

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。