

Targeted radionuclide therapy - where should we go ?

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/34163

アイソトープ内用療法（内照射療法）の進むべき方向

絹谷 清剛*

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(2):133-138, February, 2013]

Targeted Radionuclide Therapy—Where Should We Go?: Seigo Kinuya (Dept. of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital)

Summary

Treatment with radiopharmaceuticals which selectively target lesions is called targeted radionuclide therapy (TRT). These days, the requirement for TRTs such as treatment for differentiated thyroid cancer with radioactive iodine, is on the increase. In addition, a new TRT agent is currently in a clinical trial. Here, current issues regarding TRT and its possible future use are discussed. **Key words:** Targeted radionuclide therapy, ^{131}I , ^{89}Sr , ^{90}Y -Zevalin, ^{131}I -MIBG, ^{223}Ra , **Corresponding author:** Seigo Kinuya, Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

要旨 放射性医薬品による選択的病巣集積を利用した治療を、アイソトープ内用療法（内照射療法）という。甲状腺分化癌に対する放射性ヨウ素内用療法などの既存の内照射療法のニーズは徐々に高まりをみせ、現在、新規内用療法製剤の導入が図られている。本稿では、現在行われている内用療法の今後の方向性、現状の問題点・解決策などを概観する。

はじめに

現在国内で行われているアイソトープ内用療法（内照射療法）の種類は少ないものの、治療総数は増加しており、今後もその傾向が続くと思われる。本稿では、各治療の基本的な点については成書や多くの総説論文で述べられているので割愛し、視点を変えて、国内で行われている内用療法の現状・問題点と各々の治療の方向性、将来の展望について俯瞰する。

I. 甲状腺分化癌

乳頭癌、濾胞癌がヨウ素摂取能を有していることを利用して、放射性ヨウ素 ^{131}I による内照射療法を行う。甲状腺全摘術後の再発予防とその後の患者管理における利点を主目的としたものと（図1）、残存・遠隔転移腫瘍が存在する状況における治療（図2）の二つを区別して考える必要がある。前者はablation（アブレーション）と呼称される。甲状腺全摘術を受けた場合でも、甲状腺の

存在した部位（および甲状舌管に沿って）わずかな濾胞細胞が残存する。甲状腺床は、この部位を表す用語である。アブレーションとは、術後にこの部位に残存した濾胞細胞を除去することを意味する。目的は、乳頭癌が多発発生や腺内転移を生じやすい性質をもっていることから、術後にこの部位に存在する細胞を放射性ヨウ素による照射で除去しておくことによって再発予防につながることで、正常細胞由来のサイログロブリンを排除することによって腫瘍マーカーとしての意義を増大させることにある。アブレーション適応についてははっきりしたコンセンサスができていないとはいいい難いが、この点に関しては、2010年に公表された日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編集の甲状腺腫瘍診療ガイドラインをご一読いただきたい。今後改訂作業が行われ、記載の不十分な点などの見直しがされることになっているので、お気付きの点があれば意見をいただければ幸いである。

2010年11月から1,110 MBq (30 mCi) の ^{131}I 外来投与によるアブレーションが正式に実施可能となった。国

* 金沢大学附属病院・核医学診療科

内では放射線治療病室の絶対数が不足しているため、術後の内用療法までの待機時間が徐々に延長する弊害がでている。そのため、外来アブレーションによりその対象となる患者の加療を速やかにを行い、治療病室を大量の ^{131}I 投与が必要な遠隔転移を有する患者に効率よく使用

できることが期待された。しかし、2011年には約50施設で推定約650症例の外来アブレーションが施行されたが、2012年9月の時点で、治療病室の不足数解消に対して未だ十分な改善が得られていない。また、潜在的にアブレーションあるいは転移に対する治療が必要である患者のうち、年間数千人が治療を受けることができていない国内現状を鑑みると¹⁾、外来アブレーションが十分に普及したとしても治療病室不足の解消にまでは至らないことが危惧される。この点に関しては、別項でさらに論じる。

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甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) に依存するため、 ^{131}I 投与時にTSHの増加を得ることが必要である。従来は、甲状腺全摘術後に必須である甲状腺ホルモン補充をいったん中止し、内因性TSH増加を待って行っていた。この方法では甲状腺機能低下症症状の誘発を避けることができず、患者にとって必ずしも望ましいものではなかった。これに対して、従来診断時の使用しか認められていなかったヒト遺伝子組換えTSH(タイロゲン[®])のアブレーションへの応用が2012年4月に認可された。これによって、アブレーションはより患者にやさしい治療になったといえる。

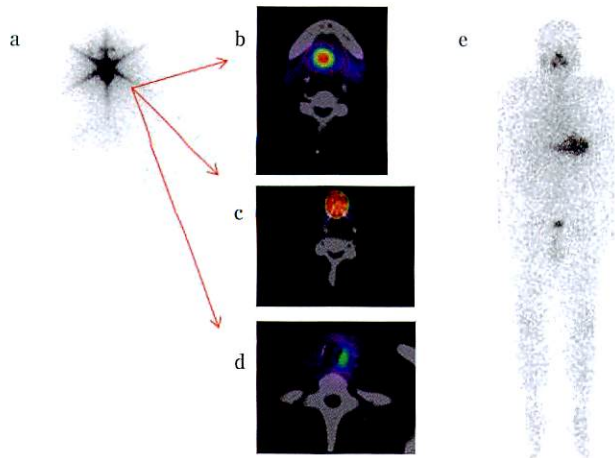


図1 甲状腺全摘術後のアブレーション例
乳頭癌に対して全摘術を行い、 3.7GBq の ^{131}I でアブレーションを行った。プラナー前面像で前頸部の甲状腺床と呼称される部位への集積を認める(a)。SPECTで見ると、この部位は、甲状舌管に相当する部位と(b, c)、狭義の甲状腺床(d)が含まれていることがわかる。アブレーション施行半年後のrhTSH投与下のトレーサ検査(370MBq)で、これらの集積の消失が確認された(e)。

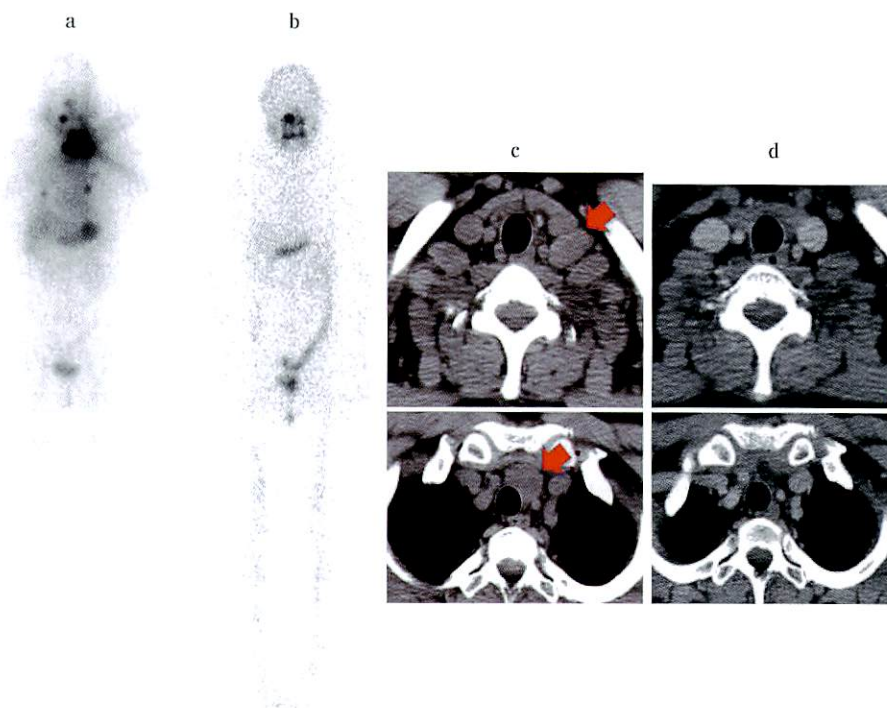


図2 甲状腺癌肺転移・頸部リンパ節転移
46歳、女性。乳頭癌と濾胞癌が併存した患者。初回の 5.55GBq 投与による ^{131}I 初回投与時(a)に強い集積を認めた病巣(c)は、2回目の治療時(b)には消失した(d)。肺転移はよく内用療法に反応するが、リンパ節転移にこのように良好な効果を発揮することは多くない。

II. 悪性リンパ腫: 放射免疫療法, ゼヴァリン[®]

B細胞性悪性リンパ腫に対する内用療法薬であるゼヴァリンは、2012年10月までに92施設で認可後1,000症例ほどに使用されている。本治療の有効性もさることながら、将来のわが国における新規治療用放射性医薬品開発や導入を考えた場合、⁹⁰Y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。

本剤はリツキシマブ耐性例にも奏効し、認可当初は比較的良好に使用されたものの、放射性医薬品ゆえの手続き上の煩雑さや施設基準などの問題に加え、有効性の高いフルダラビン、ベンダムスチンなどの非放射性医薬品が認可されて以降は使用される頻度が減少しているのが現状である。このような背景において、本剤はどのような方向に進むべきであろうか。

内用療法の有効性は、他の多くの治療と同様に病巣のサイズに左右される。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ほうが大きい。このことは、¹¹¹In-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(図3)²⁾。病巣が小さいほど、腫瘍単位重量当たりの絶対集積量が増加し腫瘍内線量分布の均一性が改善すること、腫瘍組織内酸素化が良好なこと、細胞周期を回転している細胞が多いこと、さらに腫瘍の増殖にかかわる癌幹細胞が少ないことなどが理由としてあげられる。このことは本剤に限らず、固形癌を対象にして開発過程にある多くの内用療法にも正に当てはまることである。

欧米では数年前に、化学療法後の地固め療法としての適用が本剤で承認された。さらに、初期治療としてのゼヴァリン使用も検討されている。つまり、内用療法の意義が最も大きいであろうと考えられる症例での使用を実践しているのである。わが国ではこのような使い方は認められていないが、将来、この方向への適用拡大を当該メーカーに考慮していただきたいと思う。

⁹⁰Y-ゼヴァリン投与に先立ち、¹¹¹In-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、⁹⁰Y-ゼヴァリン投与による有害事象につな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。5%前後の症例で不適格分布を認め、その判断に苦慮することもしばしばある。そのような場合に備え、シンチグラフィ判定補助のため当該医薬品メーカーがインターネット上に支援サイトを設けてくれているが、現在それに代わる診断支援ソフトをメーカーが開発中である。これは、判定にかかわる臓器の描画強度を点数化し、過去の症例のシンチグラムと

比較することにより判定の補助として用いることを目的としている。まもなくリリースされるであろう。

III. 骨転移性疼痛緩和: 塩化ストロンチウム-89 (⁸⁹Sr, メタストロン[®])

⁸⁹Srは、2007年に薬価収載されて以来2010年10月までに、399施設で延べ約7,000投与症例で使用されている。厚生労働省から求められていた市販後全例調査は2012年9月に終了となった。このような状況で、すでに臨床医の認知が十分に進んだと考えたいのであるが、現実には未だに情報が浸透していないようである³⁾。つまり、存在は知っているが使い方がよくわからない、ということをよく耳にする。適正使用マニュアルには使用に際する種々の条件が書いてあるものの、今一つはつきりとその適応が浮かび上がってこないためである。そのため、現在マニュアルの改訂作業が進行中であり、本年中の発行が予定されている。改訂マニュアルには以下のような事柄が記載される予定である。

まず一口に骨転移性疼痛といっても、病的骨折、神経根圧迫、神経障害性疼痛、腫瘍の骨外浸潤などに起因する疼痛には本剤は無効であるため、除外基準として記載される。多発性骨転移であることとされている現状から、単発性骨転移であっても放射線外部照射の適応が困難な患者では本剤の対象となることが明記されるであろう。

また、骨転移早期でより効果があり、末期では除痛効果が低く副作用がより著明となること、状況に応じてWHO三段階除痛ラダーの第一段階から使用を考慮すべきことなどが示される。本剤の作用機序は緩徐であり、即効性はないため、余命の非常に短い患者に本剤を用いるのはリスク-ベネフィットの観点から適切でなく、最短でも余命が1か月以上、望ましくは3か月以上見込まれる患者とされる。さらに、補助薬としての位置付けは変わらないが、NSAIDやオピオイドの疼痛緩和を増強し、これらの鎮痛薬の減量および副作用の制限を可能とするものとする、より弾力性をもたせた記載となる予定である。

安全性の面からは、骨髄機能が十分に保たれていることを条件とすること、さらにDICに関連する検査項目を確認することを求め、安全性配慮に注意喚起がなされる。他の治療との併用に関しては、現状では併用が禁じられている放射線外部照射との併用は、全身骨髄の15%に満たない照射では血液学的所見をしっかりと確認した上で実施医師の判断の下に併用可能となる記載とされる予定である。分子標的薬との併用は、スニチニブなどの骨髄抑制作用を有するものでなければ、単剤の併用は問題なしとされる。ただし、骨髄抑制を来す抗悪性腫瘍剤に

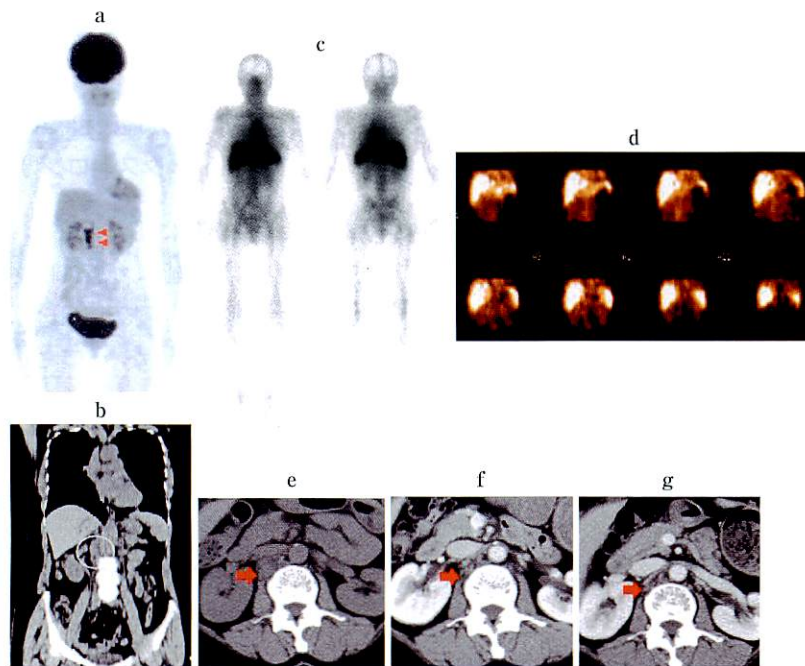


図 3 B細胞性リンパ腫腹部リンパ節再発
FDG-PET (a) で腹部再発リンパ節 (b) に異常集積を認めるが, ^{111}In -ゼヴァリンによるシンチグラフィでは, 全身像 (c) でも SPECT 像 (d) でも集積を認めず, ^{90}Y -ゼヴァリンによる内用療法により寛解に至った。(e) 治療前。(f) 1 か月後。(g) 2 か月後。

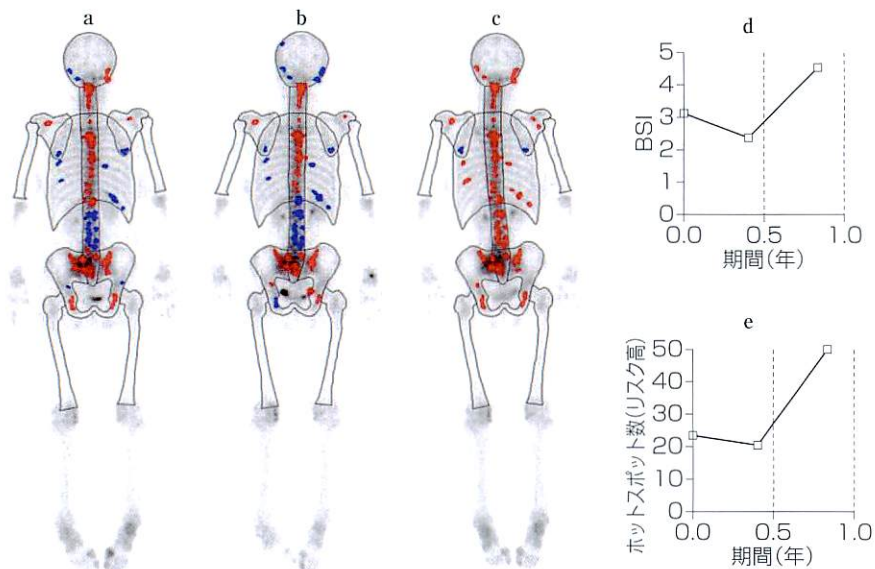


図 4 前立腺癌骨転移を BONENAVI[®]で経過観察した1例
転移高リスク部位は赤, 転移低リスク部位は青で表示される。3回の経過観察骨シンチグラム (a~c) を定量解析すると, いったんやや軽快した (b) 後に, 再度悪化したことがみてとれる (d, e)。d: bone scan index (BSI)=全身骨に対する高リスク部位の割合 (%)。e: ホットスポット数。

については, 慎重な記載となる予定である。いうまでもなく, ホルモン療法, ビスフォスフォネートとの併用は可能である。

なお, 以上のマニュアルにかかわる記載は確定事項ではないため, 正式に発出されるまでは現状のマニュアルに沿って運用していただきたい。

さて, 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⁴⁾。また, 前立

腺癌, 乳癌のように比較的経過の長い原疾患で上記のように早い段階で使われることになれば, 本剤により複数回の加療を受ける患者が今後増えてくるはずである。本剤は, 骨髄抑制からの回復期間を置いて3か月間隔で再加療可能である。骨シンチグラフィで経過観察されるが, シンチグラフィを視覚的に判定すると, 検査ごとの表示濃度などの画質差異のため進行しているのか軽快しているのか判断し難いことがある。このような場合には, 客

観的な指標が威力を発揮すると思われる。最近国内にリリースされた BONENAVI[®]は、人工ニューラルネットワークを利用して骨シンチグラフィのホットスポットを自動検出し定量指標値として算出してくれるため、治療前後の変化や長期の経過観察に客観性を与えてくれるソフトウェアである(図4)⁵⁾。うまく活用することにより、本剤に潜在的にある抗腫瘍効果を示すことができるかもしれない。これを示すことができれば、より早期の治療介入による効果的な治療へとつながる可能性があり、興味深いところである。

IV. ²²³Ra (アルファラジン[®])

²²³Ra は⁸⁹Sr と同様に、Ca と同じアルカリ土類金属に属しており、骨転移巣に親和性を有しているため、骨転移治療薬として期待されている⁶⁾。世界的にはすでに認可寸前の段階であり、世界で最初に認可された α 線放射性医薬品となるはずである (<http://www.algeta.no/dynside.asp?m=34568&s=34659>)。 α 線は高 LET、高 RBE が特徴である。⁸⁹Sr とは異なり、抗腫瘍効果を期待するものであり、前立腺癌骨転移患者で本剤による生命予後改善が明らかにされている。また、飛程が約 70 μ m と短いので正常骨髄の被曝線量が低く、骨髄抑制が軽微である。国内でも現在第 I 相臨床試験が進行中である。

α 線は強い殺細胞効果ゆえに、体内に入ると毒性が強く非常に危険であると考えられる向きがあるが、治療薬として医学応用する限りにおいてはそうではない。つまり、放射性医薬品の病巣集積は²²³Ra を含め選択性の高い分子標的薬であり、非集積放射能の多くは主に速やかに尿中に排泄される。さらに、病巣集積した核種から放出される α 線の有効飛程が上記のように短いため、むしろ周囲正常組織の被曝線量が低く抑えられる。つまり、安全で有効性が高いのである。現在、神経膠芽腫、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、急性骨髄性白血病などの様々な悪性腫瘍に対する α 線内用療法の臨床試験が世界的に進行している。今後、本邦でも展開されるであろうことは間違いないことであると考えられる。

さて、 α 線核種という特殊な核種を用いるためには、厳しい施設基準をクリアすることが必要であると考えられる方が多い。しかし、適切な使用条件を設定することにより、規模の大きくないアイソトープ使用施設でも使用可能であると思われる。今後、実施を希望する施設に対しては施設計算をするに当たり、学会のサポートが提供されることになる予定である。

V. ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)

神経内分泌腫瘍に含まれる疾患である褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌、カルチノイドなどに対する初期治療は外科切除であるが、局所浸潤、遠隔転移を来している臨床的に悪性の場合には術後に行うべき有効な治療法が確立されていない。また、初期治療で根治となった場合にも、複数年の経過のなかで再発・転移を来することが多々あり、数年の経過で死に至る潜在的に悪性の疾患群である。比較的多い褐色細胞腫でも、2009年度の疫学調査では国内の推定患者数 2,920 例、そのうち悪性は 320 例と少ない。小児疾患である神経芽腫は 200~250 人/年の罹患率で、約半数は 90% を超える生存が得られる一方で、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「高リスク」例である。さらに、初期治療抵抗性・再発症例は長期生存 5% 程度である。これらいわゆる難治性は神経芽腫全体の 40% を占め、小児固形腫瘍でも最も予後が悪く致死性である。これらの疾患では、初期治療対応が十分に行うことができなかつた場合や初期治療後に再発・遠隔転移を来した状態に対して、十分に有効な治療法が確立されていないのが現状である。MIBG の取り込みを示す症例において、¹³¹I-MIBG 内照射療法が治療選択肢の一つとしてヨーロッパ諸国などでは承認されており、米国では種々の臨床試験が進行中である。悪性褐色細胞腫、傍神経節腫においては、¹³¹I-MIBG による内用放射線治療 (MIBG 内照射療法) を行うことにより症状緩和とともに生命予後改善が期待できるとする報告がある。神経芽腫については、欧米で 1980 年代後半から抵抗・再発例に臨床応用が始まり、抵抗性・再発治療については複数の第 II 相試験を経て 2000 年半ばごろに 30% 以上の奏効が得られる治療として確立した。現在は投与方法の改善、化学療法との併用、初発時治療への組み入れが検討されている。

国内でも 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少数の施設で継続されている。このようななか、2011年に厚生労働省が募集した「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¹³¹I-MIBG 治療薬開発の要望がだされ、これを受け日本核医学会、日本小児がん学会などの関連学会が見解の提出を行った。この結果は未決の状態であるが、本治療の健全な普及につながることを期待している。

VI. 国内治療環境の改善のためには

放射線治療室が不足していることは先に述べたとおりである。甲状腺癌外来アブレーションの普及が進みつつあるものの、甲状腺癌内用療法のニーズは増加する一方であるため、今後もキャパシティを越えた施設運用が続くであろうと想像される。このことは、海外で開発されている¹³¹I標識治療製剤（あるいは物理的特性によっては他の γ 線放出核種標識製剤も）の新規導入が実質上不可能であることを意味する。海外では、¹³¹Iが安価で米国のように7.4 GBqの¹³¹I外来投与が認められていることや⁷⁾、施設不足の問題がないため¹³¹I標識治療製剤の開発が多くみられる。現状のままでは、海外の患者が享受している医学的利益を国内の患者が受けることができないというギャップがますます大きくなるであろう。この解決策として、二つの方向性が考えられる。

一つは、米国のような外来投与上限の引き上げである。複数の国からの報告で、7.4 GBq程度の¹³¹Iの外来投与による患者家族の被曝線量は1 mSvに満たないことが示されており、しかるべき配慮の下に行えば安全性は担保されることが明らかである⁷⁾。わが国では、2010年によく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の外来アブレーションが適正に行われていることを担当行政に提示しつつ、引き上げの可能性を模索すべきである。

もう一つは、治療病室の確保である。昨今の治療病床数減少の主因が、実施のコストに見合わない低い診療報酬にあることは疑いようもない。したがって、減少傾向に歯止めをかけるためには適正な診療報酬の設定が不可欠である。あるいは、新規病床の設置を期待するためにもそれが必須である。診療報酬増加の要望は長年にわたって関連学会から行っており、その結果として若干の点数増点につながったのであるが、未だに不十分である。そこで担当行政に対し、より強力で訴えるために、日本核医学会では内用療法戦略会議を立ち上げ交渉を開始したところである。

治療病床増加を図るに当たり、診療報酬増点要求以外の戦略として緊急被曝医療との関連を訴えている。2011年3月の福島第一原子力発電所事故では、幸い緊急被曝医療が必要な状態の被害者は発生しなかった。しかし当時、被曝患者の受け入れが可能か否かという問いかけが文部科学省などの行政機関から泥縄的に全国の医療機関に投げかけられたのは記憶に新しいところである。放射線総合医学研究所、広島大学を第三次緊急被曝医療機関として二次、一次機関が決められているものの、現実に

は内部被曝に関する専門家がそれぞれの施設に存在していない。したがって、内用療法を行っている医師の有する内部被曝に関する知識を、被曝事故の際に応用できる環境を整備することが必要なのではないかと考える。内用療法治療病室を被曝医療に転用するのは現実的には無理であるので、被曝医療のための病床が必要である。これを実施しているのがドイツである。ドイツはこのような発想の下に、全国に緊急被曝医療区画と内用療法区画を併設させた施設をリスク管理のなかで十二分に配置しているのである。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。現在、このことも行政に訴えるべく活動を開始したところである。

おわりに

2011年3月の福島第一原子力発電所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もって測定している。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すべて測定している。そのようななかで、放射性医薬品を扱うわれわれが取るべき態度は、非常な配慮をもって管理を行うことである。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。本稿に記載したような改善を行政に要求するには、適切な放射線管理を行っていることが必須である。前記のような将来に向けて、皆さんの理解をお願いしたい。

文 献

- 1) Higashi T, Kudo T and Kinuya S: Radioactive iodine (¹³¹I) therapy for differentiated thyroid cancer in Japan: current issues with historical review and future perspective. *Ann Nucl Med* 26(2): 99-112, 2012.
- 2) Iagaru A, Gambhir SS and Goris ML: ⁹⁰Y-ibritumomab therapy in refractory non-Hodgkin's lymphoma: observations from ¹¹¹In-ibritumomab pretreatment imaging. *J Nucl Med* 49(11): 1809-1812, 2008.
- 3) Kuroda I: Effective use of strontium-89 in osseous metastases. *Ann Nucl Med* 26(3): 197-206, 2012.
- 4) Suzawa N, Yamakado K, Takaki H, et al: Complete regression of multiple painful bone metastases from hepatocellular carcinoma after administration of strontium-89 chloride. *Ann Nucl Med* 24(8): 617-620, 2010.
- 5) Sadik M, Jakobsson D, Olofsson F, et al: A new computer-based decision-support system for the interpretation of bone scans. *Nucl Med Commun* 27(5): 417-423, 2006.
- 6) Liepe K: Alpharadin, a ²²³Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 10(12): 1346-1358, 2009.
- 7) Turner JH: Outpatient therapeutic nuclear oncology. *Ann Nucl Med* 26(4): 289-297, 2012.