

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

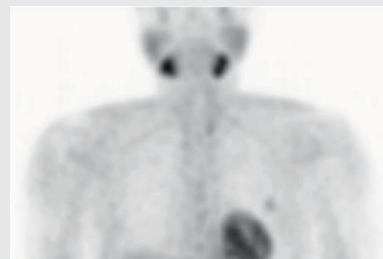
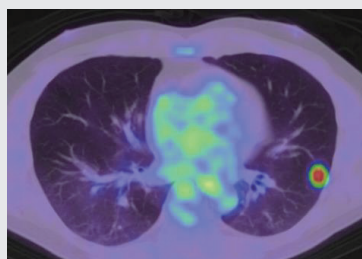
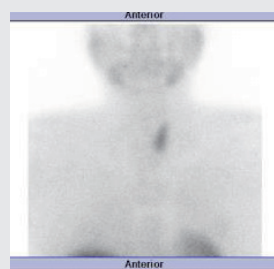
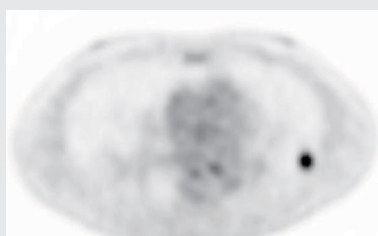
2022

Vol.55No.1

1月号 1~16頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算265号(奇数月刊行)

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

See Page 2

ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com[症例報告] ^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -FDGの集積を呈した副甲状腺癌肺転移の1例 2

川路 智博

[新規治療] 日本発放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSMによる再発悪性脳腫瘍に対する
革新的治療法の開発—その経験から 7

吉井 幸恵

[連載] 医療未来学から覗く未来の医療
Vol. 6. 放射線領域の医療未来学 11

奥 真也

症例報告

^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -FDG の集積を呈した副甲状腺癌肺転移の1例

A case of pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma which showed ^{99m}Tc -MIBI and ^{18}F -FDG accumulation

川路 智博¹⁾ KAWAJI Tomohiro 金子 恒一郎^{*1)} KANEKO Koichiro 松尾 有香¹⁾ MATSUO Yuka
山本 敬洋¹⁾ YAMAMOTO Takahiro 増井 憲太²⁾ MASUI Kenta 山本 智子³⁾ YAMAMOTO Tomoko
神崎 正人⁴⁾ KANZAKI Masato 坂井 修二¹⁾ SAKAI Shuji

Keywords : Pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma, ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy, ^{18}F -FDG PET/CT

《はじめに》

副甲状腺癌は、全癌の0.005%と推定される最も稀な内分泌癌であり、発生のメカニズムの解明、診断および治療の面で数多くの課題を有する。今回、副甲状腺腫瘍術後に長期の経過で肺転移を来とし、病変部への ^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -FDG (FDG) の集積を認めた副甲状腺癌肺転移の1切除例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

《症 例》

【患者】40歳代 男性

【主訴】胸部単純X線写真異常

【現病歴】30歳代時に副甲状腺腺腫に対して当院内分泌外科で右上副甲状腺切除術、甲状腺右葉摘出術を施行された。健診の胸部X線単純写真で左肺結節影を指摘され、当院呼吸器内科に紹介受診となった。

【既往歴】腎結石(20歳代に破碎術)

腰椎椎間板ヘルニア(20歳代に手術)

副甲状腺腺腫(30歳代に当院で手術)

【血液所見】

Ca 10.2mg/dl(正常 8.5-9.9), 無機リン 2.4mg/dl(正常 2.5-4.3), Intact PTH 75 pg/ml(正常 16-65), CEA 2.3ng/ml, ProGRP 51.4pg/ml, SCC 0.9ng/ml, CYFRA 1.3ng/ml。その他、特記事項なし。

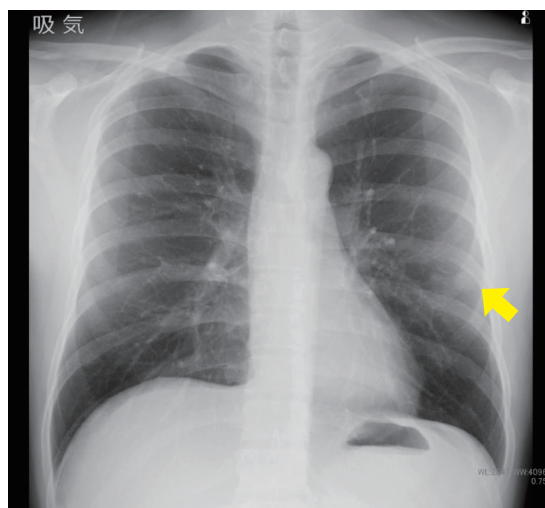


図1 胸部単純X線写真にて左下肺野に長径約14mm大の結節影を認めた。

【画像所見】

胸部単純X線写真(健診, 図1)で左下肺野に径14mm大の結節影を認めた。

FDG PET/CT [図2: Siemens Biograph mCT-S(64), 5時間以上の糖分制限の後 ^{18}F -FDG 37MBq/kg投与, 60分後より撮像]では左肺下葉の結節にFDGの高集積(SUVmax=8.56)を認めた。CT(図3)では左肺上葉S5の葉間面に14mm大の辺縁整な円形の充実性結節を認め、 ^{99m}Tc -MIBIシンチグラフィー(図4)では投与3時間後の後期

1) 東京女子医科大学病院 画像診断・核医学科 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

TEL : 03-3353-8111 FAX : 03-5269-7387

*Corresponding author : Koichiro Kaneko E-mail : kaneko.koichiro@twmu.ac.jp

Department of Diagnostic Imaging & Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University

2) 東京女子医科大学 病理学講座 病態神経科学分野

3) 東京女子医科大学病院 病理診断科

4) 同 呼吸器外科

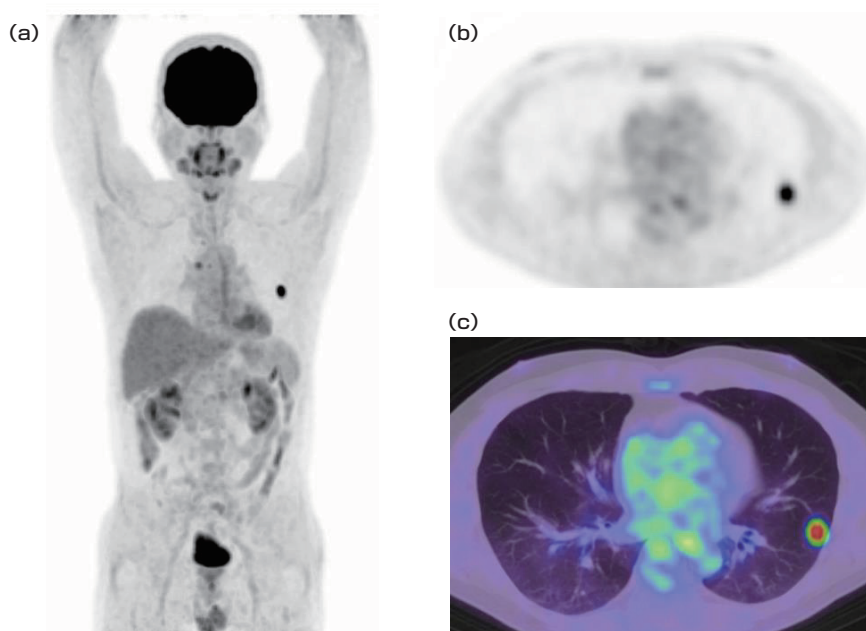


図2 ^{18}F -FDG PET/CT(a:MIP画像, b:PET画像, c:PET/CT画像)にて左肺S5の結節に異常集積を認めた(SUVmax=8.56)。形態から転移性肺腫瘍が疑われるが、原発巣の存在を疑わせる異常集積は指摘できなかった(a)。また縦隔リンパ節に淡い異常集積が認められた(a)。

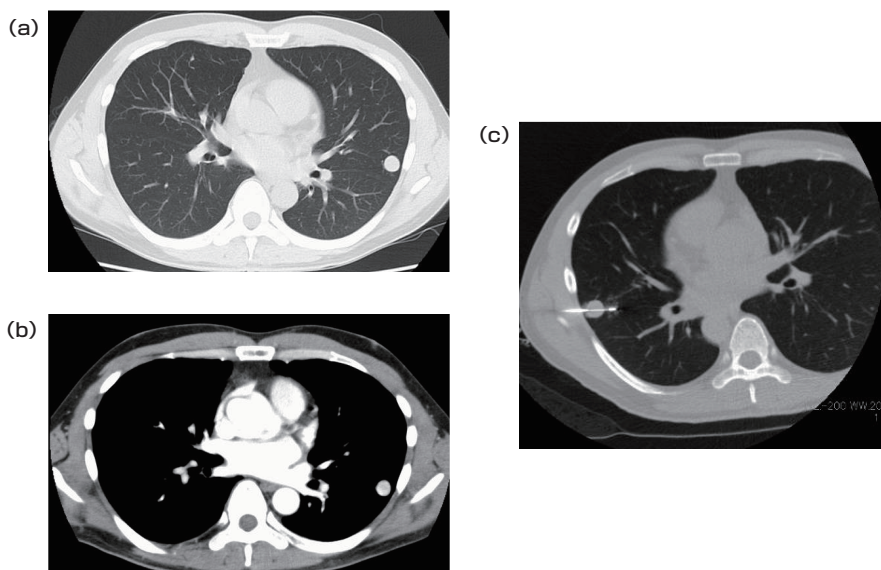


図3 CT(a:肺野条件, b:縦隔条件)にて左肺上葉にS5に長径14mmの辺縁整な円形の結節を認め、転移が疑われた。気管支鏡でのアプローチが困難と考えられ、CTガイド下生検が施行された(c)。

像で左肺結節に一致する異常集積を認めた。

【経過】

左肺上葉の病変に対する気管支鏡生検は困難と考えられたためCTガイド下生検が施行され(図3), 病理組織診にて副甲状腺癌の肺転移と診断された。当院呼吸器外科にて左肺上葉楔状切除術

が施行され、術後の病理組織診にて改めて副甲状腺癌の肺転移と診断された。

【病理所見】

肉眼像では15×15mmの淡褐色、充実性の腫瘍で組織学的(図5)には類円形の核と好酸性の胞体を有する異型細胞が豊富な毛細血管網を伴いなが

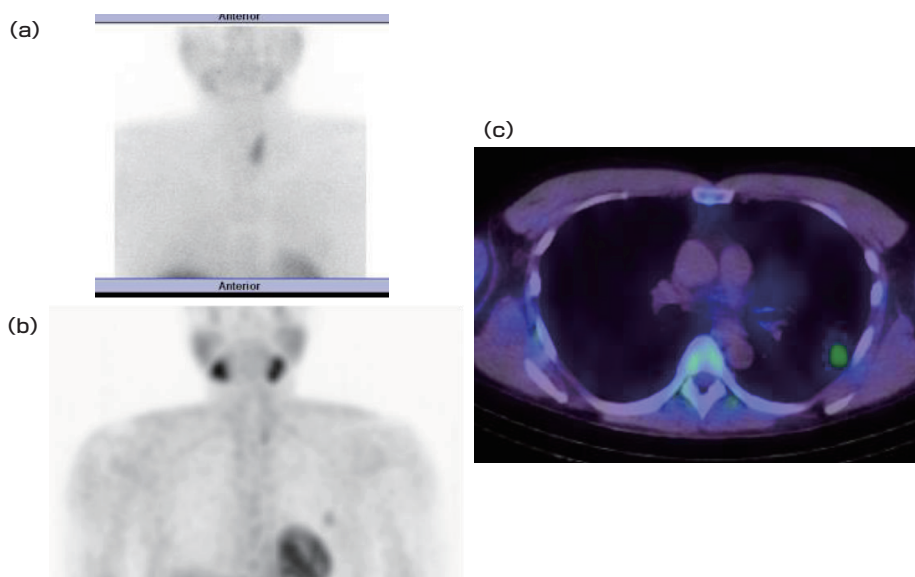


図4 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ早期像(a:投与15分後のプランナー像)では左肺に明らかな異常集積は指摘できない。投与3時間後の後期像(b:SPECT画像, C:SPECT/CT画像)にて左肺上葉の結節に ^{99m}Tc -MIBIの集積を認めた。 ^{18}F -FDGの集積を認めた縦隔リンパ節への異常集積は認められず、 ^{18}F -FDGは炎症性集積の可能性が高いと考えられた。

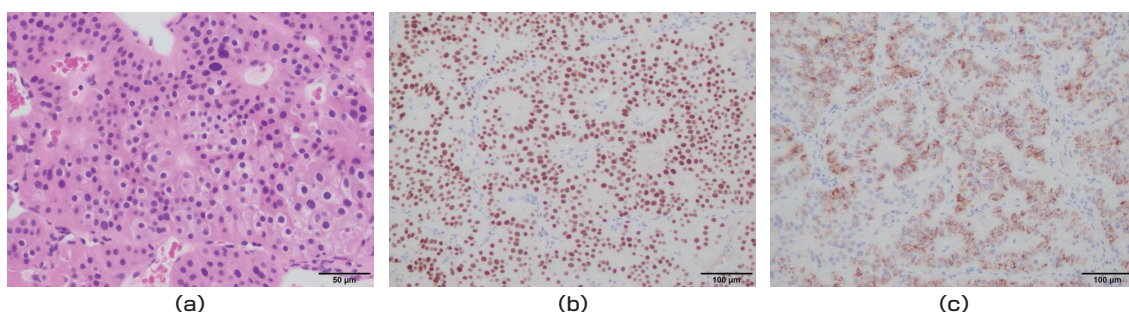


図5 HE染色による病理組織像(a)では類円形の核と好酸性の胞体を有する異型細胞が豊富な毛細血管網を伴いながら増殖し、細胞は比較的均一で核分裂像に乏しく、壊死像もない。特殊染色でGATA3(b)およびPTH(c)のいずれも陽性であった。

ら増殖している。細胞は比較的均一で、核分裂像に乏しく、壊死像も認められない。特殊染色で異型細胞はGATA3およびPTH陽性、既往副甲状腺病変とも類似した免疫形質で、形態も併せて副甲状腺病変の転移と診断された。

《考 察》

副甲状腺癌は稀な疾患であり、その頻度は原発性副甲状腺機能亢進症を惹き起こす疾患の0.3～5.6%と報告されており^{1,2)}、副甲状腺癌の約90%が副甲状腺ホルモン(PTH)を産生する機能性腫瘍である³⁾。性差は見られないが、副甲状腺腺腫より発症年齢は若く、平均45～51歳と報告されている^{4,5)}。診断手段として身体所見、血液検査な

どの臨床所見と画像所見が挙げられるが、一般的に副甲状腺癌の臨床診断は困難である。病理組織の診断基準として①thick fibrous band, ②腫瘍細胞の索状配列, ③核分裂像, ④被膜ないし血管浸潤などが用いられている⁶⁾。しかしながら④以外の所見は副甲状腺癌に特異的ではなく副甲状腺腺腫と低分化の副甲状腺癌との鑑別は困難であり、上述した診断基準に周囲組織浸潤、リンパ節や他臓器への転移を加味して診断するのがゴールドスタンダードと考えられている⁷⁾。局所再発や頸部リンパ節での再発が多いが、遠隔転移も25%に見られ^{8,9)}、肺(40%)、肝(10%)の頻度が高く稀に骨や胸膜などへの転移も認められる^{10,11)}。低悪性度の副甲状腺癌は初回手術の5～10年後に再発を

きたすことも珍しくなく、本症例においても副甲状腺手術の12年後に肺転移を来し軽度の高カルシウム血症、Intact-PTH高値を呈した。術前のCTおよびFDG-PET/CT所見より悪性腫瘍、特に転移性肺腫瘍が疑われたが確定診断に至らず、最終的にCTガイド下生検にて副甲状腺癌の転移と診断され左肺上葉楔状切除術が施行された。過去に切除された副甲状腺腫瘍の病理所見では、検索した範囲において上述した①～④のいずれの所見も認められず副甲状腺癌と診断することは困難であったが、肺病変の特殊染色にてGATA3およびPTH陽性の所見より副甲状腺癌の肺転移と診断された。副甲状腺癌の肺転移に関する症例報告はいくつか認められるものの核医学画像所見に関する詳細な報告は少ない^{12, 13)}。本症例では左肺の転移性腫瘍に対しFDGおよび^{99m}Tc-MIBIのいずれも良好な集積が認められ、特にFDGの高集積は悪性腫瘍を強く疑わせる所見であった。^{99m}Tc-MIBIはミトコンドリアの豊富な好酸性細胞の多い副甲状腺腺腫に強く集積するため¹⁴⁻¹⁶⁾、腫大副甲状腺の局在診断に広く用いられる。また^{99m}Tc-MIBIは過去に肺癌や乳癌など他の悪性腫瘍の診断に用いられた経緯もあり^{17, 18)}、決して副甲状腺癌の診断に特異的なトレーサーではない。副甲状腺癌への^{99m}Tc-MIBIの集積に関しては陽性の報告が多く^{19, 20)}、FDGの集積も同様であるが²¹⁻²³⁾、原発巣と転移巣の¹⁸F-FDGの集積が乖離した報告も見られる²⁴⁾。同一症例における両者の集積は集積一致症例、^{99m}Tc-MIBIあるいはFDGのどちらか一方の集積が認められない集積乖離症例のいずれの報告も存在する²⁵⁻²⁸⁾。このような集積乖離に関する詳細は未だ不明であり、稀な疾患ではあるが今後の症例蓄積が待たれる。本症例は副甲状腺手術の既往、高Ca血症およびIntact PTH高値、FDG高集積を呈する肺結節の存在から、副甲状腺癌の転移を鑑別に挙げ得る教育的な症例と考えられた。

《結 語》

^{99m}Tc-MIBIおよび¹⁸F-FDGの集積が認められた副甲状腺癌肺転移の1例を報告した。

《参考文献》

- 1) George JR, Clayman GL : Parathyroid Carcinoma, Terris DJ, Duke WS, Pasieka JL (eds), Parathyroid surgery. Functional and Advanced Concepts Plural Publishing, San Diego, 2014, p203-212.
- 2) Harari A : Parathyroid Carcinoma, Duh QY, Clark OH, Kebebew E, et al. (eds), Textbook of endocrine surgery 3rd Edition The Health Science Publisher, Philadelphia, 2016, p927-937.
- 3) Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:11-23.
- 4) Hundahl S A, Fleming I D, Fremgen A M, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society *Cancer* 1999;86:538-544.
- 5) Rahbari R, E K, VT DV Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Parathyroid tumors, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c 2011;2011. p. 1473-1479
- 6) Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31:600-605.
- 7) Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma : A review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982;3:218-226.
- 8) Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg.* 1991;15:738-744.
- 9) Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:594-8; discussion 599
- 10) Favia G, Lumachi F, Polistina F, et al. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg.* 1998;22:1225-1230.
- 11) Shane E. Clinical review 122 : parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 485-493.

- 12) Yon Seon Kim. Parathyroid carcinoma with lung metastasis in a thirteen-year-old girl J Korean Surg Soc 2012;82:385-388.
- 13) Lucia Stella Curto , Rita Gervasi , Francesca Caracciolo, et al. Parathyroid carcinoma presenting with chronic renal failure and single pulmonary metastasis: A case report Int J Surg Case Rep. 2019;65:322-324.
- 14) Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism : 9 9 mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. Radiographics 2008;28:1461-1476.
- 15) Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism : relationship between technetium- 9 9 m-MIBI uptake and oxyphil cell content. J Nucl Med 1 9 9 8 39:1441-1444.
- 16) Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 9 9 mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism Am J Surg 2008 195:34-39.
- 17) Katarina N , Silvija L, Andrea P, et al. Lung 9 9 mTc-MIBI scintigraphy: impact on diagnosis of solitary pulmonary nodule Bosn J Basic Med Sci 2011;11:174-179.
- 18) Maini C L, Tofani A, Sciuto R, et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma J Nucl Med 1997;38:1546-51.
- 19) Zejun Chen , Jingjing Fu , Qing Shao. 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography/computed tomography for the incidental detection of rare parathyroid carcinoma Medicine 2018;97:e12578.
- 20) Ferraro V, Sgaramella LI, Di Meo G, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. BMC Endocr Disord 2019 29;19(Suppl 1):46.
- 21) Kemps B, van Ufford HQ, Creighton W, et al. Brown tumors simulating metastases on FDG PET in a patient with parathyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:850.
- 22) Shim HK, Kim BS. ¹⁸F-FDG PET findings of a parathyroid cancer with cortical skeletal demineralization. Clin Nucl Med. 2 0 1 2; 37: 293-295.
- 23) Gardner CJ, Wiesmann H, Gosney J, et al. Localization of metastatic parathyroid carcinoma by ¹⁸F-FDG PET scanning. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4844-4845.
- 24) Li M, Lu H, Gao Y. FDG-anorectic parathyroid carcinoma with FDG-avid bone metastasis on PET/CT images. Clin Nucl Med. 2013;38:916-918.
- 25) Alabed YZ, Rakheja R, Novales-Diaz JA, et al. Recurrent parathyroid carcinoma appearing as FDG negative but MIBI positive Clin Nucl Med. 2014;39:e362-364.
- 26) Neumann DR, Esselstyn CB, Kim EY. Recurrent postoperative parathyroid carcinoma: FDG-PET and sestamibi-SPECT findings. J Nucl Med. 1996;37:2000-2001.
- 27) Kim SS, Jeon YK, Lee SH, et al. Distant subcutaneous recurrence of a parathyroid carcinoma: abnormal uptakes in the (99m) Tc-sestamibi scan and (18F)-FDG PET/CT imaging. Korean J Intern Med. 2014;29:383-387.
- 28) H, Moreno Caballero M, Llamas Elvira JM. False negative of the scintigraphy with 9 9 mTc-sestamibi in parathyroid carcinoma with associated brown tumors. Contributions of the 18F-FDG-PET/CT Rev Esp Med Nucl. 2011;30:174-179.

新規治療

日本発放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSMによる再発悪性脳腫瘍に対する革新的治療法の開発—その経験からDevelopment of innovative cure for glioblastoma with a Japan-oriented radioactive drug ^{64}Cu -ATSM-from the experience

吉井 幸恵 YOSHII Yukie

Keywords : ^{64}Cu -ATSM, glioblastoma, radioactive drug

《はじめに》

悪性脳腫瘍は既存治療法では多くが再発し、新治療法の開発が必要な希少難治がんである。これまでに、既存の治療法が奏功しない原因として、腫瘍の内部が低酸素化し、治療抵抗性になることが知られている。これに対し我々は、再発悪性脳腫瘍に対し革新的治療法を提供すべく、低酸素化をきたした腫瘍に高集積し、高い治療効果を発揮する放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSMを開発し、第I相試験を行っている。本臨床試験は、国産の放射性治療薬を用いた国内初の治験となり、臨床医からの期待も高い。本稿では、本臨床試験に至るまでの開発経緯を概説するとともに、その経験から得た放射性薬剤開発に必要なプロセスにつきまとめた。

《悪性脳腫瘍に対する新規治療法開発の必要性》

膠芽腫などの悪性脳腫瘍は、生存率が依然として低い難治性希少がんである。悪性脳腫瘍の治療において、外科手術、放射線治療、化学療法などの既存治療法が奏功せず再発した場合、有効な治療法が確立されていない。悪性脳腫瘍において、既存治療法が奏功しない原因として、悪性脳腫瘍は活発に増殖するため血管新生が追い付かず、酸素供給が乏しい低酸素環境になり、こうした低酸素化悪性脳腫瘍では既存治療法の効果が減弱することが知られている¹⁾。

《日本発放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSM：高線エネルギー付与のオージェ電子による新治療》

これに対し我々はこれまでに、低酸素化した悪性腫瘍に高集積し、低酸素下で治療抵抗性を有する悪性腫瘍に対し高い治療効果を発揮する放射性治療薬 ^{64}Cu -ATSM [^{64}Cu -diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemi-carbazone)]を開発してきた^{2,3)}(図1)。本薬剤は組織浸透性が高いため血流の乏しい腫瘍内にも到達できる。また、本薬剤は低酸素環境において還元されて放射性核種 ^{64}Cu を放出し、これが低酸素化したがん細胞内に蓄積する⁴⁾。また、細胞内に高集積した ^{64}Cu は、 ^{131}I や ^{90}Y など既存の放射性治療薬が放出する β 線だけではなく、局所的に高いエネルギーを付与し細胞殺傷効果がより高いオージェ電子も放出するため、低酸素環境下にあるがん細胞のDNAに複雑な障害を与え効果的にがん細胞を殺傷できる⁵⁾(図1)。

《放射性治療薬の特性とオージェ電子の位置づけ》

放射性治療薬から放出される放射線の線質の違いは、線エネルギー付与(Linear energy transfer, LET)を指標に考えることができる(図2)⁶⁾。LETとは、荷電粒子が飛跡に沿って単位長さあたりに与えるエネルギー量(通常 $\text{keV}/\mu\text{m}$ で示される)と定義される。 ^{131}I や ^{90}Y など既存の放射性薬剤が放出する β 線は、一般に最大飛程がミリメートルオーダーで比較的長いため、低LETに分類される。一方、オージェ電子は、軌道電子捕獲の際に放出されるエネルギーの低い電子で、一般に最大飛程がナノメートルオーダーと短いため、

量子科学技術研究開発機構 分子イメージング診断治療研究部 〒263-8555 千葉市稲毛区穴川4-9-1

TEL : 043-206-3426 FAX : 043-206-0818 E-mail: yoshii.yukie@qst.go.jp

National Institutes for Quantum Science and Technology

Department of Molecular Imaging and Theranostics

日本発放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM—新メカニズムの治療

低酸素化した悪性脳腫瘍に集積し、高い治療効果を発揮する放射性薬剤

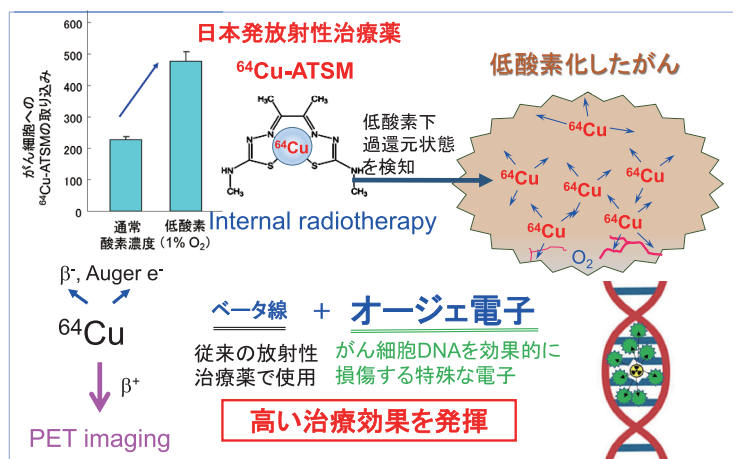


図1 悪性脳腫瘍の低酸素化と放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM⁴⁾
 既存治療法が効きづらい悪性脳腫瘍では、低酸素化し治療抵抗性になることが知られる。 ^{64}Cu -ATSMはこうした低酸素化悪性脳腫瘍に高い治療効果を有すると期待される。

放射性治療薬の特性: オージェ電子

線エネルギー付与 (LET*): 単位距離あたりに失うエネルギー

*linear energy transfer

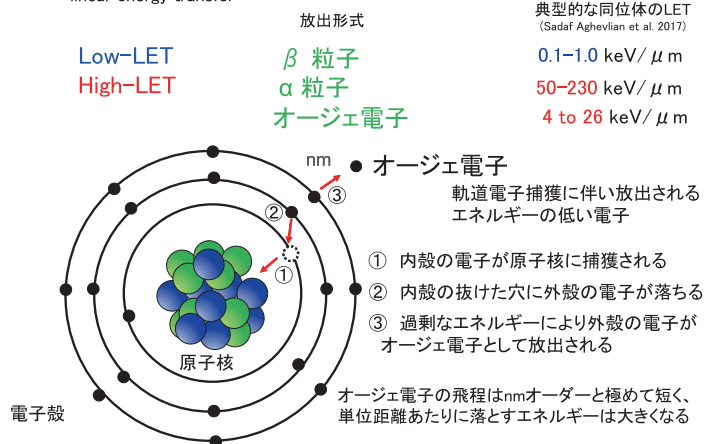


図2 放射性治療薬から放出される放射線の特性: オージェ電子について⁶⁾
 ^{64}Cu -ATSMは放射性核種 ^{64}Cu から発せられる β -線と、高線エネルギー付与(High-LET)を示すオージェ電子により、低酸素化悪性脳腫瘍に高い治療効果を発揮する。

局所的に高いエネルギーを付与することができる。このため、アルファ線放出核種とともに高LETに分類されることが多い。こうした特性から、 ^{64}Cu から放出されたオージェ電子は、がん細胞を効果的に障害できる。

《 ^{64}Cu -ATSMの悪性脳腫瘍への治療効果・安全性》

さらに、我々はこれまでに、 ^{64}Cu -ATSMの

治療効果につき、膠芽腫皮下移植腫瘍(U87MG)マウスモデルにより検討し、 ^{64}Cu -ATSMを反復投与(37 MBq $\times$ 4回)することで高い治療効果が得られること、並びに生存期間を有意に延長する効果があることを明らかにしてきた³⁾。その際、主要な副作用(体重減少・血液毒性・腎毒性・肝毒性等)は見られないことも明らかにした。さらに、 ^{64}Cu -ATSMを用いた一般毒性試験(GLP)を行い、本薬の安全性・毒性プロファイルについて明らか

STAR-64 ^{64}Cu -ATSM治療の第I相臨床試験

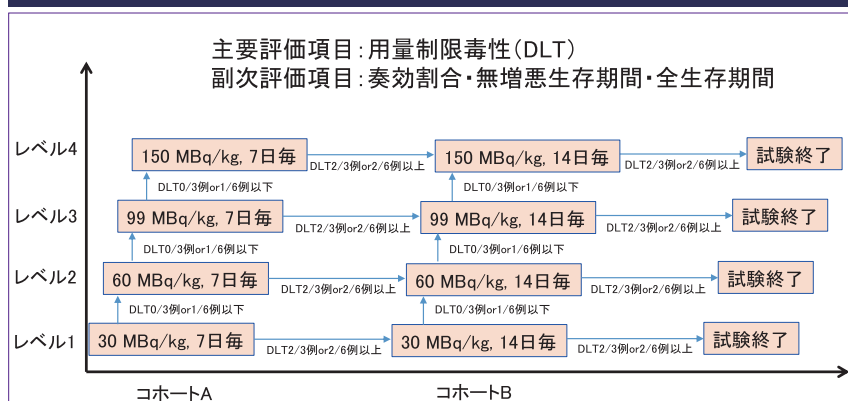


図3 ^{64}Cu -ATSM治療の医師主導治験(第I相臨床試験)(STAR-64)スキーム
再発悪性脳腫瘍(神経膠腫GradeⅢ以上, 原発性中枢神経系悪性リンパ腫, 転移性脳腫瘍, 悪性髄膜腫)患者を対象に実施中。

放射性治療薬開発に必要なこと

We need “WISH”.

Why Design to solve unmet medical needs

Insights Preclinical evidences of efficacy and safety

Society Manufacturing, Logistics, Radiation to public

Humans Medical experts, Scientists, Engineers, Patients..

図4 筆者が考える放射性治療薬開発に必要な4つのプロセス—WISH
WISHは、放射性治療薬開発に必要な4つのプロセス(Why, Insight, Society, Humans)の頭文字になっている。

にした⁷⁾。そして、これらの非臨床試験の結果をまとめ、PMDA 対面助言を受け、非臨床試験の充足性を確認した。一方、国内において、悪性脳腫瘍に対しCu-ATSM PETも実施されており、本薬は脳移行性も高く、初発・再発脳腫瘍に高集積すること、Cu-ATSM 高集積の腫瘍はgradeが高く、低酸素に関係するHIF1 α の発現が高いこと、正常脳の集積は低いことが明らかになっている⁸⁾。

《 ^{64}Cu -ATSM 第I相医師主導治験を開始：国産放射性治療薬初の国内治験》

上記データに基づき、筆者らは国立がん研究センター中央病院と共同で、AMED 革新的医療シーズ実用化研究事業(2017-2019年)の支援をうけ、PMDA 対面助言を経て、第I相臨床試験のプロトコルを作成し、2018年7月より再発悪性脳腫瘍患者を対象に ^{64}Cu -ATSM 治療の医師主導治験(第I相臨床試験)を開始した(国立がん研究セン

ター中央病院にて)。本試験は、 ^{64}Cu -ATSMを治療目的で世界で初めて人へ投与するファースト・イン・ヒューマン試験で、国産放射性治療薬として初の国内治験となる。本試験において量子科学技術研究開発機構は、製剤化、治験薬GMP体制の確立を実施し、治験薬の供給を行っている⁹⁾。また現在は、治験薬製造施設に国立がん研究センター中央病院を、治験実施医療機関に神奈川県立がんセンターを加え、多施設体制を整え、治験を実施している(2020-2021年AMED革新的がん医療実用化研究事業)。

《放射性治療薬開発に必要なこと》

こうした経験を通じ、筆者は放射性治療薬開発には、図4に示す4つの必要なプロセスがあると考えるに至った。WISH(希望)という言葉は、この4つのプロセス(Why, Insight, Society, Humans)の頭文字となっている。具体的には、①Why(なぜこの研究が必要か?という問い、アンメットメディカルニーズ解決につながる試験デザイン)、②Insight(非臨床試験結果に基づく有効性・安全性に関する洞察)、③Society(社会とのつながり、薬剤製造・ロジスティクス・放射線防護等)、④Humans(チーム構築、医療関係者・科学者・技術者・患者等の参画)を意味している。今後、WISHを持ちつつ、一日も早く社会に最先端の放射性薬剤をお届けできるよう開発を推進したい。

《参考文献》

- 1) Joseph JV, Conroy S, Pavlov K, et al. Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1alpha-ZEB1 axis. *Cancer Lett.* 2015;359:107-116.
- 2) Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, Ohtani H, Konishi J, Yokoyama A. Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. *J Nucl Med.* 1997;38:1155-1160.
- 3) Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, et al. Multiple administrations of ^{64}Cu -ATSM as a novel therapeutic option for glioblastoma: a translational study using mice with

- xenografts. *Transl Oncol.* 2018;11:24-30.
- 4) Yoshii Y, Yoneda M, Ikawa M, et al. Radiolabeled Cu-ATSM as a novel indicator of overreduced intracellular state due to mitochondrial dysfunction: studies with mitochondrial DNA-less rho 0 cells and cybrids carrying MELAS mitochondrial DNA mutation. *Nucl Med Biol.* 2012;39:177-185.
- 5) McMillan DD, Maeda J, Bell JJ, et al. Validation of ^{64}Cu -ATSM damaging DNA via high-LET Auger electron emission. *J Radiat Res.* 2015;56:784-791.
- 6) Aghevlian S, Boyle AJ, Reilly RM. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting alpha-particles or Auger electrons. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;109:102-118.
- 7) Matsumoto H, Yoshii Y, Baden A, et al. Preclinical pharmacokinetic and safety studies of copper-diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM): translational studies for internal radiotherapy. *Transl Oncol.* 2019;12:1206-1212.
- 8) Tateishi K, Tateishi U, Sato M, et al. Application of ^{62}Cu -diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in patients with glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:92-99.
- 9) Matsumoto H, Igarashi C, Kaneko E, et al. Process development of [^{64}Cu]Cu-ATSM: efficient stabilization and sterilization for therapeutic applications. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2019;322:467-475.

連 載

医療未来学から覗く未来の医療

Vol. 6. 放射線領域の医療未来学

Future in Medicine from a medical futurologist's perspective

Vol. 6. Medical futurology in Radiology

奥 真也 OKU Shinya

医療未来学者・医師

Key Words : augmented radiology (AR)

早くもこの連載も6回目(最終回)となりました。臨床核医学に寄せる連載なので、百瀬編集長とも相談して最終回は放射線医学領域の話を書こうと思います。

放射線医学分野の医療技術について、いくつかに分けてみたいと思います。

まず診断です。診断については、さらに、診断をする医療機器(診断技術)と画像診断(読影技術)と2つに分けたいと思います。

診断技術については未来の医療では、我々が今はまだ想定していないような「エネルギー」を使った診断が盛んに行われるようになって考えています。

そもそも「放射線科」という診療科は、「放射線」を用いた医療を行うということで、レントゲン発見以来、ずっとその応用を旗印に運営されて来ました。しかし、超音波を実施する場合があったり、MRIが入って来たりして、必ずしも「放射線」科ではなくなり、画像診断科ですとか、生体物理学専攻(東京大学大学院の場合の大分類)など、いろいろな拡大的な名称が使われてきていますが、それでもまだ大半の施設では「放射線科」を使っていますし、文部科学省が例示している標榜科も「放射線科」です。少なくとも、放射線科という「場」で培われた方法論を用いているので、その意味では、放射線科という言葉を放棄する必要はないのかもしれませんが。AR拡張現実にならって、拡張放射線科(augmented radiology)と呼んでみたいところです。

拙著にも書きましたが、これまでは人間の医師の五感を、医療機器が真似したり増強したりする

形で診断は行われてきました。もちろんCTやMRIはX線減弱係数や水素分子の挙動など、人間の視覚では直接見るできない物理量を扱うものです。歴史的に、それらを人間が見られる形に表現して、これを放射線科医が読影する、ということが行われてきました。しかしこの状況はこれから未来永劫続くわけではありません。ご承知のようにAIの診断は非常に強力なもので、必ずしも人間の五感を前提としないものが十分に実用になります。一瞬、ちょっと話がそれているように感じた方もいらっしゃると思いますが、人間の五感を越えて診断技術が作られてきたという話と、それを用いていったん、人間の五感によって認識可能な体裁に落とし込んだ情報を用いるべきこと、そして医学が想定していなかったような新しい方法でAIが診断をするということは、相互に密接に関連する「別の話」なので、ここはもう少し切り分けて説明したいと思います。

例えば、人間が声を発する前の前駆的な低周波成分を分析したりとか、可視光以外の視覚領域で見える顔や体表画像を診断に用いたりとか、可聴音以外の音を収集できる電子聴診器を用いた構造的疾患(大動脈弁閉鎖症や僧帽弁閉鎖不全症など)のgrading(あるいは重症度判定)や発病予兆把握などは有望と思われます。このような医療技術が今後の世の中に出てくる可能性が高いものとして挙げられると思います。一例として、最近PMDAに申請されてニュースになったベンチャー企業Luxonus(ルクソナス)の造影剤を用いずに血流状態を可視化できる「光超音波イメージ

ング装置」(<https://www.luxonus.jp/>)を示しておきます。同社の説明によると、体表に近赤外パルスレーザ光を照射して血管内の赤血球が発生する超音波を独自の超音波センサーアレーで検出し、短時間に動画を得られるもので、生物学的侵襲が明確な「造影剤」を用いないことは注目されます。この種のエネルギーの観察は実験物理学では多く用いられてきたもので根っから新しいものという訳ではないものの、技術の完成度としては非常に進んでいます。動静脈内の血流やその局所的異常で生じる周波数変移をドップラー効果で測る技術などもすでに出ています。また、脳波の測定も、旧来には考えられなかった高い精度のものが水面下で蠢(うごめ)いています。カナダ発企業 InteraXon の要素技術が製品化された Muse2 (<https://choosemuse.com/>)は、今まだ診療における位置づけは確立していませんが、今後この方向性は有望であると私は考えています。

次に、読影に関してです。我々が理解しているように、AIの読影能力が人間のそれをはるかにしのぐ状況はすでに数多く存在しています。画像診断というものは極論すると、基本的には「間違い探し」です。(諸先輩、諸後輩、極言ごめんなさい。)肅々とデータベースと照らし合わせる作業をしているので、当然ながらデータベースが大きい方がよいですし、データベースと目の前の症例の情報を正確に照合作業する忍耐強さが求められます。この忍耐強さは本来人間が得意な作業ではありません。余談ながら、堪え性が欠けている私などはそれがあまりにも不得意で、かなり早くの段階で読影のプラクティスの大部分をやめてしまいました。)画像診断は、このような観点に基づく「ウォーリーを探せ」(絵本)のような極めてコンピューターに〈分〉がある作業を人間がしていた訳ですから、当然ながらそのリブレースは加速度的に進んでもくるものと思われまゝ。もうすでに技術自体の問題ではなく、技術のインプリメンテーション、つまり臨床現場への導入の方法論の問題だと考えています。したがって2025年——遅くとも2030年頃には——今の読影のプロセスが大きく変更される可能性が大きいのだと私は考えています。このような話をすると、いつも先輩や後輩の放射線科医にせつせつと窘められるのですが、それでも私は、大きな流れを食いとめることは難

しいと思います。十年後の放射線科は、読影はAIの仕事であって、医師の仕事ではないと思います。そこは闘うところではないと感じるのです。もちろん、読影やそもそも診断手順の構成のプロセスは単純なものでないことは十分承知していますが、ドラマ「ラジエーションハウス2」で何度も「あ、こうすれば」と主人公が思いつくというような場面があり、それは現場感をある程度反映していると思います。そのような「思いつく」ということが重要なのであれば、そこはAIに勝てる可能性は低いのだと思うのです。ただ、それは放射線科医の仕事が「商売あがったり」になるのではなく、むしろ放射線科医が活躍する場をちゃんと考えて模索することこそが非常に重要なのではないかと思います。

典型的な例として、上述したように新しいエネルギーを使った診断技術を創造するという局面では、人間の想像力が役に立ちます。これまでの画像診断技術に対する造詣や読影業務を通じて得た知見を生かし、このような開発に放射線科医や診療放射線技師が深く関わることを心から願っています。拡張された放射線科、ARの未来が楽しみです。

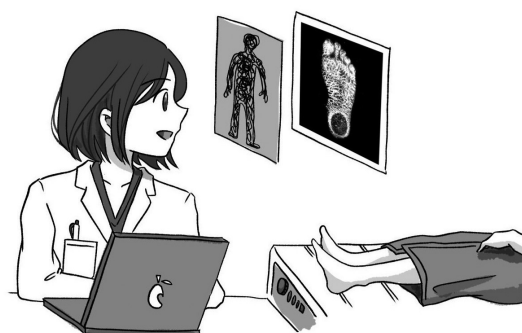


図 新たな原理を用いた診断技術が登場する

さて治療に話を移したいと思います。

治療においてもエネルギーを新しく使うものが出てきます。

例えば重粒子治療に代表される高エネルギー治療は今後まだまだ登場してくるものと思われまゝ。一般に、高エネルギーが人体に与える影響はまだよくわかっていないことが多いのは皆さんご存じのところだと思います。しかし、この連載でも書

いてきたような2000年代初頭の遺伝子解析技術のイノベーションにより、(がんを例にとると)正常細胞とがん細胞の反応の違いについては非常に詳細に把握できるようになってきました。発がんをトリガーする原因遺伝子の解析が進んだことは、高エネルギー治療をデザインするのに大きく貢献します。

ここでは高エネルギーと限定しましたが、低エネルギーやエネルギー環境を継続的に与え続ける治療(高周波, 光, 電場など)にも同じように大きな可能性があります。これらは広い意味でエネルギー治療の専門集団である「放射線科」というところが担うことに一定の利があると私は見ています。

そもそも、すでにいま、20世紀の放射線科では考えられなかった技術を使い始めているわけで、今後はさらにいろいろなエネルギーを使って治療とするということが行われてくると思われるのです。

少し話を違う角度から見てみます。

創薬分野のお話をします。一例として、がんに対する薬の世界では、20世紀のおわりくらいまでにある程度、分子標的薬に関する方法論が確立し、もう分子標的薬の後に新しい概念のものは生まれないのではないかと考えられていたところにチェックポイント阻害剤という新しい分野が開いたのは、皆さんご存じの通りだと思います。

これを外科手術、薬物治療(抗がん剤)、放射線治療という三本柱による治療という標準治療に加えた第4の治療として登場したものです。もしその言い方を踏襲するならば「第5の治療」「第6の治療」と言うところにこのようなこれまで用いられてこなかったエネルギーを使った治療というものが明確に入ってくると思います。そういう文脈の中で、どの技術を重要視し、それを治療体系にどう加えていくかを考えていくことこそが放射線科の将来の専門分野の1つだと認識しています。

放射線科の未来を語るには非常に逆説的ではありますが、放射線という言葉から離れてみて、「鷹揚に」放射線医学技術のオウヨウを考えるべきであると思っています。次号では、こういった背景をもとに、百瀬編集長と未来の医療、未来の放射線科について議論をさせていただきたいと思っています。

一年間連載におつきあいいただきありがとうございます。

師走の寒風を窓下に見ながら 奥 真也

《参考文献》

Die 革命(大和書房, 2019)奥真也

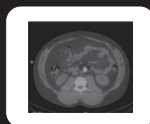
医療の未来年表(講談社現代新書, 2020)奥真也

編集後記

今年2月で11年使用した自家用車を新しく買い換えようと、ネットで新車情報をいろいろ調べている。最近では電気自動車(EV)が注目されているが、特にヨーロッパ(EU)では2035年以降のガソリン、ディーゼル、ハイブリッドの新車販売を禁止し、EVしか販売できない方針となったことからEVの販売が盛んである。しかも、EUではエネルギー源として再生エネルギー電力の割合が38%(2020年)で化石燃料を上回った。一方日本は同年で化石燃料が依然として75%、再エネが21%と大きく出遅れている。もちろん、再エネの比率は年々増加しているが、伸びは鈍い。EUはEV車の充電設備も量産する予定だと聞く。このように国のエネルギー政策やインフラの整備があつてこそEV車を購入の対象にすべきであろう。化石燃料を使ってEV車を充電してもCO₂排出制限に貢献はしないし、国内のインフラ状況を考慮しても利点は低い。10年後の車の技術革新には期待できるだろうが、国のエネルギー政策や国民の再エネに対する意識によってもその普及に影響しそうだ。未来の医療事情も恐らく、国内の医療政策、国民のインフラに対する協力体制が、これからの医療技術を生かせるかを決めるのではないか。次号ではそうした点についても奥先生と対談して誌面で皆様にお伝えしたいと思います。次号もお楽しみに。(編集委員長)

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：221ACBZX00029000
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 薬事承認番号：222ACBZX00088000
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTab
 薬事承認番号：22300BZX00445000

DOC1215724

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)}

テクネ[®] MDP注射液/キット

放射性医薬品基準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

^{注)}注意—医師等の処方箋により使用すること。

※「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://fftc.fujifilm.co.jp

TEL 03(5250)2620

2018年10月作成

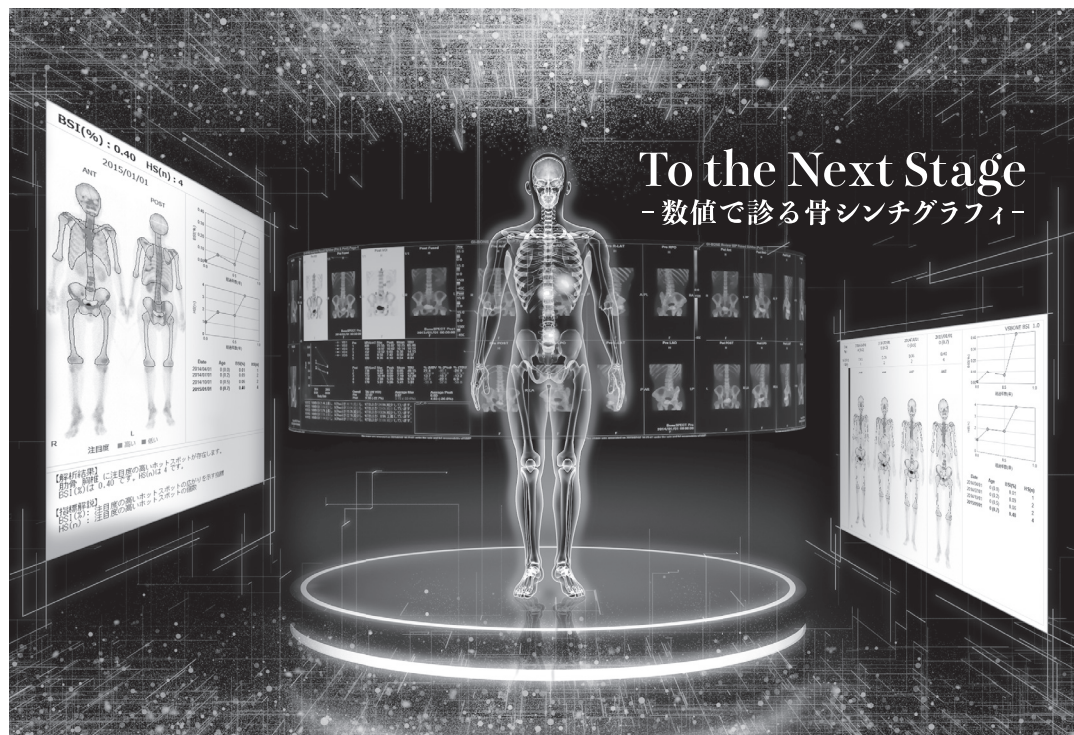
SIEMENS
 Healthineers

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 ホライゾン 認証番号:227ADBZX00164000



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

骨シンテ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テグラムをとる。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。

(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)日本アイントープ協会医学・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

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

資料請求先

日本メジフィジックス株式会社

〒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。

https://www.nmp.co.jp

2019年11月作成

Canon

それは未来を見据えた高画質。
PET-CTは、いまデジタルを纏う。



キヤノンメディカルシステムズは、将来にわたって幅広いニーズに応えるため、高画質と高い汎用性を併せ持つPET-CTを開発しました。

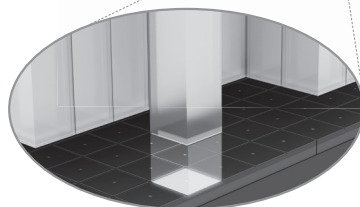
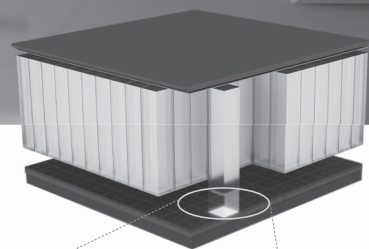
最新技術を惜しみなく投入することで高画質と低被ばくを実現するとともに、医療従事者の安全や病院経営まで貢献します。

最先端の技術をもっと多くの人に、
新デジタルPET-CT Cartesion Prime 誕生です。

次世代デジタルPET-CT

Cartesion Prime

【販売名】PET-CT スキャナ Cartesion Prime PCD-1000A 【認証番号】301ACBZX00003000



New Digital PET Detector

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

Made For life

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

2022年1月20日発行