

1) *H. pylori* 感染胃炎と胃がん—検診を含めて—

国立国際医療研究センター国府台病院 上村 直実

1983年に発見された *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は上部消化管疾患の病態生理に対する概念を変えたのみでなく実際の診療にも大きな変革をもたらしている。*H. pylori* 感染と胃がんとの関連についても、最近10年間に臨床および基礎的な研究成果が蓄積され、両者間に深い関連が存在することは確かなものとなっている。また、除菌治療により *H. pylori* 感染性の組織学的胃炎が改善するとともに、消化性潰瘍の再発が激減することや過形成性ポリープの消失さらには大部分の胃 MALT リンパ腫が寛解することも確かなものとなってきて、最新の話題は除菌による胃がんの予防となっている。

2000年代になって *H. pylori* 血清抗体法における偽陰性の存在が判明したが、演者らは内視鏡的診断法と血清抗体法により厳密に判定された *H. pylori* 感染者と非感染者について胃がんの発症状況を長期的に経過観察した結果を2001年に報告した。平均8年間の経過観察にて、陽性者では1246例中36例(2.9%)すなわち毎年0.4~0.5%のヒトに胃がんが発症したのに対し、非感染者280例では胃がんの発症が皆無であった。さらに、胃がん発症の高危険群は高度萎縮性胃炎のみでなく胃体部組織学的胃炎が高度であることが胃がんのリスクが高いことも判明している。

さらに、1997年に EMR 後の除菌治療により異時性胃癌が抑制される結果を報告したが、この研究は、北大の浅香らにより組織された全国的な多施設共同研究により再確認され、2008年 LABCET 誌に報告された。この研究結果を初めとしたわが国の研究結果から、除菌により胃癌が約30%に低下することが示唆されており、今や、除菌による胃癌予防が現実的な課題となっている。

このような新たな知見から、胃がん検診のあり方にも変化が起きている。すなわち、生活習慣病のスクリーニングと同時に施行可能な血清ペプシノゲン法と抗 *H. pylori* 血清抗体法を用いた ABC(D) 検診が、検診受診率の低さやレントゲン技師の高齢化に加えてバリウムによる有害事象などの問題が浮上してバリウム検診にとってかわる気配が出ている。本講演では、*H. pylori* 感染胃炎と胃がんとの関連および胃がん検診における *H. pylori* 感染の位置づけに関する最近の考え方について紹介したい。

履 歴

昭和54年 3 月	広島大学医学部卒業
昭和54年 6 月	広島大学付属病院内科研修医
昭和56年 4 月	広島県立 瀬戸田病院内科医師
昭和58年 4 月	広島大学第一内科内視鏡部
昭和61年 4 月	国立療養所畑賀病院内科
昭和62年 5 月	米国アラバマ大学消化器科研究員
平成 1 年 4 月	呉共済病院消化器科医長：
平成14年 4 月	国立国際医療センター・内視鏡部長
平成17年 4 月	早稲田大学生命医療工学研究所客員教授（併任）
平成19年 9 月	国立国際医療センター・臨床研究・治験センター長（併任）
平成22年 4 月	国立国際医療研究センター理事および国府台病院長

2) ヒト腸内細菌叢のゲノム科学の現状と今後

東京大学大学院新領域創成科学研究科
情報生命科学専攻／附属オーミクス情報センター 服部 正平

宿主ヒトの生理に対する腸内細菌の役割として、食事成分の代謝によるヒト細胞の栄養成分やエネルギー源の生産、免疫系の成熟化と恒常性維持、病原細菌に対する感染防御等の有益な機能が知られている。一方、クローン病・潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、大腸がん、肥満等の様々な疾病の有害要因でもある。しかしながら、腸内細菌叢の実体やそれが有する有益・有害機能に関わる分子種や分子機構のほとんどはわかっていない。

このヒト腸内細菌叢の研究における困難さの理由として、腸内細菌叢が1,000菌種以上からなるきわめて複雑な細菌叢であること、個人間での多様性が大きいこと、多くの菌種が難培養性であること等を挙げることができる。この難攻不落の細菌叢の実体やその機能を解明することを目指したヒト常在菌叢メタゲノム計画 (International Human Microbiome Project) が2008年より日米欧等の国際協力で始動した。この計画では、数百名の健康及び病態患者の消化器系、鼻腔、口腔、皮膚、泌尿器系常在菌叢のメタゲノム解析 (遺伝子情報の取得)、常在菌の個別ゲノム解析 (個別機能情報と reference 配列の取得)、16S 解析 (菌種情報の取得) を行う。これらの膨大な情報リソースは、常在菌叢研究を著しく加速するとともに常在菌叢—宿主間相互作用を基盤とした新たな創薬戦略や疾病予防法の開発等にも展開すると期待される。

私たちのグループは13名の様々な年齢の健康な日本人の腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、その結果を2007年に発表した (Kurokawa K. et al.: *DNA Res.* 14:169, 2007)。この研究では、合計で約479Mbのユニーク配列を決定し、その中に約66万個の遺伝子を同定した。さらに、315種類のヒト腸内細菌叢に高頻度な存在する遺伝子及び647種類のヒト腸内細菌叢に特異的で新規な遺伝子ファミリーを見出した。

現在、次世代シーケンサーを用いてよりディープなメタゲノム解析や16S解析を、多数の健康な日本人の細菌叢、プロバイオティクスを投与したヒト腸内細菌叢、疾患患者の細菌叢などについて進めている。また、より定量性の高い菌種組成解析法の開発も行っている (細胞工学, 30 (4): 399–403, 2011)。本講演会では、次世代シーケンサーを用いた上記の研究結果や最新の国際動向等を紹介したい。

略 歴

服部正平 (はっとり まさひら)

現：東京大学 大学院新領域創成科学研究科 附属オーミクス情報センター 教授 (センター長)。

<学歴>

1979：大阪市立大学大学院工学研究科高分子化学専攻 博士課程修了 (工学博士)

<職歴>

1979–1984：東亜合成化学工業株式会社 研究員

1984–1989：九州大学遺伝情報実験施設 助手

1987–1989：米国スクリプス研究所及びカルフォルニア大学サンディエゴ校 研究員

1990–1990：九州大学遺伝情報実験施設 助手

1991–1998：東京大学医科学研究所ヒトゲノムセンター 助教授

1999–2002：理化学研究所ゲノム科学総合研究センター チームリーダー

2002–2006：北里大学北里生命科学研究所 教授

2006–：現在に至る。

<主な研究歴>

DNA シーケンス法の開発、ヒトゲノム反復配列 L1 の研究 (九州大学)、炎症性たんぱく質遺伝子の転写制御機構の研究：(米国スクリプス研究所／カルフォルニア大学サンディエゴ校)、ヒトゲノム計画：11, 18, 21 番染色体、チンパンジー22番と Y 染色体解読 (東京大学／理化学研究所／北里大学)、微生物ゲノム解析：ヒト腸内細菌叢メタゲノム、病原細菌、昆虫共生細菌、産業有用菌等 (北里大学／東京大学)。

<著書>

ホールゲノムショットガン法によるゲノム解析とアノテーション (学会出版センター 2001)

ヒトゲノム完全解読から「ヒト」理解へ—アダムとイヴを科学する— (東洋書店 2005)

監修「メタゲノム解析技術の最前線」(シーエムシー出版 2010)

現代生物科学入門2ゲノム科学の展開 第3章 微生物のゲノム科学 (岩波書店 2011)

<その他>

専門誌 DNA Research 編集委員、日本学術会議連携会員、日本学術振興会ゲノムテクノロジー第164委員会運営委員、日本学術振興会産学協力研究委員会委員、日本ゲノム微生物学会評議員、麻布大学客員教授、法政大学非常勤講師。

3) 炎症性腸疾患の治療原則と最先端

浜松南病院消化器病・IBD センター 花井 洋行

潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）は増加の一途をたどっている。UC は全国で12万人、CD も現在（2009）は3万人を超える勢いで増加している。もはや両者共に希な疾患ではなく日常よくみかける疾患となった。ここでは UC と CD の診療における基本的なコンセンサスと難治例の治療の工夫、最先端の現状について述べる。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎はいまだ病因不明の疾患であり、根治的治療法がない。さらに多く（約70%）の UC 患者は再燃緩解型、慢性持続型の臨床経過をとり、長期的視野にたった治療法が求められている。ステロイド抵抗例、依存例が難治例として定義されている。また、ステロイドで寛解導入された場合、約30%が1年後にステロイド依存性となる現実もある。近年、難治例には下記に示すようにステロイド以外の治療法も保険適応となっている。

(I) 寛解導入療法

潰瘍性大腸炎の治療においては、寛解導入療法と緩解維持療法を別個に考える必要がある。と同時に連続的に対応する必要がある。

A. ステロイド抵抗性患者への対応

ステロイド抵抗例の中等症、重症患者には治療指針では血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法、レミケード、タクロリムスが推奨されている。

- 血球成分除去療法はアダカラム®（GMA）とセルソーバ®（LCA）の2種がある。2010年4月より1週間に複数回実施可能な intensive 療法が可能となり、重症例の寛解導入率が高くなっている。
- シクロスポリン持続静注療法は1-2週間で反応が認められ、高い有効性を示し魅力的な治療であるがいくつかの問題点がある。1) 副作用の発生率が高いこと。2) 寛解導入後の手術率が高い。2) 頻回の薬剤の血中濃度モニタリングの必要性。3) 保険適応外である。
- レミケード（IFX）：クローン病に劇的な効果をもたらしたレミケードが UC に対しても欧米の大規模試験でその有効性が立証された。
- タクロリムス：難治性の UC に対して寛解導入効果があり、長期維持にも有効であるとの報告がある。しかし、頻回の薬剤の血中濃度モニタリングの必要がある。現在、難治性の CD に対して有効性を検討中である。

B. ステロイド依存性患者への対応

免疫調節薬の6-MP（ロイケリン）、AZA（イムラン）、寛解導入効果、維持効果を有している。レミケードもステロイド依存性の患者に対して寛解導入・維持効果が認められている。

“ステロイド依存性”の定義にふれるが、これは報告者によりまちまちであったり、この用語が漠然ともちいられている場合が多い。ステロイド製剤を減量中のみならず離脱した後、3-4ヶ月以内に再燃してしまうような患者群をステロイド依存性とする。

(II) 寛解維持療法

寛解導入に成功した場合の維持療法は5-ASA 製剤で維持が可能な場合には問題ないが難治症例の場合は AZA または6-MP（免疫調節薬）が推奨されている。最近はレミケードによる維持療法も可能となった。少なくともステロイドによる維持療法はすべきでない。

クローン病

過去20年以上殆ど変化の無かった（栄養療法、ステロイド、5-ASA 製剤）クローン病の内科治療においてこの10年近くで劇的な変化を持たらしたのが生物学的製剤である

(I) 寛解導入療法

従来の治療では臨床的寛解を良しとしていたが生物学的製剤の出現でより早く臨床的寛解導入が可能となり、“粘膜治癒”を達成することで再燃を抑えることが判明した。本邦で使用可能な生物学的製剤は Infliximab（レミケード、2002年1月より）と Adalimumab（ヒューミラ、2010年10月より）である。

(II) 寛解維持療法

6-MP、AZA の免疫調節薬やレミケード、ヒューミラなどの生物学的製剤、栄養療法が難治例の維持効果に有効であり、中等症、軽症では5-ASA 製剤、栄養療法で臨床的寛解を維持する場合がある。

重要な点は臨床的寛解を維持していても粘膜損傷は進行性の場合があるので小腸内視鏡や小腸造影で定期的に観察して next step の治療が必要か否かを判断する必要がある。欧米では臨床的寛解や軽症であっても内視鏡所見の i score が3以上なら生物学的製剤をより早期に使用することも推奨されている。そのため、最近は再燃や粘膜損傷の潜在的進行を予知するための biomarker の研究が盛んになっている。

略 歴

1984	浜松医科大学 大学院 修了	
1984	米国 国立衛生研究所（NIH）	研究員
1987	岡崎国立生理学研究所	助手
1990	静岡県立大学 看護学科	教授
1991	浜松医科大学 第一内科	講師
1997	浜松医科大学 光学医療診療部	部長
2006-現在	浜松南病院 消化器病・IBD センター	センター長

4) 膵臓癌：前駆病変の意義と治療方針

京都大学大学院医学研究科外科 高折 恭一

膵癌は殆どが局所浸潤あるいは遠隔転移を伴う進行癌として診断され、その予後は極めて不良である。WHO の統計では、膵癌の死亡率は98%と推定されており、治療成績改善が強く求められている。膵癌の治療成績改善には、1) 早期診断、2) 安全で適切な手術、3) 有効な化学（放射線）療法、の3つが重要なポイントとなる。

早期診断には、膵癌前駆病変を同定し、浸潤癌へと進展する前の段階で診断することが目標となる。代表的な膵癌前駆病変には、Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、粘液性嚢胞腫瘍 (MCN) がある。PanIN は膵管内の顕微鏡的病変で、膵癌に認められる *K-ras*、*p16*、*p53*、*DPC4* などの遺伝子異常が段階的に蓄積している。PanIN による腺房萎縮は超音波内視鏡で診断できる可能性がある。また、膵液等の検体における遺伝子解析や蛋白解析により、PanIN を診断する研究が進められている。IPMN の一部も膵癌に進展するが、その進展様式には IPMN の亜分類 (gastric, intestinal, pancreatobiliary, and oncocytic types) が重要である。IPMN の亜分類は手術適応決定や経過観察に有用と考えられる。

膵癌に対する手術の有用性は、全国多施設臨床試験（厚生労働省助成班研究今村班）によって初めて証明された。拡大切除と標準切除の全国多施設臨床試験（厚生労働省助成班研究二村班）では、拡大切除によっても生存期間の延長は認められなかった。中尾らが提唱した mesenteric approach による膵切除術は切除断端の癌遺残防止に有用と考えられており、近年では国内外で mesenteric approach を採用する施設が増加している。一方、非浸潤性の IPMN や MCN に対しては、低侵襲な腹腔鏡手術が行われるようになってきた。

膵癌に対する標準化学療法は塩酸ゲムシタビンであるが、本邦では S-1 および両者の併用療法の有用性が検証されている。手術症例では術前化学（放射線）療法の有用性が検討されている。また、局所進行膵癌に対する化学放射線療法の試みも行われている。

略 歴

現職

京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科分野 講師

京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科副診療科長

学歴・職歴

昭和60年 京都大学医学部卒業

平成元年 京都大学大学院医学研究科博士課程入学

平成5年 米国アーカンソー大学医学部生理学講座 助教授

平成7年 天理よろづ相談所病院 腹部一般外科 医員

平成8年 京都大学医学博士

平成12年 朝日大学歯学部外科学講座 助教授

平成15年 大阪医科大学 一般・消化器外科学講座 講師

平成19年 朝日大学歯学部総合医科学講座外科学分野 教授

平成20年～ 現職

5) 肝臓癌の臨床的特徴と予防

岐阜大学消化器病態学 森脇 久隆

肝臓癌の年間死亡者数は約34,000で若干減少する傾向を見せている。肝臓癌の臨床的特徴はウイルス性肝硬変という明らかな高リスク群が存在すること（年間発癌率7%）、多中心性発癌を来たすこと、従って初発癌を根治出来たとしても再発率が極めて高いこと（年10-25%）を挙げることが出来る。診断はCT、MRI、USなど画像診断の進歩により小肝癌の発見が可能となり、治療も切除、ラジオ波焼灼療法、選択的肝動脈塞栓術、分子標的薬などラインアップが揃い長期生存例が増加している。ただしステージIの5年生存率は未だ約70%と他のステージI消化管癌に比べ不良である。肝臓癌のこのような治療成績を改善する為には、早期発見・早期治療の効率を一層向上させるとともに、高危険群に対する予防的介入の確立が不可欠である。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班のガイドライン（平成22年度版）では、肝発癌に対する予防介入としてC型代償性肝硬変におけるインターフェロン（+リバビリン）投与、B型代償性・非代償性肝硬変に対する核酸アナログ投与を第一に挙げ、抗ウイルス療法無効例には強力ネオミノファーゲンC、ウルソデオキシコール酸、さらに血清アルブミン濃度を勘案の上、分岐鎖アミノ酸顆粒の投与を推奨している。

さらに近年では肥満・生活習慣病に起因する非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）や、ウイルス性肝硬変における肥満が肝発癌を促進することが明らかとなり、このような患者では食事・運動処方を見直しが急務となっている。

本講演では肝発癌のリスク、治療成績と問題点、現在行ない得る予防的介入とその効果について、ガイドラインの根拠となったエビデンスを紹介しながら解説する。また、他の癌腫と同じく肝発癌についても肥満の役割が重みを増しているが、その現状と対策も概説する。

略 歴

昭和51年3月	岐阜大学医学部卒業
昭和51年6月	岐阜大学第1内科 医員（研修医）
昭和53年9月	岐阜大学第1内科 医員
昭和60年8月	コロンビア大学内科 staff associate
昭和62年9月	岐阜大学第1内科 助手
昭和63年4月	岐阜大学第1内科 講師
平成1年10月	岐阜大学第1内科 助教授
平成9年12月	岐阜大学内科学第1 教授（平成14年4月より消化器病態学）
平成18年4月～平成22年3月	岐阜大学医学部附属病院 院長（併任）