

大阪医科薬科大学

第 99 回 医 学 会 総 会
2023年度春季学術講演会

プログラム 講演内容抄録

日 時 2023年6月14日(水)

< 16:30~18:20 >

場 所 大阪医科薬科大学 新講義実習棟P101

会場及びオンライン配信 (ZOOM) によるハイブリッド開催

<https://us02web.zoom.us/j/85427945451?pwd=bmMwNGRJRWhudTdVR0ltNUdTU25zUT09>

ミーティングID: 854 2794 5451

パスコード: 677899

—— 当 番 ——

内 科 学 II 教 室

内 科 学 III 教 室

大阪医科薬科大学医学会

高槻市大学町2番7号・大阪医科薬科大学(大阪医薬大サービス内)

電 話 072(683)1221番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 「研究奨励賞受賞者」表彰式
1. 特 別 講 演
1. 医 学 会 総 会

特 別 講 演

病態とMOAから潰瘍性大腸炎内科治療と
その変遷を総括する

〈16:40～17:10〉

大阪医科薬科大学医学部内科学Ⅱ教室

専門教授 中 村 志 郎

うつ病の疫学、病態から最新の治療まで

〈17:10～17:40〉

大阪医科薬科大学医学部神経精神医学教室

教授 金 沢 徹 文

病態とMOAから潰瘍性大腸炎内科治療と その変遷を総括する

大阪医科薬科大学医学部内科学Ⅱ教室

専門教授 中 村 志 郎

潰瘍性大腸炎の病像と病態

UCの病像として、びまん性の炎症が直腸から連続性に口側大腸へと進展することが特徴である。炎症は大腸の粘膜固有層を主体とし、重症化により粘膜下層へも拡大・波及する。特徴的な病理所見として、杯細胞の減少・陰窩膿瘍・腺管の拡張/蛇行/分岐・粘膜基底部の形質細胞増多が挙げられる。臨床経過は再燃と寛解を繰り返す傾向が強く、以前よりAcute on Chronicと称されている。免疫学的な病態の特徴について、炎症のAcute phaseはMφや好中球由来のTNF-αが主導し、Chronic phaseは抗原提示細胞由来のIL-23の過剰産生などに伴うTh17やTh9、ならびにTh2反応の亢進とされている(Schett G. N Eng J Med 2021)。

潰瘍性大腸炎の基準治療薬

①5ASA製剤（低分子経口薬）

5ASA製剤は世界的にUC内科治療の1st Drugで、主な作用機序（MOA: Mode of Action）として、主なターゲット細胞としてはMφ/好中球/肥満細胞が挙げられ、Nf-kBの活性化やアラキドン酸カスケードの抑制を中心とし、他に活性酸素の産生やヒスタミン遊離の抑制も報告されている。

②ステロイド（低分子経口薬）

コルチコステロイド（CS）は、5ASA製剤による治療不成功例に対する2nd line治療として世界的に定着している。CSが作用する主な免疫担当細胞は、好中球・単球/Mφ・樹状細胞などの自然免疫系、ならびにT細胞・B細胞などの獲得免疫系および血管内皮細胞などが挙げられる。CSは低分子のため細胞膜を透過し、細胞内でCSリセプターに結合後、リン酸化を介して核内へ移行する。ダイマーはDNAに作用し抗炎症タンパクを誘導、モノマーは蛋白質間の相互作用により催炎症性サイトカインを誘導するNf-kBやAP-1などの転写因子を強力に抑制し、STAT4や6の阻害からT細胞機能も抑制する。その他にもアラキドン酸カスケードの抑制やeNOS活性促進などを通じて、強力な抗炎症作用や幅広い免疫抑制作用が発揮される。

潰瘍性大腸炎のOption治療

2000年まで、UCの内科治療としては5ASA製剤とCS治療しかないため、CS治療抵抗

例やCSによる寛解導入後の減量中に再燃を認める依存例に対しては有効な代替療法がなく、長期間におよぶCS使用が大きな問題となっていた。2000年以降は、2001年に血球成分除去療法がUCに、抗TNF- α 抗体製剤であるinfiximab(IFX)がCDに保険承認されたことを契機にIBDの内科治療は急速に進歩してきている。

①血球成分除去療法（GMA）[自然免疫系]

GMAは循環血液中の単球・顆粒球の約60%を吸着し、これら細胞の病変部への浸潤や炎症性サイトカイン産生を抑制することで病状の改善が図られる。UCでTNF阻害薬が承認される約10年間は、唯一のCS代替療法として広く実施されていた。

②抗TNF- α 抗体製剤（高分子/バイオ製剤）[自然免疫系]

血中のフリーのTNF- α の中和による全身症状の改善以外に、主にM ϕ とEffectorT細胞の膜型TNF- α を介して直接的/間接的アポトーシス、ADCC、CDCにより産生細胞を破壊する。TNFRからNf-kBへのシグナル系を強力に抑制する。UCでは3剤保険承認されており、寛解導入用量が異なるため症例の介入時の活動性に依りて薬剤が選択されている。

IFXが承認された2010年からインテグリン阻害薬やJAK阻害薬が登場する2018年頃までは、CS failureに対する主力治療として普及した。

③アザチオプリン（低分子経口薬）[獲得免疫系]

本邦では2006年に保険承認。プリン代謝拮抗薬で分化誘導および活性化されるT細胞の増殖抑制・アポトーシスを誘導する。寛解導入効果は乏しく、現在もCS依存例に対する1st choiceとして推奨される薬剤である。継続服用できれば約50%程度の確率でCS離脱が可能となる。

④タクロリムス（中分子経口薬）[獲得免疫系]

細胞膜を通過し細胞質内のFKBPに結合し、カルシニューリンによるNFATの脱リン酸化の阻害によりT細胞の活性化が強力に抑制される。2009年の保険承認後、短時間でトランプを上昇させる急速飽和療法により、CS抵抗性の重症例に対しても約60%で寛解導入が可能となり、緊急手術の回避効果の高い治療として、入院重症例の1st choiceとなっている。

⑤ α 4 β 7インテグリン阻害薬（高分子/バイオ製剤、低分子経口薬）[主に獲得免疫系]

抗 α 4 β 7抗体のvedolizumab(VDZ)は2018年に、抗 α 4低分子阻害薬のcarotegrastは2022年に承認されている。前者は腸管選択的であるが、後者は α 4 β 1へも阻害作用を示すため、PML発症に注意が必要となる。病変局所へのTh1/2/17 effectorT細胞の浸潤抑制に伴う病態の改善が主な作用である。全身性免疫への影響が乏しいため良好な安全性を特徴とする。

⑥抗IL-12/23p40抗体（高分子/バイオ製剤）[獲得免疫/自然免疫系]

Ustekinumab(UST)は、IL-12によるTh1系、IL-23によるTh17系免疫反応の抑制が主な作用機序。Th17はeffectorサイトカインの産生を介して自然免疫系と獲得免疫系を賦活化するので、本薬剤はこれを沈静化させる。良好な安全性と、naïve症例のみでなく先行するOption製剤の治療歴を有する症例にも良好な有用性が示されている。

⑦JAK阻害薬（低分子経口薬）[獲得免疫/自然免疫系]

JAK-STATシグナル系はMφ・樹状細胞・好中球・NK細胞といった自然免疫系、T細胞・B細胞などの獲得免疫系細胞にも備わり、JAK阻害薬はJanusキナーゼのリン酸化阻害によりこのシグナル系を介した多数のサイトカイン産生を抑制する薬剤である。Nf-kBと異なるシグナル系に作用するためTNF阻害薬のfailureにも良好な有効性と速効性を示すが、JAK2系の影響による骨髄抑制やJAK3系抑制に伴う帯状疱疹などへの注意が必要となる。

まとめ

UCの内科治療を振り返ると2000年以前からの5ASA製剤、CS、2000年以降の血球成分除去療法、TNF阻害薬と2018年頃までは、主に自然免疫系の担当細胞を中心に、Nf-kBの阻害を介して、炎症と免疫の過剰反応の抑制により病状の改善を図ってきた。VDZとUSTが登場した2018年以降は、これまでとは作用機序が異なる薬剤が豊富となり、異なるシグナル経路や、獲得免疫に加え自然免疫からも作用することが可能となり、内科治療の成績がより改善、向上されてきている。

うつ病の疫学、病態から最新の治療まで

大阪医科薬科大学医学部神経精神医学教室

教授 金 沢 徹 文

本邦の医療政策の基本方針である医療計画に「がん」「脳卒中」「急性心筋梗塞」「糖尿病」と共に「精神疾患」が入ったのが10年前で、大げさに表現すると精神疾患は市民権を得てきているように思われる。中でも、うつ病はさまざまな軽い言葉（プチうつ、コロナうつ、新型うつ）で人口に膾炙する一方で、障害調整生命年DALYではうつ病が全疾患中1位になることが予測されており、その克服に大きな期待が寄せられている。特にコロナ禍において急速に広まったパンデミックやロックダウン後に生じた抑うつは医療従事者を含めた少なくない人たちに去来していたことも記憶に新しい。実際に厚生労働省の疫学調査によれば、医療機関の受診患者としてのうつ病の総数は平成8年に6万人であったが、令和2年には11万9千人と大幅に上昇している。さらに精神科以外の他科でも抑うつを呈する患者は多く見られ、冒頭の4疾患のいずれでもうつが高率に合併することが知られている。

うつ病は一般的に女性の方が男性よりも多く、特に女性では高齢になるとその有病率が増加する一方で、男性は40歳代がピークとされている。病態としては、大きく分けて1. モノアミン仮説、2. 神経発達（障害）仮説、3. 炎症仮説などが知られている。特に現代の治療薬であるSSRIやSNRIが主に1.に依っており、シナプス間隙におけるセロトニンやノルアドレナリンの働きを増加させることで抗うつ効果を示す。その確かな効果が認められる一方で、治療抵抗性うつ病といわれる一群が約3割存在することも知られている。大学病院にはこういった患者が集まる傾向が昔からあり、一般的に上記のような抗うつ薬2剤が適切な用量と期間で使用されたにも関わらず、なお期待されるパフォーマンスが維持できない方と定義される。その治療について、発達障害や愛着不全、さらに物質使用障害、睡眠障害、不安障害といった併存、あるいは鑑別疾患に対する視点の重要性や、運動療法、認知行動療法などの心理療法とは別にニューロモデュレーション（神経調節）治療と呼称される治療法の発展が見られている。電気けいれん療法（mECT）は、本院にて麻酔科の協力により約10年前より行っており、難治性うつ病の中でも特に緊張病状態を呈している方に著効する治療法としてこれまでも多くの患者を救ってきた実績がある。さらに、2019年に本邦で保険収載された（経頭蓋磁気刺激装置）rTMS治療も早くから当院では実施している。メンタルクリニックなどで長年治療を行ってこられたものの奏功せず当院に紹介されてきた方が、笑顔で退院していく症例を多数経験しているが、それらの治療法の機序は十分に解明されたわけではない。

今回の学術集会ではそういったうつ病に関する報告をまとめて話すと同時に、他の科

を専門とされる先生方にも興味を持っていただけるよう併存疾患としてのうつ病にも時間を割いて説明を行う予定にしている。

