

令和6年度富山大学第三内科関連病院連携 臨床・研究カンファレンス

開催日時：令和6年11月16日（土曜日）14時～16時15分

会 場：ホテルグランテラス富山

***** プログラム *****

開会の辞 渡辺憲治 教授 (14:00~14:05)

I 部： 症例の部 (14:05~15:10) (発表 5 分、討論 2 分)

座長：富山大学附属病院 第三内内科 元尾伊織 先生
糸魚川総合病院 消化器内科 中田直克 先生

I-1) 発症前の内視鏡像を確認できた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例

厚生連高岡病院 消化器内科 高橋直希 先生

I-2) 総胆管に穿破し閉塞性黄疸を来した膵管内乳頭粘液性腫瘍の 1 例

富山大学附属病院 第三内科 加島嵩之 先生

I-3) 乳癌に対するペンブロリズマブ投与で免疫関連有害事象(irAE)腸炎を発症し、
ステロイドパルス療法とインフリキシマブで寛解導入した潰瘍性大腸炎患者の 1 例

富山大学附属病院 第三内科 立川千珠 先生

I-4) EUS-FNA が診断に有用であった進行胃癌の 1 例

糸魚川総合病院 消化器内科 畝好弘 先生

I-5) 著明な低アルブミン血症を伴う肝硬変の成因解明に有用であった経頸静脈的
肝生検の 1 例

富山大学附属病院 第三内科 舟木諒 先生

I-6) 急速な経過を辿った胃癌に伴う pulmonary tumor thrombotic
microangiopathy の 1 例

高岡市民病院 消化器内科 田畑和久 先生

I-7) 胆嚢結腸瘻に対して Over-The-Scope Clip (OTSC) system による縫縮を行っ
た 1 例

上越総合病院 消化器内科 北村和紀 先生

I-8) Durvalumab+Tremelimumab 療法中に高度な irAE 甲状腺機能低下症を発症した
1 例

富山赤十字病院 消化器内科 飯田将貴 先生

I-9) 低血糖発作を契機に診断したインスリン産生能を有する十二指腸乳頭部神経
内分泌癌の 1 例

富山県済生会富山病院 消化器内科 石坂栄規 先生

休 憩 (15:10~15:20)

II 部： 臨床研究の部 (15:20~15:50) (発表 6 分、討論 3 分)

座長：富山大学附属病院 第三内科 島田清太郎 先生

II-1) 当院における小腸癌に対する薬物療法の治療成績と遺伝子パネル検査の実
施状況の検討

富山大学 第三内科 榎本成晃 先生

II-2) 肝硬変患者の肥満合併の現状と予後についての検討：CT 画像ベースの脂肪
量や骨格筋量・筋質の評価

富山大学 第三内科 村石望 先生

II-3) 肝外胆管癌の切除範囲決定に経口胆道鏡下マッピング生検は有用か

富山大学 第三内科 川中滉貴 先生

III 部： 研究発表の部 (15:55~16:10) (発表 10 分、討論 5 分)

座長：富山大学附属病院 第三内科 藤浪斗 先生

III-1) FOLF0X+Bevacizumab 併用療法に伴う末梢神経障害に対する芍薬甘草湯の有
効性を検討する第 II 相臨床試験

富山県立中央病院 腫瘍内科 高木宏明 先生

閉会の辞 安田一朗 教授 (16:10~16:15)

2010 年卒
大塚から 離れて 6 年

<抄録>

I-1) 発症前の内視鏡像を確認できた Cronkhite-Canada 症候群の 1 例

厚生連高岡病院 消化器内科

○高橋直希、竹内勇太、林洸太郎、荒木康弘、塚田健一郎、澤崎拓郎、砂子阪肇、國谷等、寺田光弘

【背景】Cronkhite-Canada 症候群(以下 CCS)は消化管に非腫瘍性ポリープが多発する非遺伝性疾患であり、世界で 500 例ほどしか報告のない希少疾患である。発症直前の無症状期の内視鏡像の検討はほとんどなく、今回発症の経過を追うことができた症例を経験したため報告する。

【症例】73 歳 男性【経過】X-1 年 12 月の上部消化管内視鏡検査で早期食道癌を認め紹介受診となった。X 年 1 月の上部消化管内視鏡検査では慢性非活動性胃炎および十二指腸球部に軽度の発赤・浮腫を認めていた。他院で食道癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行され、3 月の上部消化管内視鏡検査では胃に過誤腫性ポリープが出現していた。同時期より味覚障害が出現し、4 月より頻回の下痢を認め 5 月に当科を受診した。脱毛はなく、皮膚の色素沈着があり爪は萎縮していた。全大腸内視鏡検査ではポリポースisおよび介在粘膜の浮腫・発赤を認めた。病理組織学的には囊胞状の腺管の拡張、間質浮腫を認めた。上部消化管内視鏡検査では胃・十二指腸の粘膜浮腫・発赤、胃皺壁腫大が増悪していた。CCS と診断しステロイド 30mg を導入したところ症状は消失し、内視鏡所見も改善した。その後は漸減し 2.5mg で継続しているが症状なく経過している。

【考察】CCS は希少な疾患であり、発症要因や内視鏡所見の変化は未だ明らかにされていない。本例の経過から CCS の初期内視鏡所見として十二指腸粘膜の発赤・浮腫がみられる可能性があり、これらは症状発現の 3 か月以内には出現していることが考えられた。また、十二指腸から変化が始まるのが初発症状の味覚症状との関与を示唆している可能性が考えられた。

I-2) 総胆管に穿破し閉塞性黄疸を来した膵管内乳頭粘液性腫瘍の1例

富山大学 第三内科¹、富山大学 第二外科²、富山大学 病理診断科³

○加島嵩之¹、川中滉貴¹、阪本 洵¹、荻野万里¹、圓谷俊貴¹、林 伸彦¹、村主 遼²、橋本伊佐也²、高木康司³、平林健一³、藤井 努²、安田一朗¹

【症例】65歳、女性【経過】発熱と皮膚黄染を主訴に近医を受診した。腹部造影CT検査では膵体部主膵管は嚢胞状に拡張しており、主膵管と総胆管の間に瘻孔が疑われたため精査加療目的に当科紹介となった。当院で施行した超音波内視鏡検査でも主膵管の嚢胞状拡張を認め、総胆管との間に瘻孔が認められた。さらに精査のためERCPを行い、胆管造影を行うと瘻孔を介して嚢胞状に拡張した主膵管が造影された。瘻孔部を直視下に観察する目的で経口胆道鏡を挿入したところ、遠位胆管と嚢胞状に拡張した膵体部主膵管との間に瘻孔を確認できた。ガイドワイヤー誘導下に主膵管内へ胆道鏡を進めて観察したところ、瘻孔部付近および嚢胞状に拡張した主膵管内に腫瘍は認めなかったが、膵尾部主膵管内に絨毛状の腫瘍を認めた。膵管鏡下に生検を行うとHigh grade PanINであり、外科的切除が必要と考えられた。黄疸と胆管炎をコントロールする目的で、瘻孔を閉鎖するように胆管にFully covered self-expandable metallic stent (FCSEMS)を留置し、経鼻胆道ドレナージ (ENBD)をその上流に留置した。胆管炎および黄疸をコントロールした後、膵全摘術を施行した。切除標本の病理所見では膵尾部主膵管内に腸型のIPMNを背景として一部に膵管内乳頭粘液性癌 (IPMC)が存在していた。切除標本においても瘻孔部に腫瘍の浸潤は確認されず、粘液によって主膵管が高度に拡張した結果、圧迫によって胆管への穿破が起こったと推測された。

【考察】医学中央雑誌にてIPMN、胆管穿破をキーワードに検索を行ったところ16例の報告が見られたが、うち15例は粘液による穿破と報告されており、自験例と同様であった。なお、術前に瘻孔部および胆管・主膵管の観察を行った症例は認めなかった。胆管穿破を合併したIPMCを経験し、術前に経口胆道鏡・膵管鏡によって瘻孔部および主膵管内を観察し得た症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

I-3) 乳癌に対するペンブロリズマブ投与で免疫関連有害事象(irAE)腸炎を発症し、ステロイドパルス療法とインフリキシマブで寛解導入した潰瘍性大腸炎患者の1例

富山大学 第三内科¹、富山大学 炎症性腸疾患内科²

○立川千珠¹、高嶋祐介^{1,2}、渡辺憲治²

【症例】50歳代、女性【主訴】下痢、発熱、血便

【現病歴】X-12年に全大腸炎型潰瘍性大腸炎(UC)と診断され、メサラジンやベドリズマブで治療を受けていた。X年に右乳癌(Stage II B)と診断され、術前化学療法(ペンブロリズマブ+TC)を行うこととなったが、irAE腸炎のリスクを考慮し当科を受診した。内視鏡検査等でUCの活動性を認めたため、プレドニゾロン40mg/日、サラゾスルファピリジン、ブデソニド注腸、G-CAP療法を開始。寛解導入に伴い、化学療法が開始されたが、X年4月に急激に下痢、腹痛等を発症し、経過と症状等からirAE腸炎と診断され、化学療法は中止された。その後も症状が悪化し緊急入院となった。

【経過】入院後、即効性を考慮してステロイドパルス療法が選択され合計3クール施行した。徐々に便回数やCRPの改善を認めたが寛解には至らず、最終的にインフリキシマブ(IFX)を投与した。投与後速やかに症状、血液検査データは改善し、ステロイドは減量され、計2回のIFX投与後に乳癌手術(浸潤性乳管癌 ypT1b N0 M0 ypStage I)が施行された。術後も腸炎の再燃は見られず、プレドニゾロン25mg/日の内服を継続し退院となった。

【考察】炎症性腸疾患を有する患者において、免疫チェックポイント阻害薬の投与はirAE腸炎の発症リスクを高めると報告があり、鑑別診断や治療中の管理が課題となっている。免疫チェックポイント阻害剤治療前にUCの寛解を達成維持することで、UC再燃とirAE腸炎の鑑別が行い易くなると考えられた。ステロイド抵抗性irAE腸炎の治療には、IFXやベドリズマブが推奨されており、1-3回のIFX投与で臨床的寛解や症状の改善が認められることが多いが、投与の回数や間隔については明確なエビデンスがなく、症例ごとの対応が必要とされる。こうしたステロイドやIFXを含む治療にはIBDの診療経験が役立った。即効性による全身状態悪化の回避と担癌患者への可及的な抗TNF α 抗体製剤投与の回避を考慮すれば、ステロイド強力静注療法よりステロイドパルス療法による寛解導入療法を検討する価値があると考えられた。

I-4) EUS-FNA が診断に有用であった進行胃癌の 1 例

糸魚川総合病院 消化器内科¹、糸魚川総合病院 外科²、富山大学 第三内科³

○畝 好弘¹、徳永 麻美¹、中田 直克¹、圓谷 朗雄¹、長森 正和²、八木 健太²、山崎 豪孔²、澤田 成朗²、山岸 文範²、安田 一朗³

【症例】83 歳，男性。【経過】高血圧症や高尿酸血症で近医通院中であった。1 か月前からの食後の心窩部不快感や嘔気あり，食後に嘔吐を伴うようになったため当院を受診された。血液検査では腫瘍マーカーの上昇は認められず，CT 検査では著明な胃拡張を伴う幽門の全周性壁肥厚が認められたが，リンパ節腫大やその他遠隔転移を疑う病変は指摘されなかった。幽門狭窄に対する減圧並びに精査目的に同日緊急入院となった。第 3 病日の上部消化管内視鏡検査では幽門輪はスコープ通過可能であったものの，幽門輪後壁に SMT 様隆起が認められ，狭窄した幽門輪から生検が施行された。病理結果は atypical glands であり，良悪性の確定診断には至らなかった。その後も複数回粘膜面から生検施行されたが，悪性の診断は得られず幽門狭窄は増悪していた。第 34 病日に EUS 施行され，超音波所見において、幽門後壁の粘膜下層に 30mm 大の境界不明瞭な低エコー腫瘤あり，同病変に対して FNA が施行された。病理検査で高分化型胃型腺癌が認められ，進行胃癌と診断された。また，粘膜下に異所性胃腺も認められた。CT 検査では明らかな遠隔転移は認めず，第 64 病日に当院外科で腹腔鏡下幽門側胃切除が予定されたが，術中所見で腹膜播種結節並びに腹水細胞診の迅速検査の陽性が判明し，胃空腸バイパス術が施行され手術終了となった。

【考察】「胃癌」，「EUS-FNA」をキーワードに医中誌を検索すると，会議録を除き 7 例報告がみられた。4 型胃癌や本症例のように SMT 様隆起を伴う症例が多く，組織型も低分化・未分化をはじめ，本症例と同様に高分化型腺癌も見られた。本症例のような SMT 様隆起を呈する原因としては，ポリペクトミー後の局所再発や粘膜下への浸潤傾向の強い癌，リンパ網細組織の増生，粘膜下異所性胃腺を原発とする癌などが報告されている。本症例では，生検組織から粘膜下異所性胃腺が認められていること，組織型が高分化型腺癌であったことから粘膜下異所性胃腺を発生母地とし SMT 様隆起を形成したため粘膜からの生検では診断ができなかった可能性が示唆された。本症例のような病変では積極的に EUS-FNA を行うことが診断に有用であると考えられる。

I-5) 著明な低アルブミン血症を伴う肝硬変の成因解明に有用であった経頸静脈的肝生検の1例

富山大学 第三内科

○舟木 諒、村石 望、田尻和人

【背景】通常、肝生検は経皮的に行われるが、腹水の貯留や出血リスクがある場合には、経皮的な手技が困難になることがある。こうした状況では、経頸静脈的肝生検が安全かつ有効な選択肢となる。本症例では、著明な低アルブミン血症を伴う肝硬変の成因解明のため肝生検を要したが、腹水の存在及び血小板低下による出血リスクから経皮的肝生検が困難と判断され、経頸静脈的肝生検を実施し、確定診断を得た。

【症例】60歳代女性【経過】2型糖尿病およびシェーグレン症候群のフォロー中であったが、X-1年11月のCTで門脈圧亢進症を伴う肝硬変が疑われ、近医から当科に紹介された。著明な低アルブミン血症と腹水の貯留を認め、当科で利尿剤とアルブミン補充を行ったものの、腹水のコントロールに難渋した。また、プロトロンビン時間は保たれており、肝硬変の経過としては非典型であったため、確定診断のために肝生検を要したが、腹水の貯留と血小板低下による出血リスクから経皮的肝生検は難しいと判断され、X年6月に経頸静脈的肝生検が施行された。その後病理検査により非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変と診断された。

【考察】経頸静脈的肝生検は、腹水や出血リスクの高い症例に対して安全かつ有効な診断手法であり、本症例においても肝硬変の診断及び成因解明に寄与した。また、本症例では著明な低アルブミン血症が持続していたが、プロトロンビン時間は比較的保たれていた。これは凝固因子と抗凝固因子の双方の産生低下が並行して進行していたため、見かけ上は凝固能が保たれていた可能性が示唆された。

【結語】経頸静脈的肝生検は、従来の経皮的肝生検が困難な症例に対し、安全かつ有効な診断手段である。この手技により非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変の確定診断が得られ、低アルブミン血症の成因解明に寄与した。

I-6) 急速な経過を辿った胃癌に伴う pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例

高岡市民病院 消化器内科¹、高岡市民病院 病理診断科²

○田畑和久¹、後藤柚乃¹、三輪重治²、林伸一²、蓮本祐史¹、大澤幸治¹、中谷敦子¹、伊藤博行¹

【症例】80歳、男性【主訴】咳嗽、呼吸困難

【現病歴】X-1年12月から咳嗽が出現し、X年1月から呼吸困難を伴うようになり、1月17日に他院を受診した。気管支喘息として治療を開始されたが症状は改善せず、1月22日に当院内科を紹介受診した。SpO₂ 80%後半の低酸素血症を認め気管支喘息発作が疑われ、同日精査加療目的に入院となった。第4病日に原因精査目的に造影CT検査が施行され、胃癌とそれに伴う pulmonary tumor thrombotic Microangiopathy (PTTM) が疑われ、第5病日に当科紹介となった。

【経過】第8病日に上部消化管内視鏡検査を行い、体部大弯に3型進行胃癌を認め、生検で低分化型腺癌を認めた。慢性血栓閉塞性肺高血圧症、癌性リンパ管症なども鑑別にあがるため、肺血流シンチグラフィ、肺動脈カテーテル検査などで精査する方針としていた。第9病日に呼吸状態が悪化し、呼吸管理を行うとともに抗凝固療法、ステロイド療法、および呼吸困難に対してモルヒネ持続静注を開始したが、呼吸状態の改善を得られず、第12病日に死亡した。家族に同意を得て、死因および病態究明のため病理解剖を施行し、肺動脈末梢に腫瘍塞栓・器質化した塞栓物質・再疎通像を認め、死因はPTTMによる呼吸不全と考えられた。

【考察】PTTMは単なる腫瘍塞栓ではなく末梢肺動脈内への腫瘍塞栓に引き続き、局所的な凝固亢進、内膜の肥厚を起こし、内腔の狭小化や閉塞を引き起こす疾患であり、治療法は確立されていない。1997年5月から2024年10月までの期間で、医学中央雑誌にて「pulmonary tumor thrombotic microangiopathy」をキーワードとして検索を行ったところ、本邦報告例は会議録を除き142例であり、生前診断がついた症例は29例であった。診断方法としては肺動脈吸引細胞診14例(48.3%)、経気管支肺生検10例(34.5%)、ビデオ補助胸腔鏡手術2例(7.9%)、超音波気管支鏡下ガイド下針生検1例(3.4%)、CTガイド下肺生検1例(3.4%)、胸水細胞診1例(3.4%)であった。治療法として原発巣に対する化学療法、抗肺高血圧症治療、抗凝固療法などが報告されていた。

【結語】急速な経過を辿ったPTTM症例を経験した。悪性腫瘍患者の突然の呼吸困難、低酸素血症は、PTTMを鑑別にあげる必要がある。

I-7) 胆嚢結腸瘻に対して Over-The-Scope Clip (OTSC) system による縫縮を行った 1 例

上越総合病院 消化器内科

○北村和紀, 鈴木庸弘, 合志 聡, 佐藤知巳

【症例】71 歳 男性 【既往歴】高血圧症, 前立腺肥大症

【現病歴】X-7 年に S 状結腸癌 (pT2N1M0, pStageⅢa) に対して腹腔鏡下 S 状結腸切除術が施行され, 当院外科で定期フォローされていた. X-1 年に施行された造影 CT 検査で肝 S1 に低濃度腫瘤を認め, 肝転移再発が疑われた. 肝部分切除術が予定されたが, 術中に下大静脈からの出血を認め, 上腸間膜静脈背側に大きなリンパ節転移を認めたことから非切除となった. その後, S 状結腸癌術後, 肝転移, リンパ節転移に対して化学療法が開始された. X 年 Y-2 月に転移性肝腫瘍による閉塞性黄疸で入院となり, 左右胆管にプラスチックステントが留置された. Y-1 月に急性胆嚢炎で入院となり, 経皮的経肝胆嚢ドレナージ (PTGBD) が施行された. しかし, Y 月に PTGBD チューブ造影を行ったところ大腸が造影されたことから, 胆嚢と大腸の瘻孔形成が疑われ, 精査加療目的に当科紹介となった.

【経過】PTGBD チューブ造影後の単純 CT 検査で, 胆嚢内腔と肝彎曲部の結腸を連続する造影効果を認め, 胆嚢と横行結腸の瘻孔形成が疑われた. 全身状態から手術による瘻孔閉鎖は困難であり, 内視鏡的な縫縮術を行う方針となった. 第 7 病日に下部消化管内視鏡検査を施行したところ, 肝彎曲部に瘻孔と思われる部位からの胆汁の排出を認めた. PTGBD チューブからインジゴカルミン (IC) を流すと, 瘻孔部位から IC の排出を認め, ガストログラフィン造影でも大腸内への造影剤流出を認めた. OTSC system による瘻孔閉鎖術を行い, PTGBD チューブから流した IC の排出や大腸内への造影剤流出を認めないことを確認した.

【考察】胆道と隣接臓器に生じた異常交通, と定義される内胆汁瘻の中でも, 胆嚢結腸瘻は 8.4% と比較的稀である. 原因としては本症例のような胆嚢炎が 90% と最も多い. 治療としては外科手術や内視鏡的クリップ閉鎖, OTSC system で縫縮した症例が報告されている.

【結語】胆嚢炎による胆嚢結腸瘻に対して OTSC system で縫縮し得た 1 例を経験した.

I-8) Durvalumab+Tremelimumab 療法中に高度な irAE 甲状腺機能低下症を発症した 1 例

富山赤十字病院 消化器内科

○飯田将貴、伊藤顕太郎、渡邊かすみ、時光善温、品川和子、岡田和彦

【症例】70 歳代、女性【主訴】意識障害【既往歴】非アルコール性肝硬変、橋本病

【現病歴】多発肝細胞癌に対して、X 年 7 月に TACE を施行した。Durvalumab+Tremelimumab 療法の方針となり、化学療法導入前のスクリーニング検査で橋本病を指摘されていたが、自然経過で甲状腺機能は正常化し、経過観察としていた。X 年 8 月に Durvalumab+Tremelimumab 療法 1 コース目を導入し、X 年 9 月に 2 コース目の Durvalumab を投与した。2 コース投与後 26 日目より会話が噛み合わなくなり、27 日目に失禁、食欲不振も認められ当院を受診した。【身体所見】GCS:E4V3M4、体温:37.0 度、脈拍:79bpm、血圧:133/75mmHg、SpO2:98%(室内気)、従命不可、甲状腺腫大なし、四肢冷汗なし、下腿浮腫あり【血液検査】血糖 134mg/dl、アンモニア 266 μ g/dL、TSH 152 μ U/mL、FT3 0.69pg/mL、FT4 0.08ng/dL

【経過】肝性脳症に対して、分枝鎖アミノ酸(BCAA)製剤の点滴投与を行い、速やかにアンモニア値は低下し、意識状態も改善した。甲状腺機能低下症については低血圧や徐脈、低体温症状は認めず、粘液水腫性昏睡は否定的であった。免疫チェックポイント阻害薬投与後の急激な甲状腺機能低下症の発症であり irAE による Gr3 の甲状腺機能低下症が考えられ、レボチロキシン 12.5 μ g/日とヒドロコルチゾン 100mg/日の投与を開始した。入院第 2 病日には TSH 49 μ U/ml と改善を認めたが、第 4 病日には TSH 155 μ U/ml と再上昇を認め、レボチロキシンを 37.5 μ g/日に増量した。第 8 病日には TSH 122 μ U/ml、FT3 0.81pg/ml、FT4 0.22ng/dl と改善傾向であったが、やや改善に乏しかったためレボチロキシンを 50 μ g/日に増量した。経過中、副腎不全の発症はなく、ヒドロコルチゾンを 10mg/日まで漸減した。全身状態改善し、レボチロキシンとヒドロコルチゾンは継続の上、第 9 病日に退院とした。現在外来にて経過観察中だが、甲状腺機能がコントロール良好であれば、Durvalumab 療法を再開の予定である。

【考察】irAE による甲状腺機能低下症は HIMALAYA 試験では 11.9%であるが、そのほとんどが軽度であり、本症例のような G3 以上のものは稀(0.3%)である。また、橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患を有する症例は機能低下が起こりやすいとされている。副腎不全と甲状腺機能低下症を合併した場合、甲状腺機能低下により副腎皮質ホルモンの代謝が抑制されることで副腎皮質機能低下がマスクされることがあるため、ヒドロコルチゾンの投与で副腎不全をカバーすることが重要とされている。本症例では速やかに補充療法を行い治療し得た。

【結語】甲状腺機能異常の既往がある患者では、より慎重なフォローが必要であり、免疫チェックポイント阻害剤の投与期間が長期化することに伴い、定期的な検査や症状の発現に注意を要する。

I-9) 低血糖発作を契機に診断したインスリン産生能を有する十二指腸乳頭部神経内分泌癌の1例

富山県済生会富山病院 消化器内科

○石坂栄規、菓子井良郎、後藤柚乃、芳尾幸松

【症例】65歳 男性【主訴】めまい、発汗

【現病歴】20XX年9月10日午前8時30分から屋外で仕事をしていた。午前10時30分頃、めまいを自覚した。その後、多量の発汗が出現し意識レベル低下を伴うことから当院へ救急搬送された。病着時JCSⅡ-10でバイタルは安定していたが、血糖42 mg/dLと低血糖を認め、すぐに血糖補正を行い症状は改善した。血液検査では、肝胆道系酵素と直接ビリルビンの上昇があり、造影CTでは、肝内外胆管拡張と胆嚢腫大、肝両葉に辺縁の造影効果を伴う多発腫瘍、肝門部リンパ節腫大を認めた。閉塞性黄疸および多発肝腫瘍、低血糖に対する精査加療のため消化器内科に入院となった。

【経過】上部消化管内視鏡検査では、十二指腸乳頭部に辺縁不整な潰瘍を伴う腫瘍性病変を認め、生検を施行した。減黄目的で行ったERCPで胆管拡張はあるが狭窄はなく、胆管癌は否定的であった。また、入院後も血糖値が30mg/dL以下となる低血糖発作が連日続いており、血糖維持のために高カロリー輸液持続が必要な状態であった。糖尿病の既往はなく、インスリンノーマによる低血糖を疑い、絶食試験およびグルカゴン負荷試験を施行したところ、低血糖時にインスリン過剰分泌を認めた。ソマトスタチン受容体シンチグラフィでは肝と十二指腸に集積があり、ホルモン産生腫瘍が示唆された。後日判明した十二指腸乳頭部腫瘍の生検結果は、neuroendocrine carcinoma, small cell typeであり、インスリン産生能を有する十二指腸乳頭部癌(NEC(small cell type), cT2N1M1(肝), cStageⅣ)と確定診断した。低血糖に対して、インスリン分泌抑制効果を期待してジアゾキシドやオクトレオチドを使用したが、効果に乏しく、NECに対する治療としてシスプラチン＋イリノテカン療法を早期に導入する方針となった。

【考察】神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine neoplasm: NEN)は、全身に発生しうる稀な腫瘍でWHO分類2019ではneuroendocrine tumor (NET)とneuroendocrine carcinoma (NEC)に分類されている。NECは低分化で増殖能の高い腫瘍で、急速な臨床経過を辿り予後不良である。また、NETとは異なりホルモンを産生することはほとんどないとされる。本邦において、十二指腸乳頭部原発の神経内分泌癌に関する症例報告は過去24年間で35例あるが、我々が調べる限りでホルモン産生能を有する症例はなかった。今回我々が経験した症例は稀であると考えられ、文献的考察を踏まえて報告とする。

II-1) 当院における小腸癌に対する薬物療法の治療成績と遺伝子パネル検査の実施状況の検討

富山大学 第三内科

○榎本成晃、中山優吏佳、元尾伊織、安藤孝将、植田優子、作村美穂、梶浦新也

【背景】小腸癌は希少癌であるが、切除不能進行・再発小腸癌に対して、2018年より公知申請として FOLFOX 療法の実施が認められている。最近では、小腸癌における MSI-high/dMMR の頻度は 10%、包括的遺伝子プロファイリング (CGP) 検査における薬剤到達可能な遺伝子異常の検出頻度は 22%と高い事が報告された。そこで、当院で小腸癌に対して薬物療法を実施された症例の治療成績と CGP 検査の実施状況を評価した。

【方法】2013年8月から2024年9月までに富山大学附属病院で薬物療法を施行された小腸癌（十二指腸癌、空腸癌、回腸癌）11例を対象とし、背景因子、治療成績（奏効率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS））、有害事象の割合、CGP 検査の実施状況とその結果を後方視的に検討した。

【結果】年齢中央値は 71 歳（42-80 歳）、原発部位は十二指腸（n=4）、空腸（n=5）、回腸（n=2）、組織型は腺癌（n=9）、神経内分泌癌（NEC）（n=1）、パラガングリオーマ（n=1）であった。MSI 検査/MMR 免疫染色は 7 例で実施され、MSI-high/dMMR は 1 例であった。小腸腺癌 6 例で FOLFOX 療法、MSI-high/dMMR の 1 例で pembrolizumab、NEC の 1 例で IP 療法、パラガングリオーマで CVD 療法が行われた。標的病変を有する 8 例において、奏効割合は 37.5%、病勢制御割合は 87.5%であった。PFS、OS 中央値はそれぞれ 10.3 ヶ月（95%CI 3.7-18.0）、16.2 ヶ月（95%CI 7.0-NR）であった。Grade3 以上の有害事象は血液毒性として白血球減少（n=3）、好中球減少（n=3）、非血液毒性として下痢（n=1）を認めた。CGP 検査は全体では 5/11 例（45.5%）で実施され、保険適応後では 4/7 例（57.1%）に実施された。しかし、MSI-high、TMB-high、*BRAF* V600E、*NTRK* fusion、*RET* fusion、*ERBB2* amplification、*BRCA1*、*BRCA2*などの薬剤到達可能な遺伝子異常は検出されず、全例でエキスパートパネルでの推奨薬はなかった。

【結語】小腸腺癌では主に FOLFOX 療法が施行され、既報と類似した治療成績であった。ただし、腺癌以外が一定数含まれ、治療前の組織型評価の重要性が改めて示唆された。また、小腸癌における CGP 検査の施行割合は高く、適切なタイミングで検査提出がなされていると考えられた。今後、治療に繋がる遺伝子異常の検出が期待される。

Ⅱ-2) 肝硬変患者の肥満合併の現状と予後についての検討：CT 画像ベースの脂肪量や骨格筋量・筋質の評価

富山大学附属病院 第三内科

○村石望、田尻和人、村山愛子、林有花、峯村正実

【背景】近年では肥満を伴った肝硬変患者を診療する場面が多くなっている。サルコペニアが肝硬変の予後に影響する因子であることはよく知られているが、肝硬変患者における肥満と筋量・筋質の関係は明らかでない。CT で測定できる脂肪量と筋肉量、筋質の評価を行い、肝硬変患者における肥満の現状や予後を検討した。

【方法】2021 年 7 月から 2024 年 8 月までに、当科で肝硬変と診断した計 163 例を対象とした。肝硬変患者において、CT 水平断臍レベルにおける脂肪領域、骨格筋の評価を実施した。肥満指標として内臓脂肪面積や皮下脂肪面積、腹囲、body mass index (BMI) を用いた。また、骨格筋指標として腰椎 L3 レベルの骨格筋面積による skeletal muscle mass index (SMI) や大腰筋 CT 値である psoas muscle density (PMD) を用いた。肝硬変患者の肝予備能指標や背景因子も含めて Obesity 肝硬変患者の特徴や予後を評価した。

【成績】肝硬変と診断した計 163 例のうち、CT で脂肪領域の面積を測定できた 121 例（男/女：85 例/36 例）を評価した。年齢中央値 72 歳、背景肝疾患はアルコール性肝障害 (Alc)、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) がそれぞれ 50%、21%と大半を占め、ウイルス性肝疾患は (viral) は 20%であった。肝予備能指標として Child-Pugh は A / B / C : 58% / 35% / 7%, mALBI は 1/2a/2b/3 : 28%/20%/40%/12%であった。全生存期間 (OS) に対する因子として mALBI および Child-Pugh を単変量解析 (COX 回帰分析) したところ、mALBI が有意な因子であると示唆された (それぞれ $p=0.002$, $p=0.122$)。内臓脂肪比率 V/S 比 >0.4 (日本肥満学会による内臓肥満定義) を満たした内臓肥満患者は 111 例 (92%, V/S 中央値 0.88) であり、男性 84 例 (99%), 女性 27 例 (75%) と男性の肝硬変患者ではほぼ基準を満たしていた。背景肝疾患 (Alc, MASH, Viral) 別評価では BMI は MASH で有意に高く ($p<0.001$)、V/S 比は Alc 患者で有意に高かった ($p=0.001$)。骨格筋指標 (SMI および PMD) や各種肥満指標は性差の影響を考慮して男女別で検討した。SMI 中央値 [cm^2/m^2] (範囲) は男/女: 43.4 (18.4-66.1)/35.6 (25.1-51.8), PMD 中央値 [HU] (範囲) は男/女: 46.0 (27.3-56.6)/47.3 (29.2-57.0)であった。男性では $\text{SMI}<40.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (感度 0.716, 特異度 0.200, AUC 0.678, $p=0.032$) および $\text{PMD}<46.1 \text{ HU}$ (感度 0.565, 特異度 0.188, AUC 0.591, $p=0.261$) は単変量解析で OS に対して有意なリスク因子であった (それぞれ $p=0.004$, $p=0.046$)。一方、各種肥満指標における単変量解析では有意な因子はなかった。肝予備能指標として mALBI ($p=0.001$)、さらには患者背景因子として Alb 値 ($p=0.002$) は有意な因子であった。多変量解析を施行したところ、SMI (HR 5.645 95%CI 2.72-20.5, $p=0.009$)、および mALBI (HR 2.014 95%CI 1.25-3.26, $p=0.004$) が OS に対するリスク因子として抽出された。女性についても同様に検討を行ったが、単変量解析で有意因子は抽出されなかった。肥満指標である内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、腹囲、

BMI はいずれも直接予後因子とはならないが、骨格筋指標の SMI（男性： Pearson 係数はそれぞれ 0.475, 0.481, 0.522, 0.557, 女性： Pearson 係数はそれぞれ 0.647, 0.709, 0.724, 0.588）および PMD（男性： Pearson 係数はそれぞれ -0.367, -0.308, -0.285, -0.231, 女性： 有意相関なし）と相関を認めた。

【結語】肝硬変患者は V/S 比が高い患者が多く、とくに男性で内臓肥満の割合が高かった。また、ALC 患者で V/S 比が高かったが、ALC 患者は男性に多いため後方視検討であるため因果関係は明らかにはならなかった。肝予備能指標 mALBI および骨格筋指標 SMI（骨格筋量）は肝硬変患者の予後と有意に関係していることが示唆されたが、肥満指標は予後因子としては抽出されなかった。しかし、骨格筋指標と各種肥満指標は相関が示唆され、肥満の進行とともに骨格筋指標の悪化が進行する可能性があり、間接的には肝硬変患者の予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

Ⅱ-3) 肝外胆管癌の切除範囲決定に経口胆道鏡下マッピング生検は有用か

富山大学 第三内科

○川中滉貴、荻野万里、阪本洵、圓谷俊貴、林伸彦、安田一朗

【目的】術前に胆管癌の進展範囲を評価することは適切な切除ラインを決定する上で重要であるが、経口胆道鏡（POCS）は直視下に胆管内を観察することができ、正確な狙撃生検も可能であることから胆管癌の水平方向進展範囲診断に有用である可能性がある。本研究では胆管癌の水平方向進展度診断における POCS 下マッピング生検の有用性について評価した。

【方法】2018 年 9 月から 2024 年 6 月までに当院で POCS 下マッピング生検を行い、その後外科的切除が行われた症例を対象とし、術前進展度診断と術後病理における進展度診断の整合性を後方視的に検討した。

【結果】評価対象症例は 59 例、遠位胆管癌 47 例、肝門部領域胆管癌 12 例。腫瘍の肉眼型は、限局型 32 例、浸潤型 27 例。腫瘍の水平方向進展度評価における CT、MRI、EUS、ERCP、POCS 下マッピング生検の正診率は各々 70.2%、68.2%、74.2%、66.7%、76.3%。遠位胆管癌では、74.0%、72.2%、75.0%、68.1%、80.1%、肝門部領域胆管癌では、54.5%、50.0%、50.0%、60.0%、58.3%であった。また、限局型では、83.9%、79.3%、81.8%、81.3%、87.5%、浸潤型では 53.8%、46.7%、50.0%、48.0%、63.0%であった。遠位胆管癌では肝門部胆管と比べて正診率が高かったが、統計学的な有意差は認めなかった（ $P=0.102$ ）。一方、限局型では浸潤型と比較して有意に正診率が高いという結果であった（ $P=0.0273$ ）。

【結論】POCS 下マッピング生検は、遠位胆管癌や限局型の水平方向進展範囲診断においては有用であるが、肝門部領域胆管癌や浸潤型の症例では有用性が限定的であることが示唆された

Ⅲ-1) FOLF0X+Bevacizumab 併用療法に伴う末梢神経障害に対する芍薬甘草湯の有効性を検討する第Ⅱ相臨床試験

富山県立中央病院 腫瘍内科¹、富山大学 第三内科²、宮崎大学 臨床腫瘍科³
高木宏明¹、梶浦新也²、細川歩³、安藤孝将²、安田一朗²

【目的】FOLF0X+Bevacizumab (BV) 併用療法は、切除不能進行大腸癌 (mCRC) に対する標準治療の一つであるが、末梢神経障害が問題である。芍薬甘草湯はその末梢神経障害の軽減に有効とする後方視的検討が報告されている。本試験は、FOLF0X+BV 投与に伴うオキサリプラチン (L-OHP) の末梢神経障害に対する芍薬甘草湯における予防効果の評価を目的とした。

【方法】mCRC に対する FOLF0X+BV 療法施行症例を対象とし、化学療法開始日から芍薬甘草湯 7.5g /日を FOLF0X 療法投与期間毎日投与とした。主要評価項目は L-OHP の累積投与量 500mg/m² 時点での持続する神経障害の発症率とした。期待する神経障害発生率を 45%、閾値の神経障害発症率を 70%、 α エラーを 5%、検出力を 80%とすると必要な症例数は 33 例となった。登録例のうち累積投与量 500mg/m² 以上が 85%と仮定し、本試験での必要症例数は脱落を考慮して 40 例とした。副次的評価項目として、治療成功期間 (TTF)、無増悪生存期間 (PFS)、腫瘍縮小効果を検討した。患者選択基準は、組織学的に確定診断された mCRC、化学療法歴のない症例、ECOG PS 0-1 等とした。除外基準は、重複癌を有する、コントロール不良の高血圧を有する、末梢神経障害を有する等とした。

【結果】2009 年 4 月から 2013 年 9 月までに 41 例が登録された。年齢中央値 (範囲) 66 歳 (36-78)、男/女= 22/19、原発部位 結腸/直腸= 22/19、PS 0/1 = 35/6。L-OHP 治療回数中央値 (範囲) は 10 回 (1-22)、累積投与量中央値 (範囲) は 790mg/m² (85-1410)、累積投与量が 500mg /m² に到達した症例は 36 例で、その時点での持続する末梢神経障害の発症率は 25.0% (9 例) であった。奏効率 55.2%、TTF 中央値 7.5 ヶ月、PFS 中央値 14.9 ヶ月であり、漢方薬併用による効果減弱は認めなかった。腫瘍縮小効果に関しては、奏効率 55.2%であった。

【結語】期待する神経障害発生率より良好で、FOLF0X+BV 併用療法における末梢神経障害の予防に芍薬甘草湯が有効である可能性が示唆された。