

リレー講座

専門医試験から学ぶ核医学の基礎と最近の話題

Vol.10 核医学治療

Basic knowledge and recent topics of nuclear medicine learned from the certification examination.
Vol.10 Targeted radionuclide therapy

金子 恒一郎 KANEKO Koichiro

Key words: Targeted radionuclide therapy, Radioactive iodine therapy, ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy, ^{223}Ra dichloride therapy

《はじめに》

本稿では核医学治療に関する過去5年間(第15～19回)の専門医試験問題をピックアップし、解説を行う。Theranosticsの概念が一般的に知られ近い将来に本邦への前立腺癌に対する ^{177}Lu -PSMAを用いた核医学治療の導入が予定される中、放射線科医には核医学治療に関する更なる専門知識が要求されると考えられる。核医学専門医試験を受験される諸先生方の合格の一助になれば幸いである。

《過去5年間の出題傾向》

第15～19回において核医学治療に関する問題は計29題出題されている。その内訳は ^{223}Ra に関する問題が6問と最も多く、放射性ヨード内用療法(4問)、 ^{177}Lu -DOTATE PRRT(3問)の順に多く出題されている。薬剤の供給停止ないし販売終了となったZevalin(^{90}Y)や ^{89}Sr に関する問題は各1問のみで、ここ3年間は出題されていない。その他には治療後の退出基準など法令に関する問題が3問、放射線核種に関する問題が1問出題されている。今回はこの19題を各核医学治療とその他の計6項目にわけて解説を行う。

《問題・解説》

① 放射性ヨード内用療法関連

問題(第19回)

バセドウ病の ^{131}I 内用療法のため甲状腺における有効半減期を求めたところ、6日であった。この場合の甲状腺における ^{131}I の生物学的半減期は何日か。1つ選べ。

- 4日
- 8日
- 12日
- 16日
- 24日

解答 e

解説

体内に取り込まれた放射性物質が呼吸や汗、便や尿などの排泄により体外に排出される過程で体内の放射性物質が半分に減少するまでの期間を生物学的半減期と言う。物理学的半減期(Tp)、生

物学的半減期(Tb)、有効半減期(Te)との間には $1/\text{Te}=1/\text{Tp}+1/\text{Tb}$ との関係が成り立ち、上記の式より生物学的半減期は24日と算出される。

問題(第18回)

バセドウ病に対する ^{131}I 内用療法の目標と前処置について、正しいものはどれか。1つ選べ。

- 甲状腺機能の正常化を目指すのが一般的である。
- 甲状腺機能の正常化を目指す場合には、内用療法の前処置が重要である。
- 吸収線量に基づく ^{131}I の投与は甲状腺機能を長期間正常化させる確実な方法である。
- 治療成績は甲状腺重量に大きく影響される。
- 前処置としてヨウ素制限をしなくとも治療効果は変わらない。

解答 d

解説

^{131}I 内用療法の理想的な目標は甲状腺機能が短期間で正常になりその状態が長時間継続することであるが、そのための確実な投与量の決定方法は確立されておらず、機能正常を目指すか、早期の機能低下を目指して治療するか患者の意向を優先して決める必要がある。 ^{131}I 内用療法後の再発の頻度は15%程度とされ、短期間で甲状腺機能を低下させることを目指した場合は治療後6カ月～1年経過しても抗甲状腺薬を中止できない場合に再治療を検討する。甲状腺機能正常を目指した治療を行った場合は、1年以上経過して抗甲状腺薬を維持量まで減量できない場合や甲状腺腫の縮小が十分でない場合に再治療を検討する。 ^{131}I 投与量と治療効果の間に大まかな相関は見られるが、放射線感受性は個人個人で異なる。同一線量を投与した場合、 ^{131}I 内用療法の子後決定する最も重要な因子は甲状腺重量である。治療前のヨウ素制限(一般的に1週間前からは必須である。

問題(第16回)

甲状腺癌の ^{131}I によるアブレーションについて正しいのはどれか。1つ選べ。

- 18歳以下の患者では禁忌とされている。
- ^{131}I 3.7GBqを外来で用いることができる。
- 頸部リンパ節再発のある症例が治療適応である。

- d. 甲状腺片葉切除後に残存している甲状腺組織を焼灼する。
e. 遺伝子組み換え TSH により甲状腺ホルモン製剤を継続できる。

解答 e

解説

分化型甲状腺癌に対するアブレーションは¹³¹I-NaI 1110MBq を外来で投与可能で、甲状腺(準)全摘術施行された症例の残存甲状腺組織の廃絶を目的とする。頸部リンパ節転移のある症例は適応となるが、遠隔転移のある症例は適応とはならず妊娠中の女性は禁忌である。遺伝子組み換え TSH はアブレーションにのみ補助薬として使用可能である。

問題(第15回)

甲状腺分化がんに対する RI 内用療法について、正しいのはどれか。1つ選べ。

- a. ¹³¹I による治療は、切除不能な局所進行性の分化型甲状腺癌が適応である。
b. ¹³¹I による残存甲状腺破壊(アブレーション)は、切除不能な微小転移に対して施行する。
c. 1.11GBq を投与するアブレーションは、退出基準を満たすため外来治療に際して特に注意点は無い。
d. RI 内用療法後に¹³¹I の集積が陰性となった場合でも、治療効果は望めるため RI 内用療法は継続する。
e. アブレーション後にサイログロブリンが増加した症例に対して、3.7 GBq を投与した。

解答 e

解説

甲状腺癌に対する RI 内用療法の適応として①分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)、②肺、骨などへの遠隔転移を認める場合、③非治癒切除例(術後に残存する腫瘍組織が存在する場合)、③術後再発例(局所、頸部リンパ節など)、④血清サイログロブリン高値の場合、⑤残存甲状腺の破壊目的(アブレーション)の場合が挙げられる。④のアブレーションは¹³¹I-NaI 1110MBq を甲状腺(準)全摘術施行された症例の残存甲状腺組織の廃絶を目的とする。外来で施行可能であるが、投与後より種々の行動に関する制限や注意が生じる(詳細に関しては甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法に関するガイドラインを参照)。¹³¹I-NaI の集積が陰性化した症例に治療効果は望めないため、施行しない。

②¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 関連

問題(第19回)

ルテチウムオキシドトレオチド(¹⁷⁷Lu)注射液(ルテチウム静注)について、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- a. アミノ酸輸液を併用する。
b. 物理的半減期は約6.6日である。
c. 腎尿路経路により速やかに尿中排泄される。
d. ¹⁷⁷Lu の α 線により腫瘍増殖抑制作用を示す。
e. ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍の治療に用いられる。

解答 d

解説

¹⁷⁷Lu は半減期6.73日の β 線、 γ 線放出核種であり、¹⁷⁷Lu-DOTATATE はソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍の治療に用いられる。腎尿路系より排泄されるため、腎への被曝低減目的のアミノ酸製剤(ライザケア)の併用が必須である。

問題(第19回)

¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治療について誤っているのはどれか。1つ選べ。

- a. 関連学会が作成した実施要綱により実施する。
b. 一回の投与量は7.4GBq である。
c. 8週間隔で最大4回まで投与する。
d. 特別措置病室入室の隣室の実効線量を1週間につき1mSv 以下とする。
e. 退出基準は患者体表面から1メートル離れた点の1センチメートル線量当量率で18 μ Sv/h 以下である。

解答 d

解説

特別措置病室以外に入院している患者が被ばくする実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えないことが要件となる。その他は全て正しい。

問題(第15回)

膵神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm, NEN)に対するソマトスタチン受容体シンチグラフィに関する以下の記載のうちで正しいものを1つ選べ。

- a. ¹¹¹In-pentetreotide は、neuroendocrine tumor (NET) よりも neuroendocrine cancer (NEC) に強く集積する傾向がある。
b. ¹¹¹In-pentetreotide は、NET に対して、¹⁸F-FDG よりも高い陽性率を示す傾向がある。
c. ¹¹¹In-pentetreotide は、NET に対して、¹²³I-MIBG よりも低い陽性率を示す傾向がある。
d. ¹¹¹In-pentetreotide は、Ki-67 指数の大きい NEN に対して、高い陽性率を示す傾向がある。
e. ¹¹¹In-pentetreotide が陽性の NEN は、陰性の NEN よりも予後が悪い傾向がある。

解答 b

解説

WHO2019分類では Neuroendocrine neoplasms (NEN) は組織学的に神経内分泌パターンを示す腫瘍を高分化と称し、Ki-67 指数が<3%、3~20%、>20%の判定によりそれぞれ G1、G2、G3 と分類される。また形態学的に低分化で Ki-67 指数が20%を超える NEN を Neuroendocrine cancer (NEC) と呼ぶ。一般に病変の分化度が高くなるにつれ¹¹¹In-pentetreotide の集積が強くなる(FDG 集積は弱く)なり、分化度が低くなるほど FDG の集積が強くなる(¹¹¹In-pentetreotide は弱く)なる。従って NEN への¹¹¹In-pentetreotide の集積率は¹²³I-MIBG より高く、また¹¹¹In-pentetreotide の NEC への集積は通常認められない。

③塩化ラジウム(²²³Ra)関連

問題(第18回)

塩化ラジウム(²²³Ra)による前立腺癌の核医学治

- 療について誤っているものはどれか。1つ選べ。
- 全生存期間を延長する。
 - 主な排泄経路は糞中である。
 - 外科的又は内科的去勢術と併用は必須である。
 - グレード3の好中球減少が認められたため投与を延期した。
 - 骨転移と肺転移がある去勢抵抗性前立腺癌患者は良い適応である。

解答 e

解説

^{223}Ra の適応として骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌であること、内臓転移が認められないこと、骨シンチグラフィで骨転移に一致する異常集積が確認されていること、初回投与前に骨髄機能が保たれていること(好中球 $>1500\text{uL}$ 、血小板 $>100000/\text{uL}$ 、ヘモグロビン $>10.0\text{g/dL}$)、脊髄圧迫が存在する場合は投与前に適切な処置がとられていること、重度の肝および腎機能障害が存在しないことが挙げられる。 ^{223}Ra は全生存期間と症候性骨関連事象発現までの期間を延長する。 ^{223}Ra は主に糞中より体外に排泄される。

問題(第17回)

塩化ラジウム(^{223}Ra)に関する記述のうち、正しいものはどれか。1つ選べ。

- アルカリ金属である。
- 壊変系列中に γ 線を出さない。
- 糖代謝亢進部位に集積する。
- 物理的半減期は約3日である。
- 高頻度にDNA二本鎖切断をおこす。

解答 e

解説

^{223}Ra はカルシウムと同族のアルカリ土類金属であり、半減期は11.43日である。体内においてカルシウムと同様に骨転移など骨代謝の亢進した部位に集積する特性を有する。 α 線放出核種であり、壊変系列中に γ 線も放出する。高エネルギーの α 線により腫瘍細胞のDNA二重鎖を切断する。

問題(第17回)

塩化ラジウム(^{223}Ra)の投与後1週間の注意事項として、誤っているものはどれか。1つ選べ。

- 使用後のトイレの洗浄は2回流すること。
- 公共の場への外出は可能な限り控えること。
- 入浴はその日の最後に行うことが望ましい。
- 患者の尿に触れる可能性がある場合は手袋を着用すること。
- 出血の際には、トイレトペーパーでふき取り、トイレに流すこと。

解答 b

解説

^{223}Ra 投与1週間後の注意事項として下記の項目が挙げられる。

- ①患者が出血した場合の血液はトイレトペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ②患者の尿や糞便に触れる可能性がある場合、またこれらで汚染された衣類等に触る場合は、ゴム製の使い捨て手袋を装着してから取り扱うこと。

- ③患者の血液等の体液が手や皮膚に触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんでよく洗うこと。
- ④性行為は控えること。
- ⑤投与後2~3日間は、患者と小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥入浴は、その日の最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。
- ⑦投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の家族等の衣類とは別に行うこと。血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いをすること。
- ⑧男性患者においても排尿は座位で行うこと。
- ⑨使用後の便器等の洗浄水は2回程度流すこと。
- ⑩便器や床面等に糞・尿がこぼれて汚した場合は、トイレトペーパー等でよく拭き取り、拭いたペーパーはトイレに流すこと。
- ⑪排尿・排便後の手は、石けんでよく洗うこと。
- ⑫患者の排泄物、嘔吐物等が手や皮膚に触れた場合は、速やかに石けんで洗い、十分水洗すること。

問題(第17回)

塩化ラジウム(^{223}Ra)による治療について誤っているものはどれか。1つ選べ。

- 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌が適応となる。
- 塩化ラジウム(^{223}Ra)は全生存期間を延長する。
- 脊髄圧迫のある場合に治療効果が大きい。
- 1回投与量は体重1kgあたり55kBqである。
- 4週間ごとに1回、最大6回まで使用する。

解答 c

解説

脊髄圧迫が存在する患者に ^{223}Ra 治療を行う場合は投与前に適切な処置を行う必要があり、脊髄圧迫病変に対し治療効果が高いというエビデンスはない。他は全て正しい。

問題(第16回)

塩化ラジウム(^{223}Ra)による前立腺癌の核医学治療について正しいのはどれか。1つ選べ。

- ホルモン非依存性前立腺癌の原発巣が治療適応である。
- 生命予後の改善は得られない。
- 症候性の骨関連事象の発現までの期間を有意に延長する。
- 吸収線量は肝臓が最も高値である。
- 主要な排泄経路は尿路である。

解答 c

解説

去勢抵抗性前立腺癌患者における骨転移病巣が治療の対象となり、全生存期間、症候性骨関連事象発現までの期間を延長する。生体内ではカルシウムと類似の挙動をとり、投与した ^{223}Ra の大部分が骨転移患部を含む骨組織に集積するため、骨組織の吸収線量が最も高い。主要排泄経路は糞中排泄である。

問題(第15回)

- ^{223}Ra について誤っているのはどれか。1つ選べ。
- 壊変により α 線を放出し、 ^{219}Rn となる。

- b. 数回の α 壊変と β 壊変の後、最終的には安定同位体の鉛となる。
- c. 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の治療に用いられる。
- d. カルシウムとの類似性により、骨転移など骨代謝亢進部位に高集積を示す。
- e. 生存期間は延長しない。

解答 e

解説

内臓転移のない去勢抵抗性前立腺癌骨転移症例が治療適応となり、全生存期間、症候性骨関連事象発現までの期間を延長する。カルシウムと同族のアルカリ土類金属であるため生体内ではカルシウムと類似の挙動をとり、骨代謝亢進部位に高集積を示す。 ^{223}Ra の放射性改変を下記に示す。

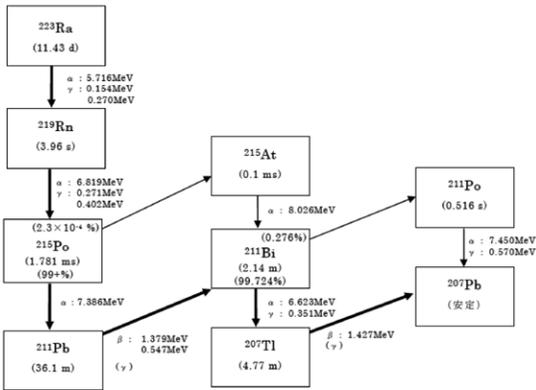


図1 Ra-223の放射性壊変

塩化ラジウム(Ra-223)注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル第一版より抜粋

④ Zevalin (^{90}Y) 関連

問題(第16回)

イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブチウキセタンに関する次の記述のうち、正しいのはどれか。1つ選べ。

- a. ^{90}Y の半減期は約6.7日である。
- b. 本薬剤はCD34に結合することで標的組織に集積する。
- c. ^{90}Y から放出される β -線の最大飛程は約100 μm である。
- d. 本薬剤を調製する際は、 ^{111}In 標識時より反応時間を短くする。
- e. β -線が周辺細胞に照射され、障害を起こす現象をバイスタンダー効果という。

解答 d

解説

^{90}Y の半減期は64.1時間の高エネルギー β 線放射線核種で最大エネルギーは2.28MeV、組織内最大飛程は平均5.3mmである。イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン ^{90}Y)に用いられているイブリツモマブ抗体はCD20抗原に対するマウス型IgG1k鎖モノクローナル抗体である。ゼヴァリン ^{90}Y の投与に先立ち、ゼヴァリン ^{111}In を投与し異常な生体内分布の有無の確認を行うが、ゼヴァリン ^{111}In の反応時間は30分でゼヴァリン ^{90}Y の5分より長い。

β 線のエネルギーが比較的高いため腫瘍細胞に結合したゼヴァリン ^{90}Y から放出される β 線が広い範囲に到達でき、血流やCD20発現が少ない腫瘍組織に照射が可能である。これはクロスファイヤー効果と呼ばれる。

⑤ 塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 関連

問題(第15回)

^{89}Sr 塩化ストロンチウムを投与された患者および家族への指導として誤っているのはどれか。1つ選べ。

- a. 患者の尿に触れる可能性がある場合は手袋を着用すること。
- b. 帰宅後3日間は専用の部屋で1人で就寝すること。
- c. 使用後のトイレの洗浄は2回流すること。
- d. 出血の際には、トイレトペーパーでふき取り、トイレに流すこと。
- e. 投与後数日間は、十分な水分を摂取すること。

解答 b

解説

^{89}Sr は純 β 線放出核種であり、投与後に専用の部屋へ隔離する必要はない。その他は全て正しい。

⑥ その他

問題(第18回)

次の放射性医薬品のうち、放出する α 線が核医学治療(RI内用療法)に使用されるものはどれか。1つ選べ。

- a. 塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液 (ゾーフイゴ静注)
- b. 3-ヨードベンジルグアナジジン (^{131}I) (^{131}I -MIBG)
- c. 塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液 (メタストロン注)
- d. ^{177}Lu ソマトスタチンアナログ注射液 (^{177}Lu -DOTA-TATE)
- e. ^{90}Y イブリツモマブチウキセタン注射液 (ゼヴァリンイットリウム (^{90}Y))

解答 a

解説

^{223}Ra は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の治療薬として開発された世界初の α 線放出放射性医薬品である。 ^{131}I 、 ^{177}Lu は β 線および γ 線放出核種、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y は純 β 線放出核種である。

問題(第17回)

19. 核医学治療について、正しいものはどれか。1つ選べ。

- a. 介護者の線量拘束値は5mSv/件である。
- b. 公衆被ばくの線量限度は1mSv/件である。
- c. 甲状腺機能亢進症治療に用いられる外来での ^{131}I 投与量は1.11GBq以下である。
- d. ^{131}I 投与後退出可能な1メートルの点における1cm線量当量率は10 $\mu\text{Sv/h}$ 以下である。
- e. 純 β 線放出核種である ^{90}Y を用いた治療では、投与量に基づく退出基準が設定されていない。

解答 a

解説

核医学治療に際し、介護者及び公衆の抑制すべき線量は介護者：5mSv/件、公衆：1mSv/年で

ある。また甲状腺機能亢進症治療に用いられる外来での ^{131}I 投与量は500MBq以下、 ^{131}I 投与後退出可能な1メートルの点における1cm線量当量率は $30\mu\text{Sv/h}$ 以下、 ^{90}Y を用いた核医学治療の退出基準に基づく最大投与量は1184MBqである。

問題(第16回)

法令に基づいた管理区域内に設置されている治療病室に入院することが必要となるのはどれか。1つ選べ。

- 甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法
- 甲状腺癌の遠隔転移に対する ^{131}I 内用療法
- 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する ^{223}Ra 内用療法
- 甲状腺癌の甲状腺全摘後アブレーションのための ^{131}I 内用療法
- 悪性リンパ腫に対する ^{90}Y -イブリツモマブチウキセタン内用療法

解答 b

解説

甲状腺癌の遠隔転移に対する ^{131}I 内用療法は一般に $^{131}\text{I-NaI}$ 3700~7400MBqを投与し、 ^{131}I 投与後の退出基準(投与量500MBq、1mの距離で $30\mu\text{Sv/h}$)を超えるため核医学治療専用の病室への入院が必要である。甲状腺癌の甲状腺全摘後アブレーションのための ^{131}I 内用療法に関しては患者毎の積算線量評価に基づく退出基準として1110MBqの投与量が示されている。 ^{223}Ra は患者毎の積算線量計算に基づく退出基準として1投与につき12.1MBq、 ^{90}Y は投与量に基づく退出基準として1184MBqの最大投与量が示されており、いずれも外来で施行可能である。

問題(第15回)

放射性医薬品を投与された患者の放射線治療病室からの退出基準に関連する記載のうち、正しいのはどれか。1つ選べ。

- 放射性医薬品を投与された患者の退出基準を定めているのは、放射線障害防止法である。
- 退出基準には、投与量に基づく退出基準、測定線量率に基づく退出基準の二つのみが定められている。
- ヨウ素-131によるアブレーション治療については、投与量に基づく退出基準として5,550MBqの投与量が示されている。
- ラジウム-223の投与に関する退出基準として、1投与当たりの最大投与量として12.1MBqが示されている。
- ストロンチウム-89の投与に関しては、ベータ線のみを放出することを考慮して退出基準は定められていない。

解答 d

解説

放射性医薬品を投与された患者の退出基準は医療法により定められ、具体的には(1)投与量に基づく退出基準、(2)測定線量率に基づく退出基準、(3)患者毎の積算線量計算に基づく退出基準のいずれかに該当する場合に、退出・帰宅を認めることになっている。

^{131}I によるアブレーション治療は患者毎の積算線量評価に基づく退出基準として1110MBqの投与量が示され、 ^{89}Sr は投与量に基づく退出基準として200MBqの最大投与量が示されている。