

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

2016

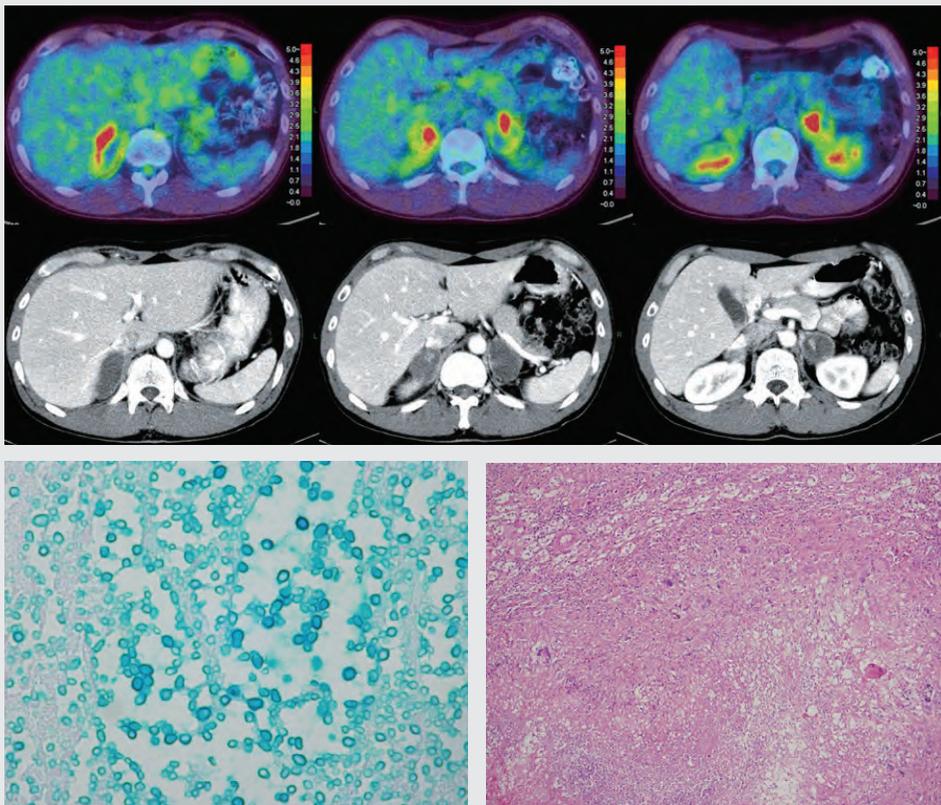
Vol.49No.2

3月号 17~32頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算230号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)



See Page 18

[症 例] 副腎不全にて発症した副腎クリプトコックス症の¹⁸F-FDG-PET/CT所見…… 18

[講 演] 悪性神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I-MIBG標的アイソトープ治療:

近年の発展と今後の展望 … 21

[海外留学・研究報告] ドイツ・ヴェルツブルク通信(その1) …………… 25

症 例

副腎不全にて発症した副腎クリプトコックス症の¹⁸F-FDG-PET/CT所見
¹⁸F-FDG-PET/CT findings of cryptococcal bilateral adrenal involvement京藤 幸重¹⁾ KYOTO Yukishige 藤川 章¹⁾ FUJIKAWA Akira 佐藤 仁哉²⁾ SATO KimiyaKey Words: Adrenal gland, Cryptococcosis, ¹⁸F-FDG-PET/CT

《はじめに》

クリプトコックス症は、クリプトコックス属真菌によって引き起こされる真菌感染症であり、肺、中枢神経などに感染し、肺感染症や脳髄膜炎として発症することが多い¹⁾。一般的には日和見感染症で免疫能低下者に好発し、免疫能正常例での発症は稀とされる。今回、免疫能正常例に副腎不全で発症した稀な副腎クリプトコックス症の一例を経験したので、¹⁸F-FDG-PET/CT所見を中心に報告する。

《症 例》

40歳代男性。進行する高度の全身倦怠感を主訴に来院した。菌性上顎洞炎以外に既往歴なし。家族歴に特記すべきことなし。臨床症状(全身倦怠感、食欲不振)、身体所見(低血圧、体重減少)、血液検査所見(低Na血症、高K血症、ACTH高値、コルチゾール低値)等より、原発性副腎不全(アジソン病)の診断となり、原因検索目的に種々の画像診断が実施された。胸部CTでは、両側肺野に複数の小結節影がみられるが、肺門縦隔リンパ節の腫脹や胸水貯留は認めず。腹部造影CTでは、両側副腎は著明に腫大し、辺縁部主体に軽度の造影増強効果を有するが、大部分には造影増強効果を認めない。両側副腎に石灰化や脂肪吸収値を認めず。腹部リンパ節の腫脹や他の腹部臓器に局所病変を認めず。CT上、両側副腎の悪性腫瘍が鑑別に挙がり、原発巣の有無および転移巣の評価目的に¹⁸F-FDG-PET/CTが施行された。MIP像(図1)では、両側副腎に一致してFDGの高集積を認

める。左上顎洞に軽度集積を認めるが、既往の菌性上顎洞炎として矛盾せず。両肺の小結節への集積は視覚的に陰性。その他の体幹部に活動性病変の存在を示唆する異常集積なし。PET/CT融合画像(図2)では、造影CTで腫大した両側副腎の辺縁部主体の造影増強効果を認める部位に一致してFDGの集積増加を認めるが、造影増強効果の無い部位には集積を認めず。以上より、悪性腫瘍

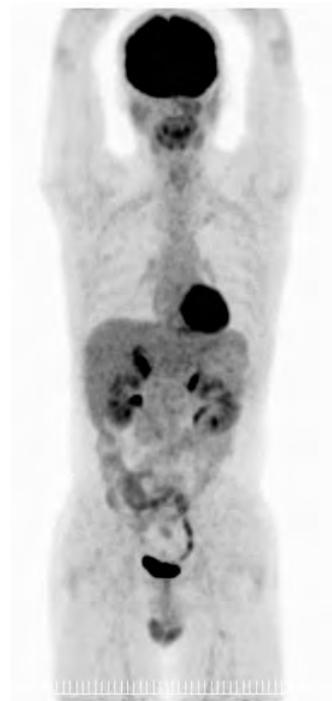


図1 ¹⁸F-FDG-PET MIP像
両側副腎に集積像を認める。右副腎：SUV max 10.07、左副腎：SUV max 7.88。左上顎洞に軽度集積あり。その他、活動性病変なし。

1) 自衛隊中央病院 放射線科 〒154-8532 東京都世田谷区池尻1-2-24
TEL : 03-3411-0151 FAX : 03-3418-0030 E-mail : kyoto@cd.mbn.or.jp
Department of radiology, Japan Self Defense Forces Central Hospital

2) 自衛隊中央病院 病理課

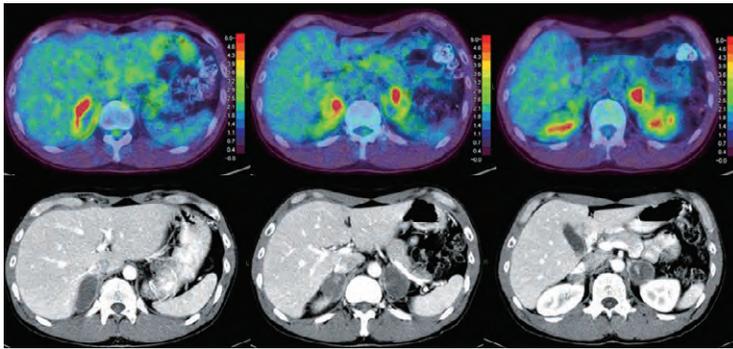


図2 PET/CT融合画像(上段)と造影CT(下段)

非造影CTでは、両側副腎の腫大あるも、内部に脂肪吸収値や石灰化なく、CT値は平均30-35HU。造影CTでは、辺縁部など一部に造影増強効果を認めるが、大部分は造影増強効果なし。PET/CT融合画像では、造影増強効果を認めた辺縁部など一部に集積増加を認める。

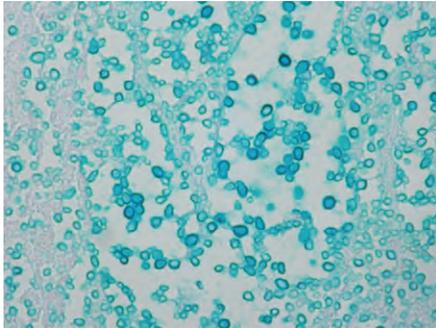


図3 Mucicarmine 染色標本
類円形真菌が多数みられ、出芽像を一部に伴い、莢膜様構造がうかがわれ、クリプトコックス感染の診断。

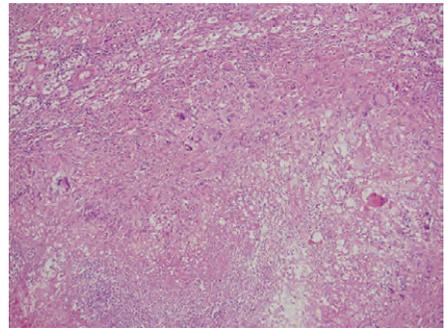


図4 HE染色標本
広範な壊死を取り囲む様に、リンパ球、形質細胞浸潤や多核巨細胞の混在を伴う類上皮肉芽腫が認められ、さらに周囲は線維性結合織で覆われている。既存副腎組織はごく僅かしが認められない。

の両側副腎転移を積極的には考えにくく、壊死傾向の強い副腎悪性腫瘍と、結核や真菌などの感染性副腎炎との鑑別のために、CTガイド下生検が施行された。組織学的には大部分は壊死組織であり、壊死組織の中にPAS, Grocott, Mucicarmine 染色陽性の類円形真菌が多数みられ、出芽像を一部に伴い莢膜様構造が一部に窺われ副腎クリプトコックス症の診断となった(図3)。切除検体での追加検討では広範な壊死組織を取り囲むように辺縁部にリンパ球、形質細胞や多核巨細胞の混在を伴う類上皮肉芽腫が認められた(図4)。追加された、髄液検査でもクリプトコックスが検出された。気管支鏡検査も施行されたが肺からはクリプトコックスは検出されなかった。HIVやHTLV-I感染は陰性で免疫能は正常であった。

《考 察》

原発性副腎不全の原因疾患は、本邦では自己免疫性(特発性)副腎炎が最も多く、次いで結核や真菌などによる感染性副腎炎、悪性腫瘍の順である²⁾。自己免疫性副腎炎は両側副腎萎縮が特徴的であるのに対して、悪性腫瘍と感染性副腎炎は両者とも

両側副腎腫大を来し、その鑑別にはCT検査が基本となる。悪性腫瘍では、両側副腎転移の頻度が高いが、辺縁不整で内部不均一な造影増強効果を来すことが多い。悪性リンパ腫は原発性と二次性があるが、内部吸収値や造影増強効果は均一なことが多い。感染性副腎炎では、辺縁主体の造影増強効果と内部壊死が特徴的とされる。感染性副腎炎の原因は結核が最多であるが特徴的とされる石灰化は初期には見られず鑑別点にはならない。真菌ではヒストプラズマが代表で他にカンジダやクリプトコックスの報告がある。これらの鑑別診断には最終的に生検や培養が必要となることが多い。

クリプトコックス症は、易感染性宿主の日和見感染症で、免疫正常例の報告は稀である¹⁾。肺、中枢神経、皮膚への感染は多いが、副腎感染は稀で両側副腎腫大を来し副腎不全を合併し発症する^{3,4)}。本邦では、クリプトコックス・ネオフォルマンズが90%以上の症例で原因菌種と考えられているが、最近、海外から高病原性のクリプトコックス・ガッティの感染例が報告され⁵⁾、国内でも報告例がみられるようになった⁶⁾。クリプトコックス症のうち、重症例や難治例、免疫能正常例の中に、ガッ

ティの感染例が紛れている可能性がある。本症例では、菌種の分離同定は困難であった。海外渡航歴や鳥類飼育歴はなく、感染経路は不明である。

^{18}F -FDG-PET/CTは、悪性腫瘍の診断に広く応用され、現在、本邦では早期胃癌を除く全ての悪性腫瘍に保険適用となっている。悪性腫瘍は組織型により集積は様々だが、一般的には高集積を示し、原発巣の有無や病巣の広がり診断に有用である。一方、FDGは炎症巣にも集積することが知られ、真菌症に対しても、その診断や経過観察に有用性が期待されている⁷⁾。真菌症では炎症細胞浸潤や類上皮肉芽腫に中～高集積を示すとされる。副腎病変に対する ^{18}F -FDG-PET/CTは、良悪性の鑑別に有用とする報告もあるが⁸⁾、結核などの感染性副腎炎も高集積を示し、集積程度のみでは悪性腫瘍との鑑別が困難と報告されている⁹⁾。過去の報告例では、副腎結核¹⁰⁾、ヒストプラズマ症、カンジダ症¹¹⁾では比較的均一な高集積を示す例が多く、悪性腫瘍と類似した所見となる。副腎クリプトコックス症のFDG集積に関する報告はほとんど無い。検索し得た範囲内では辺縁部主体の集積が特徴的との報告や⁷⁾、集積増加を認めたとの報告がある¹²⁾。今回の症例では、中心部の壊死巣にはほとんど集積を認めず、辺縁部主体に限局性の集積増加がみられた。病理との対比では集積は辺縁部にみられた類上皮肉芽腫に一致するものと考えられた。ヒストプラズマ症でもリング状の辺縁集積を来した報告例もあり¹³⁾、炎症の病期でも異なる可能性があるが、両側副腎が腫大し広範な壊死と辺縁部主体の集積増加は、悪性腫瘍よりもクリプトコックス症など真菌症による感染性副腎炎を考慮すべき所見かもしれない。

《文 献》

- 1) Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., et al., Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291-322.
- 2) 宮下 和, 柴田 洋., 【副腎疾患の画像診断のポイント】アジソン病. *ホルモンと臨床* 2011; 59:991-1000.
- 3) Hung Z.S., Lai Y.H., Hsu Y.H., et al., Disseminated cryptococcosis causes adrenal insufficiency in an immunocompetent individual. *Intern Med* 2010; 49:1023-6.
- 4) Ranjan P., Jana M., Krishnan S., et al., Disseminated cryptococcosis with adrenal and lung involvement in an immunocompetent patient. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:OD04-5.
- 5) Galanis E., Macdougall L., Kidd S., et al., Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:251-7.
- 6) Tsunemi T., Kamata T., Fumimura Y., et al., Immunohistochemical diagnosis of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* infection in chronic meningoencephalitis: the first case in Japan. *Intern Med* 2001; 40:1241-4.
- 7) Sharma P., Mukherjee A., Karunanithi S., et al., Potential role of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:180-9.
- 8) Kunikowska J., Matyskiel R., Toutouchi S., et al., What parameters from ^{18}F -FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:2273-80.
- 9) Dong A., Cui Y., Wang Y., et al., (^{18}F)-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:245-52.
- 10) Li Y.J., Cai L., Sun H.R., et al., Increased FDG uptake in bilateral adrenal tuberculosis appearing like malignancy. *Clin Nucl Med* 2008; 33:191-2.
- 11) Altinmakas E., Guo M., Kundu U.R., et al., Computed tomography and (^{18}F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in adrenal candidiasis and histoplasmosis: two cases. *Clin Imaging* 2015; 39:1115-8.
- 12) Matsuda Y., Kawate H., Okishige Y., et al., Successful management of cryptococcosis of the bilateral adrenal glands and liver by unilateral adrenalectomy with antifungal agents: a case report. *BMC Infect Dis* 2011; 11:340.
- 13) Umeoka S., Koyama T., Saga T., et al., High ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in adrenal histoplasmosis: a case report. *Eur Radiol* 2005; 15:2483-6.

講演

悪性神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I-MIBG標的アイソトープ治療：近年の発展と今後の展望

¹³¹I Meta-iodobenzylguanidine therapy for malignant Neuroendocrine tumor: Recent developments to future directions

吉永 恵一郎¹⁾ YOSHINAGA Keiichiro

Key Words: meta-iodobenzylguanidine, neuroectodermal tumors, radiotherapy,

《はじめに》

¹³¹I標識 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) による標的アイソトープ治療は褐色細胞腫、傍神経節腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経芽腫など悪性神経内分泌腫瘍で外科的切除不能な場合に腫瘍から放出されるカテコールアミンによる諸症状および骨転移による疼痛などの緩和効果と腫瘍縮小を目的に臨床応用されている。¹³¹Iから放出されるβ線により抗腫瘍作用が生じる。

我が国でも1990年代から臨床応用が開始され、日本核医学会分科会、腫瘍・免疫核医学研究会では2008年度にガイドライン案を制定し、¹³¹I-MIBGを用いた適正な治療が可能になることを目的とした試みを開始している。

本総説では悪性褐色細胞腫を中心とし¹³¹I-MIBG治療に関し近年の発展と今後の発展性について言及していく。

《1. 悪性神経内分泌腫瘍》

神経内分泌腫瘍は副腎髄質・傍神経節などに存在するクロム親和性細胞由来の腫瘍である。カテコールアミンを産生することが多い¹⁾。神経内分泌腫瘍には褐色細胞腫(傍神経節腫：副腎外の交感神経節由来)、甲状腺髄様癌、小児における神経芽腫が含まれる。

褐色細胞腫自体の発症頻度は高血圧患者の0.1～0.6%程度とされている²⁾。平成21年度の厚生労働省研究班の疫学調査によると褐色細胞腫は3030例日本国内に存在する。

転移病変を来す悪性褐色細胞腫の発生頻度は

一般的に10%程度といわれている¹⁾。厚生労働省研究班報告でも悪性症例は10.9%であり、これらの症例が¹³¹I-MIBGの治療対象となる。

悪性褐色細胞腫の診断確定時からの5年生存率は従来50%程度と言われていたが近年の報告では60%と改善傾向にある³⁾。一方、肝臓・肺などの実質臓器への転移病変例では5年未満の生命予後となることが多いと報告されている⁴⁾。褐色細胞腫切除後の5年生存率は95%以上と良好であることを考慮すると悪性褐色細胞腫の予後は不良で、適切な治療を実施する体制を確立していくことが望まれる。

《2. 悪性神経内分泌腫の治療》

生命予後の改善、もしくは寛解導入を行う確立された治療は存在しないのが現状である¹⁾。第一に可能な限り外科的に転移病変を切除し、腫瘍massを減少させることが推奨される。化学療法として(CVD療法：cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)に関しては約50%の症例で腫瘍サイズの減少が得られるが、効果は通常短期間に留まることが報告されている⁵⁾。現状では¹³¹I-MIBG治療は単一の治療としては外科切除に次いで有効な治療と期待されている¹⁾。

2-1. ¹³¹I-MIBGの概要

MIBGはbenzylグループのbretyliumとguanethidineグループのguanethidineが組み合わさった構造をしている(図1)。MIBGはNEと類似の構造でNEと同様にuptake 1と能動輸送の機序で交感神

1) 国立研究開発法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 上席研究員
〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4丁目9-1 国立研究開発法人放射線医学総合研究所
TEL : 043-206-3429 FAX : 043-206-4079 E-mail : kyoshi@nirs.go.jp

経終末に取り込まれ、カテーコールアミン貯留顆粒に集積する。

¹³¹I-MIBGから放出される放射線の90%はβ線で、β線により治療効果が發揮される。さらに一部γ線が放出されるため撮像が可能で病変部位への集積の確認が可能である。尚、β線の組織への飛程距離は0.5 mmである⁶⁾。

2-2. ¹³¹I-MIBGの治療適応

表1に記載した悪性神経内分泌腫瘍のうち、¹²³I-MIBGの診断用スキャンにて転移病変部位にMIBGが集積することが確認出来た場合、治療効果が期待でき治療の適応である^{6),7)}。

2-3. わが国における¹³¹I-MIBG治療

わが国においては現在北海道大学病院、群馬大学付属病院、金沢大学付属病院、鹿児島大学付属病院、国立がん研究センター中央病院(平成28年2月現在)で¹³¹I-MIBG治療が実施されている⁷⁾。

従来の¹³¹I-MIBG個人輸入による治療から高度先進医療へ現在移行する準備が進められている。

各治療施設とも倫理委員会にて承認をうけ治療を実施している(図2)。

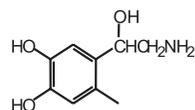
2-4. ¹³¹I-MIBG治療プロトコール

¹³¹I-MIBGの1回投与量は通常100mCiから300mCiとなっている⁶⁾。投与量は患者の病態あるいは治療施設の認可基準に即して決定されるものである。北海道大学では150mCiの投与を基準とし、骨髄抑制や腎機能障害が存在する場合は適宜100mCiまで減量している。

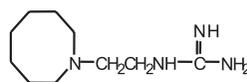
治療間隔に関して定説はないが、最低6週間以上空けて施行することが推奨されている⁸⁾。

《3. 治療成績》

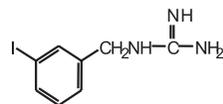
116例の治療成績についてまとめた初期の報告によると腫瘍の消失を認めたものは4%、腫瘍径



Norepinephrine



Guanethidine



MIBG

図1 ¹³¹I-MIBGの化学構造式。

が50%以上低下した部分寛解が26%, stable diseaseが57%, 悪化が13%とされている⁹⁾。腫瘍径の縮小を認めたものは30%であるが、疾患の進行を抑制できたものが87%で、他の悪性腫瘍に比較し緩徐な進行であることを考慮すると進行抑制のゴールは達成されていると考えられる。また画像診断からは寛解の基準にいたらずとも約80%で自覚症状の改善が得られていることも重要である^{10),11)}。Van Hulsteijnらはこれまで公表された17の論文から合計243例の症例において治療効果につきメタ解析を行っている。治療回数および¹³¹I-MIBGの治療回数にばらつきが存在するがCR 3%, PR 27%, SD 52%, PD 18%と報告しており82%の例で少なくとも疾患の進行抑制効果が発現しており、以前の報告と同様である¹²⁾。Lohらは治療後の経過についても検討しており、治療で反応を認めた群では平均生存期間が23.2ヶ月、反応の無かった群では平均生存期間が14.3ヶ月であったと報告している⁹⁾。Mukherjeeらは治療後長期の経過観察を施行し、治療例の5年生存率は85%、10年生存率が70%と報告している¹³⁾。¹³¹I-MIBG治療が生存期間の延長に寄与しているか検討するためにはランダムイズドトライアルが必要であるが、臨床上実施は困難でこれまでもそのような検討はない。¹³¹I-MIBGの投与量を増やし治療効果向上を目指

表1 ¹³¹I-MIBG治療の適応および禁忌

適 応	絶対的禁忌	相対的禁忌
手術不能な褐色細胞腫 手術不能な傍神経節腫 手術不能なカルチノイド Stage III or IV 神経芽細胞腫 転移性 or 再発性髄様癌	妊娠中；授乳中 期待余命3ヶ月未満(但し骨転移によるコントロール困難な疼痛緩和に関しては治療検討) 腎不全；透析必要な場合	隔離病室での医療行為が困難 尿汚染管理が不可能 腎機能の急速な悪化：GFR<30mL/min 以前の治療により骨髄抑制が進行 and/or 腎機能障害が存在 骨髄機能抑制 WBC<3000/ μ L 血小板<10万/ μ L

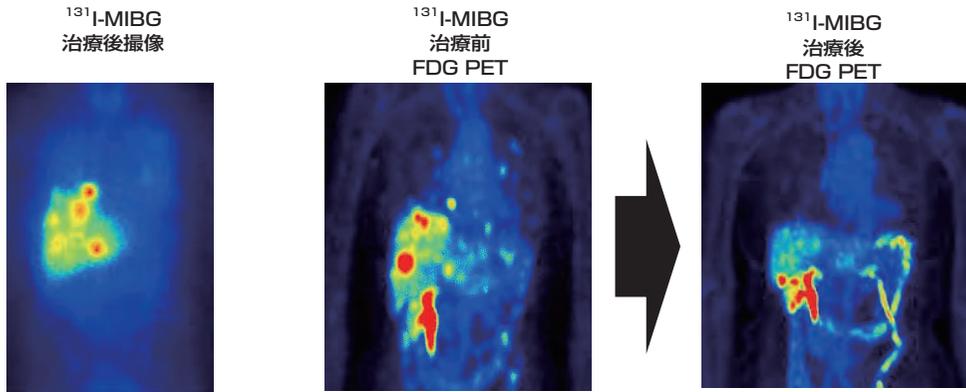


図2 60代女性悪性褐色細胞腫
治療後 ^{131}I -MIBG 画像では肝転移病変に治療用薬剤の良好な集積を認める。治療後のFDG PETでは異常集積亢進部位の縮小を認める。

す試みも行われている。Goniasらは中央値818mCi(12mCi/kg)による ^{131}I -MIBGを実施している¹⁴⁾。5年生存率は64%であり、従来の一般的な報告の50%を上回る成績を得ている。一方、骨髄抑制も高度になることから自家骨髄移植による骨髄サポートが必要であり、侵襲度と治療効果のバランスを考慮した治療プロトコルの検討が今後引き続き必要である。

《4. 日本国内における ^{131}I -MIBG治療多施設レジストリー》

日本核医学会腫瘍免疫研究会の ^{131}I -MIBG治療ガイドライン委員会では国内4施設の治療データを2000年から2009年にかけて集積し治療効果につき検討を行った。48例の成人例で総治療回数87回の治療が実施された。悪性褐色細胞腫についてはPR1, SD40, PD9治療であった¹⁵⁾。この結果から本邦での治療成績も海外と同様に疾患の進行抑制に寄与していると言える。さらに治療前に高血圧を示した例では治療後に有意な血圧下降効果を認めており、画像診断のみでなく機能的な治療効果も認めていることが明らかとなった。

《5. 今後の展望》

^{131}I -MIBG治療は現在高度先進医療の実施を目指し金沢大学が中心となって準備を進めている。高度先進医療から保険償還へ向けて今後国内でのトライアルが進んでいくものと期待される。 ^{131}I -MIBGは一定の治療効果を示してきているが更なる治療効果および副作用の軽減を目指し、 α 線標識核種を含めた新規の治療技術開発が今後の

課題である。

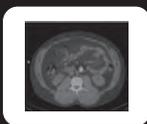
《文 献》

- 1) Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM and Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:92-102.
- 2) Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M and Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75.
- 3) Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M and Baudin E. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep.* 2013;15:356-71.
- 4) John H, Ziegler WH, Hauri D and Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology.* 1999;53:679-83.
- 5) Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM and Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:642-51.
- 6) Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B and Flux G. EANM procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*

- 2008;35:1039-47.
- 7) Kinuya S, Yoshinaga K, Higuchi T, Jinguji M, Kurihara H and Kawamoto H. Draft guidelines regarding appropriate use of (131)I-MIBG radiotherapy for neuroendocrine tumors : Guideline Drafting Committee for Radiotherapy with (131)I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine. Ann Nucl Med. 2015;29:543-52.
- 8) Guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:BP23-6.
- 9) Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP and Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine- 131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116reported patients. J Endocrinol Invest. 1997;20:648-58.
- 10) Shapiro B, Gross MD and Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. Trends Endocrinol Metab. 2001;12:469-75.
- 11) Sisson JC. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Ann N Y Acad Sci. 2002;970:54-60.
- 12) van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM and Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:487-501.
- 13) Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, Britton KE, Jenkins PJ, Chew SL, Monson JP, Besser GM and Grossman AB. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131)I-meta-iodobenzylguanidine [(131)I-mIBG]. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55:47-60.
- 14) Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Szniewajs A, Shiboski S and Fitzgerald P. Phase II study of high-dose [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol. 2009;27:4162-8.
- 15) Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguji M, Higuchi T, Kayano D, Fukuoka M, Inaki A, Toratani A, Okamoto S, Shiga T, Ito YM, Nakajo M, Nakajo M, Kinuya S, Drafting Committee for Guidelines on Internal Radiotherapy with IM, Japanese Society of Nuclear Medicine in O, Immunology and Japanese Society of Nuclear M. Effects and safety of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicenter observational registry. Endocr J. 2014;61:1171-80.

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の医療(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PET/CT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600
 薬事承認番号：221AC8ZK00029000
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 薬事承認番号：222AC8ZK00088000
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTab
 薬事承認番号：223008ZK00045000

DOC1215724

海外留学・研究報告

ドイツ・ヴュルツブルク通信(その1)

眞矢 啓史 MAYA Yoshifumi

《はじめに》

2013年10月から2015年11月までの約2年間、ドイツ・ヴュルツブルク大学の核医学講座 樋口隆弘教授のもとに赴任していました。赴任期間中、循環器領域の研究に関する多くのことを学び、また、異国の地での生活を通して様々な経験を積むことができました。今回、第一回ヴュルツブルク通信ということで、ヴュルツブルク大学について簡単に説明し、赴任先である核医学講座のトレーサ製造施設を紹介したいと思います。

《ヴュルツブルク大学》

ヨーロッパの主要な玄関口であるフランクフルト国際空港から南東約120kmに位置するヴュルツブルクは、メイン川沿いに広がる人口約120,000人の都市です。ドイツの観光街道として有名なロマンティック街道の起点であり、またフランケンワインの生産が盛んで、街の周りには広大なぶどう畑が広がります。ユネスコ世界遺産に登録されているレジデンツやヴュルツブルクの街を一望できるマリエンベルク要塞など世界的に有名な多くの観光スポットがあり、シーズンにはたくさんのお客で街が賑わいます(図1)。

ヴュルツブルク大学、正式名称: Julius-Maximilians-Universität Würzburg は、1402年に設立された歴史ある大学です。江戸時代、日本に西洋医学を伝えた医師シーボルトの出身大学であり、また第一回ノーベル物理学賞を受賞したヴィルヘルム・レントゲンがX線の研究をした大学としても有名です。ヴュルツブルク大学内にあるレントゲン記念館では、当時の研究道具や機器などが展示され、



図1. レジデンツとヴュルツブルクの街並み

またレントゲンが唯一講演・実演したとされる講義室も見学することができます。ヴュルツブルク大学は10の学部から構成される総合大学であり、約28,000人の学生が在学しています。私の赴任先の医学部核医学講座は、directorであるProf. Dr. Andreas K. Buckを中心に、大きく5つのチーム (medical technicians, physicians, medical physics, radio-chemists, molecular and cellular imaging)

日本メジフィジックス株式会社 創業研究所
千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1

Tel: 0438-64-1626; Fax: 0438-62-6969 E-mail: yoshifumi_maya@nmp.co.jp
Research Centre, Nihon Medi-Physics Co., Ltd.

に分かれており、私は樋口先生が教授を務める molecular and cellular imaging に所属しておりました(図2)。核医学講座では、放射性医薬品を用いた日常診断／治療が活発に行われ、また非臨床研究においても循環器、中枢神経及び腫瘍領域と幅広い分野で最先端の研究が実施されています。日常臨床や非臨床研究の具体的な内容に関しては、次回以降のヴェルツブルク通信でご紹介して頂ける予定ですので、今回はヴェルツブルク大学の放射性トレーサ製造施設についてご紹介したいと思います。

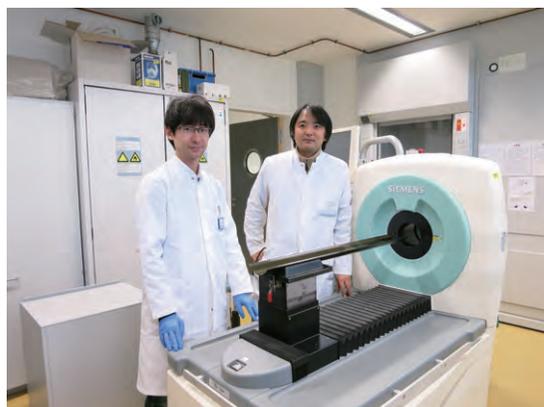


図2. 樋口教授(右)と小動物用PETカメラ室にて

《施設紹介》

① GMP 対応製造施設

ヴェルツブルク大学核医学講座の放射性トレーサ製造施設は、ドイツの大学では初めてのGMP対応製造施設になります。ドイツでは臨床に使用するトレーサはGMP下で製造するべきという流

れに現在なっており、この点は日本と類似しています。合成施設は大きく二つに分かれており、Laboratory1では主に短半減期トレーサ(診断薬)を、Laboratory2では長半減期トレーサ(治療薬)を製造しています。表1に各製造施設で合成している主なトレーサを示します。ヴェルツブルク大学だけで30以上のトレーサを製造することが可能とのことで、その種類の多さには大変驚かされました。

ヴェルツブルク大学の radio-chemistry チームは合計13名から構成されており、標識合成チーム9名、QCチーム4名の体制で日常業務を行っています。毎日の ^{18}F -FDGの製造にはFASTlab(GE Healthcare)を使用しており、製造する放射エネルギーは約60GBq/回になります。現在は自施設に限った使用ですが、将来的には他の病院への出荷も検討しているとのことでした。 ^{18}F -FDG以外にも、 ^{68}Ga -PSMA、 ^{68}Ga -CXCR4及び ^{68}Ga -DOTATOCを1~3回/週、 ^{18}F -FLT、 ^{18}F -FET及び ^{11}C -Cholineを1回/週の割合で必要に応じて製造しています。特に最近ではPSMAイメージングへのニーズが高く、2015年11月の時点で3ヶ月先まで検査枠が予約でうまっている状況でした。 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 及び ^{15}O に加え、 ^{64}Cu や ^{124}I 製造用の固体ターゲットを有していることもヴェルツブルク大学の特徴です。 ^{124}I に関しては、化学処理用の専用設備が設けられており(図3)、 ^{123}I 標識製剤であれば ^{124}I での標識に対応可能な体制になっています。

図4は、管理区域エリア中央に設置されたコントロールルームです。各部屋の線量及び差圧など

表 1 核医学講座で合成している主なトレーサ

Laboratory1* GMP production for radio tracer		Laboratory2* GMP production for therapy	
^{18}F -FDG	Glucose metabolism	I-131	Thyroid cancer
^{18}F -FLT	Proliferation	^{177}Lu -DOTATATE	Neuroendocrine tumor
^{18}F -FET	Protein biosynthesis	^{131}I -Metomidate	Adrenocortical cancer
^{11}C -Choline	Lipid turnover	^{90}Y -antiCD66	AML, ALL
^{11}C -HED	Sympathetic nerve	^{131}I -MIBG	Neuroblastoma
^{64}Cu -ATSM	Hypoxia	^{131}I -IPA	Brain tumor
^{68}Ga -DOTATOC	SSTR expression		
^{68}Ga -CXCR4	CXCR4		
^{68}Ga -PSMA	Prostate cancer		

* ^{18}F 、 ^{11}C 等はサイクロで製造しているが、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{131}I 等は外部から購入している

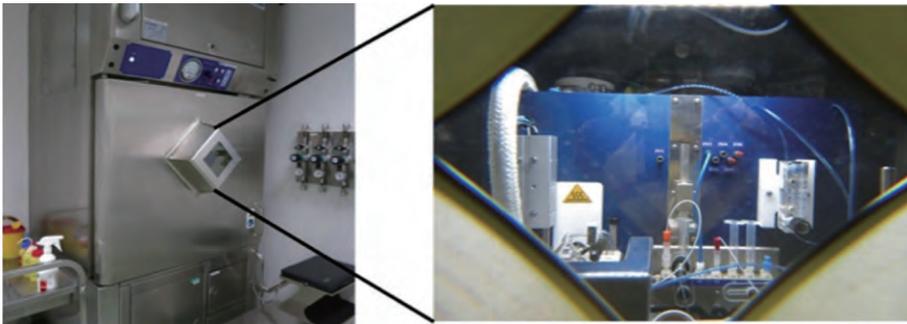


図3. ^{124}I 処理用設備の外観及び内部



図4. コントロールルーム(左)とFDG合成用のセル(右)

はこの部屋で常時モニタリングしており、また、サイクロトロンもここから操作しています。施設は基本的には日本と同様に管理されていますが、GMPエリア及び製剤室への入室時にエアシャワーがない点やセル開放時に移動式フードを使用して作業をしている点など、(私が把握出来ている)日本のラボとの違いも散見されました。また、作業者の精神衛生を健全に保つため、コントロールルームと製剤エリアの壁に鉛ガラスを用いていた点は(閉鎖的な空間にならないように)、ヨーロッパ独特の配慮だなど感じました。

② non-GMP 標識施設

私がヴェルツブルク大学に赴任した当時、標識施設はGMPエリア内にしかない状況でした。GMPエリア内で非臨床研究用トレーサの標識合成を実施することも可能でしたが、臨床製剤の出荷に影響する可能性も考えられたことから、樋口教授、radio-chemistry及びmedical physicsチームと相談し、non-GMPエリアに新たな標識設備を設置することにしました。

まず初めに核医学講座の担当者に相談し、設備を設置するスペースを確保、またトレーサの精製に必要なHPLCシステムを提供して頂きました。機器は20年以上前のもので、正常に作動するか不安でしたが、流速や流量などを確認した結果、大きな問題は認められず一安心したことを覚えています。次にHPLCシステムの制御ソフトを購入しようとしたところで問題が発生しました。メーカーに連絡、購入を依頼したところ、「インストール出来るのは3ヶ月後」との回答が来ました(理由は担当者が忙しいため)。その後、同僚のドイツ人にも交渉してもらい多少時間を短縮することに成功したものの、結局納品されたのはそれから約2ヶ月後でした。日本では少し考えられない状況に面食らってしまいましたが、そこで止まるわけには当然いかず、HPLC制御ソフトが納品されるまでの期間にRI detector(こちらは何年前のものか不明)や鉛シールド、block heater等を購入/核医学講座から調達し、簡易の標識設備を構築しました(図5)。その後、制御ソフトも無事にインストールすることが出来、非臨床実験エリア

(non-GMP)での標識が可能となりました。当該設備では、約800MBqまでの仕込みが可能であり、私の滞在中にトランスポータやレセプターをターゲットとする各種のトレーサの標識合成を実施しました。また、核医学講座では pharmaceutical department (Prof. Dr. Michael Decker) と共同でトレーサの開発研究を実施しており、合成した新規トレーサの標識検討も行いました。動物実験用施設内に標識設備を設置したため、トレーサ合成後すぐに実験に入ることが出来る点は便利でした。各種トレーサを用いた研究の内容に関しては、前述した通り、次回以降のヴェルツブルク通信で紹介して頂ける予定です。この標識設備の立ち上げ作業では、慣れた環境とは全く異なる場所で仕事を進めていくことの難しさを体験することができ、良い経験になったと感じています。

《おわりに》

ドイツでの赴任生活は、刺激的な環境下で過ごしていたためか、本当に「あっ」という間に過ぎ去ってしまいました。生活に慣れてからは、週末に街の中を流れるメイン川沿いでのんびり過ごし

たり、周辺の街までドライブしたりと自然豊かなドイツでの生活を満喫することができました。ただ、赴任当初は日本との文化・習慣の違いに困惑することも多くありました。例えば、ドイツの賃貸物件に関して言えば、流し台やコンロなどのキッチンセットが備え付けられていない(ドイツでは“マイキッチン”ごと引越すことは珍しくない)、照明は天井から数本のコードが出ているだけ、窓にカーテンレールが設置されていない等、どう対応したら良いか分からない難題に遭遇しました。その他にも、各種のお役所手続きや子供の予防接種のための病院探しなど、数多くの課題に直面してきましたが、その一つ一つを家族とともに乗り越え無事に帰国できたことは、研究生活に加え、とても大きな財産になったと思います。

二年間を振り返り、ドイツで研究生活を送れたことは私にとって本当に幸運なことであったと改めて実感しています。研究の指導に限らず生活面までフォローして頂いた樋口教授をはじめ、ヴェルツブルクでの活動を支えてくれたラボメンバーや家族など、今回の留学で携わった全ての方にこの場を借りて深く感謝申し上げます。

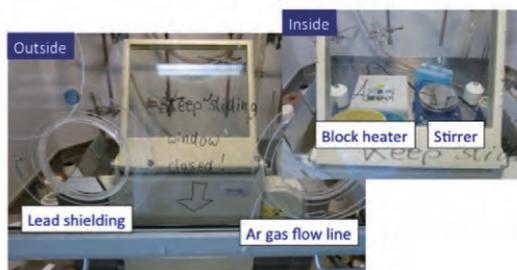
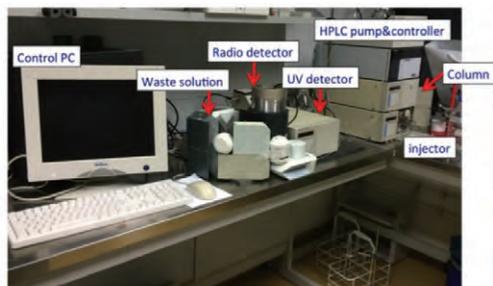
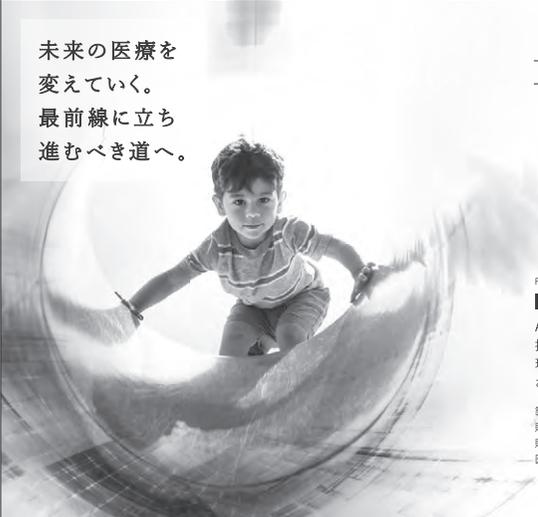


図5. non-GMPエリア内の標識設備。HPLCシステム(左)と標識反応スペース(右)。

編集後記

今月号よりドイツ・ヴェルツブルク通信を3回に渡り特集します。ヴェルツブルク大学の樋口隆弘先生は、金沢大学核医学科からミュンヘン工科大学の研究者としてドイツに渡り、その後米国ジョージア州ホプキンス大学を経て、同大学心不全センター分子細胞イメージング部門の教授として赴任されました。私が同じミュンヘン工科大学の研究者であったことから交流が続いております。ヴェルツブルク大学では日本では認可されていない新しい放射性薬剤を用いた検査や治療が盛んに行われており、将来の核医学診療のモデルといっても過言ではありません。樋口先生はかようなドイツ国内の診療に貢献するだけでなく、多くの日本人を研究者として受け入れており、新しい核医学施設、診療を紹介するとともに研究のサポートを行っています。本誌ではその先端の医療や研究を多くの関係の先生に知って頂きたいと、樋口先生のもとに留学された先生の体験や研究内容を御紹介します。次号以降もお楽しみください。(編集委員長)

未来の医療を
変えていく。
最前線に立ち
進むべき道へ。



日立の核医学ソリューション



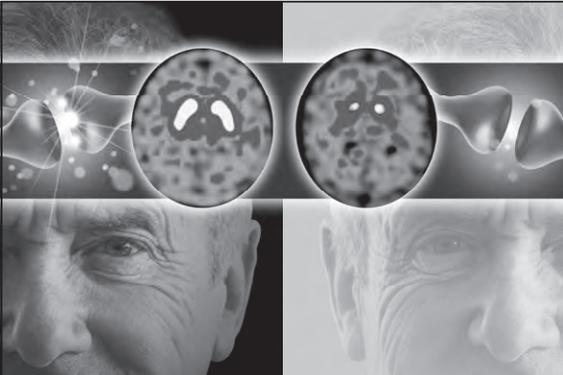
PET/CT装置
Ingenuity TF PET/CT
Astonish TFとiDose4の高画質、低被ばく技術を両立したPET/CTシステムです。臨床現場のニーズに基づいた、低被ばくで最適化されたCT画質を体験してください。
製造販売元:株式会社フィリップスエレクトロニクスジャパン
販売元:株式会社日立メディコ
販売名:PET/CT装置 Ingenuity TF
医療機器認証番号:225ACBZX00063000

HITACHI
Inspire the Next



SPECT装置
BRIGHTVIEW X with XCT
高性能なSPECTとX線CTを同一平面に配置したことで「より速く、より正確な」診断が可能です。柔軟性に優れた機能と信頼性の高い画像で、被検者の、操作者の、そして医師の、さまざまなご要望にお応えします。
製造元:Philips Medical Systems (Cleveland), Inc.
販売名:エミッションCT装置 BRIGHTVIEW X
医療機器認証番号:221ABBZX00204000

株式会社 日立メディコ www.hitachi-medical.co.jp



(症例提供:順天堂大学医学部附属順天堂医院)

nihon
medi+physics

処方箋医薬品^注
放射性医薬品・脳疾患診断薬

薬価基準収載

ダットスキャン® 静注

放射性医薬品基準イオフルバン (¹²³I) 注射液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること ®:登録商標

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

資料請求先

日本メジフィジクス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

製品に関するお問い合わせ先 ☎ 0120-07-6941

弊社ホームページの“医療関係者専用情報”サイトでSPECT検査について紹介しています。

<http://www.nmp.co.jp>

2015年1月作成

核医学装置QC用線源

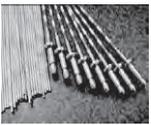
装置のデータ精度に心配ありませんか？

**ガンマカメラ検出器
精度管理用線源**



⁵⁷Co 370MBq

PET検出器用校正線源



⁶⁸Ge

**ドーズキャリブレーション用
チェック線源**



⁶⁸Ge 37MBq

お問合せ・ご注文は 製品輸入元

公益社団法人
日本アイソトープ協会
Japan Radioisotope Association
医薬品・アイソトープ部 放射線源課

〒113-8941
東京都文京区本駒込2-28-45
TEL: 03-5395-8031 FAX: 03-5395-8054

株式会社 **千代田テクノ** **TECHNOL**

〒113-8681
東京都千代田区湯島1-7-12 千代田御茶の水ビル
TEL: 03-3816-2271 FAX: 03-5803-7085
URL: <http://www.c-technol.jp>

甲状腺がんに関する情報ウェブサイトのご案内



甲状腺がんがよくわかる 甲状腺がん.jp

「甲状腺がん.jp」は、甲状腺がんの症状や治療法についてわかりやすく解説した、患者さん・ご家族向けのサイトです。

疾患や治療について知っていただき、より良い生活を送っていただく手助けになれば幸いです。



<http://koujyousengan.jp>

主なコンテンツ

甲状腺がんとは？

甲状腺の働きと病気

- ・甲状腺とその働き
- ・甲状腺の病気

甲状腺がんとは

- ・甲状腺がんについて
- ・甲状腺がんの種類と症状
- ・甲状腺がんの進行度

甲状腺がんの検査と診断

- ・がん確定診断までの流れ
- ・甲状腺がんの検査

甲状腺がんの治療

甲状腺がんの治療

- ・治療方針の概要
- ・手術療法
- ・放射線療法
- ・薬物療法

治療後の経過観察

- ・再発・転移の観察
- ・甲状腺機能の維持
- ・再発・転移時の治療



放射性医薬品・神経内分泌腫瘍診断薬 処方箋医薬品※ 薬価基準収載

オクトレオスキャン[®] 静注用セット

Octreoscan[®] Injection

インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 注射液 調製用

※注意－医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能又は効果】

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

神経内分泌腫瘍(NET)であってもソマトスタチン受容体(SSTR)を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること。

【用法及び用量】

1. インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液の調製

バイアルAの全量をバイアルBに加えて振り混ぜた後、常温で30分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品111MBqを静脈内投与し、4時間後及び24時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。

必要に応じて、断層像を追加する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害を有する患者(本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。)

2. 重要な基本的注意

(1) 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することし、投与量は最小限度にとどめること。

(2) オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積が抑制され、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。

3. 副作用

承認前の臨床試験における安全性評価対象症例(国内第Ⅲ相試験+国内追加第Ⅲ相試験)63例中、副作用は7例(11.1%)8件に認められ、主な副作用は、潮紅2件(3.2%)、ほてり2件(3.2%)であった。

また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例(0.3%)に潮紅、頭痛、各1件が認められた。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%
精神・神経系	頭痛
血管障害	潮紅、ほてり
その他	熱感、ALT増加、AST増加

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元

富士フイルム RIファーマ株式会社

資料請求先：〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル
ホームページ：http://fri.fujifilm.co.jp

TEL.03(5250)2620

輸入先：Mallinckrodt Medical B.V.(オランダ)

2015年12月作成

TOSHIBA

Leading Innovation >>>

TOSHIBA

Celesteion

より鮮やか

TOF

450ps以下の
TOF時間分解能

反対方向に放出される2つのガンマ線を検出するPET装置。
この2つのガンマ線が入射する時間差を測定する技術がTOFです。
CelesteionのTOFは時間分解能450ピコ秒以下を達成。
より鮮やかなPET画像を生み出します。

より広い

Large Bore

ガントリ開口径900mm(CT)
最大FOV700mm

CT部900mm、PET部880mmの開口は広々とした
快適な検査環境を実現するだけでなく、
固定具を利用できるなど検査の幅を広げます。
また、700mmのFOVは上肢を下げた体位、
大柄な被検者の検査にも十分対応できます。

より低被ばく

AIDR 3D

最大50%ノイズ低減、
75%の被ばく低減効果

AIDR 3Dは収集された投影データ上で、
統計学的ノイズモデル、スキャナーモデルを
用いてノイズを低減します。
さらに、アナトミカルモデルを用い、画像再構成の中で
ノイズ成分のみを抽出して繰り返し除去します。

求められるPET-CTを、ここに。

本当に医療の現場で必要とされるPET-CT装置とは何か…。
東芝は、世界初のガントリ移動方式PET-CT装置を世に送り出して以来、これを常に模索し
続けてきました。そしていま、TOFとLarge Boreを採用することで、より鮮明に、より快適に、
より広範囲を正確に検査できるPET-CTが誕生しました。
Celesteion —— ベストフィットを追求したPET-CTを、ここに。

Large Bore PET-CTシステム

CelesteionTM

東芝メディカルシステムズ株式会社

本社 〒324-8550 栃木県大田原市下石上1385番地
<http://www.toshiba-medical.co.jp>

東芝スキャナ Celesteion PCA-9000A
認証番号:226ADBZX00032000

放射線診療研究会会長 橋本 順
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部専門診療学系画像診断学
臨床核医学編集委員長 百瀬 満 (発行者、投稿先)
〒162-8666 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座
TEL. 03-3353-8111 FAX. 03-5269-9247 E-mail: momose.mitsuru@twmu.ac.jp
臨床核医学編集委員 井上優介, 波田伸一郎, 小泉 潔, 戸川貴史, 橋本 順, 本田憲業, 百瀬敏光

2016年3月20日発行