

リレー講座

診療に役立つ核医学の基本-専門医試験も見すえ 「内用療法」

吉村 真奈 YOSHIMURA Mana

《はじめに》

現在、日本国内で保険診療として行われている内用療法には、甲状腺癌・甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 内用療法、骨転移性疼痛に対する ^{89}Sr 緩和療法、B細胞性悪性リンパ腫に対する ^{90}Y 標識抗CD20抗体放射免疫療法がある。他に、保険未収載であるが褐色細胞種・神経芽細胞種等の悪性神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG内用療法が一部の施設で行われている。

これらの治療方法に対する近年の新しい展開として、先ず2010年に外来投与による甲状腺癌に対するアブレーションが厚労省の実施許可を得て開始されたことが挙げられる。またrhTSH(遺伝子組み換えTSH)は、2008年に分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又は血清サイログロブリン(Tg)試験単独による診断の補助薬として認可されたのち、2011年にはアブレーションの補助薬として認可された。一方、 ^{89}Sr 緩和療法においては、2012年に全例調査が終了し適応患者の選択基準と患者チェックシートが改定された。主な改定点は化学療法・外部照射治療中であっても、骨髄抑制がなければ投与が可能になったという点と、DICの除外に関し「厚生労働省DIC診断基準において5点以下」という項目が追加された点である。適正使用マニュアル第5版を参照されたい。なお、 ^{90}Y ゼヴァリン内用療法は全例調査の登録が終了し、登録された症例の予後調査が継続中である。

さらに2013年、世界初の α 線放出核種となる塩化ラジウム-223が、米国FDAからの承認を取得した。適応は、症候性の骨転移を有し既知の臓器転移のない去勢抵抗性前立腺癌(CRPC: castration-resistant prostate cancer)であり、根拠となる治療成績はピボタル第III相臨床試験: ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) に依っているのこちらについても参照されたい。日本国内でも臨床試験が開始されている。

問題1 放射性医薬品投与を受けた患者の管理区域からの退出基準に関する下記の記述のうち誤っているものを選べ。

- (1) 公衆について抑制すべき線量基準は1年間につき1 mSvとして定められている。
- (2) 介護者について抑制すべき線量基準は1件あたり5 mSvとして定められている。
- (3) 投与量に基づく基準と測定線量率に基づく基準の2規定でのみ示されている。
- (4) ^{131}I , ^{89}Sr , ^{90}Y の3核種の測定線量に基づく規定は、体表面から1 mの点における1 cm線量当量率で定められている。
- (5) 退出時の日時、線量率などの記録は退出後2年間保存する。

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5)

正解はd

「放射性医薬品を投与された患者の退室に関する指針」(厚生労働省医薬安全局安全対策室通知)によると以下の1)・3)のいずれかに該当する場合、退出・帰宅が認められる。

1) 投与量に基づく退出基準

ストロンチウム-89	200MBq
ヨウ素-131	500MBq
イットリウム-90	1184MBq

2) 測定線量率に基づく退出基準

ヨウ素-131 30 $\mu\text{Sv/hour}$ at 1 m

3) 患者ごとの積算線量計算に基づく退出基準

介護者の被曝が5 mSv、一般公衆の被曝が1 mSvを越えない事を保障する限り、退出・帰宅を認める。この場合、積算線量の算出に関する記録を保存する。

これらは、ICRPの勧告する公衆に対する線量限度が1年につき1 mSv(5年平均がこの値を超えなければ、1年にこの値を超えることが許される)であること、介護者に対する線量値については、ICRPが「1件あたり数mSv、場合によってはそれ以上」を勧告していること、IAEAが、

東京医科大学病院放射線科

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

Tel : 03-3342-6111 FAX : 03-3348-6314 E-mail : mana@za2.so-net.ne.jp

Department of Radiology, Tokyo Medical University Hospital

病人を介護する者の被曝線量について、「1行為あたり5mSv、病人を訪問する子供には1mSv以下に抑制すべきである。」としていることが考慮されている。

問題2 次の記述で正しいのはどれか。

- (1) 370MBqの ^{131}I 内用療法を外来で行った。
- (2) 内用療法後1ヶ月は妊娠を避けるよう指導した。
- (3) ^{89}Sr 治療で体内残存放射能250MBqの患者を退出させた。
- (4) 内用療法を受けた患者から介護者が受ける内部被曝線量は外部被曝線量のおよそ20%である。
- (5) 内用療法における介護者の被曝線量評価では、患者体内の生物学的半減期を考慮せず、物理学的半減期のみを適用し評価している。

正解は(1)

^{131}I による内用療法後の避妊期間は、バセドウ病・甲状腺癌ともに男女とも6ヶ月(アブレーションでは女性は1年)、ゼバリンでは1年、 ^{89}Sr では2年とされている。

^{89}Sr の投与量による退出基準は200MBqと設定されている。一回投与量は2.0MBq/kgで最大投与量は141MBqとされているので、臨床上退出を制限されることはない。何らかの理由で体内残存放射能250MBqとなった場合には退出はできない。

^{131}I による内用療法では、介護者・公衆の被曝線量の評価に関して、甲状腺癌患者における甲状腺のヨウ素摂取率：5% (甲状腺に分布した ^{131}I の実効半減期：7.3日)、バセドウ病患者における甲状腺のヨウ素摂取率：70% (甲状腺に分布した ^{131}I の実効半減期：5.7日)、甲状腺以外の組織・臓器に分布した ^{131}I の実効半減期：0.6日と仮定している。さらに ^{131}I は、それを投与した患者の呼気中に、投与量の最大10-20%程度は排出されると推定されており、介護者への被曝としては外部被曝の4.5%と仮定して被曝線量を算出している。

問題3 バセドウ病のRI内用療法に際して、

^{131}I の吸収線量に反比例する変数を選べ。

1. 甲状腺刺激抗体活性
2. 投与量
3. 有効半減期
4. 甲状腺摂取率
5. 甲状腺重量

正解は5

投与量の決定式に関する問題は複数回出題されている。

$1\mu\text{Ci}$ の ^{131}I が甲状腺組織1gに均等分布したときの吸収エネルギーを160cGy(rad)と仮定すると、甲状腺吸収線量(cGy) = 投与量(MBq) $\times$ 5.4 $\times$ 24時間甲状腺ヨウ素摂取率(%) $\times$ 有効半減期(日) / 甲状腺推定重量(g)であるので、答えは甲状腺重量。

問題4 外来で行うバセドウ病のアイソトープ治療の際に、患者に対して指導したことばの

うち正しいものの組み合わせを選べ。

- (1) 治療用カプセル服用後、2時間までヨード制限を続けてください。そのあとは解除とします。
- (2) 白血球が減る副作用が出ることがありますから、のどが痛くなり高熱が出たらすぐ病院を受診してください。
- (3) 治療後6ヶ月の時点で甲状腺機能正常になっている人が、その後この治療法が原因で甲状腺機能低下症になることはありません。
- (4) 動悸などの症状が一時的に悪くなることがありますので、今日から明後日までは激しい運動、労働や夜更かしなど、体に負担になることは避けてください。
- (5) 治療後4ヶ月は甲状腺機能の変動しやすいので、良くなったと思って自己判断で通院を中止せず主治医の外来に通ってください。

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5)

正解はe

ヨウ素制限は治療の一週間以上前から投与後24時間以上後まで、抗甲状腺薬の中止は治療の3日以上前から、2日以上後まで続けるのが一般的である。

バセドウ病のアイソトープ治療による副作用は、早期には頸部の発赤、腫脹、疼痛など局所の炎症症状と、甲状腺ホルモンの放出による一過性のホルモン過剰症状(発汗、頻脈、発熱)の出現が考えられる。治療後数日～一週間程度がピークとなる。中期の副作用としては甲状腺機能の変動が考えられるので、6ヶ月程度までは定期的な経過観察が必要である。さらに晩発性機能低下症の早期検出のためには、甲状腺機能が正常化して5年以上は1年に1回甲状腺機能検査を行うことが望ましい。

問題5 ^{131}I (1,110MBq)による残存甲状腺破壊(アブレーション)の外来治療に関して、正しいのはどれか。2つ選べ。

- (1) 遠隔転移のない分化型甲状腺癌の全摘術後の患者において、残存甲状腺を破壊することで、血清サイログロブリンを用いた術後経過観察を容易にし、微小な残存・転移癌細胞を取り除き、再発の危険性の低減を目的としたものである。
- (2) 遠隔転移のある患者や亜全摘・片葉切除の患者、甲状腺機能亢進症の患者は対象とならない。
- (3) 投与当日、患者は自家用車を一人で運転し来院、投与を受け、自分で運転して帰宅した。
- (4) 投与後1時間の安静の後、患者は家族とショッピングセンターで買い物をし、夕方の混雑した電車で帰宅した。
- (5) 患者が幼児を持つ母親で、投与後の自宅での生活に不安があるため、治療後はホテルに宿泊することとした。

正解は(1)と(2)

アブレーションの目的は

- 1) 甲状腺癌の発生母地となりうる正常甲状腺組織の廃絶。また残存甲状腺組織内に存在する可能性のある微小病変の除去。
- 2) サイログロブリンの腫瘍マーカーとしての信頼性の向上。
- 3) ^{131}I シンチグラフィでの病変検出能の向上。

の3点が上げられる。

対象は遠隔転移のない分化型甲状腺癌における甲状腺全摘(または準全摘)術後症例。片葉切除または亜全摘の症例では甲状腺補完全摘後にはアブレーションを行うことが可能である。

内因性刺激法(甲状腺ホルモン補充療法休薬)の場合は甲状腺機能低下症を発現している可能性がある。患者本人が自動車を運転することは禁止されている。一方、外因性刺激法(遺伝子組み換えTSH:rhTSH)の場合は上記の懸念がないため、運転は可能である。(外因性刺激法が行えなかった時代の設問であるので、当時は×)。

また一般公衆への被曝を避けるという観点から、特に投与後の帰宅経路については十分な配慮が必要であり、また自宅以外での宿泊は禁止されている。患者が幼児を持つ母親である場合、母親がホテルに宿泊することはできないが、幼児およびその保護者がホテルに宿泊することにより隔離することは可能である。(残存甲状腺破壊(アブレーション)の外來治療のガイドライン参照のこと。)

問題6 甲状腺癌に対する放射性ヨード内用療法について誤っているのはどれか。

- (1) 放射性ヨードは溶液を内用することで摂取される。
- (2) 甲状腺癌は正常甲状腺よりヨード摂取が亢進しておりヨード制限は必要ない。
- (3) 放射性ヨードの排泄を促すため、病室内では水分を多く摂取するように指導する。
- (4) 治療に伴う副作用は嘔気・嘔吐、味覚障害、頸部腫脹、胃潰瘍、肺線維症などである。
- (5) ^{131}I の半減期8日間を過ぎるまでは放射線治療病室内で管理する。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5)
c. (1), (4), (5) d. (2), (3), (4)
e. (3), (4), (5)

正解はb

放射性ヨードの排泄を促すため、病室内では水分を多く摂取するように指導する。その他、梅干しや酸味の強い飴などの摂取により唾液腺被曝の低減を図る。

副作用は、早期には放射線宿酔・唾液腺炎・局所の発赤疼痛、喉頭浮腫。中期には味覚障害、唾液腺機能低下。後期には放射性肺臓炎、肺線維症、骨髄抑制等が考えられる。いずれも頻度は極めて少ないが、念頭に置く必要がある。

転移や再発の治療を目的とする内用療法は3700

～7400MBqの投与が一般的である。放射線治療病室内からの退出基準は前述の通りであって、物理的半減期によるものではない。投与量等にもよるが多くの場合3-4日程度で退出可能となる。

問題7 放射性ストロンチウム(^{89}Sr)を用いる骨転移の緩和療法の副作用はどれか。2つ選べ。

- a. 腎機能低下症
- b. 一過性の疼痛増強(painflare)
- c. 血小板減少症
- d. 肺線維症
- e. IgG4関連膵炎

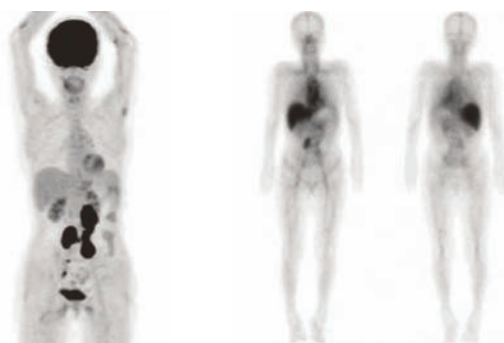
正解はb, c

添付文書によれば ^{89}Sr のおもな副作用として血小板減少症(14.4%)、白血球減少症(13.3%)、貧血(8.9%)、はてり(8.9%)、一時的な骨痛増強(7.8%)があげられている。骨髄抑制については重篤な副作用となる可能性があるため、投与後は定期的な血液検査を行う必要がある。適正使用マニュアル第5版の患者選択基準では、厚生労働省DIC診断基準において5点以下であることが追加されている。

甲状腺癌肺転移の内用治療時に肺への著明なヨウ素集積を認めた場合には放射性肺臓炎・肺線維症が出現することがある。 ^{89}Sr では骨以外の部位への集積は早期に洗い出されるため、このような副作用は出現しない。

問題8 60歳代、女性。ろ胞性リンパ腫。化学療法にていったん完全寛解したものの、数年後に再発。化学療法を繰り返すも増悪を認め、ゼヴァリン治療を行う目的で ^{111}In -ibritumomabtiuxetanによる画像診断を行った。図1は ^{111}In -ibritumomabtiuxetan投与の1週間前に施行した ^{18}F -FDG-PET画像、図2は ^{111}In -ibritumomabtiuxetan投与48時間後像である。下記の設問のうちで正しいのはどれか。2つ選べ。

- a. ^{111}In -ibritumomabtiuxetan投与48時間後画像で、骨髄への顕著な取り込みが認められる。
- b. ^{111}In -ibritumomabtiuxetan投与48時間後画像で、血液プール領域に放射能が認められる。
- c. ^{111}In -ibritumomabtiuxetan投与48時間後画像から、適格生体内分布と判定できる。
- d. ^{90}Y -ibritumomabtiuxetan投与の適応評価のためには、追加撮像が必要である。
- e. ^{18}F -FDG-PETで認めるリンパ腫病変の一部にしか ^{111}In -ibritumomabtiuxetanは集積していないので、不適格生体内分布と判定できる。



正解はb, c

^{111}In -ibritumomabtiuxetanの画像評価については複数回出題されている。 ^{90}Y -ibritumomabtiuxetan投与に先行して行われる ^{111}In -ibritumomabtiuxetanの画像評価は、腫瘍病変への薬剤の分布を確認するためのものではなく、不適格な体内分布による高度の血液毒性を事前に予測することである。従って病変部への集積の有無は治療の必須条件とはならない。

なお、不適格な分布とは以下のいずれかの所見を示すものである。

- 1) 顕著な骨髓へのびまん性集積(骨シンチグラムにおける superscan に類似した画像)。
- 2) 網内系への取り込みを示す肝臓および脾臓および骨髓への局在化が認められる。
- 3) 腫瘍浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強。
 - ・肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ・後面像で肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ・肝臓よりも強い正常腸管への取り込み(経時的変化が見られないもの)

本症例では骨盤骨等に明瞭な集積が見られるが、

長管骨および肋骨の明瞭な集積は指摘できず、骨シンチグラムにおける superscan に類似した画像とは言えない。肺野・腎臓・腸管等の正常臓器への集積も強くない。48時間の時点で適格画像であると判断できる。

問題9 悪性リンパ腫の核医学的治療について誤っているのはどれか。

- a. 抗CD20抗体(Bリンパ球に対する抗体)は、アイソトープで標識しなくても抗腫瘍効果がある。
- b. ^{90}Y 標識抗CD20抗体による治療は、抗CD20抗体単独よりも悪性リンパ腫に有効である。
- c. ^{90}Y 標識抗CD20抗体は化学療法に抵抗性の悪性リンパ腫にも有効である。
- d. ^{90}Y 標識抗体は画像化が可能である。
- e. ^{90}Y 標識抗体の大きな副作用は血液毒性である。

正解はd

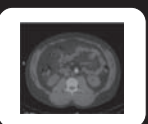
^{90}Y 標識抗CD20抗体による治療の対象は、CD20陽性の再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫であり、臨床試験ではこれらに対する奏功率(%OR)は82.5%、完全寛解率(%CR)は67.5%を示した。

^{90}Y は純 β 線放出核種で、画像化は一般に困難。事前には ^{111}In -ibritumomab tiuxetanを用いて適格分布に関する画像評価を行う。

副作用として倦怠感(23.6%)、頭痛(20.0%)、発熱(18.2%)の他、胃腸障害、皮下出血などが挙げられる。最も重篤なものは血液毒性であり、NCI-CTCグレード3～4の白血球減少(69.1%)、血小板減少(58.2%)、ヘモグロビン減少(21.8%)が報告されている。

GE Healthcare

From
Late
Disease
to
Early
Health



GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してから医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称: X線CT組合せ型ボトムCT装置 Optima PET/CT500Discovery PET/CT 600
 業事承認番号: 221ACBZX00029000
 販売名称: 核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 業事承認番号: 222ACBZX00088000
 販売名称: 放射性医薬品合成設備 FASTlab
 業事承認番号: 223008ZX00445000

DOC1215724