

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

# 臨床核医学

# 2022

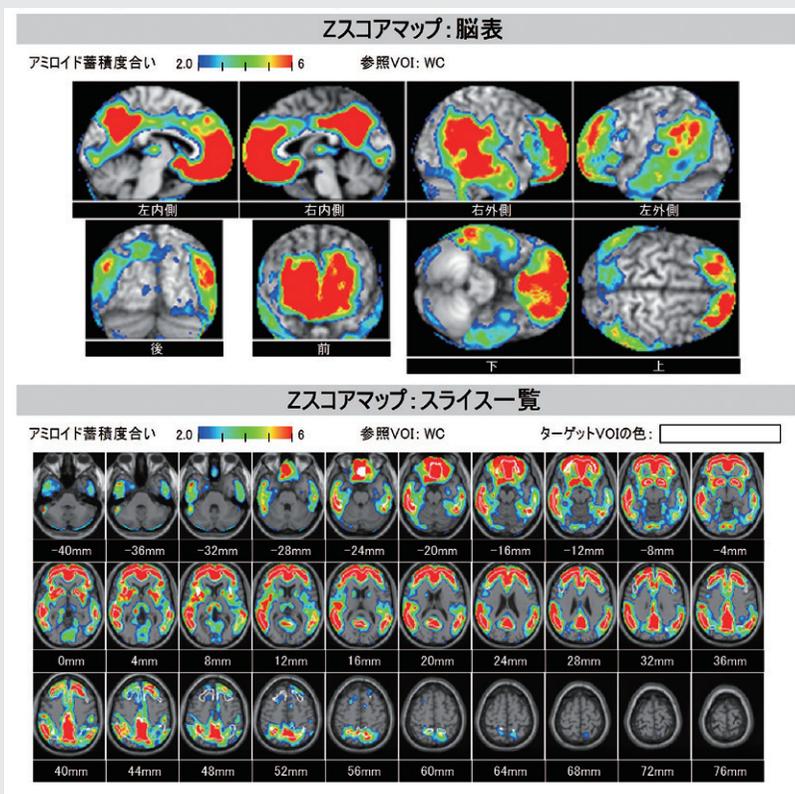
## Vol.55 No.3

5月号 33~48頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算267号(奇数月刊行)

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



See Page 34

ホームページ・Online版 [www.rinshokaku.com](http://www.rinshokaku.com)

[総 説] アルツハイマー病におけるアミロイドおよびタウPETの現状…………… 34  
松田 博史

[提 言] がん検診における感度について(NLSTのデータを利用して) …………… 38  
飯沼 武

[対 談] 医療未来学から覗く未来の医療 対談編 後編 …………… 41  
奥 真也, 百瀬 満

## 総説

## アルツハイマー病におけるアミロイドおよびタウPETの現状

## Current Status of Amyloid and Tau PET in Alzheimer's Disease

松田 博史 MATSUDA Hiroshi

Keywords : PET, Alzheimer's disease, amyloid, tau

## 《はじめに》

認知症の日常診療においてMRIや脳血流SPECTは補助診断法として、早期診断や鑑別診断に多く用いられている。認知症の多くを占めるアルツハイマー型認知症では特徴的な画像所見が報告されており、臨床診断に役立っている。その一方で、臨床的に診断されたアルツハイマー型認知症においても、2割を超える症例ではアミロイドPETで陰性と報告されており、臨床診断の限界が示されている<sup>1)</sup>。

一方で、画像診断や脳脊髄液検査の発展とともに、バイオマーカーにより分類することによりアルツハイマー病の定義を症候群的なものから生物学的な構成に移行させるAT(N)分類が提唱されている<sup>2)</sup>。Aはアミロイドβ蛋白の蓄積を示し、画像診断ではアミロイドPETによる。Tはタウ蛋白の蓄積を示し、画像診断ではタウPETによる。(N)は神経変性または神経障害を示し、画像診断では糖代謝PETや構造MRIによる。それぞれを陽性と陰性で分類することから、8つのプロフィールが存在する。すべてが陰性であれば、アルツハイマー病バイオマーカー正常、AとTがいずれも陽性であればアルツハイマー病、Aが陽性でありTと(N)が陰性であればアルツハイマー病理変化、Aと(N)が陽性でありTが陰性であればアルツハイマー病理変化と付随した非アルツハイマー病理変化、Aが陰性であれば非アルツハイマー病理変化となる。このAT(N)分類は、今後、アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の開発に役立つと期待されている。

## 《アミロイドPET》

最初に開発され、現在でも研究目的に多く使用されている<sup>11</sup>C-PiBは<sup>11</sup>Cの半減期が20分であることから院内サイクロトロンでの製造が必要なため普及は困難である。このため、デリバリー可能な製剤として半減期が110分と長い<sup>18</sup>Fで標識された製剤である<sup>18</sup>F-Florbetapir, <sup>18</sup>F-Florbetaben, <sup>18</sup>F-Flutemetamol, および<sup>18</sup>F-NAV4694が開発された。これらのうち、<sup>18</sup>F-Florbetapir, <sup>18</sup>F-Florbetaben, <sup>18</sup>F-Flutemetamolについては、剖検脳において病理学的変化との対応が証明された後に規制当局の承認を得て欧米で販売されている。本邦において、この3製剤の院内製造に用いる合成装置は医療機器として薬機法により承認されている。さらに、<sup>18</sup>F-Florbetapirと<sup>18</sup>F-Flutemetamolはデリバリー製剤として製造販売承認が得られ、医用サイクロトロンを持たない施設でもアミロイドPETが可能となった。その効能または効果は、アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化である。ただし、未だ保険収載には至っていない。<sup>18</sup>F-NAV4694は<sup>11</sup>C-PiBに匹敵する優れたアミロイドPET製剤であり、他の<sup>18</sup>F標識製剤よりもダイナミックレンジが広いいため、アルツハイマー病のより早期の段階での介入をめざす治験や臨床研究に用いられている。

アミロイドPETでは視覚による陰性か陽性の判定が求められる。この判定はPET装置の性能にも左右され、最近の高分解能の半導体PETは正診率の向上に寄与すると思われる(図1)。陽性判定において注目すべき部位は1)後部帯状回か

福島県立医科大学生体機能イメージング講座 / 南東北創薬・サイクロトロン研究センター

〒100-0004 東京都千代田区大手町2-2-1新大手町ビル6F (621区)

一般財団法人脳神経疾患研究所南東北グループ首都圏事務所

TEL : 03-6271-8507 E-mail : mhiroshi@fmu.ac.jp

The Metropolitan Office of the Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience

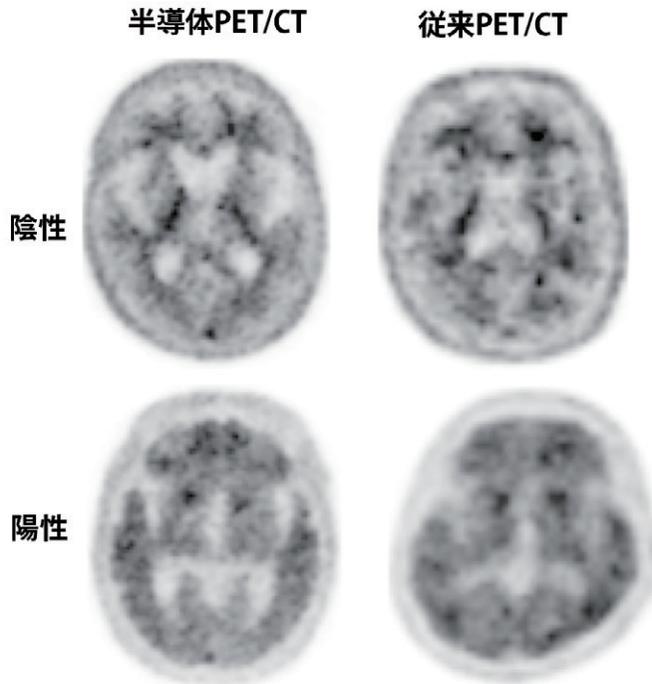


図1  $^{11}\text{C}$ -PiB PETによるアミロイド陰性例と陽性例

半導体PET/CT(United Imaging Healthcare社製, uMI780)と光電子増倍管を用いた従来のPET/CTによる画像の比較。半導体PET/CTでは、陰性例における白質への集積、陽性例における皮質への集積が従来PET/CTよりも明瞭である。

ら楔前部, 2)内側前頭前野, 3)側頭葉新皮質, 4)頭頂葉, 5)線条体前腹側部であり, おおよそこの順に集積が進展する。 $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPET画像は, $^{11}\text{C}$ -PiB画像に比べ, 灰白質への特異的な集積と白質への非特異的な集積とのコントラストが一般的に低い。このため $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPETの軽度の集積の読影では, 読影者間での陽性判定が一致しないことが多い<sup>1)</sup>。

この視覚判定を補う目的で定量評価法が提唱されている。従来から用いられてきた方法は, 非特異的集積と特異的集積の比であるStandardize Uptake Value Ratio(SUVR)である。非特異的集積を示す参照部位としては, 小脳皮質, 小脳全体, 橋, 小脳全体と脳幹などが用いられるが, 参照部位の選択によりSUVRは変動する。また, 用いるアミロイドPETトレーサによって, 同じ症例でもSUVRは変動する。このSUVRの変動を抑えるために, 新たな指標として, アミロイド集積を100段階で示すセンチロイドスケール<sup>3)</sup>が提唱された。アミロイド集積がまずみられない50歳未満の健常人での $^{11}\text{C}$ -PiB PETの集積を0とし, 高齢者のアルツハイマー型認知症患者の $^{11}\text{C}$ -PiB PETの集積を100とする。同一症例に $^{18}\text{F}$ 標識ア

ミロイドPETと $^{11}\text{C}$ -PiB PETを撮像し, 換算式を設定することにより $^{18}\text{F}$ 標識アミロイドPETの集積を100段階で表す。この手法を用いれば, 用いるアミロイドPET製剤や選択する参照部位の違いによらない一定した定量値を得ることができる。

#### 《センチロイドスケール算出ソフトウェアの開発》

アミロイドPETの定量評価にセンチロイドスケールが広く用いられるようになり, アルツハイマー病の疾患修飾薬の治験における患者選択にも用いられるようになった。ただし, この方法の最大の欠点は, 同時期に撮像したMRI, 特に全脳をカバーする3次元T1強調画像が必要なことである。センチロイドスケールを算出するためには, Global Alzheimer's Association Interactive Network(GAAIN, <https://gaain.org>)の提唱する方法に従い, GAAINの供給する2種類の標準脳座標上での関心領域を用いる必要がある。1つは, アミロイド集積が多くみられる大脳皮質と線条体からなる関心領域であり, もう一つは非特異的集積がみられる参照部位である。このために, 得られたアミロイドPET画像を標準脳座標上へと形

態変換する必要がある。この目的にはStatistical Parametric Mapping (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いて線形変換と非線形変換を行う。アミロイドPET画像は陰性では白質集積が高いが、陽性例では様々な程度の左右差のある大脳皮質集積を示す。このため形態変換に用いるアミロイドPETのテンプレートの設定が困難であり、PET単独では高精度の形態変換は難しい。

GAAINの推奨では、同時期に撮像されたMRIとアミロイドPETを同じ座標に登録した上で、MRIを標準脳座標上に形態変換し、そのパラメータをアミロイドPETに応用する手法がとられている。ただしこの手法では、同時期に撮像されたMRIが存在しない場合には、センチロイドスケールを算出することができない。われわれは、この欠点を克服するために、PET/CT装置のCTに着

## Amyquant解析結果レポート

Amyquant (Ver.1.00.0013)  
swcrp\_00000001.amy

### 被検者情報

	受付番号	名前	患者ID	生年月日	年齢	性別	検査日	収集日
PET								
MRI								

### 指標値

参照VOI	SUVr	Centiloid
WC	1.740	68.5
CG	2.036	68.9
Pons	1.194	55.9
WC+B	1.623	66.2

### 画像情報

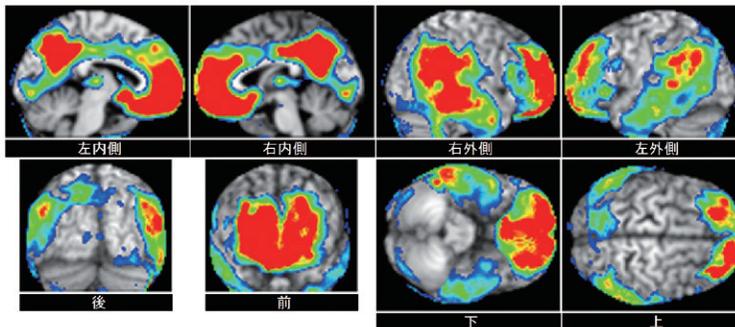
・PET画像ファイル名: 00000001.dcm  
 ・MRI画像ファイル名: 00000001.dcm  
 ・トレーサー : 11C-PIB

### 陰性群DB情報

・陰性群DBグループ: 11C-PIB DB for Amyquant  
 ・陰性群DB : 11C-PIB 若年(34例)

### Zスコアマップ: 脳表

アミロイド蓄積度合い 2.0  6 参照VOI: WC



### Zスコアマップ: スライス一覧

アミロイド蓄積度合い 2.0  6 参照VOI: WC

ターゲットVOIの色:

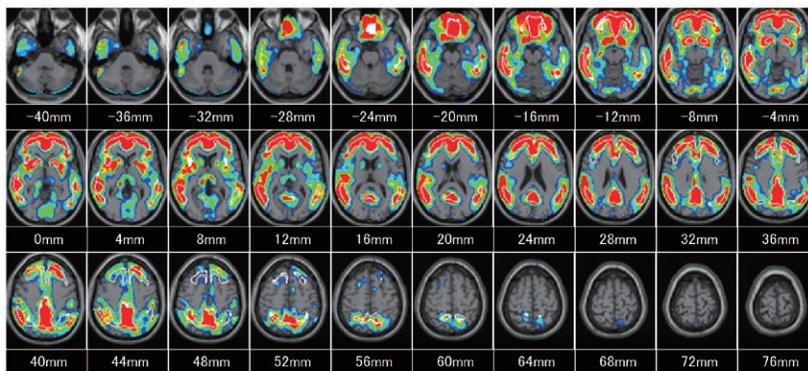


図2 アミロイドPET定量ソフトウェア, Amyquant

アミロイドPETと3次元T1強調画像またはPET/CTのCTを入力することにより、自動的にセンチロイドスケール算出が行われる。50歳未満の健常者からなる陰性データベースと比較することにより得られたZスコアマップを脳表および断層像で表示する。

目した。CTは減弱補正用に低線量で撮像されているが、全脳をカバーするように撮像されている。この低線量CTをMRIの代わりに用いることによりセンチロイドスケールを算出しようという試みである。既に先行研究は存在していたが、確証を得る目的で研究を行った<sup>4)</sup>。その結果、低線量CTで得られたセンチロイドスケールは平均で-1.7とMRIに比べ若干の低値を示すものの、PET単独よりもはるかに優れた結果を得ることができた。また、現在検討中であるが、PET/CTのCTを標準の線量とすることによりMRIと同一の結果を得ることができている。PET/CTのCTを用いてセンチロイドスケールを算出できることがわかり、今後はMRIに取って代わる可能性があると考えられる。なぜならPETと全く同じ時期のCTであり、MRI特有の幾何学的歪みがないためPETとCTの位置登録もより高精度に行うことができるからである。この目的も含めて、われわれは、現在用いられている5種類のアミロイドPET薬剤に対応した定量ソフトウェアを開発し<sup>5)</sup>、Amyquantと名付けた(図2)。このソフトウェアでは、それぞれのPET薬剤ごとに、50歳未満の健常者の陰性データベースをGAAINの許可のもとに搭載しており、個々の症例でアミロイド集積のZスコアマップを得ることもできる。

### 《タウPET》

アミロイドPETは認知機能正常の高齢者でも陽性を示すことから、その集積は認知機能とは相関しない。一方、タウPET集積は認知機能と相関し、さらにMRIでの萎縮に先行すると考えられている。タウPETは、タウ蛋白を標的とした疾患修飾薬のみならず、アミロイドβ蛋白を標的とした疾患修飾薬の治験にも適用されている。現在では、標的外の集積が少ない第2世代のタウPET薬剤が治験や臨床研究に用いられるようになった<sup>6)</sup>。その中でも<sup>18</sup>F-MK6240が欧米で多用されており、本邦でも本剤を用いた研究がわれわれを含め複数の施設で進んでいる。この薬剤は、アルツハイマー病における3リピート/4リピートタウ蛋白に良く集積することが知られている。MRIと重畳することにより、集積部位を正確に同定することが肝要と思われる。このためには空間解像力の高い半導体PETが望ましい。さらに、今後はアミロイドPETと同様に、標準的な定量

評価法の確立が望まれている。

### 《おわりに》

認知症の診療においては、現時点においてもアミロイドPETの重要性はますます増していくものと思われる。アミロイドPETが陰性であれば、ほぼアルツハイマー病を否定できる。さらに、アルツハイマー病に対するアミロイドβ蛋白を標的とした疾患修飾薬が本邦でも認可されれば、アミロイドPETは適応決定に必須となる。その際には、視覚判定のみならずセンチロイドスケールの算出が求められるかもしれない。一方で、タウPETは、アルツハイマー病でのAT(N)分類を可能とし、認知症における生体での脳病理変化を捉えることができるようになった。今後の疾患修飾薬の開発に大きく貢献するものと期待される。

### 《文献》

- 1) Matsuda H, Ito K, Ishii K, et al. Quantitative evaluation of <sup>18</sup>F-Flutemetamol PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: A multicenter study. *Front Neurol* 2021; 11:578753
- 2) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14:535-562.
- 3) Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015; 11:1-15.
- 4) Matsuda H, Yamao T, Shakado M, et al. Amyloid PET quantification using low-dose CT-guided anatomic standardization. *EJNMMI research* 2021; 11:125.
- 5) Matsuda H, Yamao T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain Behav* 2022; 12: e2499
- 6) Bischof GN, Dodich A, Boccardi M, et al. Clinical validity of second-generation tau PET tracers as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48:2110-2120.

## 提 言

## がん検診における感度について(NLSTのデータを利用して)

飯沼 武 IINUMA Takeshi

QST放射線医学総合研究所名誉研究員(医学物理士)

- ・本論文の内容に関連する利益相反事項はありません

## 《1. はじめに》

医学における検査の感度が重要であることには誰も異論はないであろう。今回、筆者はがん検診に限って感度を考察する。とくに、CTと胸部X線(CXR)を利用した米国のNational Lung Study Trial(NLST)を例に示す。読者のご批判を頂きたい。

## 《2. 感度の定義》

まず、がん検診のスクリーニング検査の感度の定義を示す。まず、受診者集団を次の4群に分類する。1)受診者集団にがんあり、診断でがんあり(真陽性):A個, 2)受診者集団にがんあり、診断でがんなし(偽陰性):B個, 3)受診者集団にがんなし、診断でがんあり(偽陽性):C個, 4)受診者集団にがんなし、診断でがんなし(真陰性):D個である。ここで全受診者数はA+B+C+D, 感度は $A/(A+B)$ , 特異度は $D/(C+D)$ , Accuracy(正確度)は $(A+D)/(A+B+C+D)$ である。がん検診の場合はDがとくに多いことが特徴と言える。

問題点を指摘する。受診者集団にがんあり・なしは本当のことはわからない。病理が基準になるとも考えられるが、それとても完全とは言えない、とくにがんが遺伝子1個の発生から始まるとすればである。また、診断でがんあり・なしの基準についても、スクリーニング検査法や読影する医師の能力によって異なることが予想される。

NLSTではRCT(無作為化臨床試験)によって、受診者集団が2群に分けられ、それぞれの集団にスクリーニング検査としてCTとCXRという別の検査を行うがん検診を実施した。この時、2群には同じ数と進行度(病期)のがんが存在すると考えられるが、この2群に異なる種類のスクリーニ

ング検査が実施されることを想定する。NLSTはこの条件を満たしているので、以下にそれを例に説明する。

## 《3. NLSTのRCTを例に》

NLSTの概要を述べる<sup>1)</sup>。本研究はCT群26722人, CXR群26732人のRCTで、受診者は現, 過去喫煙者で男31532人, 女21932人, 年齢は55-74歳である。検診は3回行われ、初回検診(T0)の後、繰返し検診が毎年で2回(T1とT2)が実施された。それによってCT群のCXR群に対する肺癌死亡の相対リスク(RR)が0.80を得た世界初の報告である。

## 《3.1. CT群とCXR群の感度》

この論文1)のTable 5: Stage and Histologic Type of Lung Cancers in the Two Screening Groups, According to the Results of Screeningによると、CT群では検診発見がん群(Positive Screening Test: PST)が649個、検診見逃しがん群(Negative Screening Test: NST)が44個、合計693個。CXR群ではPSTが279個、NSTが137個、合計416個であった。ただし、見逃しは1年後の検診までに肺癌と診断されたものである。従って、前節のAはCT群で649, CXR群で279, BはCT群で44, CXR群で137であり、感度はCT群で $649/693=0.937(94\%)$ , CXR群で $279/416=0.671(67\%)$ と算出される。

## 《3.2. CT群とCXR群における検出肺癌の進行度》

一方、発見肺癌と見逃し肺癌の進行度を調べるために、病期別割合を計算する。PSTではCT群が病期不明の14個を除き635個から計算し、1A期0.518(329/635以下略), I B期0.112 II A期0.041, II B期0.031, III A期0.093, III B期0.077, IV期0.128, CXR群が病期不明の4例を除き275個から計算し、

I A期0.327(90/275以下略), I B期0.149, II A期0.051, II B期0.040, III A期0.127, III B期0.098, IV期0.207。

NSTではCT群が病期不明が0個であったので44個から計算し, I A期0.114(5/44以下略), I B期0.045, II A期0.045, II B期0.068, III A期0.068, III B期0.341, IV期0.318, CXR群が病期不明2個を除き135個から計算し, I A期0.119(16/135以下略), I B期0.044, II A期0.015, II B期0.044, III A期0.156, III B期0.178, IV期0.444。

PSTとNSTの合計(PST+NST)ではCT群が635+44=679個から計算し, I A期0.492((329+5)/679以下略), I B期0.108, II A期0.041, II B期0.034, III A期0.091, III B期0.094, IV期0.140, CXR群が275+135=410個から計算し, I A期0.259((90+16)/410以下略), I B期0.115, II A期0.039, II B期0.041, III A期0.137, III B期0.124, IV期0.285である。

ここでCT群とCXR群の進行度を数値で表わすために, 予測肺癌致命率(Predictive Lung Cancer Fatality: PLF)を導入する。PLFは次の式で表わす。PLF= I A期割合\* I A期致命率+ I B期割合\* I B期致命率+ II A期割合\* II A期致命率+ II B期割合\* II B期致命率+ III A期割合\* III A期致命率+ III B期割合\* III B期致命率+ IV期割合\* IV期致命率。病期別致命率は国肺癌連盟(IASLC)第7版の臨床病期5年実測生存率を1.0から差し引いたものとした。

ここにCT・PSTのPLFの計算例を示す。PLF=0.518\*0.18+0.112\*0.34+0.041\*0.48+0.031\*0.53+0.093\*0.64+0.077\*0.81+0.128\*0.94=0.410, CXR・PSTのPLFは0.519, CT・NSTのPLFは0.712, CXR・NSTのPLFは0.728, CT・(PST+NST)のPLFは0.429, CXR・(PST+NST)のPLFは0.582である。

### 《3.3. CT群とCXR群の要精検率》

要精検率は感度にも影響を与える因子であるので, NLSTのCT群とCXR群について検討した。文献1)のTable 2 Results of Three Rounds of Screeningから, Positive Results/Total Number Screenedを要精検率とした。CT群は初回検診(T0)が7191/26305=0.273, 繰返し検診1(T1)が6901/24715=0.279, 繰返し検診2(T2)が4054/24102=0.168, 全検診(T0+T1+T2)が

18146/75122=0.242, CXR群はT0が2387/26035=0.092, T1が1482/24089=0.062, T2が1174/23346=0.050, T0+T1+T2が5043/73470=0.069である。

### 《4. 考察》

まず, NLSTのRCTで2群に分けられた受診者集団のなかに同じ数と進行度(病期)の肺癌が存在することは間違いない。しかし, この集団に対して一方にCT検査が, 他方にCXR検査が実施される場合に検出される肺癌を考える。CTがCXRより多くの肺癌を検出することが予想される。理由は検診を始めた初期の頃はCTがより多くの早期肺癌を発見すると考えられるからであり, 上記のCT・PSTが649個なのに対し, CXR・PSTは279個であった。一方で同じ集団に検診が長期に行われたときには罹患数が2つの集団で同じになるので発見肺癌の数は近づいてくるが, 病期は異なっていると思われる。今回は3回の検診であるため, 初期の検診の影響がでたものと考えられる。

次にCTスクリーニングの感度がCXRスクリーニングの感度より良好であることが明らかとなったが, その理由はよく判らない。見逃しが次回の検診までに肺癌と診断されたものとしたので, CXR検診の方が見逃しが多い可能性があり, 検診が長期にわたって行われた場合はCTとCXRの感度は変化するかも知れない。

一方, PLFはCT群がCXR群に比較してよいことは明らかであり, とくにPLF(CT・(PST+NST))とPLF(CXR・(PST+NST))の比はCT群とCXR群の肺癌死亡比を示す。すなわち0.429/0.582=0.737であり, NLSTのRCTの実測肺癌死亡相対リスク0.80と比較してよい。この0.80という値は3回の検診が終わった後の約4年間の追跡の結果であり, 0.74が検診直後の受診率100%の結果であることを考えると妥当である。また, CT群のPLFがCXR群それに比してよいのはCT群に含まれる早期肺癌がCXR群に比して多いからであり, 検診が長期に実施された場合もCT群のPLFがCXR群のそれに比してよいであろう。

要精検率はCTが平均で0.242, CXRが平均で0.069であり, CT群が大きい。このことは感度に影響したと思われるが, 定量的にははっきりしない。これからの課題である。以上の議論から, がん検診の感度は進行度(病期)(上述のPLF)を示

さなければ、意味がないことになる。がん検診の感度の比較はPLFが類似の検査で行わなければならないと思われる。さらに問題となるのは過剰診断(Over-Diagnosis: OD)である。スクリーニング検査の性能がよくなると、ODに関係し今回ではCT検診の関与が大きいと考えられる。ODはがん検診の感度、PLF、要精検率に影響するが、ODをCT画像所見から発見し、その頻度を減らす努力を続けなければならない。

#### 《5. 結論》

がん検診の感度をNLSTのデータをもとに検討した。がん検診の感度は検出がんの進行度を加え

なければならないことを示した。とくに、肺癌検診のCTとCXRではその性能に大きな差があるので予測肺癌致命率(PLF)を算出する必要がある。また、要精検率と過剰診断は感度と密接に関連があるが、今後の研究課題である。

#### 《参考文献》

- 1) National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomography Screening. N Engl J Med 2011;365:395-409

**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<sup>注)</sup>

**テクネ<sup>®</sup> 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(<sup>99m</sup>Tc)注射液 / 注射液 調製用 薬価基準収載

注) 注意一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 TEL.03(5250)2620  
ホームページ: <http://fitec.fujifilm.co.jp>

2018年10月作成

## 対 談

## 医療未来学から覗く未来の医療 対談編 後編

## Future in Medicine from a medical futurologist's perspective

## Interview with Dr. Oku part 2 of 2

奥 真也<sup>1)</sup> OKU Shinya聞き手 百瀬 満<sup>2)</sup> MOMOSE Mitsuru医療未来学者・医師  
「臨床核医学」編集委員長

本号では、「医療未来学から覗く未来の医療」対談の後半部分のインタビュー記事を掲載いたします。前号を読まれていない読者の方は是非そちらをお読みになってから本号をお楽しみください。

## 《治療アプリは医療機器・薬のdigital transformationへの第一歩について》

百瀬：このテーマで先生は診断補助や治療補助としてソフトウェアが今後、医療現場で幅広く活躍するのではないかとされていました。現在は、例えば本文でも述べられていましたが脳MRI解析で用いられるVSRADとか脳血流解析のeZISなどがそれにあたると思います。こうしたアプリはAI診断にも通じるところがあるわけですが、AI診断ツールも現在の「薬事承認」というプロセスがやはり必要なのでしょうね。

奥：この10年くらいまでにソフトウェア薬事というのが完全に法制化されました。昔は例えばPACSとかCTについているワークステーションは診断モダリティと一緒にしか診断機器にできなかったのです。しかし、その後そういう機器も薬事承認が必要だろうということになり、やがてソフトウェア薬事というのが議論されるようになったのです。そして、その間にソフトウェアアプリというのが入ってきて、治療アプリもその対象になるだろうね、という話になってきました。その第1号として禁煙アプリが認可されました。(前編で話題になりましたが)パーキンソン病の仮面様顔貌とかチック、遺伝疾患で起こる不随意運動などを解析する様々なソフトウェアを開発するプロジェクトを進めていて今後の大きな流れになる

のかなと思います。前述のVSRADについてはそのような薬事承認プロセスがない時代にエーザイがアリセプトの販促ツールとして出したわけですが、当時は製薬協働もいわゆる業界行動指針が甘かったために広く普及することができたのだと思います。今であれば薬事承認の認可のシステムがなくても、そう簡単にかような販促ツールが認可されることは難しいでしょう。現在、製薬協には国から強い規制がかかっている、それを破ると法律違反として扱いますよというレベルになってきています。VSRADも本来ならそういう厳しい認可のプロセスを経て出されなければならないのですが特に規制を受けずに現在でも一般に使用されています。

百瀬：VSRADやeZISなど以前から使用されているソフトウェアは移行処置的に使用されているということですね。今やこれがないと診断できないというレベルになってきていますので今更規制されてもという気持ちが大きいでしょう。

奥：そういうソフトが必要不可欠なツールとして使用されているということは、コンピューターテクノロジーが相当高いレベルで診断医のレベルを超えて役に立っていることを意味します。ただ、これが誤った結果を出して裁判になってしまったときには大きな問題になるでしょうね。

百瀬：現在は、このソフトについてはそれを扱う医師の責任ということにはなっています。

奥：とはいえ、実際に裁判になるとどこまでソフトウェアに責任が生じるかは未知数だと思います。

百瀬：それはまさに自動運転の時の過失責任(VoIIのテーマ)に当てはまる問題ですよ。

1) 医療未来学研究所

E-mail : medfuturologist@gmail.com Twitter : @medfuturologist

2) 百瀬医院 内科・循環器内科

E-mail : momose.mitsuru@twmu.ac.jp

奥：その通りです。

百瀬：私の専門の循環器分野で近年、一般に心臓カテーテル検査で測定する冠血流予備量比 (FFR) を CT スキャンで測定する FFR<sub>CT</sub> の解析が保険承認されました。米国企業のハートフロー社がソフトを開発しており、日本で使用するとハートフロー社にデータを転送して解析してもらうとのことで7500点という膨大な保険点数が付けられました。ソフトで解析するという作業のみにこのような点数がつけられたことに驚きを感じました。

奥：私もハートフロー社のことは存じていますが、よい感じのソフトですね。

百瀬：もとのCT画像のデータに問題があると解析が難しくなるために、このソフトを使用できる条件として患者側の条件や施設基準が厳しく設けられています。保険点数が高いということが理由なのかもしれませんが。

奥：話はそれますが、厚労省が施設基準によって新しい技術の保険診療を抑制してしまうのは本当に正しいことなのか疑問に思います。その基準の内容がその技術を利用する際の本質をついているとは考えにくいものもかなりあります。実際には厚労省は「使われすぎないように」というのを目指しているのです。本来は良い技術だったり良い治療であったりするものをあえて抑制することで使われすぎないようにしている。これは医療費の問題を施設基準という尺度で制限しているが、本質ではないと思います。TAVI (大動脈弁狭窄のカテーテル治療) やオプジーボ (がん治療薬) の適応について特にそのように感じます。

百瀬：ソフトウェアアプリの話に戻しますが、本文で紹介された禁煙アプリは禁煙外来に行き、そこでダウンロードするのでしょうか？

奥：いいえ、アプリは自分でいつでもダウンロード可能です。しかし、診療を受けずに使うことはできません。CO測定器を用いて禁煙外来の認可を受けている施設でしかこのアプリを使って治療をすることはできません。

百瀬：このアプリはニコチンパッチの代用として使用していると考えてよいのでしょうか？

奥：その通りです。つまり、禁煙外来が設置されていないとできないということで、前述の施設基準で縛るという考え方と一緒になのです。私はその考え方は基本的に間違っていると思っています、何

もCO濃度を測ったり、禁煙パッチを使ったりしたことがあるなどは関係なくて、医師と患者さんが同意して始めれば良いのだと思っています。

百瀬：そのあたりが、医療費を縛るという考え方に基づいていると思われませんか。このような便利なアプリが世に出されても縛りがあれば当然、普及が妨げられてしまいますよね。

奥：その通りですね。実はこのアプリを使って禁煙外来が設置されていないようなところで使ってほしいわけです。僻地でほどほどわかっている内科の先生と患者さんが、禁煙アプリがあればできますよ、という具合に気軽に始められれば良いわけです。

百瀬：私も以前禁煙外来を行おうとしたらCO濃度測定器が必要と聞いて、あまり需要がないのにどうしようかと悩んでやめた経緯があります。禁煙の指導をするのにハードルを高くするのはやはり問題があると思いますね。

奥：厚労省は施設基準を設けてある程度のセンター化を目指しているのです。TAVIやハートフローのFFR<sub>CT</sub>の話でもそうですが、センター化により質の担保ができます。

百瀬：難しい手技を伴う治療についてはある程度の縛りは必要ですね。

奥：確かにそうですが、難しいものから易しいものまで施設基準で縛るのは問題ですね。時代に逆行しているといえると思います。

百瀬：話は変わって診断ツールのお話ですが、先生が著書の中で紹介していましたウェアラブルデバイスは期待できると思います。最近のSF的な映画でも、各自装着したデバイスがネットワークにつながっていて健康が常に監視される、といった話があります。

現在、致死性不整脈や突然死を予防しようとApple Watchなどのデバイスで心電図の自己測定が研究目的で行われていますが、保険点数がつかないで問題だと関係者は言います。このようなウェアラブルデバイスの保険適応について水面下で動きはあるのでしょうか？

奥：現状ではウェアラブルデバイスを付けたときの医学的なメリットの提示が難しいと思います。測定はよいことだとは思いますが、例えば私のバイタルを全部取った時にそれがどういうふう健康に良い影響を与えたのかという実証が必要だと思っています。そのためにはかなり多くの人のデー

タを集めてエビデンスを構築する必要があるでしょう。ただ、診療報酬の付与を待っているとこのデータの蓄積は得られないので、まずはデータをとることを進めていく必要があると思います。これをつけていれば突然死が防げるとか失神の精査とか何らかのモチベーションがあるとデータを集めやすくなると思います。

話は変わりますが、その他のデバイスとして携帯型の脳波測定とか腕時計に代わりオーラリングという指輪型デバイスも開発されており、腕時計型よりよいとの話も出ています。睡眠の質や運動量、体調を計測し、分析してくれるそうです。アメリカでは将来的には指輪型が一般化するだろうと言われています(現在のオーラリングの価格は3-5万円)。また、電子回路を皮膚印刷してセンサーとつなぐウェアラブルデバイスも開発されています。入れ墨のように皮膚に直接印字する方法と貼る方法があるようですが、貼る方が便利ですね。

百瀬：現在も普及している貼るデバイスとしてリブレがありますね。小さい針がついていて皮膚に圧着して貼り付けることで2週間の血糖値が非侵襲的に測定できるデバイスで、糖尿病や低血糖症の管理などに広く使われています。これも現在保険適応となっているのですが糖尿病専門医でないと保険が適応にならないのです。現在、専門医でない内科医の多くが糖尿病患者を診ているわけですからこれも何とかしてほしいところです。

### 《デジタルトランスフォーメーションって何？ について》

百瀬：本文ではデジタルトランスフォーメーションとして「デジタル治験」、「オンライン診療」、「AI問診」を取り上げていました。

百瀬：オンライン診療ですが、私の診療所でもオンラインができるようにはして、患者さんにオンラインを提案することがありますが、あまり利用したいと言う人がいません。地域の診療の場合、当院は特に院内薬局なので、来た方が早く薬をもらえるというメリットもあります。現状、比較的若い方で職場近くの診療所に通院している人などがオンラインをよく利用されているようです。

奥：オンライン診療の利用に関して言うならば、患者さん側のITリテラシーに依存するところが大きいのだと思います。もう少し接続が簡単にな

らないと80歳くらいの人は使えないと思うんです。そういう意味ではまだまだオンライン診療は進化が必要だと思います。でも国がやれというのでとりあえず導入した、でもまだ使われていない、というのが現状です。

ただ、現在、オンライン診療を提供しているMedley/MICINのツールのレベルはまだまだなのですが、このコロナ禍の中で商売ができてしまっています。今後競合する会社がでてくると思うので彼ら競合の努力に期待したいと思います。調剤薬デリバリーの会社がオンライン診療サービスを始めているので、利便性が上がってくれば、一気にオンラインに傾くと思います。

### 《放射線領域の医療未来学について》

百瀬：この分野は読者に直結する話なので興味深く読まれたことと思います。

AI診断が主流になれば放射線科医は失職するのではないかと、という懸念はわかります。しかし、先生が紹介されているように放射線領域も日々進歩があるわけで、診断的医療機器やデバイスが今と変わらなければそうかもしれませんが、医療機器も進歩しますし、新しい画像技術に対する専門家の評価は必要でしょう。そういう意味では放射線科のプロは必要不可欠なのだと思います。ただ、AIがかなりアシストしてくれるのであれば現状の医師数はいらなないかもしれません。

少し具体的な質問になりますが、CTやMRIのAI読影は発展途上だと思いますが、診断を付ける、異常を検出して評価出来る、と言うレベルに達するのは2030年に間に合うのでしょうか？例えば2030年には肺炎や膀胱癌の鑑別診断やリンパ節転移の診断などをAIだけに任せておいて大丈夫なのでしょうか？

奥：AI問診の時にも出ましたが、鑑別診断を沢山提示してしまうという問題とそれを絞りこむ時の法的リスクがあるので、技術的に8割の診断能がありますということとそれを商品として出せるという組み合わせが解決していない状況なのだと思います。東大のベンチャー企業でAI診断ツールが開発されたのですが、医師の権限問題(医師法・AI医師法)を含む制度設計議論が商品化の前に立ちはだかっています。

百瀬：今は読影の専門医がまず使ってみるという段階で、使いながら徐々にAIにまかせていくと

いうプロセスでしょうか？

奥：そうですね。そこのところのカーブは急激に上がってくるのではないのでしょうか？任せられるかなと思ったらすぐに、もう医師がいらなくなるという段階に入るのではないかと思います。

百瀬：先日、胸部X線の肺がん検診のためのAI診断ソフトを開発した会社のプレゼンを聞いたのですが、現状では肺野の中だけの異常影を捕まえるというレベルで、まだこんなもんなのかなと思いました。現状このレベルでCTの読影がすんなりできてくるのかなという疑問をもってしまいました。

奥：いや、CTの方がずっと簡単だと思います。X線画像は様々な組織が重なった画像でむしろ読影が難しいです。話はそれますが、単純X線撮影などはもうなくなってもよいかもしれません。現在でもかなり低線量で読影可能なCT画像を作ることには可能です。さらに言えば、AIが読んでくれる画像ということになればもっと低線量で画質が落ちてでも十分読影が可能になるのではないかと思います。もちろん、過渡期には人間の目で読める画像でないといけません、そこを過ぎてしまえば非常に低線量で人間にはわからない画像でもよいはずで。私がいつもわかりやすい説明として使っているのが造影剤です。通常決められている造影剤は人間の目でコントラストが識別できるレベルで決められているわけですが、AIが読むのであれば、ほんのわずかでもコントラストがつけられればよいはずで。そうであれば造影剤の量は非常に少ないレベルで使用すればよいということになります。1/100くらいの量でもよいかもしれません。

百瀬：アンギオもDSAの技術が出てからかなり低用量の造影剤ですむようになったので、同じ考え方ですね、結局解析する能力があればよいということですよ。

奥：その通りです。

百瀬：話題を移しますが、読者が最も気になる核医学診断や治療に関して先生の未来イメージを教えてください。

奥：私が現役であったころでさえ、核医学者や専門医はすでにmethodologistとして生きていくしかない状況になりつつあったと思います。放射線を使うという古い技術モデルが放射線科全体の

ネックであるとすれば、その中で特に非密封放射性物質を使う核医学は分が悪い分野だと認識しています。100年後から見たら「昔は放射線やヨード造影剤を使って病気の診断していたんだよね」と言われると思います。今では光CTもできているわけですがコストの問題や放射線科医の慣れの問題、メーカーの慣れの問題でまだ世の中にほとんど出てきていないだけだと思います。核医学画像がMRIに置き換わった検査もありますが、今後も放射線を用いない画像診断にシフトしていく可能性は高いと思います。

核医学の未来というテーマに戻ると、今後ずっと残っていく技術ではないと思いますね。骨シンチをとってみても、最近では乳癌のガイドラインからは削除されました。また、私が核医学を始めたころは腎DTPA/MAGシンチグラフィで腎機能を測定する検査をしばしば行っていましたがいぶ少なくなってきました。

百瀬：分腎機能を見るにはまだ必要な検査ですね。有用性の低いガリウムシンチはだいぶ減ってきています。

奥：そうですね。いずれにせよ核医学が段々リプレイスされてしまうという現状は知るべきかなと思います。核医学が生き残るとすればやはり治療の分野だと思います。放射線本来の特徴である高エネルギーで組織を障害させるという本来の目的が活かされているので、自然な使い方だと思います。

百瀬：診断の方はリプレイスされるけど治療の方は今後進歩していく分野ということになりますね。

奥：やはり核医学ではmethodologyを作る人として生き残っていくべきだと思いますね。私が見ている限りでも一般の放射線診断をやっている人よりは、物の見方という点で核医学医の方が医療を作り出すのに向いている人が多いと感じます。

百瀬：臨床的な着眼がある人が多いと私も感じます。

奥：分腎機能が必要だという発想も臨床的着眼がないとできないわけで、形態学だけをやっていると難しいと思いますね。

百瀬：methodologyというのは具体的にどのようなものを指すのでしょうか？

奥：たとえばPETはどのようなタイミングであればよいのか、とか定量の方法はどうすればよいのかというのを追求することです。そういうこ

とって、生理学や生化学的な知識や画像のこと医学のことがわかっている人たちだからできることです。

**百瀬**：検査を確立していく人ってという意味ですね。MRIの機能画像についても同じことが言えますね。核医学の検査法はその検査が世にでてから段々変わってきますよね。

**奥**：核医学に携わる人は一般診断医に比べるとmethodologyに関わるものがずっと多いと思いますね。これからX線でないエネルギーを使う検査法が出てくるときにも、例えば先ほど言った光CTや光超音波などが出てきたときでもmethodologyを作る気持ちがあればものにはできると思うので核医学をやっている人は是非そういうところで頑張してほしいなと思います。

**百瀬**：奥先生、本日は大変長い間、お付き合い頂きありがとうございました。今回の対談を通して未来医療の方向性や現在の医療に対する問題点が浮き彫りになったと思います。読者の皆さんにも刺激を与える内容だったのではないのでしょうか。奥先生には未来医療の専門家として今後のご活躍を期待いたします。1年間の連載と対談に改めて感謝申し上げます。



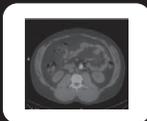
編集  
後記

1年ほど前から週末のウチカフェでYouTubeをしばしば見ている。最近のテレビはネットと接続できるのでYouTubeも通常のテレビ画面で視聴可能で、今やテレビ番組の代わりとして見ている人も多いと思う。10年くらい前はYouTubeというとタレントや、変人が奇をてらった動画をアップしたりするイメージだったが、現在は専門職を持った人が自分の専門分野をアップする教養講座的なチャンネルが目立つ。通常のテレビ番組では誰かがその話題をどこかで知り、取材という形でしか世に情報提供できなかったのが現在はYouTubeを用いれば情報元を持っている人自らが発信者となり、気軽にサイトにアップして世に知らしめることが出来るようになった。それまではSNSで発信していたがYouTubeに方針転換してアップするようになった人も少なくない。私は趣味の音楽や写真、自動車関連のチャンネルや元インテリお笑いタレントが時事問題を扱った本の要約を紹介するチャンネルなどを見ている。これらは一度検索すると、次々に関連の動画がリストアップされる。この仕組みは広告のパーソナライズという手法で、ネット通販などで商品を買った後に関連の商品が自分のアカウントのサイトで表示されると同じ仕組みで、中枢で制御しているのでは無く、いわゆる脊髓反射のように端末レベルで反射的に選択されるものである。YouTubeに関してはこのように関連チャンネルが自動的に表示されるのでわざわざ検索しなくても類似した内容の情報を視聴可能である。最近では医療関係者のYouTuberも登場して医学的内容を紹介しており、その内容の吟味は必要だが、趣味のチャンネルなら見ている無難な選択だろうし、かなり深く掘り下げているものもあるので教養を身につけるに役立つだろう。ただ、この新しいメディアの登場を手放しでは喜べない。SNSなどネット社会全体に言えることだが、個人の嗜好にあった商品、情報、人間関係に支配され、新たな分野に触れる機会が無くなってしまいう傾向がある。新聞や公共のテレビ放送を離れ、自分の嗜好のみに囲まれた世界で生きていく閉鎖的な社会から少しでも解放される仕組みを作っておくことも新しい社会では必要だろう。

(編集委員長)

GE Healthcare

From  
Late  
Disease  
to  
Early  
Health



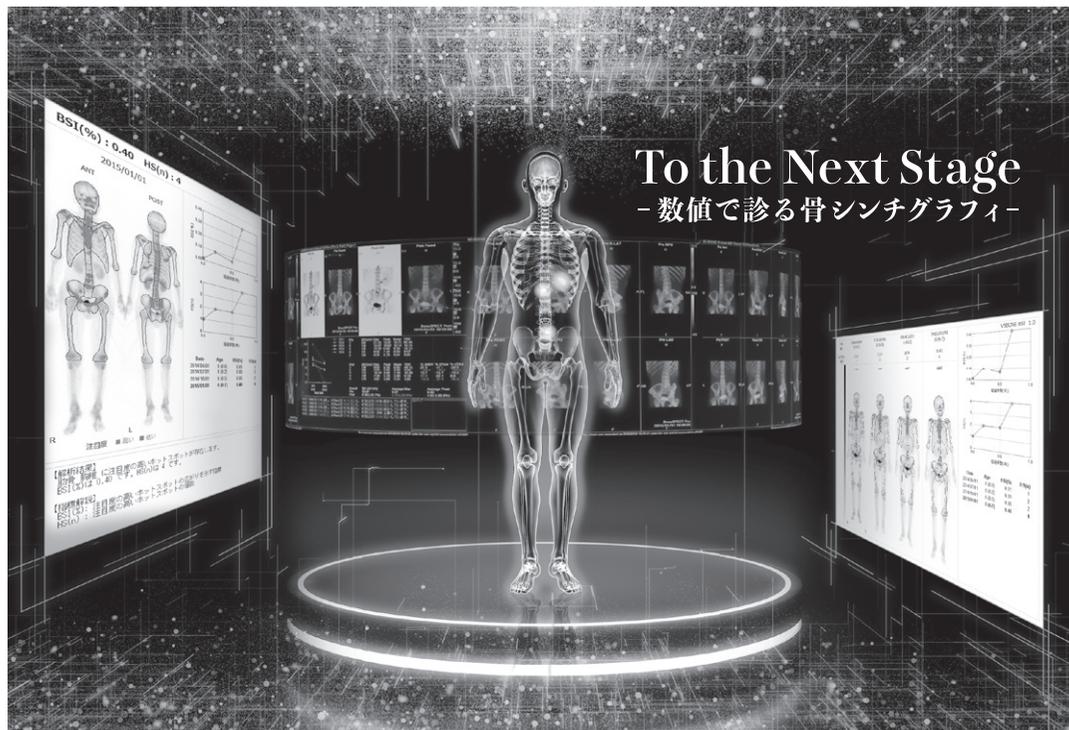
GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してからの医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称：X線CT組合せ型PET/CT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600  
 薬事承認番号：221ACBZ00029000  
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670  
 薬事承認番号：222ACBZ00008000  
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTlab  
 薬事承認番号：22300BZ000445000

DOC1215724



処方箋医薬品<sup>※</sup>

放射性医薬品・骨疾患診断薬

薬価基準収載

# クリアボーン<sup>®</sup>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 (<sup>99m</sup>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。

## (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

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。

<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。

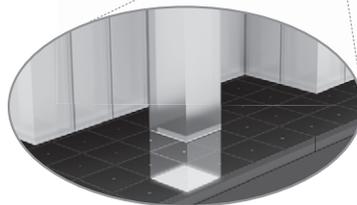
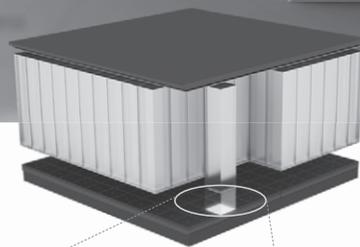
最先端の技術をもっと多くの人に、

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, 波田伸一郎, 高橋美和子, 橋本 順, 丸野廣大,  
南本亮吾, 百瀬敏光, 須山淳平, 鳥井原彰  
2022年5月20日発行