

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

の治療としては第一選択ではない。PCIを早く多くの患者に行うことで心筋梗塞例の救命が可能となり、24時間死亡率が30%のところを、日本ではPrimary PCIの普及により3%以下に下げることが成功した。世界一の成績である。結果として虚血性心疾患の死亡数は人口10万人あたり30と世界最小である。

一方、心筋梗塞の患者発生数は先進国ではこの20年間減少し続けている。ところが日本は例外的に増加し続けており、症例が増加している

にもかかわらず、死亡数は減少を続けている。その理由は日本型Primary PCIの体制が世界に誇る体制であることを示していると考えられる。日本型PCIの体制は、2024年以後、働き方改革により維持することは困難であり、今後、死亡数世界最小は維持できないと推定される。そうすると、他の先進国で達成できている心筋梗塞発生数を減少させることが内科医として重要なことであり、一次予防に関して現状打破は必須と考えられる。

14. ベーチェット病の新たな展開

日本医科大学武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科 岳野 光洋

ベーチェット病(B病)は口腔内アフタ性潰瘍、皮膚病変、眼炎症、外陰部潰瘍を主徴とし、寛解と増悪を繰り返す炎症性疾患で、腸管、血管、中枢神経にも重篤な病変をきたし得る。いまだ病因は不明だが、遺伝素因に環境因子が付加され、免疫学的機序を介して発症に至ると考えられる。遺伝素因として最も重視されるHLA-B51に加え、GWASに続く詳細な遺伝子解析により、多数の免疫機能に関連する疾患感受性遺伝子が同定された。その中にはTLR, NOD2, pyrinなどPAMPs sensorも含まれ、遺伝的解析により外因(病原微生物)の関与も示された。さらに、他疾患との感受性遺伝子の類似性に基づき、MHC-Iopathy(HLA-B27 関連強直性脊椎炎など含む)やBehcet's spectrum disorder(再発性アフタ性口内炎、PFAPA症候群)などの新たな疾患群概念も提唱されている。

B病臨床像を解析すると、本邦患者では皮膚粘膜主体、皮膚粘膜+関節病変、腸管病変主体、眼病変主体型、神経病変主体の5亜群に分かれ

る。その亜群構成比率を経年的に解析すると、女性患者比率の増加、HLA-B51 陽性率低下、眼病変・完全型の減少、腸管型患者の増加などのB病疫学像の変遷は非常に理解しやすくなる。

また、ヨーロッパリウマチ学会推奨や本邦のベーチェット病診療ガイドラインにより、病変別の治療指針も整備され、病型、重症度に応じてコルヒチン、グルココルチコイド(局所・全身)、免疫抑制薬、TNF阻害薬、PDE4阻害薬などが使い分けられている。しかし、その一方、TNF阻害薬不応例の治療はいまだに課題となっている。

こうした近年の進歩を踏まえ、①MHC-IopathyやBehcet's spectrum disorderの妥当性の検証による病態解明、②初期の臨床像と臨床亜群特異的な遺伝背景に基づく重症病型の出現予測、③疾患活動性あるいは治療効果判定の評価法の開発と薬効評価、B病版treat-to-target(T2T)の開発など、今後、期待される展開について概説する。