

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

脈管筋腫症の診断に有効である。気管支喘息と COPD と両方の臨床症状を持つ患者を Asthma and COPD overlap (ACO) と呼ぶ。2015 年に、the Global Initiative for Asthma (GINA) と the Global Initiative for COPD (GOLD) からの共同声明で asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) と命名されていた。しかし、2017 年に、米国胸部疾患学会 (ATS) のワークショップで気管支喘息と COPD と両方の臨床症状を持つ患者らは単一疾患でなく症候群でもないという理由で ACO と命名された経緯がある。このため確定した診断基準がない。GINA が提案している診断のサポートを簡単に列挙する。

年齢 40 歳以上、労作時の呼吸困難等の呼吸症状がある。ただし症状は変動がある。気管支拡張薬吸入後の肺機能測定で可逆性が一定ある気流制限がある。具体的には、気管支拡張薬吸入

後 forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV1/FVC) <0.7 もしくは正常値の下限未満、FEV1 の増加が 12% かつ 400 ml。医師が気管支喘息と診断した経歴がある。アトピーやアレルギーの既往がある。喫煙歴 (例 10 pack-years 以上) がある。

気管支喘息、COPD と ACO 治療は症状と呼吸機能の重症度に従って、吸入ステロイド (ICS)/長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) 配合剤または ICS/LABA/長時間作用型抗コリン薬 (LAMA) 配合剤を処方する。症状が改善しないときは、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体  $\alpha$  鎖抗体による抗サイトカイン療法を考慮する。最近、IL-4 受容体  $\alpha$  鎖と IL-13 を標的にした抗 IL-4 受容体  $\alpha$  鎖抗体の dupilumab が重症又は難治の気管支喘息患者に適応となった。ただ、COPD と ACO に対しての dupilumab の効果は不明である。

## 9. ゲノム情報に基づく臓器横断的がん治療の時代

鳥根大学医学部附属病院先端がん治療センター/腫瘍内科 田村 研治

2000 年を境に抗悪性腫瘍薬開発は、殺細胞性抗がん薬から分子標的薬に移行した。一部の分子標的薬には、標的分子のゲノム異常 (変異、増幅、転座など) によって、薬効を推測できるものがある。また、これらの標的分子のゲノム異常には、がん種を超え臓器横断的に、効果予測のバイオマーカーになるものがある。

これまで、抗悪性腫瘍薬の適応症はがん種別であった。しかしながら、昨今では、ゲノム異常に特化した (同種のコンパニオン診断薬を用いる)、がん種を問わない適応症を有するものがある。たとえば、免疫チェックポイント阻害剤のペムブロリズマブは、「高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)」あるいは「腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High)」を有する固形癌という適応症を有する。また、ROS1/TRK 阻害剤のエ

ヌトレクチニブは、「NTRK 融合遺伝子」を有する固形癌という適応症を有する。

また、特定のゲノム異常に対して複数のがん種にわたる適応症も増えてきた。PARP 阻害剤のオラパリブは、BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌、卵巣癌、前立腺がん、膀胱癌に適応があり、B-RAF 阻害剤のダブラフェニブは、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫、非小細胞肺癌、エンコラフェニブは、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫、結腸・直腸がんに適応がある。HER2 ヒト化モノクローナル抗体のトラスツズマブは、HER2 陽性の乳癌、胃癌、唾液腺癌、結腸・直腸がんに適応を有し、HER 抗体薬物複合体のトラスツズマブデルクステカンは、HER2 陽性乳癌、胃癌に適応がある。

がん遺伝子パネル (がんゲノムプロファイリ