

ここがすごい！
我が診療科

脳神経内科

脳神経内科 科長

荒若 繁樹

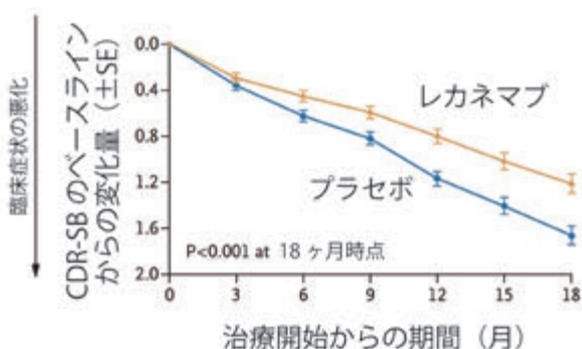


脳神経内科領域では、新しい薬剤の登場によっていくつかの疾患で進行を抑制する、難治性の状態を緩和することができるようになってきました。本稿では、今後導入を予定しているものを含め、当科で行われている最新の治療法についてご紹介させていただきます。

1. アルツハイマー病の新しい治療法 (ヒト型抗アミロイドβ抗体)

認知症の原因として最も多いのがアルツハイマー病です。これまで病気の進行を抑えることはできませんでしたが、初めて症状の進行を抑制する薬剤が登場しました。アルツハイマー病は、アミロイドβと呼ばれるタンパク質が脳内で異常に蓄積し神経細胞を障害すると考えられています。このアミロイドβに対するヒト型モノクローナル抗体(レカネマブ)は、蓄積したアミロイドβを取り除く効果があります。実際、2週ごとに点滴投与すると18か月の観察期間で6か月ほど認知症の進行を遅くすることが示されま

図1：レカネマブの症状抑制効果



Van Dyck CH et al. N Engl J Med 2023;388:9-21より改変

した(図1)。2023年9月に製造販売の承認が取得されましたが、レカネマブは使用適応(軽度認知障害または早期のアルツハイマー病であること)が厳格に定められています。さらに、少数ながら副作用(脳浮腫と微小脳出血)が生じることが知られ、実施できる施設に条件が定められています。当科では、2024年の早い時期に新薬の恩恵を届けられるよう、専門的な知識を有する医師を主体とした診療体制を整えています。治療の相談には、物忘れ外来を設置しておりますのでご利用ください。

2. パーキンソン病のレボドパ・DCI 持続皮下注療法

パーキンソン病治療のゴールデンスタンダードは、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素(DCI)製剤です。この薬剤を投与することで運動症状(運動緩慢、筋強剛、静止時振戦など)を改善することができます。しかし、発症からの年数が経過するとウェアリングオフ現象やジスキネジアといった運動合併症が生じてきます。1日の中で薬が切れてしまう時間が出現する、勝手に体が動いてしまうことで、日常生活に支障をきたすようになります。レボドパ・ドパ脱炭酸酵素(DCI)製剤の服薬時間や回数を調節する、他の薬剤を追加するといった方法で対処を図りますが、薬剤だけではコントロールが困難になることがあります。これら経口薬で症状が安定しない場合は、脳深部刺激療法や胃瘻からのレボドパ・カルビドパ経腸療法といった侵襲的な治療法が選択されることになります。

そのような中で、レボドパ・DCI製剤の持続皮下注療法(ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物)が開発されました。携行ポンプを介して皮下よりレボドパ・DCI製剤を投与し、血中濃度の変動を少なくして症状の変動を抑える治療法です(図2)。治験では従来の経口薬と比較して有意にオン時間を延長し、オフ時間を短縮しました。外科的な処置をする前に、進行期のパーキンソン病症状を安定化させる効果が期待されま

す。適応および導入には専門的な知識が必要です。もし、運動合併症でお困りの方がおられましたら、当科のパーキンソン病または一般外来にご相談ください。

図2：持続皮下注ポンプを携帯



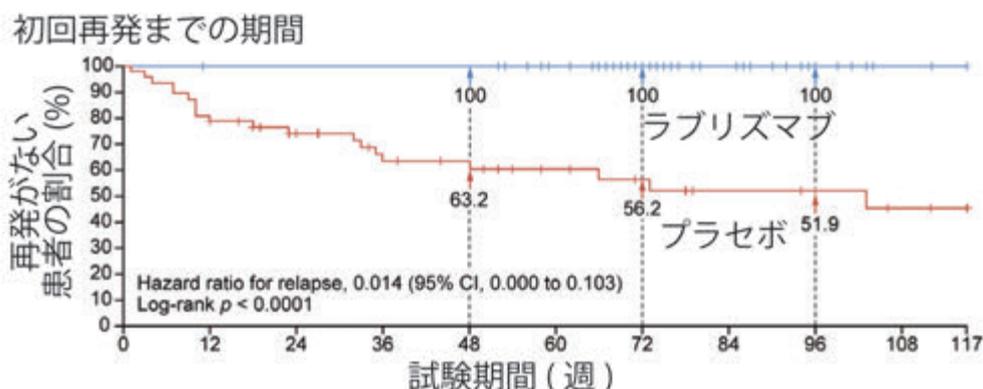
ポンプは、背広のポケットに入る大きさで、重さはスマートフォンくらいです。

3. 免疫性神経疾患

①多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)の再発抑制療法

MSとNMOSDは脳、脊髄、視神経に脱髄を起こす神経免疫疾患です。この2つの疾患は、再発を繰り返すごとに神経症状が増悪し、症例によっては失明となる、自力での歩行が困難になることがあります。これまで、MSではT細胞の抑制を中心とした治療が行われてきましたが、稀に進行性多巣性白質脳症という重篤な脳の感染症を引き起こすことが問題でした。近年、B細胞の抑制効果を持つ抗CD20抗体(オファツムマブ)が使用可能となりました。オファツムマブは高い再発予防効果を持ち、進行性多巣性白質脳症のリスクが少ないことが知られています。また、NMOSDでは、抗C5抗体(エクリズマブ、ラブリズマブ)(図3)、抗CD19抗体(イネビリズマブ)、抗CD20抗体(リツキシマブ)、抗IL-6受容体抗体(サトラリズマブ)がそれぞれ上市されました。NMOSDに対する分子標的薬の再発抑制効果は非常に高いことが示され、ステロイドの服薬中止が期待できるようになりNMOSD治療にパラダイムシフトが起きています。

図3：ラブリズマブの再発抑制効果



Pittock SJ et al. Ann Neurol 2023;93:1053-1068より改変

②慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の免疫グロブリン療法

CIDPは末梢神経の脱髄性疾患です。亜急性の経過で四肢筋力低下や感覚障害をきたします。CIDPの一部は再発性の経過をとり、再発を繰り返すごとに神経症状の増悪が見られます。再発予防治療として、免疫グロブリン製剤を定期的に投与する方法が確立され高い再発予防効果を示しています。3週間に1回病院で点滴を行う方法と毎週自宅で皮下注射を行う方法と2通りの投与方法があり、患者さんのライフスタイルに合わせて治療法を選択することが可能です。

③重症筋無力症(MG)

MGは神経筋接合部に抗アセチルコリン受容体抗体をはじめとする自己抗体が働き、眼瞼下垂や複視といった眼症状、構音・嚥下障害、呼吸障害、四肢筋力低下といった全身症状を

呈する自己免疫疾患です。再発を抑えることや免疫抑制剤の減量に難渋することが少なからずありました。しかし、抗C5抗体(エクリズマブ、ラブリズマブ、ジルコプランナトリウム)、胎児性Fc受容体阻害薬(エフガルチギモド、ロザノリキシズマブ)が登場し、従来の治療に抵抗性であった症例でも高い再発抑制効果が示されています。分子標的薬は点滴だけでなく皮下注射製剤もあり、患者さんのライフスタイルに合わせて治療法を選択することが可能です。

免疫性神経疾患では、様々な新規治療薬が出てきており、その選択には専門的な知識を要します。当科は免疫性神経疾患の診療経験も豊富であり、患者さんの病状に合わせて新規治療薬の導入を行っています。



ここがすごい！
我が診療科

リウマチ膠原病内科

リウマチ膠原病内科 科長

武内 徹



本学リウマチ膠原病内科の特徴として、以下の3つを大切にして診療・教育・研究を行っています。

- ① コミュニケーションを大切にしています。
- ② 努力を続けることを大切にしています。
- ③ チャレンジする心を大切にしています。

膠原病診療の現状と当科の役割

膠原病は全身性炎症性疾患で、稀な疾患でもあります。原因は未だ不明ですが、自己免疫が関与し病態も少しずつ明らかになってきました。近年、免疫に関わるサイトカインやケモカイン、表面抗原などを標的とする生物学的製剤やJAK(Janus kinase)阻害剤などの分子標的薬の開発により膠原病の治療は急速に発展し、その診療は高度化し専門性が高まっています。関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)などにおいては臨床的寛解を治療目標として診療が行われ、患者満足度のより高い医療が求められてきています。その一方で、全身性強皮症(SSc)などの有効な治療が少ない疾患や間質性肺疾患(ILD)・肺高血圧症(PH)などの難治性病態、高齢患者、妊娠や出産においては治療・管理ガイドラインなども十分に整っておらず、これらの診断・治療においても課題が残されています。したがって、膠原病の診療は専門医を有する大学病院や特定の基幹病院が中心となり、他の医療機関と連携しての診療が不可欠になります。

本学リウマチ膠原病内科は、乙訓・三島医療圏を中心に関西広域にわたり病病・病診連携を強化し膠原病診療のネットワークを充実させることが重要であると考えています。これまでも内科・整形外科・皮膚科を中心とした近隣の病院や診療所との連携を行ってきました。特にILD・PHなどの難治性病態を合併する膠原病や周産期の膠原病の診療は多領域にわたり管理が必要になるため、当科は該当する患者さんを積極的に受け入れております。膠原病は全身性疾患ですので、当診療科だけでなく他診療科とのコミュニケーションを大切にして診療を行っています。近隣の病院や診療所・施設、保健所などの公的機関とも医療連携を充実させ、膠原病診療や地域医療への貢献に寄与してまいります。

膠原病肺外来

膠原病は、皮膚、肺、心臓、消化器、腎臓など多臓器を障害します。肺病変は多彩で、その頻度が高く主な入院の原因となります。肺病変の中でもILDは膠原病患者の20-60%に認めます。膠原病に伴うILDの診療は、“疾患挙動(disease behavior)”を踏まえた治療戦略が提唱されています。抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行性ILDがあれば、抗セントロメア抗体陽性全身性強皮症に伴う進行が緩徐なILDもあり、ILDの病型や進行と治療開始時期の判断が重要になります。特に、抗MDA5



膠原病肺外来

抗体陽性皮膚筋炎合併のILDは日・週単位で進行するため、早期治療介入が必要です。

当科では膠原病肺外来を設置し、膠原病に伴うILDを中心に診療しています。膠原病に伴うILDは自己免疫が関与する炎症が主体ですので免疫抑制剤による治療が先行しますが、既存の治療を行っても線維化だけが進行する場合もあり抗線維化薬を併用し治療しています。現在、当科では500名以上の膠原病に伴うILD患者さんが通院され、原疾患や病態に応じて治療を選択しています。これまで皮膚筋炎合併ILDに関しては、疾患活動性や予後予測のバイオマーカーを見つけ、新たな治療戦略を提唱し他の論文や診断・治療指針にも取り上げられています。近年、膠原病に伴うILDに対する治療薬が開発されつつあり、その治験にも積極的に参加しております。

膠原病母性外来

RAやSLEは妊娠可能年齢の女性が多く罹患するため、それらの治療経過中にしばしば妊娠を経験します。膠原病患者においては原疾患の制御や不妊治療を経て高齢妊娠となる傾向があります。疾患によるリスクに加え加齢による妊娠

合併症のリスクが上昇するため、早期から将来の妊娠に向けて疾患コントロールを行う必要があります。薬物治療と妊娠との両立が必要であるため、主治医及び患者・家族が情報を共有し、計画妊娠する必要があります。将来の妊娠に向けて身体を整えるプレコンセプションケアの重要性が唱えられており、当科では母性外来を設置し妊娠・出産を希望される膠原病患者さんの診療をしています。

母性外来では、パートナーとともに将来の妊娠に向けて診察を行っています。妊娠前から抗リン脂質抗体や抗SS-A抗体などの妊娠・出産のリスクとなる自己抗体の評価、妊娠高血圧症や肺高血圧症などの合併症の検索、薬物治療の選択・管理を本院産科・小児科と連携して行っています。病勢制御が不十分である妊娠は予後が悪く、加えて高齢妊娠はリスクが増加します。早急な病勢の寛解導入を達成すること、患者及び家族と早期より妊娠計画を開始するプレコンセプションケアが重要です。膠原病合併妊娠は、患者および家族、小児科・内科・産科医の全ての理解と協力・連携の上で初めて成立しますので、妊娠計画段階より当院に相談していただければ幸いです。

当科の研究とその展望

臨床研究においてRAを除けば膠原病は稀な疾患であることやILD・PHなどの難治性病態では生命予後に関わるため倫理的に問題があることから、病因や病態を解析することや疾患対照をおいた比較試験をすることが難しいのが現状です。そのため、膠原病各疾患においてコホート研究が盛んに行われています。当科では国内外の多施設共同研究に積極的に参

加しています。RAに関しては関西多施設においてANSWERコホートを立ち上げ、学会発表や論文発表を行っています。その他、SScのJ-STARレジストリ、PM/DMに合併するILDのJAMIコホート、顕微鏡的多発血管炎のREVEALコホート、CANVASコホートなどがあり、実臨床に還元できる研究を行っています。

膠原病では有効な治療が確立されていない疾患や難治性病態などが残されており、その病態解析や新たな治療が求められています。当科では創薬につながる病因・病態に関わる基礎的な研究を行っています。現在、動脈硬化、マクロファージを標的とした新規治療薬MIKO-I、脂肪由来幹細胞の3つテーマを中心に研究しており、創薬に向けてチャレンジしています。

最後に

今回紹介させていただいた肺外来や母性外来以外にRA、SLE、SSc、肺高血圧症、関節エコー、キャピラロスコピーの診療や検査を行う専門外来があり、別の機会に紹介させていただきます。我々リウマチ膠原病内科は患者さんや紹介して頂く医療機関の皆様にわかりやすい形で専門性の高い医療を提供するだけでなく患者さん目線に立った全人的な医療を行っていく努力を続けてまいります。どうぞよろしくお願い致します。

論文

1. Hata K, et al. Aggressive multi-combination therapy for anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis-rapidly progressive interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis* 2023;. doi: 10.1111/1756-185X.14999.
2. Kotani T, et al. Risk prediction model for mortality in microscopic polyangiitis: multicentre REVEAL cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2023; 25(1):223. doi: 10.1186/s13075-023-03210-8.
3. Matsuda S, et al. Serum complement C4 levels are a useful biomarker for predicting end-stage renal disease in microscopic polyangiitis. *Int J Mol Sci* 2023 Sep 22;24(19):14436. doi: 10.3390/ijms241914436.
4. Matsuda S, et al. Prediction model for respiratory-related mortality in microscopic polyangiitis with interstitial lung disease: multicenter REVEAL cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 26;kead444. doi: 10.1093/rheumatology/kead444.
5. Shiba H, et al. Prognostic Factors Affecting Death in Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated by *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and One-year Clinical Course: The ANSWER Cohort Study *Int J Mol Sci* 2023; 24(8):7399. doi: 10.3390/ijms24087399.
6. Masuda Y, et al. Association between serum biomarkers and peripheral neuropathy in microscopic polyangiitis. *Int J Mol Sci* 2022; 23:13374. doi:10.3390/ijms232113374.
7. Suzuka T, et al. Therapeutic effects of adipose-derived mesenchymal stem/ stromal cells with enhanced migration ability and hepatocyte growth factor secretion by low-molecular-weight heparin treatment in bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24: 228. doi:10.1186/s13075-022-02915-6.
8. Makino H, et al. Prognostic factors affecting respiratory-related death in patients with rheumatoid arthritis complicated by interstitial lung disease: an ANSWER cohort study. *Modern Rheumatol* 2022; Sep 16:roac115. doi: 10.1093/mr/roac115.
9. Saito T, et al. Adipose-derived stem/stromal cells with heparin-enhanced anti-inflammatory and antifibrotic effects mitigate induced pulmonary fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; Sep 6;629:135-141. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.096.
10. Kotani T, et al. Human MIKO-1, a hybrid protein that regulates macrophage function, suppresses lung fibrosis in a mouse model of bleomycin-induced interstitial lung disease. *Int J Mol Sci* 2022; Aug 26;23(17):9669. doi: 10.3390/ijms23179669.

ここがすごい！
我が診療科

放射線腫瘍科

放射線腫瘍科 科長

二瓶 圭二



放射線腫瘍科は、癌の放射線治療を中心に診療を行っています。放射線治療は三大癌治療のひとつであり、早期癌から進行癌まで、症状緩和から根治治療まで、多様なニーズに適応可能であり、癌治療のあらゆる段階において重要な役割を担っています。当科では、毎年900人程度の患者さんに放射線治療を実施しています(図1)。放射線治療の特徴は、全身への影響が少なく高齢者や合併症がある患者さんにも適用可能なことと、臓器の機能や形態を温存し生活の質(QOL)を維持しながら治療前と同様の生活を送ることができることです。

近年の技術的進歩は目覚ましく、強度変調放射線治療(IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy)や定位放射線治療(SRT: Stereotactic Radiation Therapy)などの高精度治療が急速に普及しています。当科でも年々高精度治療件数、割合が増加しています(図1)。

また、本学の特長であるホウ素中性子捕捉療法(BNCT: Boron-Neutron Capture Therapy)は診療、研究両面における今後の発展が大いに期待されています。これらの技術革新が進む一方で、手術や薬物療法と組み合わせた集学的治療の開発も重要であり、カンファレンスなどを通して各診療科と密に連携し最適な治療を提供できるよう工夫しています。

強度変調放射線治療(IMRT)

放射線治療は二次元から三次元へと技術的に発展し、より過不足のない治療が可能となりました。さらに、IMRTは、専用のコンピュータを駆使することにより、不整形な腫瘍に応じた放射線治療を行うことが可能な高精度の照射方法です。腫瘍だけに放射線を集中し、周囲の正常組織への線量を減らすことができるため、治療効果を高め、副作用を減らすことが可能になります。当院では前立腺癌や頭頸部癌など、年間200例ほどの患者さんに実施しています(図1、2)。

図1：当科における放射線治療件数の推移

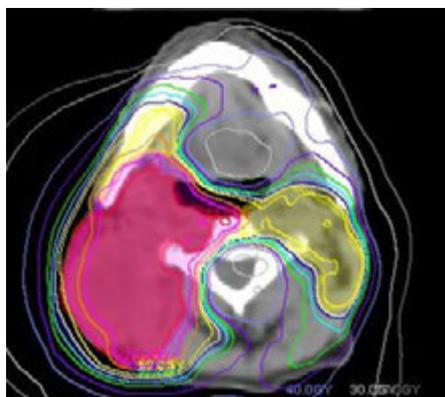
年	2018	2019	2020	2021	2022	2023
総治療患者数	883	945	844	921	904	895
高精度治療合計	138	154	179	199	218	209
IMRT	109	130	155	177	194	180
SRT	29	24	24	22	24	29

単位：人 IMRT：強度変調放射線治療 SRT：定位放射線治療

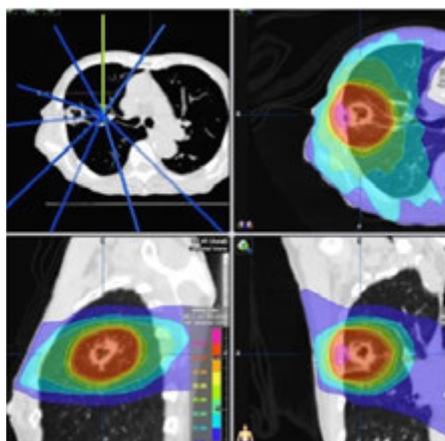
定位放射線治療(SRT)

定位放射線治療とは、様々な方向(通常は6～8方向)から、あるいは回転させながら病変部に放射線を当てることによって、病変部だけに大線量の放射線を集中させる方法です。極めて位置精度の高い治療のため、1回の照射で安全に大線量の投与が可能であり、短期間で効果的な治療が実施できます(図2)。良い適応となるのは腫瘍が5cm以下、リンパ節転移がない早期の肺癌や少数の肺転移、肝臓癌(少数の肝転移を含む)、脳転移です。また、最近では骨転移に対しても保険適用となり、特に椎体転移では、前述のIMRT技術と組み合わせた高精度治療が実現しています。

図2：IMRT、SRTの例



頭頸部癌に対するIMRT



早期肺癌に対するSRT

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)

BNCTは、ホウ素原子(^{10}B)と中性子との核反応を利用して、癌細胞を内部から選択的に破壊・死滅させる画期的な治療法です。その研究・診療は、本学を含む関西の研究者が中心となって30年以上にわたり世界をリードしてきました。2018年6月、本学に診療、研究の拠点として関西BNCT共同医療センターが開院しました(図3)。研究、治験の段階を経て、2020年6月に、局所進行または再発頭頸部がんに対して保険診療が開始されました。放射線腫瘍科はBNCTセンターと頭頸部外科と協力を構築し、BNCT診療に注力しています。2020年の保険適用後、現在までに250例以上の症例に実施しており、良好な治療成績が示されつつあります(図4)。

図3：BNCT加速器と治療室



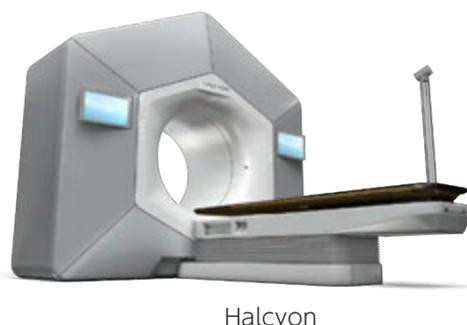


酵素標的・増感放射線療法 (KORTUC：コータック)

当科ではコータック治療を実施しています。コータックにより種々の局所進行悪性腫瘍に対する放射線治療の効果を飛躍的に高めることが期待されています。平成22年5月に倫理委員会の承認を得て、現在250例以上の全身の種々の癌に施行し、国内トップクラスの治療実績があります。海外ではいくつかの臨床試験が実施されていますが、今後は当科で蓄積したデータを慎重に解析し、治療開発の一翼を担いたいと考えています。

2025年9月には病院新棟B棟開院と同時に、放射線治療部門は移転します。現在の2台の治療装置は最新の装置に更新され(図5)、IMRTやSRTなどの高精度治療をますます積極的に実施して参ります。必要とするすべての患者さんに最適な放射線治療を提供し、当院における癌診療の発展に大いに貢献したいと考えておりますので、今後ともご指導、ご支援のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

図5：2025年新棟に導入予定の放射線治療装置



(Varian Medical Systemsホームページより引用)