

透析医療におけるアイソトープ診断と治療

樋口徹也 織内 昇 有坂有紀子 宮下 剛 石北朋宏 対馬義人 遠藤啓吾

群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学

key words : RI 診断, 慢性腎不全, 副甲状腺機能亢進症, FDG-PET, RI 治療

要 旨

現在の医学や医療において、アイソトープ (RI) の利用は欠かすことができない。透析医療においても同様で、主に、画像診断目的で利用されている。副甲状腺腫の診断には、Tc-99m MIBI による副甲状腺シンチグラフィが頻繁に行われており、副甲状腺腫の部位診断、異所性腺腫の診断に有用である。近年、ブドウ糖の F-18 標識体の F-18 FDG による腫瘍の診断が PET/CT 装置の普及とともに広がりを見せている。一方、RI を用いる治療は、I-131 による甲状腺癌の治療、標識抗体による悪性リンパ腫の放射免疫治療、I-131 MIBG による悪性神経内分泌腫瘍などが行われている。腎機能低下のある場合は、一般的には禁忌と

なることが多いが、欧米では、甲状腺癌やバセドウ病の治療で行われた報告もあり、個別の症例で慎重に治療の適否の検討を行う必要がある。

はじめに

現代の医学研究や医療において、RI は欠かすことができない。慢性腎不全により透析療法を受けている症例に対しても、数々の合併症の診断目的に画像診断として RI 診断が行われる。

医療に使われる RI は、診断用には生体内での透過性の高い γ 線 (PET 検査では消滅光子) を放出する核種が使われ (表 1)、治療には、細胞殺傷能力の高い β 線や α 線を放出する核種が使われる (表 2)。本稿では、RI 診断としては、透析症例に関係の深い副甲

表 1 主な診断用 RI

核 種	主な薬剤	半減期	主なエネルギー (keV)	適 応
Ga-67 ガリウム	クエン酸ガリウム	3.3 日	93	腫瘍, 炎症
Tc-99m テクネシウム	MIBI, TF, ECD, MAG 3, MAA	6.0 時間	141	心筋血流, 脳血流, 腎血流動態, 肺血流など
In-111 インジウム	塩化インジウム	2.8 日	171	骨髄シンチグラフィ
I-123 ヨード	IMP, MIBG, BMIPP	13.3 時間	159	脳血流, 心筋交感神経機能, 心筋脂肪酸代謝
I-131 ヨード	MIBG, アドステロール	8.0 日	364	副腎シンチグラフィ
Tl-201 タリウム	塩化タリウム	3.0 日	167	心筋血流
F-18	FDG	110 分	511	腫瘍, 脳, 心筋

表2 癌治療に用いられる主な放射性同位元素 (RI) の物理学的特性

放射性同位元素		崩壊形式	物理学的半減期	放射線のエネルギー (MeV)	
				α 線	β 線最大エネルギー
β 線放出核種	I-131	ヨウ素	β^-	8.1日	0.61
	Y-90	イットリウム	β^-	2.7日	2.27
	Re-186	レニウム	β^- , EC	3.8日	1.07
	Lu-177	ルテチウム	β^-	6.8日	0.5
	Cu-67	銅	β^-	2.4日	0.58
	Pb-212	鉛	β^-	10.6時間	0.59
α 線放出核種	At-211	アスタチン	α , EC	7.2時間	5.58
	Bi-212	ビスマス	α	1.0時間	6.05

甲状腺シンチグラフィ, 癌の診断にて行われる FDG-PET について述べる. さらに, RI 治療としては, I-131 による甲状腺癌の治療, 最近注目されている標識抗体による放射免疫治療, I-131 MIBG による悪性神経内分泌腫瘍の治療に関して概説する.

1 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症の診断

長期透析症例にて, 腎臓でのリンの排泄低下, ビタミン D₃ の活性化不全が起こり, さらに, 活性化ビタミン D₃ 低下による, 腸管からのカルシウム吸収低下に伴い, 合併症として続発性副甲状腺機能亢進症が見られる. 食事療法やリン吸着剤の内服, 活性型ビタミン D₃ の内服または静脈内投与などでの保存的治療が行われるが, ある程度病気が進行してしまった場合に, CT・MRI に加え, Tc-99m MIBI によるシンチグラフィで腫大した副甲状腺腫の診断を行い, 治療として経皮的エタノール注入療法, ビタミン D₃ 注入療法, 手術療法などが行われる.

副甲状腺シンチグラフィには, Tl-201 と Tc-99m のサブトラクション法での診断, 99mTc-MIBI による dual phase 法による診断が行われる¹⁾. 前者は, 2核腫を使う煩雑さや副甲状腺描出感度が低いこともあり, MIBI シンチグラフィが頻用されている. 副甲状腺腫は血流が多く, 細胞ミトコンドリア膜の機能が亢進しているため, 取り込まれた RI が正常甲状腺よりも副甲状腺に長く残存する性質を利用してイメージング可能である. 時間を追って撮像すると, 正常甲状腺の集積は減少し, 腫瘍への集積は残存するためより明

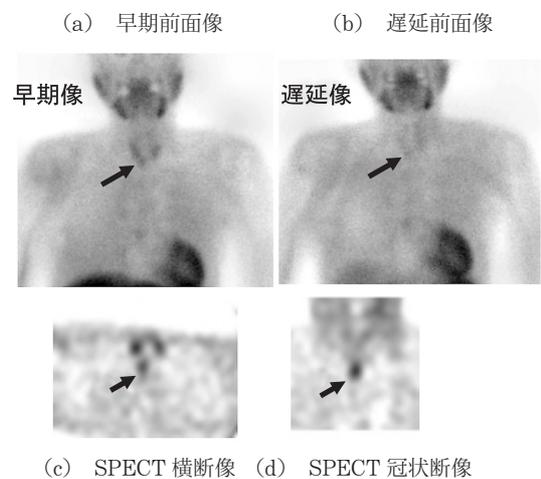


図1 症例1

52歳, 男性. 慢性腎不全にて透析中. 続発性副甲状腺機能亢進症にて, Tc-99m MIBI 副甲状腺シンチグラフィを施行. (a) 早期像では, 右甲状腺の下極に連続するように異常集積を認める. (b) 遅延像でも同部に集積貯留像が見られる. SPECT 像では, (c) 横断像で甲状腺背側に位置し, (d) 冠状断像で甲状腺下極と離れて集積が見られることが確認できる.

瞭となる. RI 投与後 30 分に早期像の撮像を行い 4 時間後に遅延像の撮像を行う. 異所性副甲状腺腫の多い縦隔を必ず含めて撮像が行われる.

副甲状腺シンチグラフィの続発性副甲状腺機能亢進症症例における診断能については, Lomonte C らが報告している²⁾. 彼らは 35 例の手術例で MIBI シンチグラフィの有用性に関して検討を行っている. 約 70% の症例で MIBI 集積陽性であったが, 摘出された合計 121 腺に対して, MIBI の陽性率は 34.7% とやや低めである. 上極の病変よりも下極の病変のほうの診断能が高く, 結節性過形成のほうがびまん性過形成よりも診断感度が高いことなどを報告している. これら

のことをふまえ診断がなされる必要がある。

図1は、実際の続発性副甲状腺機能亢進症の症例である。早期像(図1(a))で右甲状腺の下極に異常集積を認め、遅延像(図1(b))でも、同部に集積貯留像が見られる。SPECT像で右甲状腺下極と離れて集積が見られることが確認できる。このように、プランナー像だけでは確認困難な位置関係を、SPECT像ではより確実に理解することが可能である。

2 FDG-PET による診断

FDGとは、fluoro (F-18で標識された) deoxy (酸素原子のとれた) glucose (ブドウ糖)の略で、C-2の位置の-OH基がF-18に置き代わった形で、ブドウ糖ときわめて類似の構造をしている。F-18の半減期は約110分と短く、迅速に検査を進める必要があるが、他のPET核種と比べ比較的半減期が長く、デリバリーされたFDG製剤で検査が可能である。集積機序を図2に示す。FDGは、ブドウ糖と同じグルコーストランスポーターによって細胞膜を通過し、ブドウ糖の代わりに細胞内のヘキソキナーゼによりFDG-6-phosphateに変えられる。その後、TCA回路やグリコーゲン合成などにも進めないとともに、ヘキソキナーゼと逆の反応を司る脱リン酸化酵素の働きがきわめて弱い脳、心筋、癌組織では、FDGにも戻れないため、FDG-6-phosphateはいわゆる代謝トラッピングといわれる状態で細胞内にとどまる。

実際の臨床では、FDG製剤(FDGスキャン®)が保険適用となりデリバリーにて入手可能であり、PETカメラを保有している施設であれば、FDG-PET検査は可能である。PET専用機にとってかわりPET/CT撮像機の導入も進み、FDG-PET検査は、癌の診断を中心に、脳疾患、心臓疾患の診断などに日常的に使われるようになってきている。慢性腎不全症例でも、癌の合併が疑われた際に、FDG-PET検査が役立つ。透析症例では、糖尿病などの合併が多く、高血糖の場合、腫瘍と正常組織の描出コントラストが悪くなるため、十分血糖値のコントロールを行ってからPET検査を行うことが必要である。

FDG-PET検査の適応として、悪性腫瘍診断では、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膀胱癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、原発不明癌などが適応となる。虚血性心疾患では、左室機能が低下している虚血性心

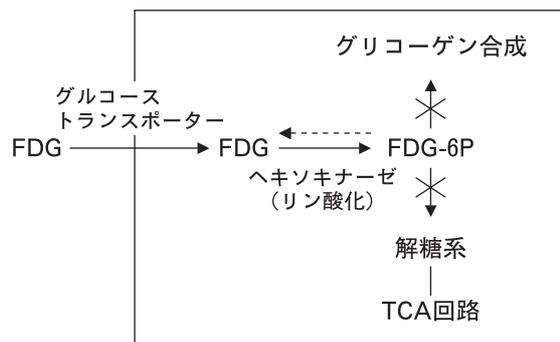
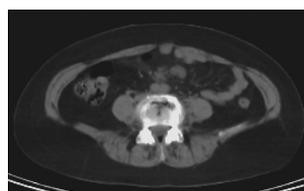


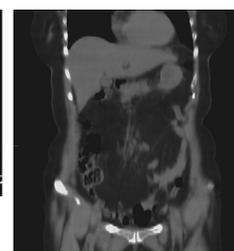
図2 FDGの癌細胞への集積機序



(a) FDG-PET体幹MIP像



(b) CT横断像



(c) CT冠状断像

図3 症例2

卵巣癌Ia期にて、単純子宮全摘術、両側付属器摘出、大網、虫垂切除後、経過観察中にCA125が上昇してきたが、術後のX線CT検査などでは再発診断ができなかったため、FDG-PETを施行。(a)FDG-PET MIP像では、腹部大動脈分枝レベルに明瞭なFDGの異常集積(矢印)が見られ、再発診断は容易である。同じ部位の(b)CT横断像、(c)CT冠状断像では1cm前後の腸間膜内結節が見られるが、CTのみでは、再発の特異的診断に至るのは困難である。

疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に適応となる。脳の診断では、難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の

脳グルコース代謝異常領域の診断において適応となる。

図3は卵巣癌の再発症例である。治療後に腫瘍マーカー上昇が見られていたが、従来の画像診断では再発診断が困難であった症例である。CT検査では後腹膜リンパ節内での再発が指摘困難であるが、FDG-PETでは、明瞭に再発部が指摘可能である。

3 RI治療について

現在日本で行われているRI治療は、主にI-131とY-90が用いられる。両者にはそれぞれ表3に示されているごとく特徴があり、用途に応じて使い分けられる。I-131は物理学的半減期が約8日で、 γ 線および β 線を放出する。この β 線の最大エネルギーは0.61 MeVで最大飛程2 mmであり、I-131が取り込まれた細胞の周囲の細胞に対しても障害効果を有する。古くから転移性甲状腺癌の検出やその治療に使われている。I-131は γ 線を放出するためRI病棟に入院が必要であり、この点が普及に対して障壁となっている。一方、Y-90は γ 線を放出せず高エネルギーの β 線のみを放出するため、イメージングはできないものの治療には最適である。I-131は、甲状腺癌の再発や転移の治療としてRI病棟入院にて行われる。組織型としては、乳頭癌や濾胞癌が適応である。治療手順としては、甲状腺全摘術を行った後に1回目の、残存甲状腺組織の破壊を目的にablation治療を行った後、2回目以降の投与が行われる。I-131治療により、非治療群と比べ再発率や死亡率の改善が得られる。

一方、従来より、褐色細胞腫などneural crest由来の腫瘍の診断目的に使われていた診断薬であるI-131 MIBGを大量投与することにより治療が行われるようになってきている。MIBG治療は、本邦では、3施設のRI病棟で行われている。薬剤であるI-131 MIBGはハンガリーより個人輸入により入手を行い、薬剤費は患者負担で治療が行われている。群馬大学病院では

2004年より新RI病棟が稼動し、I-131 MIBG治療を行っている³⁾。治療対象は、悪性褐色細胞腫のほか、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経内分泌腫瘍などである。

Y-90を用いるアイソトープ治療としては、ゼヴァリン（一般名：イブリツモマブチウキセタン）が、2008年1月に国内で認可され、4月より薬価収載されており、現実に治療用として使用が始まった。ゼヴァリンは、マウス-ヒトキメラ型抗CD20抗体にY-90を結合させた放射性免疫療法薬である。非標識抗体製剤であるリツキシマブは、CD20抗原を標的としてB細胞性リンパ腫細胞に作用を発現する薬剤である。これに対して、ゼヴァリンはCD20を発現している腫瘍細胞だけでなく、隣接する周囲のCD20を発現しない腫瘍細胞に対しても内照射効果（cross fire effect）が及ぶことが利点であり、リツキシマブ治療で効果の発現しにくい症例でも抗腫瘍効果が期待される薬剤である。ゼヴァリンの保険適用は、CD20陽性の再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫などがある。

海外での臨床試験としては、2007年12月に開催された第49回米国血液学会（ASH）総会にて、ゼヴァリンの多国籍間無作為化比較試験であるFIT（first-line indolent trial）の結果がある。初回の寛解導入療法に対して完全寛解であった進行期の濾胞性リンパ腫症例を、無治療群とゼヴァリン投与群とに分けて、初回治療のゼヴァリンの地固め療法の効果を検討したところ、無進行生存期間の平均値は無治療群29.9カ月に対して、ゼヴァリン投与群54.6カ月と良好な結果が得られている。

一般に、透析症例に対しては腎機能障害のある場合禁忌となることが多いため、現在はRI治療が行われることは少ないが、甲状腺機能亢進症の治療や甲状腺癌の治療として、I-131治療は副作用の少ない治療として、透析症例においても有効である。実際の施行にあたっては、透析施設での十分な放射線防護対策が必要である。海外の報告では、透析回路に対するRI汚染対策、スタッフへ被爆の影響などに関して評価が行われているが、いずれもきちんとした対策が行われれば問題はなく、今後、透析症例においてもアイソトープ治療が行われることも増えてくると考えられる^{4,5)}。

今後の展開としては、CD20以外をターゲットとし

表3 治療に用いられるヨウ素 (I-131) と
イットリウム (Y-90) の特徴

	I-131	Y-90
物理学的半減期	8日	2.7日
γ 線	あり	なし
β 線の最大エネルギー	0.61 MeV	2.3 MeV
組織内の最大飛程	2 mm	11 mm
画像化	可能	不可能
入院の必要性	入院	外来でも可能

た Y-90 標識抗体によるがん治療, I-131 や Y-90 以外の新たな RI (表 2) による治療法の開発などがあり, 現在研究開発がさかんに行われている。

おわりに

RI による診断は, ヨード造影剤の使用できない症例でも施行可能であり, 透析症例でも安全に実施が可能である。副甲状腺腫の診断や虚血性心疾患の診断, 肺塞栓の診断, 癌の診断と幅広い領域での診断に応用可能である。一方, RI による治療は, 現在は透析症例では制限が多く, 国内での実施には問題点も多く, きちんとした放射線防護対策, 安全性についての周知などが行われる必要がある。

文 献

- 1) 遠藤啓吾, 松原國夫, 大竹英則編: 検査オーダーの読み方と核医学・PET 検査の実際; 文光堂, 2006.
- 2) Lomonte C, Buonvino N, Selvaggiolo M, et al.: Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 48(4); 638-644, 2006.
- 3) 織内 昇, 樋口徹也, 遠藤啓吾: MIBG 治療の現状: 群馬大学における悪性褐色細胞腫の画像診断と治療. *ホルモンと臨床*, 55(11); 59-65, 2007.
- 4) Homer L, Smith AH: Radiation protection issues of treating hyperthyroidism with ¹³¹I in patients on haemodialysis. *Nucl Med Commun*, 23(3); 261-264, 2002.
- 5) Modarresifar H, Almodovar S, Bass WB, et al.: Radiation safety protocol for high dose ¹³¹I therapy of thyroid carcinoma in patients on hemodialysis for chronic renal failure. *Health Phys*, 92(suppl 2); S 45-49, 2007.

1) 遠藤啓吾, 松原國夫, 大竹英則編: 検査オーダーの読み方