

## 7. 慢性骨髄性白血病の治療の進歩

秋田大学医学系研究科血液・腎臓・膠原病内科 高橋 直人

慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) は, 末梢血と骨髄中の顆粒球の増殖を特徴とする *BCR::ABL1* 融合遺伝子陽性の骨髄増殖性腫瘍である。無治療の場合, 多くは診断から約 3~5 年で急性転化期 (blast phase : BP) に移行する極めて予後不良の疾患であった。特徴的な染色体相互転座である *t(9;22)(q34.1;q11.2)* による Ph 染色体を認め, 新たに形成された *BCR::ABL1* 融合遺伝子から p210 タンパクである *BCR::ABL1* チロシンキナーゼに翻訳され, 細胞増殖や細胞死の抑制を誘導する複数の細胞内シグナル伝達を介し CML が発症する。この CML 発症メカニズムの解明により分子標的薬チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) が開発された。TKI を継続する限り BP に移行することなく CML 患者に一般集団と変わらない長期予後が約束された。さらに CML 治療における次の目標は TKI 内服を中止しても無

治療寛解 (Treatment Free Remission : TFR) を長期維持することとなった。

TFR は事実上の治癒に匹敵する治療アウトカムであり, CML は経口薬のみで悪性腫瘍を克服し得た新たながん治療成功モデルと考えられる。2023 年度版の日本血液学会造血管腫瘍ガイドラインでは, 条件が整った患者では TKI 中止を考慮することができるとし, TFR が臨床研究から日常診療で行われるステージに広がってきている。さらに多くの CML 患者に TFR のチャンスをもたらすためにはどうしたらよいかが現在の課題である。

本講演では, CML の発癌メカニズムの研究から, TKI 開発に至る歴史的な展開を概説し, TKI による CML の究極の治療目標としての TFR 達成に必要な条件と TFR 成功に関わる要因, さらに免疫学的バイオマーカーの研究について紹介する。

## 8. 筋炎診断の最前線

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 西野 一三

自己免疫性筋炎 (または特発性炎症性筋疾患) は, 皮膚症状の有無により, 永らく臨床的に多発 (性) 筋炎 (PM) と皮膚筋炎 (DM) とに分類されてきた。しかし近年の血清学および筋病理学的研究の進展により, 封入体筋炎 (IBM), 免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM), DM, 抗合成酵素症候群 (ASS) の少なくとも 4 つの異なる病態を有するサブタイプがあることが判明しつつある。PM は筋病理学的に細胞傷害性 T 細胞が非壊死性線維を攻撃する所見を認める場

合に診断される。しかし, 全く同じ所見に加えて, 蛋白質凝集およびそれに伴うオートファジーを反映した p62 凝集体や緑取り空胞が存在する場合は, IBM との診断になる。PM 例は極めて稀であり, その殆どが IBM に移行することが報告されており, PM を独立した筋炎のサブタイプとして認める専門家は減りつつある。IMNM では抗 SRP 抗体および抗 HMGCR 抗体が特異的自己抗体として同定されており, その免疫複合体が古典経路による補体の活性化を起し, 膜侵襲複合

体が筋線維膜上に形成されて筋線維壊死を来すと考えられている。小児を中心に慢性に経過し筋ジストロフィーと誤診される例があることに注意が必要である。皮膚筋炎は患者筋での遺伝子発現プロファイルからI型インターフェロノパチーであると捉えられるようになっている。I型インターフェロンにより発現が誘導されるMxAの筋線維での発現を見るのが診断に極め

て有用である。その結果、皮膚症状のない皮膚筋炎 (DM sine dermatitis) が確かに存在すること、抗NXP-2抗体と関連することを見出した。ASSの筋病理は、筋束辺縁部壊死と筋周鞘病理により特徴付けられる。皮膚症状を伴うことが多くDMと臨床診断されることが多いが、筋線維でのMxA発現は認めない。従って、ASSはDMとは異なる病態を有する疾患である。

## 9. 二次性心筋症の診断と治療の進歩

高知大学老年病・循環器内科学 北岡 裕章

心筋症は「心機能障害を伴う心筋疾患」と定義される。本邦では心筋症を、原発性(特発性)心筋症と、心筋障害の原因の明らかな二次性心筋症に分けて分類することが一般的である。その両者は一見形態(表現型)が同じであっても、遺伝子変異を含む病因、予後、治療が異なるため、鑑別診断が重要である。診断への糸口は、二次性心筋症の可能性を考え、詳細な病歴および家族歴の聴取/家系図の作成、心臓のみならず全身の特徴的な身体所見を見逃さないようにすることである。

心エコー検査や心臓カテーテル検査による構造的・機能的異常の評価に加え、現在の心筋症の診断に重要な検査となっているのは、心臓MRI検査と遺伝子検査である。前者は、心臓の形態評価に加え、他の検査法では困難な心筋組織性を類推することが可能で、鑑別診断や予後推測の一助となる。後者は、病因に迫るのみなら

ず、家系内の診断や治療反応性、予後推測にも役立ち、precision medicineにおいても重要な情報を与えてくれる。

治療においては、心アミロイドーシスに対する四量体安定化薬や核酸医薬、心ファブリー病に対する酵素補充療法やシャペロン療法などが開発され、患者の予後は改善してきている。特に、心アミロイドーシスは、稀な疾患と考えられてきたが、<sup>99m</sup>Tcピロリン酸シンチグラフィによる非侵襲的検査の普及により、現在では心不全の原因として10%程度を占めると考えられている。日常診療で比較的遭遇する重要な疾患となり、内科医として心アミロイドーシスを理解することは重要である。

心筋症診療の裾野は広がり、収縮能低下や心肥大などの心筋の異常を認めた場合には、従来以上に正確な診断と治療が問われる時代となってきた。

## 10. 難治性肝・胆道疾患診療の進歩

帝京大学医学部内科学講座 田中 篤

難治性肝・胆道疾患としてここでは自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis: AIH)、原発性