

## 第 26 回教育講演会プログラム

会議室 901

教育講演 (1) 9:30 ~ 10:30

司会：愛知医科大学 消化器内科 春日井 邦夫

小腸疾患の診断・治療 update

名古屋大学 消化器内科 大宮 直木

教育講演 (2) 10:30 ~ 11:30

司会：愛知医科大学 消化器内科 中尾 春壽

ウイルス性肝炎における非侵襲的肝線維化評価法

藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 吉岡健太郎

教育講演 (3) 14:00 ~ 15:00

司会：岐阜大学 消化器病態学 森脇 久隆

NAFLD 診療の新しい展開

三重大学 消化器内科 竹井 謙之

教育講演 (4) 15:00 ~ 16:00

司会：藤田保健衛生大学 消化管内科 平田 一郎

腹部症状と粘膜傷害の発生メカニズム

名古屋市立大学 消化器・代謝内科学 城 卓志

# 1) 小腸疾患の診断・治療 update

名古屋大学 消化器内科 大宮 直木

小腸は 4-6m と長く、詳細な内視鏡観察ができないため今まで暗黒大陸といわれてきたが、近年バルーン内視鏡（ダブルバルーン内視鏡、シングルバルーン内視鏡）とカプセル内視鏡の出現により小腸内視鏡はめざましく進歩した。バルーン内視鏡は比較的短時間に全小腸を観察でき、挿入・抜去の操作が自在にできるため生検の採取や内視鏡的治療も可能である。カプセル内視鏡は 11X26mm と小さく、送気をしなため生理的な消化管画像が得られ極めて低侵襲であるため、小腸病変のスクリーニングに適した内視鏡である。日本における現在の保険適用は上下部消化管検査で原因不明な消化管出血に限定されているが、まもなく開通性評価目的の内視鏡機能のない自己融解型のパテンシーカプセルが日本でも承認され、狭窄を来しやすいクローン病など従来カプセル内視鏡が禁忌であった病変に対してもカプセル内視鏡が施行できるようになると思われる。ちなみにカプセル内視鏡は欧米では小腸のみでなく、大腸用が開発され欧米ではすでに認可されており、日本でも臨床治験が進行中である。

最も頻度の高い小腸疾患は上下部消化管検査で原因不明の消化管出血（小腸出血）であり、消化管出血全体の 3-5% を占めると言われる。当院の診断アルゴリズムは年齢、基礎疾患より頻度的に最も多い疾患を推測し、検査手順を組み立てることから始める。つまり、基礎疾患（慢性腎不全、門脈圧亢進症、心血管疾患等）を有する場合は血管性病変を念頭におき、カプセル内視鏡を優先する。その前にカプセルの滞留予防に消化管の狭窄症状の詳細な問診と腹部造影 CT 検査は必ず施行するようにしている。基礎疾患がない場合は若年ならメッケル憩室やクローン病、中年以降では結核、単純性潰瘍、腫瘍等が多いため、シンチグラフィや小腸 X 線検査を行い、異常があれば近いルートからバルーン内視鏡で精査をすることになる。今回はその他の小腸疾患を含め、カプセル内視鏡、バルーン内視鏡の診断・治療における有用性を解説する。

## 略 歴

昭和 63 年 3 月 岐阜大学医学部卒業

平成 7 年 3 月 名古屋大学大学院医学研究科（第二内科）修了

平成 9 年 4 月 米国サンディエゴ バーナム研究所 研究員

平成 11 年 4 月 愛知県総合保健センター消化器診断部 医長

平成 13 年 1 月 名古屋大学医学部附属病院第二内科 助手

平成 14 年 6 月 名古屋大学医学部附属病院消化器内科 助手

平成 18 年 5 月 名古屋大学医学部附属病院消化器内科 講師

## 2) ウイルス性肝炎における非侵襲的肝線維化評価法

藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 吉岡 健太郎

非侵襲的に肝硬度を測定できる装置であるフィブロスキャンが本年 10 月に保険適応となった。肝硬度は肝線維化ステージと相関するので、肝硬度から肝線維化ステージを推定することができる。今後肝線維化ステージを非侵襲的に評価する方法として定着していくものと思われる。

線維化ステージごとの肝硬度のカットオフ値が、多くの研究者から報告されている。Friedrich-Rust らはこれらの報告のメタアナリシスを行い、F2 のカットオフ値は 7.65kPa (キロパスカル)、F4 では 13.01kPa が適正であると報告している。しかし肝硬度のみから線維化ステージを正確に推定することには限界があることも分かっている。我々の検討では、肝生検で F2 と診断された患者の 40% が F0-1 に相当する肝硬度値であった。そこで肝硬度に血液検査値を組み合わせることにより、さらに正確に肝線維化ステージを推定する試みが行われている。

肝硬度は肝線維化ステージのみに規定されるのではなく、急性肝障害では炎症の影響で上昇し、うっ血肝や閉塞性黄疸では肝臓内圧の上昇により肝硬度が上昇することが報告されており、病態により肝硬度値の解釈には注意を要する。

治療による肝線維化の改善を肝硬度測定により、頻回に経時的に、しかも非侵襲的に評価することが可能である。B 型慢性肝炎では核酸アナログ療法により、また C 型慢性肝炎ではインターフェロン治療により肝硬度が低下することが示されている。同様に自然経過における肝線維化の進展を非侵襲的に評価することも可能である。

肝硬変症例において肝発癌や食道静脈瘤のリスクを推定することも可能である。肝硬変のカットオフ値よりさらに高い値において、肝硬度が高いほど肝発癌リスクが高いことが示されている。

近年患者が増加している脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の診断における肝硬度測定の有用性についても検討されている。

肝硬度を測定する装置としてはフィブロスキャン以外に Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) を用いて肝硬度を測定する Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) や real time elastography がある。

今後これらの肝硬度測定装置は肝疾患の診療において欠かすことのできない診断装置となるとと思われる。本講演では主にフィブロスキャンの成績を示し、その有用性と弱点についても明らかにする。また肝生検から非侵襲的肝線維化評価法に置き換えることが可能かどうかについても考察する。

### 略 歴

- 1979 年 (昭和 54) 3 月 名古屋大学医学部卒業
- 1979 年 (昭和 54) 4 月 名古屋第一赤十字病院内科 研修医
- 1980 年 (昭和 55) 4 月 名古屋第一赤十字病院 内科医
- 1982 年 (昭和 57) 4 月 名古屋大学医学部第三内科医員
- 1984 年 (昭和 59) 12 月 米国ニュージャージー州ニュージャージー医科歯科大学内科研究員
- 1986 年 (昭和 61) 7 月 名古屋高等裁判所医務室
- 1987 年 (昭和 62) 11 月 名古屋大学医学部 助手
- 1992 年 (平成 4) 4 月 名古屋大学医学部学内 講師
- 1998 年 (平成 10) 7 月 名古屋大学医学部附属病院 講師
- 2004 年 (平成 16) 6 月 藤田保健衛生大学 消化器内科 助教授
- 2005 年 (平成 17) 11 月 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

### 3) NAFLD 診療の新しい展開

三重大学 消化器内科 竹井 謙之

ライフスタイルの欧米化を反映してわが国でも肥満の増加は顕著であり、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は最も高頻度にみられる肝疾患となった。NAFLD は単純性脂肪肝から、肝実質に炎症や線維化が出現し進行性の経過をとる非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) に至る幅広い疾患スペクトラムを包含する。NASH は増加しつつあり、NAFLD の約 10%、120-250 万人の患者が存在すると推計されている。NASH はその約 20% が 10 年間で肝硬変に至り、また肝癌発症例も増加している。さらに、内臓脂肪蓄積と密接に関連しインスリン抵抗性を高率に伴うことが特徴的であり、糖尿病の発症にも深く関与する。

NAFLD の進展様式として、単純性脂肪肝を基盤とし、そこにさまざまな障害因子 (セカンドヒット) が加わることで炎症や線維化出現に至るとする two hit theory が提唱されている。現在まで、酸化ストレス、鉄過剰、エンドトキシン、アディポカイン、ミトコンドリア機能低下など多様な因子が報告されている。また疾患感受性を規定する遺伝的素因も重要である。これらの因子群は多くの場合複合して作用し、複雑なクロストークを介して NASH の病態を形作っていると考えられ、multiple hits theory が実態を反映している。

今後 NAFLD の一層の増加が見込まれることから、臨床肝臓学は代謝臓器としての肝の役割を重視する潮流に回帰していくであろう。肝のインスリン感受性低下が糖、脂質代謝の変調や免疫系の攪乱を惹起し、糖尿病や高脂血症、高血圧、動脈硬化の発症に関わるという概念がもたらされ、消化管・肝・膵を機軸とする機能連関の変調は、それ自身の異常にとどまらず、メタボリックシンドローム・動脈硬化の発症に大きな役割を果たすと理解される。

#### 略 歴

1981 年 3 月	大阪大学医学部卒業、同附属病院第一内科にて内科研修医
1982 年 7 月	国立大阪南病院研修医、翌年消化器科医員
1986 年 2 月	大阪大学第一内科研究生
1987 年 6 月	ポストドクトラルフェロー (University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Hepatobiology & Toxicology)
1991 年 10 月	大阪大学第一内科医員
1998 年 4 月	順天堂大学医学部消化器内科 助手
1998 年 12 月	同 講師
2004 年 2 月	同 助教授
2007 年 4 月	三重大学大学院医学系研究科消化器内科 教授
2009 年 4 月	三重大学医学部附属病院副病院長 (併任、2011 年 3 月まで)

## 4) 腹部症状と粘膜傷害の発生メカニズム

名古屋市立大学大学院 医学研究科 消化器・代謝内科学 城 卓志

上部消化管の疾患・臨床病態において、腹部症状と粘膜傷害は依然として重要な位置を占めている。最近では、上部消化管のほとんどの疾患に *Helicobacter pylori* 感染が関与すること、Functional dyspepsia (FD) の概念が一般にも明らかになってきたこと、さらには、低容量アスピリン (LDA) や NSAIDs 服用者が増加し、消化管出血例も増加していることなどから、腹部症状と粘膜傷害をめぐる諸問題をより詳しく認識する必要性が指摘されている。ここでは、主に粘膜傷害の発生と胃酸、低容量アスピリンと消化管出血、胃酸と上腹部症状という観点などから、腹部症状や粘膜傷害の病態について、最近の知見を交えつつ述べることにしたい。

### ① 粘膜傷害の発生と胃酸

上部消化管に臨床的問題となる粘膜傷害が発生しやすいことは周知の事実である。その最も大きな要因は、胃酸にあると考えられている。消化管内腔の酸は循環障害、酸素ラジカル等による粘膜傷害を増強し、目に見える粘膜傷害に発展させることが、動物モデルを用いた実験からも明らかになっている。粘膜傷害が発生する極めて初期の微細な病変は、病理学的にも評価することが非常に困難であった。しかし、近年そのような微小な粘膜傷害が粘膜透過性として生理学的に定量できるようになってから、粘膜傷害における酸の役割の詳細が明らかになってきた。自律神経を介した粘膜傷害においても、極初期に発生する微小な粘膜傷害を粘膜透過性の亢進として観察することができるが、これも胃酸によって増強し最終的には肉眼病変となると考えられている。NSAIDs によって惹起される粘膜傷害も NSAIDs の粘膜への直接的作用が重要と考えられてきたが、細胞障害を起こさない程度の低濃度でもプロスタグランジンの産生阻害を介して、上皮細胞層の透過性を増加させることが示されるようになった。

### ② 低容量アスピリンと消化管出血 (ケースコントロール研究)

低容量アスピリン (LDA) 内服患者の増加に伴い、アスピリン起因性消化管出血性病変も増えている。今回は、2004 - 2010 年の当院循環器科受診患者で、LDA 内服群 (968 名)、年齢、性をマッチさせた LDA 非内服コントロール群 (968 名) を対象とし、内視鏡的な上部消化管出血の発生率を検討するとともに、便潜血陽性で Hb 値が 2g/dl 以上低下した小腸出血の疑い症例を LDA の剤型別 (制酸緩衝錠・腸溶錠) に検討した。その結果、1: 内視鏡的出血性病変発生頻度は上部消化管では 2.7% (対象 0.7%;  $p < 0.05$ )、下部では 0.7% (対象 0.1%; NS)、疑小腸出血は 1.0% (対象 0.3%;  $p < 0.05$ ) であった。また、抗潰瘍薬別の検討では PPI が有意に上部消化管出血の発症を抑制していた ( $p < 0.05$ )。LDA 剤型別の比較では、上部消化管発生率に差を認めなかったが、疑小腸出血は腸溶錠で有意に高率であった ( $p < 0.05$ , log-rank test)。この結果からは、LDA の長期内服は上部消化管、および小腸出血の明らかな誘因と考えられる。特に腸溶錠では小腸粘膜傷害に注意が必要で、汎用されている現状を再評価する必要があると考えられた。

### ③ 胃酸と上腹部症状

胃食道逆流症 (GERD) や FD に見られる上腹部症状の原因として胃酸、消化管運動障害、内臓知覚過敏、ピロリ菌などの関与が知られているが未だ不明な点が多い。胃酸は、食事の欧米化など生活習慣の変化で分泌能が増加することが判明し、ピロリ菌の感染も幽門部のみに限局する場合は胃内酸度がむしろ増加し、腹部症状の原因となりうるということが明らかになりつつある。内臓知覚過敏は、特に非びらん性 GERD (NEDR) の病態で重要視されるようになったが、何に対する知覚なのか、神経が過敏となるメカニズムについてはやはり不明な点が多い。最近、酸の受容体 (センサー) が、内圧の変化によっても活性化される事実や神経細胞のみならず消化管上皮にも存在する可能性が指摘されるようになり、注目を集めつつある。

## 略 歴

昭和 53 年 3 月 名古屋市立大学医学部 卒業  
昭和 53 年 4 月 名古屋市立大学 第一内科入局  
昭和 54 年 4 月 1 日 愛知県立尾張病院内科勤務医となる  
昭和 58 年 7 月 1 日 名古屋市立大学 第一内科臨床研究医となる  
(以後, 消化管疾患の臨床, 研究を主に行う)  
昭和 63 年 9 月 1 日 米国ルイジアナ州立大学生理学教室に留学  
(消化管微小循環, 粘膜障害に関する研究)  
平成 2 年 10 月 1 日 名古屋市立大学医学部第一内科学助手となる  
平成 9 年 1 月 1 日 名古屋市立大学医学部第一内科学講師となる  
平成 9 年 3 月 オーストラリア シドニー, ニューサウスウェールズ大学  
免疫細菌学教室に短期留学 (H. pylori に関する研究)  
平成 11 年 2 月 1 日 名古屋市立大学医学部第一内科学助教授  
平成 14 年 4 月 1 日 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学  
助教授 (名称変更) となる  
平成 18 年 1 月 1 日 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学教授  
平成 19 年 4 月 1 日 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学  
教授 (名称変更) となる  
現在に至る