

期末試験 令和5年12月20日(水)

C304 10:30 ~ 11:30 選択問題100題

配布プリントに載せた問題 + α

令和3年 国家試験 解答 5

骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の内用療法で用いられる放射性核種はどれか。

1. ^{90}Y
2. ^{111}In
3. ^{131}I
4. ^{137}Cs
5. ^{223}Ra

内用とは、
経口投与(内服)
および静脈注射(静注)
も含む。

^{223}Ra (ラジウム) は、 α 線放出核種、半減期は 11日。

カルシウムと同じ体内分布をするので、

^{223}Ra を静注すると、骨転移に集積し、

骨転移病変に α 線を照射し、治療することができる。

去勢抵抗性前立腺癌

(castration-resistant prostate cancer: CRPC)

前立腺癌は、男性ホルモン(アンドロゲン)で増大するので、

治療のため、睾丸を切除する(去勢、castration)。

去勢を実施しても消滅しない前立腺癌が残存する場合があります、治療不能で、骨転移などを生じやすい。

前立腺癌骨転移患者の疼痛緩和に対する
ラジウム223 (^{223}Ra) の投与治療。

商品名： **ゾーフィゴ** (2016年に承認)

^{223}Ra の物理的半減期は **11日**。

アルファ線を放出し骨転移組織を消滅。

アルファ線は組織内では **0.1mm**しか飛ばない。

ガンマ線を放出しないので、患者の**体表面から放射能はほとんどない**。

すぐ一般公衆へ退出できる。**外来治療が可能**。

^{223}Ra を4週間おきに静脈注射(最大6回まで)。

1回(約3~6MBq)で68万円。

ラジウムがカルシウムと類似の性質を持ち、

骨転移病変に強く集積し、疼痛緩和の効果を得られる。



RIによる治療 RI therapy

RI治療に適する放射性薬剤の条件は、

1. 病変に特異的に集積する。
2. 病変に長く停滞する。
3. 病変以外の組織には停滞しない。
4. α 線や β 線など飛程の短い粒子線を出す。
5. 物理的半減期が長い。

非密封放射性同位元素治療 (RI 内用療法) に用いるのはどれか。

1. ^{51}Cr 4. ^{123}I 2. ^{99}Mo 5. ^{131}I 3. ^{111}In

現在では、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra が核医学治療に使用されている。

^{131}I は、 β 線放出核種（ガンマ線も放出）、
半減期は 8 日。

^{90}Y （イットリウム）は、 β 線放出核種、
半減期は 64 時間。

^{177}Lu （ルテチウム）は、 β 線放出核種、
半減期は 6.7 日

^{223}Ra （ラジウム）は、 α 線放出核種、
半減期は 11 日

β^- 崩壊 原子核が電子(陰電子electron)を放出して崩壊

$$\begin{matrix} A \\ Z \end{matrix} X = \begin{matrix} A \\ Z+1 \end{matrix} Y + \beta + \nu$$

ニュートリノ(中性微子)

核内の変化は、 $n \rightarrow p + \beta + \nu$



半減期5730年

その他の β 線放出核種 ${}^3\text{H}$ ${}^{32}\text{P}$ ${}^{40}\text{K}$ ${}^{131}\text{I}$ ${}^{89}\text{Sr}$

各々の核種が出す β 線のエネルギーは一定ではない。

(最大エネルギーは一定。)(連続スペクトルを示す。)

${}^{131}\text{I}$ は 甲状腺癌の治療等に利用されている。

放射性ヨード (^{131}I) を用いた甲状腺疾患の治療

1. バセドウ病(甲状腺機能亢進症)に対して ^{131}I 内服

甲状腺組織はヨードを積極的に取り込む性質を持つ。
(甲状腺ホルモンの成分としてヨードが必要なため)

2. 甲状腺癌に対して ^{131}I 内服治療

癌化した甲状腺組織もヨードを積極的に取り込む性質を持つ。バセドウ病の治療より多量の ^{131}I を内服。

甲状腺を全摘出した後に行い、転移病変を消滅させる。

バセドウ病(甲状腺機能亢進症)に対する ^{131}I 内服外来治療

300MBq内服 (^{131}I は飲み薬)

全身被曝 45mSv

甲状腺被曝 150Sv

ベータ線による甲状腺以外の被曝は極めて低い。

外来で実施可能。

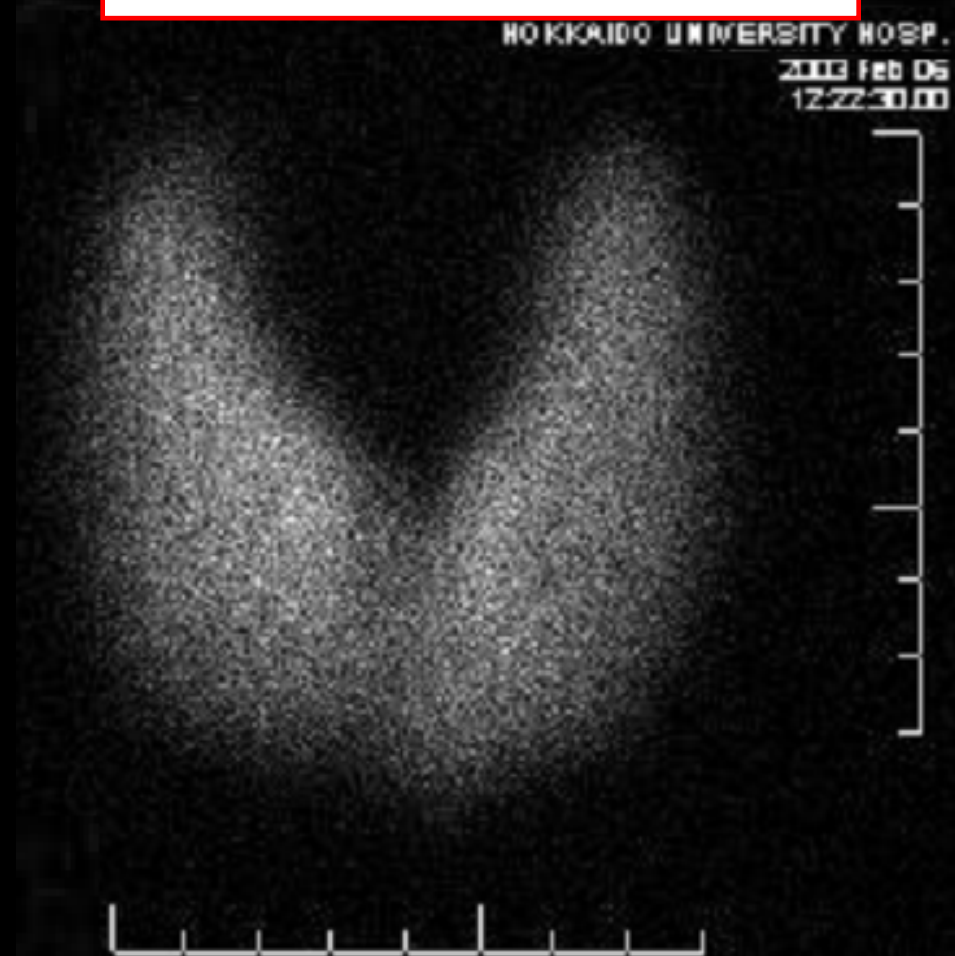
内服後数ヶ月で甲状腺の萎縮、機能低下が出現。

ヨードは70%甲状腺に集積。

それ以外のヨードは速やかに

尿へ排泄される。

^{123}I シンチグラフィで
甲状腺のびまん性腫大と
甲状腺機能亢進を診断。



甲状腺機能亢進症の ^{131}I 内照射療法における
甲状腺線量推定に必要なでないのはどれか。

1. ^{131}I 投与量
2. 甲状腺重量
3. 尿中 ^{131}I 排泄量
4. 甲状腺 ^{131}I 摂取率
5. 甲状腺 ^{131}I 有効半減期

**RI の内照射治療の効果推定に必要な項目は、
RI の投与量と有効半減期と、
標的臓器や病変の重量と RI 摂取率。**

甲状腺癌に対する ^{131}I 内服治療

甲状腺摘出術を実施した後の
転移病変の消滅を行う。

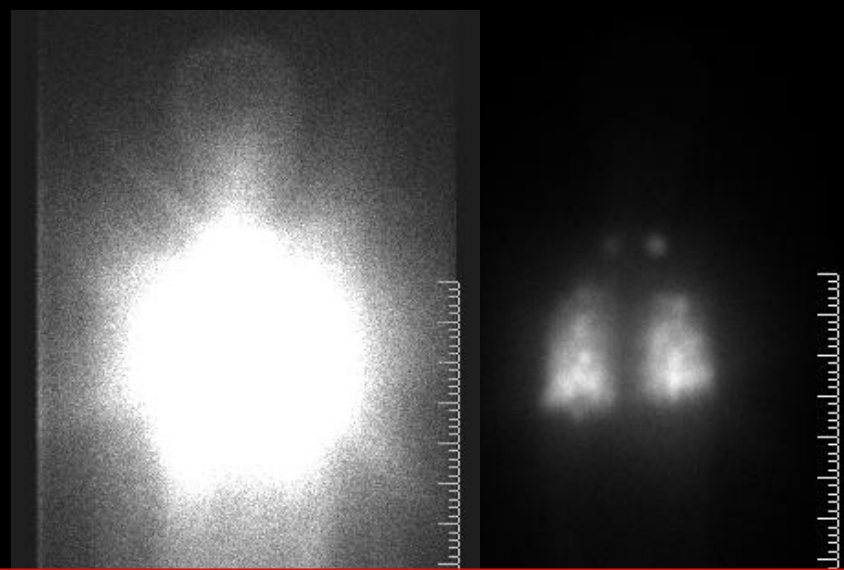
5000MBq内服

全身被曝 600mSv

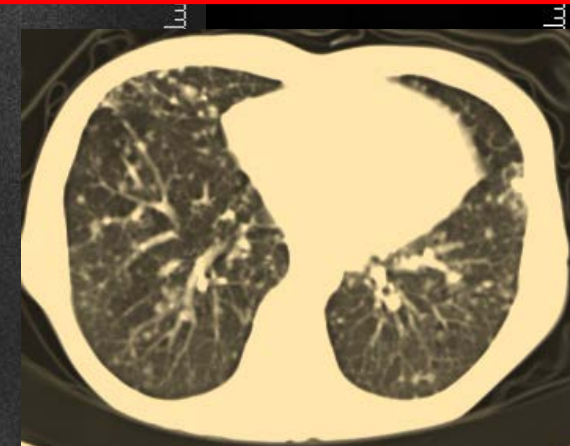
癌への摂取率 約5%

癌の被曝量 約150Sv

癌組織内の ^{131}I の
生物学的半減期は70日
他部位は3日で10%以下に減少



左右肺野多発転移と頸部リンパ節転移に ^{131}I が集積していることが確認できる。 ^{131}I はガンマ線も出すので、内服した ^{131}I の体内分布をガンマカメラで撮れる。



左右肺野内に多発する甲状腺癌の転移巣を ^{131}I で治療できる。

^{131}I は ベータ線とガンマ線
を出す。

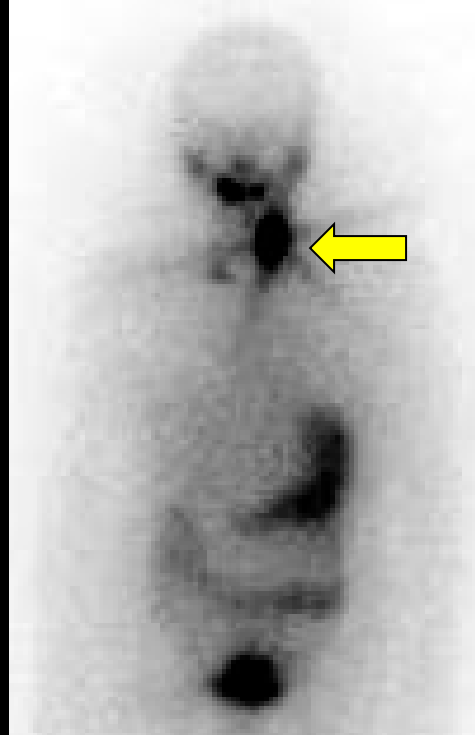
(β 0.61MeV, γ 0.36MeV)

ベータ線で病変を消滅し、

ガンマ線も出すので、体内の
ヨード分布が画像化できる
(シンチグラフィが撮れる)。

治療と治療効果判定が
一度にできる。

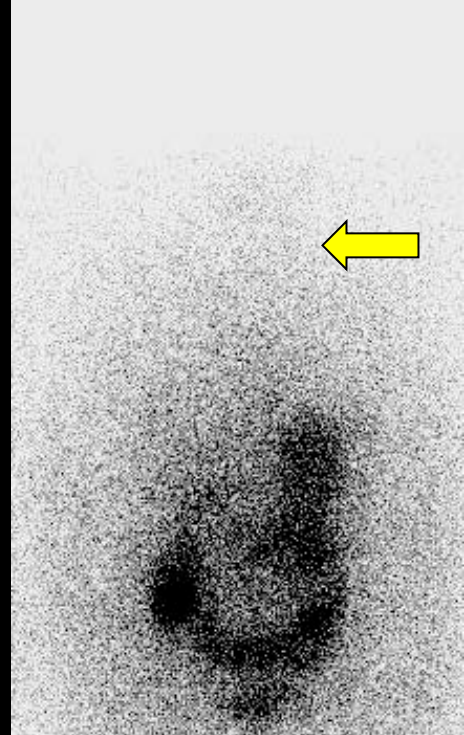
主な副作用は、
吐き気
(内服後の胃の被曝 2.5Sv)
唾液腺炎



治療時

^{131}I 5000MBq

頸部リンパ節の
転移病変への
 ^{131}I の集積が
確認できる。



頸部リンパ節
転移の消滅

治療後の判定
もできる。

Tracer dose
scan

^{131}I 74MBq

甲状腺癌の転移病変を ^{131}I で消滅させるには、 ^{131}I 内服の前に甲状腺を全摘出する必要がある。甲状腺組織が残っていると、投与した ^{131}I は、ほとんど残存する正常甲状腺組織に集積するだけで、転移病変に ^{131}I が集積しない。(正常甲状腺組織のほうが、癌化した甲状腺組織よりも ^{131}I を吸収しやすい。)

甲状腺全摘出術を実施しても、少し甲状腺組織が残る場合が多い (Thyroid bed という。)

甲状腺の裏側には、声帯などを動かす反回神経があるので、これを傷つけないように甲状腺を完全に摘出するのは困難であり、その必要もない。術後に、アブレーションを行えば良い。

Thyroid bed が残っている場合は、 ^{131}I 治療前に
アブレーション (ablation : 焼却、焼灼)
を実施して、残存甲状腺を消滅させる。
治療量より少ない、1110 MBq の ^{131}I を内服。
この分量は、外来で投与可能な最大量。

外来で可能という意味は、
 ^{131}I を内服した患者から出るガンマ線の放射能が
患者の体表面から 1m の点における線量当量率が
30 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下なら、法律上は放射能ではなく、
一般公衆への退出が認められる、ということ。

甲状腺癌転移の消滅を行う ^{131}I 治療は、
入院が必要。 アブレーションの5倍の ^{131}I を内服。

バセドウ病の治療も、アブレーション治療も、¹³¹I を外来で内服する場合、患者に1週間以上の**ヨード制限**を実施してもらうことが必要。

これを行わないと ¹³¹I が集積してほしい甲状腺に普通のヨード (¹²⁷I) が充満しているので、¹³¹I を内服しても甲状腺に入らない。

ヨードを含む食品を1週間、食べない前処置を行う。ヨードを含む食品とは、海産物。(CTの造影剤も) 海藻、海藻を食べて生きている魚など海産物一般。

日本では、昆布や魚でダシをとる食文化なので、かなり苦痛な前処置である。ダシ入り醤油、うどん、そば、ラーメン、みそ汁、海苔なども禁止。寒天も禁止(寒天を含む食品は意外と多いので注意。)

【問題 4-104】（平成 11）

甲状腺¹²³I 摂取率に影響を与えるのはどれか。

- a. 海藻類
- b. 野菜類
- c. 肉類
- d. 穀類
- e. ヨード造影剤

- 1. a, b 2. a, e 3. b, c
- 4. c, d 5. d, e

〔注解〕 a. 海藻類, e. ヨード造影剤はヨウ素を含むので甲状腺¹²³I 摂取率に影響する。

b, c, d は影響しない。

^{123}I または ^{131}I を用いた甲状腺の撮像や治療で、既に患者の血液、甲状腺内に十分なヨードが存在すると、内服した放射性ヨードは甲状腺にあまり取り込まれない(競合)。

ヨードを多く含む食品は、**海藻類**。

食物連鎖により、ほとんど全ての**海産物**はヨードを含む。**検査、治療前には海産物摂取を1~2週間中止する。**

CTの造影剤や血管造影剤はヨードを多く含むので、これらの造影剤検査中止も重要。

^{131}I 内服患者の退出基準値

(^{131}I はガンマ線も出す)

患者の体表面から

1mの点における

線量当量率が

$30 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下なら

一般公衆への退出を

認める。

(厚生省医薬安全局)

癌治療には入院が必要。



ガンマ線測定のための
シンチレーションカウンター



^{131}I 内服患者の呼気、尿、便から ^{131}I が排泄されるが、
退出基準値を、1mでの線量当量率が $30 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下
に定めることで、
一般公衆の積算線量が、公衆の年線量限度 1mSv を
下回ることが試算されている。

患者の家族への指導も重要 (ICRP 1987)

退院後数日間は、

子供を抱かない。授乳をしない。

家族、公衆との被触時間を6時間以内にする。

必要な防護(尿、便の取扱い)の情報を提供する。

ある病院からの質問

この度、22歳で甲状腺癌にてアイソトープ治療を受けられた女性より相談があり、主治医より正常な子供を産む事ができないかもしれないという説明があったそうです。正常な子供ができない確率は、どのくらいなのでしょう？

放射線被曝による奇形発生は、ヒトでは証明されていない。

1mSvで、25万人に1人遺伝的影響を残すとされていたが、原爆被曝者、原子力発電所事故被曝者の調査では遺伝的影響の有意な増加は、まだ確認されていない。

遺伝的影響とは、被曝者の次世代における性比、発育、発癌頻度、死亡率の異常、奇形、染色体異常の全てを意味する。

甲状腺癌のヨード131治療による被曝量は約600mSvなので、仮に1mSvで、25万人に1人が遺伝的影響を残すとしたら、約400人に1人がヨード131治療による遺伝的影響を残すことになるが、被曝の要因が無くても、通常の出産には約1%の奇形発生があるので、万一ヨード131治療を受けた人が奇形出産をしたとしても、それがヨード131治療の影響と判断することはできない。

北大でもヨード131治療後に出産した人は多くいるが、奇形出産はない。

ヨード131治療が奇形出産を増加させることは無いと証明した論文もある。

^{131}I - MIBG (ヨードベンジルグアニジン) による 褐色細胞腫、神経芽細胞腫のRI治療

MIBGは、アドレナリンの類似物質。
副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。

褐色細胞腫、神経芽細胞腫に集積する。

**^{123}I - MIBG は、褐色細胞腫、神経芽細胞腫の診断、
 ^{131}I - MIBG は、褐色細胞腫の治療 に用いられる。**

^{123}I は、 γ 線 放出核種、半減期 13時間。

^{131}I は、 γ 線と β 線 放出核種、半減期 8日。

^{131}I - MIBG の価格は、1.85 GBq で 107万円。

褐色細胞腫 骨転移

55歳男性

^{131}I -MIBG 16GBq

静脈注射

左腸骨に44Sv

疼痛の緩和を得た。

副作用

吐き気、白血球減少



骨転移患者の疼痛緩和に対する
ストロンチウム89 (^{89}Sr) の治療。

(商品名 **メタストロン**)

(静脈注射 1本 40万円)

効果は 3ヶ月。 1年に4回注射。

^{89}Sr を200MBq 静脈注射する。

ストロンチウムがカルシウムと類似の
性質を持ち、骨に集積することを利用して、
前立腺癌や乳癌などの骨転移患者の
疼痛緩和に効果がある。

現在では、 ^{89}Sr ではなく

^{223}Ra (ゾーフィゴ) が使われている。



前立腺癌 骨転移

$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 骨シンチ。

体内のリン酸の分布像

^{89}Sr 、 ^{223}Ra が集積

する部位を示す。

^{89}Sr の物理的半減期は50日。

ベータ線のみ放出 (1.5MeV)。

ガンマ線を放出しないので、患者の体表面から放射能はほとんど検出されない。

ベータ線の制動エックス線が出るが、

200MBq投与で、患者から1mの位置で

0.2 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下なので

投与後、すぐ一般公衆へ退出できる。

外来治療が可能。

前立腺癌骨転移患者の疼痛緩和に対する
ラジウム223 (^{223}Ra) の投与治療。

商品名： **ゾーフィゴ** (2016年に承認)

^{223}Ra の物理的半減期は **11日**。

アルファ線を放出し骨転移組織を消滅。

アルファ線は組織内では **0.1mm**しか飛ばない。
ガンマ線を放出しないので、患者の**体表面から放射能はほとんどない**。

すぐ一般公衆へ退出できる。**外来治療が可能**。

^{223}Ra を4週間おきに静脈注射(最大6回まで)。

1回(約3~6MBq)で68万円。

ラジウムがカルシウムと類似の性質を持ち、

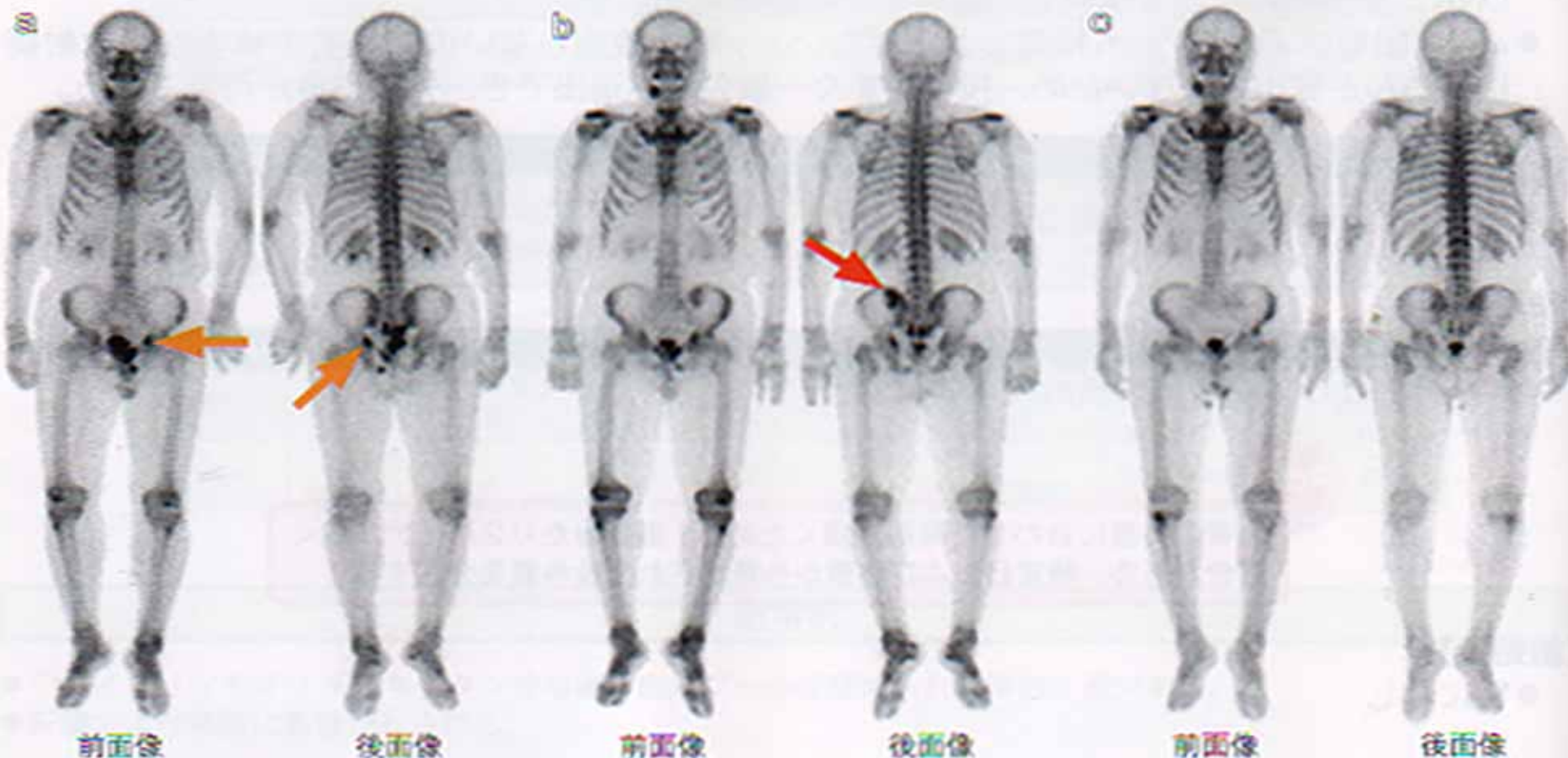
骨転移病変に強く集積し、疼痛緩和の効果を得られる。



全身像(治療前)

全身像(治療3回目)

全身像(治療6回目)



^{223}Ra 治療後

Point

- ^{223}Ra 治療前の全身像では骨盤骨に異常集積を認める(→)
- 治療3回目終了後の全身像では骨盤骨に新たな異常集積を認める(→)
- 治療6回目終了後の全身像では骨盤骨の異常集積はほとんど認められない

骨転移の頻度

前立腺癌	70%
乳癌	60～80%
肺癌	15～30%
腎癌	20～40%
甲状腺癌	15～40%
膀胱癌	10～20%

^{89}Sr の生物学的半減期は、正常組織では19日だが、骨転移巣では100日以上。

骨転移巣の疼痛緩和効果の持続が期待できる。

1年に4回程度投与を繰り返す。

ゼヴァリン(⁹⁰Y-イブリツモマブ) 分子標的治療薬

低悪性度B細胞性リンパ腫(ろ胞性リンパ腫・MALTリンパ腫・小細胞リンパ腫)もしくは マントルリンパ腫と呼ばれる悪性リンパ腫(***CD20陽性リンパ腫**)の初回の薬物治療が効かなかった患者さん及び再発の患者さんに使用する。

※**CD20**:

白血球B細胞だけに
ある細胞表面の抗原

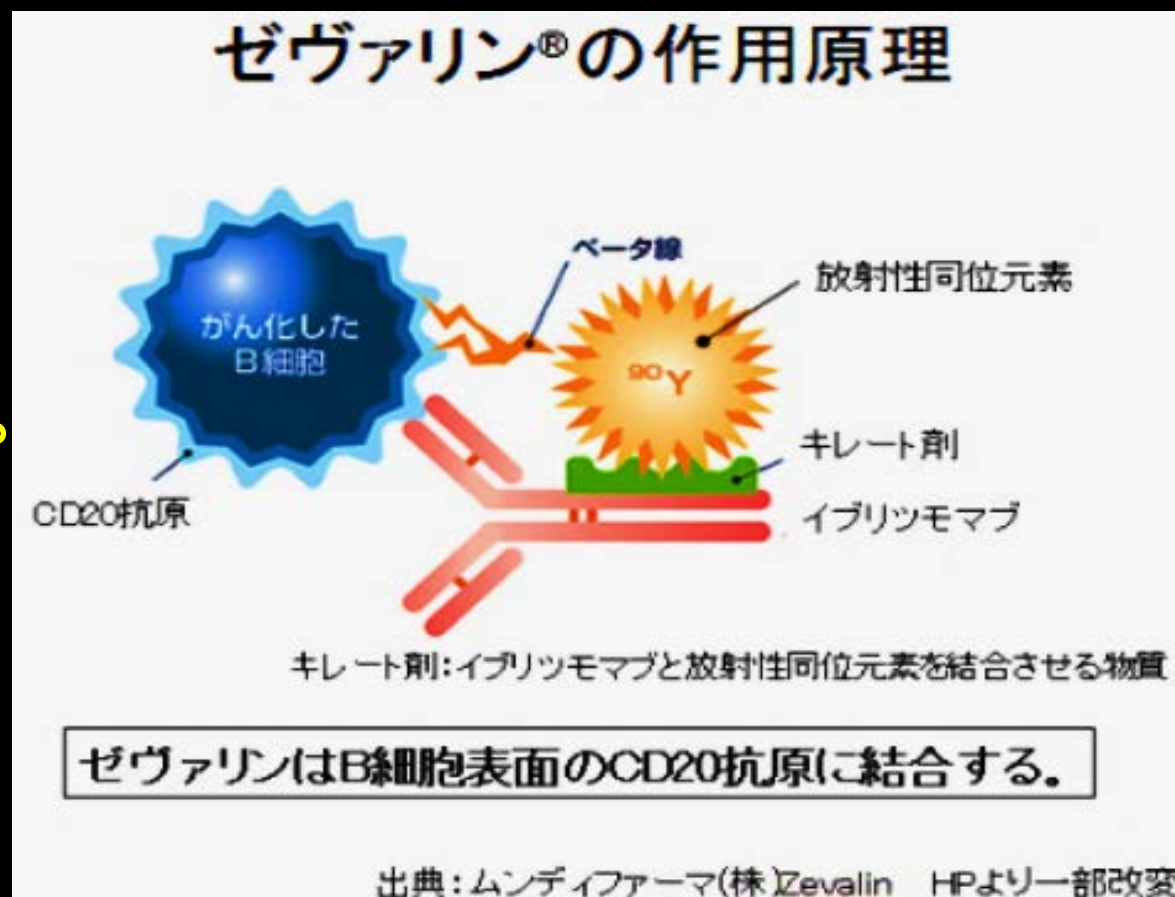
⁹⁰Y は、β線放出核種。

半減期は 64時間。

14.8 MBq/kg を静注。

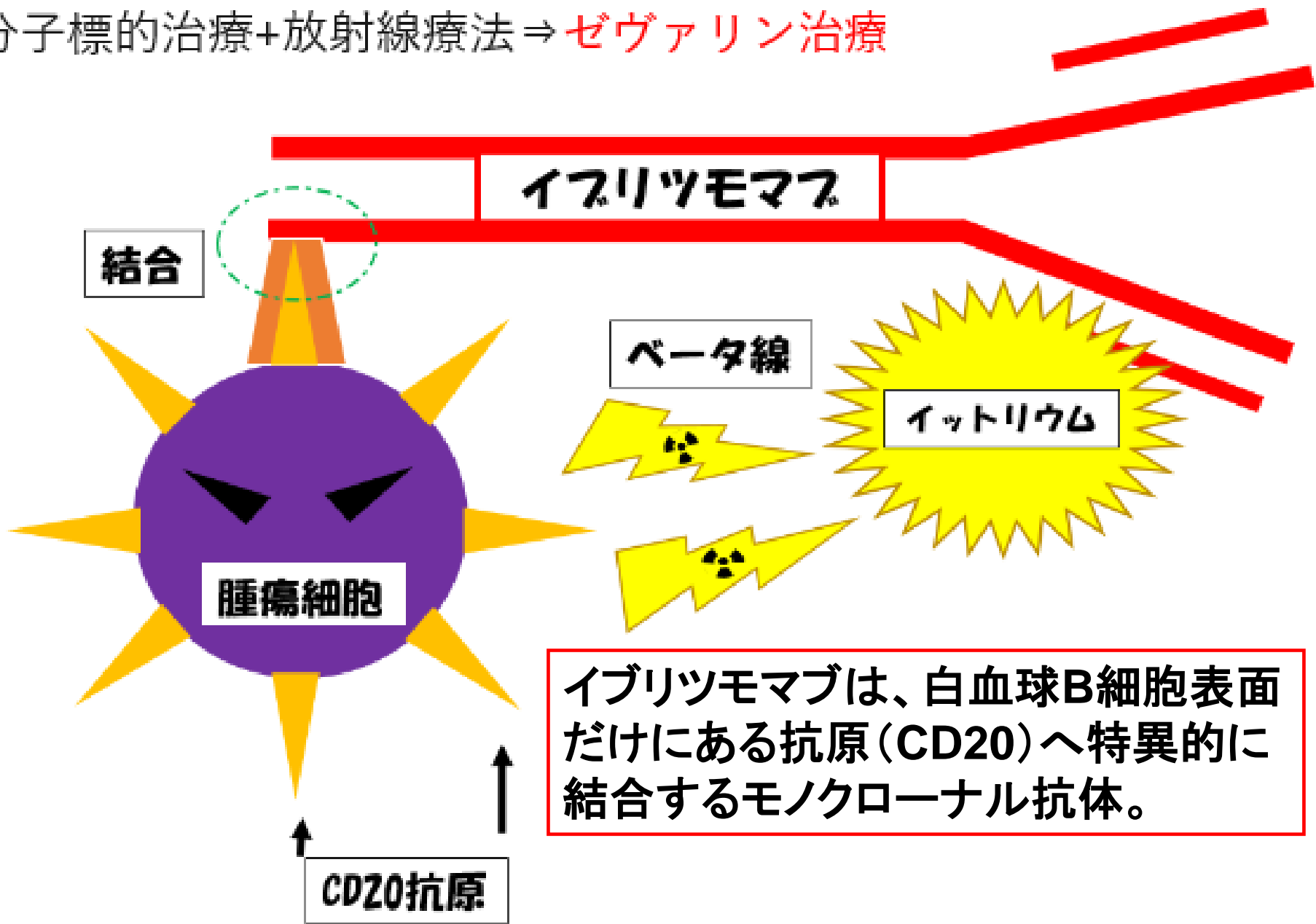
外来治療可能。

価格は、265万円



ゼヴァリンイットリウム: 抗CD20抗体であるイブリツモマブと放射性同位元素であるイットリウムを結合させた薬剤

分子標的治療+放射線療法⇒ゼヴァリン治療



ゼヴァリン(⁹⁰Y-イブリツモマブ)治療を実施する前に、
患者の B細胞性リンパ腫にゼヴァリンが集積する病変かを
確認するRI検査がある。

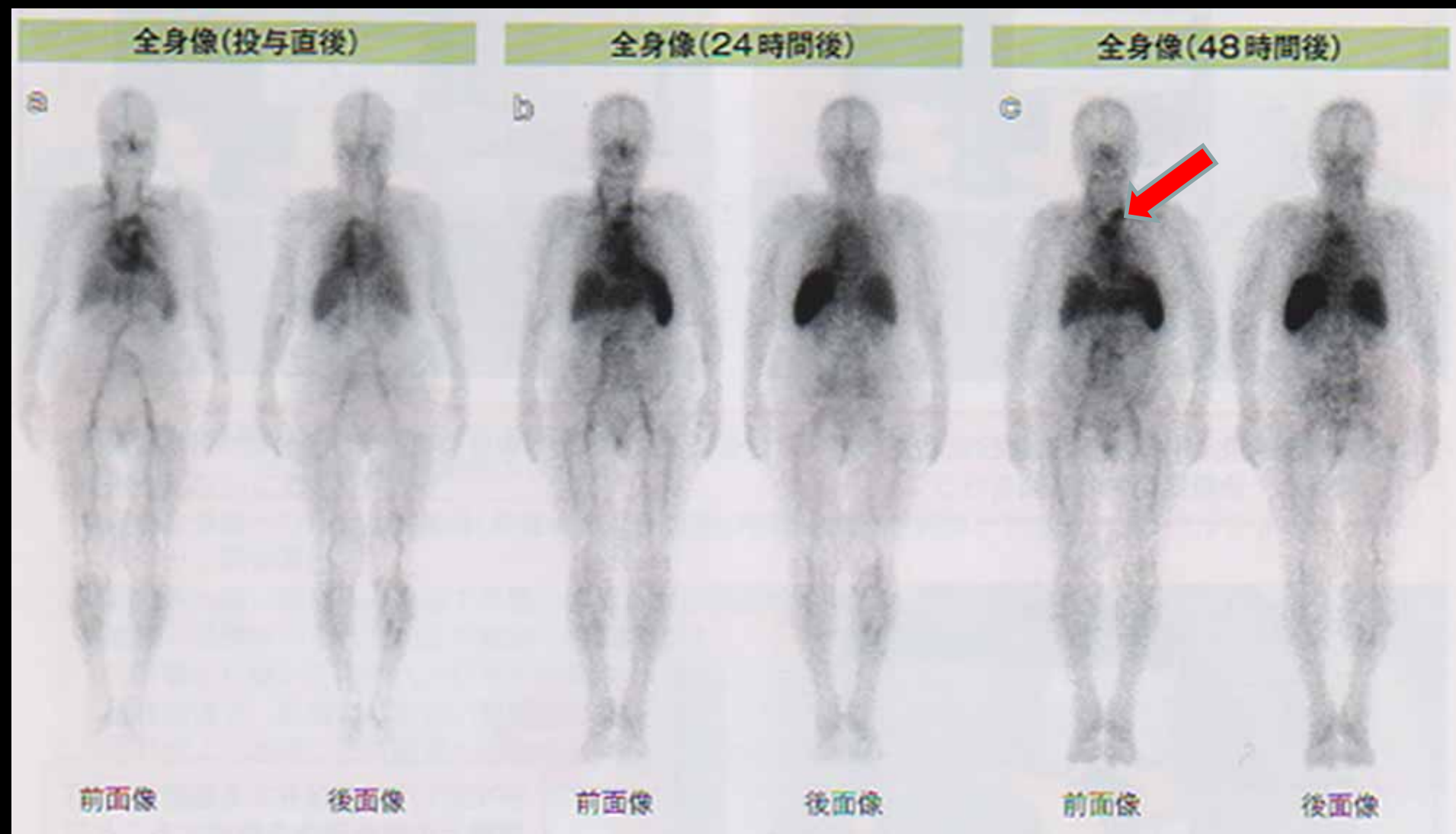
(ゼヴァリン(⁹⁰Y-イブリツモマブ)は β 線放出薬剤なので
RI画像を撮像できない。)

¹¹¹In-イブリツモマブ (ゼヴァリンインジウム) シンチグラフィ
(¹¹¹In ガンマ線放出核種、半減期 2.8 日) 187万円。
ゼヴァリンインジウム 148MBq 静注 48~72 時間後に撮影。

ゼヴァリンインジウム シンチグラフィで、病変へのゼヴァリン
の集積が認められたら、7~9 日後に、ゼヴァリン治療を実施。

^{111}In -イブリツモマブ（ゼヴァリンインジウム）シンチグラフィ

下図の症例は、48時間後のシンチグラフィにて、縦隔病変にゼヴァリンインジウム集積を認め、ゼヴァリン治療の適応あり。



^{177}Lu -オキソドトロチド

(^{177}Lu -DOTATATE) (ルタテラ)

ペプチド受容体放射性核種療法薬

ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) とは、
神経内分泌腫瘍細胞の表面に発現する受容体
(レセプター) に特定の物質が結びつく性質を利用し、
放射性核種が出す β 線で腫瘍細胞を破壊する療法。

神経内分泌腫瘍 (NET) の治療法として行われる。

^{177}Lu は、 β 線を放出する。組織内の飛程は 0.7mm。

半減期は 6.6日

神経内分泌腫瘍(NEN: neuroendocrine neoplasm)

神経内分泌細胞(ホルモンやその類似物質を分泌する役割を持ち、全身に分布する)に由来する腫瘍。

膵臓や消化管、肺など全身のさまざまな部位から発生。まれな腫瘍だが、罹患率は、世界中で年々増加傾向。

腫瘍細胞の分化度から、大きく2つに分けられる。

- ・腫瘍細胞の分化度が高い(高分化型): 神経内分泌腫瘍 (NET: Neuroendocrine tumor)
- ・腫瘍細胞の分化度が低い(低分化型): 神経内分泌癌 (NEC: Neuroendocrine carcinoma)

肺、気管支においては、神経内分泌癌は小細胞癌と大細胞神経内分泌癌と呼ばれる。肺小細胞癌は非常に悪性。

60%が消化器に発生、30%が肺や気管支に発生。

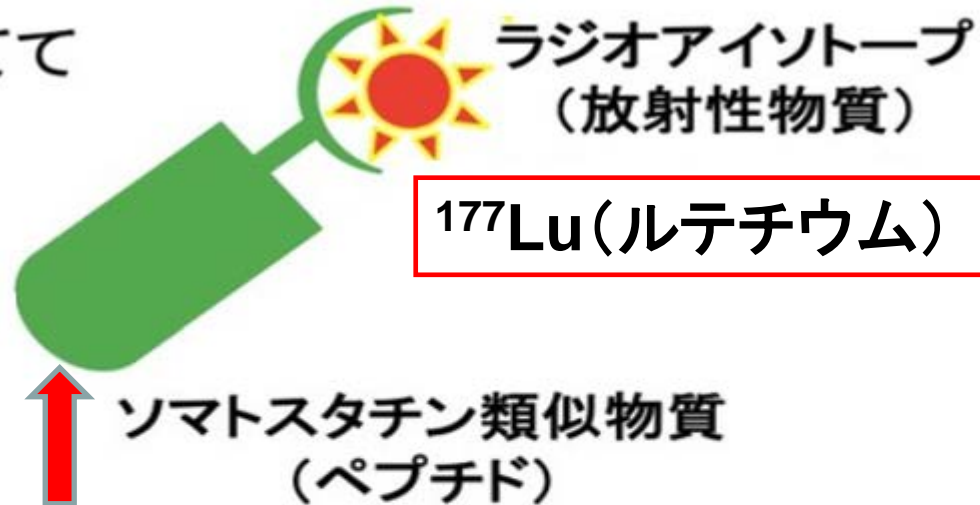
消化器では膵臓、直腸に多く発生する。

ペプチド受容体放射性核種療法 PRRT (Peptide receptor radionuclide therapy)

PRRTとは？

体の中でがん放射線を当てて治療する治療方法の一つ

ソマトスタチン受容体 (SSTR)



オキソドトロチド (DOTATATE) は、NET細胞表面にあるソマトスタチン受容体へ特異的に結合するアミノ酸。

ソマトスタチン受容体を発現している神経内分泌腫瘍が¹⁷⁷Lu-オキシドトロチド（ルタテラ）の治療対象。

ソマトスタチンは、視床下部・脳下垂体や膵臓のランゲルハンス島デルタ細胞などで産生される14個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、成長ホルモンやインスリンなどの分泌抑制作用を有する。

神経内分泌腫瘍では、ソマトスタチン受容体が高率に発現していることから、ルタテラは、神経内分泌腫瘍の有効な治療薬となる。

腫瘍の分化度が高い（高分化型）NETが対象となる。

腫瘍の分化度が低い（低分化型）NECは、ソマトスタチン受容体の発現が少ない。

ルタテラは、2021年9月より発売。 265万円。

NET病変にルタテラが集積するか確認するために
オクトレオスキャン(^{111}In (インジウム)-ペンテトレオチド)
または、 ^{68}Ga -DOTATATE PET を実施。
病変集積あれば、ルタテラ治療の適応あり。

ルタテラは腎障害を持つので、それを予防するために
ルタテラに同包されているアミノ酸輸液
「ライザケア」を点滴してから、
ルタテラを1回 7.4 GBq を 8週間おきに
点滴投与。最大4回実施。



^{177}Lu -PSMA 前立腺癌治療

^{68}Ga -PSMA 前立腺癌PET検査

2021年においては、日本では臨床試験準備中。
米国(FDA)では2020年に薬事承認を受けている。

PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen)

前立腺特異的膜抗原

前立腺癌細胞の表面に存在する抗原。

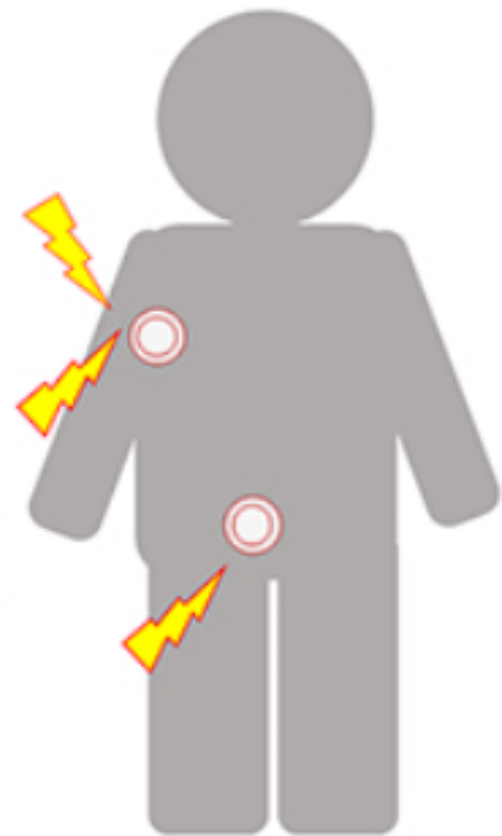
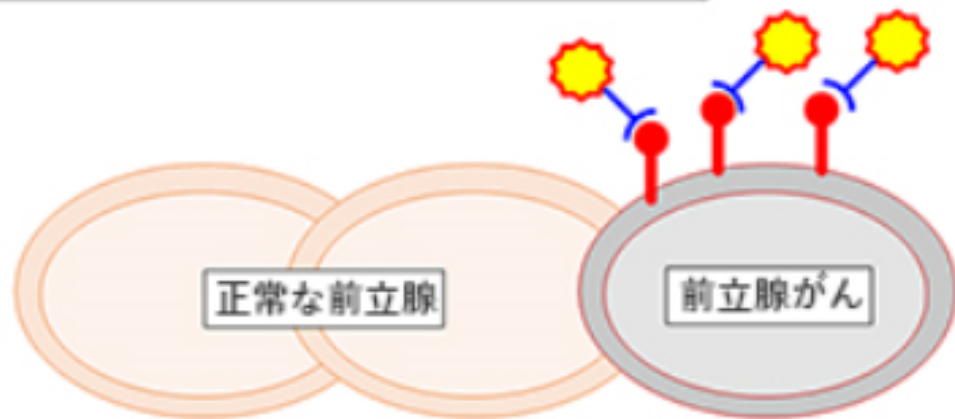
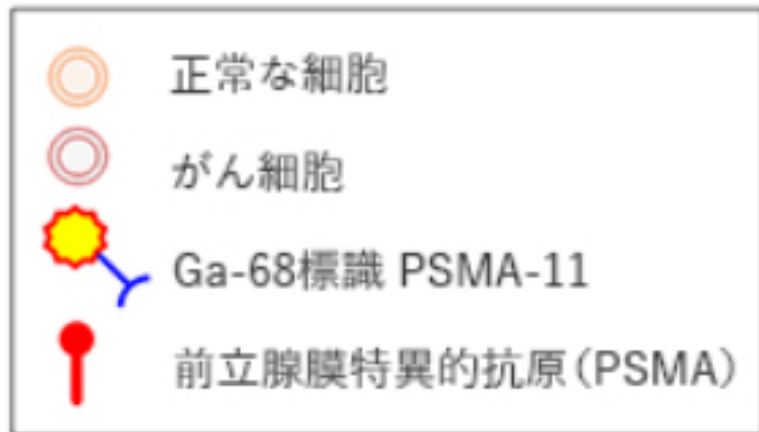
^{177}Lu は、 β 線放出核種。半減期は 6.6日 治療用。

^{68}Ga は、陽電子放出核種。半減期は 68 分 PET検査用。

^{68}Ga -PSMA PET検査を行い、前立腺癌転移病変に
PSMA集積を認めたら、 ^{177}Lu -PSMA治療を実施。

^{177}Lu -PSMA 前立腺癌治療

^{68}Ga -PSMA 前立腺癌PET検査



^{68}Ga -PSMA 前立腺癌PET (MIP画像)



全身の骨転移やリンパ節転移にPSMAが集積することを確認できる。

^{177}Lu -PSMA 前立腺癌治療が効果的であることが推定できる。

^{223}Ra (ゾーフィゴ) と異なり、骨転移以外の転移病変も治療できる。

セラノスティックス Theranostics

治療 **Therapy** と 診断 **Diagnostics** を統合した診療を **Theranostics** という造語で表現する。治療に直結した検査結果をもとに、確実に効果的な治療を速やかに実施する医療。

^{68}Ga -PSMA 前立腺癌PET検査で、PSMAが集積する前立腺癌転移病変を確認した直後に ^{177}Lu -PSMA 前立腺癌治療を実施する、など核医学分野は Theranostics が進歩している。

セラノスティックス Theranostics

診断 Diagnostics (低被曝)

治療 Therapy (高被曝)

^{99m}Tc -MDP による前立腺癌の骨転移病変の診断

^{223}Ra (ゾーフィゴ) による前立腺癌の骨転移病変の治療

^{123}I による甲状腺癌転移病変の診断

^{131}I による甲状腺癌転移病変の治療

^{123}I -MIBG による褐色細胞腫病変、転移の診断

^{131}I -MIBG による褐色細胞腫病変、転移の治療

^{111}In -イブリツモマブ (ゼヴァリンインジウム) によるB細胞性悪性リンパ腫の診断

^{90}Y -イブリツモマブ (ゼヴァリン) によるB細胞性悪性リンパ腫の治療

^{111}In -ペンテトレオチド または ^{68}Ga -DOTATATE PET による神経内分泌腫瘍 (NET) の診断

^{177}Lu -オキソドトレオチド (^{177}Lu -DOTATATE) (ルタテラ) による神経内分泌腫瘍の治療