

胆汁性胆管炎 (Primary biliary cholangitis : PBC), 原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis : PSC) を取り上げる。いずれも自己免疫疾患と考えられている。国が指定難病としており、一定の要件を満たした患者は医療費助成の対象となる。近年3疾患とも有病率が上昇していることが示されている。

AIHは肝細胞が自己免疫機序によって障害される急性・慢性肝炎であり、血液検査ではAST/ALTが上昇する。一方PBC・PSCは胆管(前者は肝内小型胆管、後者は肝内・外大型胆管)が障害される慢性胆汁うっ滞性肝疾患で、ALP/ $\gamma$ -GTの上昇が特徴である。AIHは多くの場合緩徐に発症し、抗核抗体陽性が診断の端緒となる、時に黄疸を伴い急性発症する症例があり、この場合抗核抗体が検出されないことがある。PBCでは抗ミトコンドリア抗体の検出、PSCでは数珠状所見など特徴的な胆道造影所見が診断上重要

である。AIHでは副腎皮質ステロイド、アザチオプリンが、またPBCではウルソデオキシコール酸、ベザフィブラートが奏効し、AIH・PBCの長期予後は一般人口と変わらない。ただ、ステロイドやアザチオプリンが副作用のため使用できない症例が少なからず存在し、この場合薬事承認された代替治療薬が存在しない。PBCでもベザフィブラートは承認されておらず、新規治療薬の治験が予定されている。PSCでは長期予後改善効果が確立した治療薬が存在せず、長期予後は依然として不良である。3疾患とも進行し肝不全に至った場合は肝移植が唯一の治療選択となるが、PSCの場合移植後再発が少なくないことも問題である。また、皮膚掻痒感・疲労感など様々な自覚症状が健康関連QOLの低下をもたらしており、これらを標的とした新規治療薬の開発が進んでいる。

## 11. 悪性リンパ腫の治療の進歩

国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科 伊豆津宏二

悪性リンパ腫は、リンパ球に由来する悪性腫瘍の総称であり、近年、国内外で罹患数が増加している。病型により治療方針は多様であるが、多くの病型での治療の主体は多剤併用化学療法に代表される薬物療法である。最も頻度の高い病型であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)では、最近、大きな治療の進歩があった。初発例においてはCD79b標的の抗体薬物複合体ボラツズマブベドチン併用化学療法が、従来の標準治療であったR-CHOP療法と比較して優れた無増悪生存期間を示すことが第3相試験で示された。DLBCLでは初回治療で60%以上の患者が治癒するが、新規治療による治癒率の向上が期待されている。再発・難治性DLBCLではキメラ抗原受容体T

細胞(CAR-T)療法が新規治療として加わった。CAR-Tは遺伝子改変技術を用いて患者自身のT細胞にB細胞リンパ腫細胞表面に発現するCD19に対する抗体の領域とT細胞活性化に関わる領域をもつCARタンパク質をコードする遺伝子を導入して作られる。臨床試験の長期観察によりCAR-T療法の効果は数年以上にわたり持続し、一部の患者は治癒すると期待されている。一方、サイトカイン放出症候群や神経毒性症候群などの特有の有害事象のリスクがある。最近、新たに承認されたCD20xCD3二重特異性抗体もT細胞免疫による治療効果を期待した治療である。他の病型では分子病態の解明と関連して新しい作用機序の治療薬の導入が進んでいる。代表的なものとして、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害

薬，エピジェネティック制御タンパク質であるヒストン脱アセチル化酵素やEZH2に対する阻害薬などが挙げられる。これらの新規治療は，従

来の治療では予後不良であった患者の予後改善をもたらすとともに，より毒性が少ない治療選択肢となることが期待されている。

## 12. 消化管がん薬物療法の進歩

東京大学医科学研究所附属病院腫瘍・総合内科 朴 成和

切除不能・再発消化器がんにおける化学療法の進歩は著しく，免疫チェックポイント阻害薬では，食道がんの1次化学療法において，抗PD-1抗体薬であるNivolumab (N-mab)，Pembrolizumab (P-mab)を5-FU+シスプラチンに加えることにより延命効果が示された。また，抗CTLA-4抗体薬であるIpilimumabとN-mabの併用療法も優越性を示した。胃がんの1次化学療法においても，N-mabとP-mabがそれぞれフッ化ピリミジン+プラチナ製剤と併用することによる延命効果が示された。肝細胞がんでは，抗PD-L1抗体薬であるAtezolizumabとBevacizumabの併用および抗CTLA-4抗体薬のTremelimumabと抗PD-L1抗体薬のDurvalumab併用のいずれもがSorafenibに対する全生存期間における優越性を示した。胆道がんでは，ゲムシタビン+シスプラチ

ンとの併用において，DurvalumabとPembrolizumabがそれぞれ延命効果を示した。分子標的薬としては，胃がんの一次治療において抗Claudin抗体薬であるZolbetuximabが併用による延命効果を示し，BRAFV600E変異陽性の大腸がんの二次化学療法において，CetuximabとBRAF阻害薬であるEncorafenibの併用がFOLFIRI+Cetuximabに対して延命効果を示した。また，FGFR2融合遺伝子陽性の胆道がんの2次治療においてPemigatinibが良好な治療成績を示した。新たな薬剤として抗体薬物複合体(Antibody Drug Conjugate: ADC)抗HER2抗体薬にデルクステカンを結合させたトラスツズマブデルクステカンは，HER2陽性胃がんの3次治療において担当医判断による化学療法に対して優越性を示した。

## 13. 急性冠症候群の急性期治療

東海大学循環器内科 伊莉 裕二

急性冠症候群は，急性心筋梗塞，不安定狭心症を含む疾患群で死亡率が高く，世界統計では人類の死亡原因の第一位である。急性心筋梗塞は，24時間以内の死亡率が高く，緊急対応が必要な疾患であり，胸痛の患者を診たら10分以内に心電図を行い，ST上昇を認めたら90分以内に冠動脈再開通を行うことが推奨されている。冠動脈の再開通が治療の重要な部分であるが，多

くの無作為試験の結果，血栓溶解療法よりも冠動脈インターベンション(PCI)の方で成績が良く，血栓溶解剤を使用してからPCIと，使用しないでのPCIの比較においても，血栓溶解剤を使用しないPCI(Primary PCI)が最も死亡率が低いことが示された。冠動脈バイパス術は全身麻酔のため，90分以内でバイパスをつなぎ終えるというのは時間的に困難であり，急性心筋梗塞