

温故知新 — 心臓核医学の足跡 —

先端医学薬学研究センター

久田 欣一

放射能の発見はBecquerelによってなされた事はどなたもご存知の事ですが、Wilsonの霧箱は知らない方もおられると思います。私も現物は見たことがありません。Hevesyがラジオアイソトープトレーサー法の原理を提唱したというのはよく知られている。

心臓核医学の歴史が始まったのは1927年BlumgartのRaCによる腕-腕循環時間測定からである【J.Clin.Invest. 4:1 (1927)】。右腕から投与されたアイソトープが左腕に到達するまでにかかる時間を霧箱で計測している(図1)。鉛板を用いて左腕以外の全身からの放射線を遮蔽している。正常症例の場合、循環時間が10数秒かかる事が確認された。一方、心房細動では循環時間が約50秒と非常に遅いという事が1927年に発表された(図2)。それ以前は、色素を流して反対側の腕にチューブを入れ、流れ出る血液が青くなるまでの時間を測るというやりかたであったため、BlumgartによるRaCの方法は従来より非常に非侵襲的で正確な方法であった。

1928年にガイガーカウンターが発明されたが、普及までにはもう少し時間がかかっており、ガイガーは病院の掃除夫として仕事で亡くなり、実際にガイガーカウンターが一般に使用されるのは20年後の事である。

1930年にはLawrenceがサイクロトロンを開発した(図3)。原理は1930年に発表され、最終的に1936年に完成した。アメリカでサイクロトロンが完成した1年後に早くも理研サイクロトロンが完成した。しかし、敗戦後アメリカ占領軍により、アイソトープおよび原爆に関連する研究の一切が禁止され(サイクロトロンは実際は原爆と関係ないが)、当時理研、京都大学および大阪大学に設置されたサイクロトロンは1945年に東京湾と大阪湾へ海中投棄された。本来、サイクロトロンは原爆とはあまり関係ないため、非常に後悔された。

1948年にシンチレーション検出器が発明され、その後1949年にPrinzmetalが心放射図を発表している。ガイガーカウンターの測定器を用いたプローブで検出し、記録計で記録していた(図4)。その何年か後に日本でも同様の事をしている。これは私が手掛けた仕事で、1本のシンチレーションプローブ、シンチレーションカウンター、それに

工業用の電流記録計をつないで肝血流の計測をしていた(図5)。その後、プローブの本数も多くなり、メンバーで知恵を絞りながら装置を支えるための器具なども試作していた(図6)。

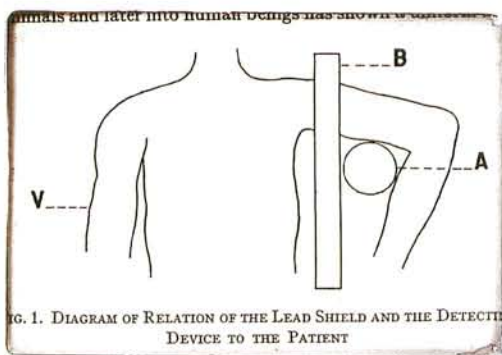
日本でサイクロトロンが投棄された5年後、すなわち1950年には米国からなぐさめの意味も込めて仁科研究室にラジオアイソトープが寄贈された。それを契機に米軍の輸入許可も下りた。このような背景のもと、国内アイソトープ輸入配分機関として1951年に日本放射性同位元素協会(現在のアイソトープ協会)が設立された。

同じく1951年にCassenシンチスキャナーの第1号機が開発された(図7)。この時はまだNaIシンチレーション結晶ではなかった。イギリスではほぼ同時期、ガイガーカウンターを利用していた。Cassenシンチスキャナーではタングステン酸カルシウム結晶を用いており、甲状腺の描出をしていた。1958年当時、日本では1インチのNaIであったため、感度は低く、甲状腺を撮像するのに20~30分かかっていた時代であり、まだ実用的なものではなかった(図8)。その後クリスタルも段々大きくなり、5インチのクリスタルになると性能も向上し、シンチスキャナー全盛時代になってきた(図9)。金沢大学では1962年に2インチのシンチスキャナーを導入し、コロイド肝スキャンなどを実施していた。

1954年には米国核医学会が設立された。UCLA(もしくはUCSF)の階段教室で四十数名が集まったのが始まりと聞いた。同じ年にAnger型シンチカメラが開発された。高価なフォトマルを7本も使用しており、カメラの直径は6インチぐらいであったが、実際には甲状腺くらいしか撮れなかった(図10)。その後、フォトマルの本数も増えて、1967年には日本にも17本のフォトマルを搭載した高価なシンチカメラが輸入された。カメラの口径は15インチになり、応用できるアイソトープも増えて、脳、肝、腎、肺など臨床的に利用できる範囲も広がってきた。

米国核医学会の設立から少し後、イギリスでも非常に盛んになり、Hamersmith病院では世界初の病院内サイクロトロンが稼働し始めた。

1956年にはKuhlは逆投影法を用いて横断断層像の作成に成功した。また、Rejaliはレントゲン写



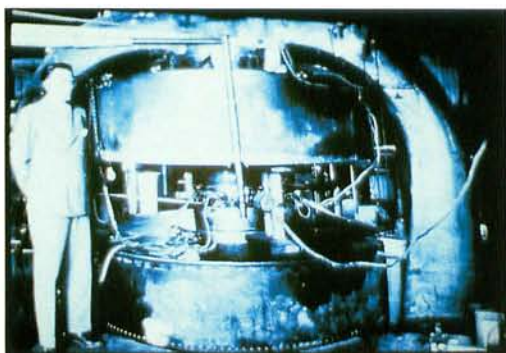
▲ 図 1

TABLE 1

Number	Date	Diagnosis	Millicuries injected	Circulation time
2	February 28, 1925	Carcinoma of esophagus	52	18
5	March 2, 1925	Metastatic carcinoma of liver	17	20
10	March 3, 1925	Chronic myocarditis	18	32
3	March 3, 1925	Carcinoma of stomach	33	18
9	March 3, 1925	Jaundice, bradycardia	5	30
8	August 22, 1925	Emphysema	35	28
7	August 22, 1925	Emphysema	5	25
13	August 28, 1925	Auricular fibrillation	38	55
12	September 1, 1925	Auricular fibrillation	4	53
1	August 28, 1925	Chronic arthritis	2	15
4	August 29, 1925	Normal	2	18
6	September 1, 1925	Normal	1	21
14	August 29, 1925	Cardiac decompensation	4	65
15	September 1, 1925	Chronic myocarditis		
		Cardiac decompensation	2	71
11	September 1, 1925	Auricular fibrillation		
		Cardiac decompensation	7	50

(table 1) was studied in patients in whom the cardio-respiratory system

▲ 図 2



▲ 図 3



▲ 図 4

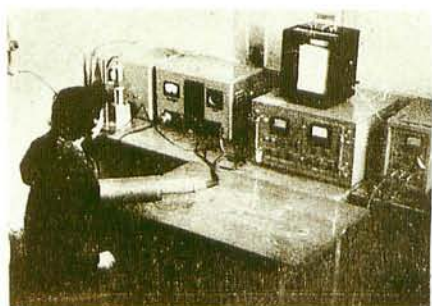


写真 1 ^{131}I -B 肝機能検査の状況

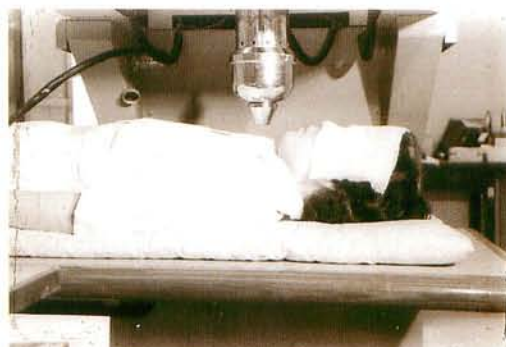
▲ 図 5



▲ 図 6



▲ 図 7



▲ 図 8

真で心臓が拡張しているのか、心のうに液が溜まっているのか区別できない症例に対して、 ^{131}I アルブミンを静注する事によって心内腔をイメージすることにより、非侵襲的にどちらかを判断出来るようになった(図11)。この時、心臓のレントゲン写真とシンチスキャンの画像を重ねあわせて判断しており、この重ねあわせるというアイデアはRejaliが最も早かったと記憶している。

1958年に日本でようやくアイソトープが医薬品として輸入されるようになる(^{131}I カプセル)。それまではアイソトープ同位元素協会に申請書を出してから2~3ヶ月後、アメリカからアイソトープが入手できるといった状態だったが、初めて定期的にアイソトープが輸入され、計画的にルーチンにアイソトープ検査が出来るようになった。この頃から放射性医薬品という言葉が使われるようになった。

1961年には日本核医学研究会が設立され、1963年には日本核医学会となる。1965年、金沢大学と東芝がメディカルユニバーサルヒューマンカウンターを共同開発した。シンチレーションプローブを4本配置して(図12)、深部の感度を良くする事や断層像を撮る事を目指してファントム実験(図13, 14)や、臨床での実験(図15)などを行い、その結果を米国核医学会で発表した。帰路ペンシルバニア大学を訪問したが、Kuhlは対向するシンチレーションプローブが回転する装置の開発を行っていた(図16)が、当時は磁気テープが未だ存在せず、室内が穿孔紙テープで溢れていた。Kuhlの装置から10年後、同様の装置をイギリスの会社が商品として開発し、金沢大学に第1号機が導入された(図17)。以前の装置では情報収集に4時間、情報処理に一昼夜を費やしてワンスライスを再構成していたが、新しい装置では情報収集30分くらいで、ワンスライス作成には30分ほどを要した(図18)。また、PETと比較してSPECTにも良い面がある。つまり核種が違えば、フォトピークの差が生じる(図19)。前述のメディカルユニバーサルヒューマンカウンターで、4つのフォトピークに合わせて、それ以外の散乱線を除去する事が出来るような計算回路(図20)を色々試作し、メディカルユニバーサルヒューマンカウンターに組み込んだ。この多核種シンチスキャンニングに関する試みはJournal of Nuclear Medicineに掲載された【JNM 9 (11) : 550, 1968】(図21, 図22, 図23)。

1974年にはピロリン酸による心筋梗塞スキャンが開発された。1975年にはTer-PogossianがPETを発明し、また ^{201}Tl も発売された。日本よりも先に

^{201}Tl がアメリカで発売されていたが、画像がぼやけているため日本で使い物になるかどうか相談を受けた事があった。私自身も、使ってみないと分からないといった印象を持っていたが、 ^{201}Tl で異常が認められた症例(図24)で、心臓を剖検してみると糖尿病性心筋症であった(図25)が、血管造影ではまったく異常が認められなかった。結局、血管造影では50ミクロン以上の血管しか描出できないが、50ミクロン以下の血管に異常が見えなくても、微細循環の異常を知るには ^{201}Tl が有用であり、血管造影と心筋血流スキャンとは見る場合が違うと様々な機会に講演し周知徹底を図った。

1979年にはStraussの携帯型核聴診器が開発された。実験では運動負荷でEFが上昇し、寒冷負荷によりEFが低下している事を良く捉えていた(図26)。その他にも様々な臨床研究にこの携帯型核聴診器が応用できると期待されたが、最終的には商品として取り上げるメーカーがなく、普及するまでには至らなかった。

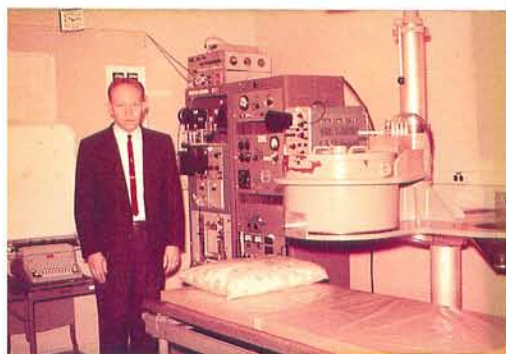
1975年の ^{201}Tl 発売以後(アイソトープ協会の統計は1982年からしかないので)、心臓核医学検査の検査数は増加を示しており、 ^{201}Tl の件数が順調に伸びている事が分かるが、一方で2002年ごろに頭打ちになっている(図27)。最近の動向をもう少し詳細に見ると、ここ数年間で減少傾向が見られるが、これはDPCやその他様々なファクターが影響していると思われる。図28は米国におけるRI検査の検査動向および1990年の予測を1983年にGE幹部が私に示した資料である。脳スキャンはCTの影響で一時期減少するが、その後回復するであろうと考えられた。また、心臓は順調に件数を伸ばしていくと考えられた。肝臓は超音波の影響により件数は当時の予想より遥かに減少している。そしてモノクローナル抗体はアメリカでも非常に期待されていたが、諸種の制限で開発が遅れており、今後が期待される。

1983年には北陸循環器核医学研究会が発足した(図29)。

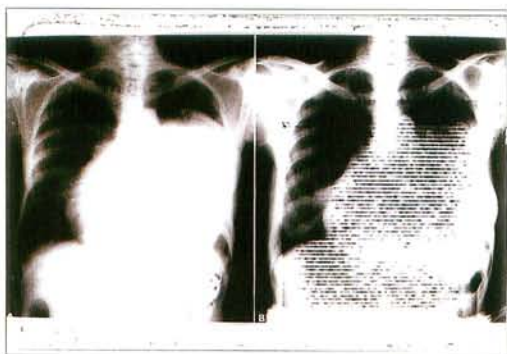
1987年のSNMのポスター発表では ^{123}I -MIBGにおいて、正常心筋での集積に比べ、心不全を起こしている心筋では集積が良くないという事が発表され(図30)、この内容はワグナーハイライトでも取り上げられた。その後、小生のすすめにより1992年、第一ラジオアイソトープ(株)から ^{123}I -MIBGが発売された。以前は比較的医薬品の認可を得やすい時代であったが、時代の流れとともに規制が厳しくなり、アイソトープメーカーも医薬品開発には苦労するようになってきている。しかし、北陸循環器核医学研究会発足後もカルディオ



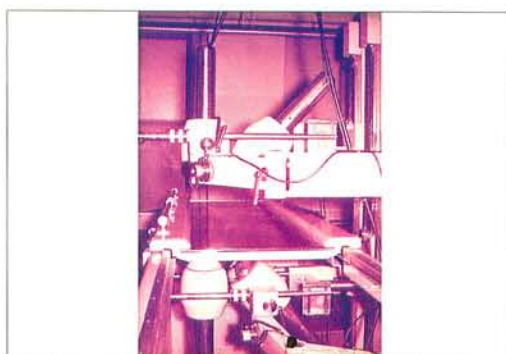
▲ 図 9



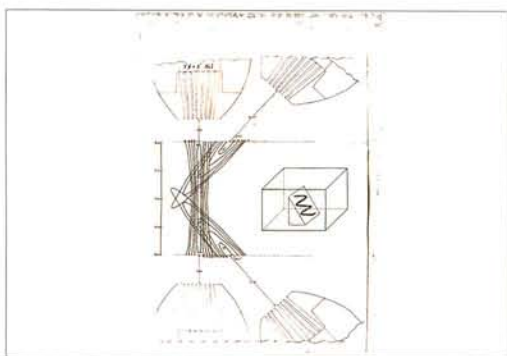
▲ 図 10



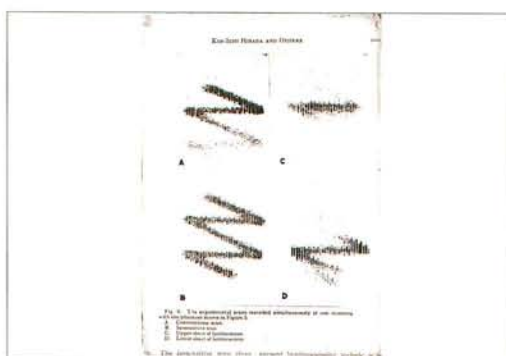
▲ 図 11



▲ 図 12



▲ 図 13



▲ 図 14



▲ 図 15



▲ 図 16

デザイン、マイオビューなどが開発されているが、そのスピードは遅くなってきている（図31）。

1989年には3検出器型SPECTが開発され（図32）、脳血流SPECTの画像など非常に解像度が良くなった（図33）。今ではPETの分解能の方が良いが、当時の更に数年前に使われていたPETと新しい3検出器型SPECTを比較すると、SPECTの画像の方がむしろ良好であった。非常に良いカメラであったが、残念な事に経済的な理由により現在東芝は製造中止している。私が画像解像力にこだわる理由は、例えばパーキンソン病において、身体的障害のみが出てくる場合と、認知症症状も出てくる場合があるが、解剖学的により詳細な領域においてD1、D2受容体結合を定量的に測定する事が出来れば診断と薬効評価、予測に非常に有用であると期待したからである（図34）。

1990年、核医学専用のワークステーションが開発された。

1994年には、GermanoによってQGSプログラムが開発された（図35）。QGSは心不全重症度評価、心筋バイアビリティ評価、慢性心不全予後評価などを行う事ができ、非常に完成度の高いプログラムで、その後もバージョンアップが繰り返されている。

1995年、私は金沢大学の教授を退官した。

1996年には先端医学薬学研究センターを設立した。センターの目的の1つとして、北陸地区では比較的規模の小さな病院が多いため、将来独自にサイクロトロンを持つ事が困難であろうし、また病院は距離的には比較的集中しているために、アメリカでは困難なFDGの地域デリバリーが日本では可能であろうという構想で歩みだし、実際には2005年7月に日本メジフィジックスの8工場と同時にFDGのデリバリーが開始された。

1997年にPET/CTが出現。心臓においてもCTが非常に高性能化され、64スライスあるいは最近では300スライス以上のMDCTも開発され、それと重ね合わせることによって、非常に細部にわたり、診断が出来るようになってきている（図36）。またmicro PET、micro SPECT/CTなども開発が進んでいる。micro SPECT/CTは色々な核種や化合物が扱えるため、大いに期待される。

2005年には心臓核医学ガイドラインが出され、心臓核医学が完成度を増してきている事がうかがえる。

2008年にはJ-ACCESS研究のまとめが金沢大学中嶋先生らによって行われた。北陸循環器核医学研究会も50回目を迎え、世話人の数も立ち上げ当初と比べて非常に増えており、核医学が北陸の地

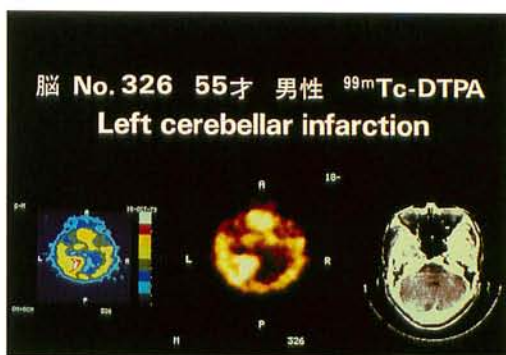
で定着している事がうかがえる。北陸循環器核医学研究会は1983年からスタートし、年に2回開催している。特別講演は1～2題であり、SNM報告等の海外出張報告は当初、毎年やっていた。また、一般演題は毎回6ないし14演題あり、合計すると479題を数えた。

トレーサーの開発に目を向けると、年々新しいトレーサーが発表されている（例えば1994年当時のSNMにおいて、心臓領域では再分布する^{99m}Tc化合物、あるいは血小板-血栓イメージングなどがあった）。しかし、これらのトレーサーが実際に実用の方へ動く確率は非常に低く大変な事であり、メーカーの果たす役割が大きい。

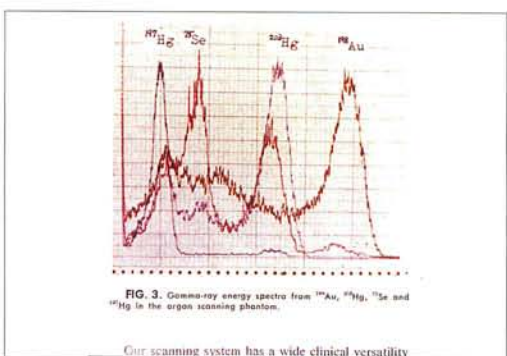
最後に、循環器核医学の将来を占うというほどではないが私見をまとめると、基本的な国民意識としては『うまく、早く、安く、さらに安全に』ということがある。そして、循環器核医学に限らず、核医学は測定器と放射性医薬品の両翼で進歩してきたが、ここ数十年は更に解析法が加わって進歩している。これらは核医学推進の原動力という位置づけになる。他科医師のニーズはこれら原動力に非常に大きな影響力を及ぼす。他科医師からのニーズを待つだけではなく、他科医師に対して核医学の有用性などを提案する事によって新たなニーズを惹起させる事が重要である。それ以外に影響を及ぼすものとして、法的な規制や一般大衆における核アレルギー消失などがある。また、CTやMRIなどの競合モダリティの進歩で核医学の出番が減る事も考えられるが、一方で画像融合によるプラス効果がある事も考えられる。そして、今後、高齢化が進む事で患者数は増え、非侵襲的な方法が喜ばれ、核医学にとっては優位な追い風となる事が予想される。しかし、一番影響が大きいのは国民経済であり、財政であり、資源配分の問題であり、医療にどれだけ資源を回すかという事である。更に医療のうちの核医学へどれだけ資源を割当ててくるかが問題となってくる。これら種々の影響を受けて、核医学、特に循環器核医学はどちらへ向かうのかは私も予測することは難しいが、いずれにしても核医学関係者以外の力も働いて方向性が決まっていくのであろう。また、昔から言われてきた技術やアイデアがやがて10年後、20年後の関連周辺技術（IT、半導体、放射性医薬品等）の進歩によって洗練された形で復活し、SPECTが勢いを取り戻し、心臓核医学にも新しい時代が来ると期待している（図37）。



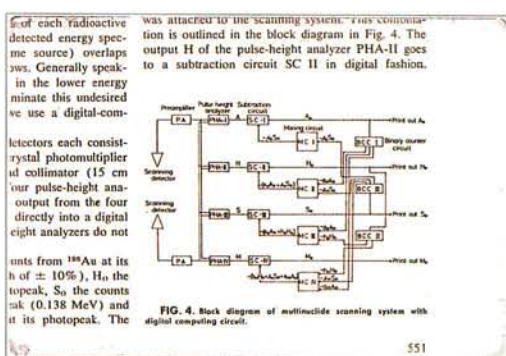
▲ 図17



▲ 図18



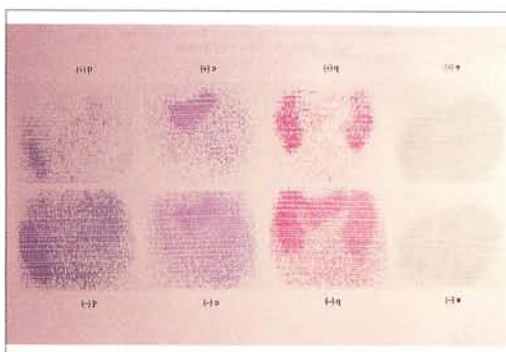
▲ 図19



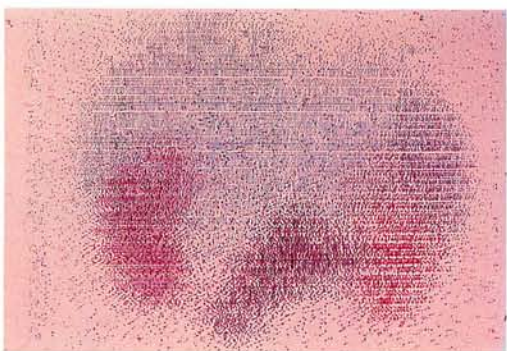
▲ 図20



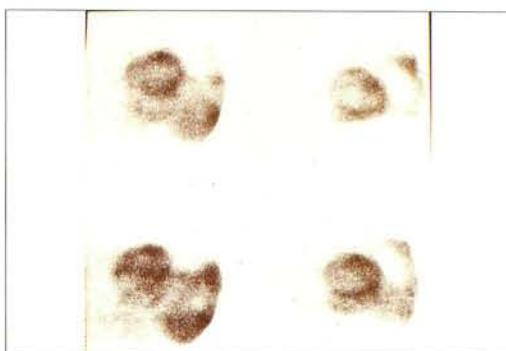
▲ 図21



▲ 図22



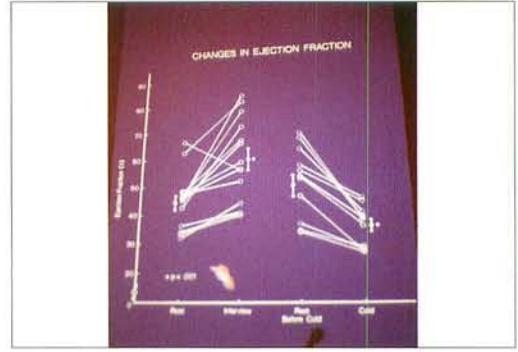
▲ 図23



▲ 図24



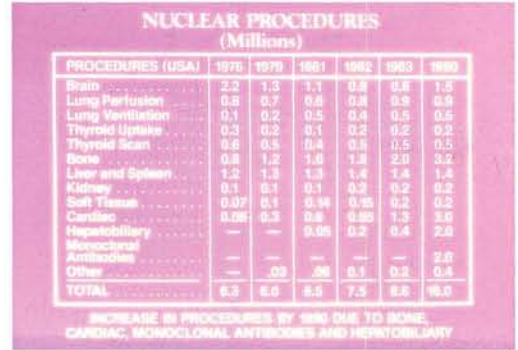
▲ 図25



▲ 図26



▲ 図27



▲ 図28

北陸循環器核医学研究会 顧問・幹事一覧
(1983年7月現在)

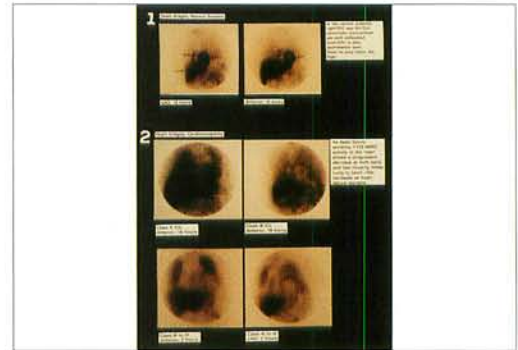
<顧問>

- 久田 欣一(金沢大)
- 岩 喬 (金沢大)
- 村上 映二(金沢医大)
- 石井 靖 (福井医大)
- 篠山 重威(富山医大)

<幹事>

- 元田 憲 (金沢大)
- 瀬戸 孝之(金沢大)
- 池戸 光 (富山医大)
- 余川 茂 (富山医大)
- 松井 忍 (金沢医大)
- 小林 真 (金沢医大)
- 小島 輝男(福井医大)
- 川筋 道雄(金沢大)
- 分校 久志(金沢大)

▲ 図29



▲ 図30

製剤発売年月日一覧

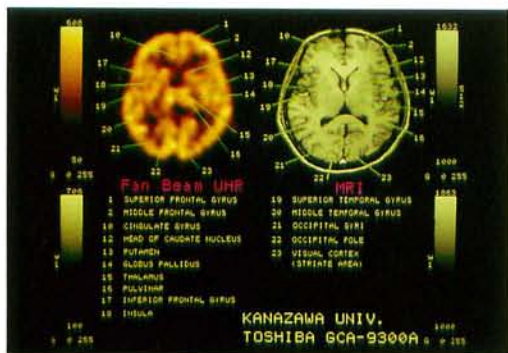
日本メジロジックス		富士フイルム和フーマ	
製 剤 名	発売年月	製 剤 名	発売年月
塩化タリウム注NMMP	1978年4月	塩化タリウム-Tl 201注注射液	1976年4月
フルレンチン注	1989年9月	テクネチウム99mチロシンキット	1976年5月
カルチオダイシン注	1993年3月	テクネチウム99mチロシンキット	1980年10月
マイオビュー〔注射用〕	1994年4月	ミオMSD-1123	1992年12月
マイオビュー注シリンジ	1997年1月	カーチオライト注射液 第一	1993年6月
FDGスキャン注	2005年8月	カーチオライト 第二	1993年6月
FDGスキャンMP注	2005年8月		

北陸循環器核医学研究会発足

▲ 図31



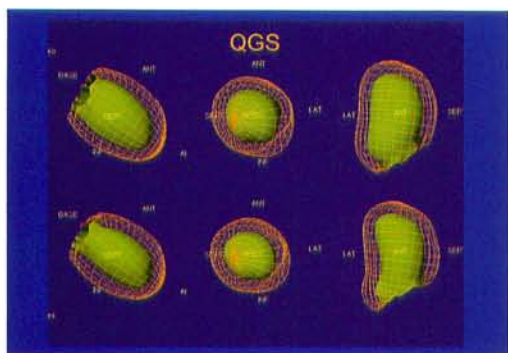
▲ 図32



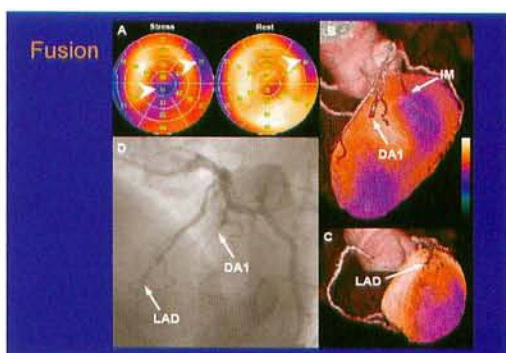
▲図33

DISEASE - REGION	DOPAMINE SYSTEM			D1/D2 RATIO	
PARKINSON'S DISEASE					
PD-MOTOR	Dorsal Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	REGION — MOTOR —
					Normal — Hypoactive
	Ventral Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	Dorsal 1.12 → 1.32
					Ventral 1.34 → 2.15
PD-DEMENTIA					
PD-DEMENTIA	Dorsal Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	REGION — THOUGHT —
					Normal — Dementia
	Ventral Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	Dorsal 1.12 → 1.25
					Ventral 1.34 → 0.82
PD-SDAT					
PD-SDAT	Dorsal Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	
	Ventral Striatum	↓ DA	↓ D1	↓ D2	

▲図34



▲図35



▲図36

循環器核医学の将来

国民意識 「うまく(正確)、早く、安く&安全に」



国民経済・財政(資源配分)
医療費GDP比8.0%(OECD2007)

▲図37

核医学 歴史年表 (1896~2008)

- 1896 ・ Becquerel 放射能発見
- 1911 ・ Wilson 霧箱
- 1913 ・ Hevesy ラジオアイソトープトレーサー法
- 1927 ・ Blumgart RaC による腕-腕循環時間測定 【J.Clin.Invest. 4:1 (1927)】
- 1928 ・ Geiger & Mueller G-M計数管
- 1930 ・ Lawrence サイクロトロン原理 (1936完成)
- 1937 ・ 理研サイクロトロン完成
- 1945 ・ アイソトープの使用禁止
(11.24) サイクロトロンの投棄 (理研, 京大, 阪大)
- 1948 ・ Hofstadter NaI (Tl) シンチレーション検出器
- 1949 ・ Prinzmetal 心放射図
- 1950 ・ 米国より仁科芳雄博士にラジオアイソトープ寄贈
- 1951 ・ 日本放射性同位元素協会 (現日本アイソトープ協会) 設立
- 1951 ・ Cassen シンチスキャナー
《NaI (Tl) 1インチ 日本発売 1958 NaI (Tl) 2インチ 金沢大学 1962》
- 1954 ・ 米国核医学会設立
・ Anger シンチカメラ (PM管7本)
・ 日本輸入 1967 (PM管17本)
- 1955 ・ Hamersmith 病院 院内サイクロトロン
- 1956 ・ Kuhl 逆投影法による横断断層像
- 1958 ・ Rejali ¹³¹I-アルブミン心血液プールスキャン (スキャナー型)
・ 大日本製薬NaI-¹³¹Iカプセル発売
- 1961 ・ 日本核医学研究会設立 (1963 日本核医学会)
- 1962 ・ ダイナボットラジオアイソトープ研究所設立
- 1965 ・ メディカルユニバーサルヒューマンカウンター
 { 金沢大学・東芝共同開発
 { 体軸横断断層シンチスキャナー
 { 多核種シンチスキャンニング【JNM 9 (11) : 550, 1968】
- 1966 ・ ^{99m}Mo-^{99m}Tcジェネレータ使用
- 1967 ・ シンチカメラRIアンギオグラフィー日本導入
- 1968 ・ 第一ラジオアイソトープ研究所設立
- 1971 ・ Muehllehner カメラ型SPECT
・ 心電図同期心プールスキャン
- 1972 ・ X線CT (1975 日本輸入)
- 1973 ・ Lebowitz ²⁰¹Tl心筋スキャン
・ 日本メジフィジックス社設立
・ 金沢大学核医学講座発足

1974	・ ^{99m} Tc-PYP心筋梗塞スキャン
1975	・Ter-Pogossian PET
1975	・ ²⁰¹ Tl 発売
1977	・ ¹⁸ F-FDG PET (1980 臨床応用) (2005 ¹⁸ F-FDG 発売)
1979	・Strauss 携帯型核聴診器 ・Adam 局所壁運動の位相解析
1981	・ ¹³¹ I-MIBG 副腎髄質, 心筋スキャン (1992 ¹²³ I-MIBG 発売)
1983	・北陸循環器核医学研究会発足
1986	・ ¹²³ I-IMP 発売
1987	・ ¹³¹ I-MIBG 心不全評価 (SNMポスター展示)
1989	・ ^{99m} Tc-MIBI 心筋血流スキャン ・三検出器型SPECT ・ ^{99m} Tc-HMPAO 発売
1990	・核医学専用ワークステーション普及
1992	・ ¹²³ I-MIBG 発売
1993	・三次元PET ・ ^{99m} Tc-MIBI 発売 ・ ¹²³ I-BMIPP 発売
1994	・Germano 心電図同期心筋血流SPECTの解析: QGSプログラム <ul style="list-style-type: none"> ┌ 心不全重症度評価 ├ 心筋バイアピリティ評価 └ 慢性心不全予後評価
1995	・久田欣一 教授退官
1996	・先端医学薬学研究センター設立 (*FDG地域デリバリーが目的の一つ) ・ ^{99m} Tc-Tetrofosmin 発売
1997	・PET/CT スキャナー; 融合画像 (2001 米国発売; 普及)
2000	・micro PET, micro SPECT/CT ・ ^{99m} Tc-annexinによる心筋虚血アポトーシス評価
2003	・PET/CT 薬事認可
2004	・64列MDCT 普及
2005	・心筋負荷用アデノシン発売
2005	・ ¹⁸ F-FDG 発売
2005	・心臓核医学ガイドライン
2006	・PET/CT 保険収載
2007	・心筋血流/CT アンジオfusion (SPECT/MDCT) ・心筋血流マップとMIBGマップのfusion (二核種)
2008	・J-ACCESS研究まとめ ・第50回北陸循環器核医学研究会