

大阪医科大学
第 92 回 医 学 会 総 会
平成 28 年 春 季 学 術 講 演 会

プログラム 講演内容抄録

日 時 平成 28 年 6 月 15 日 (水)
< 16 : 00 ~ 18 : 10 >
場 所 大阪医科大学 臨床第一講堂

—— 当 番 ——

小 児 科 学 教 室
泌 尿 器 科 学 教 室

大阪医科大学医学会

高槻市大学町 2 番 7 号・大阪医科大学 (株)大阪医大サービス内
電 話 0 7 2 (6 8 4) 6 4 5 6 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

夢の細胞選択的粒子線治療 BNCT

〈16:20～17:00〉

大阪医科大学 がんセンター 先端医療開発部門
特別職務担当教授 宮 武 伸 一

膠原病性間質性肺炎の臨床

(実態の解明とその治療・管理) 〈17:00～17:40〉

大阪医科大学医学部内科学 I 教室
専門教授 榎 野 茂 樹

夢の細胞選択的粒子線治療 BNCT

大阪医科大学 がんセンター 先端医療開発部門
特別職務担当教授 宮 武 伸 一

ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) は腫瘍に対する細胞選択的照射が可能な唯一の放射線治療法である。BNCT は一口で表せば、化学療法と放射線治療の hybrid であり、細胞選択的照射が可能な放射線治療法である。ホウ素同位体である ^{10}B を含む化合物を投与し、その後、熱中性子もしくは熱外中性子を照射する。ホウ素化合物自体には細胞毒性はなく、また治療に用いる中性子の殺細胞効果も小さいが、ホウ素同位体 ^{10}B 原子核は中性子を捕獲し、極めて線エネルギー付与 (LET) (粒子が $1\ \mu\text{m}$ 運動する間に周囲に付与するエネルギー: $\text{keV}/\mu\text{m}$) の高いヘリウム原子核 (α 粒子) とリチウム反跳核をそれぞれ、 $9\ \mu\text{m}$ と $4\ \mu\text{m}$ という細胞一個に相当する距離に放出し、その細胞を破壊する細胞選択的な粒子線治療ともいえる。すなわち殺細胞効果はホウ素中性子捕獲反応の生じた細胞に限局され、近隣の細胞には影響を及ぼさない。そこで、ホウ素化合物を腫瘍に選択的に集積できれば、腫瘍選択的な細胞破壊が可能となる。よって、本治療法が腫瘍細胞が正常細胞の間にしみこむように発育する浸潤性の腫瘍に適した治療であることがご理解いただけるものと思われる。

これら浸潤細胞を一つずつ除去するような手術操作は不可能であり、また、正常細胞に損傷を加えず、このような浸潤腫瘍細胞のみを攻撃する放射線治療も BNCT 以外には存在しない。この細胞選択性は、用いるホウ素化合物に依存している。現在、BNCT に用いられている化合物は主として boronophenylalanine, BPA である。BPA はホウ素同位体である ^{10}B を必須アミノ酸であるフェニルアラニンに付加したものである。ほとんどの腫瘍細胞は悪性度に応じて、アミノ酸代謝が亢進しており、アミノ酸トランスポーターを介して、正常細胞に比して何倍もの BPA が腫瘍細胞に集積する。よって α 粒子と Li 反跳核は正常細胞より腫瘍に何倍ものダメージを与えることに繋がる。この結果、腫瘍選択的な照射が可能となり、正常細胞間に浸潤した腫瘍細胞は破壊され、正常細胞は温存される。

従来中性子の照射には原子炉が必要であり、原子炉 BNCT がその臨床研究の担い手であった。本学では京都大学原子炉実験所のチームとともに脳神経外科を中心として、耳鼻科、口腔外科、消化器外科等が放射線科のサポートもいただきながら、この先端的医療技術の開発、臨床応用に努めてきた。本講演では本学の症例を中心に、この治療法の原理、治療効果を紹介する。一方で、原子炉に依存しない、小型の加速器中性子発生

装置を用いた、加速器 BNCT の開発、治験も進んでいる。本学敷地内に関西 BNCT 医療センターが設立され、その中にこの加速器も設置され、今後の治験、先進医療に発展していくことが期待されている。本講演ではこの加速器 BNCT についても展望したい。

膠原病性間質性肺炎の臨床 (実態の解明とその治療・管理)

大阪医科大学医学部内科学 I 教室

専門教授 榎野茂樹

膠原病の診療は、診断・治療・疾患の形成原理の解明の各面で近年急速に進歩しています。特にその生命予後は急速に改善しています。しかし、間質性肺炎による死亡は減少せず膠原病患者の死因の中で占める割合は高まっております。その病態の解明、治療法の創出は膠原病内科医へ与えられた課題と考えています。

2002年に初めて特発性の間質性肺炎の分類が ATS/ERS 協同で発表され、それによって7病型が確立され、4主要病型の治療反応性・予後に一定の見解が作られました。それは、急性/亜急性型で治療反応性良・予後良好の COP と治療反応性不良・予後絶対不良の AIP/DAD。および慢性型で治療反応性不良・予後不良の IPF/UIP と治療反応性相対良・予後相対良の NSIP の4病型です。それに対応する膠原病の間質性肺炎に関しては、膠原病全体を一括りにして急性/亜急性型の COP に対応する膠原病性 OP、AIP に対応する膠原病性 DAD、慢性型の IPF に対応する膠原病性 UIP、NSIP に対応する膠原病性 NSIP の4病型が認識されましたが、その実態は不明と言わざるを得ない状態でした。私は、当時より膠原病の間質性肺炎の各々は特発性間質性肺炎の対応する病型と同じなのだろうか、また、各膠原病性間質性肺炎の性質は基礎膠原病によって異なるのだろうかといった疑問を抱いており、その後その解明に向かっていきました。

急性/亜急性型に関しては、私たちの豊富な臨床経験（現在約450名の間質性肺炎合併膠原病患者を管理）と各施設よりの発表を総合し OP、DAD 共にどの膠原病でも起こり得ること、その治療反応性・予後は特発性のそれと変わらないこと、皮膚筋炎、関節リウマチで最も起こり易いこと、OP に関しては、関節リウマチで0.72%/人年の頻度で起こることを明らかにしてきました。慢性型に関しては、2000年以降の諸施設の研究で UIP では膠原病性は特発性より予後がよいことが認識されていましたが、NSIP は膠原病性と特発性は同じとの認識でした。しかし、私たちは同じ NSIP でも、皮膚筋炎に伴うものと強皮症に伴うものは、画像において前者が線状影とスリガラス影主体なのに対し、後者が網状影主体と異なること。前者が急性転化し、かなりの頻度で死の転帰をとるのに対し、後者は、緩徐進行性で急性転化は起こさないことを明らかにし両者を一括りに膠原病性 NSIP とすることはできないことを明らかにしてきました。また、同じ関節リウマチを基礎膠原病としても、UIP 型と NSIP 型では、その予後が著明に異なり、前者が不良、後者が良好であることと、前者の死因が特発性の IPF/UIP のよう

に間質性肺炎そのものの進行ではなく、肺癌の発生、感染症、間質性肺炎の急性増悪がほとんどであることを明らかにしてきました。さらに、現在、膠原病の間質性肺炎に関しては、急性/亜急性型では膠原病性 OP、膠原病性 DAD という一括りの表現が妥当ですが、慢性型では、強皮症性 NSIP、皮膚筋炎性 NSIP、関節リウマチ性 NSIP、関節リウマチ性 UIP、顕微鏡的多発血管炎性 UIP といった表現が妥当であると提唱しています。

皮膚筋炎の NSIP は、軽微な病変と見える症例が急速に進行し DAD と呼べる状態となり死亡する症例があることを経験し、また多くの施設が同様の症例を発表することより、私たちはこの病態に注目しその治療法を工夫するようになりました。予後不良例は、亜急性の進行、CADM（筋症状のないか乏しい皮膚筋炎）、抗 CADM140 抗体（抗 MDA-5 抗体）陽性といった特徴があることが諸施設から報告され、進行例の死亡率はステロイドパルス療法等を行っても50%を超える状態でした。私たちは、この病型がステロイド単独治療では反応しないこと、カルシニューリン阻害剤が高濃度で有効なことを発見し、それまでステロイド治療を先行し増悪例についてはカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンを併用、さらに進行すれば IVCY（エンドキサン静注）を用いていたのを、2003年を境に治療開始時にステロイドに加えシクロスポリン大量（血中濃度高値を維持）を同時に導入し、進行しそうであれば IVCY を早めに使うようにしたところ50%を切っていた生存率が90%弱に改善しました。このことを仲間の小谷 Dr が J.Rhumatol. 誌に2008年に発表し現在のこの病型に対するステロイド+カルシニューリン阻害剤治療の嚆矢となりました。さらに、その後、先の予後因子に加え、ferritin 高値（600以上）と AaDO2 の拡大（50以上）が揃うと100%死亡するという研究結果を仲間の磯田 Dr が PLOS One 誌に発表し、有用な予後因子である ferritin と AaDO2 を見い出しました。現在、当科では、プレドニゾロン大量+シクロスポリン大量で治療を開始し、重症例では始めからそれに加えて IVCY を追加する戦略をとり 89例で初期生存率87.6%、10年生存率52.8%の非常に良好な治療成績を挙げています。今後も私たちは、膠原病性間質性肺炎の各病型別の疾患経過・治療反応性を明らかにし、かつ有効な治療・管理の方法を作り上げて行きたいと考えています。