

教育講演 プログラム・抄録

お断わり：原則的に講演者が入力したデータをそのまま掲載しておりますので、一部施設名・演者名・用語等の表記不統一がございます。あらかじめご了承ください。

第27回教育講演会プログラム

第1会場（アスト津：4F アストホール）

教育講演（1） 9：15～10：00

消化器疾患の薬物療法の問題点—治療効果の個体間格差、薬物間相互作用を中心に—

講師：浜松医科大学 臨床研究管理センター・消化器内科 古田 隆久
司会：朝日大学歯学部附属村上記念病院 加藤 隆弘

教育講演（2） 10：00～10：45

早期大腸癌：内視鏡診療の最前線

講師：広島大学病院 内視鏡診療科 田中 信治
司会：三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学 楠 正人

教育講演（3） 10：45～11：30

局所進行／切除不能膵癌に対する治療戦略

講師：三重大学大学院医学系研究科 肝胆膵・移植外科 伊佐地秀司
司会：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

教育講演（4） 14：05～14：50

我が国における肝硬変・肝癌の治療

講師：埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科 名越 澄子
司会：岐阜市民病院 院長 富田 栄一

教育講演（5） 14：50～15：35

C型肝炎：個別化治療の展望

講師：名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座 田中 靖人
司会：藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 吉岡健太郎

1) 消化器疾患の薬物療法の問題点

—治療効果の個体間格差、薬物間相互作用を中心に—

浜松医科大学 臨床研究管理センター・消化器内科 古田 隆久

消化器疾患における薬物療法は大きく進歩しており、様々な薬物が消化器疾患の治療に用いられている。そこで、消化器専門医として知っておくべき薬物療法の注意点についていくつかを概説することとする。

胃酸分泌抑制薬は上部消化管疾患治療の中心であるが、胃酸を抑制することにより吸収が変化する薬物がある。例えば、抗真菌薬のイトラコナゾールはPPIの併用によって吸収が低下する。近年分子標的薬が様々用いられるが、ゲフィチニブやエルロチニブの吸収は酸分泌抑制薬の併用にて低下してしまうため注意が必要である。

胃酸分泌抑制薬の中心はPPIであるが、PPIの効果がその代謝酵素であるCYP2C19の遺伝的多型性で異なることはよく知られていることであり、CYP2C19のrapid metabolizerではPPIを用いたGERD治療や*H. pylori*の除菌療法での効果が不十分になる場合がある。また、PPIは他の併用薬との間で薬物動態的な相互作用を引き起こすが、特にclopidogrelとの相互作用は近年注目されている。

*H. pylori*の除菌療法で用いられるクラリスロマイシンには強力な薬物代謝酵素の阻害作用があり、その併用による有害事象の報告も散見されるため、たとえ1週間でも除菌療法中の薬物間相互作用にも注意が必要である。

制酸薬にはアルミニウムゲルのような金属カチオン含有薬がある。しかし、この金属カチオンは、薬物によってはキレートを形成してその吸収を著しく阻害することがある。キノロン系の抗菌薬などでは、その抗菌作用は最高血中濃度に依存するが、アルミニウムゲルとの併用で最高血中濃度が著しく低下することが知られている。PPIともキレートを形成しやすいことが知られている。

消化器がんの治療薬においても遺伝子多型の関与や留意すべき薬物間相互作用が知られている。

上述した内容に加えて、当院で行っている個別化療法も一部紹介しつつ、消化器疾患領域の薬物療法で特に留意すべき点のいくつかを述べてみたいと考えている。

略 歴

昭和62年 3月	産業医科大学医学部卒業
昭和62年 6月	浜松医科大学第一内科 研修医
昭和63年 6月	浜松労災病院内科
平成 4年 4月	浜松医科大学大学院医学研究科入学
平成 8年 3月	同 医学研究科卒業
平成 8年 4月	浜松医科大学第一内科 医員
平成10年 4月	浜松医科大学第一内科 文部教官助手
平成13年 2月	米国国立癌研究所 客員研究員
平成15年 2月	浜松医科大学第一内科 助手
平成15年 8月	浜松医科大学救急医学講座 助手
平成16年 8月	浜松医科大学附属病院第一内科 助手
平成17年 8月	浜松医科大学臨床研究管理センター 助教授（現職：H19.4より准教授）

2) 早期大腸癌：内視鏡診療の最前線

広島大学 内視鏡診療科 田中 信治

高齢化社会の進行を背景に、大腸癌の罹患者数と死亡者数は年々増加しつつあり、近い将来がん罹患の第1位になるものと予測されている。21世紀は、この大腸癌をいかに取り扱うかが課題と言っても過言ではない。一方で、内視鏡診断学・治療技術の進歩によって、早期大腸癌に対する内視鏡治療の守備範囲が大きく広がるとともに、術前精査所見に基づく適切な治療法の選択が可能になった。通常内視鏡観察に加えて、拡大観察による pit pattern 診断や NBI/FICE などの画像強調観察 (IEE: Image enhanced endoscopy) により、より簡便に腫瘍の質的診断が正確にできるようになった。また、大腸癌治療ガイドラインに示されているように、大腸 SM 癌の取扱い指針も大きく変化しつつあり、現在の大腸 SM 癌の取扱い指針は、内視鏡摘除の適応・摘除病変の根治度判定などの正しい知識がないとまったく対応できない。さらに、これまで先進医療として施行されていた大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD: Endoscopic submucosal dissection) も本年4月から保険適応 (18,370点) となったが、その適応基準には大きな問題を残してしまった。すなわち、先進医療では「2センチ以上の早期癌」が適応であったにもかかわらず、保険適応は「2センチから5センチまでの早期癌または腺腫」となってしまったのである。癌に不適切な治療法 (分割 EMR など) を選択すべきではないが、逆に、非腫瘍性病変はもちろんのこと、明らかな良性腺腫性病変に過大な治療侵襲 (ESD や外科手術など) をかけるべきでない。内視鏡治療においては、根治性と安全性を確保したうえで、簡便性と経済性が考慮されるべきである。過剰診療は医療経済をさらに悪化させる。また、5センチ以上の大腸腫瘍に対する ESD についても今後慎重な対応が必要である。本講演では、大腸腫瘍の治療手技 (EMR/ 分割 EMR/ESD/ 外科手術) 選択指針としての術前診断学を概説し、SM 癌の取扱いのポイントとピットフォール、ESD における課題と将来展望についてお話ししたい。

略 歴

昭和59年6月	広島大学医学部附属病院内科・医員 (研修医)
昭和61年4月	北九州総合病院内科 (第一内科入局, 医学研究生)
平成元年4月	広島大学医学部附属病院第一内科・医員
平成3年4月	国立がんセンター病院 (現中央病院) 内視鏡部
平成4年4月	広島大学医学部附属病院第一内科・医員
平成5年11月	広島大学医学部附属病院第一内科・助手
平成9年8月	ブラジル・リオグランデ州立大学消化器科・客員教授
平成10年8月	広島大学医学部附属病院光学医療診療部・助教授/副部長
平成12年4月	同 光学医療診療部・部長
平成15年10月	広島大学病院 光学医療診療部・部長
平成19年4月	同 准教授
平成19年11月	同 教授
平成21年1月	同 内視鏡診療科・教授

3) 局所進行/切除不能膵癌に対する治療戦略

三重大学 肝胆膵・移植外科 伊佐地秀司

一般的に局所高度進行腫瘍あるいは転移性の腫瘍は外科切除の対象外であり、化学療法（CT）あるいは化学放射線療法（CRT）が選択されるが、近年、CTやCRTが著効し切除が可能となる症例がみられるようになり、かかる手術は *adjuvant surgery* といわれる。膵癌でもごく最近、*adjuvant surgery* に関する論文が散見されるようになってきている。そこで本講演では、局所進行あるいは遠隔転移のために切除困難と判定された膵癌に対する *adjuvant surgery* について自験例の治療成績を紹介しながら解説し、局所進行/切除不能膵癌に対する最新の治療戦略について述べる。

1. 切除可能性の定義

本邦では局所進行膵癌に対する切除の適応は施設独自に判断されており、統一された基準がない。一方、米国のNCCNガイドラインでは、膵癌を切除可能（R）、切除可能境界（BR）、切除不能（UR）に分類し、これに基づき治療方針が示されている。

2. BR, UR 膵癌に対する CRT 自験例の治療成績

当院では、2005年2月から遠隔転移のない膵癌を対象に術前CRT・外科切除・術後補助療法のプロトコールに同意が得られ、超音波内視鏡下針生検で腺癌と診断された症例を対象として第2相試験を行い、2010年10月に100例（R15例、BR39例、UR46例）を登録し終了した。その結果、BRはCRTにより約10%は再評価時に遠隔転移が発見され切除の対象外となるが、残りはほぼ全例切除可能であった。一方、URは再評価時に遠隔転移や局所因子により約30%が切除の対象外とされ、さらに切除の対象とされた症例の約30%は切除が断念された。すなわち、UR膵癌ではCRT後に *adjuvant surgery* が可能なのは約40%であった。

3. 切除困難例に対する治療戦略

膵癌では術前CRTを導入した臨床研究論文が2000年以降、急激に増加しているおり、最新の論文解析から、遠隔転移を認めない局所進行癌（BR/UR）にはまずCRTを行い、その後に切除可能性を再評価する治療戦略が勧められている。

略 歴

1979年3月	三重大学医学部卒業、同附属病院第一外科にて研修医
1985年7月	三重大学大学院医学研究科修了
1985年8月	三重大学医学部附属病院第一外科 助手
1987年8月	カリフォルニア大学デュービス校外科研究員（1988年8月まで）
1991年5月	三重大学医学部附属病院第一外科 講師
1994年8月	山田赤十字病院外科 副部長
1996年10月	三重大学医学部附属病院第一外科 講師
1999年10月	三重大学医学部第一外科 助教授
2007年12月	三重大学大学院医学系研究科肝胆膵・移植外科 教授
2011年4月	三重大学医学部附属病院 副院長

4) 我が国における肝硬変・肝癌の治療

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科 名越 澄子

ウイルス慢性肝炎では、抗ウイルス療法や肝庇護療法が行われるが、肝線維化が進展するに伴い、栄養療法の重要性が増す。近年、肥満や糖尿病を合併する肝硬変患者が多くみられ、肝発癌の危険因子とされており、的確な栄養評価に基づいた栄養療法が望まれる。ヨーロッパ静脈経腸栄養学会 (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) のガイドラインでは、低栄養の肝硬変患者において摂取エネルギー量は35~40kcal/kg/日、摂取蛋白量は1.2~1.5g/kg/日と推奨されているが、肝硬変の成因や体格の差があるので、我が国独自のガイドラインの作成が必要である。低アルブミン血症や無イベント生存率、QOL に対する分岐鎖アミノ酸製剤の有効性は、我が国からの報告ですでに確認されている。また、200kcal 相当の就寝前エネルギー投与 (late evening snack: LES) は血清アルブミン値を上昇させ、窒素バランスをも改善する。

我が国では、肝細胞癌の治療法の選択基準として「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」と日本肝臓学会の「コンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム」がある。より実情に近い後者のアルゴリズムでは、肝外病変・肝予備能・脈管浸潤・腫瘍数・腫瘍径が治療法の選択要素として設定され、肝切除・局所療法・肝動脈化学塞栓療法 (TACE)・動注化学療法・肝移植・ソラフェニブ・緩和治療に振り分けられている。化学療法のレジメには、低用量シスプラチン併用5-FU とインターフェロン併用5-FU が推奨されている。我が国で2010年に動注化学療法への使用が承認されたミリプラチンは、リポドール親和性が高く、腫瘍部に滞留して白金成分を徐放する。シスプラチンに比べ腎毒性が低く、血管障害も少ない。そこで、埼玉医科大学では、切除不能な肝細胞癌236例に対してミリプラチンを用いて腫瘍壊死効果のより高い TACE を行い、その安全性を確認し、130例で効果を検討した (Imai Y et al. J Gastroenterol 2012)。直接治療効果度 (TE) は、TE4が37.7%、特に日本肝癌研究会による進行度分類の stage I & II の症例では66.7%であった。2007年に保険収載されたソラフェニブも含め、エビデンスを積み重ねてガイドラインに反映させる必要がある。

略 歴

- | | |
|----------|----------------------------------|
| 1983年 3月 | 東京大学医学部医学科卒業後、同附属病院第四内科、第一内科にて研修 |
| 1984年 6月 | 東京厚生年金病院内科研修医 |
| 1985年 6月 | 東京大学医学部附属病院第一内科入局、河北総合病院内科医員 |
| 1986年 7月 | 東京大学医学部附属病院第一内科医員 |
| 1998年 7月 | 埼玉医科大学第三内科講師 |
| 2004年 1月 | 埼玉医科大学消化器・肝臓内科助教授 |
| 2007年 5月 | 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科教授 |
| 2012年 4月 | 埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科教授 |

5) C 型肝炎：個別化治療の展望

名古屋市立大学大学院 病態医科学講座 田中 靖人

ヒトゲノム計画の成功により、ヒト遺伝子は個人差として約300個に1個の遺伝子変異 (SNP) が存在し、この SNP が個々の疾患感受性や薬剤応答性に大きく関与することが続々と明らかとなってきている。近年、ゲノムワイドに均一に配置された約100万箇所の SNPs を一括タイピングすることが可能となった。このゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、C型肝炎治療に影響する2つの遺伝要因が同定された。1つは、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用療法の有効性に関連する IL28BSNP で、その代表的な rs8099917がマイナーアレル G を持つ C型肝炎患者は、約80%の確率で無効を予測できる (Tanaka Y. et al. Nat Genet 2009)。現在は先進医療にも認可され、実際の臨床でも応用されつつある。IL28B 遺伝子は通常 C型肝炎の治療に使用されている IFN- α や β とは異なる IFN- λ の1種でその下流に存在する IFN 誘導遺伝子群 (ISGs) を誘導して抗ウイルス効果をもたらす。IL28B マイナー群では治療前から肝臓内 ISGs が高く、IFN α による誘導が弱い。逆に、IL28B メジャー群では IFN α による ISGs 誘導が強く、抗ウイルス効果が高い。しかも、メジャー群は急性期の免疫反応が強く、HCV は自然排除されやすい。もう一つは、リバビリンに伴う溶血性貧血に関連した ITPASNP であり、PEG-IFN/RBV 併用療法開始4週後のヘモグロビン減少量と強く相関した。日本人では、機能性 SNP である rs1127354が有用で、RBV 誘発性貧血のみならず IFN 誘発性血小板減少にも関連することがわかった (Tanaka Y. et al. Hum Mol Genet 2011)。

2011年秋、プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが保険承認された。治療効果が向上した一方で、貧血、血小板減少、湿疹、腎障害など重篤な副作用があるのも事実で、IL28B や ITPA SNP といった予測因子の結果を参考にした上で、治療選択を考慮する必要がある。すなわち、根治が期待できる人は積極的に3剤併用療法を導入し、逆に無効となる可能性が高い人は IFN 少量長期療法や今後の新規治療薬を待つといった選択肢もある。今まさに C型肝炎に対する個別化治療の時代に突入したと言える。

略 歴

1991年3月	名古屋市立大学医学部 卒業
1991年5月～1993年3月	名古屋市立大学病院 臨床研修医
1993年4月～1996年3月	名古屋第二赤十字病院 消化器内科医師
1996年4月～1997年3月	遠州総合病院 消化器内科医師
1997年4月～2001年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科
1999年～2001年	米国立保健研究所 (NIH) 留学 (Visiting Fellow)
2001年8月～2002年10月	名古屋市立大学病院 助手
2002年11月～2006年8月	名古屋市立大学病院 講師
2006年9月～2009年9月	名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学 助教授 (准教授)
2008年4月～現在	名古屋市立大学病院 肝疾患センター 副センター長兼任
2009年10月～現在	名古屋市立大学大学院 病態医科学講座 (ウイルス学) 教授 中央臨床検査部 部長