

Title	核医学による治療の進歩
Author(s)	笠木, 寛治; 岩田, 政広; 御前, 隆 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(13), p. 729-737
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20624
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

核医学による治療の進歩

笠木 寛治 岩田 政広 御前 隆 小西 淳二 阪原 晴海*

京都大学核医学科 *浜松医科大学放射線科

Recent Progress in Radionuclide Therapy

Kanji Kasagi, Masahiro Iwata, Takashi Misaki,
Junji Konishi and Harumi Sakahara

Therapeutic use of radionuclides includes ^{131}I for thyroid cancer and hyperthyroid Graves' disease, $^{89}\text{SrCl}_3$ for metastatic bone tumors, ^{131}I -MIBG for malignant pheochromocytoma and neuroblastoma, and radioimmunotherapies. ^{131}I is concentrated in 60-70% of metastases from differentiated thyroid cancer following total thyroidectomy. Radioiodine uptake in metastatic lesions is greater in younger patients than in older ones. Hypothyroidism is often mild or even absent in patients with a large amount of tumor tissue, indicating that thyroid hormones produced by highly differentiated tumors compensate partially or even completely for hypothyroidism following total thyroidectomy. Adequate uptake of ^{131}I has been reported to be associated with significant reduction in the size and number of metastases, and with lower recurrence and higher survival rates. Other favorable factors for longer survival are younger age, well-differentiated histological type, small disease extent, and early discovery of metastases. Older patients with extensive metastases and/or bulky tumor masses in the bone have a poor prognosis. Therefore, it is important to discover metastases as early as possible, when patients are still young. Long-term follow-up with periodic thyroglobulin measurements and imaging studies is strongly recommended.

In Japan, ^{131}I treatment for Graves' disease is performed only in selected patients in whom antithyroid drugs cannot be used because of side effects or not effective, considering the high prevalence of permanent hypothyroidism. $^{89}\text{SrCl}_3$ is useful for reducing pain due to bone metastases of malignant tumors. ^{131}I -MIBG therapy is effective for improvement of QOL in some patients with metastatic malignant pheochromocytoma. Radioimmuno-therapy using anti-CD20 has been used successfully in clinical application in patients with malignant B cell lymphoma.

Research Code No.: 705

Key words: Thyroid cancer, Radionuclide therapy, Graves' disease, Bone metastases, B cell lymphoma, Pheochromocytoma

Received Aug. 10

Department of Nuclearmedicine and Diagnostic Imaging, Graduate of Medicine, Kyoto University

本論文は第59回日本医学放射線学会学術発表会(2000年4月)の一般教育講演において、「核医学による治療の進歩」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

別冊請求先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学医学部核医学科
笠木 寛治

はじめに

核医学による治療としては、1) ^{131}I による転移性分化型甲状腺癌の治療、2) ^{131}I によるバセドウ病の治療、3) ^{131}I MIBG (metaiodobenzylguanidine)による悪性褐色細胞腫や神経芽細胞腫の治療、4) $^{89}\text{Sr}(\text{Cl}_3)$ による骨転移疼痛除去療法 5) RI標識抗体による悪性腫瘍の治療などがある。

本稿では、このうちもっとも盛んに行われている ^{131}I による甲状腺癌の治療を中心に、これらの治療法の適応、実際、治療成績などにつき述べる。

I. ^{131}I による甲状腺癌の治療

甲状腺ホルモン triiodothyronine (T3) および thyroxine (T4) はサイログロブリン (thyroglobulin; Tg) という大分子蛋白質の表面で、ヨードを原料として合成される。

甲状腺癌には乳頭癌と濾胞癌に代表される分化癌の他、未分化癌、髄様癌、転移性甲状腺癌などがある。そのうち分化癌は95%以上を占める。分化型甲状腺癌は正常甲状腺細胞と同様にTSH受容体を有する。またそのヨード摂取能は無いものや弱いものから正常甲状腺に匹敵するくらい強いものまでさまざまである。一方未分化癌はヨード摂取能やTSH受容体を有さない。このようにヨード摂取能を有する分化癌の転移巣や再発巣に ^{131}I (半減期 8 日) を取り込ませ、606 KeVの β 線により細胞を破壊に導くこの ^{131}I 内用療法は世界中で広く行われており、臨床応用が始まってから、すでに50年以上を経過している。

1. 治療の適用

分化型甲状腺癌は一般に放射線抵抗性であり、したがって外科的療法による病巣の摘出やリンパ節郭清などが主な治療法である。腫瘍の増殖は比較的遅く、患者の予後も良好(10年生存率、乳頭癌で80-90%、濾胞癌で45-80%)であるが、遠隔転移のある場合や病巣の外科的摘出が不完全であった場合には積極的に ^{131}I 内用療法が行われる。

2. 治療を行うための条件、準備と実際

正常甲状腺が存在していると、投与した ^{131}I のほとんどがより摂取能の強い正常部に集積し、そのため腫瘍部への集積は著しく妨げられる。したがって治療前に甲状腺全摘出術を行う必要がある。さらにTSH受容体がTSHにより活性化されると甲状腺のヨード摂取能が高まるので、その作用

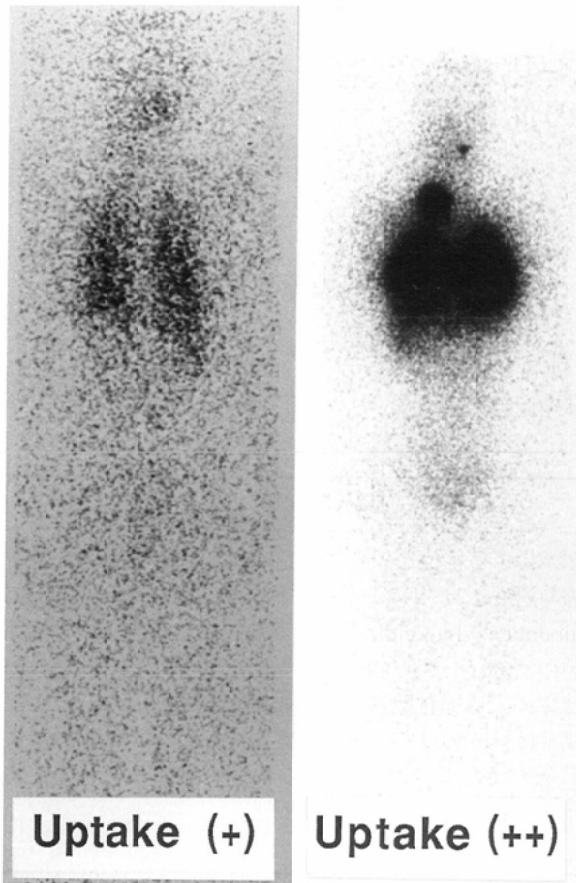


Fig. 1 Representative ^{131}I scintigrams of lung metastases. Left (+), weakly positive scan; right (++) , strongly positive scan. The patient with strongly positive scan had ^{131}I -positive lymph-node metastasis in the right supra-clavicular region.

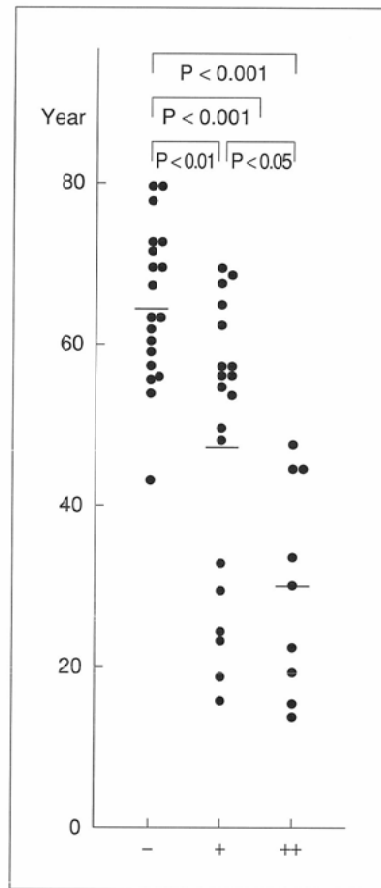


Fig. 2 Relationship between concentration of ^{131}I in the lung metastases and patient age.

を期待して、治療時の血中TSH濃度を上昇させるべく人為的に甲状腺機能低下状態にさせる。すなわち、治療5週間前に代謝の遅いT4製剤から代謝の速いT3製剤にきりかえ、さらに3週間前にT3製剤投与を中止する。ヨード制限も約3週間前から行う。4-7 GBqの ^{131}I を内服させ、3日間治療病室に入院させる。退院時に364 KeVの γ 線により全身シンチグラム像を作成し、甲状腺ホルモン補充療法を再び開始し、退院後ヨード制限を解除する。

3. 治療成績

1980年から1991年までに京大病院核医学科で ^{131}I 療法を受けた肺転移例47例について治療成績を紹介する。転移巣への ^{131}I 集積度をback ground activityと比較して(-) (+)と(++)の3つに分類し(Fig. 1), ^{131}I 集積に及ぼす種々の因子の検討を行った。 ^{131}I 集積度と性および組織型との間には特に有意の関係は認められなかった。次に年齢との関係を見てみると、ヨード摂取能の増強に伴い、若い患者の頻度が多くなり、40歳以下の全例が ^{131}I 集積陽性を示した(Fig. 2)。次に ^{131}I 治療直前の血清T3, T4, TSH濃度との関係を検討したところ、T3, T4濃度が高く、TSH濃度が低いほど転移巣への ^{131}I 集積が高いという成績が得られた(Fig. 3)。また特に(++)群の中に甲状腺全摘出術後にもかかわらず、TSH濃度が正常値を示す症例も存在した^{1),2)}。このように高度に分化された転移性甲状腺癌が ^{131}I を取り込むのみならず甲状腺ホルモンを産生し、甲状腺全摘出後の甲状腺機能低下症を軽減するものと考えられた。高分化型癌細胞が大量に存在すると、甲状腺ホルモンの産生がさらに多くなり、患者がhyper-

thyroidismを来すこともある(Fig. 4)³⁾。 ^{131}I 集積能の強い症例の方が明らかな腫瘍の縮小が認められた。またこのような症例では治療による病巣の縮小にともない甲状腺機能低下症がより重症となった。著効例における胸部X線の変化を示した1例をFig. 5に示す。

転移巣に強く ^{131}I が集積し、一時的に腫瘍縮小効果が見られても最終的に未分化転化を起こし死に至ったりする症例がある一方、長期間治療をしなくても全く悪化しない症例も存在することから、 ^{131}I 治療の延命効果を疑問視する意見すらある。そこで1980年から1997年までに京大病院核医学科で ^{131}I 療法を受けた遠隔転移例159例について、初回治療5年後の患者の予後を調べたところ、Tg濃度が320ng/ml以上の群が50ng/ml以下の群より、かつ骨転移を有する群が肺・縦隔転移のみを認める群より有意に死亡率が高かった。しかし患者の予後と ^{131}I 集積度との間には有意な関係は認められなかった(Table 1)。わが国では海外と比較して、甲状腺全摘出術を行う頻度が低く、したがって手術後の経過観察にTg測定を行っている症例はむしろ少ない。このような状況下では定期的な胸部X線撮影により肺転移が早期に発見される可能性があるにしても、骨転移に関しては発見が遅れる危険性があり、実際転移巣に ^{131}I が集積したにも拘わらず死亡した症例の中には転移巣の発見が遅かったと思われる進行例が多数含まれていた。そこで初回治療時のTSH抑制時のTg濃度を50 ng/ml以下、50-320ng/ml、320ng/ml以上に分けて、 ^{131}I の集積度と患者の予後を調べたところ、Tg > 320ng/mlの高値群において ^{131}I 陰性または弱陽性群の死亡率

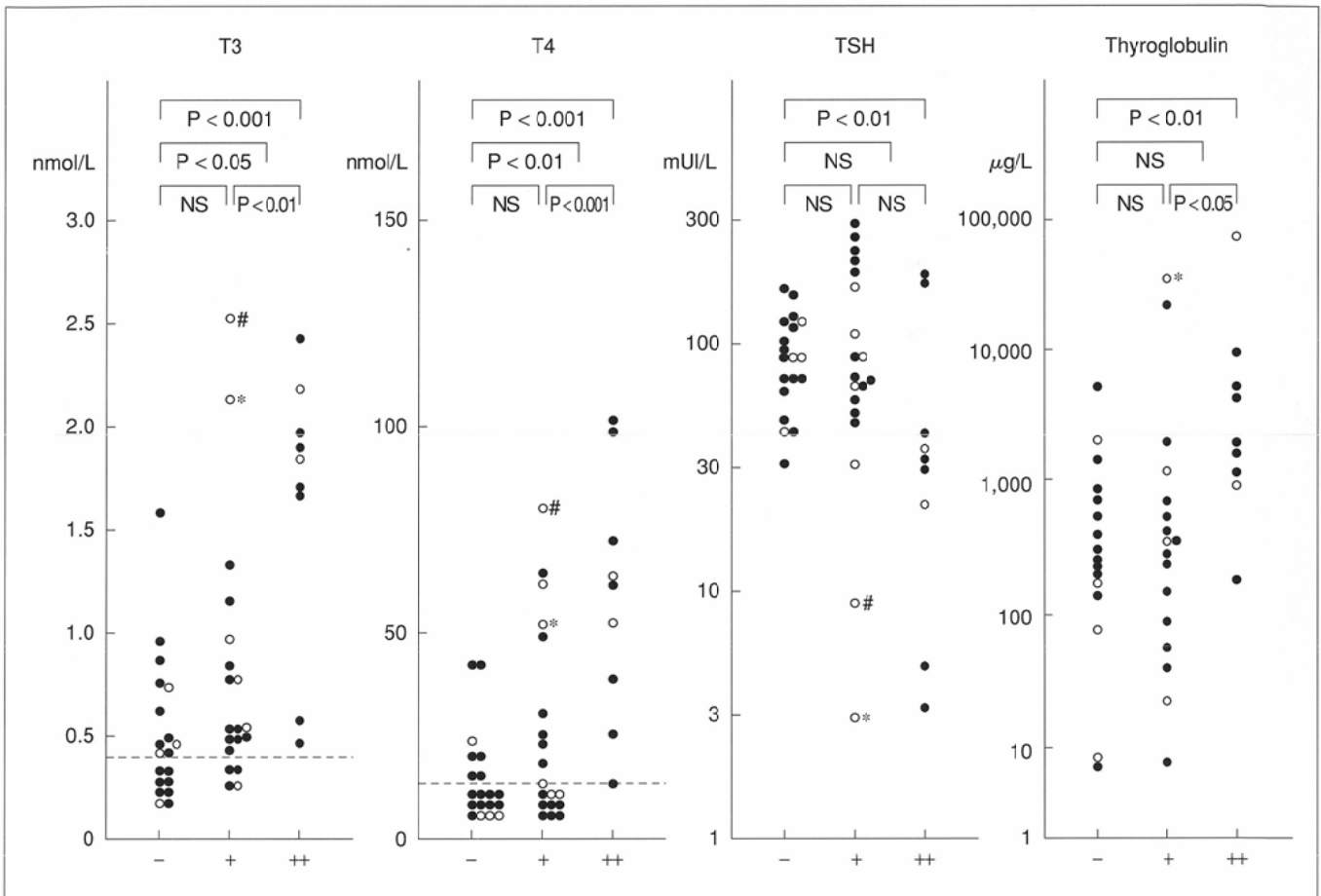


Fig. 3 Relationship between concentration of ¹³¹I in lung metastases and serum T3, T4, TSH, and thyroglobulin levels. (○): Lung metastases coexistent with other distant metastases; (●): lung metastases alone. The dotted line indicates the lowest detectable level. (#, *): These two patients had massive bone metastases. Because of preferential uptake of ¹³¹I in the bone lesions, uptake in the lung was rather limited.

Patients with intense uptake in metastases show high T3, T4, and thyroglobulin levels and low TSH levels.

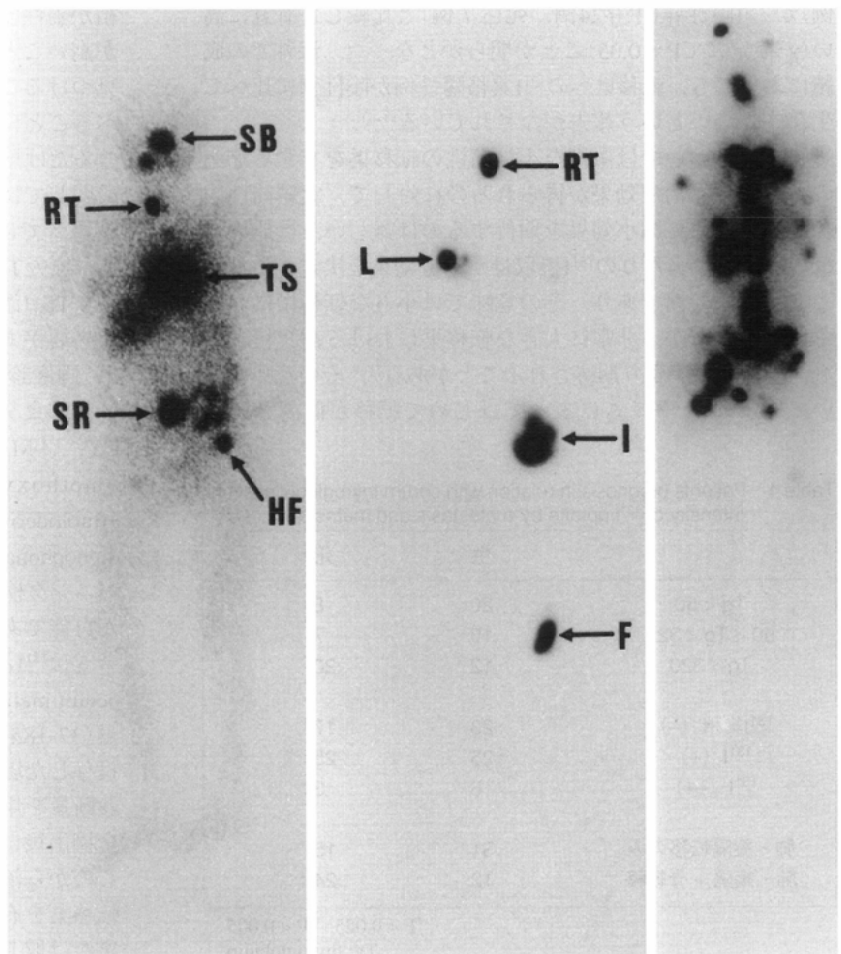


Fig. 4 Anterior view of ¹³¹I whole-body scan in three thyrotoxic patients with multiple metastases. SB: skull base; RT: residual thyroid; TS: thoracic spine; SR: sacrum; HF: femoral head; L: lung; I: ileum; F: femur. In the first two patients (left and middle), thyrotoxicosis can be explained by overproduction of thyroid hormones by a large amount of functioning metastases. The third patient (right) developed thyrotoxicosis several months after the second ¹³¹I treatment, and this was associated with a concurrent increase in TSH receptor antibody activity.

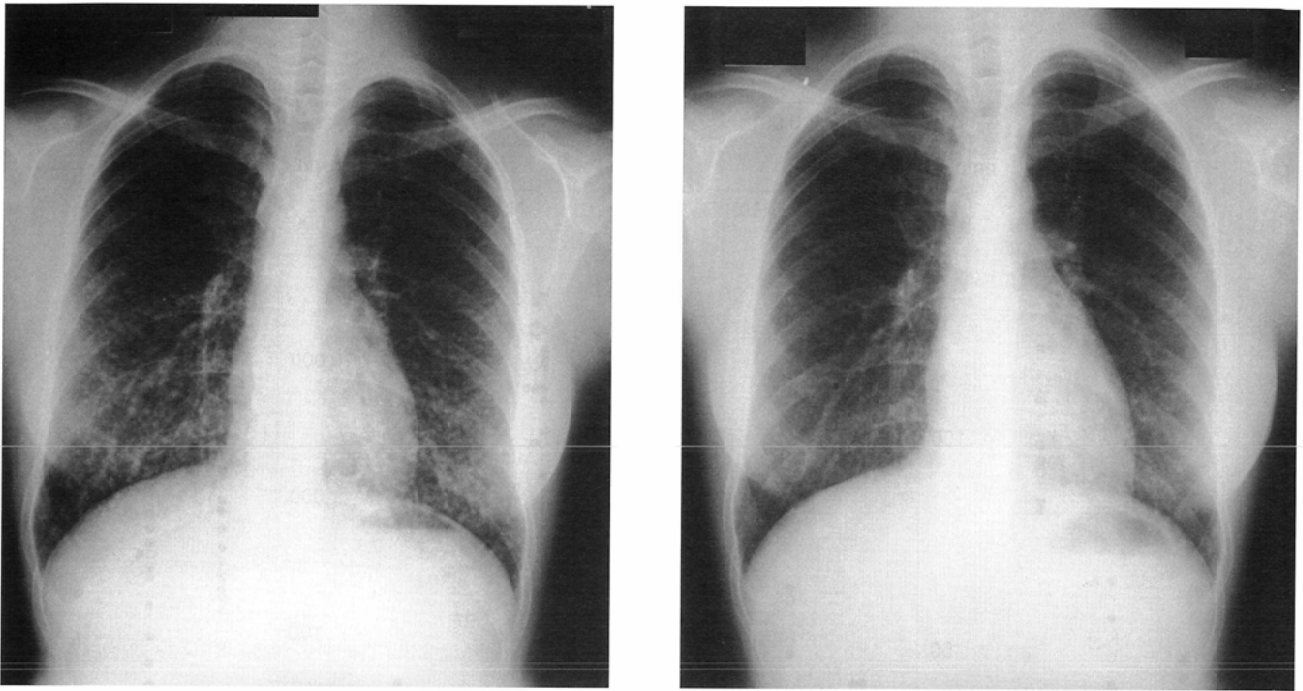


Fig. 5 Chest X-ray images of a case in which ^{131}I treatment (7.4 GBq) was effective. This patient was euthyroid before ^{131}I treatment in spite of the condition after total thyroidectomy with a serum TSH concentration of $3.3 \mu\text{U/ml}$ (normal, 0.3-3.9). The serum thyroglobulin level decreased from 2210 to 89 ng/ml, and serum TSH increased to $110 \mu\text{U/ml}$ after two treatments with a total dose of 11.8 GBq.

(生存5例, 死亡15例)が ^{131}I 強陽群(生存8例, 死亡3例)に比べて有意に高く(χ^2 検定にて $P < 0.05$), また肺転移のみを有する症例において, ^{131}I 陰性群の死亡率(生存8例, 死亡11例)が ^{131}I 陽性群(生存24例, 死亡7例)と比較して有意に高い(χ^2 検定にて $P < 0.05$)ことが明らかとなった. 海外での成績においても, 転移巣への ^{131}I 集積陽性例が陰性例に比べて生存率が高いという報告がなされている⁴⁾⁻⁶⁾.

肺転移においては微細な小結節性の転移巣を有する症例の方が十分な治療効果が得られるのに対して, 大結節性の転移巣において縮小効果を期待するのは難しい. 機能性腫瘍の単位重量当たりの ^{131}I 摂取量が治療効果を決定するもっとも重要な要因であり, その意味では小さな転移巣における低集積の方が, 非常に大きな転移巣における高集積よりも, 治療効果がより期待されることがある⁷⁾. その意味において ^{131}I シンチグラムによってはじめて転移が確認される

occult metastasesを有する症例がもっとも予後がよい⁸⁾.

4. 予後決定因子

患者の生存率を高めるための因子を列举すると① ^{131}I の集積が陽性であること, ②年齢が若いこと, ③組織の分化度が高いこと, ④病気が進行していないこと, ⑤転移を早く見つけることの5つであり, われわれ臨床医にとってなすべきことは, 血中Tg濃度の測定と画像診断により転移をできるだけ早くしかも若いうちに見つけることである⁷⁾. 前者に関しては, 現行のサンドイッチ法によると, 抗Tg抗体陽性患者ではTg値が低めに測定されるので注意が必要である. またTg濃度は血中TSH濃度に比例して上昇するので, 必ずTSH濃度を同時に測定し, TSHとの比較の上で評価する必要がある.

5. 画像診断

転移巣発見のための画像診断としては, ①胸部X線, ②CT, ③MRI, ④頸部超音波検査, ⑤ ^{131}I , ⑥ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (methoxyisoburyl isonitrile), ⑦ ^{201}Tl , ⑧ ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose), ⑨ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(H)MD((hydroxy)methylene diphosphate)骨シンチグラムなどがある. ②③は全身スクリーニング検査としては適していない. ⑤~⑨は全身スキャンが可能である点, スクリーニング検査として有用である.

⑤は ^{131}I 治療の適応を考える場合, 不可欠な検査である. occult metastasisの場合には特に有用性が高い. しかし診断量(37-185 MBq)の ^{131}I シンチグラムが陰性でも, 治療量を投与した場合に陽性となることがあり⁹⁾, 著者らの施設では診断量を用いる ^{131}I シンチグラフィはあまり行わず, 甲状腺全摘出後にもかかわらずTg値の高い適応例においては, はじめから治療量の ^{131}I を投与することが多い. ただし大きな転移巣を有する症例では診断量の ^{131}I スキャンを行い, 陰性または取り込みの弱い場合には他に理由がない限り治療を

Table 1 Patients prognosis in relation with serum thyroglobulin levels, intensity of ^{131}I uptake by metastasis and metastatic sites.

	生	死
Tg < 50	20	8*
50 < Tg < 320	10	7
Tg > 320	12	20*
^{131}I 集積 (-)	23	17
^{131}I (+)	25	25
^{131}I (++)	6	3
肺・縦隔転移のみ	31	15**
肺・縦隔+骨転移	12	24**

* $P < 0.025$ ** $P < 0.005$
Tg: thyroglobulin

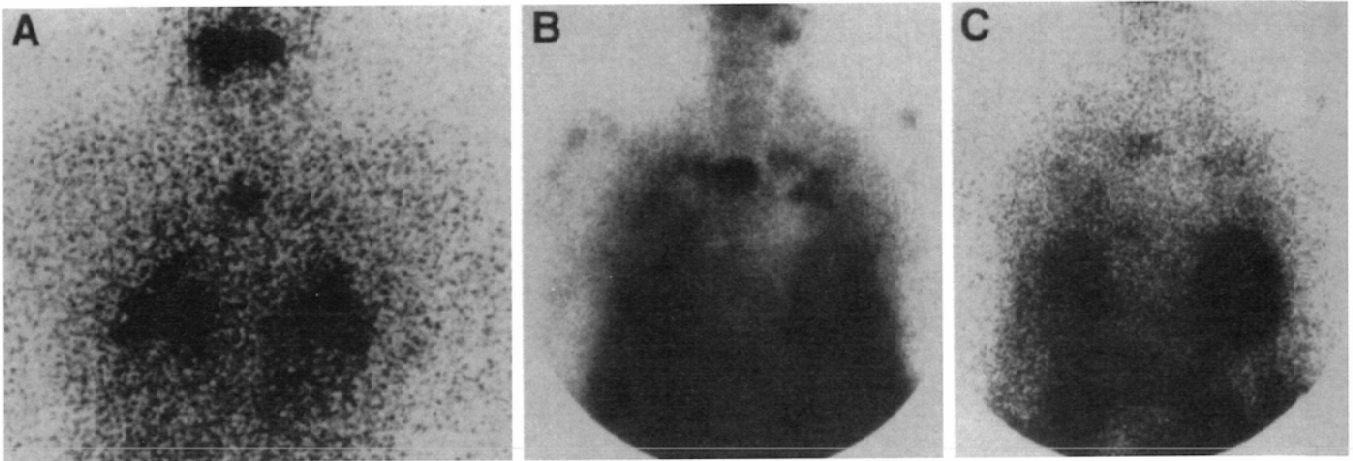


Fig. 6 Anterior view of ^{131}I (A), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI(B), and ^{201}Tl (C) scans in a patient with lung and sternum metastases. Individual metastatic lesions can hardly be discerned on the ^{201}Tl scintigram. Uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in the metastases was more intense than that of ^{201}Tl .

断念することが多い。また⑤は甲状腺全摘出後の症例しか検査ができず、さらに検査前に甲状腺ホルモン剤の内服を中止したりヨード制限を行ったりしなければならぬ欠点がある。最近、甲状腺ホルモン剤内服中止の不便さを克服すべく recombinant TSH の使用が試みられている¹⁰⁾。⑤の読影に関しては汗が付着した毛髪や皮膚、痰、唾液、乳汁、食道狭窄、メッケル憩室、炎症、火傷、真菌症、甲状腺以外の腫瘍、嚢胞、胸腺、浸出液などに ^{131}I が集積することがあるので、その解釈に注意が必要である。

骨に転移した甲状腺癌細胞の増殖は他の癌の転移に比べて遅く、したがって腫瘍組織に接する正常骨組織の代謝亢進状態を画像化している骨シンチグラムではドーナツ型の取り込みや陰性像が見られたり、また病巣が検出されないことも珍しくない。遠隔転移の検出に従来より⑦が用いられているが¹¹⁾、最近ではより検出感度の高い⑥が好んで用いられている (Fig. 6)¹²⁾。著者らの施設における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIシンチグラフィの positive predictive value と negative predictive value はそれぞれ 96.1% (122/127) と 86.5% (109/126) であった¹³⁾。肺野の小結節性病変を除いて感度は良好で、偽陽性も少なく、スクリーニング検査として優れていると思われた。最近甲状腺癌の転移巣の発見においても⑧が注目されている¹⁴⁾。著者らの施設における今までの経験では、⑥も⑧も同様に有用であり、両者間に差は認められていない (Fig. 7)。今後症例を増やして比較検討する必要があると思われる。⑥～⑨の検査は血中 Tg 濃度が高く、 ^{131}I 集積陰性の患者において転移部位を見つけるのに特に有用である。このような ^{131}I 集積陰性の転移巣でも、外科的治療や放射線外照射の適応となることがあり、画像診断による転移の検索は臨床的に重要である。

6. 副作用

治療早期に起こる副作用としては急性胃炎、放射線宿酔、唾液腺炎、局所の浮腫と出血などがある。以下晩発性の副作用について述べる。治療を重ねるに伴い膀胱癌や白血病の発生頻度が上昇する。膀胱癌の場合にはなるべく排尿をがまんしないことが大事である。悪性腫瘍の発生は放射線の確率的障害であり、二次性発癌を恐れるかあるいは患者が甲状腺癌で死亡するかの危険度の比較の問題であ

る。その他性腺障害があるが、治療後1年間は妊娠を避ける方針でそれほど問題はないと思われる。広範囲な肺転移や骨転移の場合にはそれぞれ肺線維症や骨髄抑制が起る。 ^{131}I 集積陽性で ^{131}I 治療後に死亡する症例が少なくないことより、 ^{131}I 治療そのものが未分化型への変換を促進するのではないかという意見もある。しかしそのような変換は長期間存在する分化型甲状腺癌では ^{131}I 治療をしなくても起こりやすいと言われている。しかしそのような症例では ^{131}I 治療により分化度の高い癌細胞のみが破壊され、低分化細胞の増殖が高まる可能性は否定できない。

7. 外科的治療や外照射の適応

巨大な骨転移巣が神経を圧排し麻痺や激痛を来すような場合にはたとえ ^{131}I 治療効果が期待される症例であっても手術の適応となる。治療の準備期間のTSH濃度の増加に伴う腫瘍の増大や治療による局所の浮腫により一時的に症状が悪化し、特に脊椎への転移の場合には完全麻痺を来すことがあり、大変危険である。そのような場合にはステロイド剤の投与が適応となるが、手術可能な場合には、 ^{131}I 治療を行う前に、たとえ不完全摘出でもよいから、可能な限り腫瘍摘出を行った方がよい。局所の残存病巣に対する治療のみならず、体内にまだ残っていると思われる転移巣への ^{131}I の集積増加も期待できるからである。また気道を圧排するような大きな転移巣も手術の適応となる。骨転移による痛みを訴え、かつ ^{131}I 治療効果があまり期待できない場合には、外照射を行うこともある。進行例においては大きな腫瘍の中に低分化細胞が混在している可能性が強く、手術、 ^{131}I 療法、外照射を適当に組み合わせる併用療法が有効と思われる。また脳転移に対しては ^{131}I 療法が期待できないことが多いため、主に外科的摘出が従来より行われてきたが、最近ラジオサージェリーが有効であった症例を著者らは経験している¹⁵⁾。

一般に分化癌に対して化学療法は無効である。またTSHが分化型甲状腺癌に対して増殖刺激作用があることを利用して、TSH濃度を下げるために、甲状腺ホルモン剤を多めに投与することが行われている。しかし過剰投与では心房細動や骨粗鬆症を起こすことが知られており、TSH濃度が約 $0.1\mu\text{U/ml}$ を維持するような投与量が適

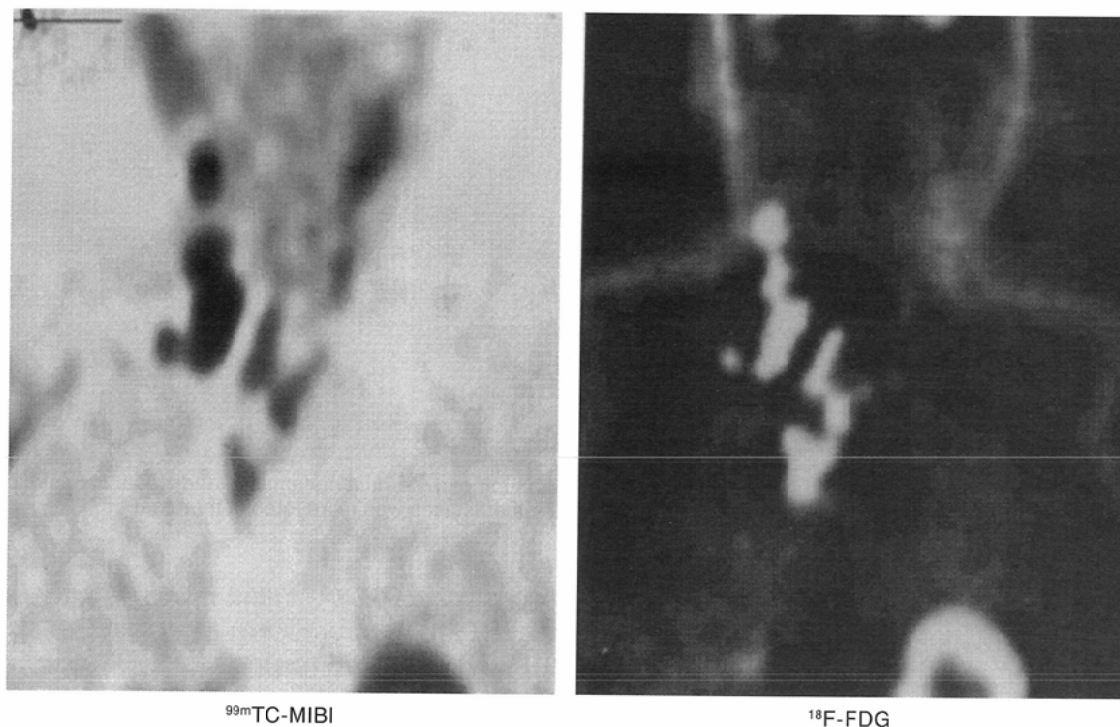


Fig. 7 Anterior view of ^{99m}Tc -MIBI and ^{18}F -FDG scans in a patient with lymph-node metastases in the neck and mediastinum. There is no apparent difference in these two images.

当と考えられている。

8. 新しい治療法

甲状腺癌のすべての転移巣に対して ^{131}I が集積するわけではなく、また臨床的に明らかな治療効果が得られているのは、比較的小さな転移巣に大量の ^{131}I が集積している症例に限られている。特に老人に対する治療成績は悪く、また低分化癌に対しては無効である。新しい治療法としてはレチノイン酸により低分化型細胞を高分化型に変換させる方法が試みられている¹⁶⁾他、ヨードの細胞内輸送を調節する作用を有するNa/I symporter (NIS)を低分化癌に発現させ、転移した癌細胞への ^{131}I 集積を高める遺伝子治療をめざして、基礎研究が進められている¹⁷⁾。

II. ^{131}I によるバセドウ病の治療

バセドウ病に対する ^{131}I 治療は抗甲状腺剤療法や手術ともに現在広く行われている。簡便、安全、経済的かつ効果的な治療法として特に米国においては経済性を重視するためか、最も中心的に行われている¹⁸⁾。しかしわが国においては、晩発性甲状腺機能低下症の発症を考慮して、治療の適応を難治例と抗甲状腺剤の副作用出現例に限定している施設が多く、1991年度のアンケートによる統計では11%の症例にしか本治療法が適用されていない(Fig. 8)。

1. 適応と禁忌

前者としては①抗甲状腺剤による副作用を生じた場合、②抗甲状腺剤治療に抵抗性の難治例(甲状腺腫の大きい症例が多い)、③手術後の再発例、④外科療法の適応例であるが、合併症のため手術不能或いは本人が手術を希望しないときなどがある。一方後者としては①妊婦②授乳中の女性などがある。ただし、米国ではおそらく経済効率などを反映し、治療対象を広げて本治療が行われて

いる(Fig. 8)。

2. 投与の実際

2週間のヨード制限の後、通常 ^{123}I または ^{131}I 甲状腺摂取率の測定が行われる。すでに抗甲状腺剤治療中の患者では1-2週間前より投薬を中止する。 ^{131}I を用いる場合には有効半減期を測定することも可能である。これらの検査結果を基にして、Quimbyの式[吸収線量(Gy) = 135 × 投与量 (MBq) × 24時間摂取率 (%) × 有効半減期(日) / 3.7 × 甲状腺重量(g) × 800]を用いて吸収線量が60-80Gyになるように適正投与量を算出する。ヨード制限は治療後さらに1週間続けさせる。

3. 治療効果および副作用

治療効果は3~6週間後から現れ始め、甲状腺中毒症の改善とともに甲状腺腫も縮小しはじめる。治療3~4カ月後に甲状腺機能が正常化することが多い。5年後の治療率は約90% (甲状腺機能低下症20%を含む)である。6カ月待つて機能が正常化しない場合には再投与を考慮する。

晩発性甲状腺機能低下症は最も重視すべき副作用である。TSH受容体抗体による甲状腺刺激作用と ^{131}I による甲状腺の破壊のバランスがうまく取れていると患者の甲状腺機能は正常を保つ。しかし治療による破壊と萎縮、TSH受容体抗体の活性や変動に個人差があり、上記の方法で適正投与量を決めて治療した場合でも、甲状腺機能低下症の発症率は高く、著者らの施設においては、10年後で約40%、20年後で約60%にも達する¹⁹⁾。投与量を減らすと今度は治療率が低下する。したがって治療により治癒した患者に対しては将来甲状腺機能低下症が起りうることを説明し、1~2年に1回程度の定期的なホルモン検査が必要であることを理解させる。

他の副作用としてはバセドウ病眼症の悪化、投与約1~2週間後に起こる甲状腺濾胞の破壊による甲状腺中毒症の一過性増悪、治療後1年以内に起こる一過性の甲状腺機能低

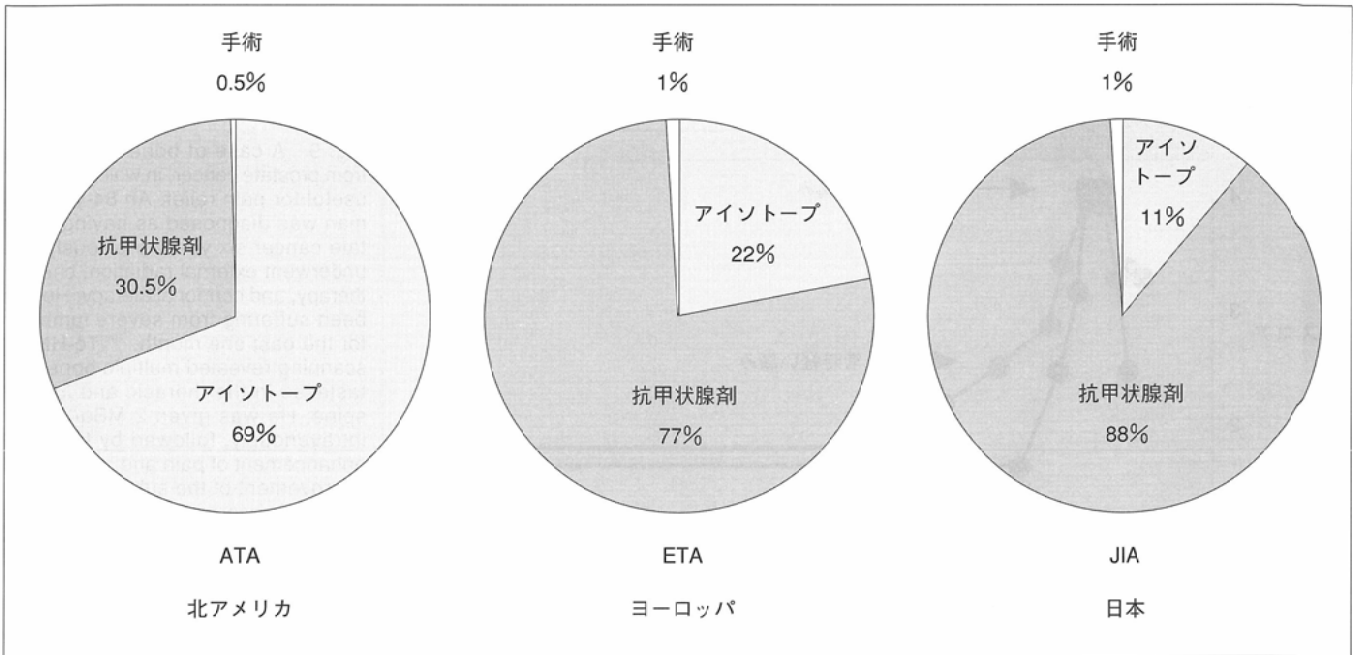


Fig. 8 Differences in the treatment of Graves' disease among North America, Europe, and Japan.

下症などがある。発癌性や生殖線の被曝による遺伝的影響などに関しては特に問題はないものと考えられている。

III. ⁸⁹Srによる転移性骨腫瘍の治療

塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)は転移性骨腫瘍による骨性疼痛に対して鎮痛剤としての効果が期待されている。⁸⁹Srは最大エネルギー1.46 MeV、組織中の最大飛程8mm、物理学的半減期約51日の純β線放出核種であり、体内で同族であるCaと類似の挙動を示し、骨特に代謝の亢進している悪性腫瘍の骨転移病巣部に高率に取り込まれ、しかも長期間保持される。骨病変における線量は6-61cGy/MBqと推定され、骨髄部の被曝はその約1/10と少ない²⁰⁾。通常1.5-2.2 MBq/kgを経静脈的に投与する。

塩化ストロンチウムは1989年英国で、さらに1993年には米国で医薬品として承認されている。わが国においては1992-1993年に行われた第II相臨床試験で安全性が証明された後、1994年から1995年にかけて、骨性疼痛を有する悪性腫瘍(前立腺癌53例、乳癌18例、その他19例)の骨転移患者90例を対象とし第III相臨床試験が行われた²⁰⁾。鎮痛効果における有効率は、短期的な改善例を含めると70%であった。疼痛の緩和が得られた症例の64%に投与後1週間までに鎮痛効果が現れ、半数で効果が2~3カ月持続した。副作用としては投与後の一時的な疼痛増強、白血球数や血小板数の軽度の低下などであり、使用上の安全性に問題となるようなものはなかった。「極めて有用」「有用」と評価された症例が60%で「やや有用」を加えると74%であった。海外においても同様の治療成績が報告されている²⁰⁾。鎮痛効果の機序としては発痛物質に反応する神経細胞の損傷、抗腫瘍効果による神経圧迫の軽減、発痛物質の放出抑制などが考えられている。著明な鎮痛効果の得られた自験例をFig. 9に示す。外来投与が可能で放射性医薬品としてできるだけ早く認可さ

れることが期待される。

⁸⁹SrCl₃以外に骨転移の治療に用いられるβ線放出核種としては³²P orthophosphate(半減期14.3日, 1.71 MeV), ¹⁸⁶Re-HEDP(3.8日, 1.08 MeV), ¹⁵³Sm-EDTMP(1.9日, 0.81 MeV), ^{117m}Sn-DTPA(13.6日, 0.13, 0.15 MeV)などがあり、今後これらについても臨床的有用性が明らかにされるものと期待される。

IV. ¹³¹I-MIBGによる治療

¹³¹I-MIBGは褐色細胞腫や神経芽細胞腫などに特異的に集積し、これらの疾患の診断に広く用いられている。この高い腫瘍集積性を利用して¹³¹I-MIBGの大量投与による治療が悪性褐色細胞腫などに対して試みられている²¹⁾。欧米における¹³¹I-MIBG治療成績をTable 2に示す。

われわれの施設でも10人の転移性褐色細胞腫患者に合計16回の¹³¹I-MIBG治療を行った。全例、肺、肝、骨、腎、リンパ節など2臓器以上に多発性転移があった。1回投与量は3.3~4.6GBq(平均3.7GBq)であり、3回投与が1例、2回投与が4例、1回投与が5例である。複数回投与における投与間隔は2~20カ月、総投与量は1例あたり3.7~10.7GBqであった。2例において腫瘍縮小効果、自覚症状の改善および血中ホルモン値の低下が見られた。自覚症状の改善のみが得られたものが3例、血中ホルモン値の一時的な低下のみが観察されたものが1例あった。4例がまったく無効であった。すなわち10例中6例で何らかの効果が得られた。¹³¹I-MIBG治療は悪性褐色細胞腫に対して腫瘍縮小効果には限界があるものの自覚症状の改善が半数において見られ患者のQOL(quality of life)に寄与するところが大きい治療法と言える。副作用としては1例で一時的ではあるが、重篤な起立性低血圧、高血圧、高血糖などの症状の増悪が見られた。腫瘍細胞の壊死によるカテコラミンの大量の放出が原

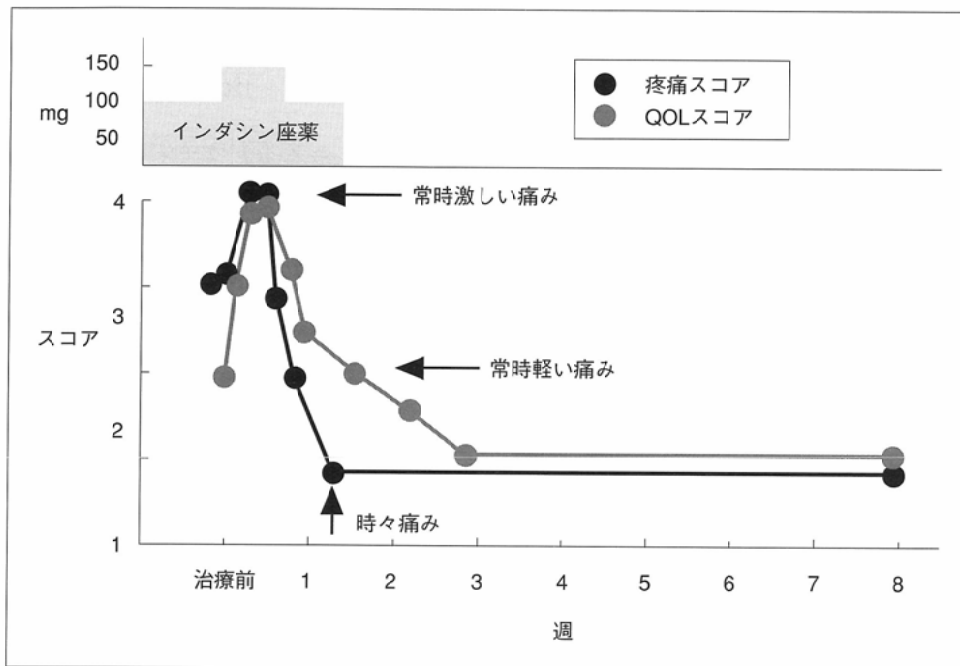


Fig. 9 A case of bone metastases from prostate cancer, in which ^{89}Sr was useful for pain relief. An 84-year-old man was diagnosed as having prostate cancer six years previously. He underwent external radiation, chemotherapy, and hormonal therapy. He had been suffering from severe lumbago for the past one month. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP scanning revealed multiple bone metastases in the thoracic and lumbar spine. He was given 2 MBq/kg ^{89}Sr intravenously, followed by transient enhancement of pain and subsequent improvement of the subjective symptom. Pain scores: 4: severe, continuous pain, 3: continuous pain of moderate degree, 2: continuous but tolerable pain without the need for analgesics, 1: no pain. QOL was scored according to his general condition, from best (0) to worst (5).

因と考えられた。褐色細胞腫の患者では白血球減少などは経験していないが²³、化学療法を繰り返した骨髄転移を有する神経芽細胞腫の患者において血小板減少が見られた。

V. RI標識抗体による治療

腫瘍関連抗原を認識するモノクローナル抗体はRI内照射療法の担体として応用範囲が広いことから期待が大きい。標識抗体による治療は様々な悪性腫瘍に対して試みられているが、悪性リンパ腫に対して優れた治療効果が報告されている。B細胞表面に発現するCD20を認識するモノクローナル抗体を ^{131}I で標識して用いた二つの治療成績を紹介する。いずれも化学療法で反応しなかった症例や化学療法後再発してきた症例を対象としている。Pressらは骨髄移植または末梢血幹細胞移植を併用し、超大量の放射能を投与するプロトコルに従って21例のB細胞リンパ腫患者の治療を行った²²。12.8~29.0GBq(345~785mCi)の ^{131}I 標識抗体が投与され、16例で完全寛解、2例で部分寛解が得られた。15例では3~23カ月の経過観察で他の治療なしに病気の進行が見られていない。一方、Kaminskiiらは骨髄移植を前提とせず甲状腺癌の ^{131}I 治療程度の放射能投与量で治療を行っている²³。28例の患者を対象に1.3~6.0GBq(34~161mCi)の標識抗体を投与し、14例の完全寛解と8例の部分寛解を得ている。完全寛解が維持された期間の中央値は16.5カ月であり、6例が治療後16~31カ月の経過観察期間で完全寛解が維持されている。

抗CD20抗体は抗体単独でも抗腫瘍効果が認められており、米国ではすでに別の抗CD20キメラ抗体がRIで標識しない抗体単独で認可されている。この抗体のものとマウス抗体を ^{90}Y で標識した抗体の臨床試験が進められている。抗体単独での有効率が44%であったのに対し、 ^{90}Y 標識抗体での有効率は80%であったと報告されている²⁴。

悪性リンパ腫に対しての優れた治療成績に比較して固形癌では標識抗体による治療が必ずしも十分な効果を示していない。固形癌の放射線感受性が低いことが主な原因であるが、標識抗体の腫瘍内分布が不均一であることも一因と考えられている。

VI. 新しい内照射療法

ソマトスタチン受容体を標的とする ^{111}In 標識オクトレオチドは消化管ホルモン産生腫瘍やカルチノイドの診断に有用である。オクトレオチドあるいは類似のペプチドを ^{90}Y で標識して、ソマトスタチン受容体陽性腫瘍の治療に応用することが研究されている^{25,26}。

VII. 内服治療患者における退室基準

平成10年6月30日付で発表された厚生省医薬品安全対策課長通知「放射性医薬品を投与された患者の退室について」によると、500MBqの ^{131}I 内服時の1cm線量当量が約 $30\mu\text{Sv}/\text{m}/\text{hour}$ であり、この場合介護者および家族の線量限度5mSv/件を下回ることになる。一般に甲状腺癌患者が ^{131}I を内服して3日間も経過すると家族や介護者に及ぼす影響は無視できる程度にまで低下し、また一般大衆に及ぼす影響も

Table 2 ^{131}I -MIBGの治療成績

病名	症例数	完全寛解	部分寛解	客観的効果* (%)	症状緩和 (%)
褐色細胞腫	102	3	23	55.9	-
神経芽細胞腫	249	17	70	34.9	-
カルチノイド	22	1	6	31.8	50
甲状腺髄様癌	52	2	6	15.4	65.4

*尿中カテコールアミンの排泄が50%以上に減少した症例を含む。

線量限度(1mSv/年)以下を示すことになる。

著者らが電子線量計を用いて3.7-5.5 GBqの¹³¹I内服療法を行った甲状腺癌患者22例に対して1cm線量当量の測定を行ったところ、平均残存体内放射線量は48時間後に6.7±%にまで減少した²⁷⁾。この結果を上記規準や国際規準に照らし合

わせて見た場合、入院患者の拘束期間はやはり3日で充分であるとの結論に達し、われわれの施設では現在入院期間は3日と定めている。

一方⁸⁹Srによる治療も一回200 MBq投与を年4回行ったとしても特に問題は生じないようである。

文 献

- 1) 宮本信一, 笠木寛治, 遠藤啓吾, 他: 分化型甲状腺癌遠隔転移47例の¹³¹I治療成績. 日本医学放射線学会雑誌51: 810-821, 1991
- 2) Kasagi K, Miyamoto S, Endo K, et al: Increased uptake of iodine-131 in metastasis of differentiated thyroid carcinoma associated with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. *Cancer* 72: 1983-1990, 1993
- 3) Kasagi K, Takeuchi R, Miyamoto S, et al: Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis; report of three cases. *Clin Endocrinol* 40: 429-434, 1994
- 4) Mazzaferri EL Radioiodine and other treatment outcomes. *Thyroid diseases: tomors*. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*, LE Braverman & RD Utiger (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, pp. 922-945
- 5) Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, et al: Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 376-380, 1985
- 6) Schlumberger M, Challeton C, Vathaire FD, et al: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastasis from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37: 598-605, 1996
- 7) Kasagi K, Misaki T, Alam SM, et al: Mini review; Radioiodine treatment for thyroid cancer. *Thyroidol Clin Exp* 10: 1-6, 1998
- 8) Schlumberger MS, Arcangioli O, Piekarski JD, et al: Detection and treatment of lung metastasis of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 29: 1790-1794, 1988
- 9) Pacini F, Lippi F, Formica N, et al: Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastasis in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28: 1888-1891, 1987
- 10) Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al: Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 337: 888-896, 1997
- 11) Iida Y, Hidaka A, Hatabu H, et al: Follow-up study of post-operative patients with thyroid cancer by thallium-201 scintigraphy and serum thyroglobulin measurement. *J Nucl Med* 32: 2098-2100, 1990
- 12) Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, et al: Evaluation of technetium-99m MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 38: 352-356, 1997
- 13) Alam SM, Kasagi K, Misaki T, et al: Diagnostic value of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (^{99m}Tc-MIBI) in detecting thyroid cancer metastases; a critical evaluation. *Thyroid* 8: 1091-1100, 1998
- 14) Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al: Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 37: 1468-1472, 1996
- 15) Misaki T, Iwata M, Kasagi K, et al: Brain metastasis from differentiated thyroid cancer in patients treated with radioiodine for bone and lung lesions. *Ann Nucl Med* 14: 111-114, 2000
- 16) Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al: Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 39: 1903-1906, 1998
- 17) Shimura H, Haraguchi K, Miyazaki A, et al: Iodide uptake and experimental ¹³¹I therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na⁺/I⁻ symporter gene. *Endocrinology* 138: 4493-4496, 1997
- 18) Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al: Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1: 129-135, 1991
- 19) 小西淳二, 笠木寛治: 放射性アイソトープ治療. 内分泌外科 11: 131-136, 1994
- 20) 木村良子, 浜本研, 古館正徳, 他: 転移性骨腫瘍に伴う骨性疼痛に対する放射性ストロンチウム(⁸⁹Sr)製剤SMS.2Pの有用性—他施設における第III相臨床試験—. 核医学 33: 1347-1358, 1996
- 21) Hoefnagel CA: Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumors. *Eur J Nucl Med* 21: 561-581, 1994.
- 22) Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, et al: Phase II trial of ¹³¹I-B1 (anti-CD20) antibody therapy with autologous stem cell transplantation for relapsed B cell lymphomas. *Lancet* 346: 336-340, 1995
- 23) Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al: Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 14: 1974-1981, 1996
- 24) Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al: Prospective randomized controlled study of ZevalinTM (IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy compared to Rituximab immunotherapy for B-cell NHL: report of interim results. *Blood* 94: 631a, 1999
- 25) Leimer M, Kurtaran A, Smith-Jones P, et al: Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 39: 2090-2094, 1998
- 26) Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al: Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 26: 1439-1447, 1999
- 27) 田中千香子, 藤田 透, 御前 隆, 他: 甲状腺癌の¹³¹I内服治療患者における退室基準についての検討. 核医学技術 18: 72-78, 1998