

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

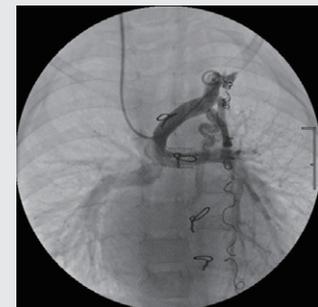
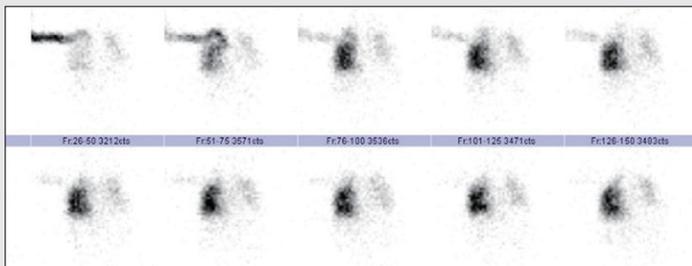
2021

Vol. 54 No. 5

9月号 65~80頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算263号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)*See Page 70*ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com

- [症例報告] 異なるFDG集積を呈した肝重複癌の1例 66
須山 淳平
- [教育講座] 先天性心疾患における核医学検査での病態評価 70
岩朝 徹
- [連載] 医療未来学から覗く未来の医療
Vol. 4. 治療アプリは医療機器・薬のDX (digital transformation) への第一歩 ... 75
奥 真也

症例報告

異なるFDG集積を呈した肝重複癌の1例

A case of double primary hepatic cancer showing differential FDG uptake

須山 淳平¹⁾ SUYAMA Jumpei 寺本 明²⁾ TERAMOTO Akira 平野 克治³⁾ HIRANO Katsuharu
 市田 隆文⁴⁾ ICHIDA Takafumi 福村 由紀⁵⁾ FUKUMURA Yuki 荒川 敦⁵⁾ ARAKAWA Atsushi
 八尾 隆史⁵⁾ YAO Takashi 竹下 佑平¹⁾ TAKESHITA Yuhei 横山 健一¹⁾ YOKOYAMA Kenichi

Keywords : FDG-PET primary hepatic tumor double cancer

《はじめに》

肝腫瘍の画像診断では造影CTやMRIの役割が大きい。質的診断では典型的な造影パターンを示す肝細胞癌、血管腫については比較的容易に診断されることが多いが、それらを除くと多様に存在する病変については、良性疾患を含めて診断に難渋することも少なくない。FDG-PETについては肝細胞癌は集積が低いことがあることが知られており、検出感度としては良好とは言えないが一つの特徴的所見であるとも言える。また、肝腫瘍では、肝細胞と胆管細胞癌の混合型が存在し、時に画像所見を含めた診断を難しいことがある。今回は、同一区域に生じたHCCとCCCの重複癌についてFDG-PETを施行した稀な症例を経験したので、報告する。

〈症例〉60歳代 男性

〈現病歴〉30歳代に機能障害で入院した際にB型肝炎ウイルス感染を指摘されも、加療はしなかった。健診時に超音波検査で肝腫瘍の指摘を受け、精査目的で来院した。

〈家族歴〉母親、3人兄弟ともにHBV陽性で、母親と弟は肝細胞癌のため死亡した。

〈血液所見〉

WBC 5660/ μ l RBC 497万/ μ l Hb 15.5g/dl
 Ht 44.7% Plt 18.8万/ μ l
 Hbs 抗原 陰性 HCV 抗体 陰性 CRP 0.10

AFP 2.2ng/mL(正常 10.0以下)

PIVKA II 13 mAU/mL(正常 40未満) CEA 3.1ng/mL(正常 5.0以下) CA19-9 18.2U/mL(正常 37.0以下) DUPAN-2 23U/mL(正常 150以下) Span-1 10 U/mL(正常 30以下)

〔画像所見〕

肝S8の同一区域内に2個の異なる画像所見を呈するtumorが認められた(頭側腫瘍 径4.8cm, 尾側腫瘍 径2cm)。

①CTおよびMRI所見

-頭側腫瘍-

肝Dynamic CTでは、内部不均一、境界不明瞭な腫瘍であった。経時的に不均一に造影効果を認め、遅延相では大部分が背景肝と同等に造影された(図1-a,b)。MRIではT2強調像では、内部がやや不均一な軽度高信号であり、拡散強調像でも軽度高信号であった(図2,a,b)。造影後は、CTと

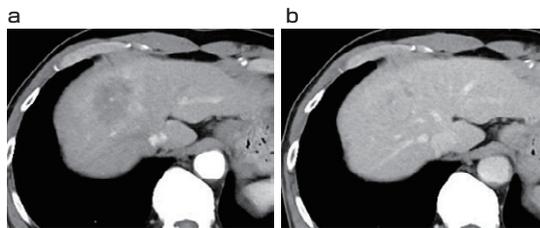


図1 頭側腫瘍 CT所見 a 動脈相 b 遅延相
 境界不明瞭で内部不均一な腫瘍で、動脈相での造影効果は弱く、遅延相で周囲肝臓実質と同等レベルまで造影された。

1) 杏林大学医学部放射線医学教室 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
 TEL : 042-247-5511 FAX : 042-276-0361 E-mail : suyama@ks.kyorin-u.ac.jp
 Kyorin University, School of medicine, Department of radiology.

2) 湘南医療大学保健医療学部

3) 湘南東部総合病院 肝臓病センター

4) 湘南東部クリニック 消化器内科

5) 順天堂大学人体病理学教室

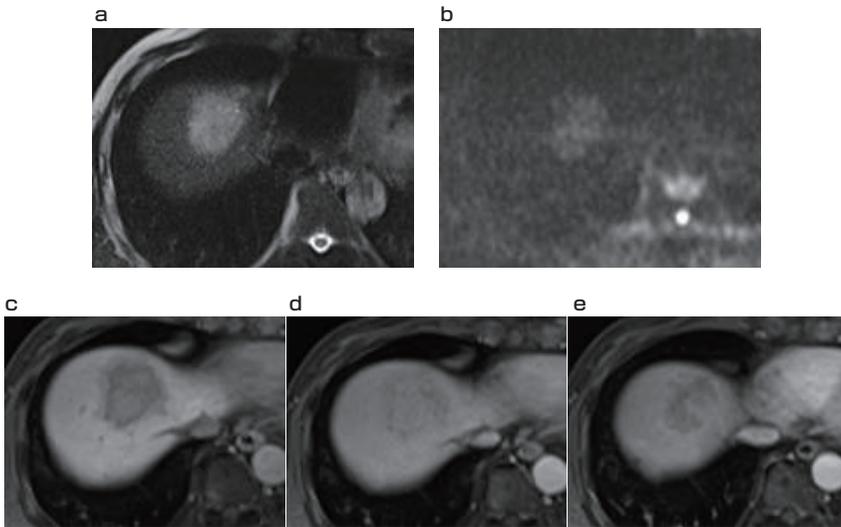


図2 頭側腫瘍EOB MRI所見 a T2強調像 b 拡散強調像 c 造影動脈優位相 d 造影門脈優位相 e 造影肝実質相
境界不明瞭，内部不均一で，平衡相で比較的強く造影された。

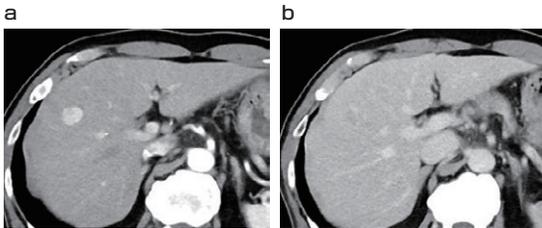


図3 尾側腫瘍 CT所見 a 動脈相 b 遅延相
境界明瞭な腫瘍で全体が動脈相で全体が強く造影され，washoutされるHCCパターンの造影効果を認めた。

同様に漸増性の造影効果を示し，平衡相では背景肝と同等の信号を示した。肝実質相では，信号低下を認めたが，腫瘍の一部に造影効果の遷延が認められた(図2.c-e)。

-尾側腫瘍-

Dynamic CTで境界明瞭であり，動脈相では内部の大部分に不均一で強い造影効果を認めた。遅延相では，washoutにより腫瘍全体が周囲肝実質より低吸収域に認められた(図3-a,b)。MRIでは，T2強調像で，大部分が周囲肝実質より軽度な高信号で，一部に結節状の明瞭な高信号域を認めた(図4-a)。拡散強調像では大部分に明瞭な高信号を認めた(図4-b)。造影後は，動脈相で強く造影され，平衡相，肝実質相ではいずれもwashoutを示し，低信号に認められた(図4.c-e)。

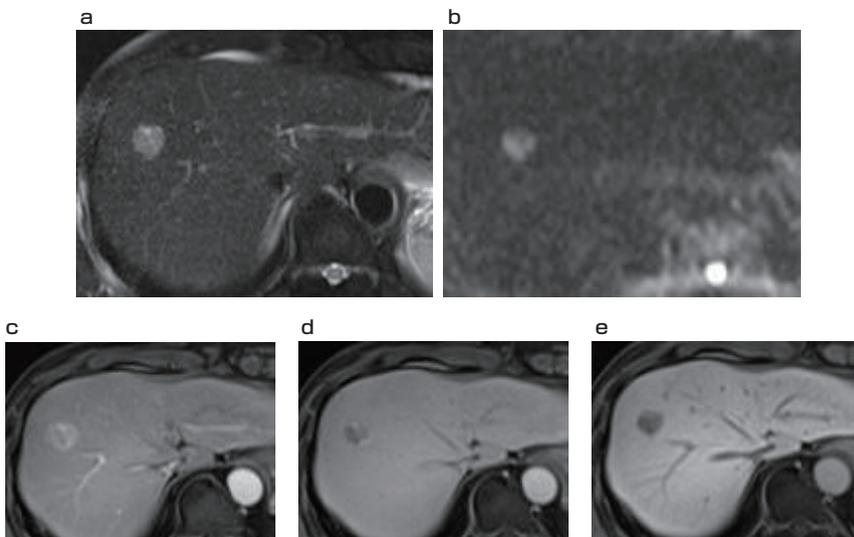


図4 尾側腫瘍EOB MRI所見 a T2強調像 b 拡散強調像 c 造影動脈優位相 d 造影門脈優位相 e 造影肝実質相
境界明瞭で拡散強調像での異常信号が明瞭に認められた。動脈相で全体が強く造影され，平衡相では信号の低下を認めた。

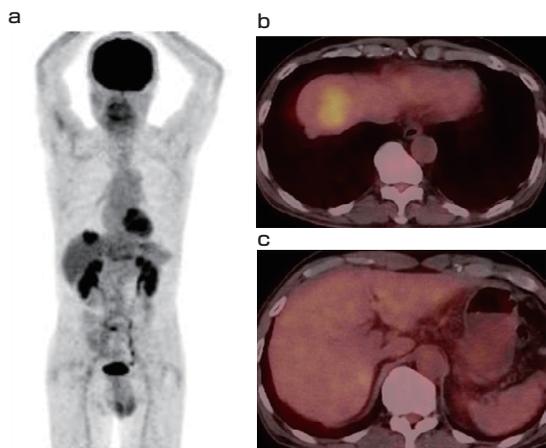


図5 FDG-PET a 全身像 b 頭側腫瘍 c 尾側腫瘍
a bでは頭側腫瘍に明瞭な集積が認められる。尾側腫瘍の集積は背景肝と同等であった。

②FDG-PET所見 (図5 a.b.c)

頭側腫瘍に強い異常集積が認められた(早期相(60分) SUVmax4.6, 後期相(120分) SUVmax6.0)。尾側腫瘍の信号は背景肝と同等の集積を認めた。

〔術前診断〕

尾側腫瘍は画像所見から分化度の高い肝細胞癌が疑われた。頭側腫瘍については、胆管細胞癌、細胆管細胞癌、腺腫、転移、血管腫、肝細胞癌(低分化型、混合型、硬化型)、炎症性偽腫瘍、血管筋脂肪腫等の様々な腫瘍が術前の鑑別疾患に挙げられた。

〔経過〕

いずれの腫瘍も切除術が施行された。

尾側の腫瘍では、核腫大を認める腫瘍の癒合傾向を示す腺管形成が認められた。線維性結合織を伴い浸潤性発育している。拡張した癌腺管を含めしばしば壊死物質を認める。中分化型の胆管細胞癌であった(図6)。

頭側の腫瘍は、好酸性～淡明の細胞質をもつ腫瘍細胞が数層の厚さの索状構造を形成しながら増

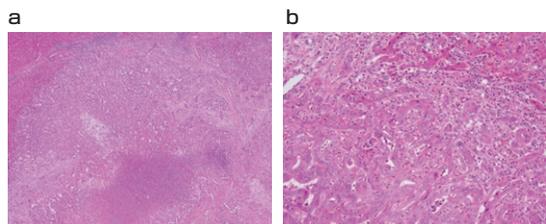


図6 病理像(頭側腫瘍) a 弱拡大 b 強拡大 切除標本で中分化型胆管細胞癌と診断された。

生しており、腫瘍は被膜を有していた。診断は高分化肝細胞癌であった(図7)。

《考察》

本症例は、同一区域内に肝細胞癌と肝内胆管癌の重複癌が生じたまれな症例であった。原発性肝癌の取り扱い規約にて、第5版(2009年)では肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型腫瘍の分類のうちに含まれているが、第6版(2015年)では混合型とは別の重複癌と分類されている。

Allenら¹⁾は同一肝臓内に肝細胞癌と胆管細胞癌が同時に存在する場合を混合型肝癌とし、その分類の中で重複型(double cancer)は肝細胞癌と胆管細胞癌が異なる部位に同時発生し、それぞれは単一の組織型を示すものとしている。本症例では肝臓S8の同区域内に生じているが、それぞれが独立して生じているので、重複癌と考えられた。

Caoら²⁾の報告では、この重複癌の頻度は原発性肝癌の0.25%と非常に少ないと報告されている。鈴木らによる過去の症例報告のまとめ³⁾では、男性の発生例がかなり多く(28:1)、その76%はC型肝炎ウイルス感染例であったとされている。また、肝細胞癌のみならず、胆管細胞癌もC型肝炎ウイルスとの関連性が指摘されており、重複する要因となっていることが理解できる。

肝細胞癌のCT所見は、典型的には、Dynamic CTでの動脈相で造影効果が強く、遅延相では周囲肝実質より低吸収値化するが、硬化型、混合型あるいは肉腫様編成を伴った肝細胞癌では、典型的な肝細胞癌のような画像所見パターンを示さず、むしろ胆管細胞癌との鑑別が難しくなる。つまり、特に肝炎ウイルス感染がベースにある場合には、仮に肝細胞癌と胆管細胞癌が重複していても、異なるタイプの肝細胞癌が混在しているだとうと判断され、肝細胞癌として診断・治療されているケースが存在している可能性が考慮される。

¹⁸F-FDGはグルコーストランスポータを介して

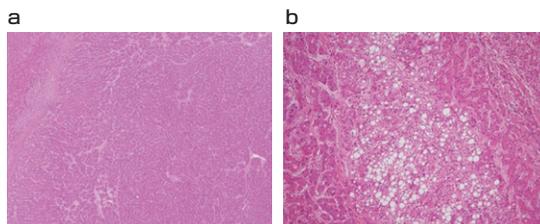


図7 病理像(尾側腫瘍) a 弱拡大 b 強拡大 切除標本で高分化型肝細胞癌と診断された。

細胞内に取り込まれたのち、ヘキソキナーゼリンにより酸化され、FDG-6-リン酸となり、グルコースと異なりグリコーゲンとして貯蔵されたりTCAサイクルにて代謝されることなく、長時間は細胞内に取り込まれている。肝細胞癌は正常肝細胞と同様にこのFDG-6-リン酸を脱リン酸化させる glucose-6-phosphatase を有しているため、FDGの代謝物質としては細胞内にとどまらず、そのためFDG-PETでの集積が弱いあるいは欠損することが多いとされている⁴⁾。一方で、切除標本での検討では肝細胞癌のFDG集積は、グルコーストランスポータ(GLUT-1)と腫瘍の分化度およびSUVに相関がみられたが⁵⁾、SUVと glucose-6-phosphatase との有意な関連性を認めなかった報告もされている⁵⁾。いずれにせよ、肝細胞癌は特に高～中分化型では集積が低いことは臨床的に経験されている。

胆管細胞癌についてはFDG-PETは特に中～低分化癌で高集積であることが多く、集積強度はグルコーストランスポータやヘキソキナーゼに相関がある報告がされている⁶⁾。Jim Y kimらの報告では、肝外胆管癌の感度はFDG-PETに比べてCT/MRIに利があり、肝内胆管癌についてはCT/MRIと同等とされる。いずれもリンパ節や多臓器への転移診断ではFDG-PETが有用であり、約16%の症例で治療方針が変更になったと報告されている⁷⁾。

本症例のように肝臓に胆管細胞癌と肝細胞癌の双方存在した場合は、FDG-PETにて肝細胞癌での集積が弱く、胆管細胞癌で強い集積を認めた場合に、重複癌の可能性を考慮させる所見となりえる。本症例では、測定した腫瘍マーカーはいずれも陰性であったが、多発する肝腫瘍症例で、肝細胞がんの腫瘍マーカー(AFPやPIVKA-II)が高値であり、なお胆管細胞癌を含めた腺癌の腫瘍マーカー(CEAやCA19-9)が高値となるような症例では、重複の可能性も考慮されるため³⁾、FDG-PETの施行が有用である可能性があると考えられた。

《参考文献》

- 1) Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol.* 1949;25(4): s647-55.
- 2) Cao J, Huang L, Liu C, et al. Double primary hepatic cancer (hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma) in a single patient: a clinicopathologic study of 35 resected cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(6):1025-31.
- 3) 鈴木 和夫, 飯室 勇二, 平野 公通, 他. 肝細胞癌と胆管細胞癌の同時性重複癌の一例. *日外科系連会誌* 2011 : 36(6):992-997. 2011.
- 4) Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;32(5):792-7.
- 5) Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. P-glycoprotein expression affects ¹⁸F-fluorodeoxyglucose accumulation in hepatocellular carcinoma in vivo and in vitro. *Int J Oncol.* 2009;34(5): 1303-12.
- 6) Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, et al. Expression of glucose transporters and hexokinase II in cholangiocellular carcinoma compared using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer Sci.* 2008;99(2):260-6.
- 7) Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of ¹⁸F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1145-51.

教育講座

先天性心疾患における核医学検査での病態評価

Evaluation of pathophysiology in congenital heart disease by nuclear medicine

岩朝 徹 IWASA Toru

Keywords : Lung perfusion scintigraphy, congenital heart disease, adult congenital heart disease

《1. 小児循環器領域での核医学検査》

核医学検査は小児循環器分野でも1980年代には病態評価に使用されてきたが、当時は主に川崎病の冠動脈後遺症における虚血の評価が主体で、先天性心疾患患者の評価は主眼ではなかった。新生児期に死亡するなど長期生存が望めなかった疾患も少なくなく、核医学評価が可能な状態までに至らなかった。

しかし近年は手術や治療管理の進歩で複雑な病態の先天性心疾患患者が長期生存可能となった。それに伴い治療管理に肺血流や冠動脈血流・心室機能の評価が必要な症例が増加、特に近年は成人に達した成人先天性心疾患 (adult congenital heart disease: ACHD) 患者の増加が顕著となっている¹⁾。学会発表などでも ACHD 患者の核医学での評価を見かけるようになった。これらの患者では正常の心臓の形態や肺循環とは異なる複雑な循環の患者が一定数存在し、核医学検査において核種投与方法や評価において注意すべき部分があるため、概説する。

《2. 成人循環器内科の核医学検査との違い》

先天性心疾患患者は成人循環器内科で対象とする疾患(虚血性心疾患, 心筋症, 不整脈等)の患者さんとは以下の様な点で異なる。

- 1) 肺循環の異常(肺血流の過不足, 肺高血圧や肺血管の狭窄・閉塞)への対処が重要な診療の目的となっている
- 2) 肺循環を担う右心室の機能不全・拡張障害が心不全治療・管理の主眼となる
- 3) 冠動脈の狭窄・閉塞を来す疾患は限られる
- 4) 単心室(右室型・左室型), 右心室が体循環を担う疾患(修正大血管転位等)など複雑な血行動態

の理解が求められる

5) 先天性心疾患に対する術式が核医学検査の結果の解釈に大きく影響する

6) 静脈系の血管閉塞や手術でのルート変更の影響が検査に大きく影響する

このため、主に加齢・変性や生活習慣病に起因する左心室の収縮能の低下による心不全が主たる評価の対象である成人循環器内科が心筋血流シンチグラムを頻用するのに対し、先天性心疾患の領域では肺血流シンチグラムが病態評価によく使用される。実際、当科での2011-2020年度の10年間の核医学検査の件数は、心筋血流シンチグラム1499件に対し肺血流シンチグラム1220件とほぼ同数の検査を施行している。

端的に言えば肺血流シンチグラムの役割が大きいこと、心筋血流シンチグラムが単心室や体心室右心室の評価においてはエビデンスが乏しいことから限定されること、行われた手術の影響が大きいことが成人の循環器内科領域での核医学検査と異なる点であろうと思う。

これらを鑑み、次稿においては先天性心疾患における肺血流シンチグラムと、心筋血流シンチグラム、手術の影響を受けやすいMIBGシンチグラ

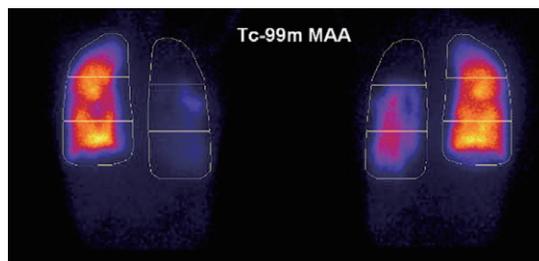


図1 30歳女性・ファロー四徴修復後の左肺動脈狭窄症例(投与核種^{99m}Tc-MAA 185 MBq, 撮像装置 Siemens社 Symbia T)

国立循環器病研究センター 小児循環器内科 〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6番1号

TEL : 06-6170-1070 FAX : 06-6170-1782 E-mail: tiwasa@ncvc.go.jp

Institute : National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Pediatric Cardiology

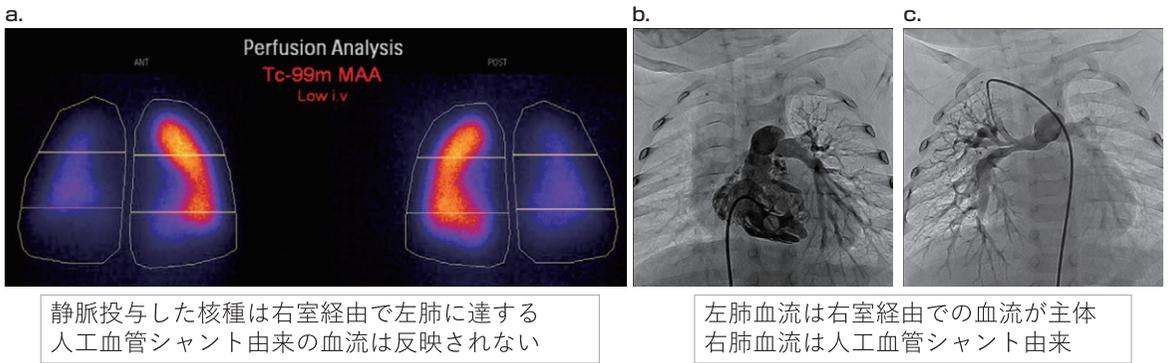


図2 右肺動脈低形成に対し、右鎖骨下動脈-右肺動脈シャント術施行後の8ヶ月女児
a.肺血流シンチグラム(投与核種：^{99m}Tc-MAA 撮像装置：GE社 NM.CT 870 DR)
b.アンギオ画像の右室造影 c.右鎖骨下動脈から右肺動脈に渡されたシャント血管造影

ムについて詳細に述べる。

《3. 個別の核医学検査毎の施行時及び評価と注意》

①肺血流シンチグラム

先天性心疾患における肺血流シンチグラムは、手術操作が加わらない状態、あるいは正常に近い血行動態の修復後(二心室修復)であれば、多くの疾患では通常の心臓と大きく変わらない評価が可能である。(図1)

しかし、一部の姑息術の状態において左右の肺動脈の血流供給源が異なる場合、評価に問題が生じうる。(図2)

本症例では左肺動脈へは主に右室由来の血流が供給されるが、右肺動脈の血流の供給源の主体は大動脈-右鎖骨下動脈-シャント血流由来の血流であり、肺血流シンチグラムの核種は静脈→右房→右室経由でしか肺血管床に到達できないことから、画像の様に左肺血流を主に描出してしまふ。術式や血行動態を知った上で判読しなければ「右肺血流低下」との誤った評価になるであろう。

・単心室循環の両方向性グレン氏手術後

(Bidirectional Glenn)・フォンタン(Fontan)型手術後の肺血流シンチグラム

単心室やそれに類する疾患(左心室が小さく使用出来ない左心低形成症候群、右心室が小さく使用出来ない三尖弁閉鎖など)においては、通常生後6ヶ月～1歳で上大静脈を肺動脈に吻合する両方向性グレン氏手術を、その後1-2年で最終手術となるフォンタン型手術を施行する。(図3)

両方向性グレン氏手術後は図3-bのように肺動脈は上大静脈のみ接続しているため、上肢からの核種投与を行わなければ、肺血管へは核種が到達しない。これに加え静脈血が十分攪拌される心房を経由せずに肺動脈に達することから、血流は層流を形成して肺野に流れていく。手術時の血管吻合のデザインにもよるが、左上肢からの核種は左肺へ、右上肢からの核種は右肺へ主に流れる。(図4)これを加味し、我々は両方向性グレン氏手術後の患者さんの肺血流シンチグラムでは、原則として両上肢から核種投与を行っている。

フォンタン型手術後も同様の傾向が見られる上、下肢からの核種投与(下大静脈や肝静脈からの血

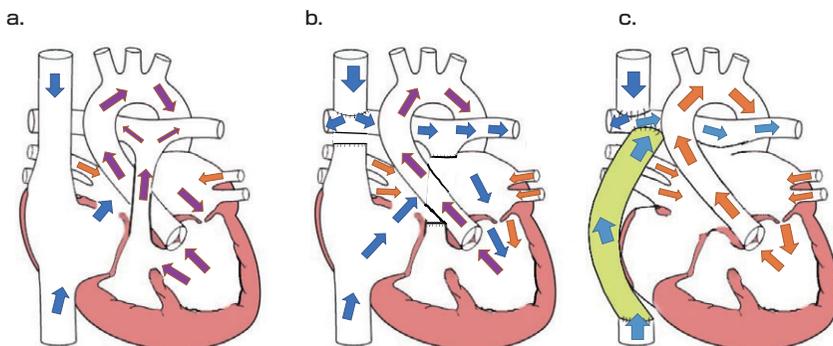


図3 単心室循環の段階手術
a. 三尖弁閉鎖症(術前) b. 両方向性グレン氏手術後 c. フォンタン手術後

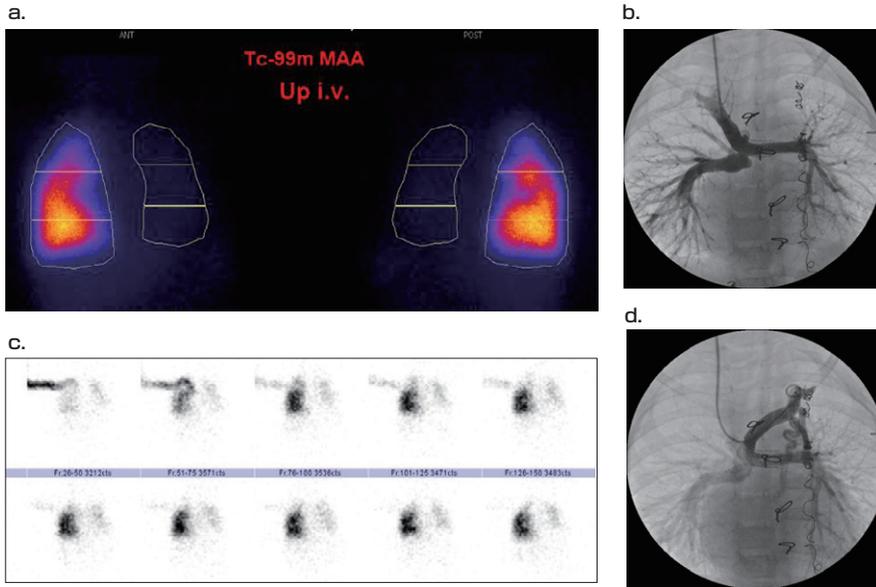


図4 両方向性グレン氏手術後の肺血流シンチグラム例(核種： ^{99m}Tc -MAA, 撮像装置：Siemens社Symbia T)
 a. 右上肢からの核種投与では左肺動脈の血流が描出されない
 b. 同日のアンギオ画像では左肺の血流も確認できる
 c. 右上肢からの核種投与時のvenogramでは、右上肢からの核種は主に右肺に分布する
 d. 左鎖骨下静脈からのアンギオ画像では、左上肢からの核種は左肺野により多く分布が見られる

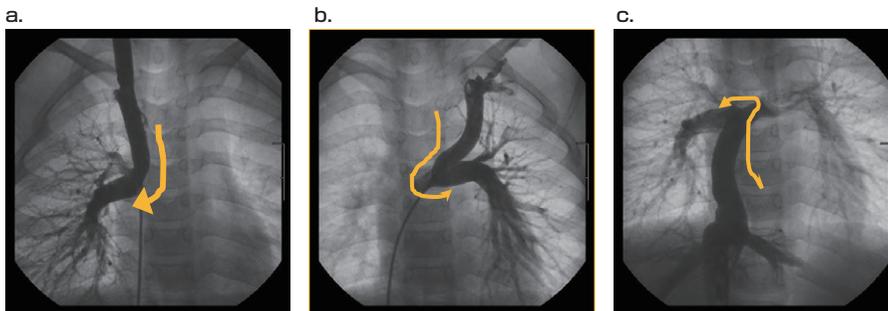


図5 フォンタン手術後の左右血流の偏在の例
 a. 右上肢からの血流は右肺へ流入 b. 左上肢からの血流は左肺へ流入 c. 下大静脈の血流は大半が右肺動脈へ流入

流の分布を反映する)と上肢からの核種投与(上大静脈からの血流の分布を反映)で血流の分布が異なることは以前から知られており²⁾³⁾, 肺血流シンチグラムの施行に際しては下肢, 上肢の両方からの核種投与が必要となる。(図5)

特に長期間下肢からの肺血流に極端な左右差がある一部のフォンタン型手術後症例で, 血流の乏しい側の肺に肺動静脈瘻を生じることが知られており, フォンタン型手術後では下肢からの核種投与が病態の評価に重要となる。

②先天性心疾患での心筋血流シンチグラム

ファロー四徴症・完全大血管転位などの多くの二心室修復可能な先天性心疾患においては, 左室の灌流評価や機能評価(Quantitative Gated SPECT: QGS)は正常心の患者と同様に評価する

ことが可能である。しかし単心室循環及び, 体心室が右室となる疾患・状態(修正大血管転位や, 完全大血管転位の心房スイッチ手術後)においては, 心プールシンチやfirst pass法での駆出率解析を除けば, 心室の評価に関してのエビデンスが乏しい。

当センター内の症例の解析から, 左室型単心室・三尖弁閉鎖などの右室が小さく左室がほぼ単独で循環を担う状況の先天性心疾患においても, QGSでの左室機能評価が可能であることはほぼ判明している。(図6)

一方, 右心室の評価についても QGS+QPS 2015(Cedars Sinai software)に装備された RV-QGSや, 単心室右室でも左室として QGS でトレースし認識させ解析することが可能で, アンギオや

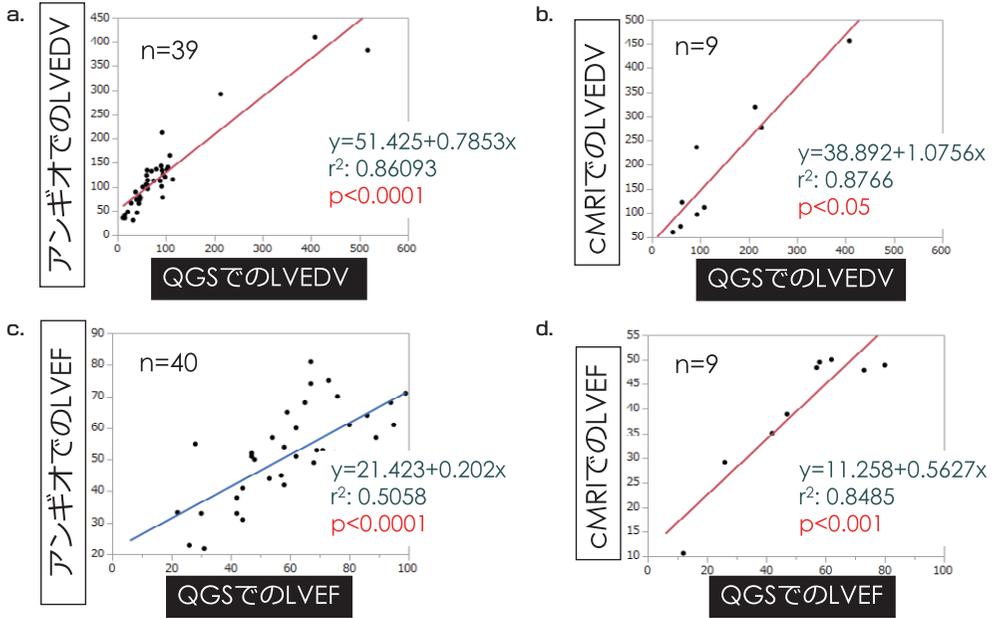


図6 左室型単心室の血流・QGS評価とアンギオ・MRIとの対比

- a. アンギオでのLVEDVとQGSでのLVEDV b. MRIでのLVEDVとQGSでのLVEDV
 c. アンギオでのLVEFとQGSでのLVEF d. MRIでのLVEFとQGSでのLVEF

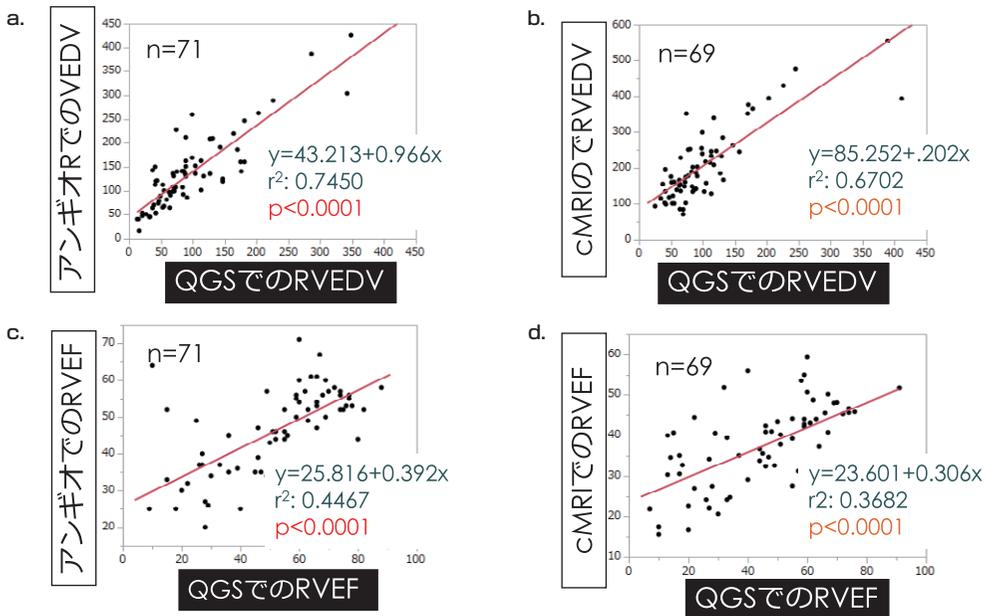


図7 右室のQGS評価とアンギオとの対比

- a. アンギオでのRVEDVとQGSでのRVEDV b. MRIでのRVEDVとQGSでのRVEDV
 c. アンギオでのRVEFとQGSでのRVEF d. MRIでのRVEFとQGSでのRVEF

MRIでの volume 解析・駆出率の解析と相応の相関を示すことは、やはり当科での検査の検討からはある程度可能である。(図7)

但し単心室右室・体心室右室の場合冠灌流が通常の左室と異なる上、症例毎の冠動脈の走行・灌流領域の差異が多いことから、評価が難しいこと

も経験しており、現時点では虚血の診断に関しては詳述しがたい。

③先天性心疾患におけるMIBGシンチグラムの注意点

心臓交感神経機能を評価し、心不全の予後解析にも頻用されるMIBGシンチグラムは先天性心疾

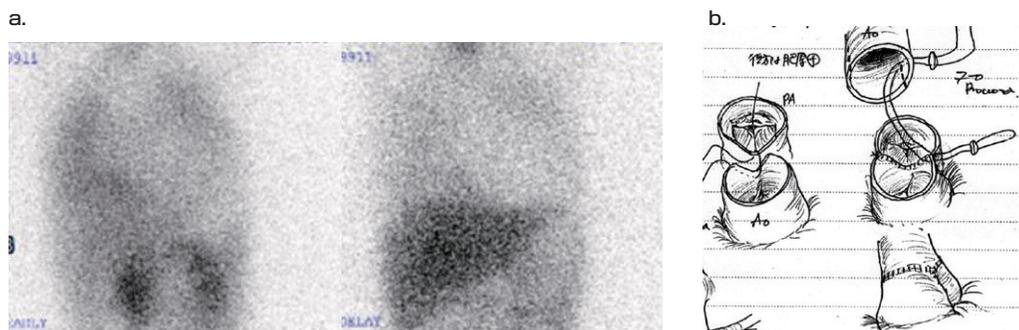


図8 左室型単心室の両方向性グレン氏手術+DKS吻合作成術後
 a.MIBGシンチグラム画像(左:早期相, 右:後期相)
 いずれもMIBGが心臓に無集積で評価困難
 b.DKS吻合部の手術記録。大動脈が一度離断される。

患においても例えば致命的不整脈の予測に有用との報告はなされている⁴⁾。しかし心移植などの大動脈を切断する手術の術後患者で除神経され、MIBGシンチグラムの評価が困難になると同様に、先天性心疾患の手術においても大動脈を切断、或いは大幅に切り込む術式は少なくなく、MIBGシンチグラムでの評価に適さなくなる。

例を挙げると完全大血管転位に対する動脈スイッチ手術(Jatene手術)、左心低形成症候群に対するNorwood手術、自己肺動脈弁を切り離し、機能不全に陥った大動脈弁の代用として使用するRoss手術、大動脈弁下狭窄に対して行うDamus-Kaye-Stansel吻合(DKS吻合)などが該当する。

図8は左室型単心室・大動脈弁下狭窄に対するDKS吻合及び両方向性グレン氏手術を実施した1歳男児のMIBGシンチグラムである。術後心不全が増強し、血清BNPが急上昇したため撮像したが、DKS吻合術後のためほぼ無集積となり、評価できなかった。(図8)

先天性心疾患に対する術式についての知識が無ければ、正しい評価が出来無い例である。

《4. 終わりに》

先天性心疾患においても核医学の評価は様々な病態評価に重要な情報を与え、状態の評価や治療方針に有用である。しかしながら先天性心疾患の血行動態、心室の形態、術式などについての情報と知識なしには核種の投与～検査の遂行～臨床的に意義のある読影が出来無い症例が存在する。小児循環器医あるいは、小児循環器領域に詳しい放射線科医・循環器内科医とともに検査の施行・判読を行うことが現状望ましい。

本稿をお読み頂いた方々に先天性心疾患における核医学評価の特徴などを少しでもご理解頂けると幸いである。

また日常の核医学検査の遂行と本稿の作成に当たっては、当センター放射線科の先生方、診療放射線技師の方々に多大な協力を頂いており、ここに深謝したい。

本稿の内容は2021年5月15日に行われた心臓核医学フォーラムにおいて講演したものである。

《5. 文献》

- 1) Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 2011; 146: 13-16.
- 2) Pruckmayer M, Zacheri S, Muhar-Salzer U, et al. Scintigraphic assessment of pulmonary and whole-body blood flow patterns after surgical intervention in congenital heart disease. *J Nucl Med* 1996; 40(9): 1477-1483.
- 3) Talwar S, Sankhyan L, Patel C, et al. Evaluation of differential pulmonary perfusion using ^{99m}Tc macroaggregated albumin after the Fontan procedure. *Interact CardioVasc Surg Thoracic Surg* 2018; 26(4): 651-659.
- 4) Ono S, Ohuchi H, Miyazaki A, et al. Heterogeneity of ventricular sympathetic nervous activity is associated with clinically relevant ventricular arrhythmia in postoperative patients with Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(7): 1515-1522.

連 載

医療未来学から覗く未来の医療

Vol. 4. 治療アプリは医療機器・薬のDX(digital transformation)への第一歩

The future in medicine from a medical futurologist's perspective:

Vol.4: Therapeutic smart-phone applications as the first step towards medical device/drug DX (digital transformation)

奥 真也 OKU Shinya

医療未来学者・医師

Key Words : therapeutic smart-phone application, digital transformation

この連載では、「医療未来学」(medical futurology)の立場から2030年、そして2040年に実現すると思われる「未来の医療」の部品をご紹介します。4回目の今回は、最近、開発が加速している治療アプリについて記したいと思います。

2019年6月に禁煙アプリが薬事承認されました。日本の薬事行政においては歴史的なできごとです。アプリを使ってタバコをやめよう、というものです。アプリ(ソフトウェア)だけで治療しようというものは海外には多くの例があるのですが、漸くその第一波(敢えて)が日本にも及びました。

おおむね2000年以降、行政や業界団体は、薬や医療機器と同じように、ソフトウェアについても薬事的に取り扱うために、さまざまな努力を続けてきました。この連載の読者の中にも、「ソフトウェア薬事」のプロジェクトに、何らかの形で関わってきた人もいらっしゃるのではないかと思います。計算機科学の分野では、黎明以来、ソフトウェアはハードウェア、すなわちコンピューター本体になくはならない車の両輪的なものとして扱われてきました。固いもの(hardware)である金属製のコンピューターに入っている柔らかいもの(software)ということです。そして、このソフトウェアという部分は、コンピューターの発達とともに、さらに大きな役割を持つように変容していきます。そういった流れの中で、病院やクリニックに多数存在する医療機器の「ソフトウェア部分」をちゃんと薬事的に評価しないといけない、とい

うことになりました。すなわち、医療機器の付属物ということだけでなく、医療機器に付属しない形のソフトウェアについても、きちんとしたルールを作っていこうということです。この議論の整理は、2013年に「薬事法等の一部を改正する法律」という法律が施行されたことをきっかけに動きます。同法は、米国および欧州の規制当局の考え方との国際的な整合性等を重視し、元来同じ範疇で済まされていた薬に関する規制法と医療機器に関する規制法を分け、それぞれの特性に応じたキメ細かい法体系を実現しようという意図で制定されたものです。

さて、この法律の施行を受けて、2014年に厚生労働省医薬食品局の監視指導・麻薬対策課から「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」という通知が発出されました¹⁾。この中で、医療機器におけるソフトウェアをどう扱うか、ということが詳細に述べられています。なお、重要なことなので補足しておきますと、「通知」とは法律の下位に位置するもので、法的な効力を持っています。法律は国会で審議して可決、成立しなくてはいけないのに対し、通知は各省庁が単独で出すことができるので、法律よりも細かなことを規定する目的で省庁によっては頻繁に用いられているもので、厚労省は通知が多いことで知られています。なお、同じ頃に、「単体プログラム」という名称が出現し、同課が作成した資料でもその説明もされています。単体で機能するソフトウェアやアプリが、医療においても一人前に扱われつつある状況がこの辺りに確認できるとい



禁煙アプリによる治療は薬を超えるか？

うわけです。つまり、案外に最近の話なのです。我々の生活にデジタル機器が欠かせないものとして入ってきている状況と比較すると、ずいぶんと遅い進行ともいえると思います。

私がまだ放射線科の臨床医をやっていた頃(直近で核医学のレポートを書いたのは、2009年だと思います…)、VSRAD(「ブイエスラド」)というソフトがありました。これは、MRIの脳画像情報を数値解析処理して診断支援情報を提供するもので、具体的には、医師が設定する脳内の関心領域ごとの脳萎縮程度を数値化して画像として示してくれます。VSRADは製薬会社のエーザイが開発、提供しました。最近、エーザイと米国製薬会社バイオジェンが共同開発したAduhelm(aducanumab)というアルツハイマー治療薬が米国規制当局FDAの承認を受けました。エーザイはこの薬の前世代のものとしてアリセプト(ドネペジル)を2007年に世に出して、VSRADはその販売促進ツールとして提供されたものです。臨床現場では実際によく使われていましたが、あくまで「診断の補助のものである」という建て前によって医療機器の扱いは受けていません。その後、販売促進のための提供物のルールが厳しくなったことや、前述のソフトウェア薬事の法制化もあり、今同じものを出すことができるかは、微妙なところがあります。

背景の話はそれくらいとして、今回承認された治療アプリに話を移します。このアプリは呼吸器内科医である佐竹晃太社長が率いるCureApp社が作ったもので「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の治療補助」を使用目的として認められました。要するに、ニコチン依存症治療アプリ、禁煙アプリです。このアプリは「ポータブル呼吸CO濃度測定器」というCO測定器とペアで用いられるものです。このペアを使って治療することにかかる医療費として、25,400円が導入の段階でかかります。おそらく開発企業は、医師による通常の禁煙治療と同じくらいの診療報酬を期待していたと思われますが、それには及ばない決着でした。というのも、2006年から保険診療で行えるようになったリアルな禁煙治療は、6万円台の自己負担金があるので、それと比べると半額以下です。なお、この禁煙外来ですが、開始して1年以内に70%以上が脱落してしまうという継続率が悪いものです。タバコがなかなかやめられない人、多いですね…。こういうアプリがリアル指導の継続率の悪さを克服し、初代治療アプリとしてサクセスストーリーを描けるかどうか、後に続く多くの「診断アプリ」「治療アプリ」の命運がかかっていると考えてもよいと思います。

そもそも、携帯アプリは医療的なソリューションに非常に向くものだと思います。理由は多数

ありますが、第一に、肌身離さず持つのが前提なので、継続して測定する必要がある生体情報の測定データを用いて行う診断行為や、同じように定期的に介入する必要がある治療行為とは相性がいいのです。また、携帯の中にさまざまなセンサーを搭載して人間の身体から出る情報をキャッチすることもしやすいし、3次元の動きセンサーによる本人の挙動の把握をできるし、携帯電話そのものの位置情報によって持ち主の行動を把握できる、という具合です。センサーも、一世代前の一眼レフカメラをしのぐ性能をもったカメラが標準で装備されていますし、音の取得もお手の物です。(なんせ、携帯「電話」なのですから!)ただ、使われている携帯は人によってメーカーも購入年も大きく違うので、ひと口にセンサーといっても能力は「センサー万別」ですので、最低限共通する部分のスペックでアプリを作る、などという実務的苦労もあります。

実際に、この分野には、既存の医療機器メーカーや製薬会社、医療系のシステムベンダーだけでなく、もともと医療を手掛けてなかった多くのIT

企業が名乗りを挙げつつあります。今回はその部分にはあまり深く入り込みませんが、日々のニュースに注目しておくといろいろな動きが見取れます。

今回は、治療アプリにとどまらないDX、digital transformationについて、薬、医療機器の進化という観点からもう少し深掘りしてみたいと思います。

《参考文献》

- 1) 薬食監麻発 1114 第5号「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について(通知)」 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/261114.pdf>, 2014年11月14日

編集後記

比較的のんびり過ごすクリニックの8月は、本年は例年とは打って変わって戦場のようであった。元々予約を入れていた新型コロナウイルスワクチン接種12-18名に加えて通常予約の患者を診察し、鳴り止まぬ発熱患者からの電話を受けて別室で感染患者を診察する毎日だった。PCRや抗原検査陽性率も60%を越え、発熱者を診れば「コロナ」という日常が続いた。以前は飲食店に出入りする人々の感染が多かったが8月は会社との往復のみという会社員が多く感染するようになった。さらに家庭内に拡がり、医療現場も混沌とした状況になった。医師会内でも自宅待機者をどうfollowするかで議論が交わされたが、特效薬や武器が無い状態で戦うことができない。結論として既存薬を処方して、患者に「安心感」を与え、本当に悪くなったら救急車、という何ともお粗末な対応が精一杯という感じだった。そんな中、ある抗ウイルス薬の治験が行われており、私も協力医師として患者に紹介していたのだが、かなり適応をしぼっており、私のクリニックからは1例のみしか登録できなかった。実際、現状で合計10名も登録されていないという。事務局に確認すると都内で100施設ほどが参加しているとのことだがあまりに少ない。多くの診療所が治験に協力してくれなかったそうである。この治験に登録するとその患者は手厚いfollowが受けられるので薬が無効だったとしても重症化を防げる可能性はある。私の長い大学病院での経験では、治験を行っても患者があまり集まらない。医師の情熱や治験担当者のアピールが不足していることもあるが、現場が忙しすぎる。忙しすぎてそんな話を患者にしている暇がない、というのが現状だろう。治験患者を増やすには海外で行っているように世間一般に予め治験をインフォームして患者から率先して参加できるようにすることも一考であろう。この記事を書いている9月初旬には幸い、当クリニックへの感染患者は減少の一途を辿り、都内の感染者も漸減している。しかし、デルタの次はミューだという。次から次に発生する新たな株に対抗できる医療体制の準備と提供を政府や東京都は治験薬なども併せて体系的に取り組んで欲しい。

(編集委員長)



SIEMENS Healthineers

Biograph Horizon

More within reach.

www.siemens.co.jp/healthineers

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



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
Celesteion™

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。

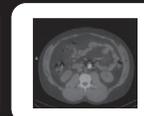
キヤノンメディカルシステムズ株式会社 <https://jp.medical.canon> PET-CTスキャナ Celesteion PCA-9000A 認証番号:226ADBZK00032000

GE Healthcare

From Late Disease to Early Health







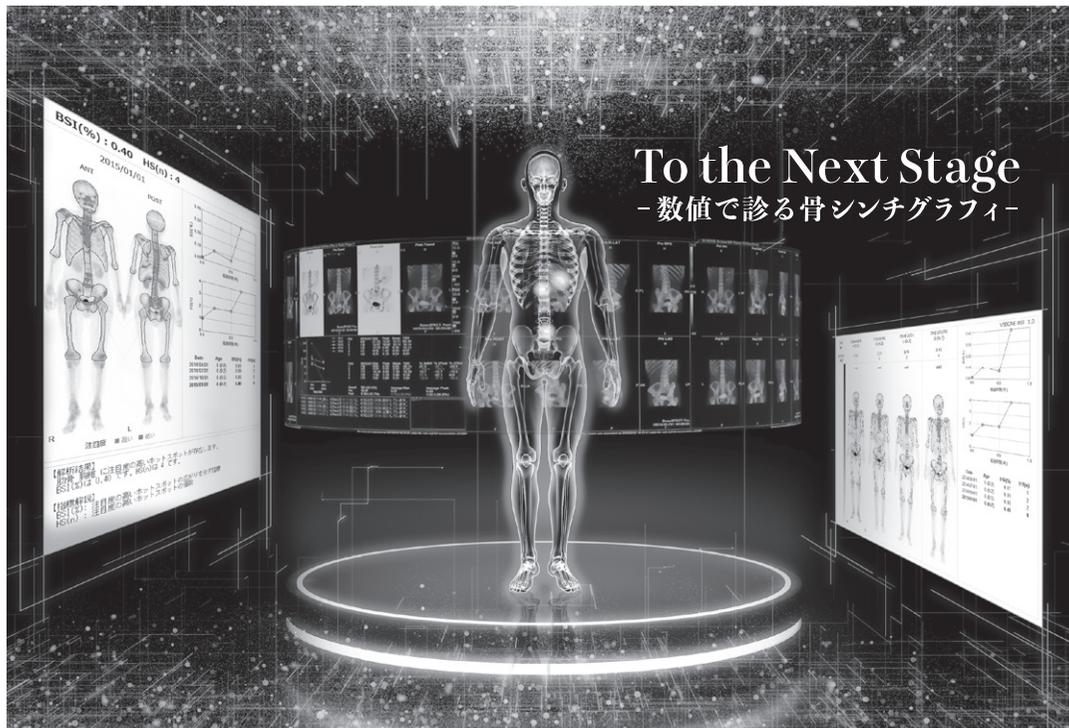
GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してからの医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称: X線CT組合わせ型ボジトロンCT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600
 薬事認証番号: 221ACBZK00029000
 販売名称: 核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 薬事認証番号: 222ACBZK00088000
 販売名称: 放射性医薬品合成装置 FASTlab
 薬事承認番号: 223008ZK00445000

DOC1215724



処方箋医薬品^{※1}
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時間の経過を待っ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に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。

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

(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、食思不振
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にのみ投与すること。

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

(1) (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、発汗など)があらわれることがあると報告されている。

(2) 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。

*2015年6月改訂(第9版)添付文書に基づく

包装

555MBq、740MBq

詳しくは添付文書をご参照ください。

®: 登録商標

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。

<https://www.nmp.co.jp> 2019年11月作成



放射性医薬品／神経内分泌腫瘍診断薬

処方箋医薬品^注

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 富山化学株式会社

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://ftc.fujifilm.co.jp

TEL 03(5250)2620

輸入先：Mellinckrodt Medical B.V.(オランダ)

2018年10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)

〒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

2021年9月20日発行