

特集

まえがき 下部消化管疾患のトピック

春日井邦夫*

はじめに

下部消化管疾患には様々な機能的・器質性疾患が存在し、従来より頻度の高い便秘症や感染性腸炎以外に、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)やクローン病(Crohn's disease: CD)などの炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)、大腸癌や大腸ポリープなどの腫瘍性疾患、また、ストレス社会を背景に過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)などの機能的消化管疾患が近年増加している。これらの疾患の病態解明も進んでおり、その原因のひとつとして腸内細菌に注目が集まっている。最近の人工知能(artificial intelligence: AI)の飛躍的な発展は医療にも応用され、ゲノム医療、診断・治療支援、医薬品開発、介護など利用領域は多岐にわたる。特に進んでいる領域はAIによる画像診断支援である。本特集では下部消化管疾患のトピックとしてこれらの領域について、当地区の5名のエキスパートの先生方に執筆をお願いした。

I. 腸内細菌

ヒトの腸管には約1,000種、数百兆個以上の腸内細菌が生息し、個々の腸内細菌は互いに協調し、宿主の恒常性に寄与している。メタゲノム解析

により、腸内細菌叢の乱れ(dysbiosis)がIBDの病態に寄与していることが明らかになった。また、口腔・腸内常在菌で歯周炎の原因菌である*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)が大腸癌の病態形成に関与する日和見病原体として報告され¹⁾、世界的に注目を集めている。IBSの本質的な病態はいまだ不明だが、食生活や遺伝、外因性ストレス、感染症などの因子とともに、腸内細菌叢のバランスの乱れ(dysbiosis)も重要なファクターの1つと考えられている²⁾。

II. 慢性便秘症

便秘症は罹患率の高い疾患の一つであり、さらに超高齢社会を迎えている本邦では、慢性便秘症患者は年々増加している。一方で、便秘症に対するエビデンスに基づいた系統的な診断と治療は長年行われてこなかった。2017年に日本消化器病学会の関連研究会として発足した「慢性便秘の診断・治療研究会」が作成した「慢性便秘症診療ガイドライン2017」が出版され、便秘診療は劇的に変化し注目されるようになった。その後、新たな作用機序の便秘治療薬が次々と登場したことで、新たなガイドラインが求められるようになった。日本消化管学会ガイドライン委員会において、患者数の多い疾患であり、次々と新薬も登場している状況であるため、非専門医でも適切な便秘診療ができるような最新の情報を反映したガイドラインを早急に発行すべきではないかという意見が出された。そこで、日本消

— Key words —

腸内細菌, 慢性便秘症, 炎症性腸疾患, AI, 大腸癌

* Kunio Kasugai: 愛知医科大学 医学部 消化管内科 教授

化器病学会のガイドライン委員会と検討を繰り返して、日本消化器病学会の編集協力のもと「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」の改訂版を日本消化管学会で作成することで合意が得られ、2023年7月に「便通異常症診療ガイドライン 2023」が「慢性便秘症」と「慢性下痢症」の2分冊という形で日本消化管学会より発刊された³⁾。今回の改訂のポイントは、フローチャートの作成、便秘の定義の変更と「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」の発行以降に登場した、ナルデメジン、リナクロチド、ポリエチレングリコール製剤、エロビキシバット、ラクツロースなどの薬剤のエビデンスを新たに示したことである。

Ⅲ. 炎症性腸疾患

本邦において、UCとCDに代表されるIBDの患者数は、ここ40年あまりの間に急激に増加し、厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」による疫学統計では、2014年の罹患者数はUCが約22万人、CDが約7万人と推計されている。治療薬は2002年に抗TNF α 抗体が導入されてから劇的な進歩をきたした。IBD治療の流れは2021年に発表された「Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease II」(STRIDE-II)⁴⁾によると、まず症状がよくなり、次にバイオマーカーが改善し、最終的には内視鏡的寛解が治療ゴールということである。そのゴールを目指して、さまざまな分子標的薬が開発され、現在、抗IL-12/IL-23 p40抗体、抗IL-23 p19抗体、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体、JAK阻害薬などが次々と登場している。

Ⅳ. AIを用いた大腸内視鏡診断の進歩

近年、AIは急速に進化しさまざまな分野にて活用されている。特にAIと親和性の高い画像診断での活用が注目を集めており、消化器内視鏡領域ではAIによるコンピュータ診断支援(computer-aided diagnosis: CAD)の研究開発が上・下部消化管内視鏡のみならず、カプセル内視鏡や超音波内視鏡画像など多岐にわたり盛んに行われている。AIによる検査支援は高いレベル

の診断能の均てん化に期待ができ、医師の技術や診断能の格差を解消できる可能性を秘めている。今年度の診療報酬改定において大腸内視鏡検査における病変検出支援プログラムの使用に対して加算が新設された。従来、AIを活用した画像診断支援ソフトウェアには、基本的に診療報酬上の加算などが設定されておらず、AI医療機器の普及が進まない要因の1つとして指摘されていたが、今回画像診断支援を目的としてAI医療機器を使用すること自体を評価する初の加算となった。

Ⅴ. 大腸癌の化学療法

1980年後半、私が研修医の頃は大腸癌の化学療法は、5-FU、テガフル、UFTなどのフルオロウラシル系薬剤の単独投与の選択肢しか存在しなかった。1994年にイリノテカンが登場し5-FUとの併用療法が開発され、FOLFIRI療法やオキサリプラチン併用のFOLFOX療法が切除不能・再発大腸癌の標準的化学療法となった。その後、抗血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)抗体薬や抗ヒト上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)抗体薬などの様々な分子標的治療薬が登場し、RAS、BRAF、MSI、HER2などの遺伝子検査やマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)検査に基づいた薬物治療が行われるようになった。さらに、以前は予後不良と言われたMSI-H進行再発大腸癌には、一次治療から免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の使用が推奨され、さらなる予後の改善が見込まれている。

おわりに

本特集では、下部消化管疾患における進歩の著しい分野についてのトピックを、当地区の著名な先生方に執筆をお願いした。大変ご多忙にもかかわらず、原稿をお寄せいただいた先生方に感謝申し上げますと共に、本特集が読者の皆様の診療の一助になれば幸甚である。

利益相反

筆者は、講演料(株式会社三和化学研究所, EA ファーマ株式会社, 武田薬品工業株式会社, アステラス製薬株式会社, ヴィアトリス製薬株式会社, 大塚製薬株式会社)において、利益相反を有している。

文献

- 1) Komiya Y, et al : Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* 2018 ; 68(7) : 1335-1337.
- 2) Pittayanon R, et al : Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases : A systematic review. *Gastroenterology* 2020 ; 158(4) : 930-946.
- 3) 日本消化管学会編集 : 便通異常症診療ガイドライン 2023 - 慢性便秘症. 南江堂, 東京, 2023
- 4) Turner D, et al : STRIDE-II : An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD) : determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160(5) : 1570-1583.