人らは食道離断術や胃上部切除

術を考案し、その残存血流の遮断を行うことで食道静脈瘤にも一定の効果を示したものの、術後の縫合不全も多く報告され次第に施行されなくなった。現在では、Hassab手術後に内視鏡治療を付加する combination therapy で残存食道静脈瘤に対しても安全かつ良好な成績が得られるようになっている。Hassab手術の術前からF2またはRC1以上の食道静脈瘤を認めた際には、術後に必ず内視鏡治療を追加することが肝要である。Hassab手術では食道静脈瘤の主要供血路がすべて遮断されているため、EVLによる食道静脈瘤の治療効果が極めて大きいのが特徴である。また、通常のHassab手術で多くみられる胃排出遅延の予防として、静脈瘤供血路に左胃静脈が関与しない症例には、胃小弯の血行郭清を省略し迷走神経切離を回避する modified Hassab手術も行われている。現在では、低侵襲手術を考慮して、腹腔鏡下 Hassab手術も施行されている²²⁻²⁴。

また門脈圧を低下させる手術として、門脈血流を体循環に迂回させるシャント手術がある。門脈圧低下を目的とする体循環シャント手術として、1940年代に門脈下大静脈シャント術が行われていたが、術後の高率な肝性脳症や肝不全（Eck 瘻症候群）の発生のため1960年代には禁忌となった。また、門脈圧を低下させずに食道胃静脈瘤の圧のみ減圧する選択的シャント手術としては、遠位脾腎静脈シャント術や左胃静脈-下大静脈シャント術（井口シャント）などが1967年に報告され臨床応用されていたが、手技の煩雑さと合併症から現在殆ど行われていないのが現状である。肝外門脈閉塞症に対する腸間膜静脈門脈バイパス術（Rex シャント）は小児例を中心に行われている。

まとめ

門脈圧亢進症の病態および治療に加え、最近のBaveno meetingにおけるコンセンサスも含め解説した。門脈圧亢進症についてはcACLDの非代償化を予防することが重要であることはいうまでもないが、門脈圧亢進症の門脈血行動態は大きく相違するため、個々の門脈血行動態を考慮した最適な治療を選択する必要がある。門脈圧亢進症の治療では、内視鏡、IVR、薬物療法、手術など担当する診療科の治療に依存する傾向がある。とくに難治例の対応では、内科、IVR、外科の単一の治療に固執せず、門脈血行動態を十分に把握した上で個々の病態に最適と考えられる治療法、いわゆる“Personalized Care for Portal Hypertension”を模索し、時に病態に合わせて様々な治療を組み合わせることも重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, Tani ai N: Management of portal hypertension based on portal hemodynamics. *Hepatol Res* 2021; 51: 251-262.
2. 日本門脈圧亢進症学会 編：門脈圧亢進症取扱い規約第4版。2022；巻頭，金原出版 東京。
3. 清水哲也，吉岡正人，松下 晃ほか：【門脈圧亢進症 up-to-date】門脈圧亢進症に対する外科治療。消化器・肝臓内科 2021; 10: 106-114.
4. 吉田 寛：門脈圧亢進症における脾静脈血行動態の検討。日本消化器病学会雑誌 1991; 88: 2763-2770.
5. 吉田 寛，吉岡正人，松下 晃ほか：【肝硬変のトータルマネジメント】食道胃静脈瘤に対する治療。肝臓クリニックアップデート 2020; 6: 169-173.
6. 清水哲也，吉岡正人，松下 晃，上田純志，谷合信彦，吉田 寛：【門脈圧亢進症に対する診療】門脈圧亢進症のおもな合併症 診療の実際 脾腫・脾機能亢進症。臨床消化器内科 2021; 36: 1541-1545.
7. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Faculty Baveno VII: Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974.
8. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, et al: β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019; 393: 1597-1608.
9. Sharma S, Agarwal S, Gunjan D, et al: Long-term Outcomes with Carvedilol versus Propranolol in Patients with Index Variceal Bleed: 6-year Follow-up Study. *J Clin Exp Hepatol* 2021; 11: 343-353.
10. Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, et al: Splenic non-infarction volume determines a clinically significant hepatic venous pressure gradient response to partial splenic embolization in patients with cirrhosis and hypersplenism. *J Gastroenterol* 2021; 56: 382-394.
11. Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Tani ai N, Kumazaki T: Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1445-1448.
12. Shimizu T, Onda M, Tajiri T, et al: Bleeding portal-hypertensive gastropathy managed successfully by partial splenic embolization. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 947-949.
13. Shimizu T, Tajiri T, Yoshida H, et al: Hand-assisted laparoscopic hepatectomy after partial splenic embolization. *Surg Endosc* 2003; 17: 1676.
14. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW: Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4921-4928.
15. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, et al: Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-591.
16. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al: Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49: 720-724.

17. Bayraktar Y, Harmanci O, Büyükasik Y, et al: JAK2V617F mutation in patients with portal vein thrombosis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2778–2783.
18. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al: Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 210–218.
19. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, et al: Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94: 1063–1069.
20. Shimizu T, Yoshida H, Tani ai N, et al: Splenectomy unveils thrombocytosis in underlying myeloproliferative neoplasms with extrahepatic portal vein obstruction. *Intractable Rare Dis Res* 2024; 13: 165–171.
21. Shimizu T, Yoshida H, Tani ai N, et al: Clinical features of extrahepatic portal vein obstruction: Myeloproliferative neoplasms eliminate hypersplenic hematologic changes in extrahepatic portal vein obstruction. *Intractable Rare Dis Res* 2024; 13: 63–68.
22. Shimizu T, Yoshioka M, Matsushita A, et al: Esophagogastric varix caused by extrahepatic portal vein obstruction with essential thrombocythemia: A case report. *J Nippon Med Sch* 2024; 91: 541–547.
23. Shimizu T, Yoshioka M, Kawano Y, et al: Modified Hassab's operation and endoscopic variceal ligation for esophagogastric varices caused by extrahepatic portal vein obstruction with JAK2V617F-mutated myeloproliferative neoplasm: A case report. *Japanese Journal of Portal Hypertension* 2023; 29: 227–234.
24. 清水哲也, 吉田 寛, 松下 晃ほか: 【消化管静脈瘤診療 Update】内視鏡医が知っておきたい門脈圧亢進症診療 食道胃静脈瘤に対する外科治療. *消化器内視鏡* 2024; 36: 1727–1732.
25. 吉田 寛: 【門脈圧亢進症 up to date】門脈圧亢進症に対する手術療法と IVR. *日本消化器病学会雑誌* 2019; 116: 404–411.
26. 日本肝臓学会・日本門脈圧亢進症学会編: 門脈圧亢進症のガイド 2022. 2022; pp 24–43, 文光堂 東京.
27. 清水哲也, 吉田 寛, 谷合信彦ほか: 門脈圧亢進症に対する外科治療. *日本門脈圧亢進症学会雑誌* 2024; 30: 252–260.
28. 日本門脈圧亢進症学会 編 門脈圧亢進症取扱い規約 第4版. 2022; pp 136–137 (図 110), 金原出版 東京.

(受付: 2025年3月6日)

(受理: 2025年6月25日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

肝細胞癌の現状



平岡 淳 多田 藤政 大濱日出子

愛媛県立中央病院消化器内科

1. わが国の肝細胞癌の疫学と特徴

原発性肝癌は、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC)、肝内胆管癌、細胆管細胞癌、胆管囊胞腺癌、混合型肝癌、肝芽腫、未分化癌に分類される。このうち HCC が原発性肝癌の 90.1%、肝内胆管癌が 6.9% を占め、その他の組織型は 1% 未満である¹。肝内胆管癌は胆道癌に準じて治療が行われるため、本稿では HCC について述べる。

HCC の死亡者数は近年、減少傾向となっている。C 型 (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する抗ウイルス治療の発達と、危険群に対する HCC のスクリーニングが普及してきたこと、手術、ラジオ波治療 (RFA) を含む焼灼療法といった HCC に対する治療法の進歩発展がその要因である。わが国における原発性肝癌の 2020 年の診断数は 34,744 人、2023 年の死亡数は 22,908 人であり、部位別では男性第 5 位、女性第 6 位に位置している。性別では男性が 23,707 人、女性が 11,037 人で男性に多い (国立癌研究センター癌情報サービス「癌登録・統計」http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)。

HCC は慢性肝疾患を背景として発生する特徴があり、わが国では HCV 感染が最も多く、次いで HBV が多かったが、近年の HBV に対する核酸アナログ製剤の進歩や、HCV に対する DAA 治療の発達でウイルス性 HCC の減少がみられるとともに非ウイルス性、特に生活習慣病や肥満を背景とした代謝異常関連脂肪肝 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) 等による HCC が増えており、1991 年に 10.0% だったが 2015 年には 32.5% まで増加している²。また、非ウイルス性 HCC の増加とともに HCC 患者の高齢化も顕著で、高齢化の進む愛媛県では非ウイルス性 HCC の割合が 50% を超すようになっている (図 1)。

アルコール以外に肥満や糖尿病は HCC 発症のリスク因子であり、脂肪肝を含めて年齢、AST、ALT、血小板数から算出される Fib-4 インデックス (計算サイト: 日本肝臓学会 <https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/eapharma.html>) が高値である

場合は注意が必要である。近年では日本肝臓学会から「奈良宣言 2023」(日本肝臓学会 https://www.jsh.or.jp/medical/nara_sengen/iryuu.html) が出された。ALT 30 U/L を超す場合はかかりつけ医の受診と必要に応じた消化器内科などの専門診療科で精密検査を受けることで肝疾患の早期発見・治療につなげるよう提言されている。一方で、高齢化と非ウイルス性 HCC の増加に伴って、肝切除症例において線維化の全く無い HCC もこの 24 年間で 1.3% から 20.0% に増加しており³、囲い込みの難しい症例も増加しているため、今後サーベイランス方法の開発が求められる。

HCC の特徴として、肝内に多中心性に発生すること、異時性に再発を繰り返すことが知られており、根治治療後も高率に再発を繰り返し、有効な再発予防効果のある化学療法はまだ開発されていない。

2. 肝細胞癌のサーベイランスと診断¹

1) サーベイランス

HCC のサーベイランスは、腫瘍マーカー検査および腹部超音波検査を中心に実施される。HBV または HCV による慢性肝炎あるいは肝硬変を有する症例は高危険群、B 型あるいは C 型肝炎硬変症例は超高危険群とされ、サーベイランスの対象となる。高危険群では 6 カ月ごとの腫瘍マーカー検査および超音波検査が、超高危険群では 3~4 カ月ごとの腫瘍マーカーおよび超音波検査、必要に応じて 6~12 カ月ごとの dynamic CT または MRI が推奨される。

根治治療後の症例では再発率が高いため、超高危険群に準じた厳密な経過観察が必要である。近年の抗ウイルス療法の進歩によりウイルス性 HCC の割合が減少している⁵。しかし、前述のように、肝炎ウイルスを原因としない非ウイルス性 HCC の増加が著しく、サーベイランス対象者の囲い込みが困難となってきている。

2) 診断

HCC の診断は、高危険群または超高危険群の患者において典型的な造影パターンがみられれば病理的な

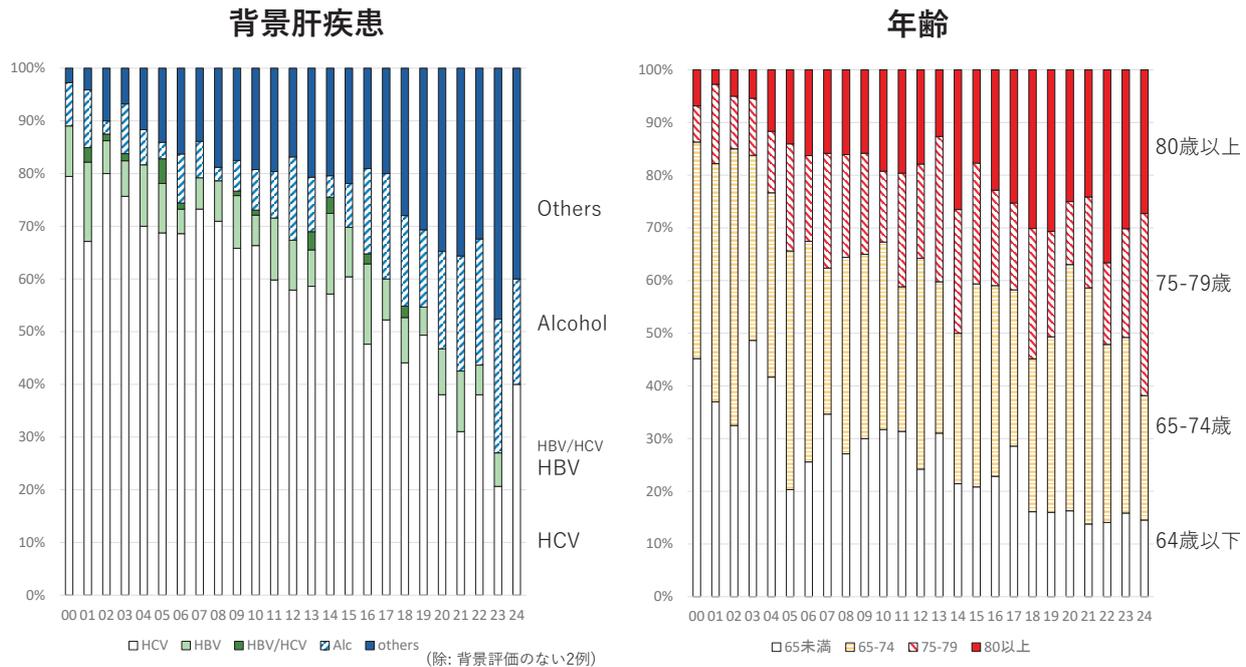


図1 愛媛県立中央病院 消化器内科における初発肝細胞癌患者の背景肝疾患と年齢変化 (2000年～2024年, n=2,160)

評価がなくても HCC と診断できる。

【腫瘍マーカー】

肝細胞がんの腫瘍マーカーは、 α -fetoprotein (AFP), Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II), AFP-レクチン分画 (AFP-L3) である。AFP は比較的感度が高く、PIVKA-II および AFP-L3 は特異度が 95% 前後と高い特徴がある。これらを経時的に測定し、上昇してきた場合は、超音波検査で腫瘍が検出できなくても dynamic CT 等のより感度が高い検査を行うことを考慮する。AFP と PIVKA-II, AFP-L3 分画は相関性がないため⁶, 2 種の腫瘍マーカーの同時測定が特異度の低下を最小限に抑えつつ感度の向上に寄与することが報告されている。

近年、非ウイルス性 HCC の増加に伴い、AFP 陽性 HCC が減少しているため⁷, 複数の腫瘍マーカーのモニタリングが重要である。

【超音波検査】

超音波検査は簡便かつ非侵襲的、低コストであり、一般診療で多く普及していることから高危険群、超高危険群のサーベイランス検査として推奨されている。典型的な HCC では、周囲に低エコー帯を伴い、低エコーまたはモザイクパターンを呈する結節として描出される。また、ペルフルブタン [ソナゾイド®] を用いた造影超音波検査は、卵アレルギーがなければ安全に使用できる検査で、腫瘍内血流の検出に優れ、肝腫瘍の鑑別診断、存在診断、治療補助や治療効果判定にも使用されている。

【CT】

dynamic study (造影剤の急速静注による動脈相と門脈・平衡相の 3 相撮影) が推奨される。典型的な HCC は動脈相で濃染し、門脈・平衡相で周囲肝実質より相対的な低吸収域 (washout) を呈する。

【MRI】

肝細胞特異性 MRI 造影剤であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) を用いた dynamic MRI が行われる。信号強度や造影パターンが鑑別診断に有用である。典型的な HCC では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影パターンは dynamic CT と同様、動脈相で濃染し、門脈・平衡相で washout となる。Gd-EOB-DTPA は静脈投与され、能動的に肝細胞に取り込まれ、その後、胆汁中に排泄される。投与直後は細胞外液性造影剤として動脈、門脈の血流分布を評価することができ、約 20 分経過すると肝特異性造影剤として正常肝細胞は造影剤を取り込んで染影される。この肝細胞造影相は早期 HCC の高い検出・診断能を有する。

【血管造影 (DSA)・CTAP/CTHA】

HCC の診断のための DSA (Digital Subtraction Angiography) は検出感度が低いと推奨されない。一方で経動脈性門脈造影下 CT (CTAP: CT during arteriography), および肝動脈造影下 CT (CTHA: CT during hepatic arteriography) は、dynamic CT/MRI より侵襲度が高いが病変検出能が優れているとされ、肝切除前などより正確なステージ

表1 TNM分類（日本肝癌研究会編集『原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版』：金原出版より改変）

T 因子	
T1	: 3 因子合致
T2	: 2 因子合致
T3	: 1 因子合致
T4	: 0 因子合致
TNM 分類	
Stage I	: T1N0M0
Stage II	: T2N0M0
Stage III	: T3N0M0
Stage IVa	: T4N0M0, or any TN1M0
Stage IVb	: Any TN0-N1M1
T 因子：単一病変，腫瘍サイズが2 cm 未満，血管浸潤無し	
N 因子：リンパ節転移	
M 因子：遠隔転移	

ングが必要な場合に行われることもある。

【FDG-PET/CT】

HCC に対するサーベイランスとしては検出感度が低いため，肝外転移が疑われる場合に行うことが推奨されている。

【腫瘍生検】

典型的な HCC 症例では dynamic CT/MRI 等の画像検査で確定診断することが可能で，腫瘍生検は必須ではない。播種リスクもあるため，各種画像検査で非典型的所見を呈して組織学的診断が治療方針決定のために必要な場合に考慮する。

3. 肝細胞癌の病期分類

HCC の病期は，腫瘍径，腫瘍数，脈管侵襲の有無からなる T 因子，リンパ節転移の有無（N 因子），および肝外転移の有無（M 因子）によって分類される。わが国では原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版（表1）が用いられる。最近では，全身薬物療法において国際的な病期分類である BCLC staging が用いられることも多くなっている。

4. 肝細胞癌の治療法選択⁴

1) 治療選択

HCC の治療選択においては，他の固形癌と異なり，腫瘍進行度に加えて肝予備能を考慮する必要がある。肝予備能の指標として Child-Pugh 分類⁹ が広く用いられてきた。Child-Pugh 分類は統計学的手法に基づかない点や半定量因子を使用する点，アルブミンや腹水といった交絡する因子などを含む点など欠点もある。

予備能の良好な症例で全身薬物療法を行うような場合は，近年提唱されたアルブミンと総ビリルビンの2因子で算出される ALBI スコア/グレード⁹ や modified ALBI グレード¹⁰ による詳細な評価が有用である。Log 関数を含む ALBI スコアは最近では電子カルテ上で検査結果に自動計算表示する施設も増えており，スマホのアプリケーションや日本肝臓学会のホームページなどを利用して計算も可能で臨床現場に浸透している（日本肝臓学会 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/hepatic_reserve.html）。また外科的切除の適応を検討する場合には脳症の因子を ICG 検査に置き換えた肝障害度¹¹⁻¹³（表2）が有用とされており，評価に用いられることもあるが，ICG 注射を必要とする点，アレルギーのリスクがある点，シャントがある場合評価が困難となる点が欠点である。

本邦の HCC 治療アルゴリズムを図2に示す（図2）。肝予備能，腫瘍のサイズや個数など進行度によって推奨される治療法が示されている。この治療アルゴリズムは，初回治療時だけでなく再発治療を行う際にも治療選択の参考となる。

2) Child-Pugh 分類 A または B の患者に対する治療方針

①腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 以下であれば肝切除または焼灼療法が推奨される。しかし，一般的に Child-Pugh B では肝切除が施行可能であることは少ない。

②腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 超であれば第一選択として肝切除が，第二選択として塞栓療法が推奨される。

③腫瘍数が4個以上であれば，第一選択として塞栓療法，第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法が推奨される。近年では全身薬物療法を第一選択とされることも多くなりつつある。

④脈管侵襲を有する症例では切除可能であれば肝切除が，切除不能であれば全身薬物療法が選択される。

⑤肝外病変を有する症例では全身薬物療法が推奨される。

なお全身薬物療法は Child-Pugh 分類 A かつ PS が良好（0~1）な症例において推奨されている。

3) Child-Pugh 分類 C の患者に対する治療方針

①ミラノ基準（脈管侵襲と肝外転移がなし，腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 以下，または腫瘍が単発で最大腫瘍径が5 cm 以下）を満たすか，5-5-500 基準（脈管侵襲と肝外転移がなし，腫瘍径5 cm 以内

表2 Child-Pugh 分類, ALBI スコア/グレード・modified ALBI グレード, 肝障害度

Child-Pugh 分類			
	1 点	2 点	3 点
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8 ~ 3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40 ~ 70	40 未満
腹水	ない	少量	中等量
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
各項目のポイント数を加算してその合計点で分類する。 Child-Pugh 分類 A : 5 ~ 6 点, B : 7 ~ 9 点, C : 10 ~ 15 点			
ALBI スコア/グレード			
ALBI グレード ALBI スコア : $\log_{10} \text{bilirubin} (\mu\text{mol/L}) \times 0.66 + \text{albumin} (\text{g/L}) \times -0.085$ (注 : ビリルビン : 1 mg/dL = 17.1 $\mu\text{mol/L}$, アルブミン : 1 g/dL = 10 g/L) ALBI グレード 1, 2, 3 = ≤ -2.60 , > -2.60 to ≤ -1.39 , > -1.39			
mALBI グレード =ALBI スコア -2.27 で ALBI グレード 2 を 2 つのサブグレード (2a/2b) に分割			
肝障害度			
	A	B	C
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0 ~ 3.5	3.0 未満
プロトロンビン活性値 (%)	80 超	50 ~ 80	50 未満
ICG-R15 分值 (%)	15 未満	15 ~ 40	40 超
腹水	なし	治療効果あり	治療効果少ない
臨床所見, 血液生化学所見により 3 度に分類する. 各項目別に重症度を求め, そのうち 2 項目以上が該当した肝障害度をとる (日本肝癌研究会編集『原発性肝癌取扱い規約 第 6 版補訂版』: 金原出版より改変). 2 項目以上の項目に該当した肝障害度が 2 カ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる.			

かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP500 ng/mL 以下) を満たし, かつ年齢が 65 歳以下であれば肝移植が考慮される.

②上記基準に合致しない場合には, 緩和ケアが推奨される.

5. 治療法各論

1) 肝切除

侵襲性は高いが, 根治度が最も高い治療法である. 開腹下肝切除に加えて, 腹腔鏡下肝切除も実施される. Child-Pugh 分類 A または B, 腫瘍数が 3 個以内の患者で推奨されるが, 基本的には Child-Pugh 分類 A が対象となることが多い. ICG 試験結果を含めた肝予備能に応じて切除術式を決定する.

2) 焼灼療法

Child-Pugh 分類 A または B で, 腫瘍数が 3 個以内, 腫瘍径が 3 cm 以下の患者で推奨される. 焼灼療法は比較的安全に施行可能であるが, 術後症例, 特に胆管

空腸吻合術後などでは肝膿瘍のリスクが高いとされる. 近年本邦で行われた肝切除と RFA の比較を無作為に割り付けで比較した SURF 試験¹⁴ では両群の治療成績に有意差がないことが報告されており, 症例の状況に応じた治療戦略が必要である.

3) 塞栓療法

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は, HCC を栄養する動脈を血管造影にて経カテーテル的に塞栓して阻血壊死させる治療法である. リピオドールに抗がん剤 (アントラサイクリン系や白金製剤系) を混和してゼラチン粒子で塞栓することが一般的である. 一般的に, Child-Pugh 分類 A または B で, 肝切除や穿刺局所療法に適応とならない肝内に病変が多発する症例に対して推奨される. 腫瘍個数と腫瘍径 (cm) の和が 7 を超えるもの (up-to-seven 基準) では肝機能障害のリスクが高まるため, 後述するように全身薬物療法を優先して施行されることが多くなりつつある¹⁵.

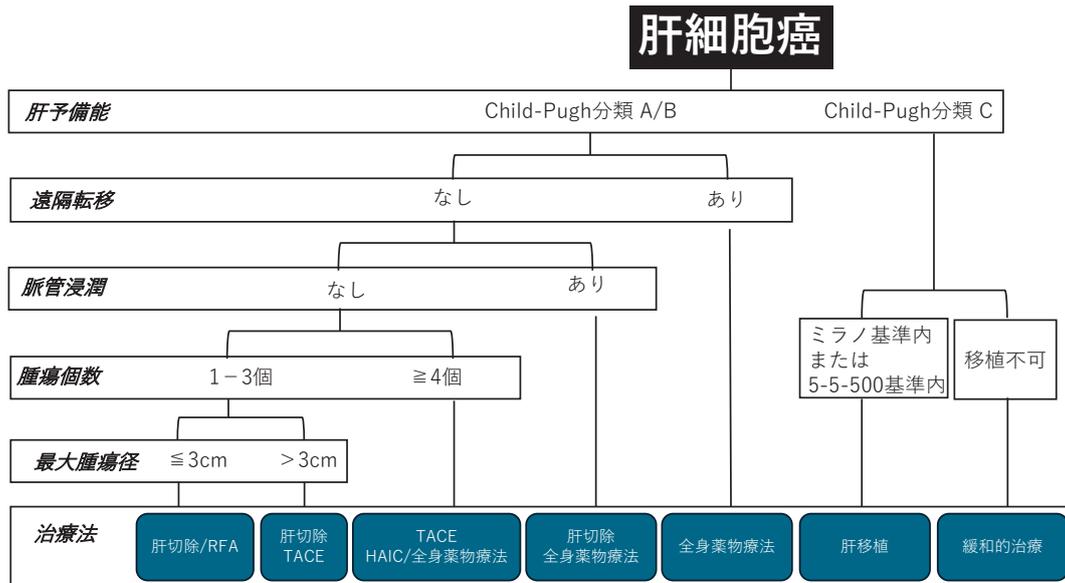


図2 本邦の肝細胞癌治療アルゴリズム (日本肝臓学会編集『肝臓診療ガイドライン 2021年版』: 金原出版より改変)

RFA: ラジオ波焼灼療法, TACE: 肝動脈化学塞栓術

4) 全身薬物療法

2025年5月現在, 切除不能な肝細胞癌に対する有用性が示され, 本邦で使用可能なレジメンとして, sorafenib [ネクサバル[®]], regorafenib [スチバーガ[®]], lenvatinib [レンビマ[®]], ramucirumab [サイラムサ[®]], atezolizumab [テセントリク[®]], bevacizumab [アバスタチン[®]], cabozantinib [カボメテイクス[®]], durvalumab [イミフィンジ[®]], tremelimumab [イジユド[®]] (薬事承認順)がある。肝臓診療ガイドライン 2021年版では, 一次薬物療法として atezolizumab+bevacizumab 併用療法と durvalumab+tremelimumab 併用療法が並んで推奨されており, 二つの複合免疫療法の特性を理解し患者の状態にあわせていずれかを選択する。ただし, 複合免疫療法が適さない症例の場合には, sorafenib または lenvatinib もしくは durvalumab 単剤による治療が推奨されている。二次薬物療法として, 一次薬物療法で sorafenib が選択された場合には状況に応じて, regorafenib, ramucirumab, cabozantinib が推奨され (図3 下線部), 十分なエビデンスはないものの, lenvatinib も選択可能である。一方, 一次薬物療法で sorafenib 以外が選択された場合には, 二次薬物療法の選択の根拠となるべき十分なエビデンスはなく, 状況に応じてそれぞれの薬剤が使用可能とされる (図3)。2025年6月, 新たな一次薬物療として nivolumab (抗PD-1抗体) +ipilimumab (抗CTLA-4抗体)¹⁶ が承認された。ガイドラインの改定作業にあわせて, 今後薬物療法のアルゴリズムに組み込まれる予

定である。

① atezolizumab+bevacizumab 併用療法

免疫チェックポイント阻害薬 atezolizumab は PD-L1 に対するモノクローナル抗体であり, 免疫賦活作用により抗腫瘍効果を発揮する。一方, bevacizumab は抗 VEGF-A 抗体であり, 抗 VEGF 作用により血管新生抑制に働くだけでなく, 腫瘍微小免疫環境を改善し, 免疫チェックポイント阻害薬の作用を増強する役割を有する。副作用としては, bevacizumab の抗 VEGF 作用による高血圧, 蛋白尿, そして atezolizumab の免疫関連有害事象 (irAE: immune-related adverse events) に注意が必要である¹⁷。血管新生抑制作用があるため, 出血リスクのある食道胃静脈瘤があるような場合などは注意が必要である。

② durvalumab+tremelimumab 併用療法

免疫チェックポイント阻害薬である durvalumab は PD-L1 に対するモノクローナル抗体であり, 同じく免疫チェックポイント阻害薬である tremelimumab は CTLA-4 に対するモノクローナル抗体である¹⁸。

③ durvalumab 単独療法

Sorafenib に対して非劣性 (HR 0.86) が示されており¹⁸, 複合免疫療法が適さない症例の場合には, sorafenib または lenvatinib もしくは durvalumab 単剤による治療が推奨されている。

④ sorafenib

Sorafenib は, VEGFR, PDGFR, Rafなどを阻害するキナーゼ阻害剤 (MTA) であり, SHARP 試験にお

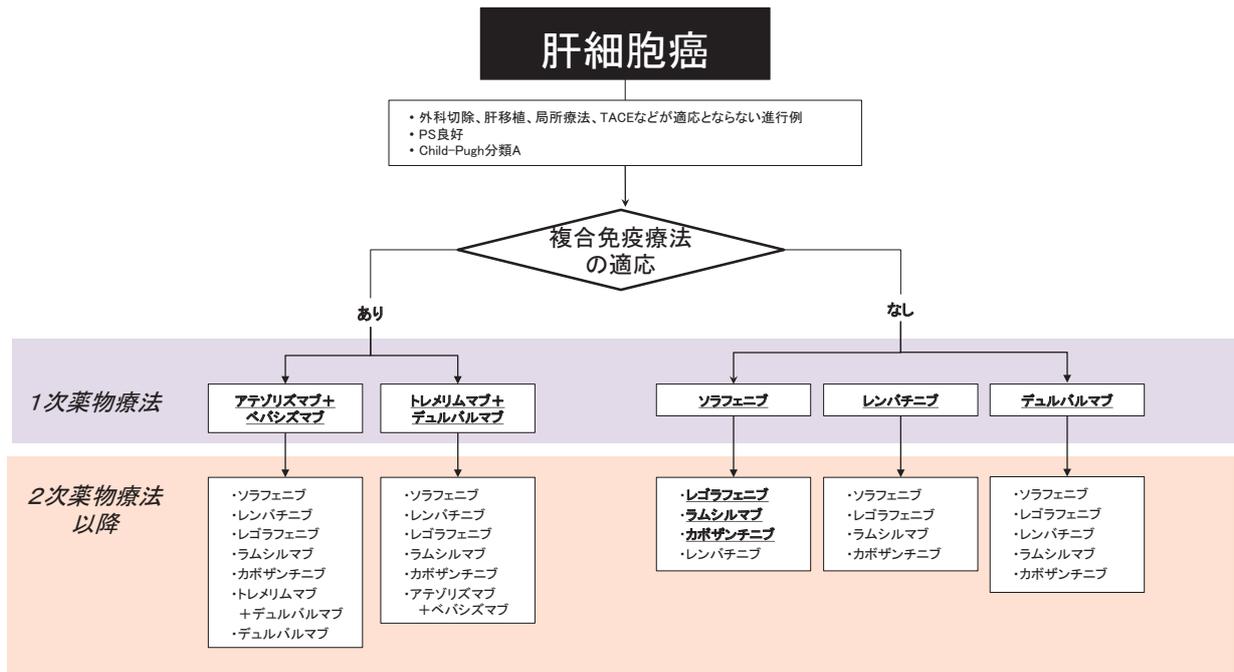


図3 肝細胞癌薬物療法アルゴリズム（日本肝臓学会編集『肝臓診療ガイドライン 2021年版』2023年5月30日 update：金原出版）

いてプラセボと比較して有意な生存期間の延長を示すことができた薬剤である¹⁹。sorafenibの主な有害事象には、手足症候群、皮疹、下痢、高血圧、肝障害などがある。

ながらくsorafenibの治療成績を凌駕するレジメンが登場しなかったが、MTA薬のlenvatinibが非劣性を証明して承認された後に、免疫療法であるatezolizumab+bevacizumabがdurvalumab+tremelimumab優越性を示して承認された。

⑤ lenvatinib

LenvatinibはVEGFR、FGFR1-4などを阻害するMTAでありREFLECT試験において、sorafenibと比較して全生存期間の非劣性が示された²⁰。腫瘍縮小効果がsorafenibと比較して高い。Lenvatinibは、sorafenibと比較して手足症候群の頻度が低く、高血圧、蛋白尿の頻度が高い。また食欲低下や全身倦怠感などの頻度が高い。

⑥ regorafenib

Regorafenibは、VEGFR、PDGFR、Raf、KIT、RETなどを阻害するMTAであり、RESORCE試験において、sorafenib投与後の症例においてプラセボと比較して有意な生存期間の延長を示した²¹。二次治療以降で使用される。Regorafenibはsorafenibと化学構造式が類似しており、sorafenibと類似した副作用が発現するため、sorafenib不耐の症例に投与はできない。

⑦ ramucirumab

Ramucirumabは、抗VEGFR-2モノクローナル抗体であり、sorafenib不応、不耐、かつAFP400 ng/mL以上の症例を対象としたREACH-2試験においてプラセボに対して生存期間の延長を示した²²。二次治療以降で使用される。主な副作用として高血圧、蛋白尿、体液貯留などがあげられるが、比較的副作用が軽微であり、肝予備能への影響が少ないことが特徴である。

⑧ cabozantinib

Cabozantinibは、VEGFR2、MET、AXLなどを阻害するMTAであり、CELESTIAL試験においてプラセボに対して有意な生存期間延長を示した²³。二次治療以降で使用される。主な副作用としては、下痢、食欲低下、疲労、蛋白尿、手足皮膚症候群などがある。

使用可能な全身薬物療法のレジメンが増加するにつれて、逐次治療が施行されることが多くなり予後の改善がみられている²⁴。2009年から5年刻みでみた全身薬物療法で治療を受けた患者の全身薬物療法導入後の予後は12.2カ月(95%CI 9.8~14.5) vs. 16.3カ月(95%CI 13.4~19.2) vs. 22.9カ月(95%CI 20.1~26.1) (P<0.001)と著明な改善がみられている⁷。

5) 肝動注化学療法

肝動注化学療法は、肝動脈に挿入したカテーテルから高濃度の抗がん剤を投与して腫瘍局所の抗がん剤濃

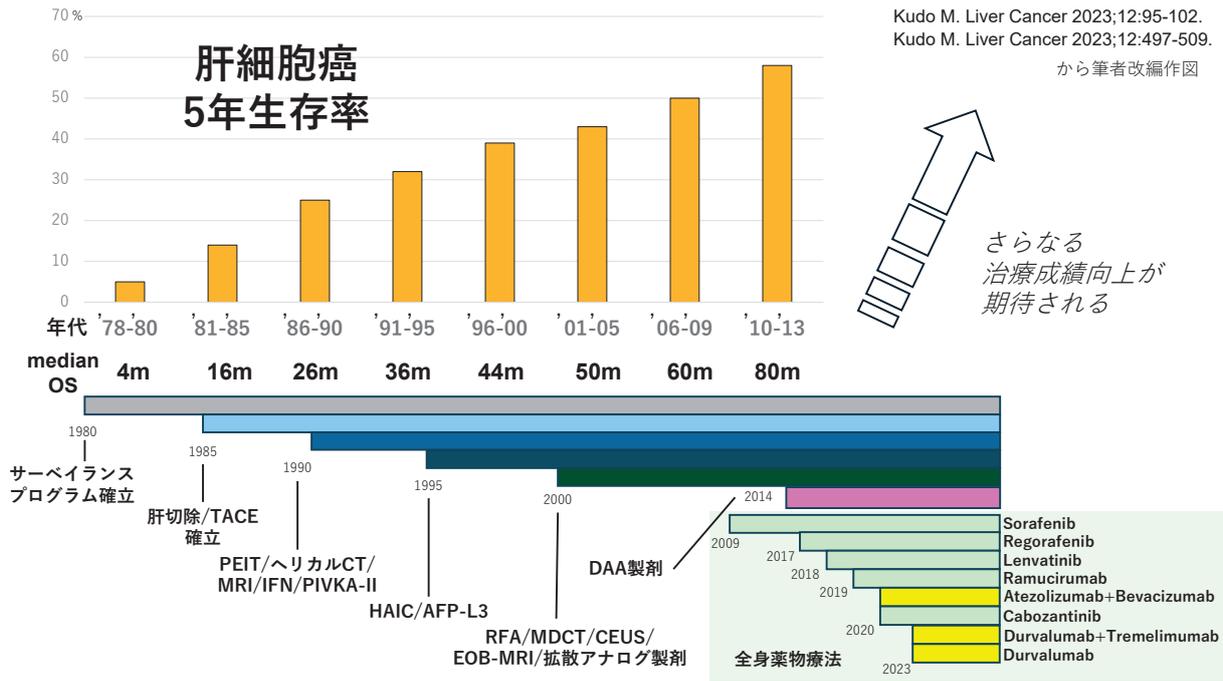


図4 本邦の肝細胞癌に対する治療法の進歩と治療成績の向上 (文献 25, 26 より筆者改編作図)
 TACE: 肝動脈化学塞栓術, PEIT: 経皮的エタノール注入療法, IFN: インターフェロン治療, HAIC: 肝動注化学療法, RFA: ラジオ波焼灼療法, CEUS: 造影超音波

度を高め、全身性の副作用軽減が期待できる治療法である。肝動注化学療法は肝内に多発した症例、または脈管侵襲があり、切除やRFA、TACE等の適応がない症例に行われる。日本では、抗がん剤として cisplatin とフルオロウラシルの併用療法 (Low-dose FP 療法) や cisplatin 単独投与が行われている。治療効果の良好な免疫療法が使用できる状況となり、使用される頻度は減ったが、肝予備能が比較的不良な患者でも使用しやすい。

6) 肝移植

肝予備能が Child-Pugh 分類 C、年齢が 65 歳以下、かつ肝外転移がなく、ミラノ基準 (腫瘍数が 3 個以内で最大腫瘍径が 3 cm 以下、または腫瘍が単発で最大腫瘍径が 5 cm 以下) を満たす、あるいは、5-5-500 基準 (腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP500 ng/mL 以下) を満たす場合 (5-5-500 基準内) には肝移植が考慮される。日本では、脳死肝移植のドナーが極めて少ないため、親族からの生体肝移植が主に行われている。

7) 放射線治療

治療アルゴリズムへの記載はないが、腫瘍数が 3 個以内で最大腫瘍径が 5 cm 以下、Child-Pugh 分類 A ま

たは B の症例で切除や穿刺局所療法が医学的な理由により施行困難な場合、体幹部定位放射線治療や粒子線治療が考慮される。いずれの治療法も局所制御率が高く、体幹部定位放射線治療は腫瘍径が 5 cm 以下で転移病巣のない原発性肝がん保険収載されている。粒子線治療は 2022 年 4 月より長径 4 cm 以上かつ手術による根治的な治療法が困難であるものに限って保険収載されている。しかし切除や RFA に比較した長期成績のエビデンスはまだ定まっていない。

6. 肝細胞癌の予後の改善

サーベイランスの確立や検査診断技術、治療法の進歩に加えて、抗ウイルス療法や切除不能となった後の全身薬物療法の発展によって、今後ますます HCC 患者の予後の改善が期待される^{25, 26} (図 4)。

さらなる予後の改善に向けて、非ウイルス性 HCC の危険群の囲い込み方法の確立が求められる。まずは「奈良宣言 2023」をもとに ALT 30 U/L を超す患者について消化器病専門医・肝臓専門医と医療連携を意識することがその第一歩になるといえる。

Conflicts of Interest: 平岡淳: 中外製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, 日本イーライリリー株式会社

文 献

1. 飯島 尋, 工藤 正, 久保 正ほか: 第23回全国原発性肝臓追跡調査報告 (2014~2015) 日本肝臓研究会追跡調査委員会. 肝臓 2023; 64: 333-381.
2. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al.: A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *Journal of gastroenterology* 2019; 54: 367-376.
3. Tada F, Hiraoka A, Ohama H, et al.: Dynamic changes in the characteristics of hepatocellular carcinoma among Japanese patients: Increasing incidence of cases without liver fibrosis. *Hepatol Res* 2025; <https://doi.org/10.1111/hepr.14208>
4. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, et al.: Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2023; 53: 383-390.
5. Ochi H, Hiraoka A, Hirooka M, et al.: Direct-acting antivirals improve survival and recurrence rates after treatment of hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56: 90-100.
6. Kudo M: Urgent Global Need for PIVKA-II and AFP-L3 Measurements for Surveillance and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer* 2024; 13: 113-118.
7. Hiraoka A, Kudo M, Tada T, et al.: The Current Status of Tumor Markers as Biomarkers in the Era of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Alpha-Fetoprotein Alone Is Not Sufficient. *Oncology* 2025; 1-13. <https://doi.org/10.1159/000543405>
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60: 646-649.
9. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al.: Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558.
10. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, et al.: Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver cancer* 2019; 8: 121-129.
11. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al.: Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015; 45: <https://doi.org/10.1111/hepr.12464>
12. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al.: Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304.
13. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T: Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169: 589-594.
14. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, et al.: Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver cancer.* 2022; 11: 209-218.
15. Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, et al.: Primary analysis of a phase II study of atezolizumab plus bevacizumab for TACE-unsuitable patients with tumor burden beyond up-to-seven criteria in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: REPLACEMENT study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41: 4125.
16. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 45: 1851-1864.
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-1905.
18. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al.: Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1: EVIDoa2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
20. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al.: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173.
21. Bruix J, Qin S, Merle P, et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66.
22. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296.
23. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
24. Kobayashi K, Ogasawara S, Takahashi A, et al.: Evolution of Survival Impact of Molecular Target Agents in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer* 2022; 11: 48-60.
25. Kudo M: Surveillance, Diagnosis, and Treatment Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Japan: 2023 Update. *Liver cancer* 2023; 12: 95-102.
26. Kudo M: Current Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Japan. *Liver cancer* 2023; 12: 497-509.

(受付: 2025年5月25日)

(受理: 2025年6月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—グラビア—

腰椎椎体に高度の骨欠損を生じ手術を要した後腹膜神経鞘腫の1例

北川 泰之¹ 吉岡 正人² 吉田 啓紀³ 金 竜⁴ 眞島 任史³¹ 日本医科大学多摩永山病院整形外科² 日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科³ 日本医科大学整形外科⁴ シンフォニー病院整形外科

A Case of Retroperitoneal Schwannoma Causing Severe Bone Erosion in the Lumbar Vertebral Body

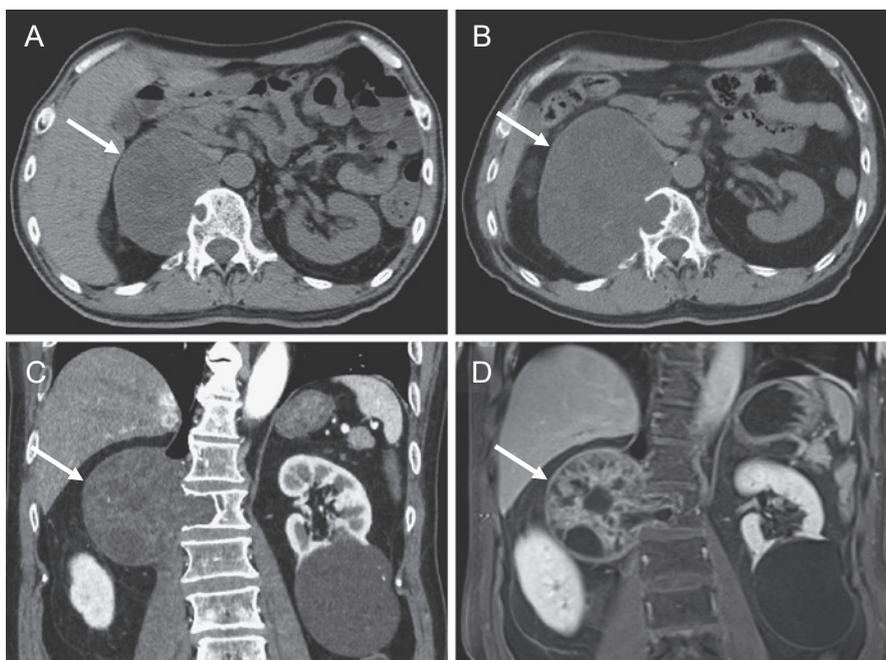
Yasuyuki Kitagawa¹, Masato Yoshioka², Hiroki Yoshida³, Yong Kim⁴ and Tokifumi Majima³¹Department of Orthopedic Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital²Department of Digestive Surgery, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital³Department of Orthopedic Surgery, Nippon Medical School⁴Department of Orthopedic Surgery, Symphony Clinic

図1

症例は71歳男性、当院血液内科にてマンツル細胞リンパ腫に対する精査中、CT検査で長径82 mm大の右後腹膜腫瘍(図1)が認められたため当科を受診した。CT上、腫瘍は第1腰椎に接し一部は椎体内に侵入していた。MRI検査で腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で不均一に高信号を示し、内部に造影効果のない囊腫様部分を多数認めた。画像所見から右第12胸神経に発生した非ダンベル型神経鞘腫が疑われ経過観察を行った。増大傾向が強かったため初診時から4年でCTガイド下針生検を施行、神経鞘腫で

あることを確認した。初診時から7年で第1腰椎椎体の骨欠損が正中を越え(図1)、椎体骨折のリスクが高まったため、腫瘍切除と椎体骨欠損部への骨移植を施行した(図2)。腫瘍は第1腰椎椎体内に深く進展し、また、下大静脈、腎動静脈、右腎臓を圧排していた。組織学的に神経鞘腫であることを再確認した。移植骨は術後7カ月には癒合した。最終評価の術後3年の時点で再発を認めず椎体骨のリモデリングがみられた(図3)。

神経鞘腫は末梢または中枢神経の神経鞘に発生する良性

連絡先：北川泰之 〒206-8512 東京都多摩市永山1-7-1 日本医科大学多摩永山病院整形外科

E-mail: kitayasu@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

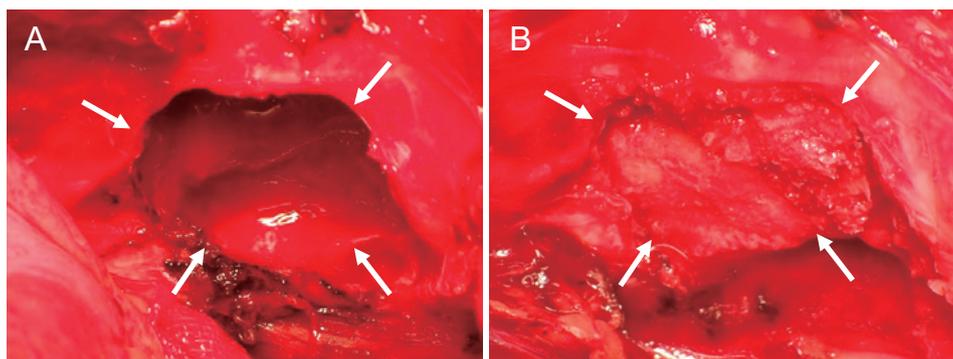


図 2

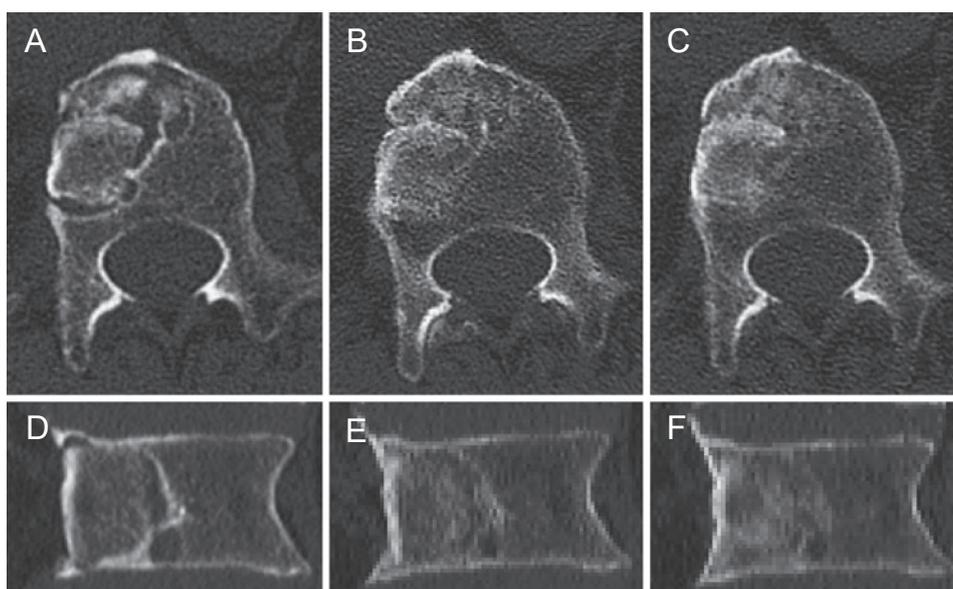


図 3

腫瘍であるが，罹患した神経や隣接臓器に対する圧迫により症状が出現する場合には手術が必要となることがある¹。後腹膜神経鞘腫の平均年間長径増大率は 1.9 mm と報告されているが，個々の腫瘍による差が大きく慎重な対応が求められる^{2,3}。本例の年間長径増大率は 5.9 mm であった。また，経過観察において，椎体のような硬組織であっても腫瘍がほとんど抵抗なく骨内に進展していき椎体の支持性を損なう可能性があることに留意する必要がある。

図 1 術前経過 (矢印：腫瘍)。A) 初診時 CT, B) 6 年後 CT, C) 6 年後 CT 冠状断, D) 6 年後造影 MRI 冠状断

図 2 術中所見。A) 腫瘍切除後の椎体の骨欠損 (矢印), B) 骨移植後 (矢印)

図 3 術後 CT (水平断と冠状断)。A, D) 術直後, B, E) 7 か月後, C, F) 3 年後

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group: Intercontinental collaborative experience with abdominal, retroperitoneal and pelvic schwannomas. *Br J Surg* 2020; 107: 452-463.
2. Kitagawa Y, Kim Y, Tsunoda R, Takai S: Natural progression and factors predicting growth of retroperitoneal schwannoma. *J Nippon Med Sch* 2020; 87: 13-16.
3. Ogose A, Kawashima H, Hatano H, et al.: The natural history of incidental retroperitoneal schwannomas. *PLoS One* 2019; 14: e0215336. doi: 10.1371/journal.pone.0215336.

日本医科大学医学会雑誌は，本論文に対して，クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も，すべての論文の著作権については，日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については，非営利目的で，元の論文のクレジットを表示することを条件に，すべての者が，ダウンロード，二次使用，複製，再印刷，頒布を行うことができる。

—原 著—

新型コロナウイルス感染症による嗅覚障害に対する 嗅覚刺激療法の有用性の検討

川口 夕紀¹ 吉野 綾穂² 小町 太郎¹ 新井 琴子¹ 大久保公裕²¹日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科²日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Retrospective Study of the Effectiveness of Olfactory Training in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction

Yuki Kawaguchi¹, Ayaho Yoshino², Taro Komachi¹,
Kotoko Arai¹ and Kimihiro Okubo²¹Department of Otolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Objective: Olfactory dysfunction (OD) is a common and distinctive symptom in patients with COVID-19. To date, no standardized treatment for COVID-19-associated OD has been established, but olfactory training (OT) is a promising therapeutic intervention. Previous studies have demonstrated the efficacy of OT in the treatment of postinfectious OD, with several investigations demonstrating the effectiveness of OT in addressing OD associated with COVID-19. In this study, we conducted a retrospective investigation to evaluate the effectiveness of OT and to determine the optimal duration of OT for managing COVID-19-associated OD.

Methods: Patients received an OT kit containing four odorants (rose, eucalyptus, lemon, and clove) and were instructed to sniff each one for 10 seconds, twice daily. To assess olfactory function, participants completed the Self-Administered Odor Questionnaire (SAOQ), Visual Analog Scale for Smell (VAS), T&T olfactometry, and an intravenous olfactory test, which were performed at baseline (pre-OT) and at three post-OT intervals (3 months, 6 months, and 1 year).

Results: Seventeen participants (mean age: 39.7 years, SD: 13) completed the study. Significant improvements were observed in SAOQ, VAS and intravenous olfactory test following OT. Specifically, significant differences were identified between the pre-OT and 1-year post-OT for both SAOQ and VAS ($p=0.021$, $p=0.021$, respectively). Additionally, significant differences were noted between the 3-month post-OT and 1-year post-OT for the same measures ($p=0.021$, $p=0.004$, respectively). For the intravenous olfactory test, a significant difference was observed in detection time scores between the 3-month post-OT and 6-month post-OT ($p=0.031$). No significant changes were observed in the T&T olfactometry score.

Correspondence to Yuki Kawaguchi, Department of Otolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: y-kawaguchi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

Conclusion: These findings suggest that OT led to notable enhancements in olfactory function in patients with COVID-19-associated OD. In terms of the duration of OT, our results indicate there are progressive benefits of OT over time.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 246-253)

Key words: olfactory training, olfactory dysfunction, COVID-19, T&T olfactometry, intravenous olfactory test

はじめに

2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は全世界に感染拡大し、2020年の流行初期では、その特徴的な臨床症状として急性発症の嗅覚味覚障害が注目された^{1,5}。2020年にヨーロッパの12施設で施行された調査において、軽度から中等度のCOVID-19患者417名のうち、86%の患者が嗅覚障害を、88%の患者が味覚障害を発症していたと報告された¹。その後に報告されたシステムティックレビュー、メタアナリシスでも、PCR陽性患者の53%が嗅覚障害を、44%が味覚障害を発症していたことから、急性発症の嗅覚・味覚障害はCOVID-19の発症を疑う症状の一つであるとの警告もなされた²。2021年年末からのオミクロン株への変遷に伴い、嗅覚・味覚障害の発生頻度は低下したが、その爆発的な感染力により、COVID-19による嗅覚障害・味覚障害患者は現在でも一定数みられている³。

COVID-19による嗅覚障害に対する治療法はいまだに確立されていない。本邦では感冒後嗅覚障害の治療法に準じて、亜鉛や、漢方製剤、ステロイド点鼻および内服、ビタミン製剤などがCOVID-19による嗅覚障害の治療として使用されており、海外からの報告ではクエン酸ナトリウムによる点鼻治療やビタミンA、オメガ3脂肪酸、亜鉛、 α リポ酸などの補充療法などの薬物療法も推奨されているが、いずれも有意な結果を得られていない⁴。そして近年では嗅覚の再生を促す嗅覚刺激療法は検討すべき治療法として注目されている^{5,6}。

嗅覚刺激療法は2009年にHummelらにより報告され、1日2回朝と夕に4種類の嗅素(バラ、ユーカリ、レモン、クローブ)を1つの嗅素につき10秒ずつ嗅ぐという嗅覚障害に対する治療法である⁷。感冒後嗅覚障害患者や⁸、頭部外傷後嗅覚障害患者⁹、パーキンソン病による嗅覚障害患者に対して¹⁰、嗅覚刺激療法の有用性がそれぞれ報告されている。2022年に行わ

れたシステムティックレビューでは、COVID-19による嗅覚障害に対する嗅覚刺激療法の有用性が報告されている¹¹。しかしながら嗅覚刺激療法を行うにあたり、どの程度の期間で回復が期待できるのかを検討した報告は本邦においては少ない¹²。

本研究では、当院でCOVID-19による嗅覚障害に対して嗅覚刺激療法を行った患者を対象として、嗅覚刺激療法施行後12カ月間のフォローアップが可能であった症例の後方視的観察を行い、嗅覚刺激療法の有用性および適切な観察期間の検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象

平成30年12月1日から令和6年10月31日の期間に、嗅覚障害を主訴に日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科を受診し、COVID-19による嗅覚障害と診断され嗅覚刺激療法を施行した17例を対象とした。本研究は日本医科大学千葉北総病院倫理委員会の承認および患者へのインフォームド・コンセントを得て行った(承認番号H-2024-161)。

方法

1. 嗅覚機能評価

嗅覚機能問診(日常のにおいアンケート、においのVisual Analog Scale(VAS))、基準嗅力検査、静脈性嗅覚検査を用いて嗅覚機能の評価を行った。

1.1 日常のにおいアンケート

日常のにおいアンケートは都築らにより報告された簡易な嗅覚評価を目的としたアンケートである¹³。日本人に馴染み深い嗅素20項目についてそれぞれについて「わかる(2点)」、「時々わかる(1点)」、「わからない(0点)」、「最近かいていない、かいたことがない(評価不能項目)」とし、20項目のうち評価不能項目が10項目未満のものを有効例として、評価可能であった項目を用いて百分率(%)で評価する方法で

ある。日常のにおいアンケート結果を日常のにおいアンケートスコア (0~100%) とした。

1.2 においの Visual Analog Scale (VAS)

左端に「とても悪い (ほとんどにおいがわからない)」、右端に「とても良い (においがよくわかる)」と記載した10 cm スケールバーの線上に1カ所チェックしてもらい、左端から何 mm か測定して得られた数値を、においの VAS スコアとした (0~100 mm)。

1.3 基準嗅力検査

T&T オルファクトメーター (第一薬品産業株式会社, 東京) を用いて行う検査である^{14,15}。T&T オルファクトメーターは嗅覚測定用基準臭 A から E の5種類の匂いで構成され、各臭素は0を正常嗅覚者の域値濃度とし、10倍希釈でBをのぞいてにおいが-2から5までの8段階に、Bのみ-2から4までの7段階に分けられており、-2が最も低濃度である。

基準臭 A~E までの5臭を、低濃度~高濃度の順に、A(バラの花のニオイ, 軽くて甘いニオイ), B(焦げたニオイ, カラメルのニオイ), C(腐敗臭, 古靴下の匂い, 汗くさいニオイ, 納豆のニオイ), D(桃のカンヅメ, 甘くて重いニオイ), E(糞臭, 野菜くずのニオイ, 口臭, いやなニオイ)の順で検査を行う¹⁴。ニオイ紙の先端10 mmを上記の基準臭に浸し、被験者の鼻孔真下の1~2 cmまで持っていき、被験者がにおいを初めて感じた濃度を検知域値、次に何の匂いか表現できたときの濃度を認知域値とする。5種の嗅素の検知域値、認知域値の平均(A+B+C+D+E)/5を求め、それぞれ平均検知域値、平均認知域値とする。嗅覚障害の程度は、5嗅素の平均認知域値 \leq 1.0を正常、1.2~2.4を軽度低下、2.6~4.0で中等度低下、4.2~5.4を高度低下、5.6~を脱失と5段階に分けられている。

1.4 静脈性嗅覚検査

静脈性嗅覚検査はアリナミンテストとも呼ばれ、アリナミン[®]注射液 (一般名; プロスルチアミン, 10 mg, 2 mL, 武田テバ薬品株式会社) を静脈内に注射し、注射開始からにおい (ニンニクまたはタマネギのようなアリナミン臭) を感じるまでの時間 (潜伏時間) とにおいを感じてから消失するまでの時間 (持続時間) を測定する検査である。静脈注射後、血液循環時間を経て、プロスルチアミンの分解産物の混合ガスが肺で拡散し呼気中に排泄され、後鼻孔経由で嗅上皮に至り、嗅細胞を刺激してにおいが生じるのが主なメカニズムであると考えられている^{16,17}。正常者の測定値は潜伏時間が6~10秒 (平均8秒) であり、持続時間が

49~95秒 (平均70秒) である。嗅覚障害では潜伏時間の延長と持続時間の短縮が生じ、においを全く感知できない場合は嗅覚脱失とする^{18,19}。

2. 嗅覚刺激療法

嗅覚刺激療法とは、4種類の香り (バラ, ユーカリ, レモン, クローブ) を10~15秒ずつ1日に2回嗅ぐ訓練を施行する方法である⁶。50 mLの遮光瓶にそれぞれ綿球を1つ入れ、4種類のアロマオイル (バラ, ユーカリ, レモン, クローブ (生活の木)) をそれぞれ1 mLずつ滴下したものを作成し、4つの瓶を1セットとして対象者に渡した。それぞれの瓶につき10~15秒ずつ嗅ぐよう指導し、1日2回施行するよう指導した。

初回外来受診時 (嗅覚刺激療法開始前), 嗅覚刺激療法開始3カ月後, 6カ月後, 1年後の時点でそれぞれ嗅覚機能評価を行った。

3. 統計解析

解析にはIBM SPSS Statistics Dataを使用し、p値は $p < 0.05$ を有意とした。解析項目である日常のにおいアンケートスコア、においのVASスコア、基準嗅力検査検知域値、認知域値、静脈性嗅覚検査潜伏時間、持続時間についてそれぞれ正規性分布の検定を行った。サンプルサイズが小さいため、Shapiro-Wilk検定を用いた。基準嗅力検査の認知閾値のみ正規分布に従わなかったため、Friedman検定を行なった。その他の項目については反復測定分散分析 (repeated measurement ANOVA) を用いて、嗅覚刺激療法開始前、開始3カ月後、6カ月後、1年後のそれぞれの項目につき比較を行った。反復測定分散分析において有意差を認めた場合、Post hoc検定としてBonferroni法を実施した。

結 果

COVID-19による嗅覚障害患者17名 (男性10名, 女性7名, 平均年齢39.7歳 (± 13.0 SD)) のデータを解析対象とした。COVID-19発症から嗅覚刺激療法開始までの期間は平均5.8カ月 (± 6.2 SD) であった。日常のにおいアンケートスコア、においのVAS、基準嗅力検査検知域値、基準嗅力検査認知域値、静脈性嗅覚検査潜伏時間、静脈性嗅覚検査持続時間の結果をそれぞれ示す (図1~6)。

日常のにおいアンケートでは有意なスコア改善を認め ($F(3, 9) = 5.16, p = 0.024, \eta^2 = 0.63$), 嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の間 ($p = 0.021$), 開始3カ月後と1年後の間 ($p = 0.021$) で有意にスコアの改善を認

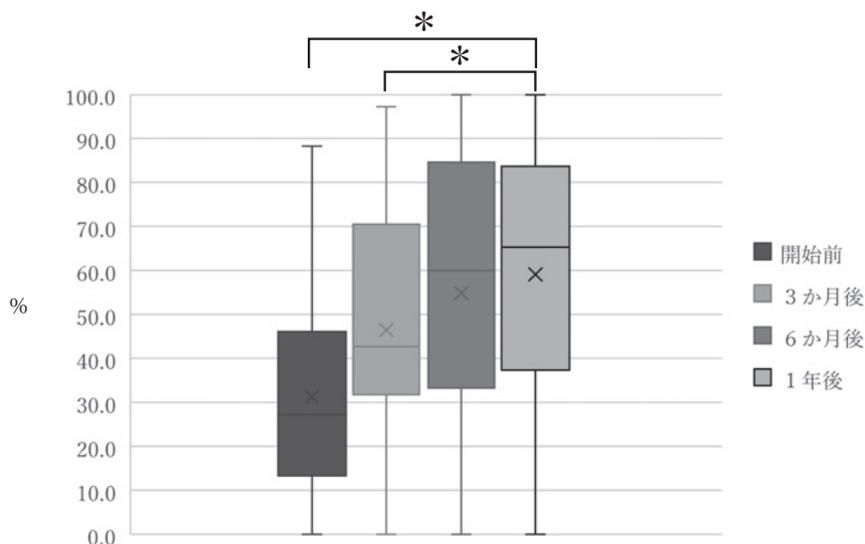


図1 嗅覚刺激療法開始前後のにおいアンケートの変化

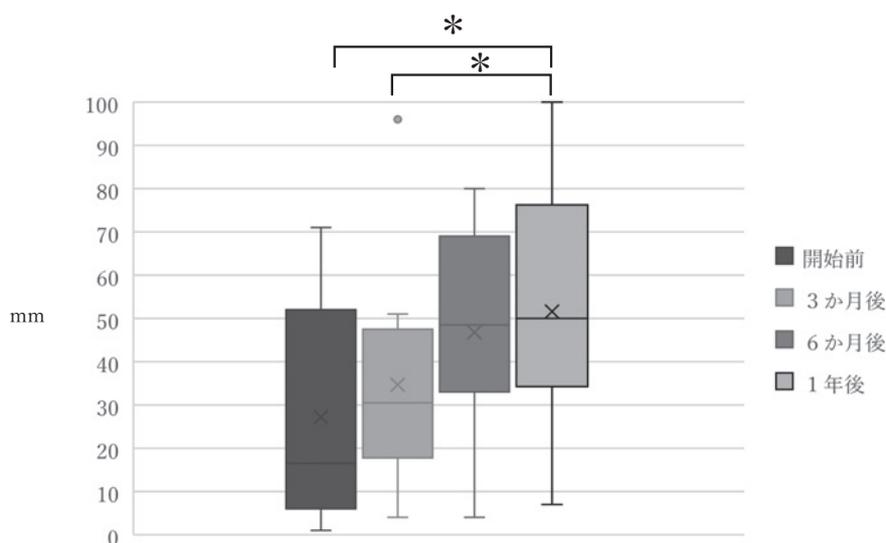


図2 嗅覚刺激療法開始前後のVASスコア結果の変化

めた (図1). においのVASでも有意なスコア改善を認め (F(3, 9)=7.40, p=0.008), 嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の間 (p=0.021), 開始3カ月後と1年後の間 (p=0.004) で有意にスコアの改善を認めた (図2). 基準嗅力検査検知域値, 認知域値ではどちらも有意差を認めなかった (図3, 4). 静脈性嗅覚検査においては持続時間で有意差は認めなかったものの (図5), 潜伏時間は有意に短縮し (F(3, 6)=5.48, p=0.037, $\eta^2=0.73$), 嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で有意に潜伏時間が短縮した (p=0.031) (図6).

考察

日常のにおいアンケートおよびVASスコアでは嗅覚刺激療法開始前と開始1年後, 開始3カ月後と1年後の間で有意なスコアの改善が認められた. 一方, 静脈性嗅覚検査において嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で潜伏時間の短縮が認められた.

Lechienらは, COVID-19患者の嗅覚障害は, 従来の感冒症状後嗅覚障害とは臨床的特徴が異なり, 嗅覚障害の発生率は高いものの, 改善率が高いとも報告している¹. 嗅覚障害は, 鼻腔から大脳の嗅覚野である

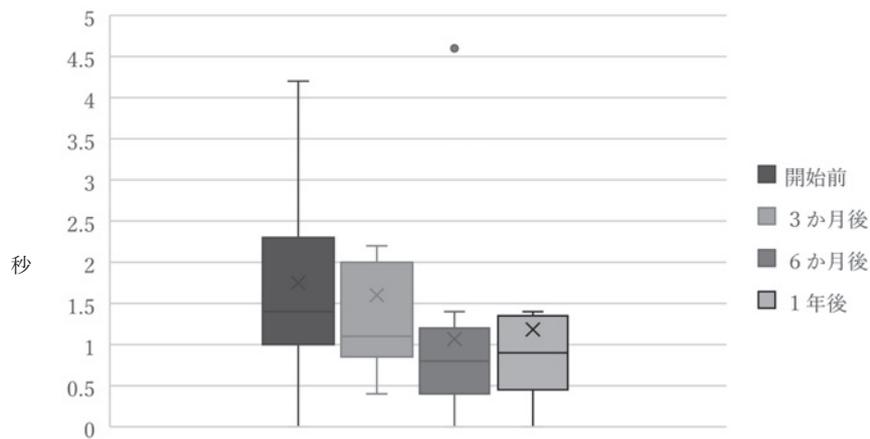


図3 嗅覚刺激療法開始前後の基準嗅覚検査検知域値の変化

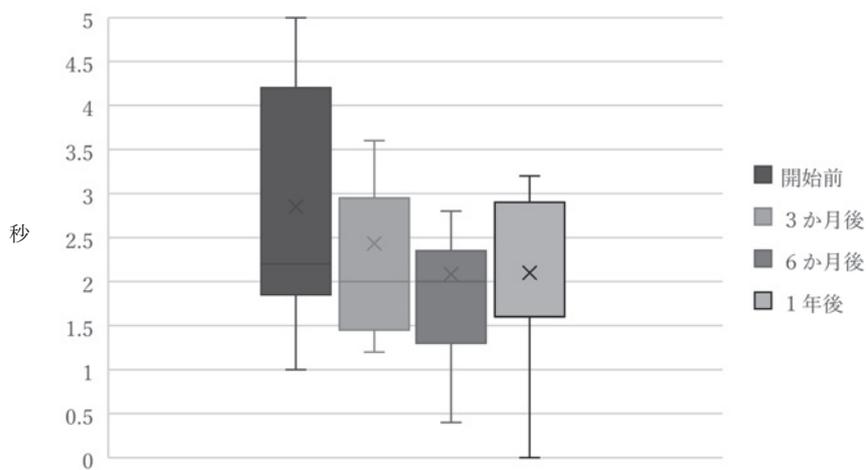


図4 嗅覚刺激療法開始前後の基準嗅覚検査認知域値の変化

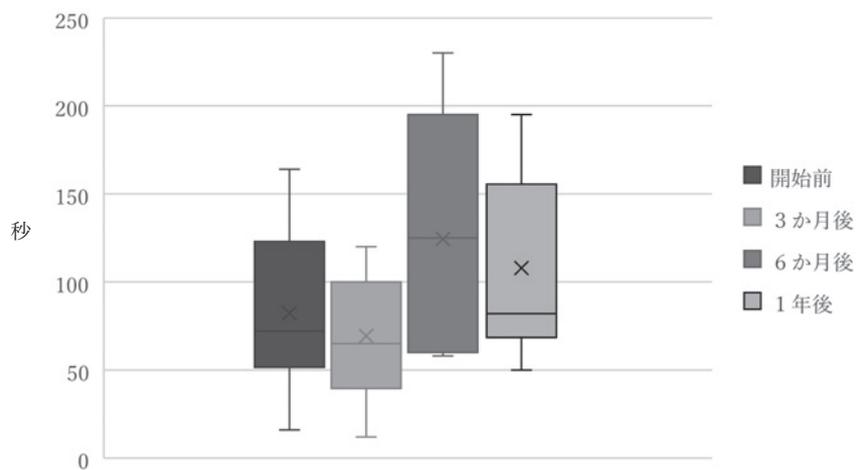


図5 嗅覚刺激療法開始前後の静脈性嗅覚検査持続時間の変化

眼窩前頭皮質までのあらゆる嗅覚路の異常により生じ
その部位によって気導性、嗅神経性、中枢神経性嗅覚

障害の3つに分類されているが²⁰、COVID-19 発症早
期に症状改善が見られることに関しては、嗅粘膜の炎

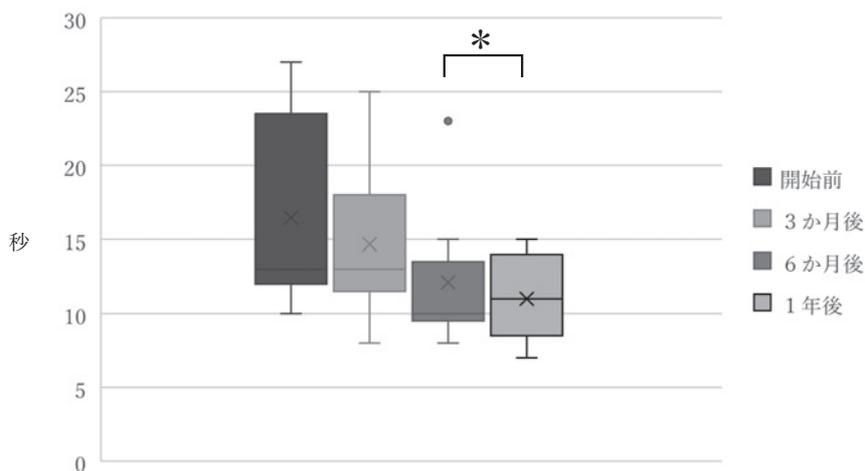


図6 嗅覚刺激療法開始前後の静脈性嗅覚検査潜伏時間の変化

症による気導性嗅覚障害が原因であり、多くの場合嗅神経にまで障害が及ばないことによるものだろうと推測されている²¹。COVID-19による嗅覚障害患者では発症初期のMRIでは嗅裂の閉塞所見を認め、嗅覚機能も低下していた一方、発症から1カ月後には嗅覚機能は改善し、嗅裂の閉塞所見の閉塞の改善および嗅覚機能の改善を認め、嗅覚機能と嗅裂の閉塞には有意な相関を認めたと報告されており²²、嗅裂の閉塞といった物理的に気道が閉塞することにおいて分子が嗅粘膜まで到達しないために生じる気導性嗅覚障害はCOVID-19の嗅覚障害の一因であると考えられる。しかしながら嗅裂の閉塞が改善もしくは最初から認めない患者においても嗅覚障害は出現することがあり、嗅神経性嗅覚障害および中枢性嗅覚障害の存在も示唆されている^{21,23}。感冒後嗅覚障害と同様に、嗅細胞が脱落することやウイルス感染によって生じた炎症性サイトカインによる細胞・組織障害、ウイルス感染部位が周囲組織の細胞死を誘導することによる細胞・組織障害、ウイルス感染による血管障害を起因とする細胞・組織障害などが生じることにより、嗅神経性嗅覚障害および中枢性嗅覚障害が起こると推測されている²³。嗅覚伝導路では複数のシナプスを介して嗅覚情報が伝達されており、そのシナプス前ニューロンに強い刺激を負荷することでシナプス可塑性を誘導できる。実際には、最初のシナプス前ニューロンである嗅神経細胞に強い刺激を与えて、まずは嗅球のシナプス(糸球体)に変化を起こすのが簡便で有効な手法と考えられている。そして末梢受容体である嗅細胞はニューロンでありながらも再生能力が強く、活発なターンオーバーをするという特徴があることから⁸、「強い匂いを反復して嗅ぐこと」、すなわち「嗅覚刺激」が有効な治療法

となり、これが「嗅覚刺激療法」の原理と考えられている²⁴。マウスを用いた研究では、嗅細胞の再生は嗅覚刺激によって促進されることが報告されている²⁵。

嗅上皮を障害したマウスでは、静脈性嗅覚検査における潜伏時間の延長が認められたことから、静脈性嗅覚検査の潜伏時間の延長は嗅上皮障害の程度を反映していると報告されている²⁶。今回の結果では、静脈性嗅覚検査において嗅覚刺激療法開始3カ月後と6カ月後の間で潜伏時間の有意な短縮が認められ、嗅上皮の障害が改善した可能性が示唆された。ヒトでの嗅上皮の再生については今後の更なる研究が望まれるが、嗅覚刺激療法の継続により、症状の改善が認められた背景には、嗅覚刺激によって嗅細胞の再生が促進された可能性はある。

また、HwangらはCOVID-19による嗅覚障害発症後、急性期(30日以内)および慢性期(30日以降)いずれにおいても嗅覚刺激療法の施行で嗅覚スコアは有意に改善すると報告している¹¹。本研究では嗅覚障害発症から嗅覚刺激療法開始までの平均は5.8カ月であり、発症30日以内の急性期の患者はいなかった。Hwangらの報告の通り、慢性期においても嗅覚刺激療法により嗅覚改善が期待できると考えられた。

嗅覚刺激療法の期間については、2022年に行われたシステマティックレビューおよびメタアナリシスによると、嗅覚刺激療法の実施期間2カ月を基準とし、2カ月以上嗅覚刺激療法を行った場合と比較し、嗅覚機能に有意差はなかったと報告されている¹¹。ただし、用いられた研究データのうち、3カ月以上継続して嗅覚機能を評価できた研究は数少なく、長期的な観察が必要であるとされている。今回われわれは、嗅覚刺激療法開始後1年間と長期継続して嗅覚機能を評価でき

た。その結果、嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の比較および、開始3カ月後と1年後の比較で嗅覚の自覚症状の有意な改善を認めた。臨床的に注目すべきは、嗅覚刺激療法開始前と開始1年後の比較で有意な改善を認めたことであり、短期間で改善が見られなかったとしても、長期観察を行うことで嗅覚の改善がみられる可能性が示唆された。

基準嗅力検査では検知域値、認知域値ともに統計学的に有意な改善を認めなかった。金井らは、嗅覚障害患者に対して嗅覚刺激療法を施行し3カ月の経過を追い、本研究同様に基準嗅力検査の検知域値、認知域値ともに嗅覚刺激療法開始前と3カ月後で有意差を認めず、日常のにおいアンケートおよびVASでは有意に改善を認めたと報告している¹²。金井らの報告では、感冒後嗅覚障害や特発性嗅覚障害も含まれており、COVID-19による嗅覚障害症例を対象とした研究ではなかったが、主観的データである日常のにおいアンケートおよびVASでは有意な改善を認めるのに対し、基準嗅力検査で有意差を認めなかったことについて、症例数を増やし長期的な基準嗅力検査での評価が必要と述べている。今回のわれわれの研究も後方視研究であり解析対象データが少ない。今後さらに症例を増やして長期的に検討することで基準嗅力検査でも有意な差を認めるのか、検討していく必要がある。

また、本研究では嗅覚刺激療法を実施しない対照群を設定していないため、嗅覚の自然回復の可能性も否定できていない。今後の課題として、嗅覚刺激療法を実施しない対照群を用いた前向き研究を検討していくことも必要であると考えらる。

結 語

COVID-19による嗅覚障害患者に対して嗅覚刺激療法を行った患者の嗅覚機能を1年間観察し、嗅覚刺激療法の有用性および適切な観察期間の検討を行った。静脈性嗅覚検査の潜伏時間、日常のにおいアンケートおよびおいのVASに関しては嗅覚刺激療法の有用性が示唆された。また嗅覚刺激療法開始から1年の間で有意な改善を認めたことから、嗅覚刺激療法は開始して数カ月の間に改善を認めなかったとしても、1年程度は継続することが重要であり、特に自覚症状の改善に有用であることが確認できた。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文 献

1. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al: Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 2251–2261. Epub 20200406. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed PMID: 32253535; PubMed Central PMCID: PMC7134551
2. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T: The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 3–11. Epub 20200505. doi: 10.1177/0194599820926473. PubMed PMID: 32369429
3. Von Bartheld CS, Wang L: Prevalence of Olfactory Dysfunction with the Omicron Variant of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 2023; 12: 430. doi: 10.3390/cells12030430
4. Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ: Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7: CD013877. Epub 20210722. doi: 10.1002/14651858.CD013877.pub2. PubMed PMID: 34291812; PubMed Central PMCID: PMC8406518
5. Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, et al: Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100035. Epub 20210605. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035. PubMed PMID: 34870148; PubMed Central PMCID: PMC8178068
6. Whitcroft KL, Hummel T: Olfactory Dysfunction in COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 2512–2514. doi: 10.1001/jama.2020.8391
7. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 496–499. doi: 10.1002/lary.20101. PubMed PMID: 19235739
8. Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014; 124: 826–831. Epub 20130919. doi: 10.1002/lary.24340. PubMed PMID: 23929687
9. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J: Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123: 85–90.
10. Haehner A, Tosch C, Wolz M, et al: Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e61680. Epub 20130417. doi: 10.1371/journal.pone.0061680. PubMed PMID: 23613901; PubMed Central PMCID: PMC3629137
11. Hwang SH, Kim SW, Basurrah MA, Kim DH: The Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Olfactory Disorders Caused by Coronavirus Disease-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2023; 37: 495–501. Epub 20230112. doi: 10.1177/19458924221150977. PubMed PMID: 36635974
12. 金井健吾, 岡 愛子, 赤松摩紀ほか: リハビリテーション

- ンの枠組みの中で行う嗅覚刺激療法の確立. 日本鼻科学会誌 2023; 62: 300-309. doi: 10.7248/jjrhi.62.300
13. Tsuzuki K, Fukazawa K, Takebayashi H, et al: Olfactory Evaluation Using a Self-Administered Odor Questionnaire. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)* 2009; 48: 1-7. doi: 10.7248/jjrhi.48.1
 14. 浅賀英世: 基準嗅力検査. *日本味と匂学会誌* 1994; 1: 35-38. doi: 10.18965/tasteandsmell.1.1_35
 15. 高木貞敬, 豊田文一, 北村 武: 嗅覚測定の実際. 嗅覚障害その測定と治療. 1978; pp 1-14.
 16. 風間玲子: 静脈性嗅覚検査の基礎的研究: 呼気中嗅素濃度について. 1981; 昭和大学.
 17. 阪上雅史: 嗅覚・味覚障害の臨床最前線. 2003; 文光堂.
 18. 内田 淳: 基準嗅力検査 (T&T オルファクトメトリ), 静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト) の有用性と信頼度. *日本鼻科学会誌* 2006; 45: 75-78. doi: 10.7248/jjrhi1982.45.1_75
 19. 三輪高喜, 志賀英明, 塚谷才明, 古川 凖: 嗅覚研究・臨床の進歩. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2008; 111: 399-404. doi: 10.3950/jibiinkoka.111.399
 20. 三輪高喜, 池田勝久, 小河孝夫, 近藤健二, 志賀英明: 嗅覚障害診療ガイドライン. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)* 2017; 56: 487-556. doi: 10.7248/jjrhi.56.487
 21. 久壽米木駿大, 上羽瑠美, 近藤健二, 山唄達也: COVID-19による嗅覚・味覚障害のメカニズム. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2021; 58: 1350-1355. doi: 10.2490/jjrmc.58.1350
 22. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al: Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020; 95: e3145-e3152. Epub 20200911. doi: 10.1212/WNL.0000000000010806. PubMed PMID: 32917809
 23. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS: Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences* 2023; 46: 75-90. doi: 10.1016/j.tins.2022.11.003
 24. 奥谷文乃: 嗅覚刺激療法の有用性. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2021; 58: 1356-1360. doi: 10.2490/jjrmc.58.1356
 25. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, et al: Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons after injury in adult mice. *J Neurosci* 2015; 35: 2657-2673. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2484-14.2015. PubMed PMID: 25673857; PubMed Central PMCID: PMC6605607
 26. Kikuta S, Matsumoto Y, Kuboki A, et al: Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder. *Scientific Reports* 2016; 6: 35361. doi: 10.1038/srep35361

(受付: 2025年1月30日)

(受理: 2025年3月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—症例報告—

フィールドホッケー中に受傷した精巣破裂の1例：画像診断の特徴

井上帆奈海¹ 赤塚 純¹ 高館 真美¹ 大林康太郎¹ 遠藤 勇気¹
武田 隼人¹ 今井 祥吾² 戸山 友香¹ 木村 剛¹ 近藤 幸尋¹

¹日本医科大学付属病院泌尿器科

²日本医科大学付属病院放射線科

A Case of Testicular Rupture Sustained during Field Hockey: Imaging Features

Honami Inoue¹, Jun Akatsuka¹, Mami Takadate¹, Kotaro Obayashi¹,
Yuki Endo¹, Hayato Takeda¹, Shogo Imai², Yuka Toyama¹,
Go Kimura¹ and Yukihiko Kondo¹

¹Department of Urology, Nippon Medical School Hospital

²Department of Radiology, Nippon Medical School Hospital

Abstract

A man in his 20s was injured when a hard ball moving at roughly 100 kilometers per hour struck his left scrotum directly during a field hockey game. The initial diagnosis at another hospital was testicular contusion, and the patient was referred to our department on the third day post-injury for follow-up evaluation. However, based on the physical and ultrasound findings, we were unable to definitively diagnose his injury. Subsequently, we performed contrast-enhanced magnetic resonance imaging, which showed findings suggestive of tunica albuginea rupture. During emergency surgery, a tunica albuginea rupture was confirmed through scrotal exploration and visual inspection. The rupture was repaired, and orchiopexy was performed. Magnetic resonance imaging is effective in diagnosing testicular rupture when it cannot be identified through other medical assessments.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 254-257)

Key words: testicular rupture, testicular trauma, magnetic resonance imaging

緒言

精巣損傷はスポーツ外傷や交通事故でしばしば見られるが、白膜断裂により精巣破裂へ至ることは比較的まれである¹。精巣白膜の連続性途絶や精巣実質内の血腫の存在は、精巣破裂を示唆する重要な所見の一つである²。今回われわれは、Magnetic resonance

imaging (MRI) にて白膜断裂像を確認し、精巣破裂と診断した1例を経験した。これまでの精巣破裂に関する文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：20歳代、男性
主訴：左陰嚢腫大と疼痛

既往歴：なし

現病歴：20XX年4月、フィールドホッケー中に約100 km/hで飛来した硬球が左陰嚢に直撃し負傷した。近医で超音波検査を施行した結果、精巣白膜は連続性を保持しており精巣挫傷と診断された。受傷3日後に経過観察およびフォローアップ目的で自宅に近い当院に紹介受診した。

来院時現症：身長172 cm、体重58 Kg、左陰嚢は軽度腫大していたが、皮下出血斑なし。触診では、左精巣に圧痛を認めたが、左精巣の形態は保たれていた。



Fig. 1 Ultrasound image of the scrotum
The ultrasound examination revealed irregularities in parts of the tunica albuginea (arrowhead) and fluid accumulation around the testis.

血液生化学所見：WBC 8,900/ μ L, Hb 14.6 g/dL, Plt 201,000/ μ L, Na 140 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 103 mEq/L, LDH 168 IU/L, ALP 44 IU/L, CK 99 U/L, BUN 14.2 mg/dL, Cre 0.86 mg/dL, eGFR 97 mL/min/1.73 m^2 , CRP 1.70 mg/dL, プロカルシトニン 12.7 ng/mL

尿検査所見：尿中赤血球<1 HPF, 尿中白血球1~4 HPF, 尿路上皮細胞<1 HPF, 細菌1+

超音波検査所見：精巣は形態的に球状を保持していたが、実質の内部エコーが不均一であった。一部の白膜が不整であり、精巣周囲に液体貯留を認めた (Fig. 1)。

造影MRI所見：造影T1強調画像で左精巣に正常と思われる造影効果を認め、血流は保たれているが、前方には造影不良域を認め挫滅部と思われた (Fig. 2a)。T2強調画像では、線状の低信号として描出される白膜は一部が不連続にみられ、精巣周囲には血腫を疑う信号域を認め、白膜の断裂が強く疑われた (Fig. 2b)。

治療経過：臨床経過や造影MRIの結果から左精巣破裂と診断し、同日に左精巣白膜修復術および精巣固定術を行った。陰嚢皮膚を切開すると、肥厚した固有漿膜を認め、開放すると大量の凝血塊を認めた (Fig. 3a)。凝血塊を除去すると、断裂した白膜と精巣実質の脱出を認めた (Fig. 3b)。挫滅した精巣組織をデブリードマンし (Fig. 3c)、白膜断裂部を縫合し精巣固定を行い閉創した (Fig. 3d)。手術時間1時間11分、



Fig. 2 Magnetic resonance imaging findings

- (a) Contrast-enhanced T1-weighted image showing enhancement of the left testis, with a poorly enhanced anterior area suggestive of a contusion.
(b) T2-weighted image depicting partial discontinuity of the tunica albuginea as a linear low-signal structure (arrowhead) and a peritesticular area of high signal intensity suggestive of a hematoma, indicating suspected rupture.

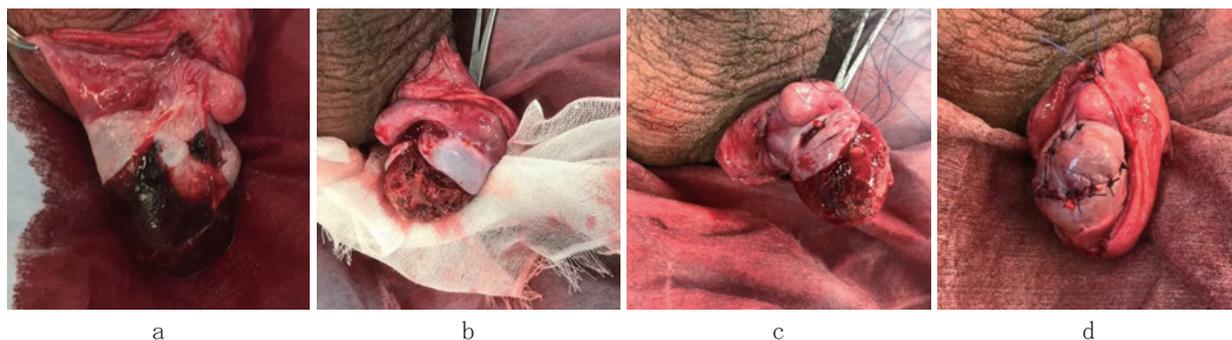


Fig. 3 Surgical Findings

- (a) The tunica vaginalis is tense and swollen, showing a large amount of coagulated blood.
 (b) The ruptured tunica albuginea and extruded testicular parenchyma
 (c) The left testis after partial removal of the contused testicular tissue
 (d) Findings after suturing the rupture of the tunica albuginea

出血量は少量であった。術後3日で合併症なく退院し、術後14日後に超音波検査を施行したところ、左精巣内の血流を確認した。

考 察

精巣外傷は主にスポーツ外傷や交通事故により発生し²、重度の力が加わると精巣破裂に至る³。好発年齢は活動性の高い10~20代の青年期に多いことが知られている⁴。精巣破裂の臨床所見としては、陰嚢腫大や圧痛、皮下出血斑、嘔気、さらには血圧低下が見られることがあるが⁵、痛みや腫脹のため十分な評価ができないことがある。精巣破裂の診断が遅れると精巣温存が困難なことがあり、迅速にマネジメントすることが重要である。本症例はフィールドホッケー中に硬球が陰嚢に直撃し受傷したが、特徴的な症状に乏しく受傷後3日目に診断および加療に至った。

日本泌尿器科学会の泌尿器外傷診療ガイドライン(2022年版)では、精巣破裂の診断において超音波検査を第一にすべき検査として推奨している⁶。特徴的な超音波検査所見としては、白膜の連続性消失や精巣の辺縁が不明瞭であること、さらには精巣実質の内部エコーが不均一であることが挙げられる²。一方で超音波検査には機器の解像度や観察者間や観察者内変動の問題が存在し、診断結果の解釈が異なることが指摘されており⁷、超音波検査による精巣破裂の診断特異度は65~93.5%との報告がある^{8,9}。疼痛や血腫などで超音波検査のみで不明瞭な症例では、MRIの施行が推奨される⁶。T2強調画像は白膜や精巣実質の評価に優れ、精巣実質は強い高信号を呈し周囲白膜は低信号となる¹⁰。Kimらの報告では、鈍的損傷による精巣破裂に対する前向き試験を行ったところ、MRIの正診

率が7人中7人(100%)であったと報告している¹¹。本邦からの症例報告においてもMRIの有用性が報告されてきた¹²。本症例は、2度の超音波検査を行うも診断にいたらず、MRIにより白膜断裂像を指摘し得て精巣破裂の診断となった。しかしながら、MRI機器を完備している医療機関は限られている。精巣破裂を正確に診断するためには、患者の状態や診療体制を考慮したうえで、超音波検査やMRIを用いた画像診断を行うことが大切である。

米国泌尿器科学会のガイドライン¹³や英国泌尿器科学会の精巣外傷マネジメントに関するエキスパートオピニオンでは¹⁴、精巣破裂の治療として迅速に手術することの重要性が示されている(Table 1)。さらには本邦の泌尿器外傷診療ガイドライン(2022年版)においても、精巣破裂に対する早期の外科的処置を推奨している⁶。血腫が大きい場合や保存的療法で72時間以内に改善がない場合は外科的治療を考慮する。時間の経過と共に精巣温存の可能性が低くなると考えられている¹⁴。そのため臨床所見を総合的に評価し、精巣破裂を否定できない場合には試験切開を行い、精巣白膜の修復が可能であれば精巣温存を考慮する。杉田らの報告では受傷後3日以内に手術を施行した35症例中、精巣摘除は18例であったのに対し、4日以降になると32症例中、精巣摘除は26例であった¹⁵。さらにKukadiaらは、精巣外傷後の妊孕性について報告し¹⁶、早期に修復術を行うことで男性ホルモン産生能および妊孕性が維持される可能性を示した。本疾患は若年者に多い疾患であり、疼痛や感染症の悪化をきたすだけでなく、治療後の妊孕性低下を意識したマネジメントが重要である¹⁷。適切な診断アルゴリズムに基づく迅速な対応が治療戦略の決定に寄与すると考えられた。本症例はMRIを実施することで精巣破裂と診

Table 1

出典	指針
AUA ガイドライン Urotrauma 改 2020 年 ¹³	<ul style="list-style-type: none"> 陰囊の鈍的損傷の場合、精巣破裂を示唆する身体所見を有する患者に対して、臨床医は陰囊超音波検査を実施すべきである。(エビデンスの強さ：グレード C) 精巣破裂が疑われる患者に対しては、外科医は陰囊の探査とデブリードマン、および(可能な場合)白膜閉鎖、または(救命不可能な場合)精巣摘術を行うべきである。(エビデンスの強さ：グレード B)
日本 泌尿器外傷診療 ガイドライン改 2022 年 ⁶	<ul style="list-style-type: none"> CQ28：精巣破裂の診断に有用な臨床所見、画像診断法は何か？ 鈍的損傷による精巣破裂では、超音波検査が第一選択である。代表的な所見は、精巣白膜の不連続性と実質のエコー輝度の不均一性である。カラードップラーや造影剤を使用した超音波検査、MRI も有用な場合がある。 CQ29 精巣破裂の外科的治療選択：温存か、摘除か？ 鈍的損傷による精巣破裂に対する早期の外科的処置は、虚血による精巣萎縮や感染症の合併症を避けられる可能性があり、デブリードメントが可能であれば精巣白膜の修復が推奨される。 精巣白膜が一時的に閉じることができない場合は、精巣鞘膜フラップやグラフトが利用されることもある。 修復できない状態であれば、精巣摘除術を行うべきである。(推奨グレード C1)
英国 エキスパートオピニオン testicular trauma 改 2018 年 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> 鈍的損傷による大きな血腫や精巣破裂の場合には早期の手術を行い、血腫増大や 72 時間の保存的加療を行っても改善がない場合には手術を推奨する。

断し、患側精巣の温存が可能であった。

今回われわれは、フィールドホッケー中に受傷した精巣破裂の 1 例を経験した。精巣破裂は若年者に多い外傷であり、妊孕性や精神的苦痛などを意識したマネジメントを考える必要がある。精巣破裂の診断が困難な際は、臨床所見や超音波検査のみならず MRI を併用し診療することが重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Deurdulian C, Mittelstaedt CA, Chong WK, Fielding JR: US of acute scrotal trauma: optimal technique, imaging findings, and management. *Radiographics* 2007; 27: 357-369.
- Wang A, Stormont I, Siddiqui MM: A Review of Imaging Modalities Used in the Diagnosis and Management of Scrotal Trauma. *Curr Urol Rep* 2017; 18: 98.
- Wesson MB: Traumatism of the testicle; report of a case of traumatic rupture of a solitary testicle. *Urol Cutaneous Rev* 1946; 50: 16-19.
- 辻野 進, 平田 亨, 清水弘文, 伊藤貴章, 塩澤寛明, 小柴健一郎：辜丸破裂の 2 例. *泌尿起要* 1989; 35: 1079-1082.
- Wang Z, Yang JR, Huang YM, et al: Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1967-1976.
- 日本泌尿器科学会：泌尿器外傷診療ガイドライン. 2022; pp 127-132. 医学図書出版 東京都.
- Akatsuka J, Numata Y, Morikawa H, et al: A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer. *Sci Rep* 2022; 12: 860.
- Guichard G, El Ammari J, Del Coro C, et al: Accuracy of ultrasonography in diagnosis of testicular rupture after blunt scrotal trauma.

- Urology 2008; 71: 52-56.
- Buckley JC, McAninch JW: Use of ultrasonography for the diagnosis of testicular injuries in blunt scrotal trauma. *J Urol* 2006; 175: 175-178.
- 山下康行, 浪本智弘, 吉満研吾：知っておきたい 泌尿器の CT・MRI. 2019; pp 220-221, 学研メディカル秀潤社 東京都.
- Kim SH, Park S, Choi SH, Jeong WK, Choi JH: The efficacy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of testicular rupture: a prospective preliminary study. *J Trauma* 2009; 66: 239-242.
- 佐竹宏文, 井上啓史, 澤田耕治, 執印太郎：MRI 診断が有用であった外傷性精巣破裂の 1 例. *泌紀* 2001; 47: 341-343.
- Morey AF, Broghammer JA, Hollowell CMP, McKibben MJ, Souter L: Urotrauma Guideline 2020: AUA Guideline. *J Urol* 2021; 205: 30-35.
- Lucky M, Brown G, Dorkin T, et al: British Association of Urological Surgeons (BAUS) consensus document for the management of male genital emergencies — testicular trauma. *BJU Int* 2018; 121: 840-844.
- 杉田 治, 松 茂, 大橋洋三ほか：辜丸破裂の 1 例. *西日泌尿* 1986; 48: 839-842.
- Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL: Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol* 1996; 156: 1643-1646.
- Tomomasa H, Oshio S, Amemiya H, et al: Testicular injury: late results of semen analyses after uniorchiectomy. *Arch Androl* 1992; 29: 59-63.

(受付：2025 年 1 月 31 日)

(受理：2025 年 3 月 21 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—症例報告—

肺動脈弁下膜様狭窄を伴った成人兩大血管右室起始の1例

平山 愛子¹ 佐々木 孝¹ 網谷 亮輔¹ 上田 仁美¹ 宮城 直人¹
山下 裕正¹ 丸山 雄二¹ 宮城 泰雄¹ 功刀しのぶ² 石井 庸介¹

¹日本医科大学付属病院心臓血管外科

²日本医科大学付属病院病理診断科

An Adult Case of Double Outlet Right Ventricle and Right Ventricular Outflow Tract Stenosis
Caused by Subpulmonary Membrane

Aiko Hirayama¹, Takashi Sasaki¹, Ryosuke Amitani¹, Hitomi Ueda¹,
Naoto Miyagi¹, Hiromasa Yamashita¹, Yuji Maruyama¹, Yasuo Miyagi¹,
Shinobu Kunugi² and Yosuke Ishii¹

¹Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Hospital

²Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School Hospital

Abstract

We report a rare case of surgery for double-outlet right ventricle (DORV) and right ventricular outflow tract (RVOT) stenosis in adulthood; we also present a review of the literature. A 65-year-old man who had been diagnosed with a ventricular septal defect when he was a child and had undergone catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation at 57 years of age presented to our hospital with exertional fatigue. Echocardiography revealed DORV, a ventricular septal defect (VSD), and RVOT stenosis caused by subpulmonary membrane. Cardiac catheterization revealed a pulmonary to systemic flow ratio (Q_p/Q_s) of 2.7, a mean pulmonary artery pressure of 42 mmHg, a pulmonary vascular resistance (R_p) of 5.25 unit \cdot m², and a pressure gradient between RVOT and the right ventricular inlet of 30 mmHg. Right ventricular pressure was 80% of left ventricular pressure, and pulmonary hypertension with increased pulmonary blood flow was observed. During surgery, the patient underwent VSD closure and baffling of the left ventricle to the aorta, resection of the subpulmonary membrane in the right ventricular outflow tract, and closure of the left atrial appendage. The postoperative course was uneventful. The patient was extubated on the first postoperative day, transferred to the general ward on the sixth day, and discharged on the seventeenth day. Postoperative echocardiography indicated that the RVOT stenosis had improved, and that right ventricular pressure had decreased to less than 50% of the left ventricular pressure.

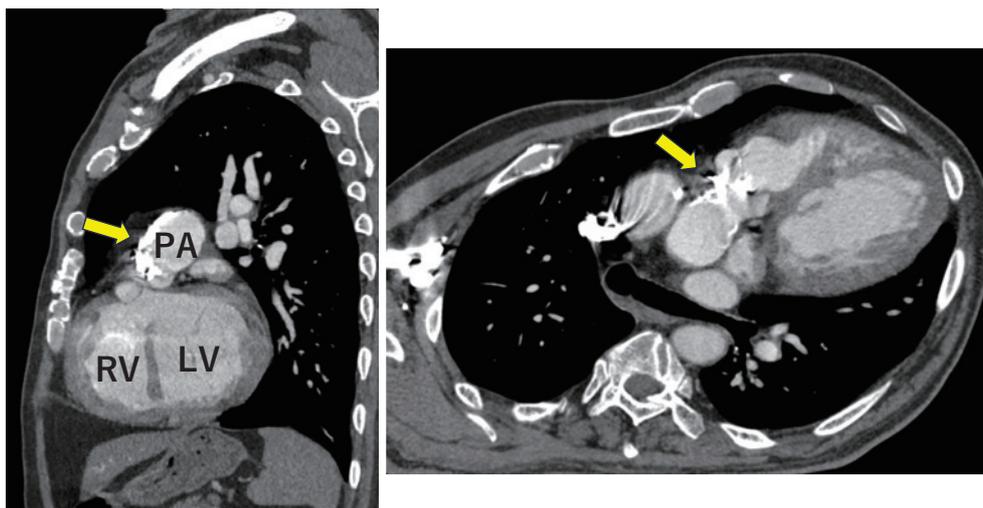
(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 258–264)

Key words: double outlet right ventricle, right ventricular outflow tract stenosis, adult congenital heart disease, subpulmonary membrane

Correspondence to Takashi Sasaki, Department of Cardiovascular Surgery, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: t-sasaki0@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)



PA: pulmonary artery, RV: right ventricle, LV: left ventricle

Fig. 1 Chest computed tomography

Severe calcification was seen in the anterior wall of the main pulmonary artery.

はじめに

両大血管右室起始症 (double outlet right ventricle: DORV) は大動脈と肺動脈がともに右室より起始する先天性心疾患であり、全先天性心疾患の約1%前後と少ない。多彩な病態を示し、現在では乳児期に修復術を受けることが多く、未治療で30歳以上まで生存したDORVの報告例はまれである。われわれは、65歳まで未治療で生存し得たDORVの手術例を経験したので報告する。

症 例

症例：65歳，男性

主訴：労作時倦怠感

既往：心室中隔欠損 (16歳)，発作性心房細動 (47歳)，心房粗動 (57歳)，高尿酸血症

現病歴：幼少期より心室中隔欠損 (VSD) を指摘され、経過観察されていた。57歳時に発作性心房細動に対しカテーテルアブレーションが施行された。65歳時に労作時倦怠感を自覚し、さらにBNP上昇も認めため精査加療目的に当院紹介となった。

内服薬：ピルシカイニド 150 mg 分3，ビソプロロール 2.5 mg 分1，エドキサパン 60 mg 分1，スピロノラクトン 25 mg 分1，トラセミド 8 mg 分1，イミダプリル 5 mg 分1，アロプリノール 100 mg 分1，フェブキソスタット 10 mg 分1

入院時所見：身長 167.5 cm，体重 68.1 kg，BSA 1.76 m²，心拍数 54 回/分，整，血圧 114/54 mmHg，体温 36.4 度，SpO₂ 96% (Room air)，胸骨左縁第3肋間に Levine IV/VI 度の収縮期雑音を聴取。NYHA 分類 II 度

心電図：心拍 52 回/分，洞調律，右軸偏位，1 度房室ブロック，QTc 延長

胸部レントゲン：心胸郭比 61.4%，肺動脈拡張あり

造影 CT：大動脈弁下に大きな VSD があり，大動脈の半分以上が右心室から起始。肺動脈弁や肺動脈本幹に高度石灰化あり (Fig. 1)。肺動脈弁下から右室に 2 cm ほど入ったところに肺動脈弁下狭窄あり (Fig. 2)。

経胸壁心エコー：左室拡張末期径 61 mm，左室収縮末期径 38 mm，左室駆出率 67%，両大血管右室起始症 (両大血管は 150% 右室起始)，VSD (大動脈弁直下，左右シャント，flow velocity 1.6 m/s)，中等度三尖弁閉鎖不全症 (三尖弁逆流圧較差 (TRPG) 83 mmHg)，肺動脈弁下に狭窄を認め，右室流出路にはその部位を起点としてカラードプラーでモザイク像を呈した (Fig. 3)。

右心カテーテル：Qp/Qs 2.7，肺動脈圧 70/22 (42) mmHg，右室流出路圧 70/15 mmHg，右室流入部圧 100/12 mmHg，左室圧 124/11 mmHg，平均肺動脈楔入圧 15 mmHg，肺血管抵抗 5.25 Wood Unit (純酸素投与下で 2.86 Wood Unit) (Table 1)。

以上の検査より，肺血流増加に伴う肺高血圧を認め，肺血管抵抗が高値であったが酸素負荷への反応が

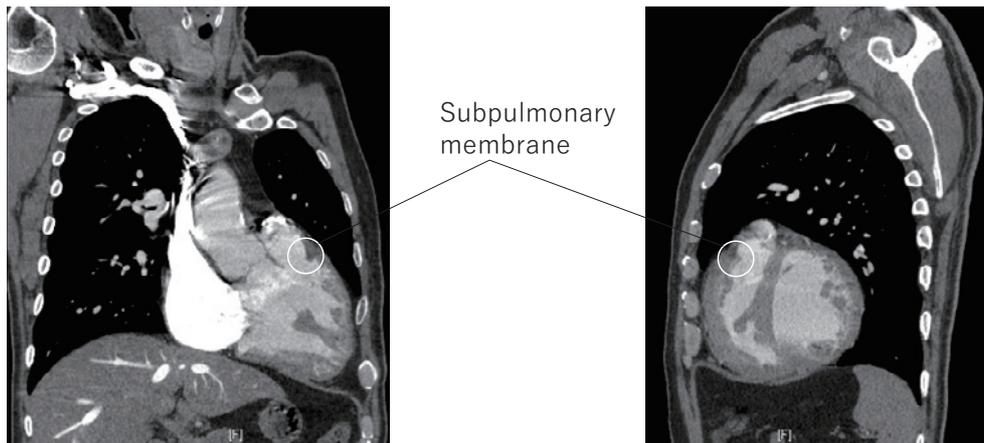
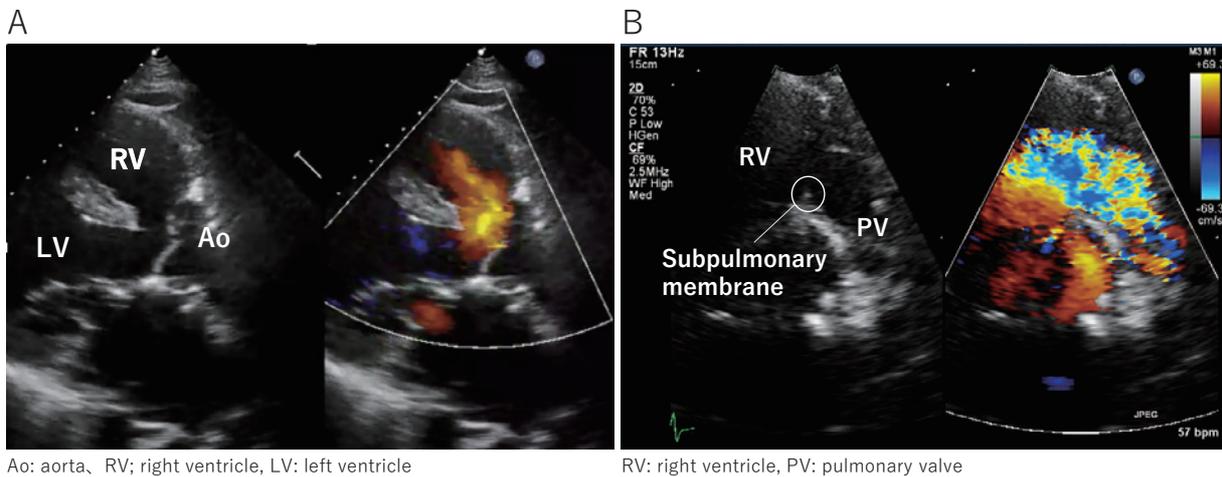


Fig. 2 Chest computed tomography

Subpulmonary membranous stenosis is seen about 2 cm below the pulmonary valve and into the right ventricle.



Ao: aorta, RV: right ventricle, LV: left ventricle

RV: right ventricle, PV: pulmonary valve

Fig. 3 Transthoracic echocardiography

A. Ventricular septal defect (VSD) is located beneath the aortic valve and the aorta overrides the ventricular septum. Left to right shunt was seen through the VSD.

B. Mosaic image from subpulmonary membranous stenosis.

あり手術適応と判断した。また右室流入部と流出路の間に 30 mmHg の圧較差があり、VSD 閉鎖による心内血流転換と肺動脈弁下狭窄の解除を予定術式とした。

手術所見：胸骨正中切開にて開胸。上行大動脈送血，上大静脈，下大静脈から二本脱血，右上肺静脈より左房ベントで人工心肺を確立した。上行大動脈を遮断し，心基部より心筋保護液を注入し，心停止後，右房切開，三尖弁越しに右室流出路を観察した。白色の線維組織の増生を認め，右室壁より切除した。本患者の正常肺動脈弁輪径は 19~20 mm であるが，右室流出路に 21 mm のサイザーを通すと容易に通過したため，右室流出路の十分な切除ができたと考えた。VSD

は大動脈弁直下であり 30 mm 大だった。0.6 mm 厚 expanded polytetrafluoroethylene パッチを 5-0 polypropylene suture の連続縫合で縫着した。心房細動の再発による心房内血栓生成に備えて左心耳クリップ (40 mm) にて左心耳を閉鎖した。

術後：経過は良好で，術前に比べて TRPG は 83 mmHg から 39 mmHg に減少し，肺高血圧は改善され，第 17 病日に退院となった。

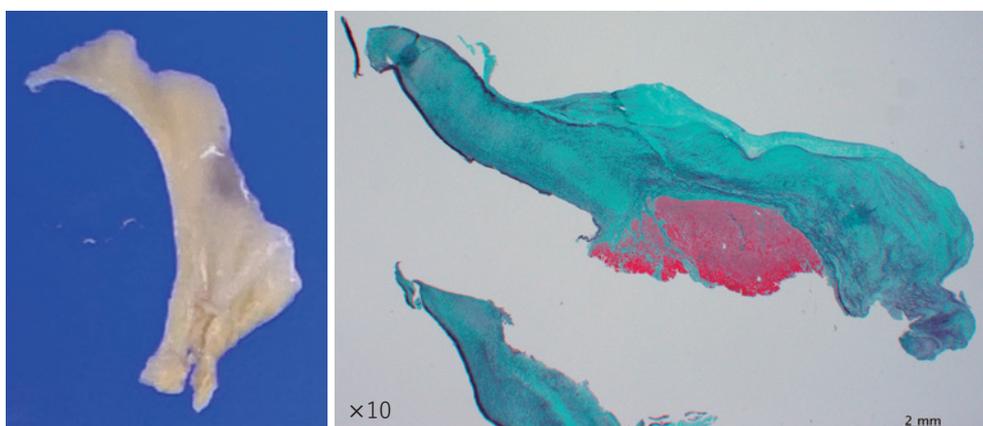
術後経胸壁心エコー：右室流出路の最大流速は 4.3 m/s から 1.7 m/s に，主肺動脈の最大流速は 3.8 m/s から 2.3 m/s に改善された。

右室流出路切除病変の病理組織学的所見 (elastica-Masson-Goldner 染色)：線維性に膜状に肥厚する心内

Table 1 右心カテーテル検査結果

Location	Saturation (%)	Pressure (mmHg)
SVC	64.6	7
RA	61.9	7
IVC	61.3	
RPA	85.2	70/22 (42)
RPAW	97.6	15
MPA	86.5	
RVOT	87.1	70/EDP15
RVin		100/EDP12
LV	96.3	124/EDP11
AAo	96.3	123/56 (83)

SVC : superior vena cava, RA : right atrium, IVC : inferior vena cava, RPA : right pulmonary artery, RPAW : right pulmonary artery wedge, MPA : main pulmonary artery, RVOT : right ventricular outflow tract, RVin : right ventricular inlet, LV : left ventricle, AAo : ascending aorta



Elastica Masson Goldner staining

Fig. 4 Histopathological findings

The thickened fibrous membrane was seen in the resected endocardium.

膜を認める (Fig. 4).

考 察

未治療で顕著な心不全症状を呈することなく 30 歳以上まで生存し得た DORV の報告例はまれであり, 65 歳で心内修復術を施行した症例もまたまれである。

DORV は大動脈と肺動脈の両方が形態学的な右室から起始する先天性心疾患である。大血管の一方が完全あるいはほぼ完全に右室から起始し, 他の大血管も 50% 以上右室から起始している疾患をいう。頻度は先天性心疾患の約 1% とまれである¹。DORV は, Fallot 四徴症 (tetralogy of Fallot : TOF) から完全大血管転位 (transposition of the great arteries : TGA) に至る疾患群スペクトラムに含まれるとも考えられ, そ

れらとの異同が議論になる。両半月弁下円錐 (conus) の存在が DORV の特徴と言われるが, 例外も多くある。心室, 心房の規定がなく, 単心室なども含まれるため複雑である。

PS のあるものは肺血管病変の伸展が緩和され, PS がないものより予後は良好であり, subaortic VSD は VSD を介して動脈血が大動脈に流入しやすくなっているため, 他のもより予後が良いと報告されている。東らの報告では, 詳細を記載された DORV の 20 歳以上の生存の報告例は 13 例と少ない。そのうち 9 例が subaortic VSD を, 10 例が PS を伴っていた²。本症例は subaortic VSD に, 肺動脈弁下狭窄を伴っていた。肺血流増加による肺高血圧を認めていたが, カテーテル上の右室-肺動脈圧較差が 30 mmHg の適度な肺動脈弁下狭窄があったために肺血管の可塑性が

Table 2 20歳以上の両大血管右室起始症の報告例

報告者	年齢・性	合併心奇形	VSDの位置	診断の手段	手術後の生死	既往の手術
岡田ら ¹⁴ (1970)	23.M	PS, ASD	不詳	手術	生	B-T Shunt
川島ら ¹⁵ (1970)	20.M	PS	sub-Ao	手術	生	B-T Shunt
山口ら ¹⁶ (1977)	28.M	PS	sub-Ao	手術	生	不明
	27.F	PS	sub-Ao	手術	生	不明
川島ら ¹⁷ (1977)	39.M	PS, 1-malposition	d-com	手術	死	B-T Shunt
福島ら ¹⁸ (1989)	41.F	PS	sub-pul	手術	生	無
岡部ら ¹⁹ (1990)	33.F	PDA, preductal aortic coarctation	sub-Ao	剖検		無
堤ら ²⁰ (1992)	29.F	PDA, PLSVC	sub-Ao	手術	生	無
河住ら ²¹ (1993)	42.M	PS, 左肺動脈上行大動脈起始, 冠動脈異常	sub-pul	検査		無
Sridarmontら ²² (1976)	33.F	PS, sub-Ao stenosis	sub-Ao	手術	生	B-T Shunt
	20.M	PS	sub-Ao	手術	生	B-T Shunt
Van Praaghら ²³ (1973)	33.M	PS	sub-Ao	剖検		不明
	25.M	PS, dextrocardia, Ipsilateral PV's rt Ao arch, etc	u-com	剖検		不明
	22.F	PS, TAPVC to RA, lt HVC to LSVC to Cos to RA, etc	u-com	剖検		不明
Mohanら ²⁴ (1989)	20.F	PS, mitral atresia, aneurysm of atrial septum	sub-Ao	検査		無
Kerkarら ²⁵ (1933)	21.M	PDA, interruption of the aortic arch	sub-Ao	検査		無

VSD: ventricular septal defect, M: male, F: female, PS: pulmonary stenosis, ASD: atrial septal defect, Ao: aorta, ipsilateral PV: ipsilateral pulmonary vein, rt: right, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, RA: right atrium, lt: left, IVC: inferior vena cava, LSVC: left superior vena cava, Cos: coronary sinus, sub-Ao: subaortic, d-com: doubly committed, u-com: uncommitted, B-T Shunt: Blalock-Taussig shunt

保たれており、Eisenmenger 化せず手術となった。

本邦で報告された20歳以上のDORV症例にはいずれもPSを伴っており、肺血流が制限されていたために成人になるまで未治療で生存し得たと考えられる。また、2000年以降の報告がない理由として、この時期にはすでに乳幼児期に手術が施されてきたことを表していると考えられる (Table 2)。

成人先天性心疾患 (ACHD) における不整脈は先天的な刺激伝道系の異常、後天的な過剰な圧負荷・容量負荷などの血行動態、低酸素などによる心筋障害、手術に合併した刺激伝導系・心筋の障害、加齢が関与し発生する³。本邦からの報告では40歳以上の一般男性で1.35%、女性で0.43%が心房細動を有し⁴、ACHD患者では4.71%が心房細動を有している⁵。海外の報告ではACHD患者においては3.7~15%と幅が大きく⁶、CHDのない患者と同様に加齢とともに心房細動の頻度が上がる⁷。一般に、心内構造が正常な患者での心房細動は高血圧や僧帽弁疾患などで左心房への負荷が背景にあり、肺静脈からの電氣的異常興奮をトリガーとし、心房筋が高頻度に不規則に興奮するものである。CHD患者でも同様に左心房への負荷のかかる

心房中隔欠損、僧帽弁疾患、大動脈狭窄などで心房細動のリスクが高い^{8,9}。また、心房肺動脈吻合 (APC) Fontanなどの右心房に負荷のかかる病態では、右心房を中心とした特殊な心房細動を来すことも報告されている¹⁰。一方、心房粗動は右心房の容量負荷ないし圧負荷が長時間続く場合に発症しやすいことが一般に知られている。本症例ではVSDを介した左右短絡による左房・左室への容量負荷と右室流出路狭窄による右室への圧負荷が発作性心房細動、心房粗動の誘因となった可能性がある。

本症例は、肺動脈に高度な石灰化を認めたため、右房切開し経三尖弁アプローチで右室流出路の肥厚した白色線維組織の切除を行った。大動脈直下にVSDが存在することから、シャントを経由して右室に流れ肺血流量が増加した、肺循環系の血行力学的異常状態が長期間続くことから、肺動脈硬化が促進され、石灰化を来したと考えられる¹¹。近年、肺高血圧に対する薬物療法が盛んに行われており、Eisenmenger症候群の約1/3の患者は肺血管拡張薬への反応性を維持しているとの報告もあり、薬物療法後に短絡孔の閉鎖を行う“Treat-and-Repair”といった治療戦略が散見され

ている¹²。術前後の薬物療法を加味した肺高血圧患者における手術適応について現時点で明確な基準はないが、Eisenmenger 化がなく ($Qp/Qs > 1.5$)、肺動脈に可逆性変化を認める¹³、 $PVR < 6 \text{ WU/m}^2$ 、 $PVR/SVR < 0.3$ ¹²、といった条件では手術を考慮するとされる。

本症例は、 Qp/Qs 2.7、 PVR 5.25 WU であり手術適応と判断した。本症例は VSD による肺血流増加で生じた肺高血圧であるため、術前に肺血管拡張薬を投与すると Qp/Qs のさらなる上昇が予想されたため、術前の肺血管拡張薬の投与はしなかった。もし、術後肺高血圧が遷延すれば肺血管拡張薬を追加する“Repair-and-treat”を行う方針であったが、術後のエコー所見から肺高血圧は改善していると判断し、肺血管拡張薬の投与は行わなかった。

心房細動に対するカテーテルアブレーション後に発症した心房粗動に対して、薬物療法でコントロール良好であったため、再発による心房内血栓生成に備えて左心耳クリップのみ施行した。心内修復がなされ肺血流量が減少し、右室への後負荷が軽減すれば不整脈基質も改善することを期待していたが、術後上室性頻拍で入院加療を要した。術前に心臓電気生理検査を行い、外科的なアブレーションを追加することも考慮すべきであった。

右室流出路の切除病変は心筋細胞に加え、白色の線維組織であり、内膜の一部が左右短絡による増加した右室から肺動脈への血流により、膜状に肥厚したものと考えられた。これは、造影 CT や経胸壁心エコーで術前に示された肺動脈弁下狭窄と一致し、長期間の閉塞起点があると、線維組織の増生により肺動脈弁下膜様狭窄が起こることが示唆された。

結 語

成人期まで未治療で生存した、肺動脈弁下狭窄を伴った両大血管右室起始の 1 例を経験したので報告した。肺動脈弁下狭窄の存在が肺血管病変の進行を防ぎ、心内修復を行うことで肺高血圧の改善を得た。術後不整脈基質は残存しており、不整脈手術に関して術式の検討の余地があった。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43: 323-332.
2. 東 浩二, 中島弘道: 両大血管右室起始. 小児科診

療 2023; 86: 340-342.

3. Escudero C, Khairy P, Sanatani S: Electrophysiologic considerations in congenital heart disease and their relationship to heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 29: 821-829.
4. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
5. Masuda K, Ishizu T, Niwa K, et al: Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2017; 234: 69-75.
6. Acena M, Anguera I, Dallaglio PD, et al: Atrial fibrillation ablation in adults with repaired congenital heart disease. *J Atr Fibrillation* 2016; 8: 1363.
7. Teuwen CP, Ramdjan TT, Gotte M, et al: Time course of atrial fibrillation in patients with congenital heart defects. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1065-1072.
8. Acena M, Anguera I, Dallaglio PD, et al: Atrial fibrillation ablation in adults with repaired congenital heart disease. *J Atr Fibrillation* 2016; 8: 1363.
9. Teuwen CP, Ramdjan TT, Gotte M, et al: Time course of atrial fibrillation in patients with congenital heart defects. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1065-1072.
10. Takahashi K, Shoda M, Manaka T, et al: Successful radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation late after modified Fontan operation. *Europace* 2008; 10: 1012-1014.
11. 澤木章二, 吉岡二郎, 赤羽邦夫ほか: 軽症肺高血圧症に肺動脈の石灰化を伴った心房中隔欠損症の 1 例. *心臓* 1993; 25: 1407-1411.
12. Patrick OM, Cecile T, Maurice B: Assessment of Operability of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Circulation Journal* 2014; 78: 4-11.
13. 日本循環器学会: 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/08/JCS2017_ichida_h.pdf
14. 岡田嘉之, 堀内藤吾, 安部忠昭ほか: 肺動脈狭窄を伴う両大血管右室起始症の臨床像. とくに心血管造影所見を中心にして. *心臓* 1970; 2: 291-302.
15. 川島康生, 藤田 毅, 宮本 巍ほか: 両大血管右室起始症の根治手術. *胸部外科* 1970; 23: 771-780.
16. 山口眞弘, 小川恭一: 両大血管右室起始症の診断と治療. 1. 両大血管右室起始症 (DORV) の診断と治療. D 型 DORV を中心に. *日胸外科会誌* 1977; 25: 569-572.
17. 川島康生, 康 義治: 大動脈 l-position を伴った両大血管右室起始症の診断と治療. *日胸外科会誌* 1977; 25: 579-581.
18. 福島靖典, 北村信夫, 大滝正巳ほか: Taussig-Bing 奇形成人例の 1 手術治療例. *日胸外科会誌* 1989; 37: 165-170.
19. 岡部眞典, 笹栗 学, 大庭博邦ほか: 33 歳まで生存し得た肺動脈狭窄を伴わない両大血管右室起始症の 1 剖検例. *呼と循* 1990; 38: 1253-1258.
20. 堤 泰史, 大橋博和, 村上 晃, 藤井 奨, 安部吉伸, 大中正光: 高度肺高血圧症を呈した先天性僧帽弁狭窄症の 1 成人例. *日胸外科会誌* 1992; 40: 1946-1950.
21. 河住 茂, 酒井俊太, 桑名壮太郎ほか: 42 歳で診断された肺動脈狭窄と左肺動脈上行大動脈起始を伴った

- 両大血管右室起始症の1例. 心臓 1993; 25: 295-300.
22. Sridarmont S, Feldt RH, Ritter DG, et al.: Double outlet right ventricle: Hemodynamic and anatomic correlations. *Am J Cardiol* 1976; 38: 85-94.
23. Van Praagh S, Davidoff A, et al.: Double outlet right ventricle: Anatomic types and developmental implications based on a study of 101 autopsied cases. *Coeur* 1973; 319-321.
24. Mohan JC, Jain RK, Arora R: Mitral atresia with double outlet right ventricle in an asymptomatic adult. *Int J Cardiol* 1990; 27: 117-119.
25. Kerkar P, Dalvi B, Kale P: Interruption of the aortic arch with associated cardiac anomalies. Survival to adulthood. *Chest* 1993; 103: 279-280.

(受付：2025年2月17日)

(受理：2025年4月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—症例報告—

サルモネラ菌血症から下肢の化膿性筋炎を発症した1例

二宮理帆子¹ 栗原 茉杏¹ 松井 亮介² 橋本 康司¹
檜崎 秀彦^{1,2} 早川 潤¹ 右田 真¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院小児科

²日本医科大学付属病院小児科

A Case of Pyogenic Myositis of the Lower Limbs Caused by Salmonella Bacteremia

Rihoko Ninomiya¹, Mami Kurihara¹, Ryosuke Matsui², Koji Hashimoto¹,
Hidehiko Narazaki^{1,2}, Jun Hayakawa¹ and Makoto Migita¹

¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital

Abstract

A 4-year-old boy was referred to our hospital with chief complaints of fever and leg pain. His body temperature was 38.8°C. He had spontaneous pain in the medial aspects of both thighs, which worsened with external and internal rotation. Blood tests revealed elevated C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate. Upon admission, a musculoskeletal infection was suspected, and cefazolin sodium was initiated. On day 4 of hospitalization, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis (O9) was detected in a blood culture. Magnetic resonance imaging revealed myositis of the lower extremities. Accordingly, the patient was diagnosed with infectious myositis. Cefazolin sodium was changed to ceftriaxone due to drug susceptibility. A second blood culture was negative, and the patient was discharged from the hospital on day 18 of illness with no recurrence of symptoms. Remission has been maintained following discharge. Pediatric myositis can be classified as bacterial, viral, or autoimmune. Gram-positive cocci are the most common causative organisms, and hematogenous spread is the most common route of infection in children. In this case, the bacterial culture and clinical findings indicated that the myositis was associated with a hematogenous *Salmonella* infection originating from the intestinal tract. A history of gastrointestinal disease and culture collection are important for accurate diagnosis of pediatric myositis.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 265–269)

Key words: Salmonella (O9), child myositis, pyomyositis, bacteremia

緒言

小児のサルモネラ感染症は発熱、下痢と腹痛などを主訴とする消化器症状を呈することが一般的である。時に、難聴、意識障害、菌血症、髄膜炎、骨髄炎などの合併症をきたす^{1,2}。しかし、筋炎を合併した報告は少ない。我々は筋炎を合併した Salmonella Enteritidis (O9) の症例を経験したので報告する。

症例

症例：4歳、男児

主訴：発熱、下肢痛

現病歴：入院6日前に39度の発熱と頻回の水様下痢が出現した。入院5日前に近医を受診し、急性胃腸炎として対症療法を受けて下痢は改善した。入院当日に発熱と左大腿部痛が出現し、歩行困難となり近医を再診し、精査目的で当院へ紹介となった。

既往歴・内服歴：特記事項なし

家族歴：母方祖母が関節リウマチ

周囲の感染の流行・外傷歴：特記事項なし

ペット飼育歴：なし

出生歴：30週0日、1,067gで出生

入院時身体所見：

体温38.8℃、呼吸数36回/分、脈拍数128回/分、咽頭発赤は軽度認めたが心肺聴診所見に異常なく紅斑や丘疹も認めなかった。歩行困難で両側の大腿部に疼痛、自発痛あり、外旋・内旋時に疼痛の増強を認めた。大腿部の熱感や腫脹、麻痺や痺れは認めなかった。Numerical Rating Scale (NRS) は10であった。

入院時検査所見：白血球11,750/μL (好中球67%)、CRP 4.08 mg/dL、プロカルシトニン0.40 ng/dL、血沈32 mm/hと炎症反応上昇を認めたが、CKは17 IU/L、アルドラーゼは7.7 U/Lで、各種抗体、便培養は陰性であった(表1)。

画像所見(入院2日目)：下肢MRI脂肪抑制T2強調像と拡散強調像で両外側広筋に高信号を認めた(図1)。

入院後経過：発熱と炎症反応上昇を認め、疼痛部位から筋骨格筋系疾患を疑いCephazolin sodium (CEZ)の投与を開始した。入院2日目に大腿部の評価のためにMRIを撮影した。下痢や腹痛などの消化器症状の再燃はなく入院3日目に下熱した。入院4日目、入院時に採取した血液培養からSalmonella Enteritidis (O9)が検出され、便培養は陰性だった。画像所見よ

り同菌による化膿性筋炎と診断した。薬剤感受性(表2)からCeftriaxone (CTRX 50 mg/kg/day)へ変更後、下肢痛は徐々に軽快した。入院12日目に検査した血液培養は陰性で、持続的菌血症は認められなかった。全体で14日間の抗菌薬治療を行い、炎症所見の改善を認めたため、入院18日目に退院した。入院時

表1 入院時血液検査所見

WBC	11,750 /μL	AST	42 IU/L	K	3.6 mEq/L	UA	2.5 g/dL	抗RNP抗体	陰性
Neut	67.0 %	ALT	35 IU/L	Cl	94 mEq/L	血沈	32 mm/h	抗SS-A抗体	陰性
Lymp	19.0 %	LDH	372 IU/L	Ca	8.9 mg/dL	PCT	0.40 ng/dL	抗SS-B抗体	陰性
Mono	5.0 %	ALP	143 IU/L	TP	6.1 mg/dL	PT-INR	1.13 %	抗核抗体	陰性
Hb	11.90 g/dL	CK	17 IU/L	Alb	3.0 mg/dL	APTT	38.1 秒	IgGリウマトイド因子	陰性
Plt	35.2 × 10 ⁴ /μL	ALD	7.7 U/L	BUN	5.7 mg/dL	FIB	368.3 mg/dL		
CRP	4.08 mg/dL	Na	131 mEq/L	Cre	0.24 mg/dL	FDP	10.8 μg/mL		

PCT, Procalcitonin ; ALD, aldolase

の大腿部痛のNRSが最大10であったが、CTRX変更後に5へ低下した(図2)。退院2カ月に撮影した下肢MRIで筋炎所見の消失を確認した。

考 察

サルモネラ菌血症から大腿部に化膿性筋炎を発症した一例を経験した。静脈血液培養により Salmonella Enteritidis (O9) が分離同定された。入院時には消化器症状が乏しかったが、血液培養検査の結果およびMRI所見より診断に至った。

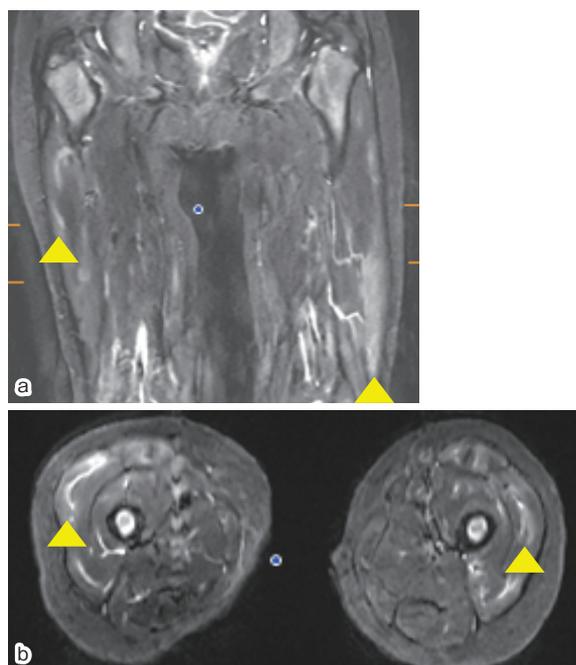


図1

- (a) 両下肢MRI脂肪抑制T2強調画像 両外側広筋に高信号を認めた。
- (b) 両下肢MRI拡散強調画像 両外側広筋に高信号を認めた。

サルモネラ菌はグラム陰性桿菌であり、臨床的にチフス性(腸チフス・パラチフス)と非チフス性(食中毒など)に分類される。その分類は主に血清型に基づきO抗原(体細胞抗原)とH抗原(鞭毛抗原)の組み合わせによって決定され、2,500以上の血清型が知られる¹。サルモネラ菌は家畜及び野生動物に広く生息し、汚染された卵や肉、牛乳などの経口摂取、糞口感染、ペットとの接触で感染する。潜伏期間は通常8~48時間である。血清型による病原性、感染力、接種菌量により臨床症状は異なる³。サルモネラ感染症の主な症状は嘔吐、下痢などの消化器症状であるが、菌血症や腸管外合併症を来す場合は重症化しやすい¹⁴。小児におけるサルモネラ感染に菌血症を合併する割合は4~8%で、乳幼児においては30~50%との報告もある¹。また、免疫不全や1歳未満の患者では菌血症のリスクが高いとされる⁴。菌血症を合併した場合には、意識障害、痙攣、髄膜炎、関節炎、骨髄炎、膿瘍形成などを引き起こす可能性がある¹⁵⁻⁷。

小児の筋炎は、細菌性、ウイルス性、自己免疫性(若年性皮膚筋炎など)、外傷性に大別される。化膿性筋炎の原因菌としては、表皮ブドウ球菌および黄色ブドウ球菌が最多であり75~90%を占める⁸⁻¹⁰。その他、A群β溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌が原因となるが、サルモネラ菌による筋炎の報告はまれである。国内での文献報告は3例にとどまっていた⁹⁻¹¹。化膿性筋炎の発症機序としては、皮膚や腸管からの血行性感染により、直接筋肉へ浸潤するとされる⁸⁹。好発部位は、大腿四頭筋、腸腰筋、大臀筋であり、骨格筋は血流が豊富であるため本来は細菌繁殖に適していないとされるが、血行性感染が成立するには筋損傷の存在が関与していると考えられている¹¹。Salmonella Enteritidis (O9) による既報としては、腸腰筋膿瘍を認めた13歳男児の1例がある。他2例では内閉鎖筋、

表2 抗菌薬感受性
CEZ に対する感受性は無く、CTRX に感受性を認めた。

抗菌薬	MIC (μg/mL)	判定
Ampicillin	<8	S
Piperacillin	<8	S
Cefotaxime	<1	S
Ceftriaxone	<1	S
Cefepime	<2	S
Meropenem	<1	S
Minocycline	<2	S
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	<2	S
Fosfomycin	<4	S

S : susceptible, MIC : minimum inhibitory concentration

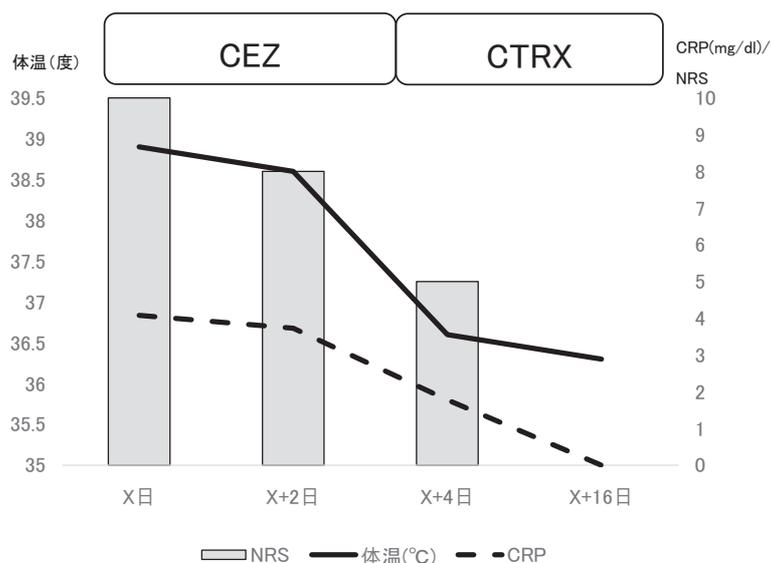


図2 入院後経過

NRS：疼痛の程度を0から10で示した。

X日にNRSは10であったが、退院時に2に改善した。

閉鎖筋に膿瘍を形成していたが、いずれも血清型は不明であった⁹⁻¹¹。本例のように大腿部に膿瘍を形成せず筋炎を呈した報告はなかった^{9,10}。化膿性筋炎では膿瘍形成時に穿刺液培養を行うことで90%以上の確率で起炎菌が検出されるが、血液培養の陽性率は30%程度にとどまる⁸。画像検査としてはX線やCTは診断的価値が低く、MRIは炎症性病変を描出する能力に優れているため診断に有効である^{8,9}。特にT2強調像および脂肪抑制T2強調像では、炎症による筋組織の浮腫性変化や病変の範囲を詳細に評価できる。また、拡散強調画像(DWI)を併用することで、膿瘍形成の有無や病変の活動性についての判断にも寄与する⁶。本例でも同様の所見を認めた。本例では、下肢MRI脂肪抑制T2強調像と拡散強調像で両外側広筋に高信号を認め筋炎の所見に合致した。

本例では先行感染として胃腸炎症状はあったが、大腿部痛出現時にはすでに回復しており、入院後も消化器症状の再燃はみられなかった。便培養は陰性であったが、血液培養によりサルモネラ菌血症が確認された。外傷歴や皮膚の感染所見はなく、感染経路としては先行する腸管感染からの菌血症への進展が最も考えられた。鑑別疾患として自己免疫性疾患(皮膚筋炎など)も考慮したが、臨床経過および血液検査所見より否定的であった。MRIにて膿瘍形成は認めず、病変部からの穿刺は行っていないため、筋組織における起炎菌の直接的証明は得られなかった。治療は初期にCEZを投与し、血液培養の結果に基づき感受性のあるCTRXに変更したところ、速やかな炎症所見の改

善および血液培養の陰性化を認めた。ドレナージなどの外科的介入は行わず、保存的治療にて筋炎の改善を得た。

Salmonella Enteritidis (O9)による膿瘍を伴わない筋炎の報告はまれである。消化器症状が乏しい症例においては、起炎菌としてサルモネラ菌を想起することは難しく、血液培養を含めた適切な検査が重要である。

結語

本症例は、Salmonella Enteritidis (O9)による膿瘍を伴わない大腿部の化膿性筋炎の一例であり、筋炎発症時に消化器症状を認めなかった点が特徴的であった。血液培養により起炎菌が同定され、MRI所見とあわせて診断に至った。小児の非典型的な感染症状においても、起炎菌としてサルモネラ属菌を念頭に置く必要があり、筋炎を疑った際には消化器症状を含めた詳細な病歴聴取と、抗菌薬投与前の適切な培養検査の実施が診断確定のため重要である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし

本症例は発表・論文作成に関し、保護者に説明し文書による同意を得た

文献

1. 中川真里, 中井真由美, 太田宗樹, 龍神布紀子, 中島亮, 伊藤英介：菌血症, 急性腎障害を合併した重症サ

- ルモネラ腸炎の3同胞例. 済生会滋賀県病院医学誌 2021; 30: 42-47.
2. Wu HM, Huang WY, Lee ML, Yang AD, Chaou KP, Hsieh LY: Clinical features, acute complications, and outcome of Salmonella meningitis in children under one year of age in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 30.
 3. Ouali BEF, Chiou TH, Chen JW, et al.: Correlation Between Pathogenic Determinants Associated with Clinically Isolated Non-Typhoidal Salmonella. *Pathogens* 2021; 10: 74.
 4. Wen SC, Best E, Nourse C: Non-typhoidal Salmonella infections in children: Review of literature and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 936-941.
 5. 廣瀬佳和, 桑井寿雄, 田丸弓弦ほか: 健常若年者に発症した Salmonella 菌血症の1例. *日消誌* 2020; 117: 713-718.
 6. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, Wientroub S: Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 2277-2286.
 7. 上杉 豪, 新田智久, 波多野泰三, 澤村千草, 眞鍋 淳, 五木田茶舞: 肩甲骨に生じたサルモネラ骨髄炎の1例. *東日本震災会* 2020; 32: 590-594.
 8. 中田昌利, 中村由恵, 熊倉 啓, 吉岡孝和, 羽田敦子, 秦 大資: 化膿性閉鎖筋炎の1例. *小児感染免疫* 2012; 24: 171-174.
 9. 高見堂正太郎, 渡邊佳孝, 佐々木郁哉ほか: Salmonella enterica 腸炎が先行した化膿性閉鎖筋炎の4歳男児例. *昭和学生会誌* 2022; 82: 307-313.
 10. 木戸脇智志, 小田部修, 勝見良樹, 伊藤陽里: サルモネラ O-9 菌血症に合併した腸腰筋膿瘍の1例. *小児内科* 2013; 45: 2200-2204.
 11. 飯尾知輝, 小張真吾, 磯崎 淳: 股関節への過度の負荷後に発症した, 化膿性閉鎖筋炎の幼児例. *小児感染免疫* 2022; 34: 277-283.

(受付: 2024年12月19日)

(受理: 2025年4月15日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことができる。

—症例報告—

末梢挿入型中心静脈カテーテルにより心タンポナーデを発症した
極低出生体重児の1例秀野 公美¹ 島 義雄¹ 吉田 圭志¹ 鈴木たまほ¹
峯 牧子¹ 阿部 正徳¹ 右田 真²¹日本医科大学武蔵小杉病院新生児科²同 小児科Cardiac Tamponade after Peripherally Inserted Central Venous Catheter (PICC)
Placement in a Very Low Birth Weight Infant
— A Case Report of Successful Resuscitation by Urgent Pericardiocentesis —Kumi Shuno¹, Yoshio Shima¹, Keishi Yoshida¹, Tamaho Suzuki¹,
Makiko Mine¹, Masanori Abe¹ and Makoto Migita²¹Department of Neonatal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

We report a case of cardiac tamponade following the placement of a peripherally inserted central venous catheter (PICC) in a very low birth weight infant, successfully resuscitated by emergency pericardiocentesis. The female newborn, delivered at 29 weeks' gestation via operative delivery for placenta previa, weighed 1,191 g at birth. She required ventilatory support due to prematurity but was successfully weaned within a short period. On day 6 of life, she experienced sudden circulatory collapse due to massive pericardial effusion. Given that the episode occurred several hours after PICC insertion, cardiac tamponade was suspected. Rapid ultrasound assessment confirmed the diagnosis, and immediate pericardiocentesis successfully stabilized the infant, leading to an uneventful recovery. In preterm infants with a PICC, sudden unexplained circulatory collapse should prompt immediate ultrasound evaluation and intervention, as these are critical for successful resuscitation.

(日本医科大学医学会雑誌 2025; 21: 270-273)

Key words: cardiac tamponade, very low birth infant, pericardiocentesis, FAST (focused assessment with sonography for trauma)

緒言

末梢挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally

Inserted Central Venous Catheter : 以下 PICC) は処置の侵襲が小さく浸透圧や組織障害性の高い薬液でも投与が可能なので、とくに NICU では長期間の輸液管理を必然とする早産・低出生体重に対する日常臨床

Correspondence to Yoshio Shima, Department of Neonatal Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-383 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: shima-p@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

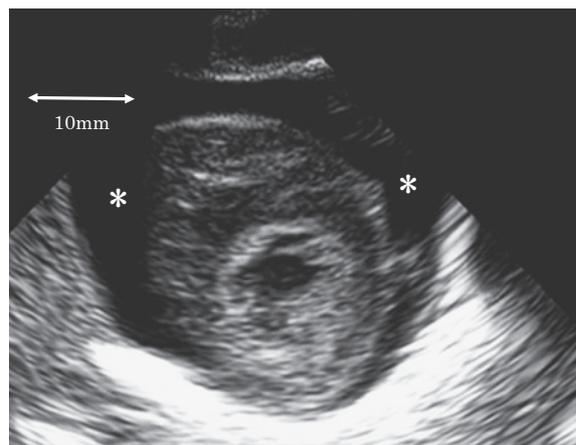


図 発症時の心臓超音波検査所見
心嚢腔の全周にわたる心嚢液の貯留。心短軸断面で左室内腔（8 mm）と同等のエコーフリー領域（*）を認める

で不可欠な手段となっている¹。挿入に際する患児の負担は大幅に軽減したが、従来と同様の有害事象（出血、不整脈、血栓・塞栓、感染、カテーテルの損傷、迷入など）が発生し得る。なかでも心嚢液貯留/心タンポナーデはまれな合併症だが、発生した場合の予後は深刻で、きわめて緊急性の高い対応を必要とする²。今回、極低出生体重児として出生し、急性期の集中治療を終了して状態の安定した時期に、経静脈栄養の継続を目的としたPICC挿入の数時間後に急激なショック状態に陥った心タンポナーデの症例を経験した。超音波検査装置を用いた迅速な診断と穿刺処置により救命し得たので、文献的に考察のうえ臨床経過を報告する。なお、保護者には学術的な発表についての同意を得て、その旨を診療録に記載した。

症例

在胎29週0日、出生体重1,191 gの女児、母親は38歳、1妊0産で前置胎盤からの出血のため緊急帝王切開、Apgarスコア6/8点（1分値/5分値）で出生した。呼吸窮迫症候群（Respiratory Distress Syndrome：RDS）に対する人工呼吸管理は日齢3で終了、経腸栄養も開始され早期に全身状態の安定を得た。入院当初に左手背の表在静脈を経由して留置していたPICCが日齢6に静脈炎をきたして閉塞したため、右手背の表在静脈から再挿入した。直後の単純エックス線撮影でカテーテル先端が三尖弁を通過して下大静脈まで達していたので、上大静脈まで引き抜いて位置を修正した後に輸液を再開した。PICCの挿入から3時間後に急激なショック症状が発現、危急的徐脈の

回復まで胸骨圧迫を含む蘇生処置を要した。バイタルサインが改善した時点で超音波検査を実施したところ、大量の心嚢液の貯留（図）が確認された。ショックの原因が急性心タンポナーデに基づく循環虚脱と判断して直ちに心嚢穿刺を実施した。回収された液体の性状は黄色透明で、糖濃度が著しく高値（2,368 mg/dL）であったことからカテーテルによる組織損傷で投与中の輸液内容が心嚢腔に漏出したものと考えられた。心タンポナーデの発症時に撮影した単純エックス線所見では、カテーテル先端の位置は再び三尖弁を通過して右房内まで移動していることが確認された。カテーテルを抜去し、穿刺により心嚢液を除去した後はすみやかな状態の改善を得た。その後もバイタルサインは安定を維持、心収縮とアシドーシスも自然回復した。この時点では経腸栄養が確立していなかったので末梢静脈路の確保により輸液を継続したが、その後心嚢液が再貯留することなく、患児は順調に推移して日齢15に輸液管理を終了した。体重の増加とMRIを含めた諸検査の結果に異常がないことを確認して日齢75に退院を許可した。18カ月のフォローアップ健診においても修正月齢と矛盾のない良好な発達発育を示している。

考察

心嚢液貯留/心タンポナーデは、PICCに関連する有害事象の中では頻度が低く、諸報告から推定した発生率は0.1%程度に過ぎないが、大部分の症例が早産・低出生体重児で、発生した場合は死亡率の高い最も深刻な合併症である³。新生児を対象としたPICC関連合併症に関する分析（3,454挿入機会）によれば、心嚢液貯留による症候の発現は挿入から中央値4日と報告されている。臨床病型には、カテーテル先端が直接組織を損傷する急性型の他に、接触局面で生じた炎症性滲出を原因として慢性に経過するものが存在する⁴。出生体重の小さな早産児ほど症候化した場合の予後が不良であることは自明だが、経腸栄養の確立まで約2週間を要する極低出生体重児（出生体重1,500 g未満）では、PICCの確保を前提とした輸液管理が通例となっている。そこで、極低出生体重児に限った心嚢液貯留/心タンポナーデを国内外の文献から検索したところ、自験例を含めて30例の報告があった。これらの臨床像を表に示したが、発症日齢やカテーテルの挿入から症候化までの期間から見て、極低出生体重児ではPICCの留置中はいかなる時期であっても発生し得る危険がある⁵⁻⁷。また、カテーテル先端の位置

表 極低出生体重児における PICC 関連心タンポナーデ
発症時のカテーテル先端位置は右房内が最も多く、約 1/3 の症例で挿入時との位置の相違を認めた。

	既存の報告 29 例 (文献 2, 3, 5 ~ 12)	自験例
在胎週数 (週)	27 [22 ~ 33]*	29
出生体重 (g)	890 [540 ~ 1,470]*	1,191
発症日齢	14 [2 ~ 79]*	6
予後	死亡 8 例 (27.6%)	生存
カテーテル挿入から発症まで (日)	6.5 [0 ~ 28]*	0 (3 時間)
発症時のカテーテル先端位置	右房 17 下大静脈 1 心嚢内 2 記載なし 9	右房
カテーテル挿入時との位置の相違	あり 10 なし 4 記載なし 15	あり (上大静脈→右房)

* 中央値 [範囲]

が挿入時と発症時で異なる事例が多く、わずかな外力でも早産児の脆弱な組織には受傷機転となることが明らかであった。自験例は挿入操作から 3 時間で発症した超急性型で、回収した穿刺液の性状からも、カテーテルの先端が心房壁に直接損傷を与えた可能性が高い。心嚢腔の容積がわずかで、心筋の拡張予備力も小さい極低出生体重児であったことが、受傷からきわめて短時間で病態の完成を招いた原因と考えられた。単純エックス線撮影によるカテーテル先端の位置確認は、有害事象を回避するための基本的事項となっている。しかしながら、早産児であるほど、体格の変化率が大きく、自発的に四肢をさかんに動かし、心膜翻転部が解剖学的に高位であるなどの理由から、カテーテルの留置箇所は容易に移動することを常に勘案しておく必要がある¹³。事実、挿入時にカテーテルの先端が心腔外の適正位置にあることが確認されたにもかかわらず、心タンポナーデを発症した症例が複数報告されている^{2,6-9}。自験例は、挿入操作の 3 時間後に突然説明のつかない循環虚脱に陥ったことが本病態の発生を想起させ、直ちに超音波検査装置を用いた診断と治療の同時進行によって良好な予後を得ることができた。NICU では、状態の安定している早産児が急激に呼吸循環不全に陥った場合、経験的には敗血症性ショックの発症を想定して、血液検査の結果や単純エックス線撮影の評価に基づいて処置が開始される。しかし、超音波検査は、主たる目的が臓器形態の診断や血流の評

価なので、本症例のような急性心タンポナーデであっても外傷初療時における迅速簡易超音波検査 (FAST: focused assessment with sonography for trauma) として行われる機会は少ない。これは、カテーテルの先端部位を特定することが困難である超音波検査が、状況把握の手段としての認知度が低い事実と無関係ではない。既存の報告¹⁴にもあるように、とくに迅速な処置介入が要求される本病態では、NICU 内であっても FAST としての用途が強調されることの意義は大きい。また、慢性に経過する病型では、本病態を鑑別診断に想起することが難しい場合もあるので、PICC による輸液管理の安全な運用の確認手段として、日常から意識的に超音波検査を活用すべきであることの教訓を得た。

結 語

PICC 挿入から短時間で急激な循環虚脱に陥り、心タンポナーデと診断された極低出生体重児の症例を経験した。超音波検査装置を用いた診断と心嚢腔穿刺によって救命し、事後の経過も良好であった。本合併症の頻度は極めて低いが、重大な予後に直結するので直ちに状況を把握して対処しなければならない。PICC 留置中の早産児が急激に説明のつかない循環虚脱に陥った際には、本合併症による病態を想起して、超音波検査装置を用いた迅速な診断と処置が重要であるこ

とが再認識された。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Chenoweth KB, Guo J-W, Chan B, Dowling D, Thibeau S: The extended dwell peripheral intravenous catheter is an alternative method of NICU intravenous access. *Adv Neonatal Care* 2018; 18: 295-301.
2. Atmawidjaja RW, Azri M, Ismail IH: Cardiac tamponade: a rare but preventable complication of central venous catheter in neonates. *Med J Malaysia* 2016; 71: 147-148.
3. Zareef R, Anka M, Hatab T, et al.: Tamponade and massive pleural effusions secondary to peripherally inserted central catheter in neonates-A complication to be aware of. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1092814. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1092814>
4. Sertic AJ, Connolly BL, Temple MJ, Parra DA, Amaral JG, Lee KS: Perforations associated with peripherally inserted central catheters in a neonatal population. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 109-119.
5. Trinh HT, Nguyen TT, Nguyen TT: Cardiac Tamponade Due to Pericardial Effusion Following Peripherally Inserted Central Catheter: A Single-Institution Case Series. *Cureus* 2024; 16: e56403. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.56403>
6. Pezzati M, Filippi L, Chiti G, et al.: Central venous catheters and cardiac tamponade in preterm infants. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2253-2256.
7. Fusco FP, De Carolis MP, Costa S, De Rosa G, Zambraro A, Romagnoli C: Cardiac complications in preterm infants with percutaneous long lines: The importance of early diagnosis. *Resuscitation* 2008; 79: 506-508.
8. Hou A, Fu J: Pericardial Effusion/Cardiac Tamponade Induced by Peripherally Inserted Central Catheters in Very Low Birth Weight Infants: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* 2020; 8: 235. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00235>
9. Zarkesh MR, Haghjoo M: Neonatal cardiac tamponade, a life-threatening complication secondary to peripherally inserted central catheter: a case report. *J Med Case Rep* 2022; 16: 305. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03506-4>
10. Shannon D: Central Venous Catheter-Induced Pericardial Effusion in a Neonate: A Case Study and Recommendations for Practice. *Neonatal Netw* 2014; 33: 341-348.
11. Khoo WV, Choo YM, Zahari N, Kamar AA: Cardiac tamponade from peripherally-inserted central venous catheters in neonates: three case reports. *Med J Malaysia* 2021; 76: 566-568.
12. 小峯柁野, 岡俊太郎, 齋藤可奈, 金井雅代, 加部一彦, 増谷 聡: 緊急心嚢穿刺を要した極低出生体重児の1例からの教訓. *日新生児成育医学会誌* 2024; 36: 287-291.
13. Liu Y, Li M, Shi W, Tang B: Peripherally inserted central catheter related pericardial effusion/cardiac tamponade in neonates. Analysis of two cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e35779. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035779>
14. Barreiros LL, De Andrade FM, Torres RA, Magalhães LVB, Farnetano BDS, Fiorelli RKA: Cardiac tamponade by peripherally inserted central catheter in preterm infants: role of bedside ultrasonography and therapeutic approach. *Rev Col Bras Cir* 2018; 45: e1818. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181818>

(受付 : 2025 年 3 月 14 日)

(受理 : 2025 年 4 月 17 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

一話 題一

多種多様な細胞外小胞

日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門
松井 貴英

はじめに

細胞外小胞は生体内に存在するほぼすべての細胞が分泌する脂質二重膜に包まれた小胞で、様々な生理活性分子(タンパク質、脂質、microRNAなどの核酸、糖など)が含まれており、新たな細胞間コミュニケーションとして近年着目されている^{1,2}。また、細胞外小胞はバクテリアから植物、動物に至るまで多くの生物で存在が確認されており²、様々なモデル生物、臓器、培養細胞などを用いて幅広い研究が行われている。

細胞外小胞の存在が初めて報告されたのは1967年のことで、血小板(platelet)から分泌されるplatelet-dustと名付けられた小胞状の物質が、電子顕微鏡の観察により発見されたのが始まりである³。dustと付くように、当時、細胞外小胞は細胞内の不要タンパク質を細胞外に排出するゴミ袋のようなものと考えられていた。それから50年以上経ち、現在ではがんや神経変性疾患などの様々な疾患との関連も報告されている⁴。また、インスリンなどのホルモンや神経伝達物質とは異なり細胞外小胞は脂質膜に包まれているため、分泌後も内容物が体液流などの物理刺激による影響を受けにくく、体液中を長距離でも安定して輸送される。この特徴から細胞外小胞は創薬、特にドラッグデリバリーシステムへの応用も期待されている。

細胞外小胞は、サイズや細胞内での形成場所の違いなどにより分類される⁵。本稿では、生合成経路の異なる2種類の細胞外小胞、エクソソームとエクトソームに着目し、その由来や性質について簡単に紹介したい。

エクソソーム

エクソソームは直径50~200 nm程度の細胞外小胞で、内腔小胞を持つ細胞小器官(オルガネラ)であるmulti-vesicular body (MVB, 後期エンドソームとも呼ばれる)に由来する⁶。細胞内に存在するMVBの多くはリソソームと融合し分解されるが、一部のMVBは細胞膜と融合し内腔小胞を細胞外へと分泌する。この細胞外に分泌された内腔小胞をエクソソームと呼ぶ。エクソソームには特定のタンパク質や脂質、さらには核酸や糖などが豊富に含まれていることがわかってきており、その生理作用やがんなどの疾患との関連性について、これまで多くの研究がなされている^{6,7}。エクソソームの形成機構はいくつか報告

があるが^{1,6,7}、その全容は明らかになっておらず、特にMVBがリソソームと融合し分解されるのか、細胞膜と融合しエクソソームを分泌するのか、その分岐を制御する分子機構は解明されていない。また最近では、単一の細胞がサイズや内容物の異なる様々なエクソソームを分泌する、すなわちエクソソームに多様性があることが報告されている⁸。しかし単一の細胞内でエクソソームの多様性が生み出される分子機構に関しても多くのことが未解明である。

近年、細胞外小胞=エクソソームと認識されることも多々あるが、実際には下記のエクトソームも知られている。

エクトソーム

エクトソームは直径100~10,000 nmほどの細胞外小胞で、細胞膜が直接細胞外へ出芽することで生じる。エクトソームには特定のタンパク質やmicroRNAが含まれていること⁹、Notchシグナル伝達への関与が報告されているが¹⁰、その形成機構や生理機能に関しては十分には解明されていない。

最近では特定の細胞種から分泌されるエクトソームも報告されている。例えば、オンコソームと呼ばれるエクトソームは、がん関連タンパク質の過剰発現やそれらの過剰活性化などにより分泌されるがん細胞特異的な細胞外小胞で、多様ながん関連タンパク質が含まれている^{11,12}。また、細胞膜上の小器官であるフィロポディア、シリア、微絨毛などがちぎれて生じる細胞外小胞¹³や、細胞移動の際に生じるretraction fiberで形成されるマイグラソーム¹⁴など、特定の細胞膜領域に由来する細胞外小胞も知られており、日々新しいエクトソームが報告されている。

近年、細胞がアポトーシスを起こすと、死細胞の細胞膜から直径500~2,000 nmほどのアポトーシス小体と呼ばれる小胞が形成されることが知られている¹⁵。アポトーシス小体にはDNAや核タンパク質、小胞体などの細胞小器官や、リン脂質のフォスファチジルセリンなどが豊富に含まれている^{2,15}。その由来からエクトソームの一種と推測されるが、一般的な細胞外小胞とは形成時の細胞状態が大きく異なることから、新たな細胞外小胞とも考えられている。こちらに関しても、形成機構や生理機能に関する知見はあまりない。

おわりに

近年、細胞外小胞に関する論文は爆発的に増加しており、様々な細胞が隣接、もしくは遠方の細胞と細胞外小胞を介してコミュニケーションをとることが明らかとなってきた。一方で、細胞の中で細胞外小胞がどのように形成されるのか、受容細胞側はどのように細胞外小胞を取り込むのか、など基本的な問題が未解明である。今後、細胞

外小胞研究分野のさらなる発展により、これらの問題に対する答えが明らかになることを期待したい。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, Coffey RJ: Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol* 2023; 33: 667–681.
2. Jeppesen DK, Zhang Q, Coffey RJ: Extracellular vesicles and nanoparticles at a glance. *J Cell Sci* 2024; 137: jcs260201.
3. Wolf P: The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967; 13: 269–288.
4. Kalluri R, McAndrews KM: The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell* 2023; 186: 1610–1626.
5. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al: Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles* 2024; 13: e12404.
6. Kalluri R, LeBleu VS: The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367: eaau6977.
7. Pegtel DM, Gould SJ: Exosomes. *Annu Rev Biochem* 2019; 88: 487–514.
8. Matsui T, Osaki F, Hiragi S, Sakamaki Y, Fukuda M: ALIX and ceramide differentially control polarized small extracellular vesicle release from epithelial cells. *EMBO Rep* 2021; 22: e51475.
9. Yanez-Mo M, Barreiro O, Gordon-Alonso M, Salazar-Valdes M, Sanchez-Madrid F: Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma membranes. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 434–446.
10. Wang Q, Lu Q: Plasma membrane-derived extracellular microvesicles mediate non-canonical intercellular NOTCH signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 709.
11. Minciacchi VR, Spinelli C, Reis-Sobreiro M, et al: MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 2306–2317.
12. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al: Reassessment of Exosome Composition. *Cell* 2019; 177: 428–445.e18.
13. Nishimura T, Oyama T, Hu HT, et al: Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells. *Dev Cell* 2021; 56: 842–859.e8.
14. Ma L, Li Y, Peng J, et al: Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res* 2015; 25: 24–38.
15. Battistelli M, Falcieri E: Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Intercellular Communication. *Biology (Basel)* 2020; 9: 21.

(受付 : 2025 年 3 月 12 日)

(受理 : 2025 年 4 月 9 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 91, No. 1 (2024 年 2 月発行) 掲載

**Predictive Postoperative Inflammatory
Response Indicators of Infectious Complications
Following Gastrectomy for Gastric Cancer**

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 37-47)

胃癌術後感染性合併症の予測に有用な術後炎症反応指標

西口遼平 勝部隆男 島川 武 浅香晋一
山口健太郎 村山 実 佐川まさの 久原浩太郎
碓井健文 横溝 肇 大東誠司 塩沢俊一
東京女子医科大学附属足立医療センター外科

目的: 胃癌手術後の感染性合併症 (postoperative infectious complications: PIC) は患者予後に影響を与える。術後炎症反応指標 (postoperative inflammatory response indicators: PIRI) に着目し、簡便で実用的な PIC 予測因子の確立を目的とした。

方法: 2013~2019 年に tStage I~III 胃癌に対して胃切除術を受けた 200 例を対象に後方視的解析を実施した。PIC 発症との関連を年齢、喫煙歴、術後 1・3 日目の体温 (BT)、白血球数 (WBC)、CRP 値などから検討し、ロジスティック回帰分析および ROC 解析により独立した予測因子を抽出した。

結果: 多変量解析により、術後 3 日目の CRP ≥ 14.8 mg/dL、WBC $\geq 11,600/\mu\text{L}$ 、BT $\geq 37.4^\circ\text{C}$ が PIC の独立した予測因子であり、年齢 ≥ 77 歳と喫煙歴もリスク因子であった。

結論: 術後 3 日目の CRP、WBC、BT は、胃癌手術後の感染性合併症を予測する上で有用な簡便かつ実践的な指標であり、高齢者や喫煙歴を有する患者への注意喚起にも資する可能性がある。

**Atypical Clinical Courses of Graves' Disease
Confound Differential Diagnosis of
Hyperthyroidism**

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 48-58)

バセドウ病の非典型的な臨床経過が甲状腺機能亢進症の鑑別診断を困難にする

山口祐司^{1,2} 岡島史宜^{1,2} 杉原 仁^{1,3} 岩部真人¹
江本直也^{1,2,4}

¹日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野

²日本医科大学千葉北総病院糖尿病・内分泌代謝内科

³アイビークリニック

⁴佐倉中央病院糖尿病・内分泌内科

背景: 甲状腺中毒症の患者において、バセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別は時に困難を要する。そこで、本研究では、両者の鑑別診断に対する現在のパラダイムが適切であるかを検討した。

方法: 2011 年 1 月から 2017 年 12 月までに日本医科大学千葉北総病院で甲状腺機能亢進症と診断された連続 343 例 (妊婦と小児を除く) にテクネシウム甲状腺摂取率 (TcTU) 検査を施行しており、後方視的にその臨床経過を検証した。

結果: TcTU 値が正常または高値 ($\geq 1.0\%$) の 263 例中、255 例 (97%) は明確なバセドウ病であり、その他は自然寛解するバセドウ病が 4 例、非典型的なバセドウ病が 1 例等であった。TcTU 値が低値 ($< 1.0\%$ かつ $\geq 0.5\%$) の 10 例中、7 例はバセドウ病であり、その他は潜在的なバセドウ病、自然寛解したバセドウ病の再発、無痛性甲状腺炎等であった。TcTU 値が非常に低値 ($< 0.5\%$) の 67 例中、大多数は甲状腺炎 (無痛性甲状腺炎 33 例 $< 49\% >$ 、亜急性甲状腺炎 29 例 $< 43\% >$) であり、一部は抗 TSH 受容体抗体が陽性であった。

結論: 本研究の結果、バセドウ病の確定診断は後方視的評価のみで可能であることが示唆された。非典型的なバセドウ病が甲状腺中毒症の診断を混乱させる可能性があるため、診断にかかわらず、暫定診断として経過観察することが重要である。本研究は、現在までにバセドウ病の診断におけるゴールドスタンダードが存在しないことを明確に証明した最初の報告である。バセドウ病と無痛性甲状腺炎は、同じ自己免疫性甲状腺疾患の異なるフェーズを見ている可能性があり、両者が異なる疾患であるという現在のバ

ラタイムを再考する時期に来ているかもしれない。従って、パセドウ病の定義に関するコンセンサスを確立することが緊急の課題である。

Medical Economic Effect of Pharmaceutical Interventions by Board-Certified Pharmacists in Palliative Pharmacy for Patients with Cancer Using Medical Narcotics in Japan: A Multicenter, Retrospective Study

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 59-65)

医療用麻薬使用がん患者に対する緩和薬物療法認定薬剤師による薬学的介入の医療経済効果：多施設共同後方視的観察研究

川尻雄大¹ 菅原英輝² 榎原克也³ 大野凜太郎⁴
宮本義浩⁵ 飛鷹範明⁶ 内田まよこ⁷ 高瀬久光⁸

¹九州大学大学院薬学研究院

²鹿児島大学病院薬剤部

³淀川キリスト教病院薬剤部

⁴栃木県済生会宇都宮病院薬剤部

⁵中部国際医療センター薬剤部

⁶愛媛大学医学部附属病院薬剤部

⁷同志社女子大学薬学部

⁸日本医科大学多摩永山病院薬剤部

背景：日本緩和医療薬学会が認定をする緩和薬物療法認定薬剤師は、国内の病院や薬局で積極的に緩和薬物療法に携わっている。本研究の目的は、緩和薬物療法認定薬剤師による薬学的介入の医療経済効果を明らかにすることである。

方法：国内の27の医療機関（病院・薬局）に所属する41名の薬剤師（認定薬剤師群17名、非認定薬剤師群24名）を対象とし、2021年9月1日から9月30日の1カ月の間にがん疼痛に対して医療用麻薬を使用した患者に対する薬学的介入の情報を収集した。薬剤の変更による薬剤費削減額と副作用の回避・軽減による医療経済学的効果を算出し、認定薬剤師群と非認定薬剤師群の2群間で比較した。

結果：薬剤師の介入によって薬剤費が削減された患者の割合は、認定薬剤師群では非認定薬剤師群よりも有意に高かった。患者1人1カ月あたりの薬剤費削減額では両群間に有意差はなかったが（認定薬剤師群：\$0.89 [\$-64.91~\$106.76] vs. 非認定薬剤師群：\$0.00 [\$-1,828.95~\$25.82]； $P=0.730$ ）、薬剤師の介入による副作用の回避・軽減の医療

経済的効果は、認定薬剤師群（\$103.18 [\$0.00~\$628.03]）が非認定薬剤師群（\$0.00 [\$0.00~\$628.03]）よりも有意に高かった（ $P=0.070$ ）。これらの医療経済学的効果の合計は、認定薬剤師群（\$88.82 [\$-14.62~\$705.37]）が非認定薬剤師群（\$0.66 [\$-1,200.93~\$269.61]）よりも有意に高かった（ $P=0.006$ ）。

結論：医療用麻薬を使用しているがん患者に対して、認定薬剤師の薬学的介入は非認定薬剤師に比較して医療経済学的効果が大きい可能性があることが明らかとなった。

Effectiveness of Repetitive Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 66-73)

包括的慢性高度下肢虚血に対する反復的高気圧酸素療法の有効性

高木 元 桐木園子 太良修平 高木郁代

宮本正章

日本医科大学循環器内科

背景：包括的慢性高度下肢虚血（CLTI）は、下肢動脈疾患（LEAD）の重篤な病態であり、その生命予後の悪さから血行再建術が必須とされている。本研究では、血行再建を行わなかったCLTI患者を対象に、高気圧酸素療法（HBOT）を実施した群と実施しなかった群の臨床転帰を評価した。

方法：2002年4月から2017年3月までの期間における、CLTI患者58名（Rutherford分類4群19%、5群81%）の診療記録を後ろ向きに評価した。HBOT群では2.8気圧で酸素吸入を実施した。対照群にはHBOTを継続できなかった患者および過去のデータによる対照群を含んだ。一般的健康状態が不良である患者や血行再建術の適応がある患者は除外した。主要有害事象（MAE）および四肢救済率を検討し、多変量回帰分析を用いて独立した予測因子とリスク層別化を行った。

結果：平均年齢は71±13歳。全患者のうち67%が糖尿病を有し、43%が血液透析を受けていた。平均追跡期間は4.3±0.8年、1年および3年時点での全生存率はそれぞれ84.5%と81.0%であった。Cox回帰分析により、BMI高値（オッズ比 [OR]：0.86；95%信頼区間 [CI]：0.76~0.97； $p=0.01$ ）、良好な栄養状態（CONUTスコア低値、OR：1.21；95% CI：1.01~1.45）、およびHBOT施行（OR：0.05；95% CI：0.01~0.26； $p<0.001$ ）がMAE回避

に独立して関連していることが示された。下肢大切断救済については、足首上腕血圧比高値 (OR: 0.2; 95% CI: 0.05~0.86; p=0.03) および HBOT 施行 (OR: 0.04; 95% CI: 0.004~0.32; p=0.003) が独立した予測因子であった。

結論: 反復的な HBOT 単独加療は、CLTI 患者の MAE 回避および四肢救済と関連していることが示された。

Usefulness of the Palliative Prognostic Index in Predicting Prognosis when Considering the Transition from Hospital to Home Care in Patients with Terminal Stage Cancer

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 74-82)

がん終末期患者における病院から在宅環境への移行を検討する際の、Palliative Prognostic Index を用いた予後予測の有用性

阪口志帆^{1,2} 阪口正洋^{2,3} 本間俊佑^{2,3} 八木公宏²
大澤岳史⁴ 平野 明¹ 山口博樹⁵ 久永貴之⁵
塩澤俊一⁶

¹東京女子医科大学足立医療センター乳腺診療部

²ホームクリニックなぎの木

³日本医科大学血液内科

⁴東京ほくと医療生活協同組合王子生協病院緩和ケア科

⁵筑波メディカルセンター病院緩和医療科

⁶東京女子医科大学足立医療センター外科

目的: がん患者が自宅で終末期を過ごす状況において、的確な予後予測ツールが存在しない。緩和ケア病棟における予後予測ツールとして知られている palliative prognostic index (PPI) が在宅医の介入する時点で在宅環境における予後予測に用いられないかを本研究にて検証した。

対象と方法: 在宅診療医療機関ホームクリニックなぎの木の、担癌終末期状態で在宅療養目的に紹介となった 132 例を対象に、診療録をもとに後方視的に解析した。初回訪問診療時の状況に基づき、6 点以下を PPI-Low 群、6 点を超える群を PPI-High 群と定義した。

結果: PPI-High 群は PPI-Low 群に比して、21 日以内の予後が有意に不良であった (21day-OS; Low 71.4% vs High 13.2%; p<0.001)。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) のみでの予後予測は 1 もしくは 2 の群で予後が良好 (21 日生存率 90.1%) で、予後不良な傾向を示した PS 3 もしくは 4 のそれぞれの患者群において PPI はさらに有意に予後を層別化した

(p≤0.005)。

結論: がん患者の在宅看取りの環境においても PPI は有用な予後予測ツールであることが示された。また、がん終末期患者に対する病院での対応の際に評価された PPI は、その時点で在宅療養環境へ患者が移行した場合の予後予測の材料にもなりうる。

Distribution of Splenic Arterial Flow and Segmental Spleen Volume for Partial Splenic Arterial Embolization

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 83-87)

脾臓における動脈支配領域の容積と部分脾動脈塞栓術の検討

上田純志¹ 真々田裕宏¹ 谷合信彦² 吉岡正人²
松下 晃¹ 水谷 聡² 川野陽一¹ 清水哲也¹
神田知洋³ 高田英志¹ 古木裕康³ 青木悠人⁴
川島万平⁴ 入江利幸⁴ 大野 崇¹ 春名孝洋³
吉田 寛¹

¹日本医科大学消化器外科

²日本医科大学武蔵小杉病院消化器外科

³日本医科大学多摩永山病院消化器外科

⁴日本医科大学千葉北総病院消化器外科

背景: 脾臓は血液の免疫監視を行い、血液細胞を生成し、古い血球を除去する役割を持つリンパ組織である。脾臓の容積は 65~265 mL 程度と報告されている。本研究は部分的脾動脈塞栓術 (PSE) における脾臓の容積と segment 容積を評価した。

対象と方法: 当科にて腹部造影 CT 検査を行った 121 症例の画像を解析し、脾臓を動脈血流領域に基づいて上極・中極・下極の 3 つの segment に分割し、それぞれの容積を測定した。また、症例を肝硬変群と非肝硬変群の 2 群に分け、それぞれの領域の分布の違いを評価した。

結果: 脾臓の平均分節容積比は、上極 35.4%、中極 37.0%、下極 27.6% であった。肝硬変患者においては、上極 34.5%、中極 38.5%、下極 28.0% であり非肝硬変群と比較して各領域に容積の差は認めなかった。

結語: 脾臓の容積と segment 容積に関する今回の知見は、PSE における梗塞体積の推定に有用である。

Usefulness of Self-Selected Scenarios for Simple Triage and Rapid Treatment Method Using Virtual Reality

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 99-107)

Virtual Reality を活用した Simple Triage and Rapid Treatment における自己選択型シナリオの有用性

原田 諭^{1,2} 須賀涼太郎^{2,3} 鈴木健介^{1,2} 北野信之介⁴
藤本賢司⁵ 成川憲司^{1,2} 中澤真弓^{1,2} 小川理郎^{1,2}

¹日本体育大学保健医療学部救急医療学科

²日本体育大学大学院保健医療学研究科

³日本医科大学付属病院

⁴日本医科大学多摩永山病院

⁵横浜市消防局

背景：一般的なトリアージ方法である Simple triage and rapid treatment (START) の精度を維持・向上させるためには、繰り返しトリアージ訓練を行う必要がある。Virtual reality (VR) は、従来のトレーニング方法よりも効果的である可能性がある。本研究では、学生向けに開発した VR を用いて、START の教育的有用性を検討することを目的とした。

方法：学生がトリアージの手順とその評価を選択できる機能を備えた VR 教材を開発した。トリアージは、START 変法を用い 8 通りのシナリオを作成した。対象者は、VR 群と対面でのライブ講義群に分類された 70 名の救急医療学科学生とした。受講前に 20 問の筆記試験 (プレテスト) を行い、学力を評価した。VR とライブ講義のそれぞれ終了後に実技試験と 20 問の筆記試験 (ポストテスト) を行った。実技試験の合計点は 43 点とした。トリアージ手順 (1 点)、観察と評価 (1~5 点)、トリアージ区分 (1 点) で評価した。

結果：VR 群は 33 名、ライブ講義群は 29 名であった。筆記試験の前後で有意差は認められなかった。実技試験では、中央値 (四分位範囲) は VR 群 29 (26~32)、ライブ講義群 25 (23~29) であり、VR 群が有意に高かった ($P=0.03$)。

結論：START の能動的学習に対する自己選択型 VR の教育的有用性が確認された。VR をライブ講義、シミュレーションと組み合わせることが最適な教育手法となるであろう。

—集会記事—

第 35 回学校法人日本医科大学 外国人留学者研究会抄録

日 時：2025 年 2 月 22 日（土）13：00～16：45

会 場：橘桜会館 2 階

A Novel Gait Phase Classification in Rabbits Based on the Comparison of Hindlimb Kinematics between Two Types of Hopping Gait

Linjing Kong¹, Chihiro Nakada¹,
Yasushi Hara¹, Yasuji Harada¹

¹ 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科獣医外科学研究室

Traditional kinematic assessment in rabbit is based on the stance-swing phase division in hopping gait. A detailed classification of gait type and phase could advance further research. The aim of this research is to investigate the feasibility of classify the hopping gait into two types as well as the novel gait phase classification.

This pre-experiment included two healthy New Zealand White rabbits. Kinematic data were collected by MPro 3D-motion capture system then divided into hopping with flight (HW/F) group and hopping without flight (HW/OF) group. Gait phase was subdivided into middle-stance (Mid-st), pre-swing (Pre-sw), initial-swing (Int-sw) and middle-swing (Mid-sw) phases based on the touchdown statuses of the target hindlimb and leading forelimb. The basal kinematic data as well as the subdivided gait phase durations were analysed by student's t-test.

In stance/swing phase proportion, speed and stride length, statistically highly significant differences ($P<0.001$) were found between HW/F and HW/OF group, indicating the reasonability of dividing hopping gait into two types. As to the comparison of subdivided gait phase duration between these two gait types, with the statistically highly significant difference ($P<0.001$) in Pre-sw, statistically significant differences ($P<0.05$) in Int-sw and Mid-sw, the feasibility of this novel gait phase classification can be inferred.

Perioperative Anticoagulation among the Elderly Patients: A Review of Reviews

Ryerson Emil Magdaleno R. Soliven¹,

Yutaka Igarashi¹, Peter Yu²,
Hao Li³, Shoji Yokobori¹

¹ 日本医科大学救急医学

²University of Melbourne・オーストラリア

³ 西安交通大学第一附属医院・中国

This umbrella review assesses the hemorrhagic and thromboembolic risks associated with anticoagulant use in elderly patients during the perioperative period. Conducted between July and December 2024, the review analyzed data from various sources, including OVID Medline, Cochrane Database, NICE, and AHRQ, without restrictions on publication date or language. The primary focus was on studies involving elderly patients over the age of 65 who required surgery and whose anticoagulation therapy posed both hemorrhagic and thromboembolic risks. Six articles met the inclusion criteria, enabling a qualitative synthesis due to varying comparison arms and lack of consistent data across studies. The findings indicate that while anticoagulants and antiplatelets are effective for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis, Direct Oral Anticoagulants (DOACs) may offer a safer profile compared to aspirin in reducing thromboembolic risks without significantly increasing hemorrhagic risks. However, the overall risks associated with specific anticoagulants like warfarin and aspirin were not statistically significant, suggesting a need for personalized anticoagulation strategies based on individual patient risk assessments.

Medical and Cultural Exchange Program in Thailand Organized by the Southeast Asian Medical Study Club (AJIKEN)

Mayu Tobita¹, Dan Kuroiwa¹, Tomoyoshi Kondo¹

¹ 日本医科大学第 1 学年

This presentation provides an overview of our experiences during a two-week medical and cultural

exchange program in Thailand, which was organized by the Southeast Asian Medical Study Club (AJIKEN). As first-year medical students, this was our first opportunity to focus on important medical topics in a hands-on setting. During our stay, we visited Chiang Mai University and Thammasat University as well as several hospitals, while also sightseeing in both Chiang Mai and Bangkok. We participated in a four-day training program that focused on abdominal screening. By the end of this program, we were able to name different organs and blood vessels, operate the screening device by ourselves, and evaluate simple conditions of the gallbladder and liver. We also attended some lectures on pediatric infectious diseases and diagnostic training with mammograms.

In addition, we learned about traditional Thai medicine through a practical workshop at a local clinic, created herbal remedies, and experienced herbal sauna.

Finally, with respect to cultural activities, we visited some historical sites and iconic temples. We also had the opportunity to taste local cuisine, including Mu Kata, Khao Soi, and Pad Thai. This presentation will cover our medical training, cultural experiences, and personal reflections of the program.

Experience of Participating in the FAVA Congress

Sakura Murakami¹, Tsuyoshi Tajima²

¹ 日本獣医生命科学大学第5学年

² 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科獣医薬理学

I participated in the FAVA (Federation of Asian Veterinary Associations) Congress held in Daejeon, South Korea, from October 25th to 27th. This large-scale conference brought together over 3,000 participants from 32 countries. The topics covered were diverse, spanning various fields and animal species, and I had the opportunity to attend lectures by internationally renowned veterinarians.

Lectures on the basics of ultrasound examinations and surgical techniques were presented in a way that was easy for students to understand. One particularly intriguing session was a presentation on foot-and-mouth disease (FMD) vaccine research. Japan is currently recognized as an FMD-free country without vaccination by WOA. However, the occurrence of FMD in South Korea in 2023 and its persistence in other Asian countries highlighted its global significance as an

ongoing concern.

Through this congress, I gained valuable insights and experiences. I would like to express my deep gratitude to the NVLU staff, AAVS members, and the Japan Veterinary Medical Association for supporting my participation.

Analysis of Keloid Vasculature by Tissue Clearing and 3D Imaging

**Dinh Long Nguyen^{1,3}, Teruyuki Dohi¹,
Haruko Takano², Shigetomo Fukuhara²,
Rei Ogawa¹**

¹ 日本医科大学形成再生再生医学

² 日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

³ Cho Ray Hospital・ベトナム

As a wound undergoes the healing process, it can result in the formation of a complex type of scar tissue known as a keloidal scar, which extends beyond the boundaries of the initial wound. In our study, we examined the vascular structure of keloids through the application of 3D imaging techniques and tissue clearing methods. Initially, we compared two tissue clearing methods, iDISCO+ and CUBIC, to determine which was the most effective.

In order to gain more insight into the vascular networks of keloids, we employed immunohistochemical labeling with an enhanced procedure. Quantitative analysis revealed that the papillary dermis and upper reticular dermis of keloids exhibit a significantly greater vascular density compared to normal skin. In contrast, the lower reticular dermis of keloids showed a sparser arrangement of vertical blood vessels. These findings suggest that the development of keloids may be influenced by increased vascularization in the upper reticular dermis and papillary dermis.

The Hidden Messengers: Exosomal DNA and Its Impact on Colorectal Cancer Care-My Ongoing Research Work

**Aitsariya Mongkhonsupphawan^{1,2}, Takeshi Yamada¹,
Kay Uehara¹, Shintaro Kanaka¹, Hiroshi Yoshida¹**

¹ 日本医科大学消化器科

² Mahidol University・タイ

Background: Exosomes, the smallest extracellular vesicles are formed through the exocytosis of multivesicular bodies and play a vital role in intercellular

communication. Present in nearly all body fluids, exosomes carry molecular contents derived from their parent cells, including proteins, lipids, mRNA, miRNA, and DNA. Among these, exosomal DNA has gained attention as a promising biomarker in oncology due to its high abundance, excellent biostability, and longer DNA strands compared to circulating tumor DNA.

Aim: This study aims to evaluate the role of exosomal DNA in ascites as a prognostic biomarker in colorectal cancer. While ctDNA from plasma and urine has demonstrated diagnostic and prognostic significance, we hypothesize that exosomal DNA in ascites may exhibit comparable clinical potential.

Method: A prospective study was conducted involving pre- and postoperative peritoneal lavage fluid from colorectal cancer patients with tissue-confirmed RAS mutations (T3-T4M0 stage). The levels of exosomal DNA in lavage fluid were quantified, and the presence of RAS and BRAF mutations was analyzed using droplet digital PCR.

Outcomes: Among 175 patients, KRAS mutations were identified in 44 cases, NRAS mutations in 2 cases, and BRAF mutations in 7 cases using positive tissue analysis. The tumor-informed method detected positive ascitic fluid exosome DNA for KRAS mutation in 13 patients who also had KRAS mutations in tissue, while NRAS and BRAF mutations were identified in 0 and 1 case, respectively.

Conclusion: These findings highlight the potential of tumor-informed exosome DNA in detecting KRAS mutations from ascitic fluid, aligning with tissue-based results.

What I Learned from Participating in an Advanced Medical Research Team at the National Institutes of Health

Minori Hirose¹

¹ 日本医科大学第3学年

The summer student program is a short-term study abroad opportunity introduced by Nippon Medical School. Through this program, I spent 2 months at the National Institutes of Health (NIH) in the United States.

During my stay, I lived in a guest house managed by Unno Travel and Research. I appreciate their support in helping me establish a comfortable environment. On weekdays, I studied in the laboratory, while weekends

were reserved for sightseeing, allowing me to immerse myself in cultural experiences.

I joined the Cellular and Molecular Therapeutics Laboratory, where our team focused on gene therapy for sickle cell disease using hematopoietic stem cells. This approach holds the potential to develop treatments for various diseases in the future. I contributed by assisting with experiments and presenting findings from new experiments. Additionally, I visited the NIH Clinical Center, gaining insights into the connection between research and clinical applications.

Over the two months, I developed a strong foundation in research, gained a deeper understanding of how to translate research findings into clinical practice, and learned the value of patient-centered care. This experience also taught me the importance of communicating ideas effectively and exploring interdisciplinary interests.

Overall, the program was transformative, both academically and personally. I am eager to apply the skills and perspectives I gained to my future endeavors in Japan.

The Increase of Exotic Pet Keeping in Taiwan: Cases of Birds, Reptiles, and Fish and the Risk of Zoonotic Diseases

Lisa Sugai¹, Moe Kinoshita², Tsuyoshi Tajima³

¹ 日本獣医生命科学大学第5学年

² 日本獣医生命科学大学

³ 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科獣医薬理学

Currently, exotic pet ownership is rapidly increasing in Taiwan, with birds, reptiles, and fish receiving increasing attention. This has raised concerns about the need for specialized veterinary care for these animals and the increased risk of zoonotic diseases. During the Taiwan training, students actually performed retention and blood sampling on birds and reptiles, and blood sampling on fish, and analyzed clinical cases. They also examined the ecology of these animals, their clinical symptoms, and treatment methods, and learned about zoonotic diseases. In particular, we examined the effects on public health of incorrect husbandry and eating raw wild animal meat and organs due to lack of correct knowledge about exotic pets, and discussed prevention of such diseases. Through this practical training, the issues of exotic pet medicine and the importance of

zoonosis prevention, as well as the need to improve the professionalism of veterinary medicine and public awareness, became clear.

Immediate Breast Reconstruction with Concurrent Profunda Artery Perforator Flap and Autologous Fat Grafting

Pacifico Armando M. Cruz¹,
Hironobu Aoki¹, Mariko Inoue¹, Rei Ogawa¹

¹ 日本医科大学形成再建再生医学

The profunda artery perforator (PAP) flap has become an important option in breast reconstruction, particularly for patients with prior abdominal surgeries, insufficient abdominal tissue, or those who prefer to avoid abdominal scars. Despite its advantages, the PAP flap may be limited by insufficient volume relative to the mastectomy defect.

We present the case of a 64-year-old female with scleroderma and a BMI of 20.9 kg/m² who was diagnosed with right breast cancer. She underwent a nipple-sparing mastectomy and sentinel lymph node biopsy, followed by immediate reconstruction using a PAP flap harvested from the left posteromedial thigh. To complement the flap, fat was harvested from the flap periphery and injected into the pectoralis muscle and subcutaneous space to enhance contour and shape.

Postoperatively, the patient experienced no complications, with no evidence of flap compromise, necrosis, or donor site issues. She expressed satisfaction with the reconstructed breast volume, contour, and the discreet donor site scar.

This case demonstrates the benefits of combining PAP flap reconstruction with autologous fat grafting (AFG) to achieve sufficient breast volume and contour, particularly in patients with low BMI or challenging tissue conditions. The synchronous use of microvascular reconstruction and regenerative techniques maximizes outcomes, avoids secondary procedures, and provides a viable solution for immediate breast reconstruction. Further research is encouraged to validate the long-term efficacy of this combined approach.

Molecular Mechanisms of BCL-2 Inhibitor Resistance in Acute Myeloid Leukemia (AML)

Jiadan Sheng¹, Yasunobu Nagata¹, Yuta Kaito¹,
Kunihito Arai¹, Yumi Asano², Wataru Nakajima²,

Hayashi Yamamoto², Hiroki Yamaguchi¹

¹ 日本医科大学血液内科学

² 日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学部門

Background: The BCL-2 inhibitor, Venetoclax (VEN) has recently become a standard treatment for elderly unfit AML patients. However, it couldn't achieve complete cure, and relapsed patients remain challenges. Therefore, we aim to identify novel targets to overcome resistance of VEN in AML.

Method: We conducted comprehensive analyses using the DepMap portal database which contains expression, drug sensitivity and protein profiles from over 1,000 cell lines. Functional analysis of identified molecules was performed by CRISPR-CAS9.

Results: We screened for novel genes correlated with BCL-2 dependencies and drug sensitivity in myeloid cell lines. BCL-2's dependency and gene expression with absolute R-value over 0.5 setting identified 309 genes. We also checked IC50 for VEN to evaluate sensitivities. Overlap between both analyses highlighted 47 candidate genes potentially linked to VEN resistance through BCL-2 pathway. Three high-priority genes were identified based on a) high expression in VEN-refractory cell lines and b) association with BCL2 family. We hypothesized these molecules could affect VEN resistance, and their deletion could overcome VEN resistance. *UROD*, one of the candidates, was successfully knocked down or out, which showed decreased cell growths and viability. Various cell lines with deletion of candidates will be evaluated for IC50 against several key drugs, including VEN.

Short-term and Long-term Outcomes of Self-expandable Metallic Stent Placement versus Creation of a Diverting Stoma for Obstructive Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Thanakorn Yingrupund¹,
Akihisa Matsuda¹, Hiroshi Yoshida¹

¹ 日本医科大学消化器外科

Aim: A diverting stoma (DS) is often used as a bridge to surgery in patients with obstructive colorectal cancer (OCRC). However, the self-expandable metallic stent (SEMS) has emerged as a less invasive option. This systematic review and meta-analysis compared the efficacy and safety of the SEMS with that of a DS for OCRC.

Methods: An electronic literature search through to May 2024 was performed to identify studies that compared the SEMS and DS as a bridge to surgery in patients with OCRC. The primary outcomes were postoperative complications and mortality. Secondary outcomes included clinical success of decompression, surgical site infection, anastomotic leakage, bleeding, permanent stoma creation, locoregional recurrence, and 3-year overall survival. The data were pooled using a random-effects model. The results are presented as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs).

Results: Five non-randomized studies that included 977 patients (SEMS, n=427; DS, n=550) were included. Postoperative complications (OR 0.78, 95% CI 0.60-1.01, P=0.06) and mortality (OR 1.15, 95% CI 0.61-2.16, P=0.67) were comparable between the groups. SEMS placement had a significantly lower clinical success of decompression, but reduced the risk of surgical site infection (OR 0.45, 95% CI 0.27-0.77, P=0.003). There was no significant between-group difference in frequency of anastomotic leakage (P=0.68), bleeding (P=0.94), permanent stoma formation (P=0.95), locoregional recurrence (P=0.31), or 3-year overall survival (P=0.98).

Conclusion: Although clinical success was inferior to DS, SEMS contributed to comparable outcomes including postoperative complications, mortality, and long-term outcomes, but significantly reduced SSI. These findings support the broader adoption of SEMS in clinical practice, particularly requiring minimized invasiveness and improving patient quality of life are prioritized.

Key words: Bridge to surgery, diverting stoma, obstructive colorectal cancer, self-expandable metallic stent

Hepatocellular Carcinoma Research Conducted at Thomas Jefferson University

Hina Hosoyama¹, Alvaro Lucci², Hien Dang²

¹ 日本医科大学第3学年

² Thomas Jefferson University

Background: Our laboratory is interested in deregulating RNA-binding proteins, which induce hepatocellular carcinoma (HCC). The crucial RNA-binding protein is called negative elongation factor complex member E (NELFE). We demonstrated that NELFE interacts with SMARCB1 gene via the LCS1 region. This study aimed to investigate whether

SMARCB1 is essential for NELFE's role in chromatin modulation.

Methods: Using CRISPR-Cas9, we silenced SMARCB1 and established a stable SMARCB1-knockdown cell line. Correctly transduced cells were selected, and western blotting (WB) was performed to evaluate protein expression. Finally, we extracted DNA and performed a DNase digestion assay.

Results: WB revealed lower SMARCB1 expression in knockdown cells than that in control cells. This indicated that the knockdown was successful. Moreover, our experiments demonstrated that a higher DNase concentration was required to digest the DNA for silencing SMARCB1. Thus, SMARCB1 is essential for modulating chromatin, which acts as an HCC oncogene.

Conclusion: This study confirms that SMARCB1 is essential for modulating chromatin accessibility.

Epidemiological Research on Ophthalmic Diseases in Mozambique

Yui Kojima¹

¹ 日本医科大学第5学年

Purpose: In Mozambique, especially in rural areas, a shortage of ophthalmic services has led to preventable vision impairment. To address this, it is necessary to understand the epidemiological characteristics of the region; however, such information is lacking in Mozambique. This study aimed to investigate the epidemiological characteristics of anterior segment diseases in the Muatala community, Nampula Province, Republic of Mozambique.

Methods: Slit-lamp examinations were performed on 366 residents between September 2022 and September 2023. A Mozambican optometrist photographed and diagnosed using the Smart Eye Camera (SEC), and a Japanese ophthalmologist remotely diagnosed based on the same images.

Results: The most prevalent diseases were pinguecula, nevus, and cataract. The prevalence of pinguecula, pterygium, and cataract was positively correlated with age, and the prevalence of cataract was significantly higher in males (p=0.0190). Comparison between Mozambican optometrist's and Japanese ophthalmologist's diagnosis revealed significant differences except for subconjunctival hemorrhage ($\kappa=1.000$) and cataract ($\kappa=0.0775$).

Conclusion: Diseases that could serve as risk factors for vision impairment were widespread, and the onset age was relatively young. Therefore, early detection and improved access to medical care are important to reduce

preventable blindness. Ongoing surveys are necessary to improve access to ophthalmic services.

(外国人留学者研究会抄録監修：
学校法人日本医科大学国際交流センター)

多分野融合による老年学教育

—これからの多職種連携・協働—

大内 基司

千葉大学大学院看護学研究院健康増進看護学講座

Gerontological Education through Multidisciplinary Integration

—Interprofessional Collaborative Practice in the Future—

Motoshi Ouchi

Department of Health Promotion in Nursing and Midwifery Graduate School of Nursing, Chiba University

Key words: gerontology, geriatric medicine, gerontological education, interprofessional collaborative practice, interprofessional education

はじめに

最近の医療・介護の現場は色々な意味で区分されており、特定機能病院、地域医療支援病院や一般病院、一般診療所も有床・無床の区分、その他にも介護施設等の施設形態が存在する。少子高齢化を背景に介護保険法が1997年に制定され、2000年より介護保険制度が導入されて久しい。介護保険制度の基本的な考え方として、以下の3つが掲げられている¹⁾。自立支援：「単に介護を要する高齢者の身の回りの世話をすることを超えて、高齢者の自立を支援することを理念とする」、利用者本位：「利用者の選択により、多様な主体から保健医療サービス、福祉サービスを総合的に受けられる制度」と、社会保険方式：「給付と負担の関係が明確な社会保険方式を採用」の記載がある。高齢化の進展や核家族化の進行、介護をする家族の高齢化等、支える家族の状況も変化しており、当然ながらそれまでの社会背景、1980・1990年代の社会状況を踏まえながら今後を見据えて制定され、制度が導入されていると想像される。昨今の日本における家族の形の変化は著しく、医療従事者を目指す世代がどのような社会背景・家族関係の中で育ってきたのか、教育を行う一実践者としても分析や考察、把握するこ

とは大事だと思われる。

1. 在宅医療の拡大と入院の減少

近年は総病院病床数の減少とともに、在宅医療の拡大が見受けられる。厚生労働省の医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況によれば、2000年に164.7万床²⁾を超えていた総病院病床数が、2025年1月末概数の医療施設動態調査では146.7万床と減少しており、人口減少も相まって今後も病床が減少していくことが予想される。また、一般診療所の病床数も減少を続けており、2025年1月で7.1万床となっており、2025年度中に7万床を切る可能性が指摘されている。総病院病床数のピークは1992年の168.6万床²⁾であったが、徐々に減少し2025年1月の総病床数は1984年とおおよそ同数となっている。1984年と2024年の総人口数の差は350万人程度で、1985年の65歳以上高齢者は総人口の10%程度であったが、2024年には29.3%となっており全く違う年齢比率となっている³⁾。

一方、在宅医療の件数増加は顕著であり、厚生労働省の社会医療診療行為別統計によれば、2006年の訪問診療は月に19.8万件であったのが2019年には79.5万件と増加し、そのうち75歳以上の高齢者が9割を

Correspondence to Motoshi Ouchi, Department of Health Promotion in Nursing and Midwifery Graduate School of Nursing, Chiba University, 1-8-1 Inohara, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8672, Japan

E-mail: ouchi-m@chiba-u.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

占めるとされている⁴。2023年10月の調査日に在宅医療を受けた推計患者数は23.9万人で、そのうち訪問診療は16.6万人と報告されている⁵。さらに、厚生労働省が2024年6月に公表した2023年社会医療診療行為別統計では、2023年5月診療分のレセプトベースの在宅患者訪問診療料（主治医による診療、月1回以上）が100万件を超え、2019年と比較し4年で20万件も増加しているのが窺われ、増加が著しい。前述の通り総病院病床数は、146.7万床（2023年10月では148.4万床）であるが、2023年10月の調査日の病院区分の推計入院は114.8万⁵で30万床以上の差異があり、いわゆる空床の存在も窺われる。1カ月の在宅医療の件数と、推計入院数である1日の入院者数は直接比較できないがどちらも100万を超えている。入院数は過去最少となり、在宅医療は大幅増となっているのが現状である。

2. 世帯の家族類型別構成割合・世代数と平均世帯人員の年次推移

少子高齢化となり2007年には高齢化率が21%を超え超高齢社会へ突入し、18年が経過している。そのような年齢構成の変化に伴い現在の若年層は、高齢者の実際の生活環境を見る機会は増加しているのだろうか。また、以前の年齢比率とは異なり若年層と高齢層の比率が大きく変化しているため、現在の若年層は高齢者のことを身近な存在として捉え、より親近感が増しているのだろうか。幼少期・就学時期の成長過程において高齢者と接する機会は、まずは高齢者との同居があれば確実ではないかと思ふ。最も考えやすいのは三世同居する家族構成の中で、子供の時に祖父母と同居した経験である。65歳以上の父母と幼少期・就学時期を過ごしたということも考えられるが、三世同居家族のほうが想起しやすい。

そこで、文献6・7をもとに作図し、世帯の家族類型別構成の年次推移を図1に、世帯と平均世帯人数の年次推移を図2に示す^{6,7}。日本全国の単独世帯率の上昇に伴い、三世同居率は非常に低下しており、平均3.8%となっている。2020年の国勢調査における都道府県別の総世帯数における三世同居数は、山形県が13.88%と最も高く、東京都が1.38%と最も低い結果が示されている。図2のように日本全国の世帯数は増加するとともに平均世帯人員は減少し、2023年には平均2.23人となっている。東京都はすでに2020年時点で平均の世帯人員が1.94人と2人を割り込み、2人をおろして超えている区部は練馬区、足立区、葛飾

区、江戸川区の23区中のわずか4区のみであった（文京区1.80人）⁸。今後の国政調査等の結果も待たれるところである。

3. 医学部・看護学部・薬学部がある校数の推移と各々の実習

色々な区分が存在する医療・介護の現場ごとで職域は重要な枠組みであり、医師、看護師、薬剤師のみの3つの職域を考えた場合でも関わる現場の案件は多岐に渡る。共働・協働の中で共有が必須な話題も多く、共に過ごすのも長時間に渡る。しかしながら、各々の職域が行って（受けて）きた教育のプロセスや内容は異なっており、教育手法の違いや慣習・文化も異なるように感じる。医学・看護学・薬学のコアカリキュラム一つをとっても、その出来方や現状の利用具合も異なるように推察する。介護保険制度が導入された2000年は、医学部がある大学は80校、看護系大学は84校⁹、薬学部のある大学は46校¹⁰であった。2025年現在に医学部がある大学は82校、看護系大学（課程）は306校（288大学306課程¹¹；同じ大学で別キャンパスに別課程がある場合等がある）から3校新設され309校、薬学部のある大学は81校¹²となっている。看護系大学は私立大学で増加しており、数年は増加が予想されている。

看護学部や薬学部がある大学では、いわゆる大学病院を保有していないところが存在する。それは私立大学のみならず公立大学でも同様である。また付属の病院が存在しても、人数の関係で学部生全員が大学病院で実習できるとは限らない。そうなるのが当然ながら看護学部・薬学部でも実習先の確保が重要であり、特に学部設立前後では至上命題とも言えるのであろう。そして看護学部・薬学部では、自施設とは別の場所にも実習先があるのが通例である。訪問看護ステーションでの実習や、薬局での薬学実務実習がそれに該当する。医学部の場合、82すべての医学部に大学病院が存在している。臨床医学では臓器系統別カリキュラム実施の大学が多く、臨床医学実習としての歴史的にも大学病院でのクリニカルクラークシップが重視されている。薬学実務実習では、大学病院ではない病院薬剤部でも積極的に実習を受け入れており、いくらか文化の違いも感じられる。薬学実務実習に関するガイドラインに、病院実習と薬局実習を連続性のある22週間とし、11週間ずつを原則とすると明記されている¹³。

世帯の家族類型別構成 【単独世帯と三世帯世帯】の年次推移

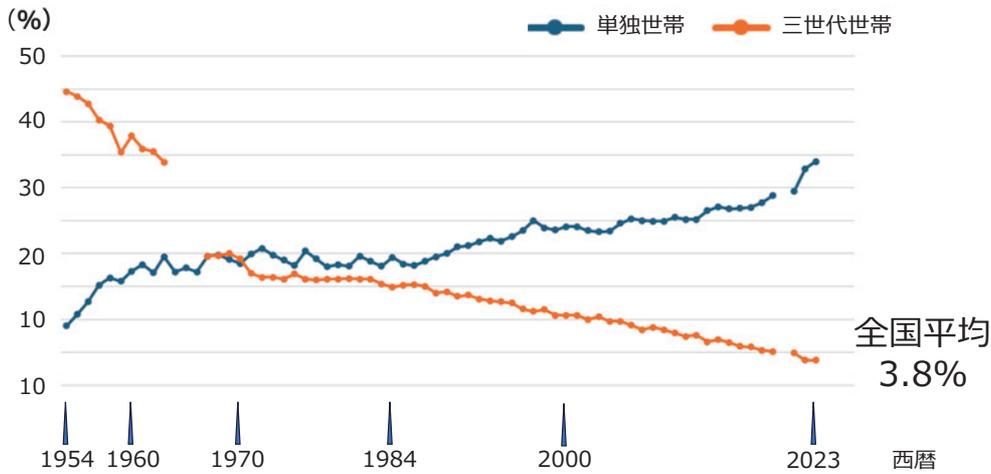


図1 世帯の家族類型別構成の年次推移

政府統計の総合窓口 (e-Stat) の国民生活基礎調査 令和5年国民生活基礎調査 世帯 (文献6) と 2023 (令和5) 年 厚生労働省 国民生活基礎調査の概況 (文献7) から作図

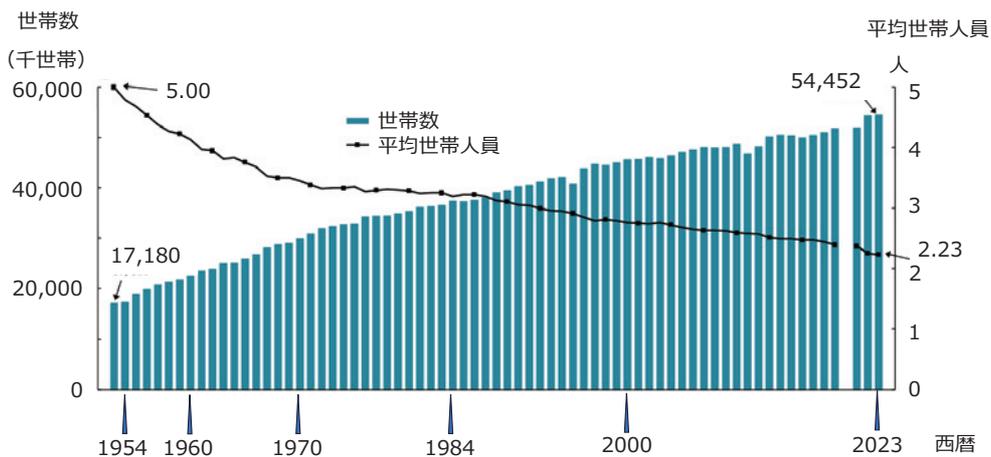


図2 世帯数と平均世帯人員の年次推移

2023 (令和5) 年 厚生労働省 国民生活基礎調査の概況 (文献7) 追記作図

4. 老年医学・老年学教育, 多職種連携教育

医学部の教育において科目責任者の責務は重く、教授がその任務を担うことが多いと思われる。そのような中、基礎医学教室所属時に、医学部生を対象に必修科目『老年医学』教育に関わり、科目責任者の機会を頂戴した。昨今の少子高齢化を基盤とした情勢から、老年学の重要性は指摘されている。老年医学は、老年看護学と同様に老年学領域の一角を担い、内容は医師国家試験へ出題される範疇である。個人的見解ではあ

るが、老年学は日本の未来創造においても不可欠な領域、学科目と考えている。そして、主題にあるように日本は少子高齢化の真っ只中にあり、現在の学生と以前の学生は置かれている状況が異なる。家族の形は多様化し、前述のように日本の世帯構造の変化も顕著である。令和4年度改訂版の医学教育コアカリキュラムで“人生の視点とアプローチ”という稿に、ライフサイクル(老年期や終末期等)、患者・家族間の問題(虐待・ネグレクト等)、他に高齢者総合機能評価、老年症候群、フレイルやサルコペニア、エンド・オブ・ライフ・ケア、ACP; アドバンス・ケア・プランニン

グも記載され、別稿にはポリファーマシーも記載されている。

シラバスには「高齢者の問題には多様性があり、ただ一つの学問領域のみでは解決できないことも知る必要がある」「高齢者における医療は、看護、介護、リハビリテーションなど多職種との医療ケアチーム体制や、福祉と密接に関連していることを知る」と記載した。現在は全12コマに19人の講師で構成されており、内訳は医師12人、看護学部・看護師、薬剤師の3人である。多職種連携を前提に医師3人、看護師3人、薬剤師3人より1コマの講義へ参画いただき、今後のグループワークを前提として各々の専門性と経験を生かした講義を行い、学部生が他者（同級生）の意見を聞く機会を設けている。

5. 千葉大学看護学研究院附属専門職連携教育研究センター (IPERC) について

2007年より本学で医学部・看護学部・薬学部の3学部で実施されている専門職連携教育 (IPE; Interprofessional Education) を、IPERCが主となり行っている。2017年には工学部が参加し、現在は4学部で行われている。複数の専門職による協働のプロセスと方法 (Interprofessional Collaborative Practice; IPCP) があり、IPEは、複数の専門職がお互いについて学ぶことを言う。STEP 1 (テーマは共有) からSTEP 4 (テーマは統合)、さらにSTEP 5のDaily IPE (医学部と薬学部5年生、看護学部4年生の高学年が対象。臨床現場での専門職連携実践力を高める目的で実施) まで、トータルとして継続的に段階的に実施されている。

文化を氷山にたとえたモデルがある¹⁴。文化として海上に見える部分は言語や話し方、服装などの一角にすぎず、水面下の文化観や倫理観、価値観などの見えない部分はその何倍も大きいという氷山にたとえたモデルである。医・看・薬学には、各々の文化が存在する。争いが生じないようにするために、お互いの水面下をお互いに知る必要がある。職域の違いを理解しお互いの専門性を意識しつつ、リスバクトし合えるのは理想的だと感じる。可能であれば若い青葉の状態から職種の垣根を超え、さらには他学部との学生交流まで行えるのであれば、将来の医療を担う人材育成の面からも利点がある。また、それは医療系学生におけるアンメットニーズの可能性もある。

おわりに

高齢者とのこれまでの同居率について2025年に複数大学の学部一学年にお聞きしたところ、25.7% (有効回答率94.0%) であった。今後は、さらに同居率の低下が予想される。2050年には全世帯のうち単独世帯が44.3%、また高齢者単独世帯20.6%との予測¹⁵があり、全世帯で考えれば5世帯に1世帯が、高齢者の一人暮らしということになる。老年医学・老年学からの視点になるが、若年層と高齢者との見えない壁があるように感じている。それを取り払うためには、将来の医療従事者となる若年層の方々が実際の高齢者の生活を見れるような工夫・実習の整備や時間確保を医療系教育機関で行うのが鍵のように思う。現状の教育制度のままであれば、2025年4月生まれの方が医学部・薬学部の6年制の学部を卒業し、最短だと2050年には就業していることになる。2000年から2025年、25年後の2050年に向けても、豊かで持続可能な医療と医療専門職の育成が求められるであろう。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし

文 献

- 厚生労働省：介護保険制度の概要。介護保険制度の導入の基本的な考え方。 <https://www.mhlw.go.jp/content/001512842.pdf> Accessed June 15, 2025
- 厚生労働省：平成12年医療施設（動態）調査・病院報告の概況。結果の概要。表4 病床の種類別にみた病床数の動態状況。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/00/kekka1.html> Accessed June 15, 2025
- 総務省：統計トピックス No.142 統計からみた我が国の高齢者—「敬老の日」にちなんで—。I 高齢者の人口。表2 65歳以上人口及び割合の推移（1950年～2045年）。 https://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/to-pi142_01.pdf Accessed June 15, 2025
- 厚生労働省：第2回在宅医療及び医療・介護連携に関するワーキンググループ 資料。 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24354.html Accessed June 15, 2025
- 厚生労働省：令和5（2023）年 患者調査の概況。結果の概要 1-（3）在宅医療の状況。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/23/dl/suikikanjy-a.pdf> Accessed June 15, 2025
- 政府統計の総合窓口 (e-Stat)：統計でみる日本。国民生活基礎調査/令和5年国民生活基礎調査/世帯。世帯数-構成割合、世帯構造・年次別。 <https://www.e-stat.go.jp/index.php/dbview?sid=0004021151> Accessed June 15, 2025
- 厚生労働省：2023（令和5）年 国民生活基礎調査の概況。結果の概要 I-1 世帯構造及び世帯類型の状況。図1 世帯数と平均世帯人員の年次推移。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa23/index.html> Accessed June 15, 2025

8. 東京都の統計表：令和2年国勢調査 統計表. <https://www.toukei.metro.tokyo.lg.jp/kokutyō/2020/kt-20index1.htm> Accessed June 15, 2025
9. 文部科学省：大学における看護系人材養成の在り方に関する検討会最終報告. https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/40/toushin/1302921.htm Accessed June 15, 2025
10. 厚生労働省：第1回薬剤師需給の将来動向に関する検討会 資料. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku> Accessed June 15, 2025
11. 日本看護系大学協議会：JANPUとは. <https://www.janpu.or.jp/outline/> Accessed June 15, 2025
12. 文部科学省：薬学部における修学状況等. 2024（令和6）年度調査結果. https://www.mext.go.jp/a_menu/01_d/1361518.htm Accessed June 15, 2025
13. 臨床における実務実習に関するガイドライン～薬学教育モデル・コア・カリキュラム（令和4年度改訂版）対応～. 令和5年12月; pp 7. 薬学教育協議会.
14. Edward T. Hall: Beyond Culture. 1976; Anchor Books.
15. 国立社会保障・人口問題研究所：日本の世帯数の将来推計（全国推計） 令和6（2024）年推計. <https://www.ipss.go.jp/pp-ajsetai/j/HPRJ2024/t-page.asp> Accessed June 15, 2025

（受付：2025年6月17日）

（受理：2025年7月2日）

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

“小石川消化器病フォーラム”を偲んで

河越 哲郎

日本医科大学消化器内科学

2025年3月6日、27年間 計70回にわたり継続した研究会、「小石川消化器病フォーラム」が幕を閉じた。小石川消化器病フォーラムは日本医科大学 消化器内科学教室と消化器外科学教室が教室員、同門の先生方の向学のために共同で開催していた研究会である。1998年当時の消化器内科学教授、坂本長逸先生と消化器外科学教授、恩田昌彦先生の時に、エーザイ株式会社共催の形で始まった。年に2~3回のペースで全国から消化器各分野の著名な先生をお招きし、当時の最先端の内容を講演して頂いた(表)。当初は小石川の地、茗荷谷駅前にあったエーザイ株式会社別館の会議室で開催されていたことが小石川消化器病フォーラムの名称の由来であろう。

当時は1演題1時間を2演題(内科1演題, 外科1演題)聞いたあとに、茗荷谷駅近くのイタリアンで講師の先生を囲んで、美味しく飲み食いしながら語りあうというスタイルで、しかも参加費も比較的安価で、かなり贅沢な研究会であった。その後、2018年にエーザイの消化器領域と味の素製薬が統合して設立されたEAファーマ株式会社の共催に変わり、講演会場も橘桜会館で、まい泉のサンドイッチとDoleのジュースを頂きながら講演を拝聴する形へと変化し、最終回まで継続した。閉会の直接の理由は財政上の問題でEAファーマの共催継続が困難となったこと、と聞いている。

開催27年の間に主任教授は消化器内科学は坂本長逸先生から岩切勝彦先生に変わり、外科学では恩田昌彦先生、田尻孝先生、内田英二先生、吉田寛先生と4代にわたり変わった。当然、日本医科大学で消化器病学を志す多数の医師達がこの研究会で勉強し知的好奇心を刺激され自らの診療と研究の糧としてきた。表の講演内容を見返すとそのテーマは食道、胃、小腸、大腸、肝臓、胆道、膵臓、各臓器における良性、悪性疾患、内視鏡診断・治療、外科治療と非常に多岐にわたり、その演者は当代一流の研究者ばかりである。実にゴージャスな研究会が続いたものである。

最終回、第70回の閉会の挨拶で消化器外科学教授の吉田寛先生がお話されていたことであるが、「今まで色々な先生をお呼びして、よく言われることだが、外科、内科が仲良く共同で開催する研究会は珍しく、さらに70回も継続している研究会も珍しい。」ということである。そんな研究会が閉会するのは大変残念ではあるが、最終回は消化器内科学教授、岩切勝彦先生の定年退職記念として「35年間の食道良性疾患(GERD・アカラシア)研究」という大変興味深い講演で締め括られた。

最後に27年の間に講演いただいた諸先生方、世話人の先生方、共催いただいたエーザイ株式会社、EAファーマ株式会社の関係者の方々、聴講いただいた全ての先生方に、初回から最終回まで日本医科大学消化器内科の一員として勉強させていただいた者として感謝申し上げたい。そして、今後また新たな形で小石川消化器病フォーラムが帰ってくることを祈念したい。

表

開催回数 (参加人数)	開催日	演者	テーマ
第1回 101名	1998年5月28日	都立駒込病院 内視鏡科 部長 榊信廣 先生 慶應義塾大学 外科 大上正裕 先生	内視鏡診断と治療の最前線
第2回 65名	1998年10月20日	群馬県立がんセンター 院長 長廻敏 先生 自治医科大学 消化器一般外科 助教授 小西文雄 先生	大腸早期癌—発育・進展と治療—
第3回 58名	1999年1月21日	順天堂大学 内科 教授 有山襄 先生 帝京大学医学部付属溝口病院 外科 教授 山川達郎 先生	胆、膵疾患における診断・治療の新しい展開
第4回 82名	1999年5月27日	都立駒込病院 内科 医長 門馬久美子 先生 東海大学 医学部 外科 教授 幕内博康 先生	早期食道癌：診断・治療の新しい展開
第5回 83名	1999年9月9日	獨協医科大学 第二病理学講座 教授 藤盛孝博 先生 秋田赤十字病院 胃腸センター長 第二外科部長 工藤進英 先生	大腸早期癌の進達度とピットパターン診断
第6回 65名	2000年1月20日	久留米大学 消化器病センター 教授 豊永純 先生	門脈圧亢進症の病態と治療
第7回 51名	2000年6月1日	大分医科大学 第一外科 教授 北野正剛 先生 三重大学 第一外科 助教授 伊佐治秀司 先生 東北大学 消化器外科学分野 教授 松野正紀 先生	急性重症膵炎の病態と治療
第8回 52名	2000年10月19日	川崎医科大学 消化器内科Ⅱ 教授 飯田三雄 先生 慶應義塾大学 医学部 内科学 炎症性腸疾患センター 教授 日比紀文 先生	IBDの病態と治療
第9回 37名	2001年1月25日	島根医科大学 内科学第2 教授 木下芳一 先生 東京慈恵会医科大学 外科学第2 助教授 柏木秀幸 先生	GERDの病態とその治療—ヘリコバクターピロリとの関連を含めて—
第10回 65名	2001年6月9日	京都大学 医学部 消化器病態学 教授 千葉勉 先生 東京大学 医学部 消化管外科 教授 上西紀夫 先生	記念大会
第11回 46名	2001年11月1日	東京医科大学 第四内科 教授 森安史典 先生 日本医科大学 放射線科 教授 隈崎達夫 先生	IVRと超音波—消化器病の新しい診断と治療の試み—
第12回 46名	2002年2月14日	東北大学 第一外科 講師 内藤広郎 先生 弘前大学 保健管理センター 教授 佐々木大輔 先生	消化管運動
第13回 54名	2002年6月6日	癌研究会附属病院 外科 関誠 先生 東京女子医科大学 消化器放射線科 助教授 土岐文武 先生	膵癌の早期診断と治療
第14回 39名	2003年3月28日	慶應義塾大学 医学部 外科 北川雄光 先生 藤田保健衛生大学 内科学 教授 芳野純治 先生	胃癌とリンパ節転移
第15回 62名	2003年6月27日	岡山大学大学院医歯学総合研究科 消化器・肝臓・感染症内科学 教授 白鳥康史 先生 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授 兼松隆之 先生	肝癌治療—内科からのアプローチ 外科からのアプローチ—
第16回 50名	2003年10月30日	いわき市立総合磐城共立病院 院長 樋渡信夫 先生 三重大学 医学部 第二外科 教授 楠正人 先生	潰瘍性大腸炎のフォローアップと外科治療
第17回 47名	2004年2月12日	札幌医科大学 第一内科 助教授 遠藤高夫 先生 近畿大学 医学部 外科 教授 塩崎均 先生	胃食道逆流とバレット食道
第18回 57名	2004年6月17日	日本医科大学付属第二病院 消化器病センター 講師 三並敦 先生 東邦大学医学部付属大森病院 消化器内科 講師 五十嵐良典 先生	胆・膵管結石治療の最前線

表(続き)

開催回数 (参加人数)	開催日	演者	テーマ
第19回 48名	2004年12月2日	日本医科大学 第三内科 田中周 先生 自治医科大学 消化器内科 喜多宏人 先生 横浜旭中央病院 放射線科 佐藤秀一 先生 日本医科大学附属第二病院 消化器病センター 小泉正樹 先生	小腸内視鏡と画像診断学の進歩
第20回 69名	2005年1月15日	獨協医科大学 学長 寺野彰 先生 慶應義塾大学医学部 医学部長・教授 北島政樹 先生	記念大会
第21回 44名	2005年6月2日	国立がんセンター 内視鏡部 後藤田卓志 先生 永寿総合病院 外科 部長 松井英男 先生	早期胃癌に対する内視鏡的治療
第22回 58名	2005年11月17日	兵庫医科大学 総合内科学 教授 松本譽之 先生 東京医科歯科大学 消化器内科 教授 渡辺守 先生	IBDの病態と治療の進歩
第23回 33名	2006年3月16日	日本大学医学部 消化器外科 助教授 藤井雅志 先生 市立堺病院 院長 古河洋 先生	消化器癌の化学療法
第24回 54名	2006年6月15日	日本医科大学 放射線科 助教授 林宏光 先生 獨協医科大学 PETセンター 教授 村上康二 先生	消化器病の新たな画像診断
第25回 52名	2006年11月16日	経済産業省診療所 所長 星原芳雄 先生 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター 助教授 井上晴洋 先生	早期食道癌の診断と治療
第26回 48名	2007年2月8日	順天堂大学医学部附属練馬病院 消化器内科 助教授 國分茂博 先生 虎の門病院 副院長 熊田博光 先生	肝疾患診療のトピックス
第27回 51名	2007年7月5日	日本医科大学 外科 中村慶春 先生 東邦大学医療センター大森病院 消化器外科 教授 金子弘真 先生	内視鏡下手術の進歩
第28回 39名	2007年11月1日	広島大学病院 光学医療診療部 教授 田中信治 先生 京都府立医科大学 鏡視外科光学講座 准教授 國場幸均 先生	大腸癌内視鏡治療の進歩
第29回 31名	2008年2月14日	帝京大学医学部 内科学 教授 久山泰 先生 東北大学医学部 機能医科学 教授 福土審 先生	FDとIBS
第30回 45名	2008年6月21日	日本消化器病学会 理事長/杏林大学 医学部長 跡見裕 先生 日本消化器内視鏡学会 理事長/聖マリアンナ医 科大学 客員教授 丹羽寛文 先生	記念大会
第35回 42名	2010年3月25日	東北大学病院 総合診療部 教授 本郷道夫 先生 東海大学医学部外科学系消化器外科学 教授 小澤壯治 先生	GERD診療の内科的・外科的 治療—ガイドラインから
第36回 53名	2010年6月3日	滋賀医科大学大学院感染応答・免疫調節部門 消化器免疫分野 教授 安藤朗 先生 東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科学 教授 有井滋樹 先生	分子標的治療の進歩
第37回 32名	2010年10月21日	大阪大学附属病院 病院教授 移植医療部 副部長 永野浩昭 先生 大阪赤十字病院 消化器科 部長 大崎往夫 先生	肝臓癌治療の最前線
第38回	2011年3月24日	埼玉県立がんセンター 内科 有馬美和子 先生 東京医科歯科大学 外科 河野辰幸 先生	(震災の影響により中止)

表(続き)

開催回数 (参加人数)	開催日	演者	テーマ
第39回 59名	2011年6月23日	福岡大学筑紫病院 内視鏡部 准教授 八尾建史 先生 大分大学医学部 第一外科 教授 北野正剛 先生	NOTESと上部消化管診断学
第40回 112名	2011年11月24日	九州大学 第一外科 教授 田中雅夫 先生 自治医科大学 消化器内科 教授 菅野健太郎 先生	(第40回記念大会)
第41回 42名	2012年3月22日	埼玉県立がんセンター 内科 有馬美和子 先生 東京医科歯科大学 外科 河野辰幸 先生	食道癌の診断と治療
第42回 47名	2012年6月21日	横浜市民病院 炎症性腸疾患科 杉田昭 先生 東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科 鈴木康夫 先生	IBDの薬物療法・手術療法
第43回 54名	2012年11月22日	東京医科大学 消化器内科 准教授 糸井隆夫 先生 東北大学 肝・胆・膵外科 教授 海野倫明 先生	胆道疾患の診断と治療の最前線
第44回 54名	2013年3月28日	北里大学医学部 消化器内科学 教授 小泉和三郎 先生 がん研有明病院 消化器外科 上部消化管担当 副部長 比企直樹 先生	胃癌治療の最前線
第45回 52名	2013年6月27日	国立国際医療研究センター国府台病院 消化器内 科 溝上雅史 先生 岩手医科大学 外科学講座 教授 若林剛 先生	肝炎と肝癌
第46回 64名	2013年10月31日	岐阜大学医学部 消化器内科 准教授 安田一朗 先生 大阪警察病院 外科統括部長 西田俊朗 先生	GIST・EUS-FNA
第47回 48名	2014年3月27日	東京医科歯科大学消化器内科 教授 渡辺守 先生 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授 森正樹 先生	消化器領域における再生医療
第48回 61名	2014年6月5日	東京大学光学医療診療部 部長 藤城光弘 先生 藤田保健衛生大学 上部消化管外科 教授 宇山一郎 先生	今日のトピックスー抗血栓療法 の取り扱いと da Vinciー
第49回 48名	2014年9月25日	指扇病院 排便機能センター長 味村俊樹 先生 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授 中島淳 先生	排便異常と肛門病変
第50回 106名	2015年2月21日	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・人工 臓器移植外科 教授 國土典宏 先生 日本医科大学消化器内科 教授 坂本長逸 先生	(第50回記念大会)
第51回 60名	2015年6月4日	東京慈恵会医科大学内視鏡部 郷田憲一 先生 虎ノ門病院 消化器外科 宇田川晴司 先生	食道胃接合部の話題
第52回 49名	2015年11月5日	手稲溪仁会病院 消化器病センター長 真口宏介 先生 九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科 教授 中村雅史 先生	NETとIPMN
第53回 42名	2016年3月24日	東京大学大学院医学系研究科消化管外科学 教授 瀬戸泰之 先生 東京慈恵会医科大学先進内視鏡研究講座 教授 田尻久雄 先生	胃癌診療の最前線
第54回 39名	2016年11月17日	名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 教授 椰野正人 先生 虎の門病院 肝臓内科 部長 池田健次 先生	肝胆膵の最新の話
第55回 50名	2017年3月16日	神戸大学医学部附属病院 光学医療診療部 部長・准教授 豊永高史 先生 福岡大学医学部 消化器外科 教授 長谷川傑 先生	下部消化管の治療

表 (続き)

開催回数 (参加人数)	開催日	演者	テーマ
第 56 回 43 名	2017 年 8 月 31 日	国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長 加藤健 先生 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授 土岐祐一郎 先生	食道がんの最新の治療 進行食道癌に対する手術療法
第 57 回 39 名	2017 年 11 月 16 日	東京女子医科大学 消化器内科 教授 徳重克年 先生 熊本大学 小児外科学・移植外科学 教授 日比泰造 先生	肝癌につながる怖い脂肪肝 Transplant Oncology: 腫瘍 外科と移植外科の融合
第 58 回 43 名	2018 年 3 月 29 日	順天堂大学 人体病理病態学 教授 八尾隆史 先生 国立がん研究センター東病院 大腸外科長 伊藤雅昭 先生	小腸, 大腸の良性疾患におい て 直腸がんに対する先進的外科 治療開発
第 59 回 40 名	2018 年 9 月 13 日	昭和大学江東豊洲病院 消化器センター センター長・教授 井上晴洋 先生 国立がん研究センター東病院 胃外科長 木下敬弘 先生	食道良性疾患に対する最新の 内視鏡治療 胃がんに対する外科手術の最 前線
第 60 回 63 名	2018 年 11 月 15 日	東京労災病院 病院長 杉山政則 先生	英文論文を書いてみよう! ~ 40 歳から始めて 80 篇 なぜ? どのように? ~
第 61 回 62 名	2019 年 2 月 14 日	群馬大学大学院医学系研究科 総合外科学講座 肝胆膵外科学分野 教授 調憲 先生 順天堂大学医学部 消化器内科 教授 伊佐山浩通 先生	肝切除の安全性の追求 ~群 大外科の目指すもの~ 胆膵内視鏡治療の最前線
第 62 回 48 名	2019 年 7 月 25 日	札幌医科大学 消化器・総合, 乳腺・内分泌外科 科学講座 教授 竹政伊知朗 先生 藤田医科大学 医学部 消化管内科学 教授 大宮直木 先生 獨協医科大学 第一外科 主任教授 小嶋一幸 先生	大腸癌手術の最先端 小腸疾患の新たな診断ストラ テジー 胃がんの低侵襲治療 up-to- date
第 63 回 48 名	2019 年 10 月 31 日	大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 藤原靖弘 先生 富山大学 消化器・腫瘍・総合外科 教授 藤井努 先生	好酸球性消化管疾患の病態と 治療 膵癌に対する集学的治療 up- to-date
第 64 回 68 名	2022 年 2 月 3 日	虎の門病院 顧問 熊田博光 先生 岩手医科大学 外科 准教授 大塚幸喜 先生	肝臓病疾患治療のこれまでと これから 腹腔鏡下直腸癌手術の実際— 再発させないための手技—
第 65 回 75 名	2022 年 9 月 1 日	慶應義塾大学医学部 内科学 (消化器) 教授 金井隆典 先生 慶應義塾大学病院 消化器外科 教授 北川雄光 先生	臓器連関による炎症性腸疾患 治療の可能性 食道癌集学的治療の新展開
第 66 回 68 名	2023 年 2 月 9 日	慶應義塾大学医学部 腫瘍センター低侵襲療法研 究開発部門 教授 矢作直久 先生 独立行政法人労働者健康安全機構 東北ろうさい 病院 名誉院長・顧問 徳村弘実 先生	内視鏡治療における日本の立 ち位置と将来展望 内視鏡外科—昨日今日明日
第 67 回 43 名	2023 年 9 月 7 日	東京医科大学病院 消化器内科 主任教授 糸井隆夫 先生 札幌医科大学 消化器・総合, 乳腺・内分泌外科 科学講座 教授 竹政伊知朗 先生	Interventional EUS の最前線 大腸癌治療の最先端
第 68 回 43 名	2024 年 4 月 25 日	川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波) 教授 眞部紀明 先生 兵庫医科大学 消化器内科学 (肝胆膵内科) 特別 招聘教授 飯島尋子 先生	消化管機能に関する新たな展 開と診療の進歩 非侵襲的肝線維化・脂肪化診 断の動向

表 (続き)

開催回数 (参加人数)	開催日	演者	テーマ
第 69 回 40 名	2024 年 9 月 5 日	順天堂大学大学院医学研究科 人体病理病態学 教授 八尾隆史 先生	知っておくべき胃底腺粘膜病 変の病理 —新興病変を中心 に—
第 70 回 53 名	2025 年 3 月 6 日	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 副院長 消化器外科 部長 上野正紀 先生 日本医科大学 消化器内科学 教授 岩切勝彦 先生	虎の門病院における食道癌外 科治療 35 年間の食道良性疾患 (GERD・アカラシア) 研究

— 会 報 —

定例（1月）医学会役員会議事録

日 時：令和7年1月24日（金）午後4時～午後4時33分
場 所：済生学会2号館（大学院棟）地下2階 演習室3

出席者：弦間会長

近藤副会長

浅井, 大橋, 小川, 清家, 荒川, 石井, 吉田 各理事

福原, 中村 各監事

岩崎, 石野, 土肥, 坂井, 佐々木 各会務幹事

堂本, 吉川, 藤崎, 永山, 松延, 齋藤, 高野,

松井 各施設幹事

委任出席者：桑名副会長

山口, 岩部, 横堀 各理事

松田, 中江 各会務幹事

寺崎, 田原, 廣瀬, 肥田, 藤井, 松本 各施設幹事

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：寺島, 小久保, 斎藤, 相山, 中井

議事に先立ち、弦間会長から議事録署名人として、荒川学術担当理事および石井会計担当理事の指名があった。また、陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（10月）医学会役員会議事録の確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和6年10月18日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 医学会理事会（持ち回り審議）記録の確認

弦間会長から、優秀論文賞に関する標記持ち回り理事会記録（審議日令和7年1月15日）について説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（浅井庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和7年 1月20日現在	1,912名	120名	82名	32名	3社	2,149名
令和6年 1月24日現在	1,898名	134名	79名	19名	3社	2,133名

(2) 令和6年度における会費滞納者について

令和7年1月20日現在の会費滞納者は496名（前年度同時期421名）である。年会費未納者に対し1月下旬の会費請求に向け準備中である。

(3) 第33回公開「シンポジウム」への医師会からの助成金について

令和6年6月1日（土）に開催した第33回公開「シンポジウム」について、共催の日本医科大学医師会に助成金を申請し、同年9月26日に経費の約6分の1（約10万円）の助成金を受領した。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和6年度定年退職教授記念講演会冊子の作成について

標記について、対象教授7名（松根教授, 木村剛教授, 川田大学院教授, 木村和美大学院教授, 岩切大学院教授, 眞島大学院教授, 大久保大学院教授）の当日配布用の冊子（略歴, 講演要旨, 業

績等）を現在、作成中である。

3. 会計関連報告（石井会計担当理事）

(1) 令和6年度会費について

令和7年1月20日現在の会費納入額は8,162,500円・1,571名（前年令和6年1月24日現在の会費納入額は8,438,000円・1,639名）である。

4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

(1) 令和6年度優秀論文賞授賞について

今回の役員会「確認事項2」の医学会理事会（持ち回り審議）の報告の通り、令和6年11月28日（木）にWebにて行った優秀論文賞選考委員会により厳正かつ慎重に選考し、医学会理事会の承認を経て、進士誠一氏〔日本医科大学外科学（消化器外科学）准教授〕, 小川令氏（日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野 大学院教授）2名のReview論文に授与することとした。

(2) 「Recommended quote articles」について

Journal of Nippon Medical School（以下、JNMS）のホームページに、引用の際の参考になるようにJNMSの論文を一覧表にまとめた「Recommended quote articles」を掲載している。このたび新規に2023年～2024年の論文の一覧表を掲載した。

一覧表を参考に一篇でも多く引用し、次年以降のインパクトファクター向上に役立ててもらおうよう要望があった。

(3) 外国からの投稿論文掲載における掲載料の徴収方法等について

JNMSの掲載料徴収の現況として、外国の著者に対しても、掲載後に「INVOICE」を発行し、みずほ銀行の医学会口座に振込を依頼している。しかし、外国の著者が支払わない場合があり、催促を繰り返すも入金されずに掲載料を取り損なう場合がある。そのため今後の対策として、外国からの著者については、掲載料の振り込みを確認してから、掲載することとした。

なお、それと併せて、銀行振り込み不可の国からの投稿は、銀行振込に代わる入金手段が見つかるまで、受け付けないこととした。

(4) JNMSへのReview執筆依頼状況について

インパクトファクター向上のため、被引用数を増やす方策の一環として、引き続きJNMSへの「Review」の執筆依頼をしている。令和7年1月22日までに63名に依頼し、うち32名が掲載済、5名がアクセプト済、2名が入稿済である。

(5) 日医大医会誌における特集・シリーズ企画について

日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医会誌）のゲストエディター立案の特集・シリーズ企画は、令和3年10月号から新規に掲載を始め、これまでに12回掲載した。なお今後、第22巻第1号（令和8年2月号発行予定）までの掲載案が決定した。

(6) 編集状況について（令和7年1月24日時点）

JNMSは第91巻第1号（2024年2月発行）から第92巻6号（2025年12月発行予定）まで、日医大医会誌は第20巻第1号（令和6年2月発

行) から第21巻第2号(令和7年4月発行予定)までの発行および編集状況について報告した。

- (7) 機関誌への広告掲載実績および掲載予定について(令和7年1月25日時点)

標記の広告掲載について、日医大医会誌第20巻第2号(令和6年4月発行)から第21巻第1号(令和8年2月発行予定)までの掲載状況を報告し、広告掲載企業が減少していることから、役員に広告掲載企業を推薦するよう協力要請があった。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

浅井庶務担当理事から、標記について令和7年1月20日までの退会届提出者合計24名について説明があり、審議の結果、退会が承認された。

また、前回の役員会(令和6年10月18日)にて、退会を承認していた1名について、本人からの申し出により会員継続となった。

2. 令和6年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

浅井庶務担当理事から、令和7年3月1日(土)に東京ガーデンパレスにて開催予定の標記記念講演会・記念祝賀会について、各教授の演題および座長が決定したとの報告があり、報告通り承認された。

なお、コロナ禍明けにより久しぶりに飲食を伴う記念祝賀会を行った昨年度と同様に、本年度も記念祝賀会を実施する次第案が諮られ、審議の結果、提案通り承認された。

3. 令和7年度日本医科大学医学会第34回公開「シンポジウム」について

小川学術担当理事から、令和7年6月7日(土)に開催予定の第34回公開「シンポジウム」における「主題」について、候補案が諮られた。検討のうえ多数決とし、結果「高齢化社会における医療の進歩」に決定した。今後、総合診療・健康科学分野の高木元大学院教授等に協力を仰ぎ、企画を具体化していくことが承認された。

4. 令和7年度第93回日本医科大学医学会総会・学術集会について

- (1) 「特別講演」の演者候補について

小川学術担当理事から、令和7年9月6日(土)に開催予定の医学会総会・学術集会における「特別講演」の演者について、前回の役員会(令和6年10月18日)において、例年にならって連携協定校のうち、早稲田大学に依頼予定となったとの説明があった。桑名副会長(大学院医学研究科長)から、早稲田大学に演者の推薦を依頼し、早稲田大学理工学術院/ナノ・ライフ創新研究機構の由良敬教授の推薦があった。

検討の結果、提案のとおり由良教授に依頼することとした。

- (2) 「一般演題」等の投稿システムについて

小川学術担当理事から、前回の役員会(令和6年10月18日)から、「一般演題」の応募受付方法について、作業の効率化をはかるため外部の「演題登録システム」を利用することについて、継続審議となっているとの説明があった。現在検討している外部の「演題投稿システム」のメリッ

ト、デメリットの報告があった。今後さらに比較検討と試用をし、併せて事務局でも同じようなシステムの作成が可能か、試作するなどしたうえで、方法を決定するよう継続審議とすることとした。

5. 医学会会員管理システムの変更について

浅井庶務担当理事から、現在使用中の「医学会会員システム」について、2016年3月から運用しており、同システムの開発と保守を担当している業者から、システムの老朽化等のため、システムの再構築が必要との通知が来ているとの報告があった。

これを機に、会員管理システムの在り方などを再検討し、現行のシステムと並行して、「クラウド型の会員管理システム」および「Excel等での管理、運用」等を検討・試行する予定である。

今後も引き続き医学会役員会にて、会員管理システム変更について順次諮る(1月:概要説明, 4月:各業者等と形式・運用方法等の比較・検討, 7月:決定)予定である。最終的には、9月末を目途に、詳細の確定・業者等への発注、令和8年4月からの運用開始予定であるとの説明があった。検討の結果、提案通り、会員管理システムの再構築について進めることが承認された。

6. JNMSの投稿規程の一部改正について

吉田編集担当理事から、かねて検討を重ねてきた、著者からの機関誌の冊子印刷における「カラーページ代」徴収について、採算が合うように試算した結果、1ページ当たり「45,000円」との報告があった。また、掲載料全般について、医学会ではインボイス制度における登録事業者ではないため消費税を徴収しないことが報告された。

それに伴い、JNMSの投稿規程の一部改正として、掲載料のカラーページ代を1ページ当たり「45,000円」に変更することと「excluding tax」を削除する案が諮られた。検討の結果、提案通り承認され、2025年2月(JNMS Vol.92・No.1に改定した投稿規程を掲載)からとすることが承認された。

IV. その他

1. 令和7年以降の医学会年間予定について

弦間会長から、今後の役員会開催日や主催行事の日程等について、資料を確認するよう要請があった。

2. 次回医学会役員会は、令和7年4月25日(金)に開催予定とした。

以上

議事録署名 荒川 亮 介 ㊟

議事録署名 石井 庸 介 ㊟

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内

臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Key words（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
12. 原稿の内容は、
 (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。
 (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.
 ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.
Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文 (推奨) で作製する. 表は Table 1 (表 1), Table 2 (表 2) …, 図は Fig. 1 (図 1), Fig. 2 (図 2) …とし本文の欄外に挿入箇所を明示する.

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号のあとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を用いる.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご連絡下さい. (有料)

15. 著者校正は原則として初校のみとし, 指定期限以内に返却するものとする. 校正は脱字, 誤植のみとし, 原文の変更, 削除, 挿入は認めない.

16. 投稿原稿は原則として, その印刷に要する実費の全額を著者が負担する.

17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)