

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

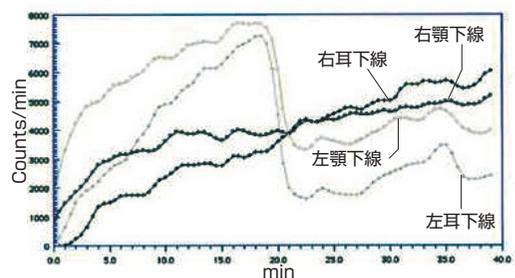
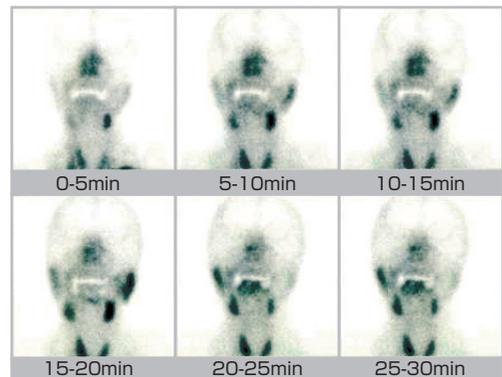
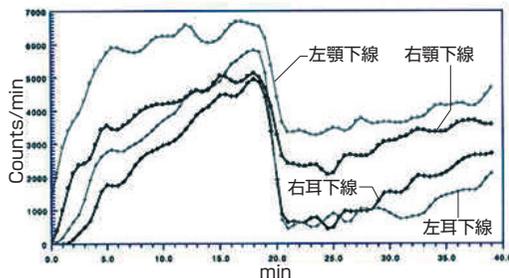
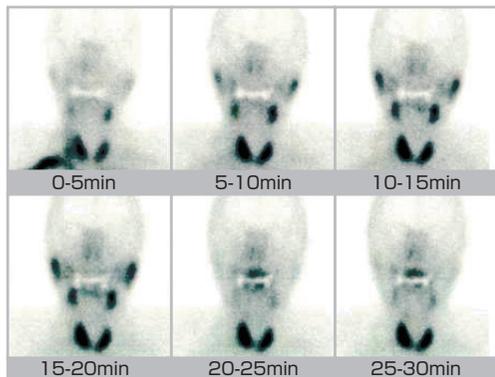
2016

Vol.49No.1

1月号 1~16頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算229号(奇数月刊行)

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

See Page 2

- [症 例] 強度変調放射線治療で治療した流涎症の症例への
 $^{99m}\text{TcO}_4$ 唾液腺シンチグラフィの応用 2
- [講 演] アルツハイマー型認知症における ^{18}F -THK-5351による
 タウPETイメージングの初期的検討 5
- [TOPICS from ANM] 多発骨転移症例に対するストロンチウム89投与と
 外照射同時併用の初期経験 10

症 例

強度変調放射線治療で治療した流涎症の症例への
 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 唾液腺シンチグラフィの応用Assessment using $^{99m}\text{TcO}_4^-$ salivary gland scintigraphy of a patient with sialorrhea treated by intensity modulated radiotherapy

福光 延吉¹⁾ FUKUMITSU Nobuyoshi 黒崎 弘正²⁾ KUROSAKI Hiromasa 中村 順一³⁾ NAKAMURA Junichi
 中島 利器³⁾ NAKAJIMA Toshiki 徳田 安則⁴⁾ TOKUDA Yasunori 奥村 敏之¹⁾ OKUMURA Toshiyuki

Key Words: 唾液腺シンチグラフィ; $^{99m}\text{TcO}_4^-$; 流涎症; IMRT

《はじめに》

唾液腺機能障害は生活の質の低下を引き起こすのみでなく、患者や介護者に感情的な問題へと発展することもある。頭頸部疾患での治療では流涎症をしばしば併発する。精神的な影響に加えて、気道系や口腔周囲に感染を誘発し、発語や食事の障害の原因となりうる¹⁾²⁾。唾液の効果的な管理は難しく、放射線治療は流涎症に対する治療選択肢の1つであるが、放射線治療には粘膜炎や皮膚炎といった副作用の危険性がある。前世紀末に、強度変調放射線治療(IMRT)の技術が開発され、目標病変に十分な線量を投与しつつ、周囲の重要臓器に不要な線量の投与を制限させることが可能になってきた³⁾⁴⁾。

唾液腺シンチグラフィは単純かつ非侵襲性的の方法で唾液腺機能のわずかな低下を鋭敏に検出することが可能であり、放射線治療後の唾液腺機能を評価する際にもしばしば用いられる。さらに、唾液の分泌、排泄能を定量的に評価することが可能である。

我々は、IMRTで流涎症の症例を治療する際に、治療方針の決定や治療効果判定に唾液腺シンチグラフィが有用であった症例を経験したので報告する。

《症例と経過》

87歳男性。約30年間三叉神経痛を患っており、83歳時に外科手術を受けたが、術後入院中から摂食困難、退院後に流涎過多を認めた。流涎の管理を強く希望され、水戸協同病院を受診となった。当院初診時、右顔面の感覚神経麻痺を認めた。流涎は連続的に認められ、常にあごをガーゼで覆う必要があった。治療方針決定のため、唾液腺シンチグラフィを試行した。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (370MBq)を静注し、E.CAM (SIEMENS社製)でダイナミックデータを収集した。画像所見と時間放射能曲線で両側の耳下腺・顎下腺機能を分析し、分泌・排泄能は対称的かつ正常範囲と診断した(図1(a))。抗コリン薬は緑内障のため使用できず、IMRTで治療することになった。右耳下腺・顎下腺をターゲットとし、IMRTの技術を用いて360度の回転ガントリーからX線を照射することで、右耳下腺・顎下腺に41-44Gyの線量投与、一方、左耳下腺・顎下腺線量4-10Gy口内線量20Gy未満に制限した(図2)。12Gy/4回照射後、流涎の減少を自覚し始め、33Gy/11回照射後、軽い口渇の自覚を認めた。照射は42Gy/14回で終了とした。流涎は治療後良好に制御され、1か月後には不快感が治療前の約1/10程度に低下したと自覚するようになった。治療後の唾液腺シンチグラフィは、右耳下腺・顎

1) 筑波大学放射線腫瘍科 〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学陽子線医学利用研究センター
 TEL : 029-853-7100 FAX : 029-853-7102 E-mail : fukumitsun@yahoo.co.jp

Department of Radiation Oncology, University of Tsukuba

2) JCHO東京新宿メディカルセンター放射線治療科

Department of Radiation Therapy, JCHO Tokyo Shinjuku Medical Center

3) 水戸協同病院放射線部 Division of Radiology, Mito Kyodo Hospital

4) 筑波大学医学医療系 Faculty of Medicine, University of Tsukuba

下腺の明らかな排泄能低下を認め、自覚症状に一致した所見であった(図1(b))。治療後3か月間外来フォローを継続し、その後デイケア・サービスへ移行となった。デイケア・サービス移行後は、当院への定期受診も終了したため、唾液腺機能の詳細はフォローできなくなったが、照射1年後に電話で状況を確認し、健在であるとの返答を得た。

《考 察》

放射線治療は本来、癌治療を主たる目的とされ、唾液腺機能の低下による口渇は可能な限り避けるべき副作用である。ほとんどの頭頸部癌の放射線治療では腫瘍に高線量を投与する一方、唾液腺線量を可能な限り制限するように設定される。唾液腺機能を低下させるために放射線を用いているという点で、本来の放射線の使用とは正反対の目的

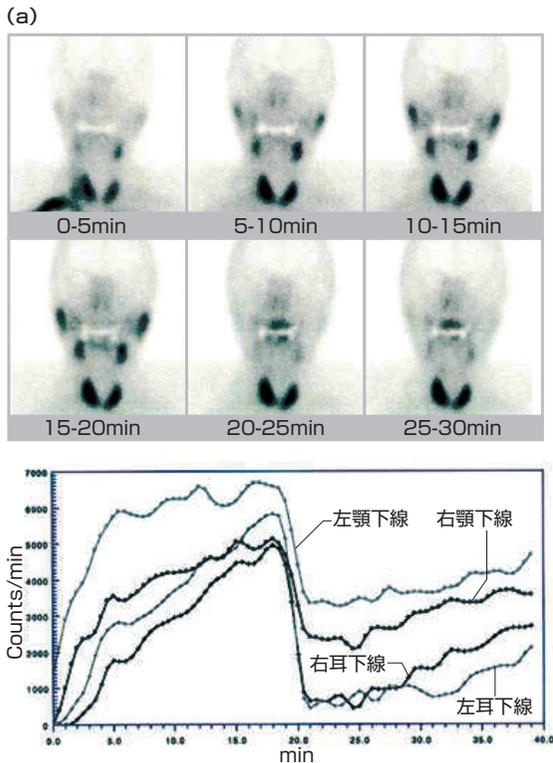


図1 A 治療前唾液腺シンチグラフィ(上段：ダイナミック画像，下段：時間放射能曲線) 両側唾液腺の対称的かつ良好な唾液の分泌，酸味刺激への反応を認める。

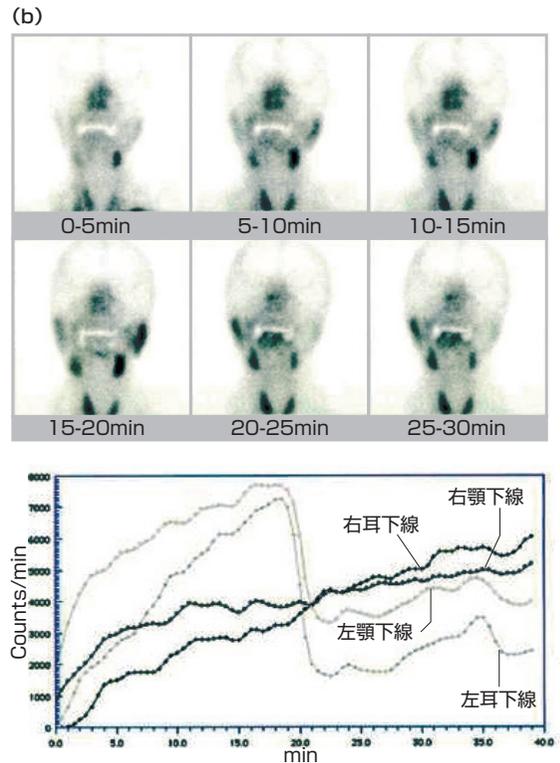


図1 B 治療3か月後唾液腺シンチグラフィ 右側耳下腺，顎下腺の分泌が遅延し，酸味刺激に対する反応を認めない。

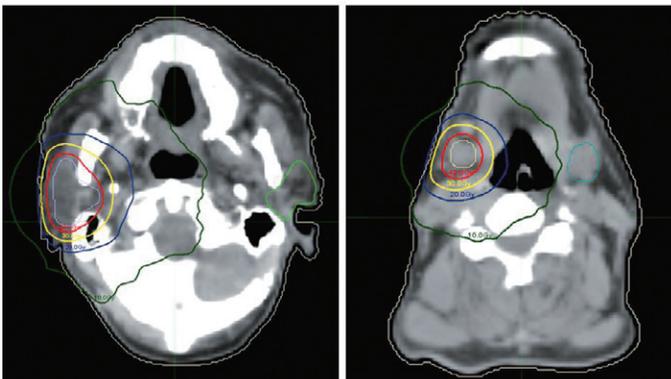


図2 線量分布図
左：耳下腺レベル
右：顎下腺レベル
内側から外側に向けて
それぞれ，40，30，20，
10Gyを表す。

で使用しており、自費診療として行われた。今回の症例では、治療前の両側唾液腺の分泌、排泄能に有意な差はなく、どちらの唾液腺を照射しても治療効果に大差はないと推測されたが、左側唾液腺をターゲットとした場合、コンツェリングの際に歯の金冠によるアーチファクトの影響が強く、右側唾液腺をターゲットとした。唾液腺の耐用線量は、5年以内に50%の割合で障害が発生する線量の指標(TD50/5)として46Gy、5年以内に100%の割合で障害が発生する線量の指標(TD100/5)として50Gyとされている。今回の線量である42Gy/14回は直線-2次曲線モデル($\alpha/\beta = 3$)⁵⁾では50.4Gyに相当し、周囲臓器の副作用を低減しつつ、唾液腺機能を中長期的に抑制するのに適切な線量と判断した。ただし、将来、再照射が必要になる可能性を想定して対側の唾液腺を温存し片側のみ照射することとした。

1980-2000年代に、流涎症に電子線やX線を使って治療した報告はいくつか散見されるが、放射線技術や線量計算も最新のテクノロジーと比べるとかなり古くて稚拙である。そのため、十分な線量投与が難しく、照射線量は4-84Gyとばらつきも大きく、約10-50%の症例で口乾や粘膜炎などの副作用を認めるなど、重篤な副作用も時々生じた⁶⁻⁹⁾。IMRTの技術は重要な臓器に不要な線量を低減することで、理論的に不要な放射線障害の危険性を減らしつつ、目標病変や臓器に十分な線量を投与することが可能である。

今回の症例は、流涎症がIMRTという最新の放射線治療技術を駆使して治療でき、重篤な副作用もなく治療効果を得たことで患者の満足度も得られ、その治療方針の決定や治療効果の判定に唾液腺シンチグラフィが有効であったという点で稀有なケースであり報告する。

《文 献》

- 1) Bomeli SR, Desai SC, Johnson JT, Walvekar RR. Management of salivary flow in head and neck cancer patients—a systematic review. *Oral Oncol.* 2008;44:1000-1008
- 2) Hawkey NM, Zaorsky NG, Galloway TJ. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea: A systematic review. *The Laryngoscope.* 2015
- 3) Lian J, Mackenzie M, Joseph K, Pervez N, Dundas G, Urtasun R, Pearcey R. Assessment of extended-field radiotherapy for stage iiic endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:935-943
- 4) Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T, Mohan R, Bortfeld T, Reinstein L, Spirou S, Wang XH, Wu Q, Zelefsky M, Fuks Z. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:721-730
- 5) Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British journal of radiology.* 1989;62:679-694
- 6) Stalpers LJ, Moser EC. Results of radiotherapy for drooling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2002;58:1308
- 7) Robinson AC, Khoury GG, Robinson PM. Role of irradiation in the suppression of parotid secretions. *J Laryngol Otol.* 1989;103:594-595
- 8) Borg M, Hirst F. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:1113-1119
- 9) Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F. The effects of radiation of parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:1013-1019

- 1) Bomeli SR, Desai SC, Johnson JT, Walvekar RR. Management of salivary flow in head and

講演

アルツハイマー型認知症における¹⁸F-THK-5351による
タウPETイメージングの初期的検討¹⁸F-THK-5351 PET imaging in Alzheimer's disease

今林 悦子¹⁾ IMABAYASHI Etsuko Jaroslav Rokicki¹⁾ 加藤 孝一¹⁾ KATO Koichi
 松田 博史¹⁾ MATSUDA Hiroshi 小川 雅代¹⁾ OGAWA Masayo 舞草 伯秀¹⁾ MAIKUSA Norihide
 岡村 信行²⁾ OKAMURA Nobuyuki 古本 祥三³⁾ FURUMOTO Shozo 工藤 幸司⁴⁾ KUDO Yukitsuka

Key Words: ¹⁸F-THK-5351, Alzheimer, tau

《背景》

アルツハイマー型認知症の診断においてバイオマーカーとして利用される代表的なPET検査には¹⁸F-FDG PET検査, アミロイドPET検査, タウPET検査の3つが挙げられる。¹⁸F-FDG PET検査は糖代謝を見ることにより脳機能活動の分布を評価し, アルツハイマー病に合致するかどうか判別を行う。病理学的変化にともなう代謝分布を間接的に見る検査で, 遠隔効果も反映し, かならずしも病理学的変化領域と糖代謝低下領域は一致しない。これに対し, アミロイドPET, タウPETはいわゆる分子イメージングとして, 生体内において, アルツハイマー病脳に蓄積する異常蛋白を可視化するものであり, 病理学的変化をある程度直接的に見ることができる, 画期的な検査法である。アミロイドPET検査がはじめて論文により公表されたのは2004年¹⁾で, すでに10年以上経過した。現在, 世界各国で保険承認が進められている。本邦ではアミロイドPET検査のためのトレーサー合成装置のいくつかは薬機法で承認されているが, まだ医療保険には査収されていない。

アミロイドPET検査ではアミロイド沈着の有無について陽性・陰性の判定を行うことが臨床的評価となる。しかし, アルツハイマー病における

もっとも初期のイベントと考えられているアミロイドの沈着は発症前より見られ, 潜伏期間は不明であるため, 多くの高齢健常者においてみられる陽性所見の意味については不明なことが多い。アミロイドは抗体治療により除去されることがわかっているが, アルツハイマー病患者でアミロイドを除去しても認知機能が改善しなかったという報告があり²⁾, アミロイド蓄積後の発症前診断の重要性が注目されている。この役割を担うものとしてタウPETイメージングの有用性が期待されている。タウPETイメージングの最初の報告はわずか2年前であるため, preclinical AD診断のための基準はまだ得られておらず, 探索的に画像評価が行われている段階である。今回は, 当センターでの初期的な経験について報告する。

《対象と方法》

アルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease; AD) 7名と認知機能正常高齢者 (Cognitively normal volunteers; CN) 5名を対象とした。本研究は当センターの倫理委員会にて承認されており, 被験者全員より研究参加について文書による同意を得ている。

神経心理検査はMMSE (Mini-Mental State Examination), WMS-R (logical memory- I /- II),

1) 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
〒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 : embysh@ncnp.go.jp

Integrative Brain Imaging Center National Center of Neurology and Psychiatry

2) 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

3) 東北大学 サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

4) 東北大学 加齢医学研究所

FAB(Frontal assessment battery)およびClinical Dementia Rating (CDR), MOCA-J (Montreal Cognitive Assessment)を実施した。MMSEは認知症スクリーニング検査としては有効であるが、軽症患者の鑑別にはMOCA-Jの方が優れる。

画像検査としては ^{18}F -THK-5351によるタウPET検査, ^{11}C -PiBアミロイドPET検査, MRI検査を実施した。

^{18}F -THK-5351によるタウPET検査は185MBqを静脈投与し, 40分後より20分間, ^{11}C -PiBによるアミロイドPET検査では投与50分後より20分間のリストモード収集を行い, FORE (Fourier rebinning) および OSEM (ordered subsets

expectation maximization)にて再構成を行った。

画像解析については, まず, MRIの3DT1画像をFreeSurfer (<http://freesurfer.net>)にて分割化し, 得られた小脳皮質 VOI内のPET 画像における平均SUV (Standardized Uptake Value) 値を参照とし, 画像をMATLAB(MathWorks®)にて正規化しSUVR 画像を作成した。次にMRI皮質画像をFSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)にて標準脳に変換し, 同じパラメーターにてPET 画像の標準能変換を実施。非線形変換を行っている。

標準脳変換されたPET 画像にて, AD群とCN群にて群間比較を行った。また共変量として年齢, MMSEスコアについても検討を行った。いずれ

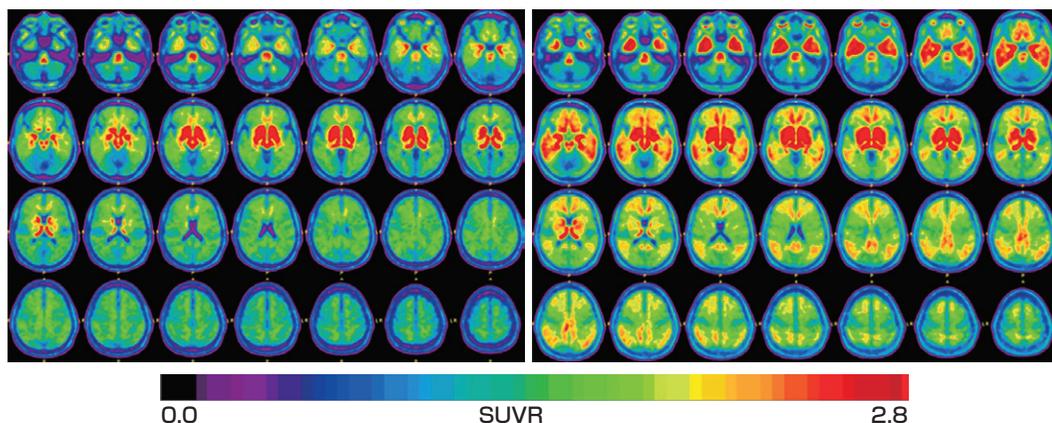


図1 ^{18}F -THK-5351のCN群とAD群の平均画像
左: CN群横断面像, 右: AD群横断面像。小脳皮質を参照とするSUVR画像で, カラースケールが下段に示されている。

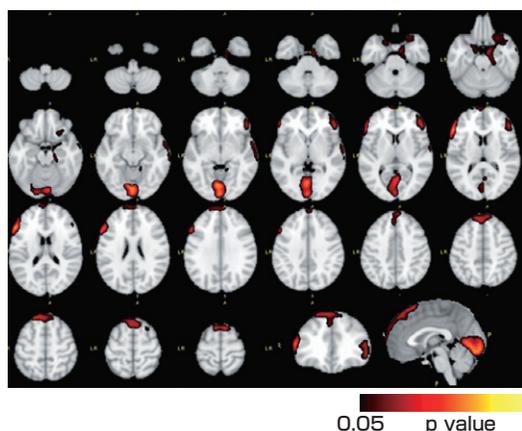


図2 ADにおいて ^{18}F -THK-5351集積がCNよりも有意に増加していた領域
MRI T1強調標準脳(MNI152 stereotaxic brain templates for FSL)上に $p < 0.05$ の領域を重畳。横断面像。右下に代表的な冠状断面と矢状断面も示した。年齢の影響を共変量として除外した。多重比較の検定も行っている。

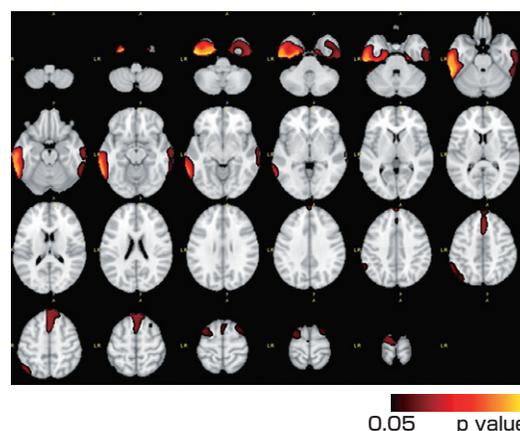


図3 MMSEと ^{18}F -THK-5351集積との間に逆相関が見られた領域
MRI T1強調標準脳(MNI152 stereotaxic brain templates for FSL)上に $p < 0.05$ の領域を重畳。横断面像。右下に代表的な冠状断面と矢状断面も示した。年齢の影響を共変量として除外した。多重比較の検定も行っている。

にも多重比較の検定を行っている。

また、さらにAD群にて有意($p < 0.05$)の集積増加がみられた領域について、Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlasesにて解剖学的関心領域を設定し、SUVR値の平均を求め、AD群とCN群の比較もおこなった。

《結果》

神経心理検査の結果は表1に示した。FABを除くすべての検査で、AD群とCN群の間に有意差がみられた。また、 ^{11}C -PiBによるアミロイドPET検査の結果は、AD群は全員陽性、CN群は全員陰性であった。

^{18}F -THK-5351によるタウPET検査について、各群の平均画像を図1に示す。CN群では基底核、視床、扁桃、脳幹部に生理的集積と考えられる集積分布がみられる。AD群では側頭葉内側～側頭葉底部に生理的集積を超える強い集積増加がみられており、さらに前頭葉や頭頂葉皮質にもAD群においてCN群より強い異常集積増加がみられた。集積の少ない後頭葉皮質においてもAD群の集積はCN群よりも増加している。

群間比較の結果を図2に示す。後頭葉内側、左

紡錘回から海馬傍回、左側頭葉外側、左眼窩回、上～中前頭回にてAD群で有意の集積増加がみられた。共変量として年齢の影響は除外されており、また多重比較の検定も行った。

図3はMMSEのスコアと ^{18}F -THK-5351集積の間に、有意の負の相関がみられた領域である。側頭葉底部、上前頭回内側、右頭頂葉角回においてMMSEスコアが低いほど集積が高い傾向がみられた。

今回、MOCA-J、年齢と相関する集積分布は検出されなかった。

関心領域の設定例を図4に示す。このように設定した関心領域より得られた関心領域内のSUVR値が表2に示されている。いずれの領域でもSUVR平均値に有意差がみられた。代表的な領域について、箱ひげ図に示すと(図5)側頭葉内側部の扁桃(a,b)や海馬(c,d)では生理的集積があるため、SUVR値は高いものの、AD群とCN群の分離は良好となっている。後部帯状回(e)や前部帯状回(f)はそれほどSUVR値は高くないものの、AD群とCN群の分離は比較的良好である。後頭葉内側の、楔部(g)や舌状回(h)は集積に乏しい領域で差は小さいものの、AD群とCN群の分離

表1 対象の年齢、性別、神経心理および ^{11}C -PiBアミロイドPET検査結果

	Alzheimer Disease	Cognitively Normal	p
	mean ± S.D.	mean ± S.D.	
age	72.00 ± 10.30	76.60 ± 9.99	NS
sex(female:male)	5 : 2	2 : 3	-
MMSE	20.14 ± 1.68	28.80 ± 1.64	0.0000
MOCA-J	15.86 ± 4.30	26.00 ± 2.74	0.0010
CDR	1.07 ± 0.45	0.00 ± 0.00	0.0004
FAB	11.14 ± 2.79	14.40 ± 3.36	NS
WMS-RI	4.00 ± 2.94	11.40 ± 5.41	0.0118
WMS-RII	1.00 ± 1.53	9.60 ± 5.77	0.0033
^{11}C -PiB PET (positive)	7 (100%)	0 (0%)	-

NS: not significant

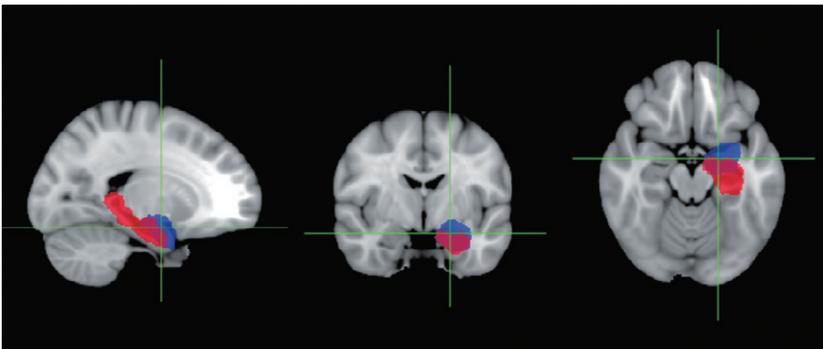


図4 関心領域の設定
赤が海馬、青が扁桃の関心領域を示している。Harvard-Oxford subcortical structural atlasによる。図2、3と同じ標準脳に重畳されている。

は良好である。側頭葉底部 (ij) では群間の差の数値は大きいものの、AD群とCN群の重なりが大きい傾向がみられる。

《考 察》

アルツハイマー病では大脳皮質の広範囲において¹⁸F-THK-5351の異常集積増加が見られた。上記異常集積は統計学的に有意であった。平均画像の分布はBraakらにより報告されている病理所見と合致しており、¹⁸F-THK-5351の分布はタウ蛋白の蓄積を反映するものとして矛盾しないものと考えられた³⁾。

AD群とCN群のボクセルベースの群間比較あるいは関心領域法による比較のいずれにおいても、生理的集積の存在する扁桃や、逆に集積の乏しい

後頭葉で群間に有意差がみられ、画像の解釈には視覚的評価では困難な場合が生じる可能性が考えられた。これらの異常集積を抽出するためにはZスコア解析など、統計学的画像解析を加えることによって精度が向上する可能性がある。特にタウPETに期待されている発症前診断ではおそらく微小集積をとらえる必要性が生じると考えられるので適切な統計学的画像解析の手法の開発の必要性が推測される。

年齢と集積の間の相関はみられず、CN群における加齢変化については今回の少数例では抽出できなかった。加齢変化に伴うタウ蛋白の蓄積がすでに知られているので、今後、症例を重ねての検討が必要と考えられる。

表2 関心領域内のSUVR平均値

関心領域	Alzheimer Disease		Cognitively Normal		p
	mean	± S.D.	mean	± S.D.	
R-Amygdala	2.47	± 0.20	1.98	± 0.20	0.0018
R-Hippocampus	2.11	± 0.21	1.80	± 0.25	0.0442
L-Amygdala	2.66	± 0.21	2.12	± 0.22	0.0017
L-Hippocampus	2.13	± 0.24	1.76	± 0.22	0.0231
R-ParahippocampalGyrusAnt	2.14	± 0.35	1.59	± 0.17	0.0100
L-ParahippocampaGyrusAnt	2.18	± 0.30	1.68	± 0.17	0.0069
AntCingulateCortex	1.82	± 0.22	1.47	± 0.15	0.0114
PostCingulateCortex	1.71	± 0.26	1.26	± 0.20	0.0096
R-InfFrontalGyrus	1.61	± 0.17	1.28	± 0.10	0.0031
L-InfFrontalGyrus	1.53	± 0.14	1.26	± 0.11	0.0037
SupFrontalGyrus	1.58	± 0.21	1.24	± 0.13	0.0086
R-FrontalOrbitalCortex	1.75	± 0.22	1.42	± 0.12	0.0122
L-FrontalOrbitalCortex	1.66	± 0.17	1.34	± 0.09	0.0032
IntracalcarineCortex	1.56	± 0.16	1.24	± 0.14	0.0056
LingualGyrus	1.48	± 0.13	1.19	± 0.11	0.0026
R_InfTemporalGyrus	1.84	± 0.27	1.38	± 0.15	0.0065
L_InfTemporalGyrus	1.97	± 0.41	1.38	± 0.15	0.0126
R_InfTemporalGyrusAnt	2.15	± 0.57	1.47	± 0.19	0.0279
L_InfTemporalGyrusAnt	1.93	± 0.33	1.42	± 0.14	0.0092
L_InfTemporalGyruTemporooccipital	1.86	± 0.29	1.39	± 0.16	0.0086
R_InfTemporalGyrusTemporooccipital	1.93	± 0.36	1.38	± 0.15	0.0096
L_InfTemporalGyrusPost	1.88	± 0.30	1.40	± 0.15	0.0086
R_InfTemporalGyrusPost	2.00	± 0.46	1.38	± 0.15	0.0164
SupTemporalGyrusAnt	1.76	± 0.21	1.37	± 0.16	0.0061
R-MidTemporalGyrusPost	1.94	± 0.37	1.41	± 0.16	0.0141
L-midTemporalGyrusPost	1.93	± 0.29	1.45	± 0.18	0.0079

図5

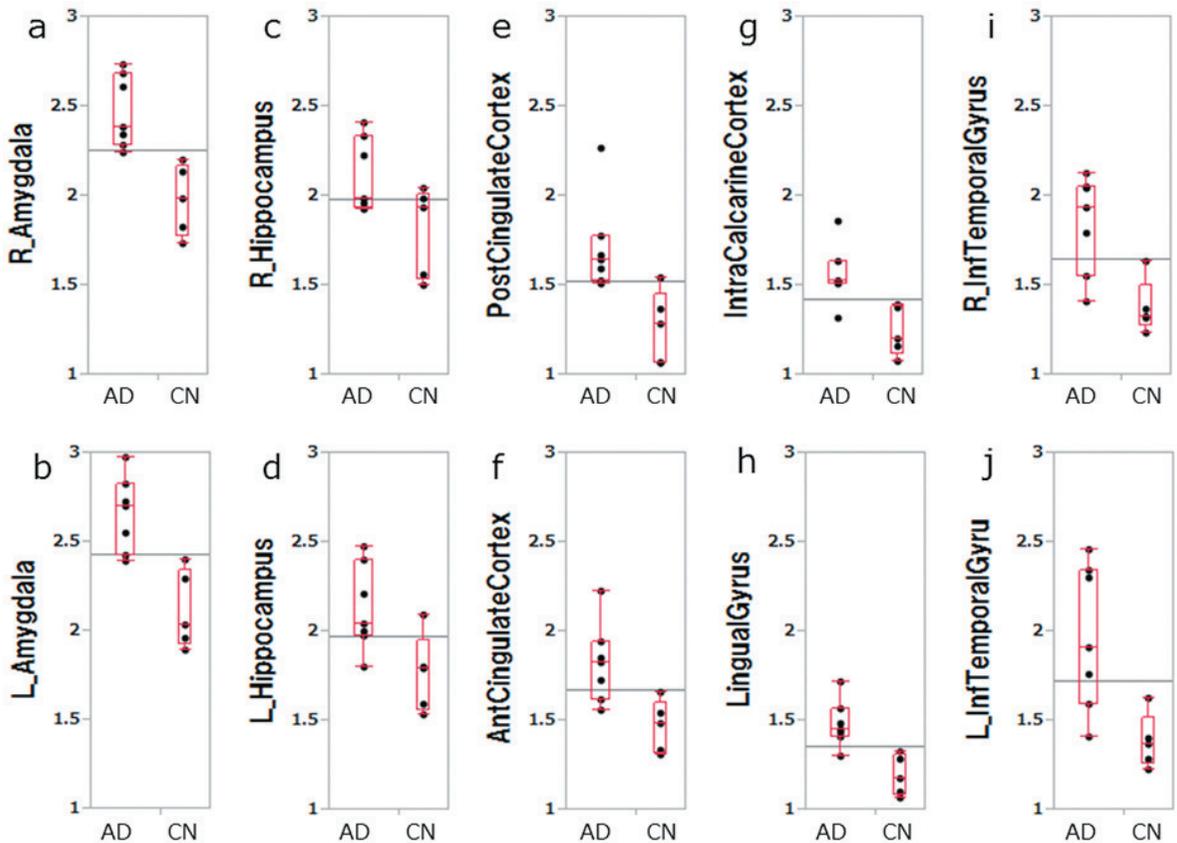


図5 関心領域内SUVR値平均の箱ひげ図

a. Right amygdala(右扁桃), b. Left amygdala(左扁桃), c. Right Hippocampus(右海馬), d. Left Hippocampus(左海馬), e. Posterior Cingulate Cortex(後部帯状回), f. Anterior Cingulate Cortex(前部帯状回), g. IntraCarcarine Cortex(楔部), h. Lingual Gyrus(舌状回), i. Right Inferio Temporal Gyrus(右下側頭回), j. Left Inferior Temporal Gyrus(左下側頭回)

《結語》

^{18}F -THK-5351の集積についてアルツハイマー病群と認知機能正常者群で検討した。アルツハイマー病群ではタウ蛋白蓄積領域に集積がみられ、 ^{18}F -THK-5351の集積はタウ蛋白の蓄積を反映するものとして矛盾しない結果であった。今後は異常集積抽出のための統計学的画像解析の手法開発、加齢変化にともなう集積についての検討がさらに必要と考えられる。

《参考文献》

- 1) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology* 2004;55:306-19.
- 2) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372:216-23.
- 3) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* 1991;82:239-59.

多発骨転移症例に対するストロンチウム89投与と外照射同時併用の初期経験 Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases. -Early experience. Ann Nucl Med 2015, 29(10): 848-53.

平安名 常一¹⁾ HEI ANNA Joichi 戸板 孝文¹⁾ TOITA Takafumi 遠藤 亘²⁾ ENDO Wataru
 粕谷 吾朗¹⁾ KASUYA Goro 有賀 拓郎¹⁾ ARIGA Takuro 橋本 成司¹⁾ HASHIMOTO Seiji
 前本 均¹⁾ MAEMOTO Hitoshi 照井 和幸²⁾ TERUI Kazuyuki 三浦 直毅²⁾ MIURA Naoki
 富樫 亜紀²⁾ TOGASHI Aki 宮内 孝治²⁾ MIYAUCHI Takaharu 村山 貞之¹⁾ MURAYAMA Sadayuki

《背景・研究目的》

骨転移は骨硬化性のタイプと溶骨性のタイプに大別されるが、実臨床の間ではその両者が混在する混合性のタイプが多く見られる。時として我々は緊急照射が必要な溶骨性病変(脊髄圧迫や病的骨折のリスクが高い病変)を含む混合型の疼痛性多発骨転移症例に遭遇する事があり、その対応に苦慮する事が少なからずある。本研究では、緊急照射が必要な病巣を含む疼痛性多発骨転移症例に対し、ストロンチウム89(以下Sr-89)の投与と同時に外照射を併用した際の安全性と有用性を後ろ向きに検討した。

《対象と方法》

対象は2施設においてSr-89投与を受けた45名で、内訳はSr-89投与と外照射の同時併用を行ったのが17名(併用群)、Sr-89投与のみが28名(単独群)となっている。併用群の症例は全て緊急照射が必要な溶骨性病変を含んだ多発骨転移症例である。原発巣の内訳は併用群で乳癌10例、肺癌3例、前立腺癌3例、肝臓癌1例、単独群で乳癌10例、肺癌10例、前立腺癌・胃癌・膀胱癌・腎癌がそれぞれ2例ずつとなっている。両群共にPSは2以下、骨転移の拡がりにはExtent of disease grade(EOD)3以下で、かつ、治療前の骨髄機能に問題がない症例のみを対象とした。Sr-89の投与は外照射期間中か、あるいは外照射開始の前日に行った。外照射の治療線量は30 Gy/10分割、あるいは40 Gy/20分割となっている。投与線量と外照射部

位は表1に示した。両群共に全身化学療法の既往がある患者が含まれており、最終の全身化学療法開始日とSr-89投与日までの期間を算出した。治療後、最低3か月間は血液毒性を調べ、最少白血球数と血小板数を指標として安全性を評価した。疼痛の評価はNRSスコアを用いて行い、鎮痛薬の量の変化と併せて両群の有効性を評価した。疼痛以外の重篤な骨関連事象の有無の評価はCT・MRIの画像所見と臨床所見とから評価した。

《結果》

全身化学療法の治療歴は併用群で65%(11/17)、単独群で71%(20/28)であった。最終化学療法開始日からSr-89投与までの期間は併用群で平均42.7日(0-120日)、単独群で85.1日(0-420日)であった。Sr-89投与と同時に使用された抗癌剤はTS1, gefitinib, sorafenibであった。血液毒性として白血球減少症、血小板減少症は両群共にgrade 4以上は見られず、輸血などの処置が必要となった症例は無かった。両群間に統計学的有意差はなく($p=0.4$, $p=0.97$)、血液毒性に対する耐性は良好であった。

有効性に関しては併用群でCR 53%, PR 35.2%, NC 11.8%で有効率は88.2%であった。単独群ではCR 35.7%, PR 25%, NC 39.3%で、有効率は60.7%であった。統計学的有意差を持って、併用群の方で高い有効性が示された($p=0.0482$)。同時併用の外照射により併用群では脊髄圧迫、病的骨折などの骨関連事象も全て回避できた。

1) 琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
 Tel: 098-895-1162 Fax: 098-895-1420 E-mail: jana@mx51.et.tiki.ne.jp
 Department of Radiology, University of the Ryukyus Graduate of Medical Science
 2) 秋田赤十字病院放射線科

《考 察》

本研究では同時併用療法を受けた17例全てが治療を完遂する事ができた。血液毒性としての白血球減少症、血小板減少症は両群ともに全てgrade3以下で、血液毒性に関しては両群に統計学的有意差は見られず、同時併用療法は安全に遂行できるものと思われた。全身化学療法歴のある患者は骨髄機能が問題となるが、全身化学療法歴がある同時併用群の患者に対しても特に問題とな

る有害事象は見られなかった。本研究では同時併用に関連した血液毒性は許容できるものである事が確認されたが、頻回の全身化学療法歴のある患者に対して同時併用療法を行う際には、その適応をより慎重に検討しなければならないと考える。

NRSスコアと鎮痛薬の量の変化を指標として、この同時併用療法の有効率を評価した場合に、併用群で88.2%、単独群で60.7%と統計学的有意差を持って併用群の有効率が高いものとなった。

表1 Treatment background of patents in the concurrent therapy group

Case No.	Primary tumor	Sr-89(MBq)	EBRT(Gy)	Irradiated site	Chemotherapy history	DLCS
1	Prostatic ca.	141	40	Iliac bone	Hormonal therapy	-
2	HCC	128	30	Spinal column T8-T11	Sorafenib	0
3	Breast ca.	124	40	Bilateral femoral bones	FEC/ TSI	7
4	Breast ca.	124	30	Spinal column L1-L4	FEC/TXT/VNR/ PAC/Eribulin/TSI	0
5	Breast ca.	81	30	Spinal column T10-L1	Hormonal therapy	-
6	Lung ca.	141	40	Femoral bone	CBDCA+PEM	13
7	Prostatic ca.	92	40	Iliac bone	Estracyt/TXT	120
8	Breast ca.	108	40	Humeral bone	Hormonal therapy	-
9	Breast ca.	112	30	Spinal column L2-L4	PAC/FEC	50
10	Breast ca.	94	40	Femoral bone	TSI	210
11	breast ca.	96	40	Iliac bone	Hormonal therapy	-
12	Breast ca.	141	40	Iliac bone	UFT/FEC/TXT/ PAC/ GEM/Eribulin	30
13	Lung ca.	140	30	Spinal column C3-C6	TSI	30
14	Breast ca.	141	40	Bilateral femoral bones	Hormonal therapy	-
15	Lung ca.	115	40	Iliac bone	CDDP+PEM/ Gefitinib	0
16	Prostatic ca.	136	40	Iliac bone	CDDP+VP16/UFT	10
17	Breast ca.	84	40	Humeral bone	Hormonal therapy	-

Sr-89 strontium-89, *EBRT* extra beam radiotherapy, *DLCS* duration between the last chemotherapy and administration of *Sr-89*, *FEC* 5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide, *TSI* tegafur, gimeracil, oteracil, *TXT* docetaxel, *VNR* vinorelvine, *PAC* paclitaxel, *CBDCA* carboplatin, *PEM* pemetrexed, *UFT* uracil, tegafur, *GEM* gemcitabine, *CDDP* cisplatin, *VP16* etoposide

(Ann Nucl Med 2015, 29(10): 848-53.)

EODにて評価した骨転移の拡がりは両群間で差は見られなかったが、有効率に差が出たのはSr-89の効果に加え、外照射の効果による患者の心理的な要素が加わったためと考えた。

同時併用の場合、Sr-89の効果は外照射期間中に出現するので、患者は外照射にて重篤な骨関連事象を回避しながら、同時に他部位の骨転移の疼痛緩和を得る事ができる。同時併用の患者は治療期間の短縮を達成する事ができるため、緩和治療の観点から考えると、この点も同時併用療法の有効性の一つであると考えられる。しかしながら、本研

究は後ろ向きの検討である点、サンプルサイズが小さい点、しかも、様々な原発巣の患者が対象となっている点がlimitationであり、今後は前向き研究で多数の症例で確かめていく必要がある。

《結 論》

本研究の結果からはSr-89と外照射の同時併用療法はいくつかの問題点は含んでいるものの、全身状態の良好な患者に対して、注意して行えば、安全に行う事ができる治療法である可能性が高い事を確認した。

編集 後記

読者の皆様、明けましておめでとうございます。本年も本誌のご愛読をよろしくお願ひします。今年も皆様の興味を引くテーマで内容豊富な原稿をお届けしたいと思ひます。皆様からは症例報告など身近なテーマで興味深い原稿のご投稿をお待ちしております。

今年も本誌(診療研究会)のホームページ開設を計画しております。バックナンバーなどこれまでの原稿も読んで頂けるだけでなく、核医学に必要な様々な情報をお届けする予定です。ご期待下さい。

(編集委員長)

SIEMENS



Biograph Horizon

More within reach.

www.siemens.co.jp/healthcare/

X線CT組合わせ型ボットコント装置 バイオグラフ ホライズン 認証番号: 227AD8ZX00164000

FUJIFILM
Value from Innovation



放射性医薬品/
骨疾患診断薬・脳腫瘍及び脳血管障害診断薬
処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

テクネ[®] MDP 注射液/キット

放薬基: メチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液/注射液 調製用 薬価基準収載

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「使用上の注意」等については添付文書をご参照下さい。

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 TEL 03(5250)2620
ホームページ: <http://tr.fujifilm.co.jp>

2014年9月作成

SHIMADZU
Excellence in Science



これからの乳がん診断をサポートするために。

働き盛りの世代にやってくる乳がんの罹患率ピーク。
“乳がんから少しでも多くの女性が救われ、家庭や職場でいつまでも輝いてほしい”
という願いをこめて開発した全く新しい乳房検査装置、それが乳房専用PET装置
Elmammoです。
PET誕生当初から装置を開発するバイオニアとしての技術力。その全てをElmammo
に注ぎ込み、新たな臨床価値で乳房疾患の診断をサポートします。

※Elmammoの由来: “信頼”の花言葉を持つElm (ニレの木)とMamma (乳房)の造語です。



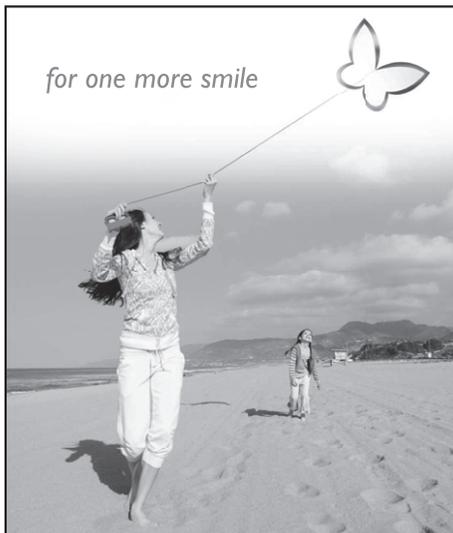
Elmammo
乳房専用PET装置 [エルマンモ]
製造販売承認番号: 226008ZX00008000

やさしさから生まれた
女性のためのPET装置

Image Breast Gently

本装置は、NEDO(独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構) 助成事業プロジェクト「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」(平成18年~21年度)で開発されたプロトタイプを製品化したものです。

株式会社 島津製作所 医用機器事業部 604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1 TEL (075) 823-1271 www.med.shimadzu.co.jp



for one more smile

遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤 【薬価基準収載】

タイロゲン® 筋注用 0.9mg

ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)筋注用凍結乾燥製剤
生物由来製品 / 処方せん医薬品注)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

 **Thyrogen®**
thyrotropin alfa for injection

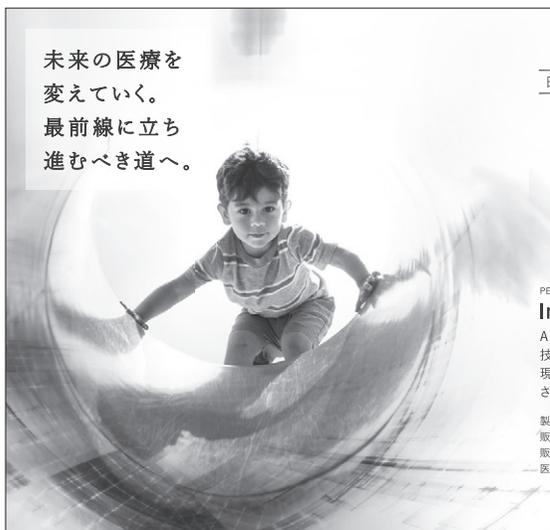
【製造販売元・資料請求元】

genzyme ジェンザイム・ジャパン株式会社 くり相談室

A SANOFI COMPANY 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

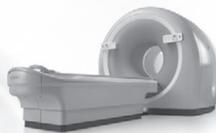
TEL:0120-255-011 FAX:03-6301-4045 <http://www.genzyme.co.jp/>

2013年9月作成



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:225ACBZX0063000

HITACHI
Inspire the Next



SPECT装置

BRIGHTVIEW X with XCT

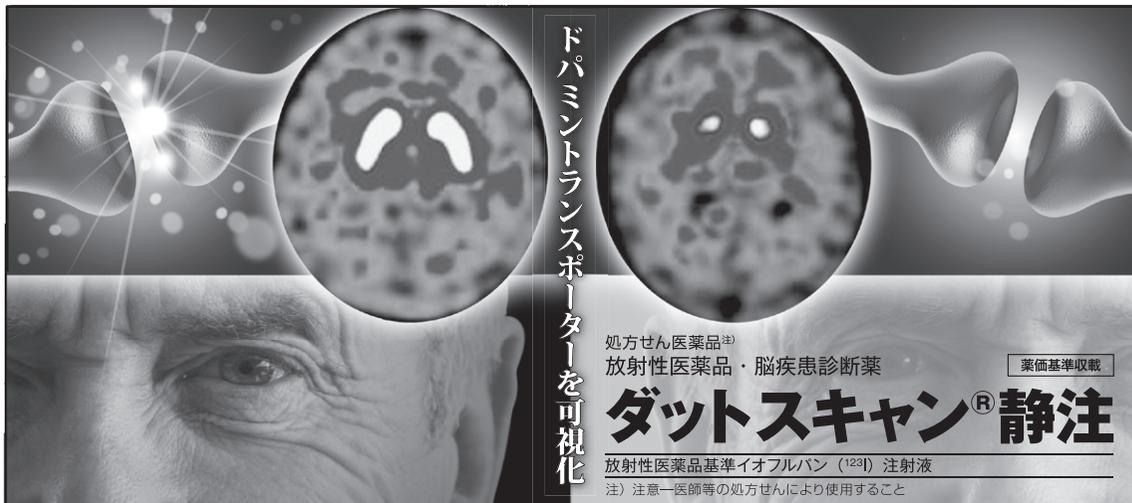
高性能なSPECTとX線CTを同一平面に配置したことで『より速く、より正確な』診断が可能です。柔軟性に優れた機能と信頼性の高い画像で、被検者の、操作者の、そして医師の、さまざまなご要望にお応えします。

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



ドパミントランスポーターを可視化

処方せん医薬品^{※1}
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—医師等の処方せんにより使用すること

(症例提供: 順天堂大学医学部附属順天堂医院)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤及び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

以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
・パーキンソン症候群 ・レビー小体型認知症

用法及び用量

通常、成人には本剤1バイアル(111~185MBq)を静脈内投与し、投与後3~6時間に頭部のシンチグラムを得る。

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)

- (1) 重篤な肝機能障害のある患者 [血中に滞留することがある (「薬物動態」の項参照)。]
- (2) 重篤な腎機能障害のある患者 [血中に滞留することがある (「薬物動態」の項参照)。]
- (3) 飲酒に対し強い反応を示す患者 [本剤はエタノールを5%含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くなるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
- (4) 排尿障害のある患者 [膀胱部の被曝が増加することがある (「吸収線量」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 診断は他の関連する検査結果や臨床症状等を併せた根拠に基づいて総合的に判断すること。
- (2) 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。
- (3) 本剤の投与により過敏症反応を示すことがある。投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 —フルボキサミンマレイン酸塩 —パロキセチン塩酸塩水和物 —塩酸セルトラリン	線条体と背景組織における本剤の集積比が上昇する可能性がある。画像を評価する際に留意すること。	本剤は背景組織に発現するセロトニントランスポーターにも結合するため、背景組織における本剤の集積が低下する可能性がある。
中枢神経系薬—メチルフェニデート塩酸塩 三環系抗うつ剤—アモキシピリン 食欲抑制剤—マジンドール コカイン系製剤—コカイン塩酸塩 中枢興奮剤—メタンフェタミン塩酸塩	線条体における本剤の集積低下の原因となる可能性がある。画像を評価する際に留意すること。	線条体における本剤の特異的結合を競合的に阻害する可能性がある。

4. 副作用

<国内臨床試験>

<国内第Ⅲ相試験 (全42例) において、副作用は認められなかった。

<海外臨床試験及び海外市販後データ>

海外臨床試験 (全1064例) において、40例 (3.8%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、頭痛15例 (1.4%) 及び悪心8例 (0.8%) であった。

(1) 重大な副作用

過敏症: 投与後局所反応 (0.1%)、そう痒及び紅斑 (頻度不明) 等の過敏症があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、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

	1%以上	1%未満	頻度不明*
過敏症	—	—	過敏症反応
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、蟻走感	—
感覚器	—	回転性めまい	—
消化器	—	悪心、空腹、口内乾燥	—
その他	—	味覚異常、血腫、注射部位血腫	注射部位疼痛

* 海外の市販後における報告のため頻度不明

5. 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。

6. 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。

7. 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、使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 投与速度: 投与時に注射部位疼痛の起こる可能性を抑えるため、少なくとも15秒以上かけて本剤を静脈内に投与すること。

(2) 撮像前後: 膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後にできるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させること。

9. その他の注意

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

167MBq (2.25mL) / シリンジ 1本

* その他の項目については添付文書をご参照ください。

® : 登録商標

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

製品に関するお問い合わせ先

☎0120-07-6941

2014年5月改訂

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

GCA-9300R™ 登場。

To meet your demand for the highest quality.

最高のSPECT画像を『GCA-9300R』で。



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>

デジタルガンマカメラ GCA-9300R
認証番号：225ADBZX00120000

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1月20日発行