

核医学部会誌

CONTENTS

Vol. 45 No.2 (通巻 89) 2024 年 10 月

☆巻頭言

福島県立医科大学 右近 直之

☆お知らせ

- 核医学部会 入会のお誘い
- SNS の活用について
- 文献データベース紹介
- 日本核医学専門技師認定機構からのご案内
- 近畿支部 超基礎講座のご案内

☆第 80 回総会学術大会 教育講演「 ^{177}Lu 核医学治療の世界的な潮流と未来への展望」発表前抄録

国立国際医療研究センター病院 堀田 昌利

☆第 88 回核医学部会ミニシンポジウム

「核医学の未来： ^{177}Lu 核医学治療を中心とした研究と臨床の perspective」発表後抄録

- 特別措置病室における現状と課題 福島県立医科大学 宮司 典明
- ^{177}Lu イメージングの基礎と臨床的役割 九州大学病院 山下 泰生
- ^{177}Lu 核医学治療 dosimetry の技術的展望 福島県立医科大学 右近 直之
- ^{177}Lu 核医学治療に活かせる放射線治療の知識 大阪医科薬科大学 柿野 諒

☆大学・研究室紹介：東北大学大学院医学系研究科 画像解析学分野

金田 朋洋, 臼井 章仁, 小田桐 逸人

☆TOPICS

- 半導体検出器搭載 PET/CT 装置: Omni Legend™ (オムニ レジェンド)
GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 鈴木 直樹
- 質量分析法を用いた血液 A β バイオマーカー測定法「アミロイド MS」
株式会社島津製作所 金子 直樹

☆編集後記

島根大学医学部附属病院 矢田 伸広

核医学部会からのお知らせ

JSRT では会員カードでの参加履歴記録システムを導入しています。
入門講座・専門講座・部会の参加には会員カードをご持参ください。

巻頭言

『大体、役に立たないものの方が楽しいじゃないか。』

福島県立医科大学 右近 直之

2023 年度より核医学部会委員を拝命しました，右近直之と申します．この度は貴重な巻頭言の機会をいただき関係各位にこの場をお借りして御礼申し上げます．

標題は私が好きな作家の一人である森博嗣氏の著書『冷たい密室と博士たち』からの引用です．最近は何々の忙しさを言い訳にして，思考することを放棄してしまっていますが，皆様は研究をされていますか？研究に対するアプローチは様々ありますが，特に医療の世界では研究の目的は社会実装であり，学生時代には臨床現場で役に立つ研究テーマを考え行うよう指導教官からも口を酸っぱく言われてきました．実際にそのような視点で，臨床業務の中からより良い検査を行うための疑問の種を探して解決するというのは重要であり，医療を受ける側の患者さんの役に立つというのは大事なことだと思います．自身が携わった研究が臨床現場で使用される技術となることはこの上ない喜びですし，研究のモチベーションも保ちやすく取り組む意欲がわいてきます．私も臨床業務を担当している際には，このような視点は常に持ちながら日々の業務に励んでおりますし，同じようにされている方も多いかと思います．

一方で標題は以下のような文章につながります．『大体、役に立たないものの方が楽しいじゃないか．音楽だって，芸術だって，何の役にも立たない．最も役に立たないということが，数学が一番人間的で純粋な学問である証拠です．人間だけが役に立たないことを考えるんですからね．』（出典：冷たい密室と博士たち）数学が何の役に立つのかという質問をされた際に，大学で研究者をしている主人公が答えた一節ですが，たとえ臨床現場で役に立たなくてもその問題の解決方法を考えることが楽しいと思えるのなら，それだけで研究を試みる価値があるのかもしれない．

核医学領域は，医学的な側面だけでなく，物理学，数学，化学，生物学，薬学，放射線計測やコンピューターサイエンスなども含んだトップクラスの学際的な分野であり直接医療とは関わりの少ないいわゆる基礎研究が重要な役割を担っています．医療の役には立たない可能性がある基礎研究ですが，ご存知の通り決して無駄ではなく基礎研究から実臨床において実用化されている技術は数多くあります．また，基礎的な問題を深く考えるということはそれ自体がとても楽しいものです．研究を行うことそのものが楽しいことで，研究を目的として始めた結果が何かの役に立つこともあります．時には，視点を変えてただ自分の興味の赴くまま思考の海に沈んで考えることに没頭してみてもいいのではないでしょうか．その中でいろいろな楽しさが見つけられると研究もより楽しくなると思います．核医学部会ではそういった楽しさを見つかられるサポートもできればと考えております．

ちなみに先ほどの会話は次のように締めくくられます．『そもそも，僕たちは何かの役に立っていますか？』最後までお読みいただきありがとうございました．

お知らせ

核医学部会 入会のご案内

核医学部会会長 孫田 恵一(北海道大学病院)

平素より公益社団法人日本放射線技術学会核医学部会の活動に対してご支援、ご指導を賜り、会員の皆様に心より感謝し御礼申し上げます。

核医学部会は、日本放射線技術学会の専門分科会として1980年に設立され、今日まで核医学検査技術学の向上を目指す多くの会員により構成されてきました。2015年からは名称を核医学分科会から核医学部会へ変更し、さらに皆様のお役に立てるような企画、運営を目指して活動しております。

日本放射線技術学会は、専門部会への入会を促進するために、2022年3月より **1つ目の専門部会は無料**、2つ目以降は1部会につき1,000円で入会できるようになりました。これまで以上に気軽に入会いただけるようになりました。是非この機会に、周りの皆様にお声がけ頂き、核医学部会への入会をご検討いただければと思います。部会の活動を通じて核医学検査技術を究め、日常の臨床業務、研究活動に活かしていただければと思います。

核医学部会入会のメリット

1. 核医学検査技術に関する最新情報や、臨床に役立つ情報が入手できます
 2. 核医学部会誌の優先閲覧（部会会員は3か月前倒し）ができます
- なお、核医学部会には、学会ホームページにある部会入会申し込みサイトから、いつでもご入会いただけます <http://nm.jsrt.or.jp/index.html>

核医学部会の主な活動

1. 総会学術大会および秋季大会での核医学部会の開催
(教育講演、基礎講演、ミニシンポジウム、技術討論会など)
2. 核医学部会誌（電子版）の発行（年2回）
3. 核医学技術研修会の開催（撮像装置を使ったファントム実験）
4. 核医学検査技術関連の叢書の発刊
5. 研究活動の支援（デジタルファントムなどの提供）

JSRT核医学部会【公式】 Facebookのご案内



- ✓ 部会誌やHPよりもいち早く情報をお届け
- ✓ ここだけの情報もあります
- ✓ 写真や画像での情報提供が盛りだくさん
- ✓ 核医学部会に未入会のJSRT会員もフォロー可能



地方支部のお知らせ等も掲載可能
です！ご希望の方は、部会委員ま
でご連絡ください 😊

<https://www.facebook.com/jsrt.nm/>

Please Follow Me !



お知らせ

論文データベースの紹介

学会発表，論文作成をする上で，実験方法や解析結果の妥当性を確認するために類似した過去の研究を調べたいが，時間がない・面倒と思う方は少なくないと思います．MEDLINE や Google scholar, PubMed などの文献検索ツールは豊富にありますが，「リストされる膨大な文献を精査するのは大変．しかも英語だと理解しづらいし・・・」との声も聞かれます．

そこで核医学部会では，研究の初学者向けに核医学技術に関する論文データベースを作成しました．核医学研究をするための核医学論文データベースは核医学部会 HP から無料で閲覧・ダウンロードを可能にしています．是非ご活用ください．

本データベースは部会の専門性を活かして以下の特長があります．

- ・論文の特徴，最新研究，臨床動向との関連性など有用なコメントを付加
- ・英語論文でも，その主たる内容は日本語で解説
- ・核医学（技術・治療）に関する古典から最新技術の基礎まで厳選された論文をリストアップ
- ・文献名，著者名，出典(雑誌)名，キーワード，概要文による検索が可能．

本データベースは核医学部会 HP の論文紹介から無料で PDF を閲覧・ダウンロードすることができます．

現在、厳選した 200 編程の論文を掲載しております．初学者から熟練者まで，会員の皆様の研究活動の一助になれば幸いです．

日本核医学専門技師認定機構からのご案内

(一社) 日本核医学専門技師認定機構
理事長 對間 博之

この度、核医学治療セミナーを開催いたします。詳細につきましては機構のホームページにてお知らせしますのでご参照いただき、RacNe よりご応募いただけますようお願いいたします。

記

第1回 核医学治療セミナー

・ e-learning

核医学専門技師及び核医学治療に従事する方を対象としたセミナーです。web 講義の視聴および確認テストを実施して、その合格者のみに終了証を発行致します。

応募期間：2024年9月1日～2025年3月1日

開催期間：2024年9月15日～2025年3月31日

受講料：e-learning セミナー；2,000円（核医学専門技師以外 4,000円）

※核医学治療普及キャンペーンとして 80%off

（通常 研修セミナー；10,000円（核医学専門技師以外 20,000円）

申込方法：RacNe マイページのセミナー・講習会申請からお申し込みください

・ 実地研修

核医学治療セミナーの e-learning を合格した核医学専門技師を対象としたセミナーです。少人数による実地研修により技能の標準化ならびに共有を目的とします。

応募期間：2024年9月1日～2024年10月31日

開催日：2024年11月30日（土）

開催場所：金沢大学附属病院

募集人数：16名

受講通知：参加確定者には1か月前に参加確定の通知を致します。

（応募者多数の場合は、核医学診療技術の標準化等を目的とし、選考させていただきます。また、応募期間前に応募を締め切らせて頂く場合があります。）

受講料：実施セミナー；5,000円

※核医学治療普及キャンペーンとして 75%off

（通常 研修セミナー；20,000円）

お知らせ

2024年度 近畿支部 超基礎講座

近畿支部

今年度の超基礎講座は、テーマを『核医学の現在～未来』として、核医学の基礎から臨床、そして核医学治療について学ぶことを目的として開催します。半導体 SPECT やデジタル PET のような新しい世代の核医学装置が普及し始めてきており、核医学検査は新しい価値を提供できるようになってきています。また、核医学治療では使用が承認されている核種が少しずつ増えてきています。今回のセミナーは、核医学の基礎から将来展望まで幅広い内容となっており、これまでなじみの少なかった方も、核医学を学ぶ入り口として大変貴重な機会となります。奮ってご参加ください。

テーマ：『核医学の現在～未来』

日時：2025年1月18日（土）10:00～17:10（9:30開場）

オンデマンド配信は2025年2月2日（日）～2025年2月16日（日）

会場：アットビジネスセンター 大阪本町（大阪国際ビル）1705号室
（大阪メトロ堺筋線 堺筋本町駅 徒歩2分、大阪メトロ御堂筋線 本町駅 徒歩5分）
〒541-0052 大阪府大阪市中央区安土町2丁目3-13 大阪国際ビルディング17階

参加費：会員 2,000円 非会員 4,000円

募集人数：100名

申込期間：2024年12月2日（月）～2025年1月14日（火）

申込方法：会員専用ページ『RacNe（ラクネ）』にログインしてお申し込みください。非会員でもご利用いただけます。

申し込み手続きをする前に、申込の手順 <https://www.jsrt.or.jp/data/seminar-entry/> をご一読ください。

※E-mailアドレスは、必ず連絡可能で添付文書が受け取れるアドレスを正確にご登録ください。

※お申し込み後、登録確認メールを受信できない場合は、お問い合わせください。

※申し込み締め切り後に受講の可否について連絡がない場合は、お問い合わせください。

※メールが届かない場合、迷惑メールフォルダに入っていないかご確認ください。

※セミナー参加費についてキャンセル可能期間終了後は原則、返金できませんので、予めご了承ください。

※オンデマンド参加においては、「オンラインセミナー利用規約」
https://www.jsrt.or.jp/data/pdf/etc/kiyaku_seminar.pdf を遵守してください。

問合せ先：メールアドレス sciences@jsrtkinki.jp

URL：近畿支部ホームページ <https://www.jsrtkinki.jp/>

*本事業は以下の認定単位が付与されます。

核医学専門技師認定機構 認定単位：5単位（区分 I-2）

プログラム：

午前の部

10:00～10:10 「開会挨拶」

10:10～10:55 「SPECT 定量検査に必要な基礎知識」

神戸常盤大学 長谷川 大輔

11:00～11:45 「PET/CT 装置、再構成について」

和歌山南放射線科クリニック 大谷 一弘

午後の部

13:00～13:30 「2025年1月時点における脳核医学」

大阪大学医学部附属病院 神谷 貴史

13:30～14:00 「心臓核医学検査～臨床の基礎～」

神戸大学医学部附属病院 宮崎 洋介

14:00～14:30 「骨シンチグラフィ ～定性から定量へ～」

兵庫医科大学病院 三木 遼祐

14:40～15:10 「核医学治療のあれこれ－RRT 関連を中心に－」

関西電力病院 高井 剛

15:10～16:00 「RI 内用療法について」

大阪公立大学医学部附属病院 吉田 敦史

16:10～17:00 「核医学セラノスティクスの今後：次世代 PET イメージングから α 線治療への展開」

大阪大学大学院医学系研究科 渡部 直史

17:00～17:10 「閉会挨拶」

※プログラムは変更になることがあります。

近畿支部ホームページにて最新情報をご確認ください。

特別措置病室における現状と課題

福島県立医科大学 宮司 典明
 がん研究会有明病院 茂木 一樹
 熊本大学 山下 康輔
 福島県立医科大学 三輪 建太
 福島県立医科大学 山尾 天翔

はじめに

2021年6月に欧米から4年遅れで神経内分泌腫瘍に対する核医学治療である「ルタテラ静注（ノバルティスファーマ株式会社）」が保険適用となった。適用前は海外渡航をして治療が実施されていたが、海外渡航患者を対象としたアンケート調査によると、金銭面、体力面、時間制約面、意思疎通などの肉体的、精神的、経済的な負担が非常に大きな問題となっている¹⁾。対象患者が待ち望んだ新しい治療核種 Lu-177 による治療が開始された。本稿ではルタテラ治療の放射線管理に焦点を当て、特別措置病室における現状と課題について概説していく。

1. 特別措置病室について

核医学治療の分野では、新しい治療薬が登場する度に放射線管理に必要な法改正が行われてきた。時系列を辿ると 1998 年に I-131 や Sr-89 の普及に伴って退出基準の指針が設定された。同様に 2008 年に Y-90 の退出基準が設定された。2010 年には甲状腺全摘出後の残存甲状腺破壊治療を外来治療で実施可能となる退出基準が設定されている。また、2016 年には国内初の α 線放出核種である Ra-223 の薬事承認に伴い、退出基準だけでなく排水中の放射性濃度の新たな算定方法が提案されている（図 1）。

核医学治療と法改正	
年月	RI内用療法に関わる対応内容
1998年6月	I-131、Sr-89核医学治療の普及に伴い、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」を提示
2001年3月	ICRP勧告の取り入れに伴う空気中、排気中、排水中の放射性同位元素の新濃度限度に対応するため医療法施行規則を改正
2008年3月	Y-90放射性医薬品の薬事承認に伴い、退出基準指針を改正
2010年11月	遠隔転移のない分化型甲状腺がんて甲状腺全摘出後の残存甲状腺破壊治療（I-131による核医学治療）の一部を外来治療で行えるように退出基準指針を改正
2016年3月	内用療法が必要拡大に対応するため排水設備における排水中の放射性同位元素の濃度に新たな算定方法が求められていることからその必要性に対応するため医療法施行規則を改正
2016年5月	Ra-223放射性医薬品の薬事承認に伴い、退出基準指針を改正
2021年8月	Lu-177放射性医薬品の薬事承認に伴い、退出基準の改正 適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に放射線治療病室以外の特別な措置を講じた一般病室（特別措置病室）等に入院させることが可能となる
2022年4月	特別措置病室に係る診療報酬管理加算が算定可能となる

新たな核医学治療の登場で問題解決に向けた法改正が実施

福島県立医科大学

図 1 核医学治療と法改正

以上のように、新たな核医学治療の登場と問題解決に向けた法改正が紐づいて実施されてきていることがわかる²⁾。2021年の Lu-177 を用いたルタテラ治療の薬事承認に伴い、退出基準が設定されるとともに、投与後のルタテラ治療患者が入院できるような適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた一般病室等（特別措置病室）が設定された。また、この特別措置病室は診療報酬管理加算が算定可能となっている³⁾。実際に核医学治療施設に特別措置病室が設置され、稼働している病床数は第9回全国核医学診療実態調査において約16床と報告されている⁴⁾。実際の国内稼働施設としては、およそ70・80床ほどが稼働している。選択肢が広がったこのルタテラ治療において、まず退出基準は投与患者の体表面から1mの距離において1cm線量当量率が18 μ Sv/hになるように退出基準が設けられた。この基準を満たせば放射線治療病室や特別措置病室にて入院管理を実施せずとも、日帰りによる外来治療が可能になる。すぐに自宅に帰れて日

第 88 回核医学部会ミニシンポジウム（発表後抄録）

常生活における便利さ、経済的負担、治療アクセス、心理的な利点といったメリットが挙げられる。実際に今までの退出基準の測定記録をみると、当日の投与直後は約 20 - 50 $\mu\text{Sv/h}$ であったが、6 時間後に測定した線量率は 18 $\mu\text{Sv/h}$ 以下をほぼ満たしていた (図 2)。そのため、日帰り治療は可能であるが、患者選択が重要となるので、事前のコンパニオン診断薬による集積分布や投与後の 1 cm 線量当量率の測定値の確認が重要になると考えられる。

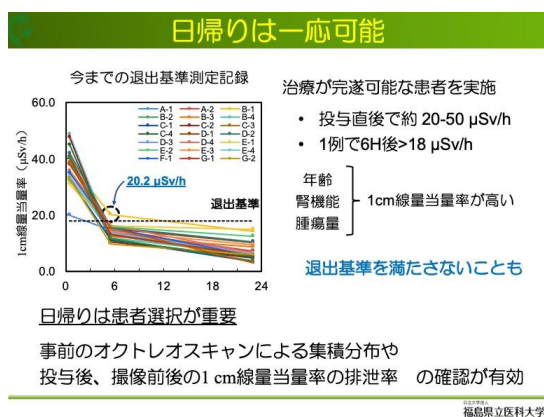


図 2 退室基準測定傾向

しかしながら、投与後の悪心や嘔吐など副作用で入院が必要になった場合に、放射線教育を受けた病棟が必要になる。また、輸送トラブルや投与トラブルなどで投与予定時間に遅延があった場合や治療中の腫瘍の亢進や腎機能の低下がみられる場合に、退出基準を満たせない可能性もある。以上のことを考慮すると、特別措置病室を設置することがやはり必要となってくる。

特別措置病室の使用病室を決定する上で候補となるのは前立腺シード治療に用いられている放射線治療病室及び一般病室である。前者は病棟スタッフが放射線教育を既に受けており、新規の放射線業務従事者登録が不必要である。また、標識や掲示物等の必要物品の流用が可能といったメリットが存在する。一般病室で運用する場合は、上記の放射線教育や放射線業務者の登録、必要物品の準備が必要になってしまう。しかしながら、複数の病室を

設定することができ、周囲への被ばくが少ない角部屋であったり、エレベーター付近を指定するなど、各施設の考えに沿って自由に病室選定ができるメリットが存在する。特別措置病室の設置準備においては、放射線防護および汚染防止に対する構造設備基準を満たす必要がある。具体的には、防護板等を設置した遮蔽構造、出入り口付近に特別措置病室である旨の掲示、放射線測定器や除染器材、作業衣の用意、トイレや洗浄設備等を吸水性のポリエチレン濾紙で覆う、蓄尿容器の設置などが必要になる (図 3)。



図 3 特別措置病室に必要な物品例

これらの作業準備および片付けは人員や手間が必要になるため、外部業者による管理加算申請の支援から除染作業を含めた特別措置病室の準備等のサポートを受けることもできる。

2. 排泄物の取り扱いについて

特別措置病室に係るマニュアルにおいて、糞便はトイレに流すことができるが、排尿については簡易トイレの設置または蓄尿する必要があると明記されている⁵⁾。そのため、退院後の病室内の排泄物の取り扱いについて各施設で明確に管理して行く必要がある。簡易トイレの汚染物や蓄尿容器は管理区域内に持ち帰る必要がある。蓄尿容器については管理区域内のトイレ等から排水設備へ流して減衰管理を行う方法と、凝固剤などで固形化した尿を減衰するまで保管管理を行って感染性廃棄

第 88 回核医学部会ミニシンポジウム（発表後抄録）

物として処理する方法が一般的となっている。

まず、前者の排水設備で減衰管理する方法について述べる。ルタテラ治療は尿排泄であるため、退院する 24 時間後の尿中排泄率はおよそ約 71.2%と報告されている⁶⁾。そのため、2 週に 1 件実施している施設が 12 m³の貯留槽を 3 基、希釈槽を 1 基で運用をすると、ルタテラ導入後は希釈率が非常に高くなって減衰管理が厳しくなっている（図 4）。

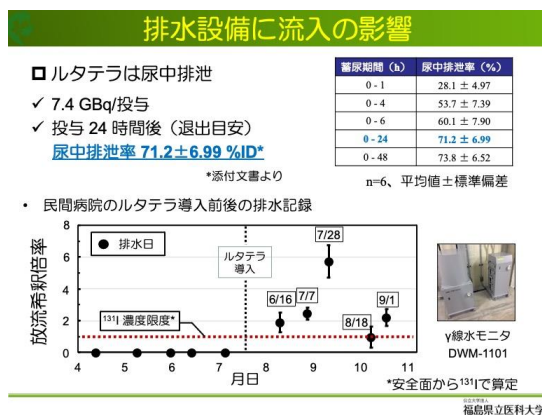


図 4 排水設備への影響

全国の排水設備能力をみると、貯留槽の容量 10 m³以下の施設が約 65%、貯留槽 2 槽以下が約 70%を占めている⁷⁾。これら一般的な施設の排水設備能力を鑑みると、減衰保管による運用は非常に厳しいと言わざるを得ない(図 5)。

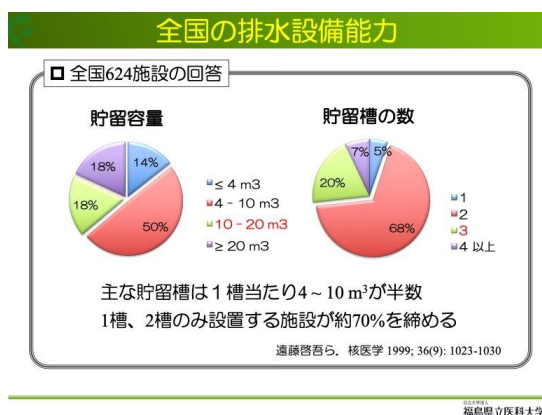


図 5 各医療施設の排水設備能力

また、排水設備での保管管理において Lu-177 に存在する異核種の問題がある。添付文書によると 0.05%未満ではあるが、製造過程にお

いて Lu-176m および Lu-177m が生成されて混入する可能性がある⁸⁾。特に、Lu-177m は 160.4 日の半減期を有しており、414 keV の高エネルギーガンマ線を放出する。減衰保管において、Lu-177m が測定値に影響を及ぼして放流できないといった問題が危惧されている（図 6）。

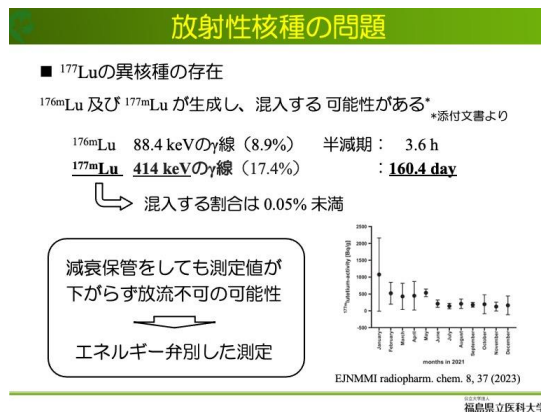


図 6 Lu-177 製造における不純物

次に感染性廃棄物として保管管理をする方法について述べる。減衰期間は 10 半減期となる約 2 ヶ月間は保管していく必要がある。上記の方法を採用すると排水設備能力に依存しない柔軟な対応が可能といったメリットがある。まず、排水設備の厳密な放射線管理が不要になり、蓄尿容器を取り扱うスタッフが過剰な被ばくリスクを減らせることが挙げられる。しかし、デメリットとしては、凝固した感染性廃棄物の保管スペースが必要になることや、臭いの問題が生じてしまう。

これまで、2通りの運用方法を紹介したが、両者には一長一短がある。そこで、両者の特性を複合した冷凍法の運用が有用であるかもしれない。この方法は、蓄尿容器をそのまま管理区域内に設置した冷凍フリーザーで凍結させて保管管理を行い、一定期間後に処理する方法である。長期間の保管や冷凍による匂いの軽減、保管スペースの圧迫がなくなり、特別措置病室による治療件数を増加させることができる。一般的な冷凍フリーザーに鉛シートを覆うことで漏洩線量も 0.5 μSv/h 程度に抑え

られている（図 7）。



図 7 冷凍法の運用例

3. まとめ

これまで、特別措置病室の概要、問題となる排水設備能力及び放射性核種、問題解決に向けて述べてきた。現在、がん罹患率男性第 1 位の前立腺癌を対象とした Lu-177 治療の国内臨床試験が進んでいる。対象患者の急激な増加のため、特別措置病室を全国的に普及・増床させることが重要になる。また、新たな治療薬登場とともに法改正が実施されることは先に述べた。米国では、事業所全体が使用する総排水量から最大使用数量を算定している。つまり、管理区域内の排水が病院内の一般排水と合流して処理される仕組みとなっており、運用やコスト面で大きなメリットがある。本邦で採用されれば、特別措置病室などでも一般下水に糞便だけでなく尿を流すことが可能になり、放射線管理上の手間も軽減される。

現在、核医学治療を実施可能な国内の放射線治療病室は減少傾向にある。特に大都市圏では治療病室の不足が顕著であり、その問題は深刻化している。特別措置病室において、限られた排水設備能力でも冷凍法など運用面を工夫して対応できる可能性を示唆した。今後の核医学治療においてますます放射線管理上の責務は増していくため、本稿が参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) 核医学診療推進国民推進. https://be173f36ec.clvaw-cdnwnd.com/f6c3c9a0d59cea749bb12215a2034b7a/200000213-37a2b3899e/PRRT_目的に渡航された方へのアンケート調査.pdf?ph=be173f36ec. (Accessed 2024.7.25).
- 2) 宮司典明, 花岡宏平, 右近直之, 他. 核医学治療の医療利用 (1) —これまでの展開と放射線技術の役割—. 保健物理. 2022; 57(4): 172-180.
- 3) 厚生労働省. 医療法施行規則の一部を改正する省令等の公布について (医政発 0401 第 24 号). 令和 4 年 4 月 1 日.
- 4) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会. 第 9 回全国核医学診療実態調査報告書. RADIOISOTOPES. 2023; 72(1): 49-100.
- 5) 特別な措置を講じた病室に係る基準, 管理・運用及び行動規範に関するマニュアル. 2022. https://www.jrias.or.jp/pdf/tokubetsusochi_202210.pdf (Accessed 2024.7.25).
- 6) 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本核医学技術学会, 他. ルテチウムオキソドトロオチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル, 第 1 版. 2021. https://www.jrias.or.jp/pdf/Lu-177manual_v1_2.pdf (Accessed 2024.7.25).
- 7) 遠藤啓吾, 小泉満, 木下富士美, 他. 核医学. 1999; 36(9): 1023-1031.
- 8) ルタテラ® 静注. 医薬品インタビューフォーム第 7 版. 2024. https://www.drugs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/lut/lut_lut_202404.pdf. (Accessed 2024.7.25).

^{177}Lu イメージングの基礎と臨床的役割

九州大学病院 山下 泰生

はじめに

令和 3 年秋に神経内分泌腫瘍を対象とした PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) 製剤である, ^{177}Lu DOTATATE が発売された. ^{177}Lu DOTATATE は, 治療に有益なベータ線の他に 113 keV および 208 keV のエネルギーを有するガンマ線を放出する. そのため, ^{177}Lu DOTATATE の内部被ばく管理では, 放出されたガンマ線による核医学画像に基づく吸収線量の推定 (dosimetry) が可能である. 当院では, これまでに 30 例以上の症例を経験し, ほぼ全ての症例で翌日および 5 日後に核医学画像を収集し, 臓器ごとの吸収線量を推定している. そこで, 本稿では当院での臨床経験に基づき吸収線量推定のためのイメージングテクニックおよび臨床的意義について述べる.

1. Dosimetry のための ^{177}Lu イメージング

核医学画像に基づき dosimetry を行う場合, 全身前後像 (whole body 像) を用いて解析する方法と SPECT 画像を用いる方法がある. どちらも ^{177}Lu から放出されたガンマ線の画像を用いるという意味で収集条件に関する注意点は類似している. Dosimetry のための ^{177}Lu イメージングの条件は, MIRD Pamphlet No.26¹⁾ に詳細が記載されており, 基本的にはその撮像法に従う.

MIRD Pamphlet No.26 において, 推奨される収集条件の一部を以下に示す.

- ・検出器 : 5/8 インチ
- ・コリメータ : ME (middle energy) 型
- ・収集エネルギーウィンドウ : 208 keV \pm 15~20% (計数不足の場合は, 113 keV のピークも使用する)

クも使用する)

- ・散乱線補正 : 208 keV では DEW 法, 113 keV では TEW 法など信頼できる補正法を選ぶ
- ・SPECT マトリックスサイズ : 128x128
- ・SPECT では最近接モードを用いる
- ・208 keV と 113 keV 両方を用いる場合は, 別々に散乱線補正および再構成を行い加算する

収集条件の詳細や根拠に関しては, 原著を参考にされたい.

2つのエネルギーピークを有する ^{177}Lu のイメージングでは最初にエネルギーウィンドウの設定に迷うところである. MIRD Pamphlet No.26 では, シミュレーションデータを根拠として 208 keV を用いることを強く推奨している. 図 1 に, XCAT ファントムに 7.4 GBq の ^{177}Lu を封入した場合を想定したシミュレーションデータを引用する. ME 型コリメータにおいて, 208 keV のピークでは total カウントに対する primary の割合が大きい

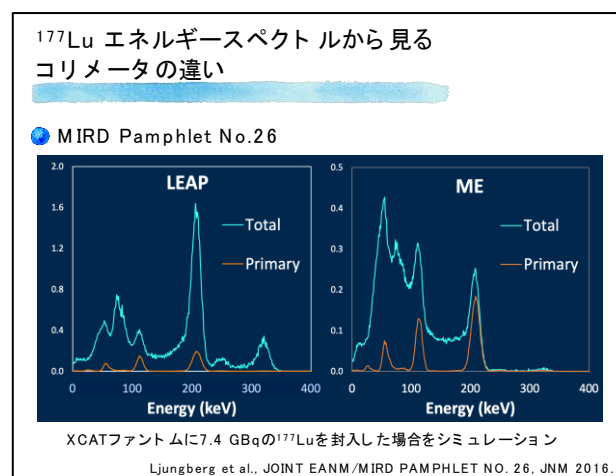


図 1 ^{177}Lu を想定したシミュレーション (MIRD Pamphlet No.26 から引用)

い. 一方 113 keV では, 散乱線等の影響で primary の割合が小さく, 定量的な評価が難しくなることが示されている.

また, MIRD Pamphlet No.26 では十分な SNR と空間分解能を達成することに重点が置かれている. とりわけ dosimetry においては, 有効半減期に従って減衰する患者を経時的に複数の時相で撮像するため, 高計数率領域から低計数率領域までの広い範囲での放射線量と計数率の直線性が担保されていることが最も重要となる.

^{177}Lu DOTATATE 投与後最初のイメージングでは, 高い放射能濃度を有す高計数率領域で, ガンマカメラの数え落としによる影響が発生する可能性がある. そこで, 我々のグループでは, ^{177}Lu DOTATATE 治療におけるアンガー型ガンマカメラと半導体型ガンマカメラの数え落としの影響を比較した²⁾. 図 2 に, ^{177}Lu DOTATATE 治療において, 投与後 20 時間後以降に撮像した場合を想定したファントム実験における, 計数効率のグラフを示す. 当院で収集した 20 時間後の臨床例における ^{177}Lu イメージング時の最大の入力計数率は, 半導体型で 1.1 counts/sec/mm², アンガー型で 0.8 counts/sec/mm²であった. 図 2 より, 数え落としのない半導体型と同様に, アンガー型ガンマカメラにおいても, ^{177}Lu イメージングにおいて数え落としの影響は生じなかった.

一方, ^{177}Lu DOTATATE 投与後数十時間以上経過した際のイメージングでは, 減衰による SNR の低下が懸念されるため, 収集時間の設定には注意が必要となる. 図 3 に, ^{111}In -ソマトスタチン受容体シンチグラフィにおける Whole body 画像の収集時間と TIAC (time-integrated activity coefficient) の関係を示す. どの領域においても, 収集時間が 50 sec/step より短い場合は TIAC が低下することから, 収集時間が短すぎる場合は, 吸収線量を過小評価する可能性が示唆された³⁾.

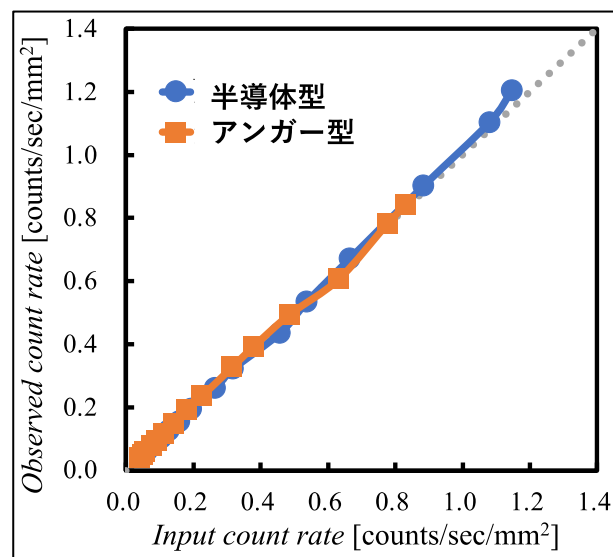


図 2 ^{177}Lu を封入した 42%関心領域における計数率特性

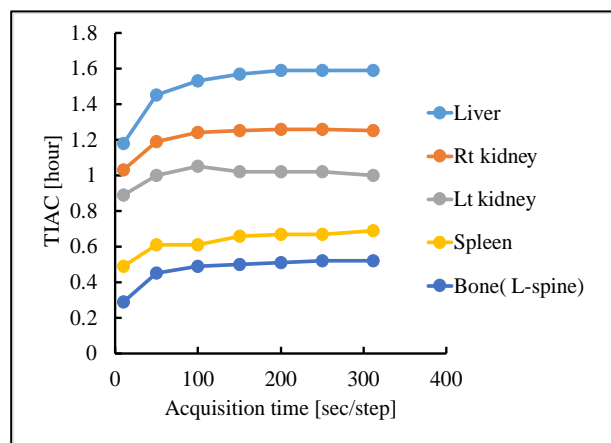


図 3 ^{111}In -ソマトスタチン受容体シンチグラフィにおける収集時間と TIAC の関係

2. 臨床における dosimetry

Sundlöf らは, ^{177}Lu DOTATATE 核医学内用療法において, 腎臓の dosimetry に基づいて投与回数を変更した場合, 被ばくによる副作用の毒性が低くなることを示し, 患者ごとに個別の治療プランを実施するための dosimetry の重要性を示した⁴⁾. しかし, 臨床データ蓄積の浅い本分野においては, 未だ手法の確立がなされておらず, dosimetry の手法は様々である⁵⁾. 核医学画像から dosimetry を行う手法として, 図 4 および 5 に whole body 像と SPECT/CT 像を用いた dosimetry

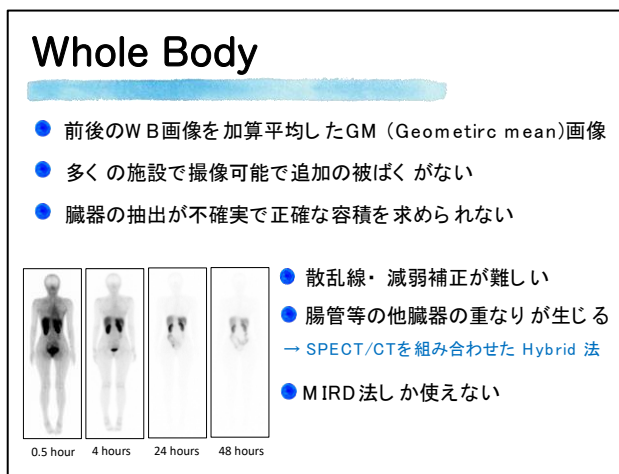


図 4 Whole body 像を用いた dosimetry の特徴

の特徴を示す. Whole body 像を用いる方法は、多くの施設で撮像可能であり追加の被ばくが無い反面、散乱線補正・減弱補正を行えないこと、臓器の輪郭抽出と容積算出が不確実であること、および腸管など他臓器との重なりを考慮できないために、定量性は SPECT/CT には及ばない. また、MIRD 法に基づく線量計算アルゴリズムを採用する Whole Body 画像を用いる方法では、直接的に腫瘍の線量を評価することができない. 一方、SPECT/CT 像からモンテカルロ法⁶⁾や VSV (Voxel S-values dose kernel convolution) 法⁷⁾に基づいて dosimetry を行うソフトウェアでは、より高精度に臓器や腫瘍の線量評価が可能である.

¹⁷⁷Lu DOTATATE 核医学内用療法では、副作用として、骨髄抑制による血小板数の減少と腎機能障害に注意を要する⁸⁾. しかし 2024 年現在、核医学内用療法における副作用の発現を核医学画像に基づく dosimetry によって制御するための臓器耐用線量の指標は確立されていない. そこで、通常分割照射における正常臓器の耐用線量⁹⁾を参考にすることになる. 例えば、腎臓における臨床的腎炎の TD5/5 (5 年間で 5%に副作用を生ずる線量) は、23 Gy とされている. ところが、前述の Sundlöf らの報告では、腎臓に 25 Gy 以上の線量を受けた 35 症例においても腎毒性は報告されてい

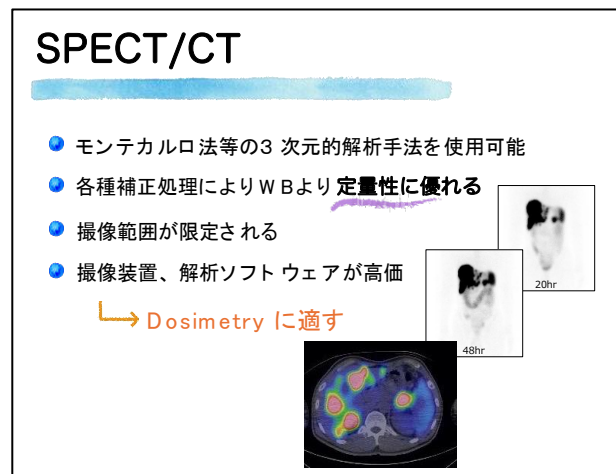


図 5 SPECT/CT 像を用いた dosimetry の特徴

い⁴⁾. これは、核医学治療では、ベータ線による内部被ばくを 8 週間の治療インターバルで受けるため、単純に外部照射から求められた臓器耐用線量を用いて吸収線量を評価することが難しいことを示唆している.

当院も現在は、¹⁷⁷Lu DOTATATE の投与量決定の指標として、主に血液検査のデータを参照しているが、今後、核医学治療の dosimetry データの蓄積により、信用できる具体的な耐用線量が示されることで、患者個別の治療計画が行えることを期待したい.

3. 領域抽出と dosimetry 精度

核医学画像を用いた dosimetry では、線量計算の手順の中で、多数の潜在的な誤差要因

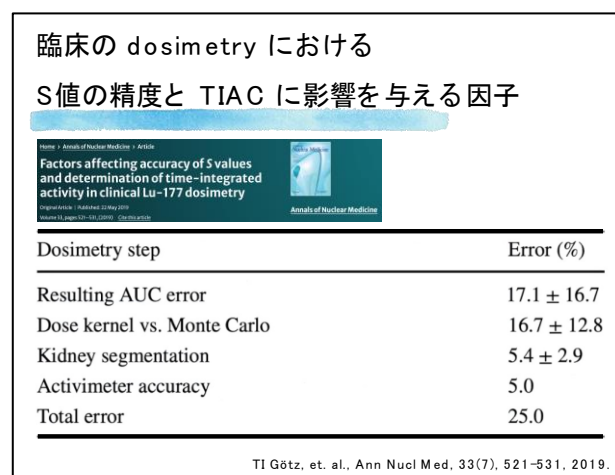


図 6 Dosimetry における誤差 (T. Götz らの引用)



図 7 GE 社製 Q. Thera AI を用いた腎臓の自動抽出

が存在する¹⁰⁾。Götz らは、S 値 (標的臓器が受ける単位崩壊あたりの組織平均吸収線量) と TIAC に影響を与える因子を検討し、dosimetry において、total error が 25% 存在することを報告している¹¹⁾。中でも、腎臓の領域抽出の誤差は、観察者の熟練度により変動し、トレーニングや専用アプリケーションを使用することで回避可能な要因であり、我々の工夫と努力により精度を上げることができる。例えば、dosimetry 専用のソフトウェアを用いることで、AI を用いた自動抽出 (図 7) を行い、観察者間の誤差を軽減することも有用である¹²⁾。ただし、現在市販されている自動抽出手法は、全て CT 画像を用いた抽出法を採用している点に注意が必要である。C. Uribe らは、ファントムを用いた検討の中で、CT 画像のみで dosimetry を行った場合、誤差が大きくなるため、CT 画像から臓器容積を算出し、SPECT 画像を用いた領域抽出により S 値を算出する方法を有用と結論付けている¹²⁾。実際に臨床で dosimetry を行う場合は、複数のスタッフが解析を行う場合も考えられるため、どの手法が最も精度良く、かつ観察者間誤差が少ないかを考慮して手法の選択を行うことが望ましいと考える。

最後に、図 9 に筆者の描く核医学治療の

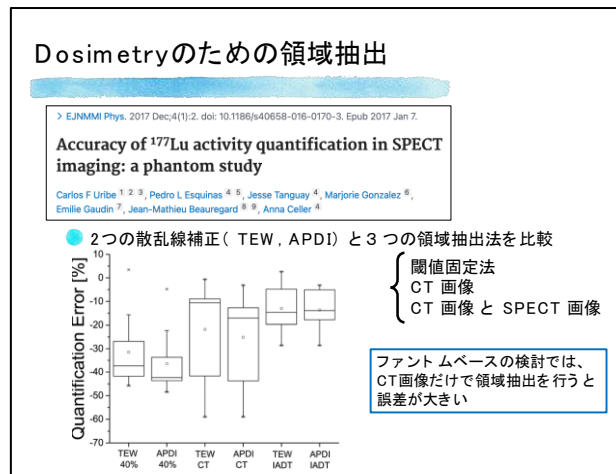


図 8 領域抽出手法と dosimetry 誤差の関係 (C. Uribe らの引用)

dosimetry に関する、perspective と未来の模式図を示す。個別の治療プランを目的とした核医学治療の dosimetry において、未だ絶対的な手法は明示されていない。しかし、不確かさを最少化する工夫を行い、誤差を減らすことこそ我々の仕事と考える。将来的に、データの蓄積がなされ、線量と治療効果と副作用の関係を推測可能なデータベースの構築やパターン認識手法の開発により、患者が安心して核医学内用療法を受けられる日が来ることを期待するとともに、本稿が、その一助となれば幸いである。

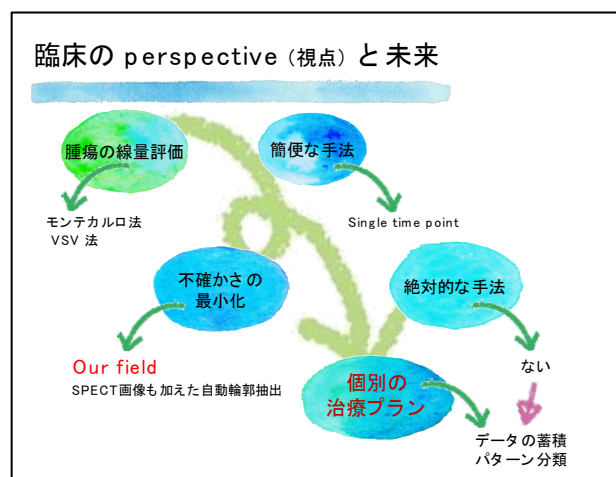


図 9 Dosimetry に関する perspective と未来の模式図

参考文献

- 1) Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, et al. MIRD Pamphlet No.26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ^{177}Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med.* 2016; 57(1):151-162.
- 2) 山下 泰生, 平川 和弥, 吉留 郷志, 他. ^{177}Lu -DOTATATE 核医学治療における γ カメラの計数率特性が内部被ばく線量推定に与える影響. 第 43 回 日本核医学技術学会総会学術大会. 2023.
- 3) 山下 泰生, 北村 宜之, 吉留 郷志, 他. ^{111}In ソマトスタチン受容体シンチグラフィにおいて全身像の収集速度が内部臓器被ばく線量推定に及ぼす影響. 第 78 回 日本放射線技術学会総会学術大会. 2022.
- 4) Sundlöv A, Gleisner KS, Tennvall J, et al. Phase II trial demonstrates the efficacy and safety of individualized, dosimetry-based ^{177}Lu -DOTATATE treatment of NET patients. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2022; 49: 3830-3840.
- 5) Uribe C, Peterson A, Van B, et al. An International study of factors affecting variability of dosimetry calculations, part 1: design and early results of the SNMMI Dosimetry Challenge. 2021; 62(3): 36S-47S.
- 6) Hippelainen E, Tenhunen M, Maenpaa H, et al. Dosimetry software Hermes internal radiation dosimetry. *Nucl Med Communications.* 2017; 38(5): 357-365.
- 7) Lee MS, Kin JH, Paeng JC, et al. Whole-Body Voxel-Based Personalized Dosimetry: The Multiple Voxel S-Value Approach for Heterogeneous Media with Nonuniform Activity Distributions. 2018; 59(7): 1133-1139.
- 8) Melis M, Krenning MP, Bernard BF, et al. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2005; 32(10): 1136-1143.
- 9) Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1991; 22(1): 109-122.
- 10) 花岡 宏平, 宮司 典明, 米山 寛人, 他. 核医学治療における放射線技術. *日本放射線技術学会雑誌.* 2020; 76(12): 1237-1247.
- 11) Götz TI, Schmidkonz C, Maier A, et al. Factors affecting accuracy of S values and determination of time-integrated activity in clinical Lu-177 dosimetry. *Ann Nucl Med.* 2019; 33: 521-531.
- 12) 畑中 あすか, 山下 泰生, 粟元 伸一, 他. 核医学内用療法 dosimetry における観察者間のばらつきが吸収線量に与える影響. 第 80 回日本放射線技術学会総会学術大会. 2024.

¹⁷⁷Lu 核医学治療 dosimetry の技術的展望

Technology foresight of targeted radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu ligand

福島県立医科大学 先端臨床研究センター 右近 直之

はじめに

これまで本邦で核医学治療といえば、¹³¹I を用いた甲状腺がんに対する治療，もしくは甲状腺機能亢進症に対する治療が主であったが 2016 年から始めて α 線放出核種の 1 つである ²²³Ra が去勢抵抗性前立腺がん骨転移に対し使用可能となり，2021 年には新しい β 線放出核種である ¹⁷⁷Lu を用いたルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE 注射液) が保険収載され本邦における核医学治療は大きく変化している。

核医学治療において診断と治療を組み合わせた Theranostics (Therapeutics + Diagnostics) という造語がつけられるなど治療薬の体内分布のイメージングによる解析が重要な技術となっており，診断画像に対する精度検証などを含めた撮像法の知識が必要となっている。

新たに臨床使用が可能となった ¹⁷⁷Lu-DOTATATE は静脈注射による投与であり，腫瘍組織だけでなく全身に分布するため骨髄や腎臓などの正常臓器に対する影響も無視できない可能性がある。さらに腫瘍への集積を評価することで治療効果の推定を実施することも可能となる。今後追加されることが期待されている ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 による前立腺がんの治療薬が加わると線量評価 dosimetry の重要性は益々高まることが予想される。そこで本講では ¹⁷⁷Lu 核医学治療 dosimetry の技術的展望について講演する。

Dosimetry について

核医学診療における線量評価は古くから実施されており，米国核医学会の委員会の一つ

である MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee) 委員会から報告されている MIRD 法が現在も考え方のベースとなっている。

各組織の時間積分された累積放射能は，時系列に撮像された人の臨床画像データを積分する。MIRD 法における重要な値として $S(r_t \leftarrow r_s)$: S 値があるが，S 値は標準人体模型ファントムに対してモンテカルロシミュレーションを用いて計算されている。近年では MIRD 法による吸収線量計算において標準人体模型ファントムだけでなく，核医学診断薬もしくは治療薬を投与された患者の臨床画像をファントム化し吸収線量計算が可能となってきている¹⁾ (図 1)。核医学治療における治療薬の治療計画，いわゆる腫瘍への線量計算による治療効果判定や副作用予測といった患者個人個人の評価に対する用途が期待されている。

MIRD法のイメージ図

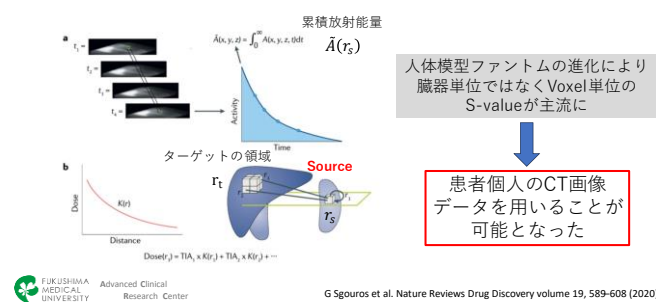


図 1

Dosimetry の課題

核医学治療 Dosimetry の課題として解析画像の選択，解析ソフトウェアの選択，累積放射能の求め方，Contouring 精度，Fitting 精度，画像の定量化，撮像タイミングの最適化，DNA

や細胞レベルでの線量評価 (マイクロドジメトリー) などが挙げられる。米国核医学会の委員会でされた ¹⁷⁷Lu Dosimetry Challenge 2021 を解析した結果では、線量計算に使用する線源領域およびターゲット領域の輪郭抽出精度は最大で 176% のずれが確認され、時間累積放射能では最大 192%、平均吸収線量では最大 57.7% のばらつきが確認された^{2,3)}(図 2)。さらに Fitting 精度も撮像タイミングや Fitting model により変化するため⁴⁾、さらに誤差が大きくなることが考えられる (図 3)。

Dosimetry Challengeの結果と考察

- 60%の参加者がVoxel Based method
 - そのうち47%は市販のソフトウェアを使用
- 臓器の体積は最大49.8%の誤差、病変では最大176%、累積放射能は最大192%、平均吸収線量は最大57.7%
- セグメンテーションは43分 (中央値)、合計時間は89分 (中央値)

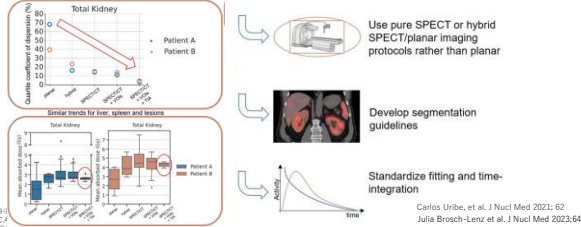


図 2

撮像頻度とFitting精度の検証

$$f_{2P}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} - A_1 e^{-(\lambda_2 + \lambda_{phys})t}$$

$$f_{3P}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} - A_1 e^{-(\lambda_2 + \lambda_{phys})t}$$

Basic quantitative information for TAC fits listed in (1) - 4. The type of fit, χ^2 , uncertainty and R^2 parameter are provided.

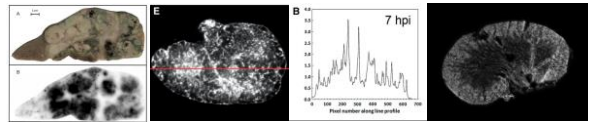
Fit function	Measurements (Data)	Fit parameters	χ^2	CV (%)	RMS	RMSE (Bq/cc/s)	RMSE deviation (%)
General model	40, 176, 184	$A_1 = 0.04 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.2403	0.1166	0.2231	154.70	6.8%
$f_{2P}(t) = A_1$	40, 176, 184	$A_1 = 0.04 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.2403	0.1166	0.2231	154.70	6.8%
$f_{3P}(t) = A_1$	2, 26, 44, 46	$A_1 = 0.17 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.9510	0.1576	0.0209	664.1	15.6%
$f_{2P}(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t}$	40, 176, 184	$A_1 = 0.17 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.9507	0.1465	0.0219	654.0	15.1%
$f_{2P}(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t}$	116, 184	$A_1 = 0.0000 \text{ Bq/cc/s}$ $A_2 = 0.02 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$ $\lambda_2 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	4.74	4.74	4.74	275.2	1.8%
$f_{2P}(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t}$	40, 176, 184	$A_1 = 0.0000 \text{ Bq/cc/s}$ $A_2 = 0.0000 \text{ Bq/cc/s}$ $A_3 = 0.04 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$ $\lambda_2 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$ $\lambda_3 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.9970	0.0990	0.0100	565.7	13.9%
Linear regression 1	40, 176, 184	$A_1 = 0.04 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.9986	0.1100	0.0001	512.4	12.4%
Linear regression 2	40, 176, 184	$A_1 = 0.04 \text{ Bq/cc/s}$ $\lambda_1 = 0.0000 \text{ s}^{-1}$	0.9702	0.4052	0.0790	543.3	7.1%

図 3

さらに、核医学治療で使用される放射性薬剤は、臓器や組織内で均一に分布せず局在化することが知られている^{5,6)}。外部照射放射線治療と異なり、腫瘍に均一にエネルギーを付与することができないため、平均吸収線量を評価するだけでは、仮に外部照射放射線治療と同一の吸収線量を腫瘍に付与したとしても同一の結果が得られるとは限らない (図 4)。

Micro-Dosimetry

放射性薬剤の組織内分布の評価



PETやSPECTの画像を用いた体外での測定法

+

治療薬の局在による線量分布の不均一性

図 4

まとめ

MIRD 法の基本的な考え方が核医学治療の Dosimetry のベースとなっている。患者 CT 画像をファントムとして患者の個別化 Dosimetry が可能となり Dosimetry 方法も進化している。従来よりも装置の日常校正、QA/QC がますます重要と考えられる。Dosimetry による予後の予測などが示唆され始めており、重要な位置づけになる可能性が高く、核医学治療の Dosimetry には手順の標準化、装置の定量精度の高度化を進めていく必要がある。

参考文献

- 1) Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nature Reviews Drug Discovery volume 2020;19:589–608.
- 2) Uribe C, Peterson A, Van B et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge. J Nucl Med. 2021;62(Suppl 3):36S-47S
- 3) Brosch-Lenz J, Ke S, Wang H et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 2: Overall Variabilities in Absorbed Dose. J Nucl Med. 2023;64(7):1109-1116.

- 4) Ivashchenko OV, O'Doherty J, Hardiansyah D, et al. Time-Activity data fitting in molecular Radiotherapy: Methodology and pitfalls. *Phys Med.* 2024; 117:103192.
- 5) Hemmingsson J, Högberg J, Mölne J, et al. Autoradiography and biopsy measurements of a resected hepatocellular carcinoma treated with ⁹⁰yttrium radioembolization demonstrate large absorbed dose heterogeneities. *Adv Radiat Oncol.* 2018; 3(3): 439–446.
- 6) Bäck T, Jacobsson L. The alpha-camera: a quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of alpha-particles. *J Nucl Med.* 2010; 51(10):1616-23.

^{177}Lu 核医学治療に活かせる放射線治療の知識

大阪医科薬科大学 柿野 諒

はじめに

^{177}Lu -DOTATATE ペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)が臨床運用されている。 ^{177}Lu は半減期が 6.647 日と核医学治療に最適な半減期(6 時間~7 日¹⁾)を有する。 ^{177}Lu は最大 498 keV の β 線を放出し、その過程で 113 keV と 208 keV の γ 線も放出しており、これが SPECT イメージングを可能とする。

この治療を受けることによる副作用は、主に腎機能障害と骨髄抑制がある。これらの副作用を適切に予測する上で線量評価(ドシメトリ)の考え方が重要になると考えられる。ドシメトリは、患者毎に画像ベースの吸収線量を算出し、その安全性を評価することを指す。例えば、図 1 に示すように、同様の核医学治療を施行したとしても、4 回の治療を完遂する患者もいれば、腎臓や骨髄への集積が大きく、3 回目の治療で断念するといったことも考えられる。さらに、X 線治療などの照射歴がある患者に対しては、既に腎臓や骨髄などに対して放射線が照射されている場合、投与量を減らす必要があるといった可能性も考えられる。このような場合、過去の放射線治療の線量分布との合算をすることで、副作用の予測をすることが望ましい。この線量合算は、正確には、単なる平均線量の足し算ではなく、三次元的な線量分布の重ね合わせを行う必要がある。以上より、核医学治療においても、例えばモンテカルロ法のような三次元的な線量計算手法が、「患者個別の線量評価」に有用になることが期待される。本稿では、今後の核医学治療で有用となることが期待される X 線治療の基礎知識についてまとめた。

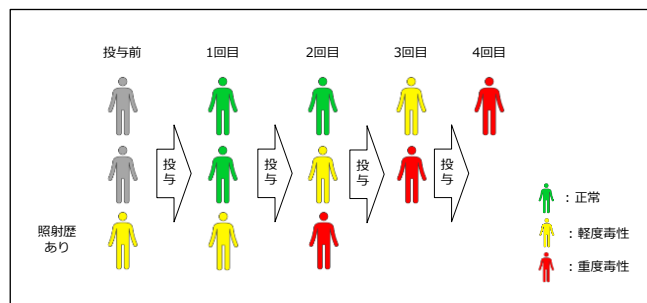


図 1 個々の患者に対する核医学治療の概要

1. 並列臓器・直列臓器

正常臓器は並列臓器と直列臓器に分類される。これは前者が多数の機能小単位(subunit)が並行して同じ効果を果たすのに対して、後者は連続する subunit で構成される。並列臓器は、一部の機能が損傷されても、他の subunit が機能を代償する為、全体の機能はあまり損なわれない。その為、線量と体積の関係性が重要となり、線量体積ヒストグラム(DVH)解析が有効となる。一方、直列臓器は一部が損傷されてしまうと、器官としての機能が損なわれる為、最大線量が耐用線量を超えないことが重要となる。

2. 腎臓・骨髄の輪郭入力

腎臓は多数のネフロンと呼ばれる subunit から構成される為、並列臓器に分類される。X 線治療においては、片方の腎臓の線量が制約内に収まれば許容といった場合もある。しかし、核医学治療の場合、両腎に同程度の集積がある為、線量制約の逸脱には細心の注意を払う必要があると考えられる。腎臓の輪郭入力の際、腎盂を含めるかは議論の分かれるところとなる。Joskowicz 等²⁾によると、腎盂側の輪郭入力は評価者間変動が大きい。Rydén 等³⁾によると、腎盂への薬剤の集積は比較的低い。

つまり、輪郭入力に腎盂を含めると、腎臓全体としての平均線量が低下する。もし腎臓に対して処方線量が決定される場合、結果的に投与量を増加させることに繋がる。その為、腎盂を輪郭入力に含めるかは、規則として設ける必要があると考えられる。

^{177}Lu 核医学治療の腎臓の耐用線量 23 Gy は、放射線治療計画ガイドラインに掲載される「通常分割照射における正常組織の耐用線量」の 5 年間で 5%に副作用を生ずる線量 (TD5/5)の 3/3 の値である。また、「QUANTEC による正常組織の耐用線量」では、平均線量以外にも $V_{12} < 55\%$ 等といった線量体積指標もあり、これらの指標も線量評価で参考になると考えられる。

骨髄抑制は局所の外照射の場合、問題とはなりにくいですが、輪郭入力を行う場合、骨全体を骨髄の代替として輪郭入力することもある。Manhantshetty 等⁴⁾によると、骨髄腔が骨全体と比較して Grade2 以上の骨髄抑制と相関する為、赤色骨髄の代用として優れている。Murakami 等⁵⁾によると、骨の領域と軟組織の領域の重なり部分が骨髄腔と定義してある。核医学治療において骨髄の線量評価を行う場合、上記の手法も有用であると考えられる。

3. 線量評価の指標、解析手法

放射線治療における計画標的体積(PTV)の線量の記録は、従来 ICRU 基準点での線量、PTV 内の最大・最小線量(D_{\max} , D_{\min})が用いられてきた。しかし、近年発展した強度変調放射線治療(IMRT)では、線量計算の誤差や、輪郭入力の誤差、治療計画装置(TPS)上での輪郭の読み取り方に影響されやすく、 D_{\max} , D_{\min} の信頼性が低くなる為、その代替として、 $D_{2\%}$ ($D_{\text{near-max}}$), $D_{98\%}$ ($D_{\text{near-min}}$)が推奨される⁶⁾。危険臓器(OAR)においては、直列臓器では、 D_{\max} は依然として重要ではあるが、 $D_{2\%}$ 等も用いられる。図 2 に典型的な DVH と線量指標を示す。PTV 内に、線量計算誤差に起因する明らかな Hot spot, Cold spot が見られる場合、

D_{\max} , D_{\min} は現実的でない結果となる。そのような場合、 $D_{98\%}$, $D_{2\%}$ が有用である。

この考え方を核医学治療に応用する上で、いくつか考慮することがある。まず、SPECT の空間分解能は 10 mm 程度であり、放射線治療における線量計算グリッドサイズ約 2 mm より大きくなる。また、モンテカルロ法で線量計算を行う場合、計算領域は全身となる為、計算コストが大きくなり、統計誤差を小さくするのに多大な時間を要する。このような事情を鑑みると、IMRT と同様の評価指標、もしくは、より計算誤差が影響されにくい $D_{95\%}$, $D_{5\%}$ も有用であると考えられる。

実際に線量解析を行う際、DICOM データを取り扱うことになる。放射線治療でよく用いられる DICOM データは、以下の 4 つがある。

- ・ Image : CT, MR, PET, SPECT 等の画像
- ・ RT Structure Set: 病変・臓器の輪郭
- ・ RT plan : MU 値などの治療計画情報
- ・ RT Dose : 線量分布

これらのデータから DVH やそれに基づく線量指標を抽出するには、最低限 RT Structure set と RT Dose が必要となる。

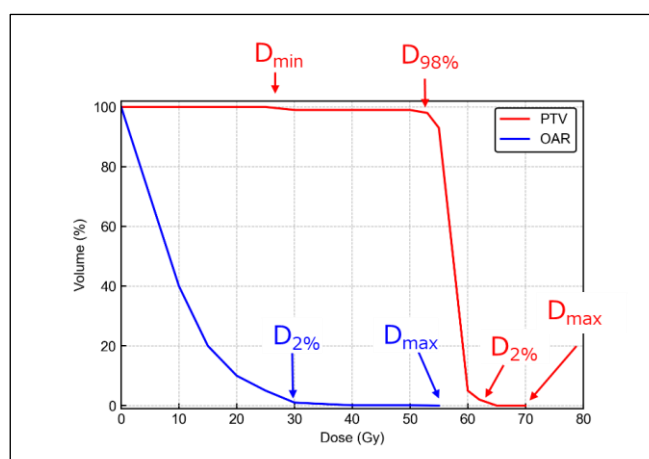


図 2 輪郭内に極端な Hot / Cold spot がある場合の線量体積ヒストグラム

モンテカルロ法等の三次元的な線量評価をする利点の 1 つに「Cross-irradiation dose」がある。この現象は、腫瘍や高集積部位に近接する正常臓器の線量が増大する現象であり、

^{177}Lu から微弱に放出される光子による影響である。Hippeläinen 等⁷⁾によると、腎臓近辺で高集積があった症例で、この光子線量により腎臓の線量が上がっていることが報告されている(図 3)。MIRD 法においては、腫瘍線量は Sphere モデル(MIRD ファントムから独立した球体に対する自己線量を評価する手法)が使用されており、この影響を考慮することが難しい。一方、モンテカルロ法では、SPECT 画像に基づき線源分布が作成される為、この光子線量の評価が可能になる。

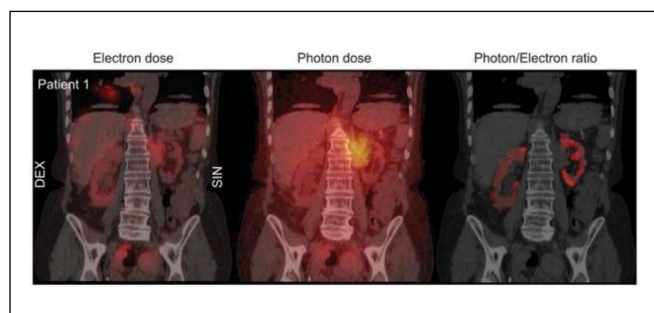


図 3 高集積が見られる症例 (Hippeläinen et al より引用)

5. 生物学的な線量評価の考え方

X線治療においては、基準となる 2 Gy/fr 以外にも様々な線量分割が用いられる。一回線量や照射日程が異なれば、同じ吸収線量であっても生物学的効果が異なる為、直接的な比較が難しくなる。その為、生物学的に同等な線量を算出することが望ましいが、その手法の一つとして、2 Gy 等価線量(EQD2)が有用であると考えられる。基本的に、耐用線量は 2 Gy/fr 前後の臨床試験に基づいた値であり、2 Gy/fr でない場合、2 Gy/fr 相当に換算することで直接的な比較が可能となる。この時、放射線治療でよく用いられている直線-二次曲線(LQ)モデルに代表される生物効果モデルを参考にすることが多い。LQ モデルに基づく、EQD2 の式は以下のように表される。

$$EQD2 = d \times n \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \quad (1)$$

ここで、d は一回線量、n は分割回数、 α/β は

α/β 比であり組織により異なる値であるが、大凡、腫瘍で 2~3、正常組織で 10 程度として計算することが多い。例えば、乳房に対する放射線治療は、通常分割で 50 Gy/25 fr である。一方で、寡分割照射の場合は 42.56 Gy/16 fr である。吸収線量としては異なる値となるが、式(1)を用いると、EQD2 は 49.6 Gy となり、生物学的には等価であることが導出される。この線量分割は、過去に臨床試験が行われ、全生存率や局所再発率が同等であることが明らかになっている⁸⁾。

ここで、よく用いられる LQ モデルは、臨床現場ではよく用いられてはいるが、時間因子が考慮されていない為、標準的な治療期間や 1 回線量と極端にずれる場合、モデルから乖離する可能性はある。近年では、微小領域に付与されるエネルギー量から生物効果を予測する「Microdosimetric kinetic model」があり、このモデルでは時間因子が考慮可能である。先行研究で、このモデルを用いた核医学治療の線量評価についても報告されている⁹⁾。

6. ドシメトリにおいて気を付ける点

核医学治療は将来的には個々の患者に最適な投与量を処方することが望ましい。その投与量の決定にあたっては、モンテカルロ法などの三次元的な線量分布を提供可能な手法が有用であると考えられる。一方で、モンテカルロ法で計算される値が必ずしも正しいとは言えないことを念頭に置く必要がある。例えば、線量計算に用いる放射性核種を間違えるといったことが起こると、計算された線量分布や投与量は全くあてにならないものとなる。

放射線治療では、過去の誤照射事故の経験から品質保証/品質管理(QA/QC)の重要性が認識されている。治療計画においては、患者個別 QA が行われる。強度変調放射線治療(IMRT)においては、QA 用ファントムに実治療で用いられるプランを照射して、TPS・実測間で線量分布の再現性を確認する。強度変調を用いな

い通常照射の場合, Monitor unit (MU)独立検証により品質を担保する¹⁰⁾. MU 独立検証とは, TPS とは独立した計算システムで MU を評価することで, TPS の計算結果の正しさを検証する業務である. 独立した計算システムでは, 患者は均質な水かつ単純な形状として扱うことが多い. TPS と独立した計算システム間で誤差が介入レベルを超えないかを確認することが重要である. この考え方は, 核医学治療にも応用し得ると考えられる.

核医学治療において従来発展してきた MIRD 法は, 標準的な体型や薬物動態を考慮しており, 病変は Sphere モデルを使用している為, 患者個別のドシメトリには不適といった考え方もある. しかし視点を変えると, MIRD 法は「標準的な結果」を提供するとも言える. モンテカルロ法などで得られた計算結果を MIRD 法と比較することは, QA の観点からは非常に重要になると考えられる. 核医学治療では線量分布の「真値」は分からないが, 異なる線量計算アルゴリズムで線量指標や投与量の妥当性が検証されれば, その計算結果の信頼性を高めることに寄与する.

まとめ

¹⁷⁷Lu 核医学治療に活かせる放射線治療の知識について解説した. 本稿が核医学治療の発展の一助となれば大変幸いである.

参考文献

- 1) Qaim, S.M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. *Radiochimica Acta*, 2001. 89(4-5): 297-304.
- 2) Joskowicz L, Cohen D, Caplan N, et al. Inter-observer variability of manual contour delineation of structures in CT. *Eur Radiol*. 2019; 29(3): 1391-1399.
- 3) Rydén T, Heydorn Lagerlöf J, Hemmingsson J, et al. Fast GPU-based Monte Carlo code for SPECT/CT reconstructions generates improved ¹⁷⁷Lu images. *EJNMMI Physics*. 2018. 5(1): 1.
- 4) Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S, et al. Comparison of 2 Contouring Methods of Bone Marrow on CT and Correlation With Hematological Toxicities in Non-Bone Marrow-Sparing Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent Cisplatin for Cervical Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2012. 22(8): 1427-1434.
- 5) Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, et al. A Dosimetric Analysis of Intensity-modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer. *Anticancer Research*, 2014. 34(9): 5091-5098.
- 6) Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT):Contents. *Journal of the ICRU*, 2010. 10(1): 1-3.
- 7) Hippeläinen ET, Tenhunen MJ, Mäenpää HO, et al. Dosimetry software Hermes Internal Radiation Dosimetry: from quantitative image reconstruction to voxel-level absorbed dose distribution. *Nuclear Medicine Communications*. 2017. 38(5): 357-365.
- 8) Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(6): 513-20.
- 9) Sato T, Furuta T, Liu Y, et al. Individual dosimetry system for targeted alpha therapy based on PHITS coupled with microdosimetric kinetic model. *EJNMMI Physics*. 2021. 8(1): 4.
- 10) Stern RL, Heaton R, Fraser MW, et al.

Verification of monitor unit calculations
for non-IMRT clinical radiotherapy:
Report of AAPM Task Group 114. Medical
Physics. 2011. 38(1): 504-530.

東北大学大学院医学系研究科 画像解析学分野 (金田研究室)

教授 金田 朋洋, 講師 臼井 章仁, 小田桐 逸人

1. はじめに

東北大学は1907年(明治40年)に日本で3番目の帝国大学として創立しました。東北大学の使命は、建学以来の伝統である「研究第一」と「門戸開放」の理念を掲げ、世界最高水準の研究・教育を創造することです。また、研究の成果を社会が直面する諸問題の解決に役立て、指導的人材を育成することによって、平和で公正な人類社会の実現に貢献するとしています。東北大学大学院医学系研究科は、医科学専攻、障害科学専攻、保健学専攻があり、医学、医療の高度化・専門化に伴い、知識と技能に優れた高度専門職者、教育者・研究者の育成が求められています。

2. 放射線技術科学専攻

保健学専攻は、高度専門職者養成と保健学の教育者・研究者を育成する目的で平成20年4月に設置されました。看護学コース、放射線技術科学コースと検査技術科学コースの三つのコースを設け、教育、研究指導を行っています。研究指導にあたっては、複数教員指導体制をとり、所属研究室以外の教員による研究指導(アドバイザー教員指導)を導入しています。社会人入学生も履修可能なようにインターネットスクールや夜間開講科目も数多く用意されています。修了後の進路として、大学教員や研究者、病院の指導的な高度専門職者、医療行政、企業などの種々の分野へと就職をしています。

放射線技術科学の学部生は大学院進学率が約50%であり、他の放射線技師養成国立大学と比較しても非常に高い進学率となっています。放射線技術科学コースの研究分野は医用物理学分野、画像情報学分野、医用画像工学分

野、画像診断学分野、画像解析学分野、放射線検査学分野、放射線治療学分野の7分野あり、それぞれ特色の違った内容や視点で研究が行われています。現在の教員数は教授7名、准教授1名、講師4名、助教1名、助手1名の計15名で構成されています。

3. 画像解析学分野(金田研究室)

画像解析学分野は、金田教授が就任して3年になります。当分野では主に2つのテーマが柱になっております。①核医学、PETを用いた画像解析技術、治療への応用の研究、②死亡時画像診断における死亡時の病態把握、死因究明についての研究になります。

核医学、PETを用いた研究では、東北大学病院と連携し、最新のSPECT/CT装置やPET/CT装置の撮影条件や撮像タイミングの標準化・最適化を目指しています。さらに東北大学先端量子ビーム科学研究センター(RARIS)とも連携し、PET製剤の開発や臨床へ応用を目指した研究も行っています。研究テーマの一部を記載します。



図1.研究環境&協力体制

- ・半導体検出器搭載型PET/CT装置におけるSUV再現性評価
- ・骨SPECT撮像の基礎的検討 -BPL法による再構成条件の検証-

TOPICS

・リング型半導体 SPECT/CT 装置による^{99m}Tc心筋血流シンチグラフィの撮像条件の検討

死後画像解析の研究では、宮城県警，法医学分野，画像診断学分野と協力して法医解剖前 CT を中心とした死後画像診断法の研究を行っています。死後 CT 画像から骨の 3 次元画像を作成し，破格の頻度の調査や，骨の各種計測による性別判定や年齢推定法，各種臓器の重量や CT 値などから死後画像における病変の診断法を研究しています。研究テーマの一部を記載します。

- ・「縊頸における舌骨・甲状軟骨の骨折に関する検討」
- ・「死後 CT における致死的脳内血腫の解析」

当研究室は我が国でも数少ない核医学・PET を専門とする研究，及び死後画像解析を専門とする研究を行う特色を持っています。学部からの進級のほか，社会人大学院生も所属しており，病院で診療放射線技師として働きながら臨床業務と研究の両立を実現しています。社会人大学院生は，学部から進級してきている院生に対しても，臨床現場の視点からの意見交換ができるため，いい刺激となっています。さらに，非常勤講師として他大学の教授や技師からも指導を受ける機会も設けており，違った視点での情報共有ができる環境となっています。社会人院生も多く所属しているため，セミナーは 18 時から開催しています。毎週水曜日は分野セミナー，毎週木曜日は大学院セミナーが開催されています。分野セミナーでは研究の進展状況や，内容の相談を行っています。大学院セミナーでは全分野の院生と教員からの質疑応答を行い研究の質の向上とプレゼンテーション能力の強化を行っています。研究の成果報告として多くの大学院生が国内外の学会での研究発表を経験し，和文誌および英文誌への論文投稿を実現しています。



図 2.研究風景



図 3.JSRT2024 参加



図 4.令和 5 年度卒業生（学部生 & 院生）

4.最後に

当分野に興味があり，詳しい情報が知りたい方は是非ご連絡をください。今後も学生教育や研究発表などで皆様のお世話になる機会があると思いますので，引き続きご指導のほどよろしくお願いいたします。

【問合せ先】

東北大学大学院医学系研究科画像解析学分野
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

TEL/Fax 022-717-7872

E-mail kaiseki@med.tohoku.ac.jp

HP:<https://www.kaiseki.med.tohoku.ac.jp/index.html>

半導体検出器搭載 PET/CT 装置: Omni Legend™ (オムニ レジェンド)

GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 Imaging 本部 MI 部 鈴木 直樹

はじめに

^{177}Lu による神経内分泌腫瘍の治療が 2021 年に我が国で開始されてから 3 年が経過しようとしている。欧米諸国と比較して遅れはあるものの Theranostics が国内で浸透してきており、前立腺がんに対する新たな薬剤への期待も高まっている。PET/CT は現在 ^{18}F -FDG を用いた全身腫瘍検索を主とし適用がなされているが、Theranostics において言えば、有効性予測や治療の決定 (コンパニオン診断) にも用いられるため、治療を行う上で非常に重要な役割を担う。さらにこれら新たな薬剤は主に腫瘍特異性が高いという特長を有することから、イメージング技術においては、淡く小さな集積をいかに描出できるかが今後の装置に求められる。GE ヘルスケアはこれらのニーズに応えるべく、2023 年 4 月に全く新しい PET/CT のプラットフォームを持つ Omni Legend™ を発表したため、本項ではその特長を説明する。



図1 Omni Legend™ 外観

高感度・高空間分解能を達成した、全く新しい PET/CT のプラットフォームとして開発

dBGO 検出器

GE ヘルスケアは PET 装置の設計における 30 年以上の経験を基に、拡張性、柔軟性、性能のコンセプトを中心に設計された新しい PET プラットフォームの開発に着手した。SiPM(半導体シリコンフォトマル)を使用した PET/CT 装置の開発が各社において活発化する中で、デジタル SiPM 技術の成熟は検出器設計を新たな方向に導く機会を生み出しつつあった。初期の実験から BGO シンチレータと SiPM を組み合わせることで、感度と空間分解能において他の追随を許さない性能を持つ検出器を開発できることが明らかとなり、デジタル BGO (dBGO) 検出器として製品化に至った。以下に dBGO 検出器の詳細について説明する。

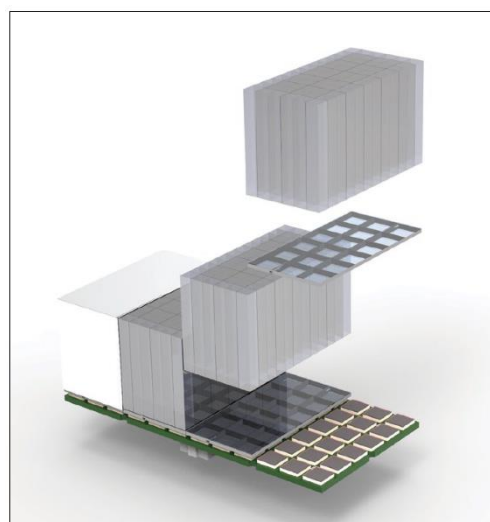


図2 dBGO 検出器構造

I. 高感度と高空間分解能の両立

シンチレータにおける BGO の選択は、高密度、高い実効原子番号、より厚い検出器の組み合わせにより、同サイズの他の装置と比較して Omni Legend の感度を大幅に改善している。実際、厚さ 20 mm の LYSO シンチレータと比較すると、厚さ 30 mm の BGO シンチレータは、垂直入射で約 75% 高い同時計数阻止能を持っており、NEMA システム感度 46 kcps/MBq (Omni Legend 32) と高い感度特性に反映されている。また、dBGO 検出器において、エンジニアリング・チームは 6×12 個のシンチレータで各シンチレータは 4.1×4.1 mm² の正方形、長さは 30 mm のブロックサイズを採用した。このブロックからの光は 18 個の 6×6 mm² の SiPM のアレイによって検出し (図 2)、SiPM からの信号はカスタム ASIC (特定用途向け集積回路) で読み取られたのち、高速電子回路で処理がされる。このように従来と比べ小型のシンチレータカッティングデザインのアセンブリが空間分解能 1.4 mm (断面内 FWHM@1cm, Q.Clear) と高い空間分解能の実現をもたらす。

II. 高い線源弱計数による正確なイベント検出

PET/CT 装置において、放射線とシンチレータ間の相互作用として可能性が高いのは入射した光子がコンプトン散乱を受けてエネルギーの一部を残し、残りを 2 回目以降の相互作用で吸収される現象である。シンチレータに入射した各々が相互作用を起こし、様々な軌跡を示す (図 3)。イベントの検出位置をシンチレータ上部から見ると、BGO のイベントの 75% が直径 2.7 mm の円内に収まっている

が、LYSO では 4.0 mm であることが分かる (図 4)。これは、BGO が LYSO よりも優れたイベントの検出が可能であること、すなわち高い空間分解能が実現可能であることにもつながる。

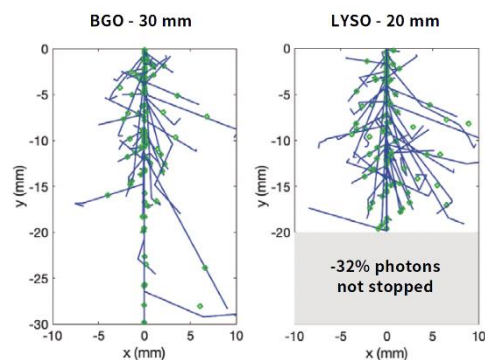


図 3 シンチレータ内での 511keV の相互作用の軌跡(シミュレーション)

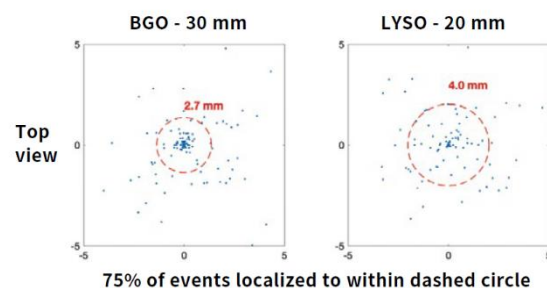


図 4 シンチレータを上から見た信号の検出位置(シミュレーション)

III. Digital clipping

BGO は長い発光減衰時間を持つため、最初のイベントの光が減衰する前に同じブロックに 2 番目のイベントがヒットすると、両方のイベントに起因する信号を数え落とす (パイルアップ) 危険性がある。この問題に対処するため、dBGO 検出器では新たに Digital clipping を搭載した。2 つの信号が短い時間内に検出された際には、クリッピング動作によってこれら重なり合う信号を分離することで、

両方の信号を正確に推定することが可能となる (図 5)。したがって、高計数率下においてもイベントの数え落としを低下し、ノイズ等価計数率 (NECR) 性能が向上する (図 6)。

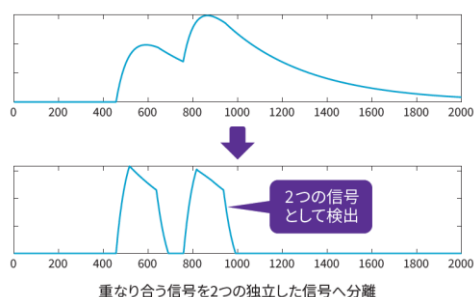


図 5 Digital clipping

重なり合う複数のパルスを処理回路にて 2つの信号に分け検出。高投与領域における数え落としを低減し、更なる計数率特性の改善を実現する。

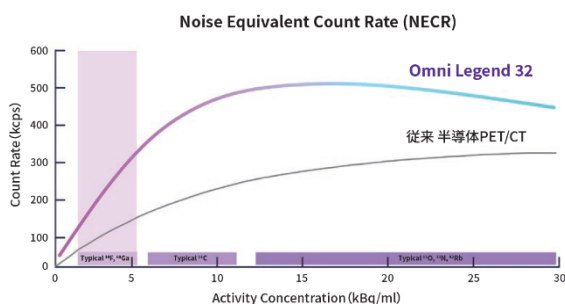


図 6 NEMA NECR 曲線

^{18}F -FDG, ^{68}Ga のような低投与検査から ^{15}O のような高投与検査に対して優れた反応を示すことで、臨床検査だけでなく、薬剤開発などの基礎研究から治験などの幅広い領域に対応が可能となる。

革新の Deep Learning 技術

Omni Legend では新たに Deep Learning 技術を駆使し、診断の確信度を向上させる画像処理技術「Precision DL」と検査ワークフローの向上する技術「Deep Learning 3D カメラ」を搭載した。Precision DL は、様々な再構成

方法による大量の画像を教師データとし、高度なディープニューラルネットワークを用いて設計されており、小さく、低コントラストの病変描出能が向上することで診断の確信度を向上させることが可能である (図 7)。また Deep Learning 3D カメラは、様々な被検者の適切な自動位置決めが可能である。自動位置決めにより検査の再現性、標準化を全てワンタッチで操作となる。これは被検者、および術者の被ばく低減による臨床的なメリットのみならず、ワークフローの簡素化により検査効率の向上にも貢献する (図 8)。

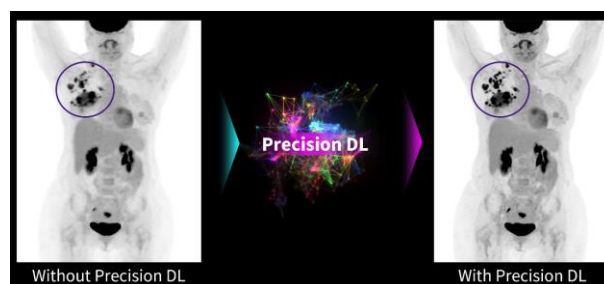


図 7 Precision DL の有無による画質の変化
Precision DL を用いることで、腋窩部の小病変描出能が向上していることが分かる。



図 8 Deep Learning 3D カメラ

寝台上部に設置されたカメラで被検者を認識し、自動位置決め及びランドマーク設定が可能である。

GE ヘルスケア独自の PET 技術

GE ヘルスケアの先駆的な PET 画像再構成技術である Q.Clear(BSREM)と、同社の実証済みデバイスレス呼吸同期システムである Advanced MotionFree を組み込むことで、診断の信頼性を高め、より正確な治療決定に貢献する。Q.Clear は精度の高い SUV を提供し、Advanced MotionFree は自動かつ外部呼吸監視システム無しで動作し、あらゆる状態の全ての被検者に対して呼吸性移動による体動補正を実現する。

Omni Legend™がもたらす臨床的有用性

Omni Legend™は前述した dGBO 検出器、Deep Learning 技術、独自の PET 技術などのアドバンテージを有し、高画質、短時間撮像、低投与（低被ばく）を同時に実現することが可能である。図 9 はその特長が示された一例である。体格の大きな被検者（BMI: 36）でも、投与量は 2.9 MBq/kg と少なく、PET 撮像時間 8 分、4 分、160 秒と短時間に変化させていても高い画質を維持している（図 9）。この短時間撮像によるスループットの向上は、¹⁸F-FDG を用いた腫瘍検査に加え、アミロイド PET 検査や Theranostics など今後 PET 検査が増加した際にも、余裕をもった検査を行うポテンシャルを備えている。

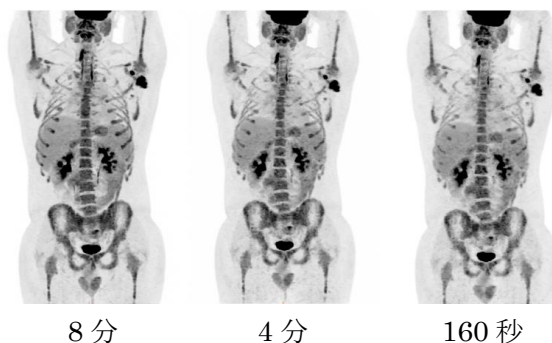


図 9 Omni Legend™による全身 ¹⁸F-FDG PET 画像

BMI 36 の体格が大きな被検者かつ
2.9 MBq/kg の低投与下での短時間撮像
であっても画質を維持する。

まとめ

今回、全く新しい PET/CT のプラットフォームを持つ Omni Legend™の特長および臨床的有用性を説明した。PET 検査は腫瘍検索のみならず、今後は Theranostics をはじめとした新たな薬剤の登場が期待されており、非常に注目を帯びた活気のある分野である。

GE ヘルスケアは今後も新たなニーズに応えるべく研究開発を促進させることで、医療に貢献をしていく所存である。

質量分析法を用いた血液 A β バイオマーカー測定法「アミロイド MS」

株式会社島津製作所 金子 直樹

はじめに

世界での認知症患者数 2019 年の時点で約 5740 万人いると推計され、2050 年には 2.66 倍の約 1 億 5280 万人になると見込まれており、予防法と治療法の確立が世界全体の喫緊の課題となっている¹⁾。一方、本邦における 2050 年までの増加率は 1.27 倍で調査対象国の中では低いと推定されている。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は認知症の中で 60~70%を占める疾患で、脳内のアミロイド β (Amyloid β , A β) の蓄積は AD の特徴的な病理の一つである。近年、A β をターゲットとした新薬が米国、日本、中国などで承認された。A β 蓄積は AD における一連の病理学的変化の起点とされるため、それを反映するバイオマーカーは AD の早期診断に重要な役割を果たす。筆者らは AD の血液バイオマーカーの開発を目指して、抗 A β 抗体を用いた免疫沈降法 (Immunoprecipitation, IP) と質量分析 (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry, MALDI-TOF MS) を組み合わせた分析法 (IP-MS 法) を開発した。本稿では、筆者らが開発した IP-MS 法の原理や利点を概説し、血液バイオマーカーの臨床的有用性について紹介する。

アルツハイマー病の病理学的特徴

AD は神経細胞が破壊されることで脳が萎縮し、それに伴い知能や身体全体の機能も衰え、最終的に死に至る病である。AD の病理学

的变化として、脳内に A β が凝集・蓄積した老人斑の形成と、Tau タンパク質が線維化・沈着した神経原線維変化が知られている。特に A β 蓄積は AD 発症の 20~30 年前から開始されていると言われており、早期段階における AD の判別に重要とされている (図 1)。A β 蓄積の検査法としては、脳内の A β 蓄積状態を可視化する PET 検査 (アミロイド PET) や脳脊髄液 (CSF) 中 A β をバイオマーカーとして検出する方法などがある。

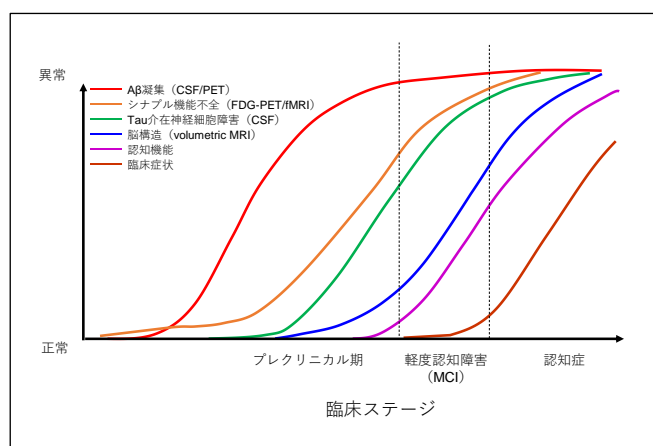


図 1. アルツハイマー病進行 仮説モデル²⁾

前者は脳内の A β 蓄積の空間的分布や蓄積量を高精度で画像化する技術であり、現在 AD の早期病態を検出可能な画像バイオマーカーとしての地位が確立している。しかしながら、アミロイド PET は検査費用が高額なため、臨床現場では限られた条件での使用となっている。一方、CSF 検査は侵襲性が高いため身体的負担が大きい。もし、性能が同等で低侵襲な血液バイオマーカーがあれば、CSF 検査からの置き換えや、アミロイド PET との併用によ

る効率的な検査法の確立が期待できる。A β は血中にも存在することから、血液 A β をバイオマーカーとして使用することは容易に考えつくが、従来の分析法を用いた血液 A β 研究では一貫した結果が得られず、健常と疾患の群間差も小さかったため血液バイオマーカーとしての有用性について否定的な意見が多かった³⁾。

質量分析

質量分析はその技術が誕生した初期においては分析できる化合物が気体や金属元素などに限られ、主に物理学や化学の研究に使用されていた。その後の技術発展に伴って、複雑な有機化合物から生体高分子の分析が可能になった。そのブレイクスルーとなったのが 2002 年にノーベル化学賞を受賞した 2 つのイオン化法「マトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)法」および「エレクトロスプレーイオン化法 (Electrospray Ionization; ESI)」である。これらのイオン化法の登場により、従来イオン化が困難であった高質量のペプチドやタンパク質のイオン化が可能となった。質量分析の適用分野は生物学、薬学、医学の研究など多岐に渡り、現在では臨床検査にまで拡大している。臨床分野においては疾患患者の検体から病気の早期発見につながるタンパク質、すなわち疾患バイオマーカータンパク質の探索が世界中で精力的に取り組まれている。しかしながら、真に実用化された疾患バイオマーカーの数は数えるほどしかないのが現状である。

血液 A β 分析法の開発

質量分析で血漿中の微量成分を測定するた

めには解決すべき大きな課題がある。血漿中にはタンパク質や脂質、糖、電解質など多種多様な成分が含まれている。例えば、血漿に最も多く含まれているタンパク質はアルブミンで、その濃度は数 10 mg/mL オーダーである。一方、A β は非常に低濃度で数 10 pg/mL オーダーであり、アルブミンとの濃度差は 9 桁にもおよぶ。質量分析計で血漿試料を測定する場合、高濃度成分によるシグナルが強すぎて、微量な A β シグナルを検出できなくなる。そのため、質量分析計による血漿中 A β の検出自体が困難とされていた。その問題を解決する方法として、まず質量分析の前に血液試料を免疫沈降法 (IP 法) で処理し A β を選択的に抽出する手段を選択した (図 2)。IP 法とは抗原 (特定のタンパク質) に特異的に結合する抗体の能力を利用して、試料中から A β を選択的に結合し抽出する免疫学的手法である。

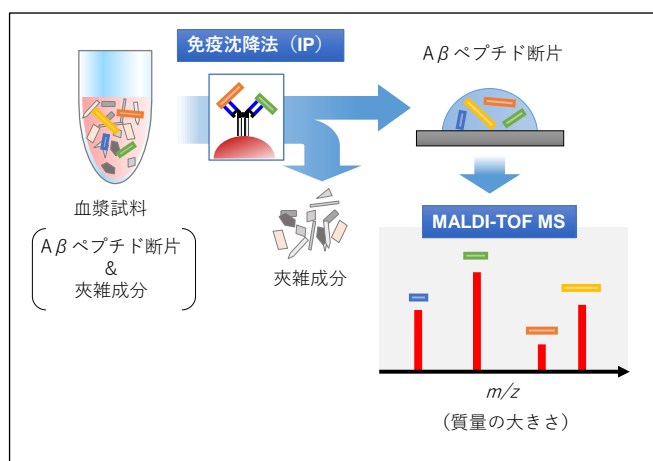


図 2. IP-MS 法の概要

IP-MS 法による A β 測定は 1996 年に Wang らが報告しており、それ以降、細胞上清や CSF に対する IP-MS データがいくつも報告されてきた。しかし、血漿 A β に対する報告は皆無であった。その理由は、細胞上清や CSF と比べて夾雑成分が多く、その反面、A β 濃度は CSF

よりも 1/50~1/100 程度低いため、測定するには技術的に難しい状況であった。それを克服するため筆者らは IP 法による AB 抽出の効率を高め、夾雑成分による干渉を可能な限り排除できるように試薬成分や処理手順などの条件を検討した。更に、IP 処理後のサンプルを直接アプライ可能な MALDI-TOF MS を使用することでサンプルロス を最小限に抑え、質量分析による血液内在性 AB の検出に初めて成功したことを論文で発表した⁴⁾ (図 3)。

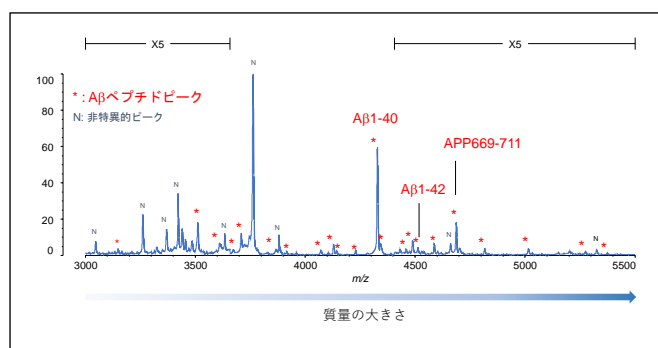


図 3. ヒト血漿内在性 AB ペプチド断片のマスペクトルデータ

AB は元々 Amyloid precursor protein (APP) と呼ばれるタンパク質から酵素で切り出されたペプチド断片であり、切断部位の違いによりアミノ酸数やアミノ酸組成の異なる複数の断片種が存在する。ペプチドのアミノ酸数や組成が異なれば質量にも違いが生じるため、それぞれの理論質量から AB ペプチド断片ごとのシグナルを特定することができる。さらにそれら複数のペプチド断片を一つのスペクトル上で検出できるため、同時測定も可能となる。これが質量分析の強みであり、一つの assay で一種類の断片しか測定できない一般的な免疫測定法との違いである (図 4)。

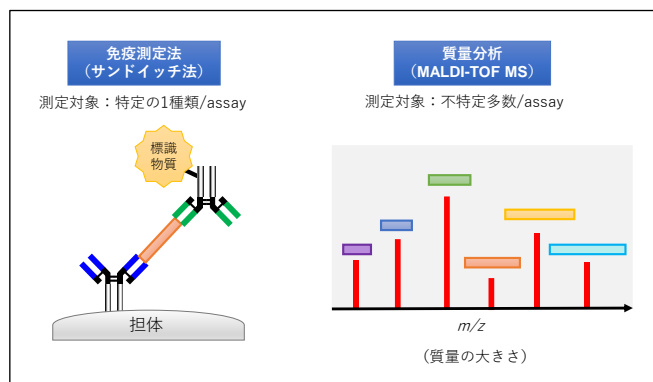


図 4. 一般的な免疫測定法と質量分析の違い

実際に質量分析で血漿中の AB を検出すると、既知のペプチド断片である Aβ1-42 や Aβ1-40 に加えて、他の AB ペプチド断片の質量のピークも同時に検出されてきた (図 3)。これらピークに対してペプチドの構造解析 (MS/MS 法) をすることにより、図 5 に示されるアミノ酸配列を持った断片であることを確認できた。この中には、βセクレターゼにより切断される AB の第一アミノ酸に相当する β 部位よりも N 末端側で切断された APP669-711 などの AB 関連ペプチドも存在しており、血漿中の存在はこれまで知られていなかったペプチド断片である。

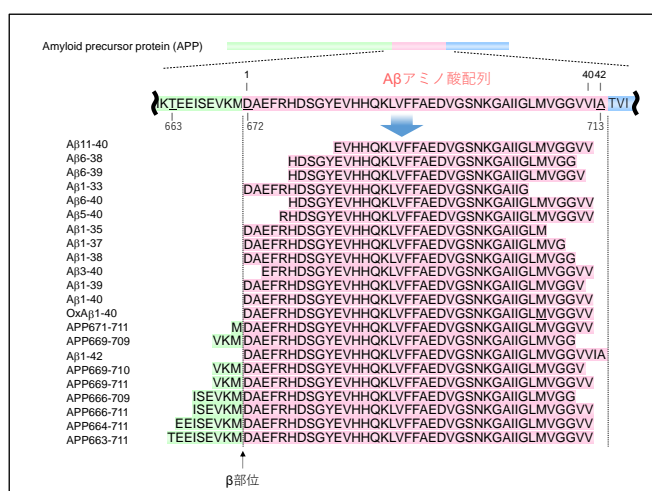


図 5. ヒト血漿で検出された AB ペプチド断片

血液バイオマーカーの臨床評価

2023年、抗アミロイド抗体疾患修飾薬の保険適用に伴いアミロイドPETも保険適用となったが、薬剤投与の要否を判断する目的で脳内A β 蓄積を示唆する所見を確認する場合に限られる。一方、アミロイドPETの活用は診療のみでなく、血液バイオマーカー研究分野においても重要な役割を担っている。アミロイドPETが登場する以前は、脳内A β 蓄積を検出する方法は剖検しかなかったため、陽性/陰性情報を付帯する血漿検体を収集しようとした場合、バイオマーカー研究は大きく制限されていた。また、ADやMCIの分類でバイオマーカー評価する手段もあるが、臨床症状のみでADやMCIと診断されても、脳内A β 蓄積が陰性である症例も一定の割合で存在することが知られている。したがって、ADやMCI情報のみでは脳内A β 蓄積を反映する血液バイオマーカーを正確に評価できない。しかし、アミロイドPETは生存者に対して高精度に脳内A β 蓄積の有無を判定できるため、バイオマーカー研究に大きな進展を与える重要な技術となる。

国立長寿医療研究センターとの共同研究では、アミロイドPETをA β 蓄積の指標として活用し、IP-MS法によるバイオマーカー探索を行った最初の報告例である。PIBトレーサーを用いたアミロイドPETによって判定されたA β 陽性群(AD, MCI, 認知機能正常者含む)とA β 陰性群(認知機能正常者のみ)の合計62症例の血漿をIP-MS分析し、MALDIマススペクトルとアミロイドPETデータを比較解析した。その結果、APP669-711とA β 1-42のピーク強度比(APP669-711/A β 1-42)が、A β 陽性群においてA β 陰性群よりも有意に高値を

示し、脳内A β 蓄積を反映するバイオマーカーの可能性を見出した⁵⁾(図6)。

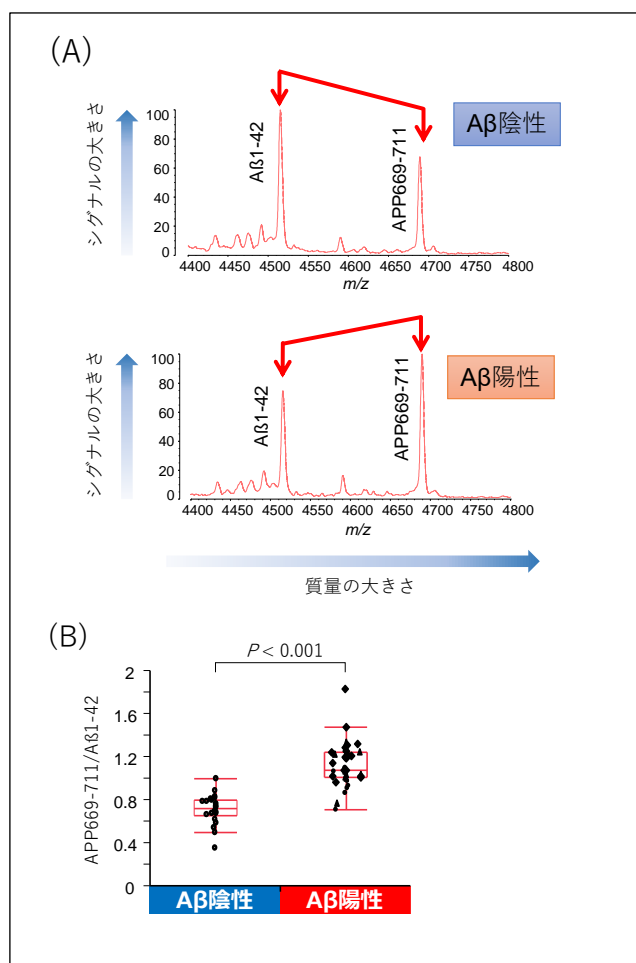


図6. A β 陰陽性に対するAPP669-711/A β 1-42の変化

(A) IP-MS測定で得られたA β 陰性と陽性の血漿A β マススペクトル

(B) 血漿APP669-711/A β 1-42の群間比較

その後IP-MS法を更に改良した手法「アミロイドMS」を開発し、国立長寿医療研究センターと我々のグループは、オーストラリアのコホート研究The Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle (AIBL)とも連携し、日本とオーストラリアで集めた300症例以上の血漿を対象にアミロイドMSで分析した。その結果、APP669-711/A β 1-42に加えて、

Aβ1-40/Aβ1-42 の有効性も示された。筆者らはさらにこれらの比を組み合わせた Composite biomarker を提案した。Composite biomarker の判別性能を Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析で評価すると、日本データセットで Area Under the ROC Curve (AUC) 96.7%，オーストラリアデータセットで AUC 94.1%と国内外の検体で高い精度が示された⁶⁾ (表 1)。この研究成果が Nature 誌に掲載されたことで血液 Aβ に臨床的有用性があることが世界中に認知された。その後、様々なグループから AD 病理に対する血液バイオマーカーの研究成果が相次ぎ、リン酸化タウ (Phospho-Tau, p-Tau) やニューロフィラメント軽鎖 (Neurofilament light chain, NfL), グリア細胞繊維性酸性タンパク質 (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) なども、その有用性が報告されている。

表 1. ROC 解析によるアミロイド PET 陰陽性の判別性能評価

国立長寿医療研究センターと AIBL の各データセットの AUC

バイオマーカー	国立長寿医療研究センター (n=121)	AIBL (n=111)
Aβ1-42	87.2%	75.7%
APP669-711 /Aβ1-42	92.3%	89.5%
Aβ1-40 /Aβ1-42	96.7%	88.9%
composite biomarker	96.7%	94.1%

おわりに

血液バイオマーカーは患者への負担が小さく低コストな分析法として、アミロイド PET と相補的な役割を果たすと考えられる。AD の疾患修飾薬の対象者は早期 AD となる MCI または軽度認知症である。MCI の Aβ 陽性者の割合は 5 割程度であるため、アミロイド PET を実施しても半数は疾患修飾薬の対象外となる。さらに、アミロイド PET は実施施設や一日の検査数も限られる。そこで、血液バイオマーカーをプレスクリーニングとして診断ワークフローに組み込み Aβ 陽性の可能性の高い患者のみに絞り込むことで、不要な PET 検査数を削減できる効果が見込まれている。血液バイオマーカー測定は地域に限定されずスループットも高いことから、疾患修飾薬投与対象者のアミロイド PET 検査の効率性を向上させることが期待されており、これによりアミロイド PET の活用を促進させる手段にもなり得ると考えられる。

- 1) GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence through 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health 2022; 7: e105–125.
- 2) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on

TOPICS

- diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92.
- 3) Heather W. Biomarkers of AD risk — the end of the road for plasma amyloid- β ? *Nature Reviews Neurology* 2016; 12(11), 613.
 - 4) Kaneko N, Yamamoto R, Sato TA, et al. Identification and quantification of amyloid beta-related peptides in human plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2014;90(3):104-117.
 - 5) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, et al. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014;90(9):353-364.
 - 6) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;554(7691):249-254.

ソフトランディング

核医学技術は、ここ十数年間の中で現在が大きく発展できる機会にあると感じます。半導体素子を適用した臨床装置の普及や人工知能技術は、革新的な変化をもたらす可能性があり、研究、技術革新、開発、および臨床への適用が期待されています。私もこの流れに乗って論文を投稿しましたが、コロナウイルス感染症拡大で私が行動制限を強いられている中でも、投稿論文は世界中を飛びまわり、いつどこに着陸出来るのか、ヤキモキした日々を過ごしていました。

これまでの核医学分野は、核医学技術の発展に加えて、画像工学、情報工学、モンテカルロシミュレーション、および臨床技術などの専門性の高い技術がコラボレーションすることにより、新たな価値を生み出してきました。臨床現場において、脳 PET 検査は、新しい製剤であるアミロイド (^{18}F) やフルシクロビン (^{18}F) の保険収載により、アルツハイマー認知症の治療や初発の悪性神経膠腫の摘出手術範囲の決定に対して、より患者さんに貢献できるようになりました。核医学内用療法は、実施機関をより充実させ、また本邦での **Dosimetry** を確立させることで、よりよい医療に貢献できると考えております。今困っていること、もっと良くしたいという思いが、例えば人工知能などの新しい技術とのコラボレーションに繋がり、核医学技術の新たな技術革新を生み出すのではないのでしょうか。そのために、私は、学術成果を学会や学術誌で報告していくことが重要であると考えております。

米国は、数年のインフレーションによる急激な物価高から緩やかに脱却できるように、経済のソフトランディング（軟着陸）を目指しています。私も日々の生活で物価高に直面しておりますが、可能な限り学会に参加し、皆様とのディスカッションにより知識を得ることで、学術成果に繋がりたいと考えております。さて、なんとか私の投稿論文は、本稿の執筆期間中に着陸出来たようです。最後になりましたが、本誌発行に際しまして、ご執筆頂きました先生方に感謝申し上げます。

島根大学医学部附属病院 矢田伸広