

福島医学会学術研究集会シンポジウム抄録

日時：令和5年10月26日（木）16:30～

場所：福島県立医科大学11号館 第2臨床講義室

<一般講演>

1. JAK阻害薬の安全性に関する検討～JAK阻害薬は重篤な有害事象を増やすのか～

福島県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科学
講座

吉田 周平

【目的】関節リウマチ(RA)患者におけるインターロイキン-6阻害薬(IL-6i)とヤヌスキナーゼ阻害薬(JAKi)の安全性を比較すること。

【方法】IL-6i ($n=273$) またはJAKi ($n=154$) による治療を受けたRA患者427例を後方視的に解析した。悪性腫瘍およびMACEのIR、悪性腫瘍の標準化発生率比(SIR)を決定し、悪性腫瘍およびMACEに関連する因子をCox回帰分析により検討した。傾向スコアマッチング(PSM)により臨床的特徴の不均衡を調整した後、有害事象のIRをIL-6i群とJAKi群で比較した。

【結果】PSM後、総観察期間は605.27人年、観察期間の中央値は2.28年であった。JAKi群のIL-6i群に対する発生率比に有意差はなかった。悪性腫瘍では高齢およびJAKi使用、MACEでは高齢、高血圧およびJAKi使用が独立した危険因子と同定された。全悪性腫瘍のSIRは一般集団と比較してJAKi群で有意に高かった。

【結論】悪性腫瘍およびMACEのIRは、IL-6i群とJAKi群で同等であった。しかし、JAKi治療における悪性腫瘍のSIRは一般集団と比較して有意に高かった。

2. 影響力—その定式化と応用について—

福島県立医科大学看護学部生命科学部門

森 努

自然力(重力、電磁気力、強い力、弱い力)の統一は、科学史上の難題である。これまでに大統一理論・超弦理論・M理論などが提唱されてきた。しかし単一かつ単純な数式への統一は達成されていない。私は情報を持つ因子間に働く新規の力を見出し、影響力 **influential force** \mathcal{F} と命名した。影響力は、最大エントロピー原理の適用下に、2確率変数の間

で情報交換の生じる確率が、期待確率を上廻る現象である。このとき変数間の状態差を表す情報メトリック r が短縮する。 r は距離の公理を満たし、影響力は r を距離とする空間中の引力 \mathcal{F}_{att} として作用する。また \mathcal{F}_{att} はエントロピー反発による斥力 \mathcal{F}_{rep} を伴い、 $\mathcal{F} = \mathcal{F}_{att} - \mathcal{F}_{rep}$ となる。ここで従来距離も考慮した情報距離 I_0 を採用すると、局所極座標空間において自然力を統一的に表現可能となる。影響力は物理学以外にも、化学・生物学・人間関係論への応用が期待される。

References

- Mori T, et al. Influential force : from Higgs to the novel immune checkpoint *KYNU*. *Jxiv* (2022). <https://doi.org/10.51094/jxiv.156>
- Mori T, et al. Equivalence principle of the p -value and mutual information. *arXiv* (2023). <https://doi.org/10.48550/arXiv.2308.14735>

3. LC-MS/MSを用いたアシクロビル及びその代謝物の同時分析方法

福島県立医科大学医学部法医学講座

武田 紗希

抗ウイルス薬アシクロビル(ACV)の副作用にはACV脳症と呼ばれる原因不明の精神神経症状が知られている。原因化合物としてACVが疑われる一方で、近年代謝物の9-carboxymethoxymethylguanine(CMMG)の関与が示唆された。我々は、中毒時の薬物動態パラメータを得るために、これら化合物の同時分析が有用であると考えた。

これまでに報告された分析法では、ACVとCMMGが共溶出しているものが多く、これら化合物の分離が課題と考えられた。そこで我々は、極性化合物に有用とされる親水性相互作用液体クロマトグラフィーカラムを用いることでACVとCMMGの分離を改善することに成功した。なお、バリデーション試験の結果から本分析法の有用性が証明され、臨床試料への応用も可能であった。

<特別講演>

1. がん免疫療法～Between the idea and the reality～

福島県立医科大学医学部呼吸器外科学講座

鈴木 弘行

1890年代のはじめ世界初の癌免疫療法が行われた。細菌毒素を癌患者に投与するという、非特異的

免疫療法の一つと考えられるこの治療はニューヨークの外科医であった W. Coley によって行われた。当時の新聞記事や論文報告によれば、一定の効果をもたらしたとされているが、当然ながら多くの有害事象等の問題もあり広まることはなかった。以後長い間免疫療法の研究開発は停滞していたかのようにみえた。その後、分子生物学的な手法の進歩とあいまって、1970年代の R. Steinman による抗原提示細胞として重要な樹状細胞の発見や1990年代の T. Boon らによる腫瘍特異抗原の同定によって腫瘍免疫の理解は飛躍的に進歩した。これらの知見を土台として、様々は癌免疫療法が開発され、多くの臨床研究が行われることとなった。代表的なものとして、HLA のクラス I に特異的な腫瘍抗原を合成し癌ワクチンとして用いる治療である、いわゆる癌ペプチドワクチン療法や *in vitro* で誘導した患者由来の樹状細胞を用いた樹状細胞療法といった特異的免疫療法が精力的に進められることになった。我々もこれらの研究に参画し、臨床における効果を確認、報告してきた。一部の症例において、明らかに効果が確認できた症例が存在したが、その効果は極めて限定的であった。実際同様の報告が国内外で次々と報告され、がんワクチン療法の有効性は確認されないとする報告がなされた。しかしながら、免疫療法自体の有効性が否定されたわけではなく、克服すべき課題を理解することが重要とされた。多くの研究者が考慮していた大きな課題は癌患者に存在する免疫抑制メカニズムの存在であり、その抑制状態を解除することである。癌患者における免疫抑制状態には種々の抑制性細胞の存在や癌が産生する免疫抑制性のサイトカインをはじめとして、多くのメカニズムが知られていたが、その中で現在臨床応用に繋がったものが、免疫チェックポイント経路の理解である。免疫システムにおける恒常性維持のためのメカニズムであるが、がん患者における免疫チェックポイントを介した抑制状態は強力であり、その解除が重要ではないかと考えられるようになった。いわゆる免疫チェックポイント分子には多くのものが存在するが、その阻害薬によって臨床効果が確認されているものとして PD-1 (Program Death-1) シグナル経路及び CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) シグナル経路である。進行再発非小細胞肺癌治療において本邦で初めて免疫チェックポイント阻害薬 (ICI が臨床応用されたのは 2015 年であった、まず進行再発肺癌に対する 2 次治療以降の症例

を対象とした治療法が確立され、PD-1 に対するリガンドである PD-L1 の腫瘍細胞における発現陽性症例に対する 1 次治療、殺細胞性化学療法との併用療法と、次々に開発が進められた。さらに切除不能局所進行型の III 期症例に対して放射線化学療法後の維持療法としての有効性が示された。加えて、異なる経路である 2 種類の ICI を併用する治療も開発され (PD-1 抗体 + CTLA-4 抗体) あるいは PD-L1 抗体 + CTLA-4 抗体の併用療法が使用可能となった。実臨床で現在使用可能な ICI は抗 PD-1 抗体の Nivolumab, Pembrolizumab, 抗 PD-L1 抗体の Atezolizumab, Durvalumab および抗 CTLA-4 抗体の Ipilimumab, Tremelimumab と多岐にわたり、局所進行肺癌を含めた進行再発肺癌に対して中核を成す治療法となった。さらに 2002 年以降外科治療との併用療法も行われるようになり、すでに術前治療、術後治療の 2 種類の治療が実臨床で使用できるようになった。今後も周術期治療としての ICI 併用療法の研究結果が続々と報告される予定である。当科は以前からこれらの周術期に関する多くの国際共同臨床研究に参加しており、世界へ向けた新たなエビデンスの創出に関わってきた。これらの研究によって種々のガイドラインが書き換えられ、また教科書的なエビデンスも大きく変化した。ICI の特徴は長期的な効果が期待できることや、癌種横断的な有効性を示すことである。このような薬剤はこれまでなかったことから、大きな期待が寄せられたが、使用経験を積むことで、その効果は一部に限定され効果予測因子の開発が重要であることや、免疫学的有害事象に対する対応といった課題があることが理解されている。これらの課題に対して、当科は外科治療検体を用いて種々の研究を行ってきた。本講演では免疫療法の歴史と当科が行ってきた取り組みについて紹介し、講演のタイトルにも記載した免疫療法の理想と現実について議論したいと考えている。

2. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療と管理の最適化を目指して

福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座

柴田 陽光

本邦では人口の高齢化が進んでいる。平均寿命の延長は概ね達成されているが、いかに“健康寿命”とのギャップを埋めるかが、社会的に問題であると言える。健康寿命延長にはフレイルへの移行を予防し、高齢者を要介護、要支援状態に陥らせない事が