



# 展 TENBO 望

## アイソトープ内用療法の現状と将来のために考えるべきこと

絹谷 清剛

*Kinuya Seigo*

(金沢大学 医薬保健研究域医学系核医学)

### 1 はじめに

放射性医薬品による放射線照射に基づく治療を、アイソトープ内用療法（内照射療法，アイソトープ治療，targeted radionuclide therapy）という。現在，ルーチン応用されているのは $\beta$ 線のみであるが， $\alpha$ 線核種も研究段階を経て臨床利用が間近な段階にある。内用療法の特徴の1つは，全身病巣を標的にできることである。また， $\beta$ 線であれば，組織内飛程はおおよそ数mmであるため，組織内のすべての細胞に放射性医薬品が結合あるいは取り込まれなくても，標的された細胞の周囲に存在する細胞も照射されるという利点を有している。

保険収載された内用療法は，長年，バセドウ病に代表される甲状腺機能亢進症と甲状腺分化癌（乳頭癌，濾胞癌）の放射性ヨウ素 $^{131}\text{I}$ 内用療法のみであったが，骨転移性疼痛に対する放射性ストロンチウム $^{89}\text{Sr}$ 緩和療法（メタストロン<sup>®</sup>），悪性リンパ腫に対する放射性イットリウム $^{90}\text{Y}$ 標識放射免疫療法（ゼヴァリン<sup>®</sup>）がここ数年で保険収載となった。ほかに，保険未収載であるが悪性神経内分泌腫瘍に対する $^{131}\text{I}$ -MIBG（ノルアドレナリン類似体）内用療法が

少数施設で行われている。これらの治療はすべて，病巣集積に生物学的性質を利用した，いわゆる分子標的治療そのものである。

内用療法のニーズは徐々に高まりをみせ，古典的な甲状腺癌内用療法も，近年ダイナミックに変化しつつある。各治療の基本点は本誌の過去記事をご覧くださいこととして<sup>1,2)</sup>，本稿では国内で行われている内用療法の現状・問題点と方向性，将来の展望について俯瞰する。

### 2 放射性医薬品を診療に用いる利点

放射性医薬品を治療に用いる最大の利点は，製剤の病巣集積をシンチグラフィで確認できることである。また，非標的臓器への不適格分布が確認できれば有害事象を回避可能であることも，大きな利点である。また，同一製剤で治療効果判定が可能であることも特記すべきことである。つまり，内用療法は分子イメージングと分子標的治療が直結しているのである。昨今，治療は診断とカップリングさせて考えるべきであるという主旨から，therapeuticsとdiagnosticsを複合した語句としてtheragnosticsという用語が使われ始めた。内用療法の世界は正にther-

agnostics の実践にほかならない。

近年、個別化医療ということがしきりに言われるようになってきた。例えば、従来のがん化学療法は非常に作用域が狭く、有効性・安全性予測のできない画一化されたものであった。現在の個別化医療は、有効性向上をがん細胞の個性から考え、安全性向上を患者の体の個性から考えることに基づいている。つまり、がん細胞遺伝子情報、患者の遺伝子変異情報を基盤に考える。有効性での具体例は肺癌のイレッサ<sup>®</sup>、安全性の例はイリノテカン<sup>®</sup>である。theragnostics という概念は、このような遺伝子診断も包括したものである。一見これらは理にかなっているように見えるが、不十分な点が多々ある。1つは投与に際し病巣集積の確証がないこと、もう1つは正常組織への薬物分布が不明なままに投与を行っていることである。がん組織はがん細胞そのものも不均一であるのみならず雑多な組織の集合体であるため、一部のがん細胞の個性評価だけでは不十分であり、組織としての評価が不可欠である。また、個々の患者の状態、例えば心機能、腎機能、肝機能などの相違で、予想外の薬物動態を示すことがあり得る。現状の個別化医療ではこれらの点が考慮されていない。内用療法の theragnostics としてのポジティブな側面は、現状の個別化医療で不十分な部分を内在的に始めから解消していると言ってよい。将来的に内用療法は、遺伝子解析などに基盤を有する現状の個別化医療に、病巣集積と非標的臓器集積の確認による治療最適化を加味することで、更に一歩進んだ個別化医療に繋がるであろうと考える。

内用療法以外でも、核医学画像は theragnostics の概念において、ほかの画像手法以上の意義を有すると思う。つまり、PET、SPECT の持つシグナル検出感度は MRI、光イメージより遙かに高いため（大まかに MRI の  $10^6$  倍、光イメージの  $10^3$  倍）、いわゆる分子イメージングとして体外計測にはもっとも応用性が高いものである。広義でいえば、FDG-PET に代表

されるように、種々の反応を観察する代替 (surrogate) マーカーとしての有用性も theragnostics に含めてよいであろう。したがって、核医学診療が向かっている方向は、あらゆる面で医学全体の方向性に正に一致していると言ってよい。

### 3 甲状腺機能亢進症 (バセドウ病)

我が国では、抗甲状腺薬が副作用で使えない患者、寛解再発を繰り返す患者に対して内用療法を用いることが多いが、基本的に成人では第一選択としても差し支えない。いまだに、妊娠可能な女性には禁忌であると考えられる医師がおられる。治療後は一定期間避妊することが求められるが、治療後の妊娠による奇形、発がんの危険はなく、子孫への影響もない安全な治療である。

ガイドラインでは、甲状腺癌 (乳頭癌) 誘発のリスクゆえに、18歳以下の若年患者では内用療法を慎重投与という項目で示している。1986年のチェルノブイリ原子力発電所事故に際して、ミルクに混入した放射性ヨウ素による小児甲状腺被ばくが、小児甲状腺癌を誘発したことは事実である。2011年3月に発生した福島第一原子力発電所事故に際しても、その懸念が広がった。現時点では、子供たちの甲状腺被ばく線量から判断して、チェルノブイリ原発事故の事例のような発症増加に至らないであろうと考えられているが、福島県で全例の定期検診が開始されている<sup>3)</sup>。

小児における海外コンセンサスは、中途半端な線量で治療を行わないで、甲状腺組織を除去するような線量で加療することにある<sup>4)</sup>。小児甲状腺機能亢進症は抗甲状腺剤による寛解率が低く、治療に難渋する症例が少なくないため、国内においてもこの考えが徐々に浸透しつつある。

## 4 甲状腺分化癌

甲状腺分化癌に対するアイソトープ内用療法は、甲状腺全摘術後の再発予防を主目的としたものと、残存・遠隔転移腫瘍が存在する状況における治療の2つを区別して考える必要がある。前者は、アブレーション (ablation) と呼称され、術後にわずかに残存した組織を除去することを意味する。乳頭癌が多発発生や腺内転移を生じやすいため、術後組織を<sup>131</sup>Iで除去することが再発予防に繋がることと、正常細胞由来のサイログロブリンを排除することでサイログロブリンの腫瘍マーカーとしての意義を増大させることが目的である。

<sup>131</sup>Iは高エネルギーγ線を放出するため、退出基準と呼ばれる体内残量上限を上回る投与量を用いる場合には、公衆被ばくへの配慮から放射線治療病室 (アイソトープ病棟) への入室が必要であるが、放射線治療病室が不足しているため、実施までの待機時間が徐々に延長し<sup>5)</sup>、それが生命予後に悪影響を及ぼしている可能性が指摘されている<sup>6)</sup>。我が国では2010年11月に、1,110 MBq (30 mCi) の<sup>131</sup>I外来投与によるアブレーションが認可され、アブレーション患者の加療を速やかに行い、治療病室をより大量の<sup>131</sup>I投与が必要な遠隔転移患者に効率よく使用することが期待されているものの、治療病室不足解消には至っていない。この問題点については後述する。

さて、甲状腺癌内用療法・アブレーションに際しては、癌細胞のヨウ素摂取能が脳下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) に依存するため、甲状腺全摘術後に必須である甲状腺ホルモン補充を一旦中止し、内因性TSHの増加を得ることが必要である。したがって、甲状腺機能低下症状の誘発を避けることができない。そこで期待されるのが、ヒト遺伝子組み換えTSH (タイロゲン<sup>®</sup>) の内用療法への応用である。現在は診断時の使用のみ適用であるが、外来アブレーションへの本剤併用の安全性と意義に対する

厚生労働省の理解が深まりつつある。本剤と外来アブレーションを組み合わせた加療が可能となれば、患者にとってより優しい治療となるであろう。

## 5 悪性リンパ腫 (放射免疫療法、ゼヴァリン<sup>®</sup>)

本剤を用いた治療法は、B細胞性悪性リンパ腫に対する内用療法である。2011年12月までに86施設において840症例に使用されている。本剤は、CD20膜抗原を発現するB細胞性悪性リンパ腫に対する<sup>90</sup>Y標識モノクローナル抗体である。<sup>90</sup>Yはβ線しか放出しないため、<sup>131</sup>Iのように治療病室での滞在が不要であり、放射線管理上非常に使いやすい。有効性もさることながら、将来の新規治療用放射性医薬品開発や導入を考えた場合、<sup>90</sup>Y標識製剤の安全性と有効性が本剤で示された意義は大きい。

<sup>90</sup>Y-ゼヴァリン投与に先立ち、<sup>111</sup>In-ゼヴァリンでシンチグラム撮像を行う。これは、病巣集積を確認するためではなく、<sup>90</sup>Y-ゼヴァリン投与による有害事象に繋がる可能性のある体内分布異常を検出することにより、治療適応を確認するためである。これは前述のtheragnosticsの一例である。

欧米では、化学療法後の地固め療法としての適用が承認されている。さらに、初期治療としての意義も検討されている。放射性医薬品の効果は、大きな腫瘍を対象とする場合よりも、微小病巣を対象とする場合の方が大きい。小病巣ほど腫瘍単位重量あたりの集積量が増加すること、腫瘍組織内酸素化が良好なこと、細胞周期を回っている細胞が多いこと、腫瘍の増殖に係わるがん幹細胞数が少ないことなどが理由として挙げられる。このことは、<sup>111</sup>In-ゼヴァリンによるシンチグラフィで病巣集積が確認できないような症例でよく寛解が得られることに符合する。我が国でも、これらの方向への適用拡大が期待される。

## 6 骨転移性疼痛（塩化ストロンチウム<sup>89</sup>Sr，メタストロン<sup>®</sup>）

本剤は2007年に薬価収載されて以来、2011年11月末までに411施設で、5,110例に使用された。SrはCaと同じくアルカリ土類金属で、リン酸化合物による骨シンチグラフィと同様に造骨転移巣に集積し、その周囲の腫瘍細胞・破骨細胞・炎症細胞を脱落させることにより骨転移性疼痛を緩和する。<sup>89</sup>Srは<sup>90</sup>Yと同様にβ線のみを放出する核種であるため、外来投与で即帰宅が可能である。また、1回静注するのみで、全身の疼痛部位に対処可能であり、効果は数か月持続する。3か月間隔で複数回投与が可能である。本剤は疼痛緩和を目的とした製剤であるが、少なくない症例で抗腫瘍効果が観察される。本剤は、疼痛発生初期の段階で用いるとより有効であるため、早期からの使用を考慮すべきである<sup>8)</sup>。

## 7 骨転移（塩化ラジウム<sup>223</sup>Ra，アルファラジン<sup>®</sup>）

RaはSrと同様にアルカリ土類金属に属しており、骨転移治療薬として期待されている<sup>9)</sup>。<sup>89</sup>Srとは異なり、高LET（linear energy transfer、線エネルギー付与）、高RBE（relative biological effectiveness、生物学的効果比）のα線による抗腫瘍効果を期待するものである。去勢抵抗性前立腺癌骨転移で世界規模の第3相試験が終了しており、有意に生命予後改善が得られた。また、飛程が約70μmと短いので正常骨髄の被ばく線量が低く、骨髄抑制が軽微である。世界的には既に認可寸前の段階であり、国内でもまもなく臨床試験が開始されるとのことであり期待が持たれる。

## 8 悪性神経内分泌腫瘍（<sup>131</sup>I-MIBG）

神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫、傍神経節

腫、甲状腺髄様癌、カルチノイドは、局所浸潤、遠隔転移を来す悪性の場合には術後の有効な治療法が確立されていない。小児疾患である神経芽腫は、約半数は大量化学療法を含む集学的治療にもかかわらず30~40%程度の長期生存しか得られない。初期治療抵抗性・再発症例では長期生存は5%程度であり、十分に有効な治療法が確立されていない。これらの疾患に対して、<sup>131</sup>I-MIBG内用療法が治療選択肢の1つとして海外諸国では承認されている。国内では1980年代後半から散発的に施行されているが、治療用承認薬がないため、現在は海外製剤を個人輸入する形で筆者の施設を含め少数の施設で継続されている。このような中、2011年に厚労省が募集した“医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発について開発要望募集”に対して、患者団体などから<sup>131</sup>I-MIBG治療薬開発の要望が出され、日本核医学会などの関連学会が厚労省からの見解提出要請を受け、応じたところである。本治療の健全な普及に繋がることを期待する。

## 9 国内内用療法環境の改善のために

国内の放射線治療病室は92.8万人に1床である。一方、ヨーロッパ全土では28.5万人に1床設置され、もっとも多いドイツでは1999年の時点で9.6万人に1床存在する<sup>10)</sup>。治療室不足の最大の理由は、コストに見合う診療報酬が設定されていないことである。外来アブレーション普及がいくらか病室不足解消に繋がったとしても、受け入れ能力を超えた施設運用が続くであろう。このことは、新たな<sup>131</sup>I標識製剤（あるいは物理的特性によってはほかのγ線放出核種標識製剤も）の新規導入が不可能なことを意味する。<sup>131</sup>Iは安価で、米国のように7.4GBq超の<sup>131</sup>I外来投与が認められていること、施設不足の問題がないことなどから、海外では<sup>131</sup>I標識治療製剤の開発が多く見られる。現状のままでは、海外の患者たちが享受している医

学的利益を、国内の患者たちが受けることができないギャップが、益々大きくなるであろう。この解決策として、2つの方向性が考えられる。

1つは、外来投与上限の引き上げである。複数の報告で、7.4 GBq 程度の  $^{131}\text{I}$  外来投与による患者家族の被ばく線量は 1 mSv に満たず、しかるべき配慮の下に行えば安全性が担保されることが示されている<sup>11)</sup>。我が国では 2010 年に 1.11 GBq の外来投与が承認されたばかりであり、この引き上げは容易ではないが、1.11 GBq 外来アブレーションの適正施行を行政に提示しつつ引き上げの可能性を模索すべきである。もう 1つは、病床増加である。そのためには、内用療法に係わる診療報酬の引き上げが必須で、長年にわたり関連学会が要望を提出している。内用療法拠点施設設置、適正診療報酬設定、治療病室整備などの要望を行政に示す活動を学会として強化する予定である。

最近、ドイツにおける内用療法環境について情報を得た<sup>12)</sup>。もともと治療病室が多く設置されていることに加え、近年、被ばく医療センターと内用療法施設とを併設した形でドイツ全国に 11 か所の施設が整備されたようである。これは国策として、原子力関連事業主に一定の義務を負わせ、このような施設を全国に設置させているようである。ドイツはこのような施設をリスク管理の中で十二分に配置した。ドイツの考えを範として、日本政府も今後のことを真摯に考察していただきたいと思う。

## 10 将来のため

福島第一原発事故による放射性物質漏洩は、人々の放射線に対する恐れを惹起した。人々が至るところで放射線検出器を持って測定してい

る。産業廃棄物施設が新たに放射線検出器を備え、搬入される廃棄物を測定している。そのような中で、放射性医薬品を扱う我々が取るべき態度は、非常な配慮をもって管理を行うことである<sup>13)</sup>。適正な診療を行うことは無論であるが、患者に院外退出後の管理面での配慮を十分に説明することが必要である。内用療法に際して、担当医師が鉛ガラス衝立の後ろに引き下がり、すべてを診療放射線技師任せにしている施設があるということを漏れ聞く。そのような施設には、核医学診療を行っていただきたくないというのが私の正直な気持ちである。前記のような将来に向けて、皆さんの理解と協力をお願いしたい。

### 参考文献

- 1) 横山邦彦, *Isotope News*, **540**, 2-7 (1999)
- 2) 藤井博史, *Isotope News*, **685**, 8-11 (2011)
- 3) Akiba, S., *J Radiol Prot*, **32**, 1-10 (2012)
- 4) Rivkees, S.A., et al., *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 3767-3776 (1998)
- 5) 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会甲状腺 RI 治療委員会: 核医学, **48**, 15-27 (2011)
- 6) Higashi, T., et al., *J Nucl Med*, **52**, 683-689 (2011)
- 7) Iagaru, A., et al., *J Nucl Med*, **49**, 1809-1812 (2008)
- 8) Kuroda, I., *Ann Nucl Med*, in press. DOI: 10.1007/s12149-011-0560-5
- 9) Liepe, K., *Curr Opin Investig Drugs*, **12**, 1346-1358 (2009)
- 10) Hoefnagel, C.A., et al., *Eur J Nucl Med*, **26**, 277-282 (1999)
- 11) Tuener, J.H., *Ann Nucl Med*, in press. DOI: 10.1007/s12149-011-0566-z
- 12) Higashi, T., et al., *Ann Nucl Med*, **26**, 99-112 (2012)
- 13) Kinuya, S., *Ann Nucl Med*, **26**, 113-114 (2012)