

4. 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) の臨床

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東 政司

間質性肺疾患 (ILD) は、肺の間質を炎症や線維化病変の基本的な場とする拘束性肺疾患で、原因を特定できるILD (膠原病に伴うILD, 過敏性肺炎やじん肺などの環境・職業性曝露に起因するILDなど)、現時点では原因を特定できないILD (特発性間質性肺炎: IIPs)、その他の希少ILDに分類される。IIPsはわが国の指定難病で、その一病型である特発性肺線維症 (IPF) は、通常慢性かつ進行性の経過を示し、線維化による不可逆的な構造改変をきたす予後不良な難治性肺疾患である。IPF以外のILD患者の一部においても、①進行性の肺線維化、②呼吸器症状の悪化、③呼吸機能の低下、④健康関連QOLの低下、⑤予後不良、等の臨床的特徴を示し、適切な疾患管理を行っても進行するこれらのフェノタイプに対して、進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (progressive fibrosing interstitial lung disease: PF-ILD) との概念が提唱された。また 2022

年には、進行性肺線維症 (progressive pulmonary fibrosis: PPF) との新たな用語・定義も国際診療ガイドラインで提案された。PF-ILDやPPFの背景疾患の病因・病態は異なるものの、肺の進行性線維化に関連する共通の病態や分子・遺伝子機構が存在することが基礎的研究で示唆されている。PF-ILDに対する治療方針は、IPFでは抗線維化薬であるピルフェニドンまたはニンテダニブの導入を検討する。IPF以外のPF-ILDでは、各背景疾患に関するガイドラインや指針・手引きに準じたステロイド・免疫抑制薬・生物学的製剤等による標準的治療・管理にもかかわらず線維化が進行する場合にはニンテダニブの投与を考慮する。今後は、疾患進行を予測可能なリスク因子や、治療効果および予後を予測できるバイオマーカーの探索・検証が重要課題である。

5. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder = CKD-MBD—慢性腎臓病を介したCa/P代謝異常と老化の融合—

福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座 風間順一郎

CKD-MBDとは「骨や心血管の異常を呈するに至る、慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常」と定義される疾患コンセプトである。定義上は「ミネラル代謝」であるが、これはCa/P代謝を念頭に置くというコンセンサスが成立している。全身のCa/P代謝は複数の臓器が液性因子でお互いに調節しあう一つのネットワークによって営まれているが、腎臓はその重要な構成メンバーであり、その機能を失った慢性腎臓病

患者ではネットワークが崩壊して身体に様々な歪が生じてくる。これらの歪は一つの疾患の部分症状であると考えて提唱されたのがCKD-MBDというコンセプトである。細胞外液のCa/P濃度異常や副甲状腺機能異常を含む検査値の異常、骨代謝の異常、血管石灰化を含む軟部組織の異常石灰化が、CKD-MBDを構成する3大要素である。崩壊したCa/P代謝ネットワークに介入することこそが治療のアプローチであるとする暗黙

の理解があり、今日上市されているCKD-MBD治療薬は全てその枠内で開発されてきた。ところが、慢性腎臓病患者の骨代謝異常や血管石灰化病変をよく考察すると、その特徴的な病変は必ずしもCa/P代謝ネットワークの崩壊に由来するものばかりではないことが判明した。以前からしばしば指摘されてきたように、慢性腎臓病は早期老化のモデルである。老化が骨に及ぼす影響、老化が動脈に及ぼす影響が、CKD-MBDと考えられてきた慢性腎臓病患者の「骨や心血

管の異常」形成に実は中心的な役割を果たしていたのだ。このパラダイムシフトに従ってCKD-MBDに対する治療戦略も根本的な見直しが迫られている。老化が原動力となるCKD-MBDは腎機能が正常な高齢者の骨粗鬆症やメンケベルグ型動脈硬化症と共有する点が多く、これらの疾患の見落とされていた鍵を発見する手掛かりともなろう。特に世界的に行き詰まっている骨粗鬆症治療薬の創薬には革新的な寄与をすることが期待される。

6. 抗がん薬の消化器毒性とその対策

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学 高山 哲治 田中 宏典

抗がん薬は、大きく従来型の殺細胞性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬(Immunocheckpoint inhibitor: ICI)に分けられる。最近では、殺細胞性抗がん薬+ICI、殺細胞性抗がん薬+分子標的薬が使用される頻度が高く、ICIの2剤併用療法も行われている。ICIはCTLA-4, PD-1/PD-L1を標的とし、免疫を賦活化して抗腫瘍効果を発揮するものであるが、免疫関連有害事象(immune-related adverse event: irAE)を誘発することが知られている。消化器毒性としては、irAE腸炎や肝障害が良く知られており、いずれもICI2剤併用例で頻度や重症度が高い。irAE腸炎の症状としては下痢が特徴的であり、全症例の約30%、大腸炎は8~22%に生じる。CTCAE4.0のgrade3以上の重症例は約10%に生じる。irAE腸炎を疑えば、便培養、CT、大腸内視鏡検査などを行い、Clostridium Difficile腸炎やCMV腸炎を除外し、症状と検査所見から総合的に診断する。軽症(grade1)では対症療

法、中等症(grade2)では経口ステロイド(0.5~1 mg/kg)治療を考慮、重症例(grade3)では速やかに静注メチルプレドニゾロン(1.0~2.0 mg/kg)治療を開始し、奏効しなければインフリキシマブを投与する。irAE肝障害の発生頻度は14~17%、重症例(grade3)は約5%である。症状は倦怠感、食欲不振、黄疸等であるが、大部分は定期的な血液検査で発見される。肝機能異常を認めたら、問診(アルコール)、肝炎ウイルス検査、自己抗体検査等の血液検査、画像から診断する。必要であれば肝生検を行う。CTCAE4.0 grade1では慎重に治療継続とし、grade2では投与中止し、改善しなければ経口ステロイド投与、grade3以上では投与中止し、静注メチルプレドニゾロンを投与する。一方、分子標的薬の中でもっとも使用頻度の高いVEGF/VEGFR阻害薬は、発生頻度は低いものの消化管穿孔(1%以下)を来すことがあり、これらの投与中には原則として大腸内視鏡検査は行うべきでない。