

## 5. 悪性腫瘍に対する免疫細胞療法の進歩

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 保仙 直毅

“がん免疫療法”は今や多くの癌の治療においてなくてはならぬものとなった。血液がんに対しては特にCAR-T細胞療法の驚異的な有効性が明らかになっている。CAR-T細胞は、がん特異的抗体の抗原認識部位とCD28などの共刺激分子およびCD3 $\zeta$ との融合体であるCARをウイルスベクターなどにより患者のT細胞に導入することにより作製される。投与されたCAR-T細胞はがん特異的抗原を認識して活性化し、がん細胞を傷害する。CD19を標的としたCAR-T細胞のB細胞性白血病、悪性リンパ腫に対する効果は驚異的であり、今までは治すことができなかった多くの患者を治すことができる。抗IL-6レセプター抗体を用いてサイトカイン放出症候群のコントロールをすれば、比較的安全に施行できるということがわかるにつれ、CD19 CAR-T細胞治療を

実施する施設はどんどん増加しており、もはや血液内科においてはCAR-T細胞療法は一般的な選択肢の一つとなった。さらに、最近、多発性骨髄腫に対するBCMAを標的としたCAR-T細胞が承認された。我々も活性化インテグリン $\beta$ 7に特異的なCAR-T細胞が多発性骨髄腫に有効である可能性を示し、その臨床開発を進めている。一方、固形がんに対しても、CAR-T細胞の開発が全世界で精力的に行われているが、未だに有効性が証明されたものはない。その原因として、①がんの高い特異性を持つ標的抗原が存在しない、②CAR-T細胞の腫瘍局所への遊走が非効率である、③腫瘍微小環境における強い免疫抑制、が考えられ、それらを乗り越えて固形がんにも有効なCAR-T細胞を開発すべく世界中の研究者が研究を続けている。

## 6. 糖尿病性腎臓病の治療の進歩

徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学部門 脇野 修

糖尿病の合併症の一つに腎障害がある。糖尿病発症から5~7年経過してアルブミン尿が出現し発症とされるが、この時期までは腎症前期と言われる。その後、アルブミン尿の増加、顕性タンパク尿の出現、糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）の低下を認めるようになる。最終的には顕著なタンパク尿を認めながら、GFRの低下が進行し末期腎不全、透析へと進行する。この典型的な経過を認める腎障害を従来糖尿病性腎症（Diabetic Nephropathy : DN）と言われてきた。その一方で、アルブミン尿、タンパク尿を認めない、あるいは軽微なままGFRが低下す

る糖尿病による腎合併症も認めるようになり、これらも含め糖尿病による腎合併症を糖尿病性腎臓病（Diabetic Kidney Disease : DKD）と総称されるようになった。DNに対する治療としては腎症前期より認められる、糸球体過剰濾過や、腎糸球体高血圧を抑制するレニン・アンジオテンシン系阻害薬がまず登場した。その後、当初血糖降下薬として開発された、Sodium Glucose co-transporter 2 阻害薬（SGLT2 阻害薬）がさまざまな大規模臨床研究で腎障害の進展を抑制する効果を認めることが証明された。さらに近年ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィ

ネレノンの腎症進展抑制効果が証明され、新たな治療薬として加わった。これら腎臓に直接働く薬剤とともに本邦で施行されたJ-DOIT3研究では血糖、高血圧、脂質異常といったリスクファクターのコントロールにより腎症の発症が抑制されたことが明らかになり、リスクファクターへの多面的な介入も重要である。こうした治療

戦略の充実により糖尿病による透析導入は徐々に減少している。しかしながら、DKDの病態は多彩であり、特に尿タンパク陰性が軽微な腎障害に対する治療体系や発症自体の抑制も課題と言える。これらの克服は糖尿病以外の腎障害の治療薬の開発につながる重要な研究課題と言え、今後のさらなる発展が望まれる。

## 7. 下部消化管機能性疾患 最近の進歩

横浜市立大学肝胆膵消化器病学教室 中島 淳

内科外来で慢性の腹痛、便通異常を訴え受診する患者は非常に多い。通常は警告兆候を認めた場合、大腸内視鏡などの画像診断を行い器質性疾患の除外を行うが多くは所見がないことが多い。このような場合消化管機能性疾患を疑い、鑑別を進め治療を行うことになる。下部消化管では慢性の便秘・下痢症、過敏性腸症候群が代表疾患であるが本教育講演ではこれら主要疾患に関しての最近の病態解明、診断治療の進歩を概説したい。慢性便秘症に関しては2017年本邦初のガイドラインの発刊、さらには近年多くの新規治療薬の登場でその景色は一変した。これまで慢性便秘症はQOLを低下させるが生命予後は良好であるとされてきたが、近年の疫学研究により慢性便秘症の生命予後が有意に悪いことが明らかになり、また大規模疫学研究ではCKDの一つのリスク因子である可能性が高くなり、認識は一変した。今後は生命予後の観点から治

療のゴール設定をどうするかが大きな課題であろう。慢性下痢症に関しては近年の研究でその多くは胆汁酸代謝異常発症に深くかかわっていることが明らかになり胆汁酸性下痢症と呼ばれるようになってきた。その病態は回腸末端の胆汁酸トランスポーターによる胆汁酸再吸収障害を中心とした3つの病型が報告されている。過敏性腸症候群に関しては詳細な分子レベルでの病態異常の解明が進んできたが、実地診療から過敏性腸症候群の診断を満たさない鑑別疾患の存在としてSUDD (Symptomatic uncomplicated diverticular disease) などの疾患概念が登場し、これまで治療に難渋してきたSUDD患者には診断治療法の可能性が開けるようになってきた。内科医は外来で多くを占める器質性疾患が除外された腹部症状や便通異常のある患者をいかに上手に診るかが問われている。

## 8. 閉塞性肺疾患：診断と治療の最新情報

久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門（第一内科） 星野 友昭

閉塞性肺疾患の診断はまず肺機能検査を行うことである。High-resolution computed tomogra-

phy (HRCT) の撮影はCOPDだけでなく、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎やリンパ