

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

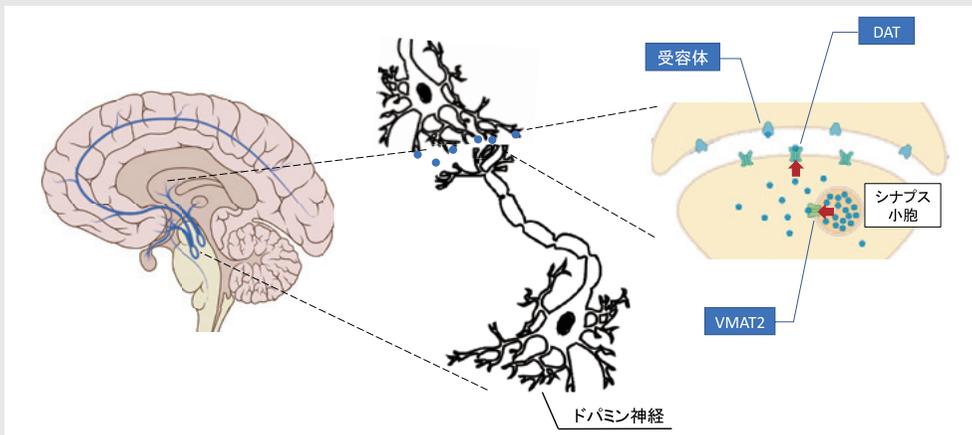
2018

Vol. 51 No. 5

9月号 65~80頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算245号(奇数月刊行)

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

See Page 66

ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com

- [講演] 薬物依存症研究におけるドパミン受容体PETの役割:
覚せい剤とタバコの問題を中心に 66
沖田 恭治
- [学会報告] Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)
Annual meeting 2018学会報告記 73
工藤 崇
- [印象記] 日本放射線ホルミシス協会第1回研究会に参加して 76
飯沼 武

講演

薬物依存症研究におけるドパミン受容体PETの役割： 覚せい剤とタバコ的话题を中心に

PET imaging of dopamine receptors in substance-dependence research

沖田 恭治 OKITA Kyoji

Key words : drug dependence, dopamine, PET

《はじめに》

1945年にTobiasらによって $^{[14]C}$ COがはじめてヒトに投与され、ガイガミュラーカウンターで全身の線量測定がされて以来、陽電子放出核種を利用したヒト研究は医学や生物学の発展に寄与してきた。脳内の神経伝達物質の受容体をターゲットとした陽電子断層撮像法(PET)研究の登場は1980年代まで待たねばならないが、その後かなり早い時期からPETはヒト生体脳における薬物依存症研究に応用されている。その全てを一つの記事でレビューするのは困難であり、本稿では既出のレビューも参考にしながら、主要な神経伝達物質の一つであるドパミンが薬物依存の形成で果たす役割を簡単に説明した上で、著者の研究の結果も交えつつ覚せい剤(メタンフェタミンやアンフェタミン)やタバコの依存症を対象としたドパミン系PETに焦点を絞って述べる。字数の都合もあり、ともすればやや表面的な議論となってしまうがご容赦願いたい。

《ドパミン神経伝達と嗜癮(addiction), 薬物依存(drug dependence)》

DSM-5(アメリカ精神医学会による『精神障害の診断と統計マニュアル第5版])で、DSM-IVまでは分けられていた薬物乱用と薬物依存症を統合する形で『物質関連障害および嗜癮性障害群(Substance Related and Addictive Disorders)』の分類名が登場し、嗜癮と依存という用語の使い

方が以前にもまして分かりづらくなっており、どういう意味で用いられているか文脈である程度判断せざるを得ない状況である。本稿では、広い意味で‘ある特定の物質や行動を特に好む性向’を嗜癮とし、薬物依存症を‘精神作用物質の摂取を繰り返した結果、その刺激を求める欲求を満たすための行為が優勢となり、またその刺激がないと不快な離脱症状を生じる、精神的・身体的・行動的狀態’とする。大まかに言えば、嗜癮の一部あるいは次の段階として依存が位置するイメージである。

嗜癮を理解するために、行動心理学で言うところの強化を知ることが役に立つ。強化は正の強化と負の強化に分けられ、行動の自発の後に提示された刺激によってその自発行動の頻度が増加することを正の強化、逆に行動の自発の後に消えた刺激によってその自発行動の頻度が増加することを負の強化と呼ぶ。前者として例えば、何らかの働きをして褒美を得ることや何か食べて美味しいと感じることなどが挙げられる。他方、うるさく鳴る目覚し時計を止めることで静寂を取り戻すことや、やはり何か食べることで空腹感が消えることなどを負の強化の例として挙げる事が出来るだろう。この強化というメカニズムは生存戦略のひとつとして機能するよう備わっていると考えられ、食べ物の例で言えば、先述のように正と負の、言うなれば二段構えで『食べる』という生命維持に最も重要な行動が強化されている。また、一般に

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター (IBIC) 臨床脳画像研究部 臨床脳画像診断研究室
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
TEL : 042-341-2711 FAX : 042-346-2229 E-mail : kokita@ncnp.go.jp

Diagnostic Neuroimaging Research Section, Department of Clinical Neuroimaging,
Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

は脂肪分や糖分が多く含まれる食べ物を美味しいと感じることが多いと思うが(但し先進国では必ずしもそうでないことも多いことは想像に難くない)、それはこういった食べ物にはカロリーが多く含まれており、食べることでより長い時間行動できることから生存率が上がるという意味で理に適っている。

一般的に強化によって嗜癖が形成されるが、神経科学的には強化因子によって脳内でドーパミンの分泌がおこなわれることがわかっている。神経科学的な視点に立つならば、ドーパミン分泌をおこなう刺激を行動心理学で強化因子と呼んでいる、と言ってもいいかもしれない。これを薬物依存の形成に当てはめて考えてみると、まず依存性薬物を使用し始めた(=行動の自発)頃は使用することで強いドーパミン分泌が起こり、精神刺激効果(=提示された刺激)を得る。それが正の強化因子として働いて使用を繰り返すようになり、嗜癖が形成された状態となる。そして次第に以前と同じ量を使っても精神刺激効果が得られなくなり使用量が増えていき、自分で用量や回数を決めて使うといった薬物摂取行動の制御が困難になっていく。また、薬物が体外に排出された後に抑うつ・不安・イライラ感といった離脱症状が出現するようになり、離脱症状から逃れることが薬物を使用する大きな理由となる。ここまで来ると負の強化が働いている状態であり、やはり前述した食べ物の例のように、依存性薬物の使用は正と負の二段構えで強化され

ていることとなる。この状態に至るとDSM-IVでの物質依存症の診断基準を満たす可能性が高く、嗜癖とはステージが変わっているといえるだろう。

生存戦略の観点からは全く理に適わない依存性薬物の使用がこのように強化因子としてとして働いてしまう理由は、その化学的性質によって脳内のドーパミン分泌を一過性に強く引き起こすからである(それだけではないことを示す研究結果は多くあるものの、本稿では扱わない)。ドーパミン神経は中脳の黒質や腹側被蓋野を起点とし、線条体をはじめ大脳皮質など広い範囲に投射している(図1)。覚せい剤は、投射されるドーパミン神経細胞のシナプス小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)やドーパミントランスポーター(DAT)をターゲットとする。VMAT2に作用して神経細胞の小胞内のドーパミンを細胞質に放出させ、DATに作用して細胞質のドーパミンを細胞外のシナプス間隙に分泌させることで、シナプス後のドーパミン受容体は一過性に大量のドーパミンに曝露される¹⁾。またタバコに含まれるニコチンは、ドーパミン神経に発現する $\beta 2$ サブユニットを含むニコチン性アセチルコリン受容体へ作用することでドーパミンを分泌させ、同じ機序で分泌されたグルタミン酸もまたドーパミン分泌を促進される方向に作用する²⁾。こうした覚せい剤やニコチンの作用によるドーパミン分泌は、ヒトを対象としたPET研究でも繰り返し示されている³⁾。

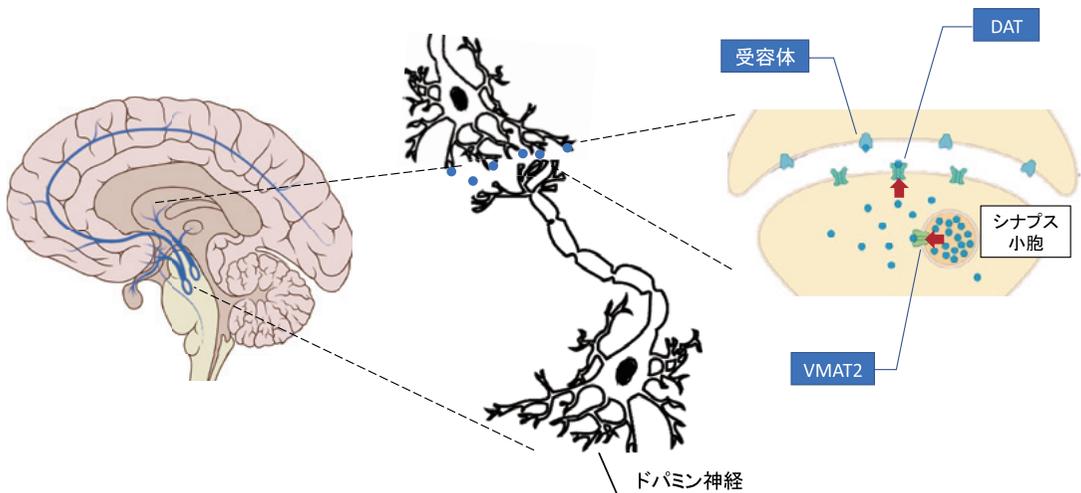


図1 中脳を起点として投射するドーパミン神経の模式図。青い円はドーパミンを示し、赤い矢印はメタンフェタミンによって引き起こされるドーパミンの動きを示す。メタンフェタミンの働きによって、シナプス間隙のドーパミンが増える。

《薬物依存症におけるドーパミン神経系の機能異常》

ドーパミンが嗜癖の形成で果たす役割について前項で扱ったが、ここからは薬物依存症でみられる特徴とドーパミンの関係について述べる。神経伝達物質は数多くあるなかで、ドーパミンのみに着目して説明するというのは少し乱暴な議論ではあるのだが、一応の説明がつくことが多いのもまた事実である。

DSM-IVでの『物質依存(substance dependence)』の診断基準をごく簡単に説明すると、物質使用によって臨床的に重大な障害や苦痛が起きていることに加え、**・耐性の増大** **・離脱症状** **・使用を中止する試みの失敗** **・薬物を得るために長い時間を費やして社会的生活に大きな影響を及ぼしている** **・上記の悪影響に気づいていても使用を続けている** といった項目のうち3つ以上があてはまることとなっている。上記の診断基準を筆者なりにまとめると以下の3つに集約される。

1. 耐性の増大
2. 離脱症状
3. 物質摂取行動の制御困難

1. 耐性の増大とは、過去に精神刺激効果が得られていたのと同じ量を使ってもその効果が得られなくなっている状態を指す。過去研究ではPETを使って計測した覚せい剤負荷によっておこる腹側線条体におけるドーパミンの分泌の強さと、そのとき被験者が自覚する多幸感が正相関することが

示されている⁴⁾。また一方で、依存症患者と健常者で覚せい剤やメチルフェニデートを負荷したときのドーパミン分泌を比較した複数の研究の結果は、対象となる薬物の種類に限らず依存症患者においてドーパミン分泌能が低いことを示している。これらのことから、ドーパミン分泌能の低下が耐性の増大と関係すると推察することができるだろう。

その分泌能が低い理由として、薬物の慢性使用がドーパミン神経の脱落を引き起こしていることが考えられる⁵⁾。ドーパミン神経の投射部に多く発現するDATに選択的に結合するPETリガンドを使用した研究では、覚せい剤依存症患者ではDATの結合能(バインディングポテンシャル、以下BP)が低いことが繰り返し示されている。つまりシナプス前のドーパミン神経密度の低下が示唆され、それが薬物負荷時などでみられる一過性の分泌能に、さらには恒常的なシナプス間隙のドーパミンレベルの低下にもつながっていると想像される。DATのPETで得られる結果はちょうどパーキンソン病のようで、実際、メタンフェタミン使用者がパーキンソン病を発症する割合は通常の群と比べて非常に高い⁶⁾。

2. 分泌されたドーパミンの受け手である、ドーパミンD2型受容体のBPが低いことも様々な種類の物質に対する依存症で過去に何度も示されたエビデンスレベルの高い所見である⁷⁾。筆者の経験から言えば、どのPETスキャナで得たデータでも、メタンフェタミン依存症と健常群のD2型受容体結合能(D2BP)を統計的に比較すると高いイフェ

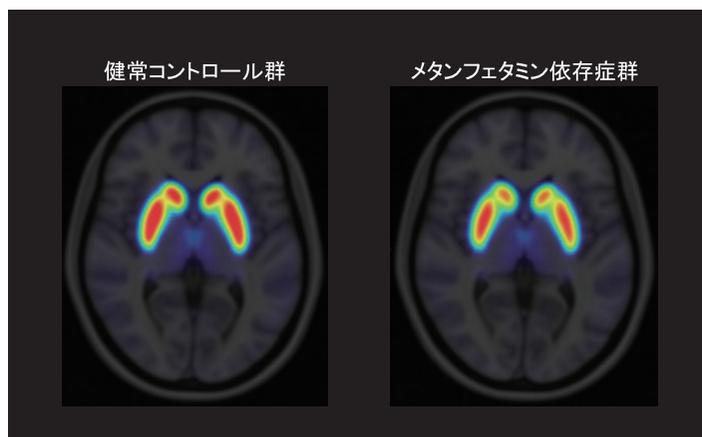


図2 健常者23名とメタンフェタミン依存症患者21名のドーパミンD2型受容体PET([¹⁸F] fallyrpride)の平均画像。線条体の赤く光る領域が、メタンフェタミン依存症群の者で一回り小さいのがわかる。

クトサイズをもって有意差を示す。結合能の被験者間平均画像を群毎に作成して並べれば、画像診断のプロフェッショナルではない筆者でもどちらがメタンフェタミン依存症群か一見してわかる程である(図2)。またニコチンについても概ね同様で、男性について言えば、喫煙者のD2BPは同性の非喫煙者より有意に低い(喫煙者の神経科学的所見の性差は興味深いトピックではあるのだが、長くなるため本稿では扱わない)。こうした結果から、薬物依存症患者では慢性的にD2型受容体を介したドーパミン神経伝達が不足している状態にあることがわかり、パーキンソン病で使われるドーパミン作動薬の使用を止めた際に不安や抑うつ、無気力といった薬物依存症でみられる離脱とよく似た症状とを呈することからも⁸⁾、薬物によって得ていたイクストラのドーパミン分泌を失って、ドーパミン神経伝達の慢性的な機能低下が顕在化することが、離脱症状の背景にあると推察できる。

3. 衝動性に代表される行動の制御障害に関しては、行動や感情に対していわゆるtop-downの制御を行う前頭前野の働きの低下が影響していると考えられる。その考えをサポートするのが2001年のVolkowらの研究結果で、彼女らはメタンフェタミン依存症者で線条体D2BPが低いことを明らかにしただけでなく、D2BPと前頭前野の一部で、意思決定に深く関わる部位である眼窩前頭皮質におけるFDG PETで測定した糖代謝能が正相関することを示した⁹⁾。それはつまり、線条体D2型受容体密度が下がり神経伝達が損なわれるほど眼窩前頭皮質の働きも低下し、理知的な行動の基盤である意思決定が悪影響を受けることを示唆する。

《線条体D2BPと薬物依存に特徴的な行動フェノタイプ》

ここまで薬物依存において、ドーパミン神経伝達が損なわれていることと、それによって薬物依存の診断基準の核となる部分を(一定程度)説明出来ることを述べた。この項では薬物依存に特徴的な行動フェノタイプとD2受容体を介した神経伝達との関係について述べる。まず、衝動性評価尺度と線条体D2BPの間の負の相関が過去のいくつかの研究で薬物依存症でも健常群でも示されている³⁾。これは、線条体D2型受容体を介した神経伝達が損なわれるほど衝動性が高まる(=行動の制御障害)ことを意味する。薬物依存症でみられる行動

フェノタイプに遅延割引があるが、これは後に得られる報酬の価値を低く見積もる特性を指す。例えば、3日後にもらえる一万円と今すぐもらえる千円を比較して、後者を取ってしまう状態である。Monetary-Choice Questionnaireという質問用紙で遅延割引の傾向を評価し線条体D2BPとの関連を検討した研究では、メタンフェタミン依存性者においてD2BPが低いほど遅延割引が強く働いていることが示されている¹⁰⁾。さらに、最近の我々の研究では、コンピューター上で薬物使用場面を想起させる画像を提示するタスクを用いて測定したメタンフェタミン依存症患者の薬物希求傾向と、線条体および眼窩前頭皮質のD2BPとの間の負の相関が示された¹¹⁾。これは行動心理学的な尺度よりさらに直接的に、ドーパミンD2受容体を介した伝達機能低下と薬物依存の関連を示した結果と言えるだろう。またニコチン依存症についても、ファーストロームニコチン依存症尺度(FTND)のスコアと線条体D2BPの間に負の相関が示されている¹²⁾。

ここからは、筆者が行った既に発表済のニコチンと覚せい剤の依存症研究についての説明を行う。

《線条体D2型受容体とニコチン依存の進展¹³⁾》

筆者はFTNDスコアとD2BPの関係を知り、一般に言われる「タバコを吸えば吸うほどやめられなくなる」背景にはD2型受容体が関与していると仮説を立て、20名の毎日5本以上のタバコを喫煙する、しかし必ずしもニコチン依存症の基準を満たさない被験者を対象にPETスキャンを行い、線条体のドーパミンD2BPを測定した。PETトレーサーにはD2型受容体に高い親和性をもつ^[18F]fallyprideを使用し、結合能の算出にはスキャン中の動脈採血を要しないsimplified reference tissue modelを採用した。結果、腹側線条体D2BPは累積喫煙量の指標であるpack-yearsと負の方向に相関しており、文字通り吸えば吸うほどD2型受容体密度が低下することを示唆していた。また先述の研究と同様に受容体結合能とFTNDスコアの間も相関がみられ、pack-yearsとFTNDのどちらともリンクするD2型受容体が、ニコチン曝露と依存の進行との間を橋渡ししていることが推察された(図3)。

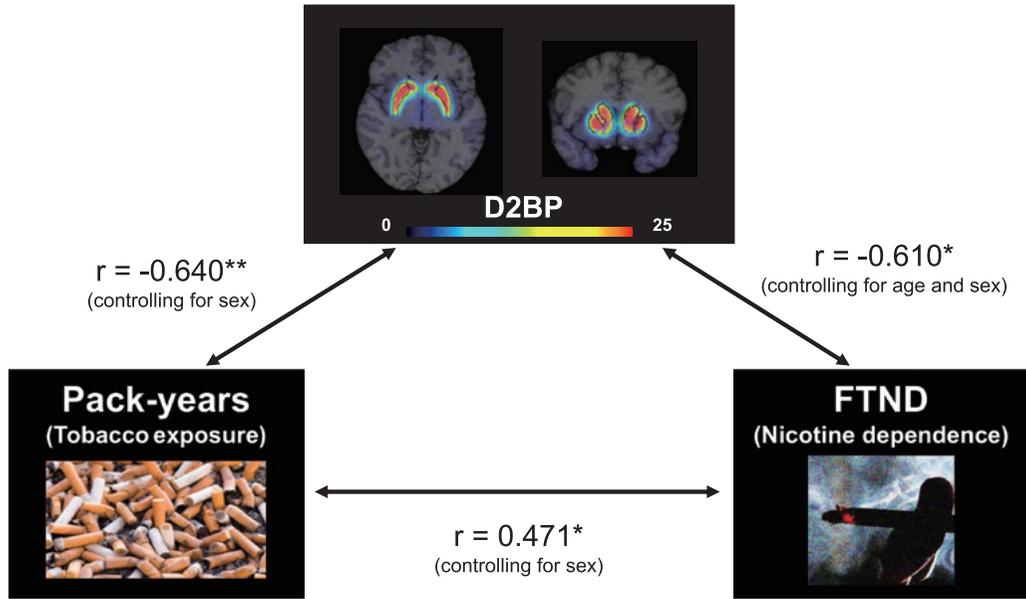


図3 累積喫煙量の指標であるPack-years, ニコチン依存の指標であるFTND, 腹側線条体のD2BPの相関関係。

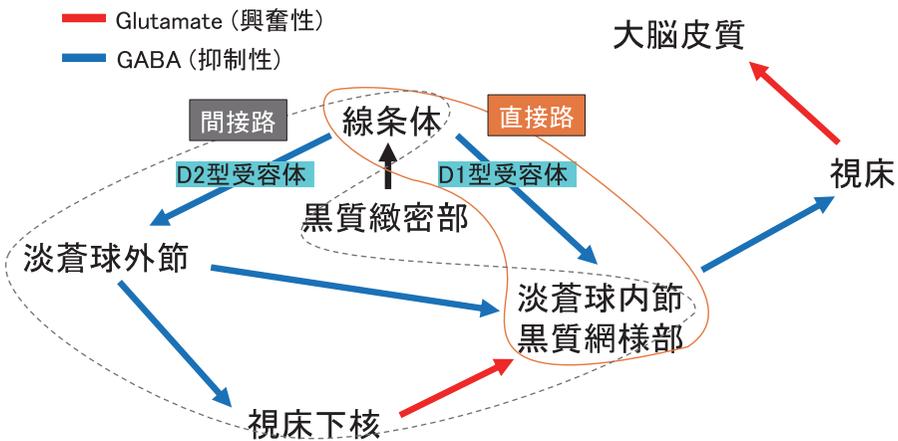


図4 大脳基底核の直接路と間接路を簡略化した図。オレンジ色の線で囲った部分が直接路, 灰色の破線で囲った部分が間接路。赤と青の矢印はそれぞれ興奮性・抑制性の投射を示す。

《メタンフェタミン依存症におけるD1型受容体と大脳皮質形態への影響¹⁴⁾》

先述したようにメタンフェタミン依存症においてD2型受容体を介した神経伝達が損なわれていることは繰り返し示されてきた。それに対して、他の重要なサブタイプであるD1型受容体に関して死後脳研究がひとつだけあったが、PETを使って生体脳で検討したものはなかった。D1型受容体は内因性のドパミンへの親和性が低く、シナプス間隙のドパミンレベルがベースラインの状態ではD1型受容体を介したドパミン伝達はあまり機能しておらず、一過性の強いドパミン分泌が起

こったときに機能すると考えられている。またD1型受容体に対して選択的に作用する向精神薬が副作用のために上市に至っていないことや、この受容体に選択性の高いPETリガンドが少ないことも、ヒト生体脳での研究を遅らせてきた要因ではないかと思われる。

線条体でのドパミン神経伝達は大脳基底核の直接路と間接路を介して、視床を経て大脳皮質へとグルタミン酸による興奮性の入力を伝えている。直接路にはD1型受容体が、間接路にはD2型受容体が選択的に発現しており、D1型およびD2型受容体の結合能はそれぞれ直接路と間接路を介した

入力の高さを反映していることが基礎研究の結果から示唆される(図4)。これらのことから、メタンフェタミン依存症でみられる灰白質の厚みや容積の低下といった形態変化に、薬物使用による強いドーパミン分泌によるD1受容体を介した興奮性入力に影響していると仮説を立て研究をおこなった。被験者は健康コントロールが23名、メタンフェタミン依存症の診断基準を満たす被験者が21名だった。また本研究がメタンフェタミン依存症でD1受容体結合能を調査した初めての研究だったため、得られた結果が被験者バイアスである可能性を排除するためにD2型受容体スキャンもおこなった。D1型受容体スキャンに使用したトレーサーは ^{11}C NNC112で、解析方法は上記のニコチン依存症の研究と同様である。大脳形態の評価尺度には構造MRI画像で測定した灰白質の厚み(gray-matter thickness; GMT)を採用した。視床から大脳皮質へのグルタミン酸による興奮性入力は広範囲に及んでいるため、皮質全体のGMTの平均値をプライマリーアウトカムとした。

結果はまずD1型受容体結合能には群間差は認めなかった一方で、D2BPは過去研究で繰り返し示されてきたのと同様にメタンフェタミン依存症群で有意に低かった。またD1BPとGMTはメタンフェタミン依存症群でのみ負の相関を認め、仮説と一致する結果だった。D2BPとGMTとの関係は認めなかった。さらに過去のメタンフェタミン依存症を対象とした構造MRI研究と同様に、GMTは普段使用する量・頻度・年数から算出した累積使用指数やメタンフェタミンへの渴望と負の相関関係にあった。つまりこれらの結果は、メタンフェタミンを使用しておこるドーパミンの一過性分泌が線条体D1型受容体を介して過剰な興奮性入力を引き起こし灰白質の厚みを低下させており、大脳皮質のもつtop-down的に薬物使用への衝動を制御する働きを損なっていることを示唆している。

《まとめ》

本稿で紹介した研究はヒトを対象としたものであり観察研究であるため、厳密にはこれらの結果から、薬物依存症患者でみとめられる神経科学的な特徴が薬物使用の結果なのかそれとも元々被験者がもつ特徴なのかを断定することはできない。そのため、本来は「BPの低下」などといった変

化を示唆する表現をとるべきではないが、基礎研究で明らかになっているメタンフェタミンやニコチンのもつドーパミン分泌作用やドーパミンによる過剰刺激が受容体の内在化を生むこと、メタンフェタミンの神経毒性などに鑑みれば、我々はPETやMRIといったモダリティを用いて、薬物慢性使用の結果を患者の脳に見出していると考えられることもそう不自然ではない。

本稿で特にD2受容体を介したドーパミン神経伝達が薬物依存症で損なわれていることを紹介してきたが、実際にはD2受容体に作用する薬剤が薬物依存に特徴的な行動フェノタイプを改善させたことを示すエビデンスはこれまでになく、他の受容体や神経伝達物質にも目を向けていくことの必要性が示唆されている。あるいは残ったD2型受容体に薬物によって刺激を与えるのではなく、受容体やトランスポーターの密度そのものを改善させるような介入が必要なかもしれない。

また、PETやMRIなどの脳画像研究からはそのコストに見合うだけの実臨床に役立つ発見がほとんどなされていないという、批判的な意見があることも事実である。ただ最初に書いたように、PETが薬物依存研究に利用されるようになってから40年にもなっていない。ヒトの脳の進化の長い歴史と比べればまさにあつという間であり、我々研究者はもしかすると登山で言えばまだ1合目程度にしか至っていないのかもしれない。だとすればここでやめてしまえばいつまでたっても頂上に辿り着けないことは明白であり、批判的な意見を意識して安易に背伸びした結論を出そうとすることなく、自分たちの立ち位置や進む道を見失わないようにしながら、登り続けなければならないと思う。

《参考文献》

- 1) Kish, S.J., Pharmacologic mechanisms of crystal meth. CMAJ : Canadian Medical Association Journal, 2008. 178: 1679-1682.
- 2) Benowitz, N.L., Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. Annual review of pharmacology and toxicology, 2009. 49: 57-71.
- 3) Nutt, D.J., A. Lingford-Hughes, D. Erritzoe, et al., The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. Nature reviews.

- Neuroscience, 2015. 16: 305-12.
- 4) Drevets, W.C., C. Gautier, J.C. Price, et al., Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological psychiatry*, 2001. 49: 81-96.
 - 5) Ares-Santos, S., N. Granado, I. Espadas, et al., Methamphetamine causes degeneration of dopamine cell bodies and terminals of the nigrostriatal pathway evidenced by silver staining. *Neuropsychopharmacology*, 2014. 39: 1066-80.
 - 6) Curtin, K., A.E. Fleckenstein, R.J. Robison, et al., Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment. *Drug Alcohol Depend*, 2015. 146: 30-8.
 - 7) Ashok, A.H., Y. Mizuno, N.D. Volkow, et al., Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 2017. 74: 511-519.
 - 8) Rabinak, C.A. and M.J. Nirenberg, Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010. 67: 58-63.
 - 9) Volkow, N.D., L. Chang, G.J. Wang, et al., Low level of brain dopamine D₂ receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2001. 158: 2015-21.
 - 10) Ballard, M.E., M.A. Mandelkern, J.R. Monterosso, et al., Low Dopamine D₂/D₃ Receptor Availability is Associated with Steep Discounting of Delayed Rewards in Methamphetamine Dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015. 18: pyu119.
 - 11) Moeller, S.J., K. Okita, C.L. Robertson, et al., Low Striatal Dopamine D₂-type Receptor Availability is Linked to Simulated Drug Choice in Methamphetamine Users. *Neuropsychopharmacology*, 2018. 43: 751-760.
 - 12) Montgomery, A.J., A.R. Lingford-Hughes, A. Egerton, et al., The effect of nicotine on striatal dopamine release in man: A [¹¹C]raclopride PET study. *Synapse*, 2007. 61: 637-45.
 - 13) Okita, K., M.A. Mandelkern, and E.D. London, Cigarette Use and Striatal Dopamine D₂ / 3 Receptors: Possible Role in the Link between Smoking and Nicotine Dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016. 19: pyw074.
 - 14) Okita, K., A.M. Morales, A.C. Dean, et al., Striatal dopamine D₁-type receptor availability: no difference from control but association with cortical thickness in methamphetamine users. *Molecular psychiatry*, 2018. 23: 1320-1327.

学会報告

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging(SNMMI)
Annual meeting 2018学会報告記

工藤 崇 KUDO Takashi

今年 の Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) Annual meeting は 2018年 6月 23日 (土) から 16日 (火) まで、Philadelphia で開催されました。私自身は、発表はないのですが、会に合わせて米国心臓核医学会の役員の方との打ち合わせ、欧州核医学会の方との連絡があるため、参加いたしました。基本的にはSNMMIには参加する方針なのですが、治安が悪そうなどの時は遠慮することがありました(例えばボルチモア)。今回はどうでしょうか？

今回の大会は全体にスケジュールが若干前倒し



写真1 コンベンションセンター表側。繁華街の中にあるため、遠景の写真が撮りにくい

で、土曜からある程度きちんとしたセッションが始まっていたのですが、例年通りのつもりで土曜の夜に現地入りすれば大丈夫だろうと考えていたため、初日のセッションを見逃してしまいました。

入国日：Philadelphia到着は夜の9時を過ぎた時間となり、ホテルに入るだけの状況でした。ホテルは会場であるフィラデルフィアコンベンションセンターのすぐ裏に近接してあるのですが、以外と寂しい雰囲気であるのと、近接して2カ所ほどホームレス保護施設が存在しており、この地区はやや治安が悪いのではないかという想像をさせるものがありました(写真1)。

6月24日(日)：8時より plenary session が開始されました。今年 は 箕島聡先生が President に就任する年であり、そのセレモニーが開かれていました。月曜日の plenary では、Dr.Rechard E.Carson の定量に関する講演、そして Dr.Simon R.Cherry の Aebersold Award 受賞が印象的でした。Dr.Simon Cherry は私が 1998-1999 年に UCLA に留学していたときにちょうど同じ UCLA に在籍されており、当時話題となっていた小動物 PET の原型となる microPET 初号機を設計開発されたばかりでした。私も micorPET を使わせていただきましたが、吸収補正の値に悩んで相談に行ったときに、Rat に投与した FDG からの同時計数の減衰割合を普通の電卓だけで概算されたのを見て、なんと頭のいい人だろう、と強く印象に残っています。現在は全身型 PET (スキャンではなく、全身まるごとチューブ内に入ってしまう巨大な PET) を手がけられており、ついに 1 号機が完成したことを講演されていました。正直、ちょっ

長崎大学原爆後障害医療研究所 〒852-8523 長崎県長崎市坂本1丁目12-4

TEL : 095-819-7101 E-mail : tkudo123@nagasaki-u.ac.jp

Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University



写真2 機器展示場真ん中のチャイナラウンジ。あまりお金がかかっていない感じ。

と力技だな、という気がしないでもありませんが、全身のDynamic収集が可能である点など、注目に値します(でも、お高いんでしょう?)。

一昨年から始まった「Featured Country」は、第一回が日本、昨年はドイツで、今年は中国が取り上げられていたのですが、意外にも会場全体に中国色はあまり強くなく、機器展示場の真ん中に中国的なデザインの休憩所が設けられていただけでした(写真2)。4月にメルボルンで開催された世界核医学会が、強烈に中国色の強い会だったことを思うと、やや意外な気がします。これについては、もしかするとトランプ政権下における中国資本の抑制が関連しているのかもしれませんが。機器展示では毎年大手メーカーが最新機器のお披露目をするのですが、今年はGEとSPECTRUM Dynamicsが最新機器のお披露目を行っていました。GEについては、ラインアップの一新が行わ

れたのですが、それほど画期的な注目点はないように思われました。一方でSPECTRUM Dynamicsは全身用半導体ガンマカメラに挑戦してきました。これが、従来のガンマカメラの平面投影像の多方向情報から断層像を計算する、という発想を完全に捨てた装置で、その動作する風景はなんと文字では表現のしようのない、奇っ怪な動きでした(写真3)。見たことのない方は、一度見ていただきたいと思います。画質はかなり良いもので、もしかするとSPECTのゲームチェンジャーになるかもしれません。

私は心臓核医学を専門としていますが、今年はいえ心臓のセッションをやや避け、他の領域のセッションに潜り込んでみました。やはり治療のセッションは参加者の集まり方が良かったように思われます。海外ではアクチニウム、アスタチン、ビスマス、鉛などのトレーサーが盛んに研究されており、日本もこのままでは置いて行かれるのではないかという危機感を少し感じました。

6月25日(月): Plenary sessionでは、有名なSanjiv Gambir先生の講演があったのですが、つい数年前に息子さんをGlioblastomaで亡くされたのだそうです。核医学の今後の発展と目指すべき方向を語り、発病リスクまで個人化して個別に異なる検診や健康管理を行うPrecision Healthという概念に挑戦していく、という意志を、息子さんを亡くしたことを語りながら提示していく姿は、心に響くものがありました。

この日はEANMとの会合など、やや仕事に追われるところがあり、セッションへの参加はやや少なめになったのですが、現在心臓の領域で注目されている、心アミロイドーシスや心臓領域の

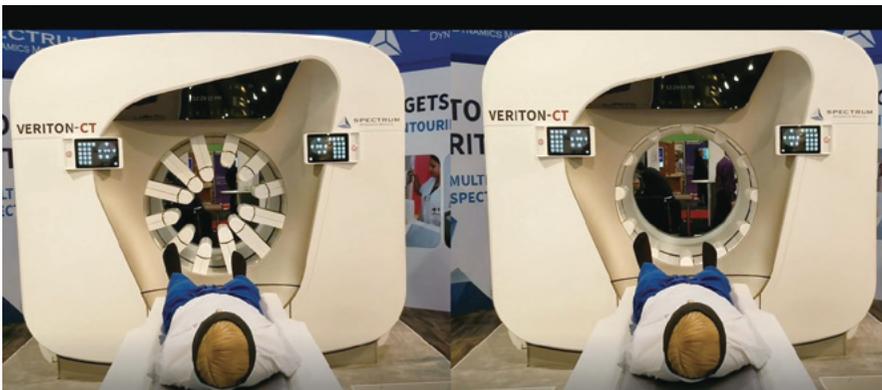


写真3 SPECTRUM Dynamicsの全身用半導体カメラ。12機の検出器が独立して動く奇怪な装置。左は検出器が引込んだ状態。右は近接した状態。

Preclinical probeのセッションなどに参加しました。Preclinical probeのセッションでは、驚いたことに発表者9名のうち、7名が中国系でした。必ずしも中国本国からの参加ではなく、米国の大学からの発表も半分ぐらいあったのですが、それでも中国系の心臓領域研究者が驚くべき勢いで増えていることには驚かされました。

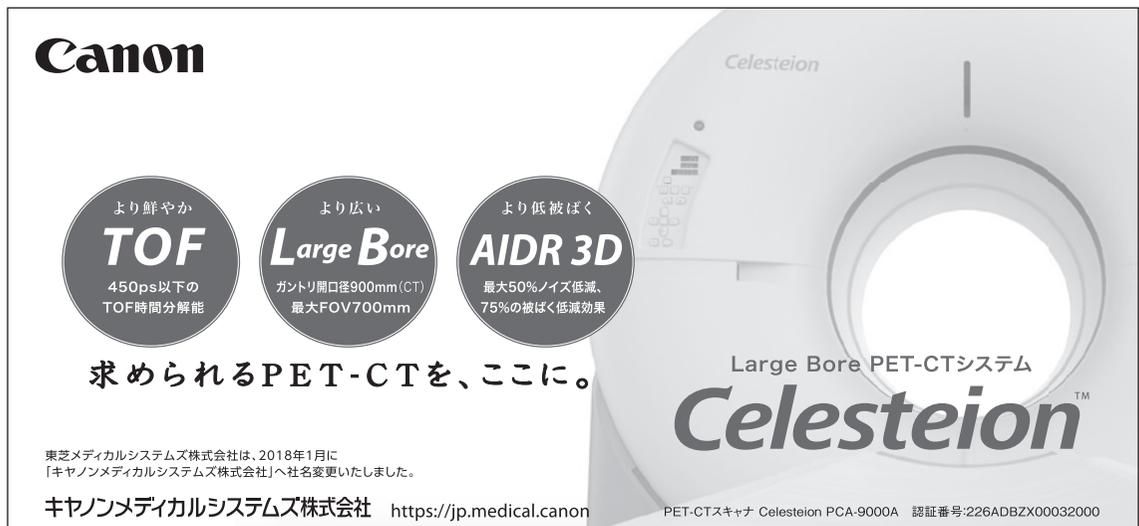
二日目の夜は留学したUCLAでお世話になった、Dr.Heinrich Scherbert先生を囲んだ食事会に参加しました。トランプ政権になって、アメリカでの研究環境は悪くなったのではないかと聞くと、あまりにトランプ大統領の動きが激しいため、反発して逆方向に動こうとする議員がいたりして、状況はそれほど単純ではないのだとのこと。それにしても、まだまだお元気で、うれしい限りです。

6月26日(火)：甲状腺治療のセッションに潜り込みました。これがものすごい盛況。この領域では、ガイドラインの変更が有ったのですが、そのガイドライン自体にも異論がたくさんあるようで、逆の意見を持つ二人の講演者が、激しく(でも、お互いおちょくりあいながらで、実はすごく仲がいい?)議論を交わしていました。やはり、異論がある領域というのは活性化するのだな、と感じました。

いつもですと、水曜日の午前中に行われるWagner Highlightが、今年は半日早く火曜日の午後に行われました。心臓のハイライトで驚いたのは、すでに中国からの発表が米国からの発表に迫る勢いで増えていると言うことです。米国内か

らの発表でも発表しているのは中国からの留学生ということが多く、発表者で分類すれば心臓領域は中国に席卷されているのかもしれませんが。一般核、脳・神経、腫瘍と発表が続きましたが、一般核では南アフリカからの肺換気シンチ(エアロゾルシンチ)のトレーサーは何がいいか、という発表が取り上げられており、興味深かったです。なんと、MDPやMIBIの方がDTPAよりきれいだったという内容で、換気シンチが非常に行にくい(テクネガスは高い、Xeは手に入らない、Krは供給が少ない)現状で、エアロゾルシンチにもう一回注目してもいいのかな、と思われました。脳・神経領域ではタウイメージングが第2世代に突入、腫瘍はやはりTheranosticsが話題の中心で、今年のImage of the YearもPSMAのTheranosticsの画像が受賞していました。

今年のSNMMIで感じたことは、なんとなく規模を絞り込んでいるな、ということです。例年配られていたコングレバグが今年は無かったですし(個人的にコングレバグ集めが趣味なので、これにはがっかり)、機器展示場も例年に比べてやや混雑が少ない印象(これは私だけではなく、他の先生や参加者の方に聞いても同意見でした)。なんとなく、例年よりもこじんまりした雰囲気が感じられました。これが、学会全体の勢いを反映したものでなければ良いのですが。来年のアナハイムでのSNMMIがどうなるか、注目していきたいところです。



Canon

より鮮やか
TOF
450ps以下の
TOF時間分解能

より広い
Large Bore
ガントリ開口径900mm(CT)
最大FOV700mm

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

求められる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は、2018年1月に「キヤノンメディカルシステムズ株式会社」へ社名変更いたしました。

キヤノンメディカルシステムズ株式会社 <https://jp.medical.canon>

PET-CTスキャナ Celesteion PCA-9000A 認証番号:226ADBZX00032000

印象記

日本放射線ホルミシス協会第1回研究会に参加して

飯沼 武 IINUMA Takeshi

量放射線医学総合研究所名誉研究員（医学物理士）

《はじめに》

筆者は表題のような研究会に参加したので、是非、放射線科の医師にも広く、放射線ホルミシスについて関心を持っていただきたいと思い、その印象記を投稿しました。

皆様は「放射線ホルミシス」についてご存知とは思いますが、簡単にご説明しておきます。放射線による発がんや遺伝的影響に関してはLNT (Linear No Threshold) 仮説(直線しきい値なし仮説)が現在、基準になっております。これは大きな線量におけるリスクを直線的に0まで延長し、どんなに線量が小さくてもリスクがあるという仮説であり、放射線防護の基礎としてICRPもこの立場をとっております。それに対して「放射線ホルミシス」はリスクにはしきい値があり、ある線量以下では放射線はむしろ身体に益があるという説です。LNT仮説とは全く正反対のもので、米国のLucky博士が最初に提唱したと言われております。

この放射線ホルミシス説はかなり前から言われておりましたが、近年、欧米を中心にLNT仮説に反論する論文が報告されてきました。このLNT仮説は電離放射線を利用する放射線医学、とくに放射線診断学にとってはICRPの正当化を含め重要な基準であります。もし、LNT仮説が間違いであり、放射線ホルミシスが正しいとすれば、放射線診断学にはパラダイムシフトがおり、大きな変化をもたらします。我々、放射医学者にとって大きな変革です。

また、日本では福島原発事故の後、国民全体に放射線恐怖症とも言うべき現象が生じ、国民の多くに少しの放射線でも怖いという考えが広がり、福島の農水産物に対する拒否反応がおきましたね。また、LNT仮説が間違いであれば、福島の大部分の地域では避難する必要がなかったとも言われております。

しかしながら、放射線ホルミシスに関しては放

射線の専門家の間でも議論があり、これが正しいか否かについては結論が得られていないのが現状です。国民の放射線恐怖症の原因の一つは専門家間の意見の不一致にあると言えるでしょう。今回の研究会は放射線ホルミシスに関して科学的事実の実際を知るうえで、初めての会合であり、専門家間で検討が始められた意義は大きいと思います。

《第1回放射線ホルミシス研究会の概要》

まず、今回の研究会は中村仁信先生(大阪大学名誉教授、彩都友誼会病院長)が理事長を勤めておられる日本放射線ホルミシス協会が主催したものです。中村先生は福島事故を契機に、この協会を設立され、一般の方々を中心に啓蒙活動を行ってこられました。今回は専門家向けの研究会をはじめ立ち上げられました。これはとても重要であると考えます。

第1回放射線ホルミシス研究会のプログラムを以下に示します。

日時：平成30年4月28日(土)13:30-17:00

場所：新大阪丸ビル別館5階

【プログラム】

開会の辞 中村仁信先生

〈座長〉 武田 力先生(協会理事 大阪ガン免疫化学療法センター総院長)

講演1 「低線量放射線の人体影響：発癌リスクとホルミシス効果」

中村仁信先生

講演2 「放射性セシウムを多世代慢性的経口摂取した子孫マウスにおける発がん免疫能への低線量放射線影響」

中島裕夫先生(大阪大学大学院放射線基礎医学)

講演3 「蚕の幼虫と幼若マウスの成長に対する低線量持続被曝の影響」

中島雅大先生(名古屋市立大学放射線科)

〈座長〉 芝本雄太先生(協会理事 名古屋市立大学大学院医学研究科教授)

講演4 「化学物質の閾値に関する研究あるいは化学ホルミシス」

須藤鎮世先生(就実大学名誉教授)

講演5 「低線量ガンマー線による癌の抑制とその機序」

小島周二先生(東京理科大学名誉教授)

講演6 「ラドン浴健康効果に関する研究動向」

山岡聖典先生(岡山大学大学院保健学研究科教授)

総合討論

閉会の辞 芝本雄太先生(名古屋市立大学大学院医学研究科放射線医学分野教授)

この6つの講演のうち、2、3と5は動物実験を用いた基礎的な研究であり、1、4と6は人間に関する疫学研究です。6つの講演とも放射線ホルミシスの存在を示唆する内容でした。

私にとっては基礎研究の話聞くのは、初めてであり、熱心に研究を続けている方がおられることに感動しました。今後、このような研究会が継続的に開催され、専門家の間でこの問題に関する議論が深まることを期待したいと思います。

《筆者の印象》

以下に、筆者の印象を記します。ご参考にしていただければ幸いです。

まず、本研究会は放射線ホルミシスに関する専門家向けの講演会としては初めてではないかと思えます。この問題は以前から知られてはいましたが、専門家の間でも意見の不一致がありコンセンサスは得られておりません。それが国民の放射線に対する不信感の一因になっていることは否めません。中村先生がこの研究会を開催することを考えられたのも専門家間の議論を盛んにし、将来的にはコンセンサスを得ることを目指していると思えます。

6つの講演のうち、3つの講演は基礎的な動物実験であり、筆者は全くの専門外でよくわかりませんでした。いずれの講演も放射線ホルミシス現象の存在を示唆する結果を報告されていました。とくに、2)の大阪大学の中島先生の講演はCs137を含む水を近交系マウスに15世代にわたって飲ませ、Cs137の内部被ばくの継世代影響を調べるといふ実験です。その規模の大きさにびっく

りしました。結果はCs群では腫瘍増殖に関わる血中サイトカインを指標とした免疫能などの加齢や被曝に関する変化は抑制されるとのことでした。

人間の疫学研究に関する講演では、1)の中村先生は国内外の文献を参照され、LNT仮説が誤りであることを強調されました。とくに、英国の放射線作業員17.5万人の調査(平均累積線量24.9 mSv, 100mSv以下が16.4万人)では、がん死亡が増えていないだけでなく、10mSv以下をコントロールとしたinternal analysisにおいて10~100mSv群の白血病死が明らかに減少しているとされました。4)の須藤先生は以前、本誌で紹介した本「福島へのメッセージ 放射線を怖れないで!」の著者であります。筆者ははじめてお会いしました。先生はLNT仮説がマラーによる捏造であること、放射線影響研究所による原爆被爆者の生涯調査(LSS)もLNT仮説を支持しないことを述べられた後、化学物質の閾値に関する研究について言及されました。6)の山岡先生の講演も初めてですが、先生は長年にわたり三朝温泉のラドン健康浴の研究者として有名な方です。ラドン温泉は不老長寿の湯とも言われ、古今東西の老若男女が治療や健康増進に利用しています。著名なオーストリアのバードガスタインのラドン濃度は三朝温泉の10倍もあるとのことですが多くの方が利用されています。先生は結論として低線量放射線、とくにラドン浴の健康効果にかんして、科学的に実証されつつあるとされ、今後の研究の深化を目指すとのことでした。

筆者はこの研究会に参加して放射線ホルミシスの存在をより強く信じるようになりました。しかし、これからは意見の異なる専門家の中で、この問題に関する検討がなされること、将来的には日本医学放射線学会や日本核医学会などの学会でも低線量放射線の健康影響に関する議論がなされることを期待したいと思います。医療被曝が世界一のわが国にとって極めて重要であることは明らかです。皆様のご意見をお待ちしております。

t.a.iinuma3391@kjd.biglobe.ne.jp

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組合せ型ボジトロン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 FASTlab
薬事承認番号：223008ZK00445000

DOC1215724

SIEMENS
Healthineers

Biograph Horizon

More within reach.

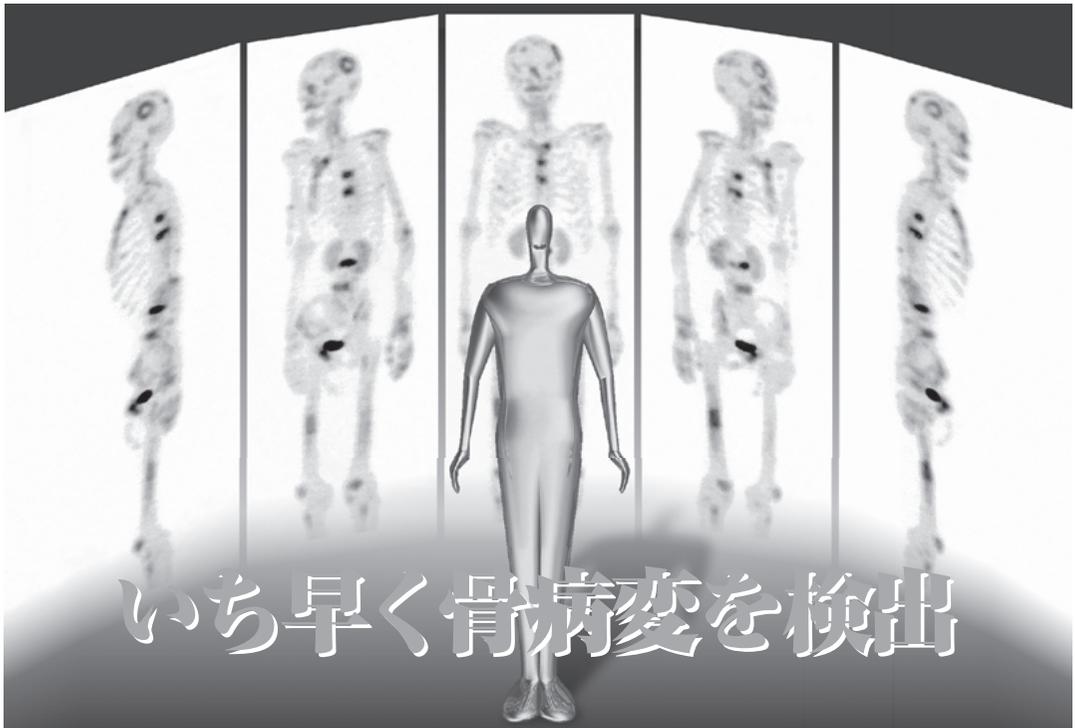
www.siemens.co.jp/healthineers

X線CT組合せ型ボジトロンCT装置 バイオグラフ ホライズン 認証番号:227ADBZK00164000

編集 後記

前号でやむなく冊子発送の制限をさせて頂くお知らせをしたところ、多くの読者から「いつも勉強させてもらっています」「大変役に立つ症例ありがとうございます」といった感謝のお返事をお葉書で頂きました。本誌は関係者と思われる方々にこちらの一存でお送りしており、正直どれだけ皆様のお役に立っているのか、いやご迷惑ではないのか、など半信半疑ながら編集しておりましたので大変励みになりました。最近は無数の学術誌が英文で出版されておりますが、自分の専門誌ですら目次に目を通すだけで大変です。こんな状況下ではテーマを限定した特集号や本誌のような毎号編集部おまかせ定食のような雑誌は読みやすいと思います。本誌ではこれからも質の高い話題性のある論文を定食にしてお届けしたいと思います。また、本誌を掲載しているホームページ(www.rinshokaku.com)では核医学の基礎を学ぶためのコンテンツを掲載しております。引き続き冊子を希望された方もホームページを合わせてご利用頂ければ幸いです。今後ともご愛読をよろしくお願い致します。

(編集委員長)



処方箋医薬品®

放射性医薬品・骨疾患診断薬

薬価基準収載

クリアボーン®注

放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸
テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液

【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

骨シンチグラムによる骨疾患の診断

用法及び用量

通常、成人には555~740MBqを肘静脈内に注射し、1~2時間の経過を待つて被検部の骨シンチグラムをとる。
年齢、体重により適宜増減する。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

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のみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

2. 副作用

臨床試験及び使用成績調査(全12401例)において副作用が認められた例はなかった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明*
過敏症	発疹、そう痒感、顔面潮紅、発赤
消化器	嘔吐、悪心、食欲不振
循環器	チアノーゼ、血圧低下、徐脈、動悸
精神神経系	てんかん様発作、耳閉感、頭痛、めまい、ふらつき
その他	発熱、気分不良、冷汗、四肢しびれ

*自発報告につき頻度不明

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、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のみ投与すること。

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない)。

6. 適用上の注意

骨盤部読影の妨害となる膀胱の描出を避けるため及び膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ排尿させること。

7. その他の注意

- (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれにアレルギー反応(発赤)、その他(悪心、発疹など)があらわれることがあると報告されている。
- 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

包装

555MBq、740MBq

詳しくは添付文書をご参照ください。

®: 登録商標

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



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>

2018年4月改訂



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、インスリンノーマについては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

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)

〒162-0033 杉並区清水2-5-5 百瀬医院 内科・循環器内科

TEL. 03-5311-3456 FAX. 03-5311-3457 E-mail: momose.mitsuru@twmu.ac.jp

臨床核医学編集委員

井上優介、内山眞幸、汲田伸一郎、高橋美和子、橋本 順、丸野廣大、

南本亮吾、百瀬敏光

2018年9月20日発行