

～45年に及ぶ核医学診療を振り返って～



油野 民雄
Aburano Tamio

1. はじめに

1972年3月に金沢大学医学部卒業後直ちに放射線医学教室に入局し、恩師・久田欣一先生の許で勤務を始めてから、2013年3月の旭川医科大学定年退職までの41年間、また退職後も細々ながら現在に至るまで核医学診療に従事してきた。核医学診療歴は45年を超えることになる。

この度 Isotope News 誌より「私の RI 履歴書」欄への執筆を依頼されることになったのを機会に、この45年を振り返ってみた。

2. 何故、核医学を専攻したのか？

中学時代まで田舎（石川県河北郡七塚町（現、かほく市）白尾）で過ごしたせい、人前では物怖じするなど内気な性格であるため、患者さんを直接相手にするような診療科は自分に向かないだろうと思っていた。ほとんどの同級生は大学最終学年の夏休みに入る前までに卒業後の入局先を決めていたが、その頃になっても確たる自分の進路を見い出せずにいた。その時、将来の恩師となる久田欣一先生（金沢大学名誉教授、当時・放射線部助教授）が、夏休み直前の講義のなかで、「科学研究費から謝金を出すから、夏休みの期間、核医学のデータ整理を手伝って欲しい」とのお話があった。何も計画していなかったので、同級生の瀬戸 光君（富山大学名誉教授）と共に、夏休みの2か月間、久田先生の許にお世話になることになった。筆者が肝シンチグラム、瀬戸君がレノグラムを担当することになり、久田先生のライフワークの1つである“最新核医学”の改訂に資するデータが得られないか検討することになった。これが縁となり、卒業と同時に核医学教室が開設される1年前の金沢大学放射線医学教室に瀬戸君と共

に入局し、以後核医学診療に従事することになった。

3. 金沢大学在籍時代

核医学教室が開設される以前から金沢大学附属病院には独立した核医学診療科が存在し、放射性医薬品によるほとんどの診療は核医学診療科で行われていた。入局後、久田先生、利波紀久先生（金沢大学核医学教室2代目教授）、森 厚文先生（前・金沢大学アイソトープ総合センター長）の3名の先生（鈴木 豊先生（東海大学名誉教授）は当時米国アイオワ大学留学中で不在）の許で研修が始まった。

3. 1. 研究実績

約21年に及ぶ金沢大学在籍時代、ほぼ全領域に亘る核医学診療に従事したことから、専門領域は「核医学診療全般」と答えていたが、肝シンチグラムを中心とした肝臓、胆道、消化管、腎臓、血液・炎症をテーマにした論文がほとんどである。「消化器、腎臓、血液」が自分の関心領域であったと思われる。更に論文はほとんど臨床に関連したものであった。

なお、肝シンチグラムだけでは先が見えているから、モノクローナル抗体を始めとした腫瘍核医学に関しても検討するよう、久田先生より命ぜられたことがあった。しかし、その方面の知識が不足しており、また後輩に小泉 潔先生（東京医科大学名誉教授）、横山邦彦先生（現・公立松任石川中央病院副院長）、秀毛範至先生（現・釧路孝仁会記念病院 PET センター長）、絹谷清剛先生（現・金沢大核医学教室教授）等才能豊かな優秀な先生が揃っており、興味を持ちながらも、腫瘍核医学に積極的に取り組むことはなかった。恩師の意向に逆らったことになる。

3. 1. 1. 標識コロイド肝シンチグラムの検討

卒業前の夏休みに¹⁹⁸Au-コロイドによる肝シンチグラムに関して検討したデータを、入局後間もなく

論文として投稿できるように久田先生より命ぜられ、日本医事新報に印刷物として公表した「肝硬変症の肝シンチグラム分類」が最初の論文である。肝硬変症の肝シンチグラム像をパターン分類し、各パターンと肝機能・組織所見間に一定の関連があることを示すことができた。

その後約15年間、¹⁹⁸Au-コロイドに代わる新たな^{99m}Tc-コロイド製剤による肝シンチグラムを肝胆道製剤である^{99m}Tc-IDA、^{99m}Tc-PMTと対比しながら検討を推し進め、肝硬変症を含む慢性肝炎患者評価に一定の価値があることを見出した。また肝シンチグラフィと腫瘍マーカーであるCEA測定の併用が肝転移検出向上に有用であることも示した。

しかしX線CT、MRI、超音波等モダリティの異なる画像診断が普及するに伴い、コロイド肝シンチグラフィはほとんど施行されなくなり、日常臨床から姿を消すに至った。現在、肝臓の分野で行われる核医学イメージングは、受容体イメージングである^{99m}Tc-GSAによる肝予備能検査であり、肝切除前における術後残肝機能予測などに用いられている。

3. 1. 2. ¹¹¹In-トランスフェリンによる蛋白漏出性胃腸症診断

入局当初、蛋白漏出性胃腸症診断目的で施行された核医学検査は、高分子デキストランである¹³¹I-PVPを用いた糞便排出試験である。しかし間もなく希少検査のために企業採算に合わないことから発売中止に陥った。

このような糞便を直接取り扱う検査に代わり、1980年代半ばより^{99m}Tc-ヒト血清アルブミン(HSA)や¹¹¹In-トランスフェリンの体外イメージングによる蛋白漏出性胃腸症診断の症例報告が散見されるようになった。しかし^{99m}Tc-HSAの場合、体内での標識の不安定性から遊離の^{99m}Tcが生じる結果、生理的に腸管が描出されるなど、蛋白漏出診断の点では問題が大きい。一方3価のインジウムは3価のクロムと同様、血管内に投与するとトランスフェリンと結合する。蛋白漏出性胃腸症ではアルブミンと同様にトランスフェリンも漏出するため、蛋白漏出性胃腸症診断への応用が期待できる。

しかし¹¹¹InCl₃を直接血管内に投与して撮像した骨髄シンチグラム24時間後像では、腸管描出が少なからず認められた。この問題を解消するために、患者血液からあらかじめ分離して得られた血漿と

¹¹¹InCl₃を体外で標識する方法に思い至った。この体外標識の結果、生理的腸管描出の問題を解決することができた。 α 1-アンチトリプシンクリアランス試験と対比しながら行った検討により、¹¹¹In-トランスフェリンによるイメージングは中等症以上の蛋白漏出性胃腸症の局在診断、重症度評価及び治療効果判定に有用であることを明らかにした。

3. 1. 3. ^{99m}Tc-HMPAO標識白血球による骨髄機能評価

白血球や血小板の血球標識製剤である¹¹¹In-オキシシンが我が国で供給されるのは1990年代に入ってからである。それに先だって小泉潔先生が留学先である米国New York州立大学Upstate Medical Centerで習得した硫酸オキシシンと¹¹¹Inとの簡易標識法を導入して、1980年代半ばより¹¹¹In-オキシシン標識血球イメージングが施行されるようになった。小泉先生が山梨医大転出後は寺田一志先生(現・東邦大学さくら病院放射線科教授)に引き継がれたが、寺田先生が東邦大学転出後を引き継いだ。その後、新たに脳血流イメージング剤である^{99m}Tc-HMPAOによる白血球標識法が報告され、^{99m}Tc-HMPAO標識白血球イメージングも実施することにした。

¹¹¹In-オキシシンや^{99m}Tc-HMPAO標識白血球による炎症イメージングでは生理的に骨髄描出が見られる。特に^{99m}Tc-HMPAO標識では¹¹¹In-オキシシンの場合に比べ10倍多くの放射能を投与するため、より良好な骨髄描出が得られる。そのため、骨髄機能評価に用いることができないか検討するに至った。¹¹¹InCl₃骨髄イメージングとの対比検討により、両イメージング間では基本的には画像に差異が認められないものの、赤芽球系と顆粒球の増殖に乖離がある病態では画像に差異が見られることを明らかにした。

3. 2. 2回の国外留学経験

金沢大学在籍中、1980年7月～1981年6月、米国New York州立大学Upstate Medical CenterのJohn G. McAfee教授と、1983年6-8月、米国Yale大学、Paul B. Hoffer教授の許での国外留学の機会を得た。

McAfee教授は、Gopal Subramanian教授との共同による骨イメージング剤である^{99m}Tc-リン酸化合物の開発、細胞標識法の確立等、種々の分野での先駆的核医学研究で著名であった。留学当時は骨髄イメージング剤の開発、腎臓核医学の研究に力を注いでおられた。Research Assistant Professorとして滞

中、Subramanian 教授が開発した ^{99m}Tc -mini-microaggregated albumin が骨髄イメージングに適していることを、 ^{59}Fe 、 ^{111}In 、種々の市販 ^{99m}Tc -コロイド剤と対比しながら犬で検討する研究に参加する機会を得た。McAfee 教授は新たな骨髄イメージング剤の必要性を強調され、この薬剤はその後キットして米国で発売された。我が国でも入手できることを期待したが、実現には至らなかった。

Hoffer 教授は ^{67}Ga -citrate イメージングの研究でよく知られていた。文部省短期在外研究員として滞在中、Pyrophosphate、ATP 等のキレート剤が ^{67}Ga -citrate の体内分布に変化を及ぼす可能性を検討するマウスを使った研究に参加した。

国外留学以前は動物実験による核医学研究に直接携わる機会が無かっただけに、留学時の経験はその後の後輩の学位論文指導に大いに役立った。

3. 3. 診療放射線技師との出会い

核医学診療を行っていく上で、核医学を専攻する診療放射線技師との協同作業が不可欠である。金沢大学では松平正道氏を始めとする技師さん達、その後の勤務先の旭川医科大でも佐藤順一氏、石川幸雄氏、更に非常勤医師として出張した病院先でも多くの技師さん達から多大な協力をいただいた。

忘れられないのは公立能登総合病院での宮崎吉春氏（現・先端医薬学研究センター）である。宮崎氏は通常提唱されていた撮像プロトコールにとらわれることなく、多くの撮像技術の検討を行っていた。おかげで破裂した総胆管嚢腫から発生した胆汁性腹水の症例や、急性胆嚢炎・急性膵炎等で新たな知見が得られた。この宮崎氏の検討成果を、久田欣一委員長を中心とする日本アイソトープ協会医学・薬学部会の核医学イメージング規格化専門委員会による標準的な核医学イメージングプロトコール（1994年第3次改訂）、宍戸文男委員長（福島医大）を中心とする日本核医学会ガイドライン作成委員会が編纂した「核医学診断ガイドライン 2008」の検査プロトコール（消化器の項）に取り入れることができた。

4. 旭川医科大学への転出

1993年9月に放射線医学講座教授として旭川医科大学に赴任することになった。金沢大学では核医学診療のみに従事するだけでよかったが、旭川医科

大学では核医学のみならず、放射線診断、放射線治療の放射線医学全般の責任を負うことになった。赴任直後は自分を含めて教室員は7名足らずであり、この人数は診療、教育、研究どころか診療を行うだけでも不足しており、まず教室員を増やすことが先決であった。振り返ると2013年3月に定年退職するまでの約20年間は、教室のスタッフの充実に多くのエネルギーを費やしていたように思われる。

核医学分野の充実のため、後輩の秀毛範至先生を核医学部門主任として金沢大学から割愛していただいた。後に秀毛先生は釧路孝仁会記念病院PETセンター長として大学を離れたが、在籍中、数理解析モデルを用いた核医学定量診断により ^{99m}Tc -GSA による肝予備能診断、脳血流、腎機能などの分野で多くの実績を残した。

4. 1. 研究実績

4. 1. 1. 腎臓核医学テキストの作成

1980年のMcAfee教授の許での留学時以来腎臓核医学にも興味を持つようになり、帰国後腎機能の定性・定量評価の検討も行ってきたが、赴任当時、北海道には北海道大学核医学講座の伊藤和夫先生、塚本江利子先生、市立札幌病院の宮崎知保子先生が腎臓核医学の分野で活躍していた。これらの先生と秀毛先生と共に、「臨床腎臓核医学」を（株）メディカルレビュー社より1997年に刊行した。それ以前には日本語のまとまった腎臓核医学のテキストが無かっただけに、この分野で一定の貢献ができたと思う。

4. 1. 2. ^{99m}Tc -HMPAO標識白血球による潰瘍性大腸炎診断

旭川医科大学病院では第三内科を中心に潰瘍性大腸炎の症例が多く、その活動性評価には ^{67}Ga -citrate イメージングが行われていた。しかし ^{67}Ga は生理的腸管集積を示し、後期像やSPECT像を追加してもこの問題を解決できなかった。

^{99m}Tc -HMPAO 標識白血球では静注数時間以内は標識が安定であり、静注4時間後の撮像では生理的腸管集積は認められず、生理的腸管集積の問題を解消することができた。下部消化管内視鏡検査による肉眼重度分類との対比検討により、 ^{99m}Tc -HMPAO 標識白血球イメージングは中等症以上の診断、重症度評価及び治療効果判定に有用であることを明らかにした。

4. 2. 核医学診療施設の充実

4. 2. 1. 治療施設の改修

赴任当初は1階の核医学検査室に隣接して内用療法のための病室が2床設置されていたが、甲状腺機能亢進症治療を目的としたものであり、甲状腺癌全摘後の転移巣治療を目的としたものでなかった。耳鼻咽喉科の要請により転移巣治療を実施することにしたが、施設能力の限界の故に投与量が80 mCi以下に制限され、十分な治療効果が得られなかった。また一般病床からも離れていたため、看護師確保の面でも問題があり、常時実施できなかった。

その後2001年の病院再開発の際に特にお願いして、最大投与量が150 mCi可能となるように一般病棟内の最上階にRI治療が可能な病室を2室設置してもらった。現在、施設能力の限界に近い年間約90例の件数を実施しており、道北・道東地区における拠点病院の使命を果たしている。

4. 2. 2. ¹⁸F-FDGによるPET/CTの稼働

旭川医科大学病院にdelivery ¹⁸F-FDGによるPET/CT検査が稼働したのは2008年7月である。2005年8月に¹⁸F-FDGが販売開始され、早期の導入を要望したものの、国立大学の法人への移行が始まって間もない時期であり、大学・病院経営に何らかの悪影響を及ぼす可能性があるとのことで一切の新規事業は認められず、実現したのは販売開始から約3年遅れであった。¹⁸F-FDG PET/CTはがんの病期診断、再発・転移診断、治療効果判定の点で、がん診療に不可欠な検査として大いに威力を発揮している。

4. 3. 厚生労働省科学研究費主任研究者として

2001年度から2006年度にかけての6年間、厚生労働省科学研究(2001-2003年度:医療放射線防護の最適化及び被曝線量の低減化方策に関する研究、2004-2006年度:医療放射線分野における法令整備等含めた管理体制に関する研究)の主任研究者に任ぜられた。放射線核医学医師、診療放射線技師に医療放射線防護に精通した他の分野の研究者を含めた

班を組織し、これら班員の精力的な活動により、医療放射線防護を主とした医療行政に関する研究を実施し、少なからぬ提言を取り纏めることができた。

この研究成果の1つが核医学診療に直接関連するものであり、2008年3月19日の各都道府県衛生主観部(局)長あての厚生労働省医政局指導課長通知の「放射性イットリウム-90を投与された患者の退出に関する指針」である。

この研究を遂行していく上で、日本アイソトープ協会の池淵秀治先生(現・日本核医学会)、日本メジフィジックス(株)の並木宣雄氏を始め、多くの関係各位より多大なご指導・ご助力をいただいた。

5. おわりに

核医学画像診断は機能が形態に反映した機能画像診断法としての優れた特徴を有している。初期の頃は臓器や組織の血流や生理機能の変化を単に捉えるものであったが、時代の進歩と共に、代謝、レセプター、分子レベルの変化を直接捉える診断法へと大きく深化した。また臓器や組織の病態変化を捉えるだけでも検査として成り立った時代から、超音波検査・X線CT・MRI等他のモダリティの画像診断の登場や診療報酬包括化の波と相俟って、治療に直結することが強く求められるようになった。

初期の頃に直接関与した診療の多くは時代の推移と共に現在ではほとんど施行されなくなるなど大きく変貌したが、この45年間充実した診療生活を一貫しておくことができたと思う。これも偏に良き恩師(久田欽一・金沢大学名誉教授)、尊敬すべき先輩であり恩師(利波紀久・金沢大学名誉教授、鈴木豊・東海大学名誉教授等)、素晴らしい同僚(秀毛範至・元旭川医科大学准教授等)を始めとする多くの関係各位のご指導・ご支援の賜であり、深く感謝申し上げたい。

(旭川医科大学名誉教授)