

《ファイアサイド・シンポジウム III》

アイソトープ治療の将来を語る

司会の言葉

中 條 政 敬 (鹿児島大学医学部放射線医学講座)
横 山 邦 彦 (金沢大学医学部附属病院核医学診療科)

保険診療の包括評価の導入により核医学検査件数は、明らかな減少傾向にある。臨床医学の領域に核医学が踏みとどまるためには、1つでも多くのアイソトープ治療法を実用化することが焦眉の急である。一方、現状は¹³¹Iによる甲状腺機能亢進症と甲状腺癌の治療が承認されているのみであり、この状況が国内では40年来続いている。しかしながら、近年、開発段階から臨床応用に移行しつつある候補者が現れてきたことも事実である。本シンポジウムでは、次世代のアイソトープ治療法の原理、適応、成績ならびに実用化への展望を紹介する。

次世代型放射性薬剤を実用化に近い順に並べると以下のように整理される。

実用化されているが未承認

—¹³¹I-MIBG

開発段階後半

—⁸⁹Sr

開発段階前半

—¹⁵³Sm-EDTMP

—⁹⁰Y-抗 CD20 モノクローナル抗体

織内昇先生は、骨転移疼痛の緩和療法として実

用化が望まれている⁸⁹Srと¹⁵³Sm-EDTMPの2種の薬剤を紹介する。末期がん症例のQOL向上には、とても強力な治療選択である。両薬剤の物理的特性、体内挙動および治療成績の比較を行い、欧米での臨床使用状況と本邦における展望を要約する。

絹谷清剛先生は、¹³¹I-MIBGによる悪性神経内分泌腫瘍の治療経験を紹介する。治療用¹³¹I-MIBGは、薬事承認を受けていないため、患者の希望があっても投与できる施設は限定されている。成績ばかりでなく、小児のアイソトープ治療を含め実際の治療を行う上でのさまざまな難関についても明らかにする。

飛内賢正先生は、欧米で実用化され、その治療効果がきわめて高いと注目されている⁹⁰Y-抗 CD20 モノクローナル抗体 (Zevalin) の国内外での成績を報告する。従来型放射性医薬品と異なり、投与プロトコルが複雑であり、奏効率が高い分副作用の発生にも十分な配慮が必要である。

アイソトープ治療を普及させていく上には、法的な規制緩和と整備が必須である。細野眞先生は、国際基準の本邦への取り入れ状況ならびに現行法令の見直しへの取り組みを報告する。

《ファイアサイド・シンポジウム III》

1. 疼痛緩和療法

織 内 昇

(群馬大学)

がんの罹患率，死亡率は増加の一途をたどっており，がんの征圧はわが国の保健衛生の重要課題である．医学のめざましい発展により，がんの治療法は大きく進歩した．特に従来からの治療法は精度が高くなり，化学療法や分子標的治療などの新しい治療薬が使用され，治癒はしないまでも長期の生存が得られるようになった．そのため末期がん患者の QOL を損なわない治療法が重視されている．

がんの疼痛は末期がんで高頻度に見られ，QOL を低下させる．がんの疼痛に対して，従来から非ステロイド系消炎鎮痛剤，麻薬系鎮痛剤，外照射などが行われてきた．放射性同位元素による疼痛緩和療法は，骨転移巣に対する特異性の高い β 線放出核種あるいはその標識体を投与して局所の除痛を行う．多発性の転移もよい適応であり，一度の治療で効果が長期間持続する．

塩化ストロンチウム (^{89}Sr) は半減期 50.5 日の ^{89}Sr が放出する β 線が効果をもたらす．骨転移の病巣に集積することが確かめられており，約 10 年前に

わが国で臨床試験が行われ，約 70% の症例に有効であった．この核種は β 線しか放出しないため，入院治療の必要がない点も QOL の観点から有利である．

サマリウム ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$) は半減期 1.9 日の放射性核種 ^{153}Sm をテトラホスホネートである EDTMP に結合させた物質であり， β 線のほかに γ 線も放出するためイメージングが可能である．静脈内に投与されたサマリウムは，骨以外の臓器にはほとんど集積せず，速やかに尿中に排泄される．これら物理学的特性と EDTMP の薬物動態から，がんの骨転移による疼痛緩和に対する有用性が期待され，第 I/II 相臨床試験が，現在わが国で行われている．海外ではすでに臨床応用されており，1997 年に米国で，翌年には欧州で使用が承認され，現在では多くの国々で使用されている．

このシンポジウムでは，がんの骨転移による疼痛に対する治療について，これら 2 種類の薬剤を中心に，これまでの成績と今後に見通しについて述べる．

《ファイアサイド・シンポジウム III》

2. ^{131}I -MIBG 治療

絹谷清剛，横山邦彦，福岡 誠，矢葺貴文，道岸隆敏，利波紀久

(金沢大学大学院バイオトレーサ診療学)

褐色細胞腫，神経芽細胞腫等のいわゆる神経堤由来の腫瘍に対する ^{131}I -MIBG を用いた内用療法は，欧米において20年あまりにわたる経験が蓄積されている．日本では， ^{131}I -MIBG が治療用として薬事認可されていないため，法制度上の問題ゆえに可能な施設が数ヶ所と限定されている．金沢大学医学部附属病院では，2001年10月に稼働した新病棟において， ^{131}I -MIBG 内用療法が開始され，現在までのべ24回の治療が行われた．

現状では，手術が不能であるケース，転移病巣・再発病巣の存在するケースが対象である．放射線防御のためアイソトープ病棟への入室が必須であるので，ADLに低下のある患者や小児患者では特別の配慮が必要である．成人患者の場合もそうであるが，特に小児患者の治療に当たっては，看護師の放射線管理に対する理解・協力が不可欠である．また，病状の進行した患者が対象となることが多々あるため，専門他科との協力体制が必須である．治療前には各臓器の機能状態把握と各種画像による正確な病巣診断・進行診断が重要である．われわれの施設では，1週間弱の検査入院で，トレーサスタディを行うとともに，全身状態の把握・リスクの洗いだしをした上で，治療目的の入院期間を設定している．他科の依頼医の中には，アイソトープを投与するだけで簡単に終了する治療であるとの認識しかない方が多いというのが個人的な印象であるが，患者にとってのリスクだけではなくて，医療従事者(特に日常放射線診療

とは無縁の協力他科医師・看護師)にとってもリスクを伴った治療であること，一般病室で可能な処置がアイソトープ病棟では必ずしも可能ではないこと等々を認識していただきたい．

本来この類の治療は，決定臓器となることの多い骨髄線量などをもとに，最大耐用投与量で行われるべきものであるが，わが国では，諸般の理由で必ずしもこのように行われていないのが現状である．当院では成人に対して7.4 GBq (200 mCi)，小児患者に対して3.7 GBq (100 mCi)の固定投与量で行われている．バイタルサインを確認しつつ静注し，体内薬剤動態の把握，線量計算，効果予測等の目的で経時的に撮像・採血を行う．

評価可能症例中，画像診断上抗腫瘍効果が認められたものが2例，不変8例，増悪1例であり，疼痛・昇圧発作等の臨床症状の改善が認められたもの4例，血中カテコラミン値等のマーカー低下が認められたもの8例である．副作用は，投与後早期に起こりうる放射線宿酔，カテコラミンの分泌過剰に伴う発作に加え，数週後に生じうる骨髄毒性が主たるものである．放射線宿酔は制吐剤でコントロール可能である．分泌過剰に伴うものとしては，治療の必要のない軽度の昇圧を2例に認めたのみである．白血球減少・血小板減少は grade 3 までの毒性が観察されたが，減少に起因する感染・出血等が発生したケースはなかった．会場で症例を供覧する予定である．

《ファイアサイド・シンポジウム III》

3. B 細胞リンパ腫の RI 標識抗 CD20 抗体療法

飛 内 賢 正

(国立がんセンター中央病院 特殊病棟部)

キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab (R) は米国食品医薬品庁 (FDA) により承認された悪性腫瘍に対する最初の抗体医薬であるが、その高い安全性と有効性によって B 細胞リンパ腫治療において重要な役割を果たすことが判明した。本シンポジウムでは、次世代の抗体医薬である ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体の臨床開発の現状を紹介する。

1. 基本原理

リンパ腫細胞は放射線感受性が高く、RI 標識抗体は標的抗原を発現していない隣接腫瘍細胞への殺細胞効果が期待できる。抗腫瘍効果の主体は β 線で、 ^{131}I に比し ^{90}Y は β 線のエネルギー量が大きく path length が長い。 ^{131}I が β 線と γ 線を放出するのに対し、 ^{90}Y は β 線のみを放出するため radiation exposure の点で有利である。

2. B 細胞リンパ腫に対する ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体の米国での臨床試験

Ibritumomab は R 作成に用いられたマウス型抗 CD20 抗体で ^{90}Y が標識されている。Dosimetry study には γ 線を放出する ^{111}In -Zevalin が用いられる。Day 1 の R 投与後に ^{111}In -Zevalin が、day 8 の R 投与後に 11.1–14.8 MBq (0.3–0.4 mCi)/kg の ^{90}Y -Zevalin が投与される。

a) 第 I/II 相試験

再発 B 細胞リンパ腫を対象に 1 回投与で増量試

験が施行された。用量制限毒性 (DLT) は血液毒性で、骨髄浸潤程度と血小板数が血液毒性に相関。血小板数 15 万/ μl 以上での最大耐量 (MTD) は 0.4 mCi/kg、10–15 万/ μl では 0.3 mCi/kg。適格 51 例中 13 例の CR と 21 例の PR が得られ、奏効割合 67% (34/51)。奏効例の time to progression 中央値は 12.9 ヶ月以上。

b) R 不応濾胞性リンパ腫 (FL) に対する第 II 相試験
54 例の FL が対象で奏効割合 74%、%CR は 15%。

c) 再発 B リンパ腫での R との比較試験

低悪性度 B リンパ腫 143 例が対象。奏効割合は Z 群 80%、R 群 56% ($p = 0.002$)、%CR は Z 群 30%、R 群 16% ($p = 0.04$)。Z は安全かつ有効で、有効性は R を上回ると結論された。

3. ^{90}Y -Zevalin の国内開発試験

再発低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、day 1 に ^{111}In -Zevalin を 129.5–185 MBq (3.5–5.0 mCi)、day 8 に ^{90}Y -Zevalin を 0.3 と 0.4 mCi/kg で投与。FL 9 例、マントル細胞リンパ腫 1 例の計 10 例を登録。DLT 発現は 0.3 群で 0/3、0.4 群で 2/6 で、推奨用量を 0.4 mCi/kg と判断。主な毒性は血液毒性。10 例中 5 例が CR、2 例が PR で、奏効割合 70% (7/10)。低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する安全性と高い有効性を確認。第 II 相試験に移行予定。

《ファイアサイド・シンポジウム III》

4. アイソトープ治療と法規制

細 野 眞

(近畿大学医学部放射線医学教室)

核医学診断・治療にとって、科学的根拠に基づいた放射線防護のもとに、法規制を遵守し、有効で安全な診療を行うことが不可欠である。現在、この放射線防護に関する法令や制度が新しい局面を迎えている。国際的な流れとしては、国際原子力機関 (IAEA) が、国際放射線防護委員会 (ICRP) 1990 年勧告に基づいて、国際労働機関 (ILO)、世界保健機構 (WHO) などの国際機関と共同して、『電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準 (Basic Safety Standards, 以下「BSS」)』を 1996 年に刊行した。その中で規制免除に関する具体的な基準である免除レベルが示されている。この免除レベルは、通常時では実効線量を年間 $10 \mu\text{Sv}$ 、事故時では実効線量を年間 1mSv 、かつ、線源の 1 年間の使用による集団線量が $1 \text{man}\cdot\text{Sv}$ を超えないとする線量規準を定め、一定の被ばくシナリオに基づいて計算され、核種ごとに設定された具体的数値基準である。国際免除レベルのわが国の関連法令への取り入れについては、放射線審議会基本部会で科学的な検討がされ、免除した放射性同位元素からの被ばくに対する国民の安全性に問題はなく、放射性物質の国際間の移動に伴う国際的整合性などを考慮すれば、国際免除レベルを国内法令に取り入れることが適切とされた。その一方で、BSS において規定する制度をわが国の医療法へ導入する際、従来の規制と新しい規制との整合性を図ることが必要になってくる。

現在、医療分野における放射線利用については、放射線障害防止法と医療法 (医療法施行規則)・薬事法 (放射性医薬品の製造及び取扱規則) により規制されており、規制が複雑であるという意見がある。例えば、薬事法に規定する医薬品については、放射線障害防止法の施行令で適用除外とされており、放射性医薬品については医療法および薬事法により規制管理されている。この一方、治験薬や臨床研究に用いる薬剤は薬事法で定める医薬品ではないため、放射線障害防止法で規制、管理されるという原則がある。このような医療分野における放射線利用に対する規制について整理して、わかりやすく、守りやすく、実効性のあるものにしていくことが課題であろう。

また国際基準の取り入れは同時に、従来の規制の見直し、新しい放射線医療技術への対応につながってくる。PET 診療の急進に対するさまざまな取り組み、 ^{125}I オンコシードに関する新しいガイドラインの提唱などがその例である。また、短半減期核種の固体廃棄物の取り扱いについて、国内でもクリアランスの可能性が科学的に検討されている。

国際基準の国内法令への取り入れ、新しい放射線医療技術の導入により、わが国の医療放射線防護は大きく変わろうとしている。今後も医学、医療、法令、実務などさまざまな面から医療放射線が正しい放射線防護を通じてより一層国民に役立つよう不断の努力が必要である。