核医学治療(内用療法)の 現在を捉えて未来を描く

核医学治療(内用療法)の最近の展開を見ますと、従来から広く用いられているヨウ化ナトリウム(1311) に加えて、最近になって去勢抵抗性前立腺癌に対するアルファ治療である塩化ラジウム-223、神経内 分泌腫瘍に対するルテチウムオキソドトレオチド(¹ファLu) (=¹ファLu-DOTATATE)、褐色細胞腫・パラ ガングリオーマに対する¹³¹I-MIBGが国内承認されました。また去勢抵抗性前立腺癌に対する¹⁷⁷Lu-PSMA-617が海外で承認されて国内導入に向けた治験が進行中、さらにアルファ治療であるアクチニウ ム-225 (225 Ac)- 25 Ac)-PSMA-617が海外で難治性の去勢抵抗性前立腺癌に対して用いられ報告されていま す。核医学治療は世界的に臨床医・研究者・産業界に注目され、名高いメガファーマが何社も開発に乗 り出しているのは少し以前には想像もできなかったことです。

また環境整備に目を向けますとRI治療病室 (法令上は放射線治療病室として表記される) の不足が長年 の課題ですが、ルテチウムオキソドトレオチド (177Lu) の国内導入に際して治験時に通常の病室に放射線 防護対策を施した特別措置病室が用いられ、その安全運用の結果に基づいて医療法施行規則の改正や関 連通知の改正が行われて、特別措置病室が正式に認められたことは時代を画することでした。さらにRI 治療病室(および特別措置病室)の入院について放射性治療病室管理加算が大きく引き上げられました。 周囲の被ばくを伴う核医学治療では ADL 良好な患者さんを対象にすることが基本ですが実臨床では ADL 不良の患者さんをどうするか悩みが尽きません。なおアルファ治療は治療効果の高さとともに周囲の被ば くが小さくRI治療病室が不要であることにも注目されます。

このようなさまざまの核医学治療を熱心に患者さんに提供されている先生方に実施の工夫・苦労を語っ ていただき、現在をしっかり捉えたうえで未来を展望します。

近畿大学医学部放射線医学教室 細野 眞

神経内分泌腫瘍診療と PRRT

●岡山大学放射線科/陽子線治療学 吉尾 浩太郎

はじめに

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm; NEN) は年間人口10万あたり3-5人程度の新規患 者が発生する比較的稀な腫瘍で、その多くは膵・消 化管に由来するとされています」)。

放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy; PRRT) は海外での中腸 NENに対する第 III 相試験にて良好な成績を収め、 2021年6月に日本国内で承認されました。 膵・消化 管NENに対する日本のガイドラインでの放射線治療 の位置づけは疼痛緩和に対する推奨のみであり1)、多 くの放射線治療医にとってPRRTが承認されるまで馴 染みの薄い疾患であったのではないかと個人的には考 えております。岡山大学病院では2021年12月より 本治療を中四国で最も早く導入し、経験を積んでまい りました。本稿では現在までの当院での経験について

まとめております。

1) 岡山大学病院におけるPRRT導入準備

本治療が承認される見込みが立った時点より NEN診療に携わられている消化器内科医より連 絡をいただきました。施設毎の事情は様々だと思 われますが、当院では放射線治療グループが甲状 腺がんに対する放射性ヨウ素内用療法を管理して いたこともあり本治療の導入に関与する流れとなり ました。導入にあたり放射線治療医・消化器内 科医・核医学部門の放射線技師の代表者がコア メンバーとなり、準備を開始しました。COVID流 行による病棟再編の影響で管理区域内の核医学 治療病室の使用が困難な時期であったため遮蔽計 算などを含めた「適切な防護措置及び汚染防止措 置」を講じた病室(以下、「特別な措置を講じた病 室」)の準備、安全取扱講習会の受講、院内スタッ

フへの教育研修、治療に関する患者への説明文 書の準備、病棟看護師との詳細な入院管理の打 ち合わせなどを経た後、2021 年 12 月に治療を無 事開始できました。本治療導入にあたり重要と思 われた事を3点挙げます。1点目ですが、「特別 な措置を講じた病室」を準備することで専用の核 医学治療室を持たない施設でも本治療を行えるよ うになることは治療室不足を補う意味で大切です。 しかし、病院にとって貴重な収入源となる個室を 本治療のために定期的にしかも確実に準備してお くということに対する病院側の理解は不可欠です。 2点目は病棟スタッフにとって馴染みのない放射性 同位元素を扱うという事に対する不安をいかに丁 寧に払拭するかです。本治療の必要性をしつかり アピールしつつ、各職種の足並みが乱れないよう 気を付ける必要があります。3点目としては、一連 の治療の流れにおいて(施設によって違うとは思い ますが)マンパワーの限られる放射線治療医の関 わる部分をいかに減らしていけるかが本治療の継 続及び今後新たに使用可能な核種が出現した際 への備えとして重要であると感じております。

2) 治療の実際

内科サイドより依頼があった時点で、ソマトスタチ ン受容体シンチの撮影時期、集積の程度、腎機能・ 造血能含め全身状態は保たれているか、また非 常に高額な治療薬であるためキャンセルに関する 注意事項を十分に理解できる患者かどうか、など を確認した上で予定を組みます。安全のため本治 療の紹介を放射線科に行える科を2科に絞ってお り、消化器内科・呼吸器内科 (腫瘍内科) からの 紹介となるため治療スケジュールに関しては放射線 治療医が一括管理しています。8週おき全4回の 治療を祝日も考慮して調整しますが、予定を密に 組むと何らかの理由で治療の延期が生じた際にス ケジュールの組み直しに頭を悩ませることになりま す。当科ではエクセルで8週間隔がいつになるか を管理し、関係部門とスケジュールを共有すること で運用しています。薬剤の供給が不安定な時期も あったためスケジュールやオーダーの修正が必要に なった際には複数名の放射線治療スタッフでダブ ルチェックを行いながらミスの無いように慎重な管 理が求められました。実際の治療時は紹介科入院 とし、前日入院、投与当日朝から制吐剤の投与を 開始後、部屋を移動し核医学検査室で治療薬投 与を行います。治療薬投与時は放射線診断医に 関与してもらい、投与中の嘔気等への対応は予め の制吐剤指示と必要時は主科対応といった運用で 行っています。投与後6時間で概ね退室基準を満 たしますが、夕方になるためその日は入院継続し、 翌日集積を確認するシンチグラフィ撮影後の退院と しています。有害事象ですが嘔気を認める症例は あるものの、投与中の症状の管理に難渋するといっ た症例は幸いにも経験しておりません。腎機能低 下も現在のところ問題になっておりませんが、骨髄 抑制に関しては時々経験しております。

3) 放射線治療医から見た PRRT

全身状態をしつかり把握した上で本治療を行う事 で、特に大きなトラブルなく治療継続できておりま す。非常に高額な薬剤のキャンセル締め切りが治 療予定の2週間程度前となるため、骨髄抑制時に 非常に悩ましい判断を迫られることがありますが、 日頃より薬物療法を行っている内科サイドと密に連 携することでクリア可能な場合が多いと思われます。 緩徐な経過で進行してくることが多いNEN診療に おいて、PRRTという治療選択肢の出現を心待ち にされていた患者様・主治医が多かったのは事実 で、各部門が協力し、いち早く本治療を導入でき た今回の経験は大変意義のあるものでした。また、 PRRTはNEN診療の一つの重要な選択肢ですが、 すべての症例に有効とは限らないことも経験され、 必要に応じて外照射の追加を提案することが可能 な放射線治療医の役割も重要であると感じていま す。

おわりに

当院におけるNEN に対するPRRTの当院での経験 について述べました。治療導入に際してエネルギーが 必要でしたが、放射線治療医として新たな経験を積 むきつかけとなりました。今後本治療を開始される施 設の参考になれば幸いです。

参考文献

1. 膵・消化管 NEN 診療ガイドライン第二版 金原 出版株式会社



____ 写真 1 :薬剤投与時に患者が横になるストレッチャーと、リラックスするた めのソファとテレビ

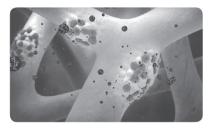
前立腺癌 Ra-223 治療の最近の動向

●近畿大学奈良病院 大熊 康央

はじめに

Ra-223内用療法は言わずと知れた世界初のα線 (α粒子) 放出医薬品を用いた造骨性骨転移に対す る核医学治療の一種です。1898年にキュリー夫人 により発見されたラジウム (Ra) は質量数226、半減 期1600年という代物で自然界に広く存在しています (兵庫県の有馬温泉もラジウム温泉だそうです)。程 なくして今回のテーマであるRa-223は1905年に発 見されました。発見から120年が経ち、今や原子炉 中性子で人工的に生成し医療に応用できる時代が来 ています。日本では2016年に骨転移を有する去勢 抵抗性前立腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer: mCRPC) に対して保険収載され ました。治療に用いるRa-223の主な特徴は以下が 挙げられます。

- ・α線を放出:DNA2本鎖切断による高い抗腫瘍効 果が期待できる。飛程100 μm程度で正常骨髄へ の影響が少ない。
- ・アルカリ土類金属であり、カルシウムと似た動態をとる。



https://www.xofigo.jp/

上記特徴を造骨性転移の治療に応用したのがRa-223内用療法であり、国際臨床試験 (ALSYMPCA) においてOSならびにQOLがプラセボと比較して有 意に改善したことは、記憶に新しいことと思います。 ALSYMPCA試験はその名の通り有痛性("sym" ptomatic) な症例に限定したものですが、日本国内 では有痛、無痛を問わず使用できるのが特徴です。 近畿大学で実施した64例の解析(※文献1:拙著で す)ではRa-223投与開始時点の疼痛有無の比較で は、疼痛なし群でmedian OSが約9ヶ月長かったも のの、統計的に有意差に至りませんでした。

去勢抵抗性後の治療はますます混迷。やっぱりRa-223は早期投与がいい?

Ra-223内用療法はmCRPC治療の1選択肢となっ たわけですが、その他には、ドセタキセル、カバジタ

キセル、などの殺細胞剤、アビラテロン、エンザルタ ミドといった新規のホルモン剤、最近ではBRCA遺伝 子変異を有する患者に対するPARP阻害剤(オラパリ ブ)の有用性が報告されたり、免疫チェックポイント阻 害剤(アテゾリズマブ)の治験が進んだり、さらには後 述する新たな内用療法 Lu-177-PSMA-167など今後 ますます混迷が予想されます。これまでRa-223は去 勢抵抗性となった後、早期に投与すれば初回投与か らの生存期間が延長したと複数の報告がされています。 これは近畿大学でも同様の結果でしたが、去勢抵抗 性と診断された時点からのOSでは差が出ませんでし た。一方Ra-223には疼痛増悪までの時間延長効果 もあるので、QOLの観点でも早期投与がよいのかも しれません。Ra-223はCa同様に造骨が盛んな転移 巣の類骨に蓄積すると考えられます。ミクロの視点では、 骨基質→類骨(おそらくここにRaが蓄積)→骨芽細胞 と続き、その向こうに転移した腫瘍細胞、或いは骨髄 という順番で並んでいます。 α線の飛程 100 μ m で は骨芽細胞の層を貫いて腫瘍細胞にはせいぜい1層 程度しか照射されません。となると理論的には骨転移 の腫瘍量が少ない段階でRa-223を投与するのが合 理的かと推測できますが、まだそれを証明するには至っ ていません。当院では、去勢抵抗性になればまずは 新規ホルモン剤を使い、それが効かなくなってから、 タキサン系かRa-223かで悩む、というのが実情です。 結局は薬剤(ときに外照射)で腫瘍量を減らし、最も 少ないタイミングで地固め的にRa-223を投与するの が理にかなっているのかなと個人的には考えています。 ただ重要なのはALSYMPCA試験のサブグループ解 析でも示されたように、骨転移数の多寡など病勢によ らず、どのグループでもRa-223にベネフィットがあった ということです。

新規ホルモン剤との併用で骨折が増える?

アビラテロンはアンドロゲンの合成阻害剤、エンザ ルタミドは男性ホルモンの受容体拮抗薬で、これら は新規ホルモン剤と言われmCRPC治療の選択肢 です。しかもよく効きます。アビラテロンにRa-223 併用の上乗せ効果を期待して行われた国際臨床試験 (ERA223 試験)では、Ra-223+アビラテロン併用 群は、プラセボ+アビラテロン群と比較して骨折(病的、 外傷、骨粗鬆症すべて)の増加が認められ併用は推 奨されなくなりました。一方で日本国内の市販後調査 や近畿大学の報告では骨折増加のデータは示されま

せんでした。現在エンザルタミドとRa-223を併用した、 PEACE-3 試験が進行中ですが、早期の報告でデノ スマブやビスホスホネートなどの骨修飾剤を併用するこ とで骨折は抑えられることが確認されました。文献1 でもデノスマブ使用でOS延長も示されています。

新たな治療薬Lu-177PSMA。効果はRa-223と同 等、扱いやすさではRa-223に軍配か。

新たなmCRPCの核医学治療としてβ線放出核種 であるLu-177を前立癌腺膜抗原 (PSMA) に結合さ せた薬剤、Lu-177-PSMA-167に注目が集まっていま す。Ra-223と異なり、こちらは前立腺癌の細胞膜に 発現した膜抗原 (PSMA) に特異的に結合し、β線を 照射します。Lu-177-PSMA-617のVISION試験では、 コントロール群に対して4ヵ月 (15.3 vs 11.3ヶ月) の OS延長を認めました。一方 Ra-223 の ALSYMPCA 試験でも3.6ヵ月の延長(14.9 vs 11.3ヶ月)なので 効果はほぼ同等かと思います。痛みの増悪など骨関 連事象発現までの時間延長効果もほぼ同等でした。 Lu-177治療は、事前にGa-68-PETでのPSMA発 現の確認や入院が必要ですが、Ra-223は治療プロ セスがシンプルで、しかも外来治療が可能です。とな ればRa-223治療のほうが患者選択の幅は広いので はないでしょうか。

新たなα線放出核種医薬品

現時点ではα線放出核種を用いた承認薬はRa-223のみですが、国内外では新たな核種としてアク チニウム (Ac-225)、アスタチン (At-211) やトリウム (Th-211) を用いた薬剤の研究が進められています。 それらをPSMAに結合する薬剤も研究中で期待が寄 せられています。

最後に

Ra-223のようなα線による核医学治療は、抗腫瘍 効果の高さと飛程の短さをうまく活かすことで非常に 安全かつ効果的な治療法となり得ます。創薬やドラッ グデリバリー技術の発展が今後の鍵になると考えてい ます。

文献1

Oguma, Y.; Hosono, M.; Okajima, K.; et al. Radiation 2022, 2, 273-284.



https://doi.org/10.3390/radiation2030021

甲状腺癌に対する I-131 治療をめぐる話題

●静岡市立静岡病院 放射線治療科 飯塚 裕介

はじめに

核医学治療(RI内用療法)は放射線治療の分野で ありながらなんとなく親しみづらいと感じている先生も 多いのではないでしょうか?私自身も核医学治療を始 めた頃はそのように感じておりました。原因としては症 例数が少ないのもありますが、「体系的な教育がない」 「周りに相談できる先生がいない」などの意見もあり、 情報不足によるものもあると思われます(これらの意見 は2021年に開催した第3回RIセミナー時に行ったア ンケート調査から引用)。

甲状腺癌に対する核医学治療(I-131治療)は 1945年から行われており、成熟した安全な治療とさ れています。ただ、実際に診療してみると一筋縄では いかないことがあると思います。せつかくの機会をいた だきましたので、分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、 低分化癌)に対するI-131治療について概説したいと 思います。

診療ガイドラインについて

甲状腺癌診療のガイドラインは主なものとしてアメリ カ甲状腺学会(ATA)[1]、ヨーロッパ甲状腺学会(ETA) [2]、日本の甲状腺腫瘍診療ガイドライン[3]があ げられます。ATAとETAでは用語や治療法の統一に 向けて共通の提案を行うようにしていることや日本の ガイドラインも同様の論文を元に作成されているため、 これらのガイドラインの内容はほとんど同じです。日本 のガイドラインを参照していただければ問題ありません。 ガイドラインではわかりにくいところを解説します。

「アブレーション」とその適応について

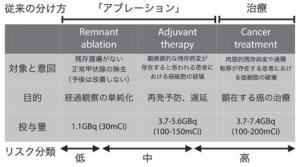
日本では、甲状腺癌に対する甲状腺全摘術後で遠 隔転移のない患者さんのI-131治療は「アブレーショ ン」と呼ばれて治療されてきました。ガイドラインでは 図1のようにI-131治療は3つに分けられて定義され ています。いわゆる「アブレーション」には「Remnant

ablation (RA: 狭義のアブレーション)」と「Adjuvant therapy(AT)」が含まれますが、日本の「アブレーショ ン」はほとんどATであると考えられます。ただ、治療 病室の不足などでATをすべき症例でも「外来アブレー ション」として30mCiのI-131治療が行われてきました。 逆に、図1の通りに厳密に適応を決めてしまうとRA の対象患者はほとんどいません。

では、どのように適応を決めれば良いのでしょうか? 判断基準などは明記されておらず(各種の指標をもと に総合的に判断する)、そもそもエビデンスに乏しい 領域です。遠隔転移のないI-131治療の結果(成功 /失敗)と投与線量については低線量(多くは30mCi = 1,110MBq) [4, 5]と高線量 50-100mCi (1,850 -3,700MBqなど) [6,7] では有意な差はないという 報告が多いです。患者群(海外の報告は低リスク患 者が多く、国内の報告は中から高リスク患者のみ)の 違いや、成功/失敗の定義はまちまちですが、失敗す ると再発が有意に多いという報告もあり [8]、失敗例 はしつかりした経過観察が望まれます。また成功/失 敗の因子としては高リスク、組織型(低分化癌やtall cell variantなど)、I-131治療前(手術後)の血清 サイログロブリン値 (Tg) 高値などが有意な因子とし て報告されています。

以上を踏まえると、外来での30mCiでも許容され る症例としては中リスクで組織が悪くなくTgが低い、 などが適しているように思います。

数年前から、外来で100mCiの投与が可能に なるような活動をしているという話もありますが、 COVID-19 感染症の流行などにより進捗は遅れてい るようです。



(図1)甲状腺癌に対するI-131治療の分類(ガイドラインより一部改変)

遠隔転移に対する治療(Cancer treatmentと分子 標的薬治療) について

I-131 治療の適応については迷うことはないかと思 いますが、転移の部位や大きさによりバリエーションが あります。肺転移、骨転移には集積があれば効果は 期待でき、I-131治療のみで寛解まで持ち込める症例 もあります。粗大病変や何度やっても集積が見られる 病変については寛解することはなく、不応と判断され ます。頸部や縦隔のリンパ節転移にも行われることが ありますが、制御できることは少ないとされています。

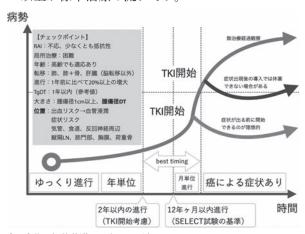
脳転移は脳浮腫を惹起する可能性があるため、その 他の臓器転移には効果についての報告が少ないため 推奨されていません[3]。

近年、ソラフェニブやレンバチニブなど分子標的薬 が承認されてからは治療戦略が一変しました。分子 標的薬がなかった頃にはよくやられていたような、不 応性になっているのにI-131治療を続けることはなくなり、 分子標的薬の導入をみこした経過観察が必要となりま した(不応になったからすぐに分子標的薬を開始する というわけではありません)。逆に、分子標的薬の適 応は 「手術不能の甲状腺癌」となっており、I-131 治療を経なくても投与は可能ですが、I-131治療のみ で寛解する可能性もあることや患者さんの身体的・経 済的負担を考えると、一度はI-131治療を施行して 評価してから検討するほうが良さそうです。

分子標的薬の開始のタイミングは図2のように考え ています。ただ、あとからみると適切なタイミングはわ かりやすいのですが、実臨床でその都度判断するの は難しいです。

また、分子標的薬が適した時期になったからといっ てすぐに始められるわけではないので、不応になったら (もしくはもっと前から) 少しずつ情報提供するのが望 ましいです。耳鼻科・頭頸部外科の外来は放射線治 療科よりも忙しいことが多く、説明に十分な時間が取 れないことが考えられますので、紹介元の先生と協力 して説明・導入してみると良いと思います。

以上が標準治療の流れです。



(図2)分子標的薬導入のタイミング

以下は私見です。われわれ放射線治療医には「外 部照射へのアクセスが良好」という利点があります。 緩和照射はもちろん適応ですが、症状がなくても不応 性になった骨転移や少数だけ増大している肺転移など に姑息的な外照射を検討してみてはいかがでしょうか。 たとえば、脳転移のある症例に定位放射線治療を行っ てからI-131治療を安全に施行できましたし、徐々に 増大する肺結節に姑息照射を行って良好に制御でき た経験はあります。

単発/少数転移に対する準根治的な照射で

Cancer freeの状態にしたり、姑息照射で分子標的 薬の導入を遅らせたりできるかもしれません。定位放 射線治療の適応も広がっていますので検討してみても 良いかもしれません。

最後に

分化型甲状腺癌に対するI-131治療について解説 いたしました。みなさまの日常診療への一助となりま したら幸いです。

甲状腺癌は予後が良いとはいえ、困っている患者さ んも多くいます。歴史はありますが、まだわからないこ とがたくさんあります。臨床研究などにご興味がある 先生がいらっしゃいましたら一緒に取り組んでいけたら 嬉しく思います。

References

- [1] Haugen BR et al. Thyroid 2016
- [2] https://www.eurothyroid.com/guidelines/ eta guidelines.html
- [3]日本内分泌·甲状線外科学会雑誌 Dec. 2018 vol.35, Suppl.3
- [4] Mallick U et al. N Engl J Med 2012
- [5] Schlumberger M et al. N Engl J Med 2012
- [6] Watanabe K et al. Jpn J Radiol 2017
- [7] Iizuka Y et al. Ann Nucl Med 2019
- [8] Iizuka Y et al. Sci Rep 2023

ライアット MIBG 治療を提供する使命

●鹿児島大学病院 放射線科 神宮司 メグミ

難治性のPPGL患者に対するライアット MIBG 治療 の特徴とこれをどう届けていくか

ライアット MIBG 治療 (本治療) は、131I - MIBG (3-ヨードベンジルグアニジン)を用いた核医学治療であり、 本邦では2022年1月より、MIBG集積陽性の治癒 切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) を適応として、ライアット MIBG-131 静注® (本剤) が 販売開始されました。

PPGLは副腎髄質あるいは傍神経節のカテコールア ミン産生クロム親和性細胞から発生する腫瘍で、前 者を褐色細胞腫、後者をパラガングリオーマ、両者を 総称してPPGLと呼ばれています。2017年のWHO 分類で、すべてのPPGLは潜在的に悪性腫瘍である と位置づけられました。高血圧、動悸、頻脈、胸痛、 頭痛、顔面蒼白、発汗、不安感など、多彩な臨床 症状を示す一方、35%ほどは無症候性で、副腎偶 発腫瘍として発見されます1)。

PPGLの治療については、日本内分泌学会からの 「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」に診療アルゴリズムが示されています¹)。腫 瘍が切除可能な場合には外科的切除が第一選択であ り、完全な切除が困難な場合も腫瘍の減量を含めて 手術が検討されます。血圧のコントロールとしてα遮 断薬が用いられ、他の降圧剤の追加やメチロシンが 用いられます。局所浸潤や多発転移などで切除不能、 難治性の場合には本治療が考慮されます。他の治療 としてはシクロフォスファミド、ビンクリスチンおよびダ カルバジンによる全身化学療法いわゆるCVD療法が ありますが、123I-MIBGシンチグラフィで病変への集 積が確認された場合は、本治療が第一に検討されま

正確な有病率は不明ですが、オーストラリアにおけ る報告では、成人100万人あたり、年間に 1.55名 とされています。また2009年度の疫学調査では日本 全国における推定患者数約3000人程度で、そのう ち転移があった症例は11.0%とされています1)2)。希 少疾病の1つです。

本剤は無色~淡黄色澄明の注射液であり、PPGL 患者に対して1回5.55~7.4GBqを1時間かけて点 滴静注します。本治療は放射線治療病室で行われ、 退出基準をみたすまで、約1週間ほどの入院が必要 となります。

本治療にあたっては、施設基準を満たし、かつ法 令上の手続きを完了していることが必要となります。 また製剤的および臨床的特徴を理解した上で、放射 性同位元素としての取扱いに留意することが重要で あり、放射性医薬品の取扱いに十分な知識と経験を 有する医師及び診療放射線技師が常勤しており、か つ、治癒切除不能なPPGLの治療に関して専門的知 識と経験を有する医師が勤務していることも必要です。 また本治療に関わる放射線安全管理責任者及び放 射線安全管理担当者は、複数の関連学会により共同 で作成された適正使用マニュアル「3-ヨードベンジル グアニジン(I-131)注射液を用いた治癒切除不能な PPGLに対する核医学治療の適正使用マニュアル」3) に規定される所定の教育・講習を受講していることが 必要です。また本治療を実施する病院等には、これらを受講した医師と診療放射線技師が最低1名ずつ常勤していることが必要となっております³⁾。

このように施設の準備を整え、患者ごとに治療適応を判断し、患者やご家族への説明と同意の後、治療が行われます。説明内容としては、治療効果、副作用についてのみならず、放射性薬剤を用いること、1週間ほどお一人で放射線治療病室に入っていただく必要があることや治療後の生活における注意点なども前もつてお伝えします。また診療スタッフの教育を行い、関連部署と連携を取り、治療中の高血圧クリーゼの対応方法や緊急時の対応についてなども、予め確認しておくことが必要です。

本剤の薬価は7.4GBqで430万円弱と比較的高価ですが、本剤の受注締め切りは検定日・納品日の4週間前となっており、また有効期限は検定日時から30時間と短く、解凍開始後は4時間以内に使用する必要があります。安易に薬を無駄にすることのないよう、予め、スケジュールの十分検討を行い、患者にも4週以降のキャンセルは困難であることをしっかり認識しておいていただかなければなりません。

本治療は以上のような特殊性があり、本治療が可能な施設は2023年8月現在、全国10施設(北海道大学病院、ふくしま国際医療科学センター、国立がん研究センター中央病院、千葉がんセンター、群馬大学医学部附属病院、金沢大学附属病院、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院、熊本大学病院、鹿児島大学病院)のようです。

本治療に用いられる放射線治療病室は、従来、分化型甲状腺癌術後のアブレーションや転移に対する放射性ヨウ素内用療法でも用いられ、元々、全国的なベッド数不足が言われております。これに加えて、最近では神経内分泌腫瘍に対するルタテラ治療も行われるようになり、ベッドコントロールに苦労する状況も生じていると思います。鹿児島大学病院(以下、当院)におきましても、放射線治療病室は2床のみで、余裕があるわけではありませんが、本治療はPPGL患者にとっては限られた治療の中の重要な選択肢であり、可能な施設も限られている中、しっかりと提供できるよう

にしておかねばならないと感じております。幸い九州 地方においては可能な施設は3か所ですが、治療可 能施設が全くない地方もあるようで、そのような地域 でも治療可能施設が増えるとよいなと思います。また 実際に、当院でこれまで本治療を行った患者はお一 人を除いて県外からの紹介であり、希少疾病でもあり ますので、全国の限りある施設でカバーしていくことも 重要と思います。本治療を1回行った後は、骨髄抑 制の有無などを含め、近隣の施設でこまめに経過を みていただく必要がありますが、副作用が許容範囲で、 効果が得られれば3~6カ月程度あけて、複数回治 療をすることも可能です。また上述の本治療可能施設 と患者在住の近隣施設と連携をとることにより、遠隔 地からでも年に幾度かの国内移動ができれば、本治 療は可能です。まだ国内では承認されて間もないこと もあり、本治療については関連する医師、患者ともに 詳しくは知られていないかもしれません。本治療が必 要なPPGL患者に行き届くよう、全国の放射線科医 にもこの治療を広く知っていただきたいと思います。そ して、適応と思われる患者がいらした場合は、積極 的に患者や主治医へ本治療を紹介され、上述の全国 のライアットMIBG治療可能施設にお声かけください ましたら幸いです。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本内分泌学会 監修。日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会 編集:褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 診断と治療社,東京,2018.
- 2) 成瀬光栄,他:厚生労働科学研究費補助金 難 治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査 と診療指針の作成」研究班,平成22年度報告書.
- 3)日本医学放射線学会,日本核医学会,日本核医学技術学会,日本内分泌学会,日本放射線腫瘍学会:3-ヨードベンジルグアニジン(I-131)注射液を用いた治癒切除不能なPPGLに対する核医学治療の適正マニュアル第1版,2021

核医学治療に向けた患者様の ADL 確保 一適切な運動がずっと続けられる体制づくりを目指して一

●大阪公立大学大学院医学研究科放射線腫瘍学教室 細野 雅子

がん患者を対象としたリハビリテーションとは一線を 画す運動療法(自主トレーニング)について2000年頃 から乳がん患者・サバイバーを対象としたRCTsを中 心に数多く報告されるようになった¹⁾。2022年ASCO のガイドラインでは、積極的治療中のがん患者の有酸素運動とレジスタンストレーニングはけん怠感を軽

減し心肺持久力や身体機能、体力維持につながり、 患者群によっては治療中のエクササイズによってQOL の向上や不安・抑うつが軽減されると記載された2)。 運動の強度などについての一応の指標は示されてい るが、運動の負荷による心拍数の変化、あるいは自 覚的強度は患者ごとに異なり、治療中の患者につい ては治療自体の有害事象にも配慮し個別化した指導 が必要となる3)。

適切な運動療法によって受ける恩恵は、核医学治 療の対象患者も無論例外ではないだろう。2021年よ り本邦でも保険診療としてスタートした神経内分泌腫 瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) においても最大約6ヶ月に及ぶ治療期間の体力維持 や高齢患者のRI治療病室 (特別措置病室) でのせん 妄予防などにも寄与する可能があろう4)5)。

超高齢化社会において、リハビリテーション、また その維持期の個々の自主トレーニングの重要性は「リ ハビリテーション」の専門家でもなく、運動指導ができ る「インストラクター」でもない筆者が強調するまでも ないことであるが、様々なリハビリテーション、自主トレー ニングの介入試験によってエビデンスが蓄積されてい る中、なおも大きな課題とされているのが「運動の促 進に関する研究」つまり如何にして続けるモチベーショ ンを保ち続けるかである6)。

高齢者を対象とした介入試験では12週のトレーニ ングを実施後、継続しなければ約6ヶ月で筋力、骨 格筋量はほぼ元に戻ることが示されている7)。運動の 効果は永続的ではなく継続しなければその真の効果 を享受できない。Exercise oncologyの分野で示さ れている筋肉が1つの大きな外分泌・内分泌臓器とし て様々な効果をもたらすことも「継続」がなければ臨床 でのエビデンス構築は困難と考えられる8)。

筆者は、第2期がんプロより疾患ごとの個別化運 動療法(自主トレーニング)の事業の立ち上げに関わり、 がんプロ終了後も大学としてその自走に向けて取り組 むことが決定されたことを受けて今もこの研究事業に 関わっている。そこで本学の取り組みも「継続」にフォー カスし、患者が生活者となった後も適切な運動の機会 を得られること、また運動の「継続」が社会の「繋がり」 として機能し、病院を離れても患者・サバイバーを1 生活者として心身を支える一助となる体制づくりを社 会学の専門家らと共に取り組んでいる。

がんプロ事業としては、民間のフィットネス事業者と 連携し、乳がん患者・サバイバーを対象とした運動プ ログラムの作成に続き、婦人科がん患者を対象とした プログラムを作成、これらの患者を対象とした臨床試 験の準備を進めていたが、折しもコロナ禍によって足 踏み状態を余儀なくされてしまった。

それでもこの取り組みには多くの研究者の賛同を得 て、がんプロ事業当時から参加いただいた大阪公立 大学医学部附属病院看護部、大阪府大の看護学研 究科(現在は大阪公立大学・看護学研究科)、関係 診療科の医師は引き続き研究事業に参画頂いている。 看護分野では、がん看護だけでなく地域看護の専門 家も参画いただき、病院から地域まで幅広いネットワー クを持つ看護分野の支援体制は、我々のプロジェクト において極めて重要な役割となった。大学統合後は、 リハビリテーション学研究科もプロジェクトに参画いた だくこととなった。更に、この活動が持続可能となるた めに、その参画自体が患者さんや地域住民の運動継 続のためのモチベーションとなり、事業運営にも協力 いただけるよう産業プロジェクトとして医薬以外の企業 チームの編成の準備を進めている。

我々のプロジェクトは、病院・地域・産業の3つ のプロジェクトが公益性を重視し、それぞれのミッ ション達成に向けて協調して単独では解決困難な問 題を乗り越えていく所謂「Project and program management」の体系化を参照に街づくりを基盤とし た事業へと拡大した(図1)9)。



図1:P2Mの体系化を参照にした我々のプロジェクトのP2Mツリー

現在は3つのプロジェクトからなるプロジェクト全体 の統括をプロジェクトリーダーとして社会学の専門家に 担っていただくこととなった。具体的な実装への第一 歩として、産業プロジェクトと地域プロジェクトの産学 連携事業は大学の「特定戦略研究」となった。3つの プロジェクトでは、それぞれの専門性を活かしつつ、 それぞれの分野に新しい風を送ってそれぞれのミッショ ン達成、そしてholistic mission達成に向けて歩み 出している。

「運動」の普及に関するコアな部分の実装に向けた 取り組みは、未だ感染症への対策に慎重な病院の方 針を受けて少し延期せざるを得なくなった。しかし放 射線腫瘍医としては、この大プロジェクト(になる予定) が患者さんが1生活者となった後も心身の支えとなり、 継続される運動の効果を社会学並びに医学・看護学 研究として多面的に評価し、その重要性が増している 放射線基礎医学へのトランスレーショナルリサーチにも 発展していくための素地となることを願ってやまない。

参考文献

1) Jesper Frank Christensen, Casper Simonsen and Pernille Hojman. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. Compr

- Physiol. 2019;9:165-205.
- 2) Jennifer A. Ligibel, Kari Bohlke, Anne M. May, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022:40:2491-2507.
- 3) 井上順一朗. がん患者に対する自主トレ指導のポ イントと注意点. 理学療法学. 2022;49(6):421-426.
- 4) 鈴木康介, 有薗信一, 佐久間俊輔 他. せん妄の 早期発見・予防と理学療法の重要性. リハ科ジャー ナル. 2020; (16):39-54.
- 5) 粟生田友子. 高齢者せん妄のケア. 日老医誌.

- 2014;51:436-444.
- 6) 小松知広, 道下竜馬, 上原吉就. 高齢者の運 動療法の有用性のエビデンスと実践の課題. Nippon Rinsho. 2020;78 (Suppl 2):52-57.
- 7) 山田実. 「サルコペニア診療ガイドライン2017」 を踏まえた高齢者診療. 日老医誌. 2019;56 (3):217-226.
- 8) Jimena Giudice and Joan M Taylor. Muscle as a paracrine and endocrine organ. Curr Opin Pharmacol. 2017;34:49-55.
- 9) 独立行政法人国際協力機構 社会開発部. プログ ラムマネジメント P2Mの JICA 事業への適用のた めの手引き. 2006.3月.

福島国際研究教育機構(F-REI)と原子力委員会アクションプラン

●近畿大学医学部放射線医学教室 細野 眞

【はじめに】

核医学治療(内用療法)の推進は、ただ単に医療 現場の努力だけで成就するものではなく、核種の製造・ 腫瘍親和性化合物の合成・安定した供給体制の構 築など医療の枠組を超え社会を横断したプロジェクト によって成就するものである。例えば永年の懸案となっ ている核種(イメージングも治療も含め)の安定供給 や新規開発は医療用原子炉の運用にも関わり国家規 模のプロジェクトとなる。したがつて核医学治療の推 進には国や多国間連携の支援を得られるかどうかが 重要な鍵となる。

さて最近、核医学治療の推進に向けて期待される プロジェクトが2つ始動した。ひとつは国の事業として 福島をはじめ東北の復興を実現するため福島国際研 究教育機構(Fukushima Institute for Research, Education and Innovation 略称: 「F-REI」)が発 足し、5つの研究分野のひとつとして核医学治療を含 めた放射線科学・創薬医療が掲げられたのである。 もうひとつは医療用核種の国内安定供給を目指す原 子力委員会アクションプランが策定され取り組みが始 まりつつあることである。

【福島国際研究教育機構「F-REI」とは】

福島国際研究教育機構 (Fukushima Institute for Research, Education and Innovation 略称: 「F-REI」、理事長:山崎光悦(やまざきこうえつ)先生) は、福島復興再生特別措置法に基づき2023年4月 1日に設立された特殊法人である1)。

東日本大震災ののち原子力災害に被災した福島に

おいて復興に向けた努力がなされており少しずつ日常 が取り戻されつつあるが、10年以上が経過した現在 でも福島浜通り地域等には長期にわたる避難等の影 響により、人口減少や産業従事者の不足、残された 広大な未利用地など、これから解決すべき課題が山 積している。そこでF-REIは「福島をはじめ東北の復 興を実現するための夢や希望となるものとするとともに、 我が国の科学技術力・産業競争力の強化を牽引し、 経済成長や国民生活の向上に貢献する、世界に冠た る「創造的復興の中核拠点」を目指す」としている。

さて、F-REIは被災地や世界の課題解決に資する 「研究開発」、産学連携体制の構築による「産業化」、 国内外の優秀な研究者や地域の未来を担う若者世代 の「人材育成」、それらを一体的に推進する「司令塔」 をキーワードとしている。そしてF-REIが取り組むテー マとして①ロボット、②農林水産業、③エネルギー、 ④放射線科学・創薬医療、放射線の産業利用、⑤ 原子力災害に関するデータや知見の集積・発信、が 挙げられている。この4番目の創薬医療の大きな目標 は核医学治療である。

F-REIは国際的な研究拠点を設けて研究者らの交 流の場として世界をリードできるよう国際アドバイザー として元スウェーデン王立科学アカデミー会長のスヴァ ンテ・リンドクヴィスト博士ら4名の国際的に著名な 有識者を招いている。

【福島県立医科大学のアルファ治療研究の実績と F-REI

さて2011年の原子力災害ののち福島の方々の復

興に向けた活動の中で医療は重要な分野であったこと は申すまでもないが、そのなかでも福島県立医科大 学が震災直後の早い時期からアルファ治療をはじめと した核医学治療や先端的な核医学イメージングに力を 注ぎ成果を挙げてきたのは瞠目される。例えば2011 年後半には既に、翌2012年に福島県立医科大学に 国内第1号機が設置されるPET/MRIの案件が具体 化しており、その安全基準策定に筆者が参加したおり には迅速な動きに驚いたものであった。その後もサイ クロトロンにより製造されるアスタチン-211 (211At) を 中心としたアルファ治療の開発に意見交換させていた だいてきたが2)、免疫放射線療法を含めた順調かつ 着実な進捗に感銘を受けている。

今回F-REIが取り組むテーマのひとつとして放射線 科学・創薬医療が挙げられた。福島県立医科大学 がこれまで²¹¹Atを含めてアルファ治療を推進してきた 成果はF-REIの今後の計画の中でも柱のひとつであり 2023年4月5日にはF-REIと福島県立医科大学の連 携協力に関する基本合意書が締結された(図1)。



図1 2023年4月5日 F-REIと福島県立医科大学の基本合意書締結 (F-REIOwebsite、 https://www.f-rei.go.jp/assets/ contents/latest_move_on_f-rei.pdf)

今後日本が核医学治療の創薬の分野で世界を牽引 していくにあたってF-REIと福島県立医科大学の研究 拠点はコアとなっていくであろう。世界から福島に集まっ た若い研究者たちが切磋琢磨して国際共同研究のイ ニシアチブを取る姿をまもなく見ることができるであろう。

【原子力委員会アクションプラン】

原子力委員会が2022年5月31日に「医療用核種 の国内安定供給を目指す原子力委員会アクションプラ ン」を取りまとめた3)。原子力委員会は原子力基本法 に基づいて内閣府に設置されている。原子力基本法 は、日本の原子力の研究、開発及び利用は、エネル ギー源確保、学術の進歩、産業の振興を図り、人類 社会の福祉と国民生活の水準向上とに寄与することを 目指すとしている。

アクションプランは次の項目からなる。(1)重要ラジ オアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進、 (2) 医療現場でのアイソトープ利用推進に向けた制 度・体制の整備、(3)ラジオアイソトープの国内製造 に資する研究開発の推進、(4) ラジオアイソトープ製 造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化。

具体的なプランとして、日本原子力研究開発機構 保有の研究用原子炉「JRR-3」や加速器を用いたモ

リブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給、高速 実験炉「常陽」や加速器を用いたアクチニウム-225 (225Ac) 大量製造のための研究開発強化に取り組む ことが挙げられている。前者は国際的に課題となって いるモリブデン-99/テクネチウム-99mの供給体制に 貢献することになる。²²⁵Acはアルファ治療の中心的な 核種のひとつであり製造法の確立と世界に向けた安 定供給が切望されている。この²²⁵Acと福島県立医 科大学で確立された²¹¹Atとがあれば、日本がアルファ 治療の分野でリーダーシップを取って国際貢献する好 機となる。

【まとめ】

F-REIと原子力委員会アクションプランを通じた国 の施策により、日本の核医学治療の研究開発がより 一層加速することが大いに期待される。関連学会が 連携し共同研究の枠組を構築していくことが重要であ る。

参考文献

年5月31日

- 1. 福島国際研究教育機構. https://www.f-rei. go.jp/
- 2. Ukon N, Higashi T, Hosono M, et al. Manual on the proper use of meta-[211At] astato-benzylguanidine ([211At] MABG) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition). Ann Nucl Med. 2022;36 (8):695-709.
- 3. 原子力委員会. 医療用等ラジオアイソトープ製造・ 利用推進アクションプラン. http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/ radioisotope/kettei/kettei220531.pdf. 2022