

厚生労働省 平成 13 年度、14 年度 委託研究
関係学会医薬品等適正使用推進試行的事業実施要綱

放射性医薬品の適正使用における
ガイドラインの作成

日本核医学会

「放射性医薬品等適正使用評価委員会」

委員長 利波 紀久 金沢大学大学院 医学系研究科 バイオトレーサ診療学 教授

委員 小西 淳二 京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座

(核医学・画像診断学) 教授

日下部きよ子 東京女子医科大学 医学部 放射線科 教授

久保 敦司 慶應義塾大学 医学部 放射線科 教授

尾川 浩一 法政大学 工学部 電子情報学科 教授

事務局 神田 正子 日本核医学会事務局長

「関係学会医薬品等適正使用推進試行的事業実施要綱」

1. 題 目

放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成

2. 目 的

放射性医薬品を体内に投与して診断・治療を行う核医学の発展は目覚ましく、この 30 年の間に最先端医療の技術として普及してきた。高解像力の形態画像を特徴とする X 線 CT や MRI に対し、核医学画像は放射性医薬品の代謝機能を反映した機能画像と呼ばれ、各臓器や疾患の特異性を反映した診断法として、日常臨床に取り入れられている。

がんの骨転移を全身画像から診断する骨シンチグラフィ、狭心症などの虚血を早期に検出する心筋血流の断層撮像 (SPECT、Single Photon Emission CT、単光子放出 CT)、そして脳血流障害を診断する脳血流 SPECT など、核医学検査では CT や MRI で検出できない病巣局所の機能について、簡便、かつ非侵襲的に評価できる。さらに、この 10 年間、最先端医療として研究的に使用されてきた FDG (F-18 フルオロデオキシグルコース) は、がんのみならず、心筋梗塞やてんかんなど、これまで評価の難しかった病巣機能の究極的な画像診断薬になることが判明し、“PET (Positron Emission Tomography、陽電子放出断層)” 検査の代表的薬剤として普及している。

一方、歴史的に最も古くから利用され、甲状腺疾患の診断・治療に不可欠の放射性ヨウ素 (I-131) は、バセドウ病や甲状腺癌の治療薬として今日でも高く評価されている。ことに、バセドウ病のアイソトープ治療は、平成 10 年 6 月に厚生省安全対策課長より I-131 の退出基準が通知されて以来、多くの患者が外来で治療されるようになり、欧米並に広く普及し始めている。

また、センチネルリンパ節シンチグラフィは、がんの砦となるリンパ節を検出する高感度の検査法として、一躍臨床の場でクローズアップされ、外科治療の術式を決定する不可欠の手法と評価されている。

このように核医学が急速に発展・普及する中で、放射性医薬品の使用に伴う放射線被ばくについては、十分な情報が会員に浸透していない。本事業は、患者のみならず、医療従事者、そして一般公衆の放射線防護を念頭に置いた放射性医薬品の適正使用に向け、学会としてガイドラインを作成し、情報提供とフォローアップシステムを確立して会員への周知徹底化を図るものである。

3. 事業内容

(1) 安全性情報の収集と評価

下記の項目毎に小委員会において情報収集・評価を行う。

- A. 核医学検査における放射性医薬品等の適正使用
- B. 核医学治療における放射性医薬品等の適正使用 バセドウ病の ¹³¹I 治療
- C. センチネルリンパ節同定法とリンパ節シンチグラフィ

(2) 情報提供のシステム整備

ホームページのサーバーを構築し、「適正使用のためのガイドライン」を会員および一般公衆に公開する上で必要なソフトウェアを作成する。

「放射性医薬品等適正評価委員会」の組織

日本核医学会の中に会員からなる「放射性医薬品等適正評価委員会」(以下委員会)を設置する。

委員長 利波 紀久 (金沢大学大学院 医学系研究科 バイオトレーサ診療学 教授)
委員 小西 淳二 (京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座(核医学・画像診断学) 教授)
日下部きよ子(東京女子医科大学 医学部 放射線科 教授)
久保 敦司 (慶應義塾大学 医学部 放射線科 教授)
尾川 浩一 (法政大学 工学部 電子情報学科 教授)
事務局 神田 正子 日本核医学会事務局長

小委員会

- A. 核医学検査における放射性医薬品等の適正使用
小西 淳二(京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座(核医学・画像診断学) 教授)
井上登美夫(横浜市立大学 医学部 放射線医学講座 教授)
小須田 茂(防衛医科大学校 放射線科 助教授)
佐賀 恒夫(京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座(核医学・画像診断学) 講師)
棚田 修二(放射線医学総合研究所 画像医学部 部長)
本田 憲業(埼玉医科大学総合医療センター 放射線科 助教授)
間賀田泰寛(浜松医科大学光量子医学研究センター ゲノムバイオホトニクス研究分野 教授)
- B. 核医学治療における放射性医薬品等の適正使用 バセドウ病の¹³¹I治療
日下部きよ子(東京女子医科大学 医学部 放射線科 教授)
池窪 勝治(神戸市立中央市民病院 核医学科 部長)
石川 直文(伊藤病院 内科 部長)
森 豊(東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 講師)
中駄 邦博(北海道大学大学院 医学研究科 病態情報学講座核医学分野 講師)
金谷 信一(東京女子医科大学附属病院 放射線部 副技師長)
- C. センチネルリンパ節同定法とリンパ節シンチグラフィ
久保 敦司(慶應義塾大学 医学部 放射線科 教授)
中條 政敬(鹿児島大学 医学部 放射線科 教授)
藤井 博史(慶應義塾大学 医学部 放射線科 講師)
横山 邦彦(金沢大学大学院 医学系研究科 バイオトレーサ診療学 講師)
北川 雄光(慶應義塾大学 医学部 外科 講師)
元村 和由(大阪府立成人病センター 外科 部長)
井本 滋(国立がんセンター東病院 乳腺外科 医長)
佐藤 一彦(防衛医科大学校 第一外科 助教授)

A. 核医学検査における放射性医薬品等の 適正使用

小委員会の構成

小西 淳二 京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座(核医学・画像診断学) 教授
井上登美夫 横浜市立大学 医学部 放射線医学講座 教授
小須田 茂 防衛医科大学校 放射線医学講座 助教授
佐賀 恒夫 京都大学大学院 医学研究科 放射線医学講座(核医学・画像診断学) 講師
棚田 修二 放射線医学総合研究所 画像医学部 部長
本田 憲業 埼玉医科大学総合医療センター 放射線科 助教授
間賀田泰寛 浜松医科大学光量子医学研究センター ゲノムバイオホトニクス研究分野 教授

本小委員会では下記の項目につき、情報収集を行い、ガイドラインの作成を行った。

- 1) 放射性医薬品および PET 放射性薬剤に関する副作用情報の収集・調査と対応策の検討
- 2) 放射性医薬品の適正投与量についての文献検索および投与量の最適化についての提言
- 3) 核医学検査の費用効果分析についての調査
- 4) 放射性医薬品の調製・品質管理についての調査と提言

結果

1) 放射性医薬品および PET 放射性薬剤に関する副作用情報の収集・調査と対応策の検討

放射性医薬品の副作用については、過去 27 年間にわたって、日本アイソトープ協会医学薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会で調査されている。欧米でのデータと合わせ、副作用の発現はヨード造影剤に比べ、約 1,000 分の 1 であり、安全性がきわめて高いことが明らかとなった(小須田)。

PET 放射性薬剤 FDG についての文献調査では、これまで副作用については報告されていない。平成 14 年 4 月から 9 月の半年間にわが国の 29 施設で行われた FDG-PET 検査 13,766 件における副作用の報告は 4 件 (0.029%) で、その内訳は、アレルギー反応 2 件、血管迷走神経反応 2 件であり、重篤な副作用は報告されていない(井上)。

放射性医薬品の誤投与、患者誤認の防止のためのガイドラインを作成した(佐賀)。

放射性医薬品の血管外漏出による皮膚障害の報告例につき文献検索の結果、4 例を得た。これらにつき線量の評価、対応策を検討し、血管外漏出の防止ならびに漏出時の対応についてのガイドラインを作成した(佐賀)。

2) 放射性医薬品の適正投与量についての文献検索および投与量の最適化についての提言

米国核医学会および米国心臓核医学会のガイドラインおよびわが国の代表的教科書を参照して、体外診断用放射性医薬品の標準的投与量を一覧表にまとめた(本田)。

さらに、IAEA の放射線基本安全基準 (Basic Safety Standards, BSS) が定めるガイダンスレベルを考慮し

て、放射性医薬品添付文書(2001年版)に記載されている投与量を検討し、日本核医学会としての「参考提案値」を示した。この「参考提案値」は上限値であり、これ以下の投与量で適宜増減することが望まれる(棚田)。

これをふまえて、投与放射エネルギーを決定するに際して、考慮すべき点、適応外疾患での使用にあたって留意すべき点をあげ、患者にとって最大限の利益をもたらす、かつ被曝線量を許容される範囲に抑える、投与量の最適化のための勧告を提示した(棚田)。

3) 核医学検査の費用効果分析についての調査

一般核医学検査の費用効果分析に関する報告は、国内で1編、外国で51編であった。心筋シンチグラフィに関するものが最も多く、脳SPECT、骨シンチグラフィ、腫瘍シンチグラフィ、肺シンチグラフィ、副甲状腺シンチグラフィ、センチネルリンパシンチグラフィの順であった。一部に例外はあるものの、これらの多くは核医学検査が安全かつ非侵襲的検査であり、患者の予後を改善もしくは大きく損なうことなく、国民医療費を削減しているとしている(小須田)。

FDG-PET検査については、わが国での多施設からのデータに基づき、難治性てんかんの焦点検出、心筋バイアビリティの判定、肺癌病期診断、乳癌診断、膵癌診断、大腸癌再発診断、頭頸部癌診断などにおける医療経済効果が報告されている。これらの報告では、FDG-PET検査の保険点数を12,900点と想定していた。平成14年4月から認められたFDG-PET検査の保険点数は、7,500点ないし6,000点となったことにより、実際にはより大きな医療費削減効果が期待できる。その効果をてんかん、心筋梗塞、肺腫瘍のステージング、直腸結腸癌の再発診断による手術適応、乳腺腫瘍のリンパ節郭清術適応について試算した(井上)。

4) 放射性医薬品の調製・品質管理についての調査と提言

全国の主要な核医学検査施設191施設を対象に放射性医薬品の調製に関する実態調査を行い、127施設(66.5%)より回答を得た。その結果からは、放射性医薬品の調製に際し、品質検査(Quality control: QC)への薬剤師の関与が望ましいことが示された。そこで、その実現に向けた方策について検討し提言した(間賀田)。

核医学検査の安全性、副作用報告について

1. 平成 13 年度 第 27 回調査(平成 13/4/1 ~ 平成 14/3/31)による放射性医薬品副作用事例調査報告(日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 放射性医薬品安全性専門委員会、開催日:2002.11.19)によると、報告施設数 1,048、放射性医薬品投与件数 1,390,843 件あたり、副作用報告件数 27 件(0.0019%)であった。投与 100,000 件あたりの副作用発生率は 1.9 件となる(表 1)。入院を要する重篤な副作用は 1 例も見られなかった。副作用事例の 85% は軽微な副作用であった(表 2)。
2. 副作用事例種類別報告では、血管迷走神経反応が 17 件(63%)と最も多く、アレルギー反応は 7 件(26%)であった。発熱を訴えた症例はみられなかった(表 3)。
3. 放射性医薬品に関する不良品報告は 5 件であった。投与 100,000 件あたりの不良品発生率は 0.4 件となる(表 1)。
4. 過去 27 年間の年時的推移では、投与 100,000 件あたりの副作用発生率は 1.7 ~ 2.5 件の範囲にあり、投与 100,000 件あたりの不良品発生率は 0.3 ~ 1.4 件の範囲にある(表 4)。
5. 放射性医薬品別副作用報告件数を表 5 に示す。今回の調査で報告された副作用事例累計 28 件のうち、^{99m}Tc-HMDP が 6 件、¹³¹I ヨウ化メチルノルコレステロールが 5 件で上位を占めた。投与件数を分母として算定すると、¹³¹I ヨウ化メチルノルコレステロール 0.1704%、¹³¹I ヨウ化ヒプル酸ナトリウム 0.1020% となり、この 2 薬品のみが 0.1% を超えた。
6. 北米、欧州との比較(図 1); 北米(2 か国、18 施設、783,525 件) 欧州(8 か国、17 施設、71,046 件)からの副作用発生率の報告は、投与 100,000 件あたり、それぞれ 2.29 件(18/783,525)、11 件(18/71,046)。いずれも入院を要する重篤な副作用は見られていない。北米からの報告では 18 例中、9 例が骨シンチグラフィ製剤によるものである。欧州からの報告のうち、8 例中 2 例が ¹³¹I ヨードコレステロール、2 例が ¹³¹I ヨウ化ナトリウムであった。1 例はわが国で用いられていない ^{99m}Tc-nanocolloid キットであった。
7. 考察; 放射性医薬品副作用事例がきわめて少ない主な理由は、投与される薬剤量がマイクログラムから数ミリグラムの範囲で、きわめて微量であることである。核医学検査では、CT 検査に使用される造影剤の数万 ~ 100 万分の 1、MRI 検査に使用される造影剤の数千 ~ 10 万分の 1 に相当する薬剤量が投与されるにすぎない。諸外国と比較して、わが国の放射性医薬品副作用事例は報告年数、報告施設数、対象事例数において群を抜いており、最も信頼性が高いデータと思われる。欧州において副作用事例が日本、北米と比較して高頻度であった主な原因は、報告総件数が少なく統計的誤差によるものと思われる。今後の予測としては ¹³¹I ヨウ化ヒプル酸ナトリウムが使用件数減少傾向で、年間放射性医薬品投与件数はプラトー状態であることから、副作用発生件数は減少してゆくものと思われる。不良品発生率も年時的推移でみられるように減少傾向にある。わが国のアンケート調査報告では、副作用の発生状況は核医学検査を担当する現場の医師、技師、主治医による判断に委ねられている。したがって、副作用の明確な定義は定められていないが、米国核医学会の局方委員会 (the Pharmacopia Committee) では副作用の定義を以下のように定義しており参考までに掲載する。なお、北米、欧州の放射性医薬品副作用事例は日本のそれと若干異なっている。血管迷走神経反応は含まれていない。
 1. 反応は放射性医薬品もしくはその検査に附随する非放射性薬剤投与後の有害な不慮の臨床的徴候であること。
 2. 非放射性薬剤の薬理作用上、予期せぬ反応であること。
 3. 過剰投与によるものでないこと。
 4. 投与方法の不手際により発生した障害ではないこと。
 5. 血管迷走神経反応でないこと。
 6. 放射性医薬品を治療目的で投与し、その効果としての反応ではないこと。
 7. 無症状、血液検査データ正常の生体内分布変化は含まない。
8. まとめ; これらの報告から、放射性医薬品による副作用発生率はヨード造影剤によるその約 1,000 分

の1であり、しかも重篤な副作用の発生は見られず、核医学検査はきわめて安全な検査といえよう。

参考資料

1. (社)日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 放射性医薬品安全性専門委員会: 放射性医薬品副作用事例調査報告 第23報 (平成12年度 第26回調査)。核医学 2002; 39: 55-65.
2. Hesslewood RS, Keeling DH, the Radiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine: Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1179-1182.
3. Silberstein EB, Ryan J, the Pharmacopia Committee of the Society of Nuclear Medicine: Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1996; 37: 185-192.

コスト・ベネフィット(PET検査を除く)

コスト・ベネフィットに関するわが国における報告は1999年“核医学”誌に掲載された1編のみである。その結論は、タリウム心筋SPECTは胸痛患者の予後を大きく損なうことなく、国民医療費抑制に貢献する、である。最近の諸外国の報告では51件の報告がある。そのうち、心筋シンチグラフィに関するものが38件と最も多くを占めている。そのほか、脳SPECT5件、骨シンチグラフィ3件、腫瘍シンチグラフィ2件、肺シンチグラフィ1件、副甲状腺シンチグラフィ1件、センチネルリンパシンチグラフィ1件である。このうち、医療費の具体的記載のある論文のみを表6に示す。例外はあるものの、これらの報告の多くは、核医学検査は安全かつ非侵襲的検査であり、患者の予後を改善もしくは大きく損なうことなく国民医療費を削減しているとしている。医療費、医療システムの異なる諸外国の結論をそのままわが国にあてはめることはできないが、これらの報告は各国における核医学検査のコスト・ベネフィットを立証している論文である。

参考資料

1. 小須田茂、市原清志、樺山幸彦、大鈴文孝、草野正一: 胸痛患者における運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTの費用効果分析(第1報)。核医学 1999; 36: 715-723.

放射性医薬品等適正使用評価小委員会(小西班)

表 1 放射性医薬品副作用事例調査結果

回数	第 23 回	第 24 回	第 25 回	第 26 回	第 27 回
年度	1997	1998	1999	2000	2001
対象施設数	1,192	1,206	1,197	1,212	1,210
回答施設数	955	991	1,031	1,044	1,048
調査票回収率	80.1%	82.2%	86.1%	86.1%	86.6%
放射性医薬品 投与件数	1,255,328	1,349,099	1,374,561	1,401,962	1,390,843
副作用報告件数	30	34	29	24	27
副作用発生率	0.0024%	0.0025%	0.0021%	0.0017%	0.0019%
不良品報告件数	1	7	1	3	5
不良品発生率	0.0001%	0.0005%	0.0001%	0.0002%	0.0004%

表 2 副作用事例の重篤度

回数	第 23 回	第 24 回	第 25 回	第 26 回	第 27 回
年度	1997	1998	1999	2000	2001
重篤	2 (7%)	2 (6%)	0	0	0
中等度	10 (33%)	11 (32%)	10 (34%)	7 (29%)	4 (15%)
軽微	18 (60%)	21 (62%)	19 (66%)	17 (71%)	23 (85%)
報告件数合計	30	34	29	24	27

表 3 副作用事例種類別報告の推移

年度	1986-88	1989-91	1992-94	1995-97	1998-20	2001
アレルギー反応 10 万件あたり	16 0.7	11 0.4	14 0.4	32 0.9	25 0.6	7 0.5
発熱 10 万件あたり	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
血管迷走神経反応 10 万件あたり	26 1	27 0.9	18 0.5	33 0.9	35 0.8	17 1.2
その他 10 万件あたり	26 1	18 0.6	12 0.4	25 0.7	27 0.7	3 0.2
合計 10 万件あたり	68 2.7	56 1.9	44 1.3	90 2.4	87 2.1	27 1.9

表 4 副作用・不良品事例報告の推移

年度	1986-88	1989-91	1992-94	1995-97	1998-20	2001
調査票回収率 (%)	69.3	76.1	76.9	79.2	84.8	85.7
副作用報告件数	68	56	44	88	87	27
不良品報告件数	36	32	34	18	11	5
*副作用頻度	2.7	1.9	1.3	2.4	2.1	1.9
*不良品頻度	1.4	1.1	1.0	0.5	0.3	0.4

* = 10 万件あたり

表 5 放射性医薬品別副作用報告件数(1975-2001年)

回数 年度	第 1-23 回 1975-1997	第 24 回 1998	第 25 回 1999	第 26 回 2000	第 27 回 2001	累計
¹³¹ I ヨウ化 ヒプル酸ナトリウム	237	1	1	0	3	242
¹³¹ I ヨウ化メチルノル コレステロール	181	12	6	6	5	210
^{99m} Tc-DTPA	61	3	0	2	0	66
^{99m} Tc-PYP	34	1	1	2	0	38
^{99m} Tc-HMDP	13	2	6	1	6	28
⁶⁷ Ga-クエン酸ガリウム	22	0	4	0	2	28
^{99m} Tc-MDP	15	1	3	3	3	26
²⁰¹ Tl-塩化タリウム	14	4	2	1	2	23
^{99m} Tc-パーテクネート	14	0	0	1	0	15
^{99m} Tc-MAG3	9	1	1	2	0	13

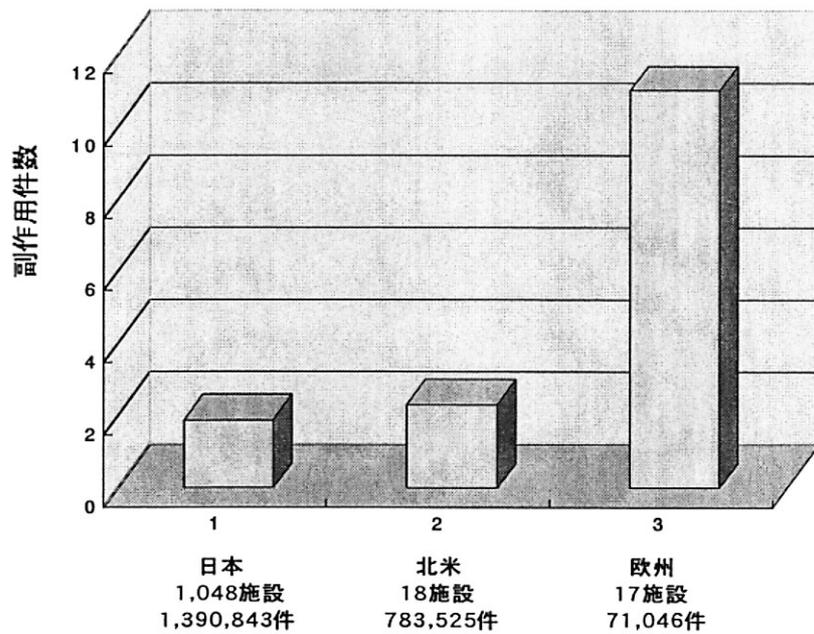


図 1 副作用発生頻度の外国との比較(10万件あたり)

表6 コスト・ベネフィットに関する論文

介入核医学検査	年	雑誌名	巻、ページ	著者名	対象/診断目的	比較対象検査	コスト削減	患者予後
負荷心筋血流SPECT	2002	Circulation	105;823-9	Hachamovitch R, et al	安静時心電図正常患者の診断と予後	経過観察	有	改善
負荷タリウム心筋SPECT	2001	Israel Medical Association J	3;725-30	Ben-Gal T, et al	EOG正常/診断不能胸痛患者の診断と予後	経過観察	有	改善
負荷タリウム心筋SPECT	1999	核医学	36;715-23	小須田茂, 他	胸痛患者の診断と予後	冠動脈造影	有	やや悪化
負荷心筋血流SPECT	1999	Annals of Internal Medicine	130;709-18	Kuntz KM, et al	軽度/中程度リスク冠動脈疾患の診断予後	負荷ECG, US	無	-
負荷心筋血流SPECT	1999	Annals of Internal Medicine	130;719-28	Garber AM, et al	中等度リスク冠動脈疾患の診断予後	PET	有	不変
負荷タリウム心筋SPECT	1999	Am Heart J	137;1019-27	Kim C, et al	女性の狭心症疑い患者/冠動脈疾患の診断	負荷US	無	-
負荷心筋血流SPECT	1998	JAMA	280;913-20	Kirsten E, et al	冠動脈疾患の診断	負荷US	無	-
安静時心筋血流SPECT	1997	Am J Cardiol	79;595-9	Radensky PW, et al	ERの胸痛患者/冠動脈疾患の診断	標準検査	有	改善
安静時心筋血流SPECT	1996	Radiology	199;353-7	Weissman IA, et al	ERの胸痛患者/冠動脈疾患の診断	標準検査	有	改善
負荷心筋血流SPECT	1995	Circulation	91;54-65	Patterson RE, et al	冠動脈疾患の診断と予後	PET	無	やや悪化
脳血流SPECT	2000	Radiology	217;58-68	Pamela M, et al	アルツハイマー病の診断予後	標準検査	無	やや悪化
肺血流シンチグラフィ	1999	European Radiology	9;1926-31	van Erkel, et al	肺血栓塞栓症の診断	Helical CT+US	無	-
Ga-67シンチ + CT	1997	Annals of Oncology	8;53-6	Devizzi L, et al	Hodgkin病の病期診断	MRI	有	不変
骨シンチグラフィ	2002	Cancer	94;964-72	Kosuda S, et al	初診前立腺癌患者の骨転移	血清PSA	無	不変
センチネルリンパシンチ	2003	Archives Otolaryngology Head & Neck Surgery	in press	Kosuda S, et al	病期N0の頭頸部腫瘍患者/頸部廓清省略	頸部廓清手術	有	改善

《原 著》

胸痛患者における運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の
費用効果分析 (第 I 報)小須田 茂* 市原 清志** 縦山 幸彦*** 大鈴 文孝***
草野 正一*

要旨 胸痛患者に対して、運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT 施行群、冠動脈造影 (CAG) 群と経過観察群の三群に分類し、判断樹を作成して各群 1,000 例をシミュレーションし、総医療費と心臓死を含む心事故件数を算出した。検査精度、死亡率、心事故発生率、検査料は文献ならびに当院のデータを用いた。狭心症有病率 33%、運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の狭心症診断における sensitivity, specificity をそれぞれ 95%、85% とすると、CAG 群、経過観察群、SPECT 群の平均コストはそれぞれ、84.9 万円 / 患者、30.2 万円 / 患者、71.0 万円 / 患者であり、心事故発生数ではそれぞれ 56 件、264 件、65 件、心臓死では 15 件、81 件、17 件となる。SPECT 群は CAG 群と比較し、583 件の CAG 検査を減少させ 13.8 万円 / 患者の医療費削減が期待される。結論として、運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT は CAG 群に比較して心事故を 0.9%、心臓死を 0.2% 増加させるものの、医療費抑制に貢献すると考えられる。

(核医学 36: 715-723, 1999)

I. はじめに

1990 年代に入って、わが国の国民医療費は年々増加傾向にあり、1997 年度に保険診療でかかった医療費は、総額 26 兆 8,243 億円と過去最高額に達した。21 世紀にはわが国はかつてない超高齢化社会に突入する。医療費増大の最大の原因は高齢化であり、老人医療費の伸びは一般の医療費のそれをはるかに上回っている。1997 年度では、老人医療費の伸び率は 5.5% で、総額 10 兆 2,426 億円で、被用者保険 (9 兆 7,111 億円) を初めて上回った。こうした中で、厚生省は医療費削

減政策を打ち出しており、保険給付内容の制限はその一つである。

一方、 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィは虚血性心疾患の診断と心筋の viability 評価に不可欠な検査となっており、現在臨床に広く利用されている。しかし、その cost-effectiveness を踏まえた ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの有用性に関する評価に関しては、欧米での報告¹⁻⁷⁾ はみられるもののわが国ではほとんど報告が見られない⁸⁾。

前述のような厳しい医療状況にあって、わが国における虚血性心疾患に関する ^{201}Tl 心筋シンチグラフィの医療経済効果を解析することは有意義と考えられる。今回、われわれは胸痛 (anginal-like chest pain) 患者 1,000 例に運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を施行するモデルをシミュレーションし、判断樹解析を用いることにより、わが国における運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の医療経済学上の有用性を評価したので報告する。

* 防衛医科大学校放射線医学講座

** 川崎医科大学検査診断学科

*** 防衛医科大学校第一内科学講座

受付: 11 年 3 月 17 日

最終稿受付: 11 年 7 月 8 日

別刷請求先: 所沢市並木 3-2 (☎ 359-8513)

防衛医科大学校放射線医学講座

小須田 茂

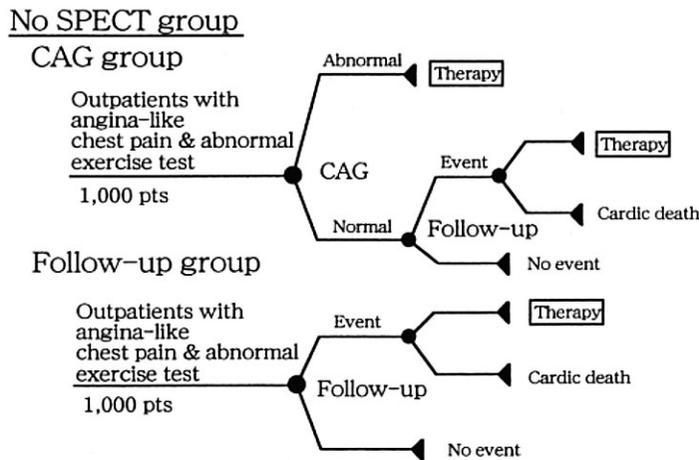


Fig. 1 Decision trees in the strategies of CAG (coronary arteriography) and follow-up alone in a simulation of a 1000-outpatient population with angina-like chest pain and abnormal exercise test.

II. 対象および方法

胸痛 (angina-like chest pain) を有し、かつ運動負荷試験等で狭心症が疑われるか、もしくは狭心症を否定できない外来患者群をモデルとして、運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT (早期および遅延像を撮像) 施行群とそれを施行しない群に分類し、判断樹を作成して、シミュレーションした。心電図所見、心筋逸脱酵素値等により明らかに急性心筋梗塞が疑われる例は含まれていないものとした。また、冠動脈硬化症を基盤とした狭心症のみを想定し、冠動脈攣縮性狭心症、small vessel disease, microvessel disease (syndrome X) 等は含まれていないものとした。

負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を施行しない群は、次の二群に分類した。すなわち、直接心臓カテーテル検査 (冠動脈造影, coronary arteriography, CAG) を行う群 (CAG 群) と積極的な診断治療を施行せず、経過観察を行う群 (経過観察群) である。各三群に対して、それぞれ 1,000 例をシミュレーションし、各群の総医療費と心臓死を含む心事故件数を算出した。

1. 判定樹の設定

1) 臨床基礎データ

モデルとした現行の症例群は 1997 年 7 月より 1997 年 12 月までの 6 か月間に、胸痛を主訴に当院第一内科外来を受診し、運動負荷試験等で狭心症が疑われ、負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT (静注時 111 MBq) を施行しえた 106 例 (男性 73 例, 女性 33 例, 年齢分布: 29-84 歳, 平均年齢: 62.5 歳) である。症例群は CAG により 35 例に冠動脈有意狭窄が 1 枝以上に認められ、狭心症と診断された (狭心症有病率: 33%, 35/106)。他の 29 例は CAG にて有意狭窄が認められず、残り 42 例は経過観察中、胸痛は消失ないし軽減したため、CAG は施行しなかった。当院の狭心症診断における運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の sensitivity, specificity はそれぞれ 94.3% (33/35), 83.1% (59/71) であった。

2) 負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の費用効果分析のための判断樹

a) CAG 群と経過観察群 (No SPECT group)

Fig. 1 に示すように、CAG 群は直ちに全例入院し、CAG を施行し、冠動脈の異常の有無を確認する。異常 (有意狭窄) 例は、その場で経皮経管冠

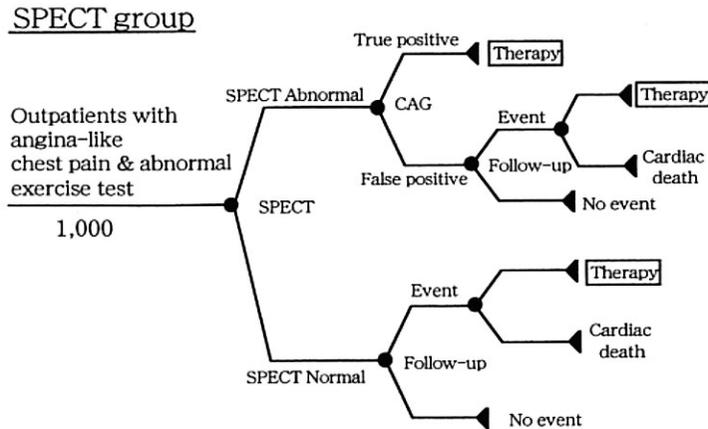


Fig. 2 Decision tree in the strategy of ^{201}Tl SPECT in a simulation of a 1000-outpatient population with angina-like chest pain and abnormal exercise test.

動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) を施行する。この場合, CAG, PTCA は全例, 施行可能とし, 禁忌例なしと仮定した。PTCA による成功率は 100%, CAG, PTCA による死亡率はそれぞれ 0.1%, 0.6% とした^{9,10)}。一方, 正常例ないし有意狭窄なしは経過観察とし, 心事故が発生した時のみ CAG, PTCA を行うものとした。この場合, 心事故は不安定狭心症, 非致死的心筋梗塞または心臓性死亡 (致死的な心筋梗塞および突然死) を想定した。経過観察群は全例経過観察とし, 心事故発生時のみ入院し, CAG, PTCA を行うものとした。なお, 両群における PTCA 後の再狭窄の頻度は 30% とし¹¹⁾, 再狭窄発生時には再入院し, 再び CAG, PTCA を行うものとした。なお, PTCA 後の再狭窄は心事故発生数には含めていない。なお, PTCA 後の再狭窄の頻度が 20%, 45% の場合も想定して, 追加検討した。

b) SPECT 群

Fig. 2 に示すように, SPECT 群は外来にて負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT を施行し, 陽性例のみ CAG を施行し, SPECT 正常例 (CAG 上, 50% 程度の狭窄はあるが 75% 以上の有意狭窄なし例を含む) は経過観察を行うものとした。それ以降の判断樹は CAG 群, 経過観察群と同じである。なお, 負荷

^{201}Tl 心筋 SPECT にて偽陰性となった狭心症患者の心事故発生率, 真陰性となった胸痛患者 (有意狭窄なし) の心事故発生率は, 当院林らのデータに基づき, それぞれ 62.9%, 8.3% とした¹²⁾。心事故発生患者のうち, 心臓性死亡率はそれぞれ, 33%, 20% とした¹²⁾。

3) 検査精度と事後確率

運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT の狭心症診断における精度に関しては, いくつかの報告がみられるが, 今回われわれは sensitivity, specificity をそれぞれ 95%, 85% とした^{13~18)}。また, gold standard としての CAG の sensitivity, specificity はいずれも 100% とした。ベイズの定理を用いて chance node 後の事後確率を算出し, pay-off node における症例数を算出した。

2. 医療費, 心事故の算出

虚血性心疾患患者の長期予後, 心事故発生率は林らの当院のデータに基づいて解析した¹²⁾。医療費の算出については, 前述のモデルとした現行の症例群より得られたレセプト (診療報酬明細書) を見直し, 平均医療費を算出した。すなわち, 負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT, CAG (入院料, 心電図, 呼吸心拍監視, フィルム料等を含む), PTCA + CAG (入院料, 心電図, 呼吸心拍監視, フィルム料等を含む) の医療費はそれぞれ, 75,600 円, 346,190 円,

Table 1 Baseline and ranges of all relevant variables used in the decision trees

Variables	Baseline	Range	Reference
Prevalence	33%	26–80%*	(19)
		22–47%**	(19)
SPECT sensitivity	95%	45–95%	(12)–(17)
SPECT specificity	85%	48–90%	(12)–(17)
CAG sensitivity	100%		
CAG specificity	100%		
Mortality			
SPECT	0%		
CAG	0.1%		(9)
PTCA	0.6%	1.1%	(10)
PTCA			
success rate	100%	> 95%	(10)
restenosis	30%	17–47%	(11)
	(20%, 45%)		
Cardiac events			
Normal SPECT	8.3%	8.3%	(12)
		0–5%*, 0–4%**	(19)
Abnormal scan	62.9%	62.9%	(12)
		5–30%*, 16–75%**	(19)
Cardiac death			
Normal SPECT	1.7%		(12)
Abnormal scan	20.8%		(12)
Cost			
CAG	346,190 yen		
CAG + PTCA	1,264,045 yen		
SPECT	75,600 yen		

*: % abnormal scan in patients undergoing major noncardiac surgery

** : % abnormal scan in patients with chest pain in the emergency department

1,264,045 円とした。なお、経過観察例における心臓性死亡(突然死)はコストに加えなかった。

Table 1 には、今回の判断樹解析に用いられた数値 (baseline) および文献より得られたその変動範囲を示す。Table 2 には日米の医療費の平均値と比較を示す²⁰⁾。

III. 結 果

各群より得られた総コスト、1 患者当たりの平均コスト、CAG 検査数、心事故数(心臓性死亡を除く)、心臓性死亡数を Table 3 に示す。CAG 群、経過観察群、SPECT 群の 1 患者当たりの平均コストはそれぞれ、84.9 万円/患者、30.2 万円/患者、71.0 万円/患者であり、CAG 群が最もコスト高となった。SPECT 群は経過観察群よ

Table 2 Comparison between Japan and the United States in the costs of exercise ECG, CAG, PTCA, and exercise ²⁰¹Tl SPECT

	Japan (National Defense Medical College)	the United States
Exercise ECG	8,100 yen	\$330 (39,600 yen)
CAG	346,190 yen	\$4,800 (576,000 yen)
PTCA plus CAG	1,264,045 yen	\$10,000–\$14,000 (1,200,000–1,680,000 yen)
Exercise SPECT	75,600 yen	\$1,200 (144,000 yen)

(A yen-dollar conversion rate = 120 yen to one US dollar)

Table 3 Results of total costs, costs per patient, number of CAG studies, cardiac events, and cardiac deaths for the three competing strategies of CAG, follow-up alone, and SPECT

	Total costs (yen)	Costs/patient (yen)	No. of CAG/PTCA studies*	Cardiac event**	Cardiac death
No SPECT group					
CAG group	848,801,260	848,801	1,158	56 patients	15 patients
Follow-up group	302,106,755	302,107	234	264 patients	81 patients
SPECT group	710,640,375	710,640	575	65 patients	17 patients

* = includes the second CAG/PTCA due to restenosis

** = excludes cardiac death associated with CAG and PTCA

Table 4 Patient numbers in 20%, 30%, and 45% restenosis after successful coronary angioplasty and their costs per patient (simulation of 1,000 patients)

	Rate of restenosis								
	20%			30%			45%		
	CAG	Follow-up	SPECT	CAG	Follow-up	SPECT	CAG	Follow-up	SPECT
Patient number of restenosis	75	37	73	113	55	110	169	83	163
Costs/patient (yen)	800,769	279,354	663,871	848,801	302,107	710,640	919,588	337,500	777,635

りも約 40.9 万円 / 患者の医療費増額となった。しかし、SPECT 群は CAG 群と比較し、583 件の CAG 検査を減少させた。心事故発生数では順に、56 件、264 件、65 件、心臓性死亡では順に 15 件、81 件、17 件であり、経過観察群がいずれも最多発生数を、CAG 群が最小心臓性死亡数を示した。すなわち、心事故発生数において、SPECT 群は CAG 群より 9 件増加するが、経過観察群より 199 件減少させる。心臓性死亡において、SPECT 群は CAG 群より 2 件増加させ、経過観察群より 64 件減少させる。SPECT 群は CAG 群と比較して不要な入院、CAG 検査を減少させ、1 患者当たりの平均コストにおいて 13.8 万円 / 患者の医療費削減が期待される。今回、PTCA の成功率は 100% としたが、その後の再狭窄率が 20%、30%、45% と高率になるにつれて 1 患者当たりの医療費は増加した (Table 4)。CAG 群と比較した場合の SPECT 群の医療費削減額は 13.7 万円 / 患者 (20%)、13.8 万円 / 患者 (30%)、14.2 万円 / 患者 (45%) であった。

IV. 考 察

高齢化社会の到来とともに、わが国の医療費は年々増加傾向にあり、1999 年度の国民医療費は 30 兆円を超過すると見積もられている。とくに、高齢者医療費の伸びが大きく、国民医療費の約 1/3 を占めている。こうした状況にあって、厚生省はいくつかの医療保険制度抜本改革案を打ち出しているし、2000 年には公的介護保険制度が導入される予定である。核医学検査は非侵襲的であり、外来で手軽に行える検査であるが、高額な検査の一つでもある。多くの画像診断の中で、将来核医学検査が生き残って行くためには、cost-effectiveness を踏まえた核医学検査の有用性に関する再評価を行う必要がある。

米国では年間発生する胸痛患者のうち、200 万人は心疾患を有していないといわれ²¹⁾、虚血性心疾患による胸痛とその他の原因による胸痛の鑑別は臨床で重要である。また、CCU (coronary care unit) に入院する患者の 70% 以上が急性心筋

梗塞を有していないとされ、ガイドラインに則りCCU入院患者を高リスク患者と低リスク患者に分類し、低リスク患者を早期に退院させることによって、1,397ドル(約16.8万円)/患者の医療費削減が期待されるとされる²²⁾。

現在、虚血性心疾患の確定診断法は選択的冠動脈造影法である。しかし、本法の欠点には侵襲的検査で入院を要すること、高額な検査の一つであること、無症候性ないし軽度の心筋虚血例では検査の同意が得られないことがあること、重篤な合併症や死亡を伴うことがあるなどが挙げられる。運動負荷心電図は狭心症の診断に有用かつ簡便な方法であるが、その sensitivity (23-100%, 平均: 68%), specificity (17-100%, 平均: 77%) は必ずしも良好ではない²³⁾。

一方、運動負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは虚血性心疾患の診断、心筋の viability 評価に不可欠な検査となっており、現在臨床に広く利用されている。最近では、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィは虚血性心疾患の予後の予測あるいは治療方針の決定の手段としても使われるようになってきた²⁴⁻²⁷⁾。その cost-effectiveness を踏まえた ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの有用性に関する評価に関して多くの報告¹⁻⁷⁾ がみられる。最近では救急外来を受診する胸痛患者に ^{99m}Tc-MIBI SPECT を施行することは不要な入院を省き、医療経済学上、有用であるとする報告がみられる^{2,28)}。しかし、これらの報告はすべて欧米での報告であり、わが国における心筋シンチグラフィの医療経済に関する報告はほとんどみられない⁸⁾。医療費、医療システム、心疾患の診断・治療戦略が全く異なる欧米のデータをそのままわが国に適用することはできず、わが国独自の検討が求められている。

われわれの判断樹分析を用いた結果では、SPECT 群は経過観察群よりも約 40.9 万円/患者の医療費増額であったが、CAG 群と比較して不要な入院、CAG 検査を減少させ、1 患者当たりの平均コストにおいて 13.8 万円/患者という医療費削減が期待された。この高額な医療費削減の原因として、SPECT が不要な入院、CAG 検査を減少

させたことに加え、CAG, PTCA に要する高価なカテーテル、造影剤などの使用を含む高額な入院費が挙げられよう。

われわれは林らのデータ¹²⁾に基づき、運動負荷 SPECT 正常例(ただし、CAG 上 50% 程度の狭窄はあるが 75% 以上の有意狭窄なしを含む)と SPECT 異常例の心事故発生率をそれぞれ 8.3%, 62.9% と設定したが、これらの数値は米国の心事故発生率と比較し高値である。林らの報告は追跡期間が長期(6年間)に及ぶが症例数は少なく、一方、米国の報告は多数例であるが患者追跡が短期間(2年以内)であることが心事故発生率に差異を生じさせていると考える。また、心事故の定義が林らの報告と欧米のそれとは異なっていることも挙げられよう¹²⁾。

今回の検討において、SPECT 群は心事故発生数、心臓死を経過観察群よりも 199 件、64 件減じたが、CAG 群よりも心事故発生数、心臓死をそれぞれ 9 件、2 件増加させることが推測された。SPECT の虚血性心疾患における診断精度はほぼ限界に達していると思われ、将来、CAG の精度にさらに近づくためには SPECT に代わって positron emission tomography (PET) の使用が考えられよう²⁹⁾。

このように、運動負荷 ²⁰¹Tl SPECT は医療費抑制に貢献し、しかも今後急増する虚血性心疾患患者の救命と心事故発生数の減少をもたらすと期待される。医療政策の究極目標は“医療費の抑制”，それ自体にあるのではなく、医療費を適度に抑制しつつ、健康水準を可能な限り維持して行くことであり、運動負荷 ²⁰¹Tl SPECT は胸痛患者に対する医療政策の目標に十分叶うものと思われる。さらには、CCU、集中治療室などの胸痛患者においても、欧米のごとく心筋シンチグラフィを多用すべきであろう。そうすることによって、鑑別診断、治療方針の決定に役立ち、高額医療費の削減に導かれるものと信じる。

今回の判断樹解析は当院におけるデータあるいはそれに近いデータを多く用いた。当院では SPECT の sensitivity, specificity はそれぞれ 95%,

85% 前後であるが、施設により数値は異なるため感度分析が必要となる。心事故、心臓死発生率に関して、運動負荷²⁰¹Tl SPECT 施行後に長期間追跡したわが国の報告はわれわれの知る限りでは林らの報告¹²⁾のみであった。このため、今後の報告によっては、その発生率は異なる可能性が高い。また、狭心症有病率は 33% としたが、当然施設間変動があるため感度分析が必要となる。有病率 80% 以上の場合は種々の検査をするよりはすぐ入院してカテーテル検査をすべきであるとの意見もある³⁰⁾。運動負荷²⁰¹Tl SPECT よりも運動負荷あるいはドブタミン負荷心エコー図の方が医療経済効果が高いとする報告もある^{31,32)}。それに関するわが国での費用効果分析の報告はないが、運動負荷²⁰¹Tl SPECT は心筋の viability 評価と定量性の点で優れていることを考えると医療費削減額のみをもって比較することは得策ではないかもしれない。

治療法に関しては PTCA のみを想定したが、冠動脈バイパス術との比較も必要であろう。また、各症例群の予後は心機能、有意狭窄冠動脈数により影響を受ける³³⁾。また、年齢、性別、冠危険因子をも考慮して、患者群を層別化した解析も必要となってくる。これらの解析は第二報に譲りたい。

文 献

- 1) Iskandrian AS: Cost-effectiveness analysis for management of patients with ischemic heart disease [editorial]. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 544-546.
- 2) Weissman IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, O'Neill WW: Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the emergency department evaluation of patients with unexplained chest pain. *Radiology* 1996; 199: 353-357.
- 3) Maddahi J, Iskandrian AE: Cost-effectiveness of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S139-140.
- 4) Shaw LJ, Eisenstein EL, Hachamovitch R, Heller GV, Miller DD: A primer of biostatistic and economic methods for diagnostic and prognostic modeling in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 52-60.
- 5) Brown KA: Management of unstable angina: the role of noninvasive risk stratification. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S164-168.
- 6) Verani MS: Diagnosis and management of acute myocardial infarction [Review]. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S158-163.
- 7) Maddahi J, Gambhir SS: Cost-effective selection of patients for coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S141-151.
- 8) Sasaki Y: Assessment of cost-effective nuclear medicine practice in Japan. *Acad Radiol* 1996; 3: S106-S108.
- 9) Franch RH, Douglas JS Jr, King SB III: Cardiac catheterization and coronary arteriography. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds., *Hurst's the Heart*, 9th ed., McGraw-Hill Inc., New York, 1998: 537-574.
- 10) Douglas JS Jr, King SB III: Interventional coronary artery procedures. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds., *Hurst's the Heart*, 9th ed., McGraw-Hill Inc., New York, 1998: 1435-1455.
- 11) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Heimer B, Douglas JS, et al: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73: 710-717.
- 12) 林 克己, 大鈴文孝, 小須田茂, 中村治雄: トレッドミル運動負荷断層タリウム心筋シンチグラフィ (²⁰¹Tl-SPECT) による 6 年間の心疾患長期予後の検討。核医学 1997; 34: 443-451.
- 13) Bungo MW, Leland OS Jr: Discordance of exercise thallium testing with coronary arteriography in patients with atypical presentations. *Chest* 1983; 83: 112-116.
- 14) Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, Kodama S, Kadota K, Kambara H, et al: Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1213-1221.
- 15) Kaul S, Boucher CA, Newell JB, Chesler DA, Greenberg JM, Okada RD, et al: Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 527-537.
- 16) Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, Kiat H, Areeda I, Prigent F, et al: Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: A multicenter trial. *J Nucl Med* 1990; 31: 1168-1179.
- 17) DePasquale EE, Nody AC, DePuey KG, Garcia EV, Pilche G, Bredlau C, et al: Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77: 316-327.
- 18) Ranhosky A, Gerlag DM: Quantitative interpretation provides no advantages over qualitative interpretation

- in intravenous dipyridamole thallium imaging. *Circulation* 1988; 78 (II): 432.
- 19) Iskander S, Iskandrian AE: Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
 - 20) Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF: Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 54-65.
 - 21) Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al: Acute myocardial infarction in chest pain patients with non-diagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 505-512.
 - 22) Weingarten SR, Riedinger MS, Conner L, Lee TH, Hoffman I, Johnson B, et al: Practice guidelines and reminders to reduce duration of hospital stay for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1994; 120: 257-263.
 - 23) Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
 - 24) Brown KA: Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83: 363-381.
 - 25) Pollock SG, Abbot RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul F: Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 237-248.
 - 26) Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V: Independent and incremental prognostic value of exercise single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 665-670.
 - 27) Brown KA: Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: state of the art and new development. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 516-537.
 - 28) Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA: Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1997; 79: 595-599.
 - 29) Maddahi J, Gambhir SS: Cost-effective selection of patients for coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: S141-151.
 - 30) 玉木長良: 核医学の画像検査. 吉川純一, 他編, 心臓病診療プラクティス 14 画像で心臓を捉える, 文光堂, 東京, 1997: 19-21.
 - 31) Fleischmann KE, Hunink MGM, Kuntz KM, Douglas PS: Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280: 913-920.
 - 32) 吉川純一: Cost effectiveness からみた画像診断法. 吉川純一, 他編, 心臓病診療プラクティス 14 画像で心臓を捉える, 光文堂, 東京, 1997: 334-336.
 - 33) 茅野真男, 吉野秀朗, 谷 正人, 薄葉文彦, 原芳邦, 高橋哲夫, 他: 冠動脈造影からみた虚血性心疾患の内科治療予後. 日内会誌 1997; 76: 1033-1038.

Summary

Cost-Effectiveness of Exercise ^{201}Tl Myocardial SPECT in Patients with Chest Pain Assessed by Decision-Tree Analysis

Shigeru KOSUDA*, Kiyoshi ICHIHARA**, Yukihiro MOMIYAMA***,
Fumitaka OHSUZU*** and Shoichi KUSANO*

*Department of Radiology, National Defense Medical College

**Department of Study Diagnosis, Kawasaki Medical College

***First Department of Medicine, National Defense Medical College

To evaluate the potential cost-effectiveness of exercise ^{201}Tl myocardial SPECT in outpatients with angina-like chest pain, we developed a decision-tree model which comprises three 1000-patient groups, i.e., a coronary arteriography (CAG) group, a follow-up group, and a SPECT group, and total cost and cardiac events, including cardiac deaths, were calculated. Variables used for the decision-tree analysis were obtained from references and the data available at our hospital. The sensitivity and specificity of ^{201}Tl SPECT for diagnosing angina pectoris, and its prevalence were assumed to be 95%, 85%, and 33%, respectively. The mean costs were 84.9×10^4 yen/patient in the CAG group, 30.2×10^4 yen/patient in the follow-

up group, and 71.0×10^4 yen/patient in the SPECT group. The numbers of cardiac events and cardiac deaths were 56 and 15, respectively in the CAG group, 264 and 81 in the follow-up group, and 65 and 17 in the SPECT group. SPECT increases cardiac events and cardiac deaths by 0.9% and 0.2%, but it reduces the number of CAG studies by 50.3%, and saves 13.8×10^4 yen/patient, as compared to the CAG group. In conclusion, the exercise ^{201}Tl myocardial SPECT strategy for patients with chest pain has the potential to reduce health care costs in Japan.

Key words: Decision tree analysis, Cost-effectiveness, ^{201}Tl , Myocardial SPECT, Chest pain.

PET 薬剤の副作用および FDG-PET 検査の医療経済効果について

1. FDG-PET 検査の副作用事例調査

平成 13 年度の班研究は FDG-PET の文献検索において副作用事例の調査を行い、国内外での副作用事例の報告はないことを確認した。しかしながら、わが国において副作用についての本格的な調査事例はないことから、班研究の一環として健康保険の適応が認められた昨年度の FDG-PET 検査について国内での副作用事例に関するアンケート調査を行った。

(1) アンケート実施方法

平成 14 年 8 月に開かれた PET サマーセミナーに施設登録されていた 43 の国内の PET 施設を対象とした。アンケートは平成 14 年 11 月 29 日に施設代表委員宛にインターネットにて、以下の 3 項目について回答を求めた。

貴施設で現在使用している FDG 合成装置名および医療機器としての認可の有無

平成 14 年 4 月 1 日から平成 14 年 9 月 30 日の半年間の FDG-PET 患者総数と一件あたりの標準的な投与放射能

上記のうち FDG 投与に関連した副作用の件数とその内容

(血管迷走神経反応、アレルギー反応、発熱、ショック、その他)

(2) アンケート結果

アンケートは 43 施設中 35 施設 (81.4%) より回答が得られた。35 施設中臨床検査を行っていない 2 施設および対象期間中に施設が稼動していなかった 3 施設を除く 30 施設からのデータを分析した。

FDG 合成装置は医療機器としての認可済みのもの 15 台、無認可のもの 15 台(うち 4 台は申請中)であった。

検査件数については 29 施設から回答があった。対象期間中の全検査人数は 13,766 人であり、1 施設あたり平均 475 人であった。

投与放射能については 28 施設から回答があった。28 施設中 22 施設 (78.6%) は 1 件あたり一律の投与量であり、6 施設 (21.4%) で体重換算の投与量であった。全身イメージングの場合、体重換算で行っている施設の投与量を平均体重 60 kg とした場合の 1 件あたりの平均投与量は 278.7 MBq であった。内訳は一律投与 22 施設では最大 444 MBq、最小 128.8 MBq で平均 269 MBq であった。体重別で規定している 6 施設では最大 6 MBq/kg、最小 3 MBq/kg、平均 3.9 MBq/kg であった。

脳 FDG-PET 検査については 6 施設より記述があり、74 MBq から 370 MBq のばらつきがあった。

心筋 FDG-PET 検査については 2 施設より記述があり 370 MBq と 541 MBq であった。

FDG 13,766 投与中副作用報告は 3 施設より 4 件 (0.029%) の報告があった。

アレルギー反応 2 件、血管迷走神経反応 2 件であり重篤な副作用はなかった。また副作用件数としての記述はないが、調査期間中 400 例の検査を施行している 1 施設において数人が FDG 投与後異臭を訴えたとの報告があった。

[事例 1] 56 歳女性。検診目的で FDG 投与 3 時間後に前頸部、心窩部の皮膚に膨隆、掻痒感を伴う皮疹が出現。全身状態は良好。投与 7 時間後に軽減。3 日後完全消失。FDG との因果関係は不明だが否定もできない。

アレルギー反応に分類した。

[事例 2] 25 歳女性。若年性心筋梗塞。FDG 投与直後から血管迷走反応と思われる顔面蒼白、悪

心が出現。臥位安静で軽快。

血管迷走神経反応に分類した。

[事例3] 蕁麻疹 (検査後の軽食が原因の可能性もあり)

アレルギー反応に分類した。

[事例4] 呼吸困難感 (検査時に同様の既往あり)

血管迷走神経反応に分類した。

(3) 考 察

今回の調査はFDGの健康保険適応後の実態調査としての試験的なものであった。FDGの投与量については一律に決めている施設と体重あたりに換算した基準量を使用している施設があり、前者のほうが多かった。投与量にも施設間に差があり、全身検査の場合に最小量と最大量で3.4倍のひらきがあった。今回のアンケートでは撮影方法(投与後撮影開始時間、撮像モード)、使用カメラの性能などの詳細は調査していないため原因は明らかではないが、施設間差がある実態が明らかになった。

FDG合成装置についての医療機器としての申請状況は約50%であった。今後さらに整備されていく必要がある。しかしながら副作用事例が報告された4例の施設はいずれも承認済みのFDG合成装置が使われていた。

今回の調査でも重篤な副作用の事例はなかったが、FDG投与との関連が否定できない4例の事例があった。副作用発生率(0.029%)は、一般の放射性医薬品に対する平成13年度第27回調査の放射性医薬品副作用事例調査報告(放射性医薬品安全性専門委員会、開催日:2002.11.19)による0.0019%(1,390,843件あたり27件)に比し高い率であった。さらに異臭を訴えた数例を考慮するとさらに高率であることになる。副作用の定義が異なる欧米の過去の文献からの副作用なしとの報告と単純な比較はできないが、わが国の一般放射性医薬品との比較においてやや副作用事例の発生が高率であったことは、院内製剤としての特殊性を配慮し、今後も全国規模での継続的な実態調査を行う必要があるものと思われた。

(4) ま と め

FDG-PET検査には現時点で重篤な副作用は認められず、安全性の高い検査であることが確認できた。今回の調査は半年間のものであり、投与総数も13,766件であったが、現時点で4例の副作用事例が確認され、一般放射性医薬品よりやや高率であった。院内製剤であることに配慮し、今後も継続的に全国規模でのFDG-PET検査の副作用実態調査が必要である。

2. FDG-PETによる医療費の軽減

FDG-PET検査導入によるわが国における医療経済効果については、日本アイソトープ協会医学薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会PETワーキンググループより2000年*RADIOISOTOPES*誌に報告されている。この報告は平成10年7月までの20施設を対象とした9疾患のFDG-PETの実態調査にもとづき、FDG-PETが臨床的有用性を発揮しうる条件を明らかにし、その条件下での診断能と全国の疾病医療統計データから年間検査件数を想定して算出した医療経済効果の推定値である¹⁻⁴⁾。当時はFDG-PET検査の保険点数を12,900点と想定して計算がなされていた。しかしながら、平成14年4月から認められたFDG-PET検査の保険点数は7,500点ないしは6,000点であったため、実際には報告された効果より大きな医療費削減効果が期待できる。今回の報告では、現時点の実際のFDG-PET検査の保険点数に換算した場合、他の条件を同一とした場合の結果を2000年の報告と対比した。対象は前回詳細に医療経済効果を報告したてんかん、心筋梗塞、肺腫瘍のステージング、直腸・結腸癌の再発診断による手術適応、乳腺腫瘍のリンパ節郭清術適応、について比較検討した。

(1) 比較検討結果

側頭葉てんかんを対象としたとき

節約できる経費

頭蓋内脳波記録	180万円×11.4% = 20万5千円		
必要な経費 FDG-PET 検査	129,000円	75,000円	60,000円
差し引き	76,000円	130,000円	145,000円
年間1,000例の手術(1990年)とした場合、			
医療費削減	7,600万円	13,000万円	145,000万円

心筋梗塞患者を対象としたとき

回避できる冠動脈造影	200,000円×1,650件 = 33,000万円		
回避できるバイパス術	3,000,000円×275件 = 82,500万円		
必要な経費 FDG-PET 検査	129,000円	75,000円	60,000円
差し引き	81,000円	135,000円	150,000円
医療費削減	44,550万円	74,250万円	82,500万円

肺癌ステージ診断(34,696例)

	129,000円の場合	75,000円の場合	60,000円の場合
医療費削減効果			
検査費用	120,000万円	307,358万円	359,402万円
手術費用	30,000万円	30,000万円	30,000万円
合計	150,000万円	337,358万円	389,402万円

結腸・直腸癌再発例に PET 施行する場合(11,167例)

	129,000円の場合	75,000円の場合	60,000円の場合
医療費削減効果 (不必要な手術回避)	658,071万円	718,373万円	735,123万円

乳腺腫瘍に FDG-PET 施行した場合(15,400例)

	129,000円の場合	75,000円の場合	60,000円の場合
医療費軽減効果 (不必要な腋窩リンパ節郭清回避)	177,529万円	260,689万円	283,789万円

(2) 考 察

今回の比較は、医療費削減効果の基準となる CT, MRI 検査の点数が平成 14 年に引き下げられた補正はなされていないため、削減効果の差は算出結果よりやや低くなる。しかしながら、これらの検討はあくまで PET 検査が広く普及した場合を想定したものであって、現時点での医療経済効果を示すものではない。先述した 6 ヶ月間のアンケート調査から年間約 30,000 件の FDG-PET 検査が施行されることが推定されるが、そのなかには検診目的の件数も多く含まれている。今回医療経済効果を検討した 5 つの臨床条件下では、保険適応の FDG-PET 検査が年間 60,000 件以上施行された場合を想定している。この条件を満たす FDG-PET 検査が行える状況になるためには、さらに多くの PET 施設で検査が行える状況が整わなければならない。さらに、肺癌の良悪性の鑑別診断^{4,5)} や脳腫瘍⁶⁾ に関する FDG-PET 検査の役割は CT, MRI な

どの補足的診断としての役割が有用性として評価されているため、医療経済上の効果はないことが報告されている。FDG-PET 導入による医療経済上のマイナス効果も含めた総合的な評価が必要である。いずれにしても平成 14 年の保険診療報酬の対象となった 10 の悪性腫瘍を対象とした場合、全国で 250 台以上の PET カメラが必要とされている⁷⁾。現在 32 施設の中で純粋に診療目的で使用されている PET カメラは 20 台に満たないと推定される。したがって、現時点で比較検討した医療経済効果を期待するのは困難であり、より広域の病院での PET カメラの導入が必要と思われる。そのためには、まだ PET 検査を導入していない診療機関において低コストで FDG-PET 検査を始められることが肝要であると思われる。ドイツで行われているように、すでに設置された大学病院などの院内サイクロトロンで製造した FDG を他院への供給するシステムや、欧米で普及しているような製薬会社による FDG の供給体制の確立が望まれる。現在の保険点数での中途半端な FDG-PET の普及はかえって医療費を増加させる危険性がないか、慎重に検討する必要がある。

近年、民間医療機関を中心に FDG-PET 検査によるがん検診が普及しつつある。また、全身 FDG-PET ががん検診に用いられた場合の経済効果については、保険診療の範囲外での自由診療における経済効果を検討していく必要がある。

参考資料

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会: FDG-PET ワーキンググループ FDG-PET 検査の臨床的有用性と医療経済効果に関する全国調査報告。RADIOISOTOPES 2000; 49 (3): 77-115.
- 2) 宇野公一、宮内 充、内田佳孝、他: 乳腺腫瘍における FDG-PET 検査の有用性と医療経済効果 アンケート調査の集計結果による検討。RADIOISOTOPES 2000; 49: 51-57.
- 3) 伊藤健吾、加藤隆司、稲垣 弘、他: 結腸・直腸癌再発の診断における FDG-PET の有用性と医療経済効果 アンケート調査の結果に基づいた検討。RADIOISOTOPES 2000; 49: 58-64.
- 4) 窪田和雄、福田 寛、伊藤正敏、他: 肺腫瘍 FDG-PET 診断の他施設アンケート調査および病期診断における医療経済効果の検討。RADIOISOTOPES 2000; 49: 121-130.
- 5) 小須田茂、市原清志、渡辺真純、他: 肺腫瘍(非小細胞癌)における胸部 FDG-PET の医療経済効果に関する判断分析(第 I 報)。核医学 1998; 35: 395-404.
- 6) 畑澤 順: 脳腫瘍における FDG-PET の臨床的有用性と医療経済効果。INNERVISION 2001; 16 (3): 77-80.
- 7) 川淵孝一、山田里奈、仙田純子: 「PET First」に求められる医療・産業政策。社会保険旬報 2002; No. 2136: 6-13.

放射性医薬品の誤投与、患者誤認の防止に向けて

薬剤管理

1. ラベリング(特にキット製剤では、バイアルや分注したシリンジに名前の入ったラベルを貼付するなど、他の薬剤と混乱しないように注意する。)
2. 保管(ひとつの保管容器には、一種の薬剤のバイアルやシリンジだけを入れる。混在を避ける。)
3. 注射時の再確認(依頼票等に記載の薬剤とシリンジのラベルとの一致を確認したうえで、薬剤を投与する。)

患者確認

1. 複数の場所、複数の人による確認(検査受付で事務係員が、注射室で検査担当医師が、検査室で診療放射線技師が確認する。)
2. 複数の確認手段(フルネームで明瞭に呼名する、患者自身に名乗ってもらう、付き添いに確認する、持参の予約表で確認する等、状況に応じて臨機応変に。場合によっては誕生日等による確認も必要。呼名した患者と、注射室内に入ってきた患者が必ずしも同一とは限らないので、注射室内で再度確認する。)

参考資料

- 1) 放射線診療事故防止のための指針(日本医学放射線学会・医療事故防止委員会)
(抜粋)
- H. 核医学
 1. 医師は依頼票等により検査目的にあった放射性医薬品を選択し、用量を決定する。
 2. 注射用の放射性医薬品には、シリンジピストン背部に薬品名が同定できるラベルを貼付する。
 3. 放射性医薬品の運搬時は、薬品名を記載した鉛筒にシリンジを入れ、鉛筒と注射器のラベルに記された名称が同一であることを確認する。
 4. 受付では事務係員、検査室では診療放射線技師が、それぞれ、患者・指示等・署名等を確認する。
 5. 薬剤を注入する医師は指示等の記載での氏名称、または本人自称、で患者を再確認する。検査について説明する。
 6. 依頼票等を確認後、依頼票等検査目的に合致する薬品名であることを確認した後、確実に注入する。
以降、略

日本核医学会リスクマネジメント委員会で作成の「核医学診療事故防止指針」も参考にされたい。

放射性医薬品の血管外漏出について

1) 血管外漏出を起こさないこと

何よりも重要なのは、血管外漏出を起こさないことである。常に血液の逆流を確認してから注入することはもちろんであるが、生理食塩水のテスト注入が必要な場合もあろう。運動負荷試験などでは、体動時に留置針の位置ずれが起こらないように、厳重にルート固定を行うことが必要で、注入時には慎重なルートの確認を行うべきである。ポータス注入の目的で、大量の生理食塩水でフラッシュする場合に、特に注意が必要である。決して、無理な注入を行ってはならない。

2) 血管外漏出が起こったら

放射性薬剤の血管外漏出に伴う皮膚障害についてのこれまでの報告は、 ^{201}Tl 、 ^{67}Ga 、 ^{131}I の三核種についてなされている。現在使用頻度の高い $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{123}I についての報告はない。

仮に、大量の放射性薬剤(特に ^{201}Tl 、 ^{67}Ga 、 ^{131}I 製剤)の血管外漏出が起こった場合には、血管外漏出に気づいたら、すぐに注射を中断し、漏洩部位にマーキングを行う。直後に漏洩部を含めた撮像を行い、漏洩放射エネルギーを推定する。必要に応じ、経時的に局所残留放射能を測定し、クリアランスを求める。

さらに、

拡散・吸収を促す。

こととなるが、定まった手法は確立していないのが現状である。文献的には、局所の加温(ちなみに CT 用造影剤の血管外漏出の際には、冷やすことが推奨されている)、マッサージ、ステロイド剤やヒアルロニダーゼの局所投与(異論あり)などが言われているが、いずれも効果が確立されたものではない。

参考資料

- 1) 稲葉智子、山中恵一、水谷 仁: 塩化タリウムによる放射性皮膚炎。皮膚科診療 2001; 23 (9): 919-921.
心筋シンチグラフィ検査時に、塩化タリウム (^{201}Tl -chloride) 2 mCi の血管外漏出をきたした。2週間後に局所に皮膚壊死を生じ、その後潰瘍は癒痕上皮化した。4年後の現在、局所に皮膚の萎縮、色素脱失、角化、硬化、毛細血管拡張、周囲の色素沈着を認め、臨床的に慢性放射性皮膚炎を否定できなかった。投与された塩化タリウム全量が皮下に注入され、現在の病巣の範囲に分布し、拡散を起こさなかったという仮定の元で、局所の実効吸収線量は 18シーベルトと推定された。
* 上記報告に対し、東北大学加齢医学研究所、福田寛(日本核医学会リスクマネージメント委員会)による考察がなされている(「放射線皮膚障害に関する考察」核医学 2003; 40 (2): 213-220)、福田らの推定線量の再計算では、3 mCi 投与で 0.15 ~ 2.1 グレイと非常に低い線量で、皮膚壊死をきたす線量にはならなかった。
- 2) Piers DA, Beekhuis H: Local radiation dose from extravasation of ^{201}Tl . *J Nucl Med* 1987; 28 (Abstract): 684.
塩化タリウム 3 mCi の血管外漏出をきたした患者で、3年後に局所に慢性潰瘍性病変をきたした。仮にタリウムが局所から抜けずに完全に残存し続けたと仮定すると、25,000 rad が照射されたことになる。一方、投与された塩化タリウムの一部が漏出した症例での検討では、局所からのタリウムの拡散・吸収を考慮して線量を計算すると、タリウム 1 mCi あたり 300 ~ 700 rad の局所線量になると計算された。
- 3) Shapiro B, Pillay M, Cox PH: Dosimetric consequences of interstitial extravasation following IV administration of a radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med* 1987; 12 (10): 522-523.
日常臨床に用いられている主な RI につき、それが血管外に漏れた場合の局所の吸収線量を計算した。漏れた RI が局所に留まり、拡散・吸収されない最悪の場合を想定した推計であり、いずれの RI においても非常に高い値となっている。(例 ^{67}Ga : 19,430 rad/2 mCi、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$: 19,268 rad/60 mCi、 ^{201}Tl : 9,465 rad/1 mCi) (ただし、実際には、時間とともに放射性薬剤が拡散し、さらに吸収・排泄されるために、ここに記載の値よりはかなり低い吸収線量になると考えられる。)
- 4) Breen SL, Driedger AA: Radiation injury from interstitial injection of iodine-131-iodocholesterol. *J Nucl Med* 1991; 32 (5): 892.
I-131 標識ヨードコレステロールに伴う皮膚障害の報告。副腎シンチグラフィのために 1 mCi のヨードコレステロールを投与した。投与時には血管外漏出は明らかではなかったが、7日後に撮像を行ったところ、副腎への薬剤の集積を認めず、薬剤注入部位にほとんどの放射能が残存していた。さら

に 13 日後(薬剤投与から 20 日後)には、注射部位に斑状の紅斑が出現した。また、7 日後と 20 日後のイメージから局所のヨードコレステロール集積は 5.5 日の半減期で減少しており、局所皮膚への線量は 245 ~ 490 Gy と推定された。

- 5) De Zwart F: Radiation injury after interstitial injection of iodocholesterol. *J Nucl Med* 1992; 33 (9): 1722.

Letter to the Editor.

上記 Ref. 4 に対する“Letter to the Editor”で、著者は塩化タリウムの血管外漏出に対し、ヒアルロニダーゼ (1,500 U) を局所皮下に投与することにより、19 時間後には、局所の放射能が消失したと報告した。放射性薬剤の血管外漏出に対する対処方法の一つと考えられるが、これに対して Ref. 4 の著者のひとりである Driedger AA は、ヨードコレステロールと異なり、タリウムは水溶性のイオンで局所からの吸収も早いと考えられるために、タリウムが投与 1 日後に消失したからといって、ヒアルロニダーゼの効果とは断定できないとの意見を寄せている。

- 6) Castronovo FP Jr, McKusick KA, Strauss HW: Dosimetric consequences of radiopharmaceutical infiltrations. *Invest Radiol* 1994; 29 (1): 59-64.

放射性薬剤の血管外漏出時における皮膚の照射線量をラットモデルを使って検討した報告。ラット皮下(または皮内)に 4 種の放射性薬剤を投与して、集積の経時的变化をイメージングにて検討、その結果から照射線量を推定した。検討した薬剤の中では、^{99m}Tc 製剤やクエン酸ガリウム (⁶⁷Ga) に比べて、塩化タリウム (²⁰¹Tl) において局所からの吸収が遅く、タリウム 1 mCi の漏出で 500 rad を超える吸収線量となり得ることがわかった。これは、Ref. 2 のヒトでのデータとほぼ一致している。また、局所を加温することによって、タリウムの吸収が加速されることもわかった。血管外漏出時の対応として興味を持たれる。

放射線皮膚障害に関する考察

福田 寛 (東北大学加齢医学研究所)
日本核医学会リスクマネジメント委員会

(核医学 40: 213-220, 2003)

1. はじめに

核医学検査の目的で注射された塩化タリウム (^{201}Tl) が皮下に漏れたことにより、皮膚の壊死をきたしたとの稲葉らの報告がある¹⁾。この報告は手背血管に注射しようとした 74 MBq の ^{201}Tl が血管外に漏れ、二週間後に皮膚壊死をきたしたというものである。この種の報告は、筆者の知る限り、この件以外には世界中で 2 例あるのみである^{2,3)}。世界中で年間数百万件行われている核医学検査の中で、これまでわずか 3 例しかないというきわめてまれな報告である。しかし頻度がきわめて少ないにしろ、このような事故が起こりうるとすれば、核医学に従事する者としては重大な関心を払う必要がある。そこで、まず放射線による一般的な皮膚障害について障害の種類と程度、線量との関係、照射野サイズとの関係などをあらためて整理した。また、放射線被曝によって起こった過去の皮膚障害例の症状と経過を検討した。さらに、核医学検査用放射性医薬品が皮下に漏れた際の被曝線量の評価について検討した。

これらの検討結果を踏まえて、 ^{201}Tl 注射漏れ事故報告の内容について考察を行った。

2. 放射線皮膚障害

2.1 線量と皮膚障害との関係

現在でも程度の差はあれ放射線治療による皮膚障害は避けられないが、放射線障害に関する知識の乏しかった放射線治療開発初期には、皮膚障害が数多く報告されている。当時から線量に応じて異なった皮膚障害が生じることが知られており、当時は線量測定技術が発達していなかったために、「紅斑線量」などという表現があった位である。皮膚障害の程度が生物学的線量評価の一つの手段であった。表 1 に放射線による早期皮膚障害の程度を評価するためのスケールを、表 2 には晚期皮膚障害の種類と発現時期を示す。早期に出現する最も軽度の障害は紅斑(スコア 1)である。ついで皮膚の角化・落屑が亢進する dry desquamation (乾性落屑) (スコア 2)、皮膚のびらんや潰瘍を生じる moist desquamation (湿性落屑) (スコア 3)、薬物治療で治癒する程度の潰瘍 高度の湿性落屑(スコア 4)、薬物治療で治癒しない広範な潰瘍で壊死(スコア 5)となる。表 1 にはこれらの症状発現の線量閾値が示されている^{4,5)}。湿性落屑や壊死は 18~25 Gy 以上で発生する。

表 3 は X 線照射の分割回数と皮膚の moist desquamation (びらんから潰瘍を生ずる程度の皮膚障害)を生じる線量との関係を示したものである⁶⁾。この障害は上述のスコア 3 に相当し、皮膚が回復可能な最大線量(耐容線量)を示している。この表から、分割の回数が少ないほど、障害が強

受付：15 年 3 月 16 日

最終稿受付：15 年 3 月 16 日

別刷請求先：仙台市青葉区星陵町 4-1 (☎ 980-8575)

東北大学加齢医学研究所

機能画像医学研究分野

福田 寛

表1 放射線早期皮膚障害の種類と発現時期

皮膚障害 スコア	障害の種類	発現時期	線量閾値 (Gy)	所見
1	Early erythema (紅斑)	数~48時間後	2	急性炎症反応(毛細管の拡張, 血管透過性の亢進) 発赤, 紅斑
	Main erythema	数日	10	基底細胞の死による炎症反応(皮膚の虚血, 壊死に伴う紅斑)
2	Dry desquamation (乾性落屑)	3~6週	15	基底細胞の減少に伴う, 有棘細胞, 顆粒細胞層の減少, 角質層の肥厚
3	Moist desquamation (軽度)(湿性落屑)	4~6週	18	びらん, 基底細胞の減少による表皮の喪失
4	Moist desquamation (高度) Ulceration (潰瘍)	>6週	20	基底層の幹細胞の枯渇による表皮の喪失, 潰瘍
	(Acute ulcer)	<14日	>100	(きわめて高線量の時出現)
5	Dermal necrosis (壊死)	>10週	20~25	血管閉塞, 血流障害による真皮組織壊死
	(Acute dermal necrosis)	(<14日)	>100	(きわめて高線量の時に出現)

*このほか, 脱毛(毛嚢細胞の障害), 色素沈着(炎症に対する色素細胞の反応), 色素脱失(色素細胞障害)などがある。

表2 放射線晩期皮膚障害の種類と発現時期

障害の種類	発現時期	線量閾値 (Gy)	所見
Atrophy (萎縮)	>26週	10	皮膚組織の希薄化, 照射野皮膚の収縮
Telangiectasis (毛細管拡張)	>52週	10	皮膚血管の拡張
Necrosis (壊死)		20~25	主として血管に対する晩期障害

いことがわかる。放射線治療開発初期には大量の線量を一回ないし少ない分割回数で照射したため, 高度の皮膚障害が発生した例が少なからずあった。このような経験を重ねた結果, 正常皮膚(正常組織)に対して安全な照射法として, 現在の一回2 Gy 週5回分割という方法が工夫されたのである。この表で興味深いのは, 照射野の大きさによって耐容線量が異なることである。この効果は field size effect あるいは volume effect として広く知られているが, その生物学的理由は, 今なお明らかにされていない。

表3で一回照射の場合を見ると, 照射野のサイズが6×8 cm 程度の時, 耐容線量は約18 Gyである。つまり18 Gyまでは皮膚は耐えられるが, これ以上だと表1, 表2に示したように皮膚の潰瘍や壊死が起こる可能性がある。ただし, 18 Gy

ではその確率は10%程度であり, 50%以上の確率で起こるのは25 Gy以上である⁴⁾。

2.2 放射線皮膚障害の生物学的基礎

皮膚の上皮組織は基底細胞が分裂増殖して分化し, 成熟して有棘細胞・顆粒細胞になったあと角化して脱落していく。このようなサイクルを持つ組織を細胞再生系と言う。放射線により障害を受けるのは分裂している基底細胞と有棘細胞であり, 細胞分裂が停止する。その増殖停止時間の長さは線量に依存しており, 一定の線量以下では細胞増殖が再開されて重大な障害なく治癒する。しかし, ある線量を超えると増殖再開が遅延し, このため成熟上皮細胞が角化, 剥離し続けるのに細胞供給が追いつかないために上皮組織が失われ, びらんや潰瘍を形成する。線量がさらに多く, 基底細胞が回復不能なダメージを受けている場合

は、上皮組織の修復がないために難治性の潰瘍を形成することになる。また、真皮の血管はいわゆる細胞再生系ではないが、血管内皮細胞の緩やかなターンオーバーがあり (slow cell renewal system)、放射線により内皮が回復不能な障害を受けると血流障害や血管閉塞が起こり、皮膚は壊死に陥る。

また、照射の6か月から1年以降にいわゆる晩発障害が生じる。これらは、皮下組織の比較的太い血管や結合組織などターンオーバーの遅い組織の障害で、壊死や皮下組織の線維化による硬結などがある。

このように皮膚は細胞再生系としての上皮細胞、毛嚢細胞、色素細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞など、それぞれの放射線感受性、組織細胞回転の速度に依存して被曝した直後から、年余にわたるまで多彩な放射線障害があり、その発現時期

も異なる。教科書的には表1、表2に示すように異なった時期に皮膚症状が発現することが知られている。また特異な場合として線量が100 Gyを超えるような場合、急性皮膚壊死、潰瘍 (acute ulcer・necrosis) がきわめて早期 (10~14日) に生じる。これは増殖細胞か増殖停止細胞であるかにかかわらず、細胞が有糸分裂を経ずに直接細胞死 (いわゆる間期死 interphase death) を起こすため、急速に増殖細胞層、成熟皮膚細胞が失われるためである。

3. 放射線線量過多による皮膚障害の例

放射線治療においては、腫瘍の根治線量と皮膚組織の耐容線量が近接しているために、線量過多による皮膚障害が起こる可能性がある。近年は分割照射法が取られていること、表面線量の少ない超高圧エックス線が使用されることにより、皮膚潰瘍、壊死などの障害はほとんどみられなくなっている。筆者が開発に参与している熱中性子捕捉治療は、熱中性子とホウ素-10との核反応で発生するアルファ粒子を癌の治療に応用するものである。この治療法は、放射線抵抗性の悪性黒色腫を対象としているために、皮膚の耐容線量ギリギリまで一回で照射する方式を取っている。血液中のホウ素濃度や中性子フルエンスの変動など不確定

表3 皮膚の耐容線量と分割回数

照射野 サイズ	照射分割回数			
	1	10	20	30
4×6 cm	2088	4593	5742	6264
6×8 cm	1827	4176	5220	5742
8×10 cm	1514	3445	4280	4698

* 線量は rad で表示 (文献 6 Gouglas BG から引用、
改変)

表4 皮膚の構造と線量評価に用いた各種パラメータ

パラメータ	本論文 (文献 4)	山口ら (文献 13)
皮下組織漏洩率	30%	10% (可変)
有効半減期	120 分	500 分 (可変)
皮下に拡散した面積	10 cm ²	10 cm ² (可変)
表皮の厚さ	85 ± 26 μm (手背部)	皮膚表面から基底層までの 距離 70 μm
角質層 (死滅した細胞)	20 μm	
顆粒細胞層 (分裂停止細胞)	} 50 μm	
有棘細胞層 (分裂細胞)		
基底細胞層 (幹細胞)	10 ~ 15 μm (皮膚表面から 70 μm)	
真皮の厚さ	0.8 ~ 1.0 mm (表皮の 10 ~ 13 倍)	500 μm (可変)
乳頭層 (血管に富む)	85 μm (表皮と同程度の厚さ)	
網状層 (結合織)	700 ~ 900 μm	
皮下組織 (脂肪, 血管)	漏洩した放射性核種はここに存在	同左

表5 表皮基底細胞の被曝線量

線量推定法	推定線量			
	報告者	稲葉	山口	福田
実効線量当量率定数	18 Gy	—	—	—
山口ら—1	—	0.14 Gy	0.10 Gy	—
山口ら—2 (簡便法)	—	1.9 Gy	1.4 Gy	—

の要素により線量が過大となることがあり、これまで22例治療した中で3例の皮膚潰瘍・壊死を経験している。これら3例の推定線量は22.3~29.2 RBE-Gy (RBEを考慮したX線等価の線量)であった。いずれの症例も紅斑からびらん、潰瘍へと進展し、その潰瘍が難治化して壊死に至っている。これらの症例の皮膚所見の経時変化を詳細に記載したカルテの内容を検討すると、壊死の発現は照射後40~64日後であった^{7,8)}。

4. 異常被曝事故による皮膚障害

異常被曝事故による皮膚障害で、記憶に新しいのはJCOの臨界事故である。この患者の治療に当たった関係者による論文⁹⁾、学会発表¹⁰⁾、講演内容から判断すると、最も被曝線量が多く死亡した例では、右上腹部に約62 Gyの被曝を受けているが、被曝後40日を超えてから皮膚の壊死が生じている。また、放射線源を扱う事業所での異常被曝事故の報告例^{11,12)}を検討して見ると、 β 線源、 γ 線源による被曝を受けた例ではやはり、40~60日以上経過してから皮膚壊死が生じている。また、ヒトではないがブタの皮膚に⁹⁰Sr/⁹⁰Yによる照射を行った時、壊死を観察できるのは約12週後である(表4)⁴⁾。

5. 放射性核種の皮下漏れによる被曝線量の評価

これまで、述べてきたのはすべて外部照射による被曝であり、線量評価も比較的容易である。一方、皮下に漏れた放射性医薬品による被曝の場合には、内部被曝であること、線源と障害ターゲットの距離や容積によって吸収線量が大きく異なる。いわゆる micro-dosimetry の概念が必要であり、

線量計算を行うには計算モデルを立てる必要がある。今回の稲葉らの報告¹⁾では、本来は外部被曝の計算に用いられるべき計算式を使用している。この式は今回のような内部被曝の線量評価に用いるのは、はなはだ不適當である。また、²⁰¹Tlの全量がそのまま吸収されずに局所に滞留した場合を想定しており、現実的な評価になっていない。

一方、山口ら¹³⁾は、放射線のターゲットとなる細胞のサイズ、位置、真皮の厚さ、局所における放射性核種の吸収の半減期などをパラメータとして吸収線量の評価を行っている。このモデルでは、皮下に漏れた放射性核種が皮下組織に均一に平面上に分布すると仮定して、 2π 方向に存在する標的細胞(基底細胞)の吸収線量を計算したものである。このモデルの方がより精密な評価が可能と考えられる。しかし、山口らが述べているように、用いたパラメータの選択という点では必ずしも最適化されていない。そこで、今回報告のあった²⁰¹Tlの皮下漏れのケースに即して可能な限り実際に即したパラメータを推定し、山口らのモデルに従って線量を計算することにする。パラメータの推定は以下のように行った。

- (1) 問題となる核種の放出する放射線のエネルギーと組織に対するエネルギー付与
これらはすべて山口らの論文に従った。
- (2) 皮下に漏れた放射性核種のうち体循環に吸収される割合と局所に留まった放射能の半減期

²⁰¹Tl投与15分後に収集された早期の心筋SPECT像では、心筋が良好に描出されている。このことから、²⁰¹Tlは投与後漏れた投与部からすでに早期に全身循環に吸収されて、心筋へ移行したことを示す。したがって、投与した²⁰¹Tl全量が漏れて、吸収されずに投与部局所に留まったのではないことは明らかである。²⁰¹Tlは体内では一価の陽イオンとして存在し、生物学的動態はカリウムイオンと類似する。たとえば、組織間腔の²⁰¹TlはNa-Kポンプを介して細胞内に速やかに移行する。また、直腸内に投与された²⁰¹Tlは粘膜面から容易に門脈循環へ吸収されるため、経

直腸投与による門脈循環の検査に利用されている。詳細は文末の追補に記したが、心筋 SPECT の早期画像と後期画像の収集カウントから、最大でも 30% 程度の ^{201}Tl しか投与部に留まらず、そこからさらに有効半減期約 120 分で体内に吸収され消失したと推定された。

文献 2 によれば、 ^{201}Tl 注射漏れの起こった 9 例の患者における実効半減期は、直後から 4 時間までは 2.8 時間 (1.4 ~ 6.0)、4 ~ 24 時間までは 6.3 時間 (3.0 ~ 9.0) であったとされている。また、ラットの皮下に ^{201}Tl を注入した実験によると、放射能は二相性に減衰し、その第一相、第二相の半減時間はそれぞれ 21 分、300 分であった。全体としては 130 分で放射能が半減したとされている¹⁴⁾。このように、今回推定した局所からの吸収半減期は過去に報告されている値の範囲内にある。

(3) 皮下組織に漏れた溶液の分布面積

稲葉らの報告では放射性核種および生食 20 ml (全量漏れたかどうか記載なし) が血管外に漏れたと記載がある。これが薄い円盤状の形で皮下組織に存在すると仮定する。瘢痕のサイズが 34×25 mm であることを参考にして、放射性核種が分布した範囲は 10 cm^2 と推定する。この推定は山口らと同じである。

(4) ターゲットとなる組織の形状と容積

皮膚の構造については、文献 4 (ICRP Publication 59) に基づいて以下のように見積もった。皮膚は表皮、真皮、皮下組織からなる。手背皮膚表皮の厚さは $85 \pm 26 \mu\text{m}$ であり、基底細胞はその最下層の一層を占める。ここで基底細胞層の厚さを $10 \sim 15 \mu\text{m}$ とすると、表皮表面から基底細胞までの深さは約 $70 \mu\text{m}$ である。表皮直下には毛細血管に富む真皮乳頭層があり、その厚さは表皮と同程度である。その下層には真皮があり、真皮全体の厚さは $0.8 \sim 1.0 \text{ mm}$ である。これらの皮膚組織のうち、組織の放射線早期障害に関係するのは、細胞分裂を行っている表皮基底細胞と有棘細胞である。慢性期には血管に対する障害も問題になる。皮下組織に注入され平面状に分布した放射性核種

から乳頭層までの距離を $800 \mu\text{m}$ 、基底細胞層までの距離を $900 \mu\text{m}$ とする。これらの推定したパラメータおよび山口らが用いたパラメータとの違いを表 4 に示した。

山口らの計算式に基づいて、最も問題となる基底細胞のみの吸収線量を計算すると、 0.10 Gy であった。また、山口らが報告している簡便法に従うと、基底細胞への被曝線量は 1.4 Gy となった。

6. 線量評価のまとめ

複数の論文で指摘されているように、診断用放射性医薬品の皮下漏洩による局所皮膚被曝が無視できないことは確かである。状況によっては確定的影響を生じることがありうる。しかし、すべての条件を安全側にとった過度の安全係数で論じることが必ずしも科学的態度とは言えない。可能な限り具体的な状況データを反映させるべきであると考えられる。本論文では、そのような観点から、山口らのモデルに基づき可能な限り入手できるデータを用いて線量の評価を試みた。その結果、 0.10 Gy あるいは 1.4 Gy という値が得られた。

山口らの計算では、放射性核種が皮下血管から吸収されると考えたモデルであるが、血管内皮への被曝は計算されていない。この場合、飛程の短い Auger 電子の寄与を考慮する必要がある。また、皮下に漏洩した放射性核種は、実際には次第に真皮乳頭層へ浸潤して毛細血管から徐々に吸収されることが想定される。この場合の吸収線量の評価には山口らのモデルとは違ったモデルが必要となり、今後の課題である。今回は、新モデルで計算するための表皮、真皮、皮下組織の構造に関するパラメータを示すにとどめた。

7. タリウム被曝事故報告論文の考察

以上述べてきた背景に基づいて「タリウム放射線皮膚炎」の報告¹⁾を考察すると、いくつかの点で問題があることがわかる。

(1) 線量計算の方法が不適切

本来は外部被曝線量の計算に用いられるべき計算式を使用しているが、この式は今回のような内

部被曝の線量評価に用いるのは適切ではない。山口らのモデル計算の方が妥当であると考えられる。

(2) 体循環に吸収された放射能を考慮していない

実際に核医学検査を行った当事者から入手した画像およびカウントデータから判断すると、全放射能が局所に留まったとは考えにくい。本論文ではカウントデータから局所残留量を約30%と推定した。この条件で山口らのモデルを用いて吸収線量を推定すると0.10 Gyあるいは1.4 Gyとなり、皮膚壊死を生ずる線量にはならない。

(3) 壊死に至るまでの時間が短すぎる

もし2週間で壊死に至ったとすれば、急性皮膚壊死である(報告者もそのように表現している)。これは80~100 Gy以上のきわめて大線量の被曝で起こる現象であり(間期死)、今回のケースではこのような大線量は考えにくい。また、本論文で推定した線量で急性皮膚壊死に至ったとすれば、この症例の組織放射線感受性が数十~数百倍高いことになる。Ataxia telangiectasisなど放射線高感受性となる疾患、糖尿病、結合織疾患、膠原病、過去の放射線治療歴などによる放射線皮膚障害の増強が知られているが、数十~数百倍になることは考えにくい。仮に稲葉らが推定した18 Gyが正しいとしても、この線量で起こる皮膚壊死は文献的にはおよそ被曝8~12週後に出現する。文献2の報告でも3年後との記載がある(いつから始まったのか記載はないが)。また筆者の放射線治療の経験でも40~60日後である。

以上より、稲葉らが報告した症例では、放射線による皮膚障害を生じる閾値より皮膚の被曝線量のはるかに低く、また皮膚の放射線障害発生時期よりも短期間で発症している点から、放射線生物学的に判断すると放射線障害によるものと考えすることは困難である。したがって、他の要因を考慮する必要がある。稲葉らは論文中の考按で、皮膚障害の原因として、放射線障害以外にタリウム溶液の直接毒性による壊死と大量の生食溶液による圧迫壊死の可能性を挙げている。ただし、診断用放射性医薬品の ^{201}Tl 溶液中の塩化タリウム濃度

は、 $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ (1 ppm)で、注射液全量でも $1.5\ \mu\text{g}$ と きわめて微量のトレーサ量であり、薬理学的効果を示さない。一方、心筋SPECT検査の場合、 ^{201}Tl を急速静注するため、20 mlの生食でフラッシュされる。点滴のような緩徐な漏れではなく、用手ではあるが圧をかけて、急速に生食を注入する際に生じた漏れである。注射部位である手背部は皮下組織が薄いため、本例では機械的な圧迫壊死の機序は否定できない。この点で、今回の検査のような生理食塩水のボーラス注入には極力手背部以外を用いるのが望ましいと考えられる。

8. 最後 に

今回検討した放射線皮膚障害の様式および山口らの計算結果から、皮下に漏洩した放射性核種による被曝線量を軽減する対策を考えて見る。

(1) 同一放射能の場合、放射性核種の汚染面積(皮下に分布した面積)が小さいほど被曝線量は多くなる。比放射能の高い少量の放射性核種を注射する時は細心の注意が必要である。漏洩した場合には、広い面積に拡散させる措置をとれば被曝線量が軽減する。

(2) 実効半減期が短いほど被曝線量は少なくなる。したがって、局所加温など、吸収を早める措置が被曝線量の軽減に効果がある。

これらはいずれも、文献12でこれまですでに指摘されている事項である。文献12では以下の事項が対処法としてあげられている。

(1) 皮下漏洩の知識(対処法)と経験のある医師の応援を求める。

(2) 漏洩に気づいたら、注射を中断する。刺入している針から放射性核種を吸引できるか試みる。

(3) 漏洩した範囲をペンでマークする。

(4) 局所から放射性核種を拡散させるために、局所加温、マッサージ、ステロイド剤やヒアルロニダーゼの投与(後者の投与には異論もある)等を行う。

(5) 漏洩局所のカウント(画像)をモニターしてクリアランスを求める。

(6) インシデント(あるいはアクシデント)として記録, およびクリアランス測定結果を記録する.

(7) 局所に滞留した放射性核種による障害の可能性がある時は, 外科的除去を考慮する.

この文献には記載されていないが, 被曝による急性皮膚紅斑は2~3日で観察できるが主要な反応は被曝10~14日以降であることを考慮すると, 潰瘍, 壊死などの高度の障害が予想される場合には放射性核種漏洩後の観察は二週間では不足である. 1月以上の経過観察が必要である.

また, この論文ではこれらの処置を必要とするのは, ^{201}Tl , ^{67}Ga および ^{131}I 注射製剤であり, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I についてはインシデントとして記録にとどめる必要はあるが, 特に対処は必要としないとして述べている点も付記しておく.

謝辞: この論文をまとめるにあたり, 本論文に関する助言をいただいた山口一郎先生, 館野之男博士, 関連資料を提供下さった小西得司博士, 遠藤啓吾博士, 館野之男博士, 日本アイソトープ協会高田稔氏, 日本メジフィジックス社並木宣雄氏に感謝いたします.

文 献

- 1) 稲葉智子, 山中恵一, 水谷 仁: 塩化タリウムによる放射線皮膚炎. 皮膚病診療 2001; 23: 919-921.
- 2) Pier DA, Beekhuis H: Local radiation dose from extravasal Tl-201. *J Nucl Med* 1987; 28: 684. (abstr)
- 3) European Joint Committee on Radiopharmaceuticals of the European Society of Nuclear Medicine and Society of Nuclear Medicine Europe: Injection of Radiopharmaceuticals (Newsletter). *Nucl Med Commun* 1985; 6: 669-674.
- 4) ICRP Publication 59: The Biological Basis for Dose Limitation in the Skin, 1992.
- 5) 別所遊子: IV 部分被曝(皮膚被曝)時のバイオドシメトリー. バイオドシメトリー-人体の放射線被曝線量推定法. 日本アイソトープ協会, 85-92.
- 6) Douglas BG: Implication of the quadratic cell survival curve and human skin radiation "tolerance dose" on fractionation and super fractionation dose selection. *Int J Radiat Biol Phys* 1982; 8: 1135-1142.
- 7) Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, et al: Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -para-boronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res* 1994; 138: 435-442.
- 8) Fukuda H, Mishima Y, Hiratsuka J, et al: BNCT of malignant melanoma—radiobiological analysis and data comparison with conventional radiotherapy. In: Mishima Y (ed), *Cancer Neutron Capture Therapy*. Plenum Press, New York, London, 1996: 663-671.
- 9) Ishii T, Futami S, Nishida M, Suzuki T, Sakamoto T, Suzuki N, et al: Brief note and evaluation of acute-radiation syndrome and treatment of a *Tokai-mura* criticality accident patient. *J Radiat Res* 2001; 42 (Suppl): S167-182.
- 10) 中川恵一, 多胡正夫, 小塚拓洋, 青木幸昌, 大友邦, 佐々木康人: 東海村臨海事故における重度被曝患者の臨床病理学的検討 (P136). 日本医学放射線学会誌 2002; 62: S308.
- 11) Kumatori T, Hirashima K, Ishihara T, Kushisu A, Sugiyama H, Hashizume T: Radiation accident caused by an iridium-192 radiographic source. *IEAE-SM-215/52*, 1975; 35-44.
- 12) Rossi EC, Thorngate AA, Larson FC: Acute radiation syndrome caused by accidental exposure to cobalt60. *J Lab & Med* 1962; 59: 655-666.
- 13) 山口一郎, 富樫厚彦: 血管外に漏れた ^{201}Tl による患者被曝の簡易推定法. 保健物理 2002; 37: 50-55.
- 14) Castronovo FP, McKusick KA, Strauss HW: The infiltrated radiopharmaceutical injection: dosimetric considerations. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 93-97.
- 15) Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ: Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 208-255.

追補 本症例で皮下に漏洩した ^{201}Tl の割合と吸収半減期の推定法

核医学会のリスクマネージメント委員会を通じて、当該患者の検査を担当された医師に、撮像された心筋 SPECT の早期画像と後期画像のデータの照会を行った。このデータに基づき、投与部位の ^{201}Tl 局所停滞率と局所からの経時的な吸収と消失の指標である有効半減期を推定した。

早期 SPECT 像は視覚的には良好な画像である。後期像は注射3時間後に撮像されており、やはり視覚的には良好な心筋像が得られている。

本例で早期像から作成した polar map の pixel あたりの max カウントは 207 であった。体重 55 kg 程度の人では通常 201 ~ 210 カウントで、体重 35 kg の人では 201 ~ 290 カウントである (この患者の体重は 42 kg)。この範囲の値 210 ~ 290 カウントと比べて本症例は 4 ~ 31% 少ない値であった。ここで安全側をとり、30% の放射性核種が局所に留まったと仮定する。また、通常の症例で早期像と後期像とを比較した心筋からの洗い出しは 3 ~ 4 時間で 40% 程度であるが、この症例の後期像から作成した polar map の max カウントは 209 で、洗い出しは観察されなかった。このことから、局所の放射性核種が徐々に吸収され洗い出しをうち消すだけの ^{201}Tl が静脈内、心筋へ持続的に入力していることになる。この症例での洗い出しを通常より低めに見て 30% とすると、皮下に漏れた放射能のうち、この洗い出しに相当する放射能が 3 時間かけて局所から心筋に供給されたことになる。このことから以下に示す計算により局所に留まった放射性核種の有効半減期は約 120 分と推定された。

(1) 仮定条件

- 1) 注射全放射能を A とする。
- 2) ^{201}Tl の心筋における distribution volume を V とする。
- 3) 全心筋がすべて max カウントを示したと仮定する (*).
- 4) 皮下漏洩がなかった場合の心筋からの洗い出しを 3 時間で 30% と仮定する。
- 5) 早期像撮像後は、心筋に流入するのは局所に漏洩した放射能からの吸収のみと仮定する。(他臓器からのクリアランスによる再循環は無視)
- 6) 皮下に漏洩した量は 30% とする。

(2) 局所からの吸収半減期の推定

- 1) 早期像における心筋全放射能 = 207V
- 2) 皮下漏洩がないときの 3 時間後の放射能 = $207(1.0 - 0.3)V = 144.9V$
- 3) 実際の後期像 (3 時間後) における心筋全放射能 = 209V
- 4) 3 時間の間に心筋に流入した放射能 = $209V - 144.9V = 64.1V$

したがって 64.1V の心筋取り込みを生ずる局所からの供給放射能を X とすれば、 $207V/0.7A = 64.1V/X$ (注射時静脈に投与された 0.7A の入力で 207V の心筋取り込みがあった。皮下から吸収された放射能もこれと同じ割合で心筋に取り込まれると仮定)

$$X = 0.217A$$

皮下に漏れた 0.3A の放射能のうち 3 時間で 0.217A が静脈に吸収される。したがって吸収の半減期は約 120 分となる。

* SPECT 装置の分解能と recovery coefficient を考慮すると、心筋すべてが max カウントを示すという仮定もあながち過大評価ではない。

放射性医薬品の適正投与量

はじめに

核医学で使用される放射性医薬品は、体外診断薬、体内診断薬、内用療法用放射性医薬品に3大別される。体外診断薬は患者の体内に投与されることはなく、医療被曝の原因とならないのでここでは取り扱わない。内用療法用の放射性医薬品についても別途考慮されるので、ここでは取り扱わず、体内診断用放射性医薬品のみを考察する。

体内診断用放射性医薬品の特徴

体内診断用放射性医薬品は、治療用医薬品や放射線画像診断用の体内診断用医薬品(以下通常薬品)とは異なる特性があり、投与量の決定理論も異なる。

通常薬品の投与量を決定する第一の因子は血中濃度である。治療効果または診断効果を発揮するのに必要な血中濃度(有効血中濃度)が、基礎実験、動物実験にて決められ、臨床試験にて確認される。尿、胆汁などの体液中に分泌・排泄され、ここでの効果が目的とされる場合にも、これら体液中の必要濃度を得るための血中濃度が、同様に決められる。もう一つの因子は、有効血中濃度の持続時間である。有効血中濃度以上を投与期間中持続的に保つ必要のある薬品と、間歇的に最有効血中濃度以上を達成すればよい薬品とでは、投与量と分割回数などが異なる。癌の疼痛緩和に用いる除放射性モルヒネ製剤は、有効血中濃度をずっと維持する必要がある薬品の典型例である。一方、CT造影剤は有効血中濃度を、撮影に必要な短時間のみ保てばよい薬品の典型である。

体外診断用放射性医薬品の投与量決定理論は上記と全く異なる。第一の因子は、投与された人体がこうむる放射線被曝量である。臨床医学上容認されうる範囲の放射線被曝量であることが求められる。第二の因子は診断に適する画像が、第一の因子の制限下で、撮像できることである。診断に適する画像を採取するための投与量は多くの因子の影響を受けるので、同一の検査であっても同一の投与量でよいわけではない。撮像機器の放射線検出感度が高いほど投与量は少なくてすむ。同じ撮影機器を使用しても、装着するコリメータにより同じ画質を得るための投与量が異なってくる。要求される診断の質により必要な画質が異なるので、投与量も変化する。したがって、一つの検査と使用する放射性医薬品の組み合わせに対して、固定した投与量を規定することは困難である。

核医学検査による放射線被曝は、ほかの放射線画像診断とは異なっている。核医学では、患者の放射線被曝は体内に投与した時点で確定し、以後の撮影方法には一切関係がない。どの部位を何枚撮像しても放射線被曝は増加しない。さらに、被曝は投与した放射性医薬品の生体内分布と代謝に依存するので、最大の被曝を被る臓器が、撮像対象の臓器とは異なる場合もある。一方、核医学検査以外の放射線画像診断では、撮影方法・回数・部位により被曝は決定される。すなわち、多数・多部位を撮影するほど放射線被曝は増加するのである。

核医学検査の体外診断放射性医薬品の至適投与量

前項のごとく、放射性医薬品の投与量に影響する因子は多数あるため、経験的に定められているのが実情であり、またもっとも簡便である。ここでは、わが国の代表的教科書(最新臨床核医学第3版、金原出版株式会社、東京、1999)、米国核医学会のガイドライン(http://www.snm.org/policy/new_guidelines_1.html)、米国心臓核医学会のガイドライン(<http://www.asnc.org/>)を参照した(表)。

米国とわが国の保険診療適応疾患の違いを反映して、わが国でのみ投与量が決められているもの、逆に、わが国で健康保険適応がない等のため、米国でのみ投与量が記載されている薬剤がある。前者には、心筋 I-123 BMIPP(投与量の記載は出典にはないが、通常 111 MBq 程度)、心 I-123 MIBG、肝 Tc-99m GSA、

などがある。MIBG は褐色細胞腫や小児の神経芽細胞腫の診断と病期決定に有用な薬剤であるが、被曝線量を考えると、I-131 MIBG でなく、I-123 MIBG をこれらの診断のためには用いるべきである。しかし、I-123 MIBG にはこれら疾患に健康保険の適応がないために、被曝の増加と結果判明までに長時間を要する欠点を知りながら、I-131 MIBG が使用される。患者の被曝の点からは早急に改善すべきである。米国で使用され、わが国で記載がないものとしては、乳腺および副甲状腺 ^{99m}Tc-MIBI が主なものである。

表 体外診断用放射性医薬品の標準的投与量

検査	放射性医薬品(検査法)	成人投与量 (MBq)			小児投与量 (MBq/kg)	
		SNM	Text 1	ASNC	SNM	Text 1
Gated equilibrium RNA	Tc-99m RBC	555-1110	600-1000		7-15	
Gated equilibrium RNA	Tc-99m HAS	370-740	600-1000		5-10	
心筋血流	Tl-201(注射1回/日)	147以下	74-111	92-111	N/A	
心筋血流	Tl-201(注射2回/日)	147以下		92-111	N/A	
心筋血流	Tc 心筋血流製剤(1日法)	1480以下	1210	1480	N/A	
心筋血流	Tc 心筋血流製剤(2日法)	1110以下	555-740	740-1110	N/A	
心筋壊死	Tc-99m ピロリン酸		740			
心筋脂肪酸代謝	I-123 BMIPP		記載なし			
心筋交感神経活性	I-123 MIBG		111			
甲状腺	I-123	7.4-25 p.o.	3.7-7.4 p.o.		0.1-0.3	
甲状腺	Tc-99m O ₄ ⁻	75-370	71-111		1-5	
甲状腺	I-131	1.85-7.4 p.o. 治療の時以外は使用不可	3.7 p.o.(放射性ヨード内用療法用)		0.025-0.1 治療の時以外は使用不可	
甲状腺(分化癌の場合)	I-131	185 p.o.			N/A	
甲状腺(分化癌の場合)	I-123	37-74 p.o.			N/A	
甲状腺(分化癌の場合)	Tl-201	N/A			N/A	
甲状腺(分化癌の場合)	Tc-99m MIBI	N/A			N/A	
副甲状腺	Tl-201/Tc-99m O ₄ ⁻ (subtraction)	75-130/75-130	74/185		N/A	
副甲状腺	Tc-99m MIBI(2回撮影)	740	600-740		N/A	
副甲状腺	Tc-99m MIBI/I-123(subtraction)	740/7.5-20			N/A	
副甲状腺	Tc-99m MIBI/Tc-99m O ₄ ⁻ (subtraction)	740/185-370	600-740/185		N/A	
副腎皮質	I-131 Adosterol		18.5-37/1.7 m ²			
副腎髄質	I-131 MIBG		18.5			
尿素呼気試験	C-14 urea	37 p.o.			N/A	
胃排泄能	Solid food or liquid food	7.4-14.9 p.o.	7-11		N/A	
消化管出血	Tc-99m RBC, Tc-99m-DTPA-HAS, Tc-99m HAS	750-1100	740-925		10-15	
異所性胃粘膜	Tc-99m O ₄ ⁻	300-450	370-555		4-6	0.37-0.74
肝コロイドシンチ	Tc-99m colloid	150-220	74-148		1.5-2.2	
肝血液プール	Tc-99m RBC	750-925			7-11	
肝受容体シンチ	Tc-99m GSA		185			
肝灌流シンチ(動注用ポートから)	Tc-99m MAA	40-110			1.5-2.2	
肝胆道シンチ	Tc-99m	50-200	185		2-7	
腎(腎血管性高血圧用)	Tc-99m MAG3(1日法)	37/200-400			3.7	
腎(腎血管性高血圧用)	Tc-99m MAG3(2日法)	200-400/日			3.7	
腎(腎血管性高血圧用)	Tc-99m DTPA(1日法)	37/200-400			3.7	
腎(腎血管性高血圧用)	Tc-99m DTPA(2日法)	200-400/日			3.7	
腎動態シンチグラフィ	Tc-99m DTPA, Tc-99m MAG3					3.7-7.4
ガリウムシンチ(炎症疾患)	Ga-67	150-220	74-185		1.5-2.6	
ガリウムシンチ(腫瘍)	Ga-67		111-370			
タリウム腫瘍シンチ	Tl-201 Cl		74-111			

放射性医薬品等適正使用評価小委員会(小西班)

白血球シンチ	In-111 WBC(骨髄炎では Tc-99m Sulfur colloid 骨シンチ併用)	10-20 (300-370)	10-20	0.1-0.15 (4-5.3)	0.15-0.25
白血球シンチ	Tc-99m HMPAO-WBC	185-370	185	2.5-5	2.5-5
乳腺	Tc-99m MIBI	740-110	555-740	N/A	
利尿腎シンチ	Tc-99m MAG3	N/A		3.2-4.2	
利尿腎シンチ	Tc-99m DTPA	N/A		3.2-4.2	
RI 膀胱造影	Tc-99mO ₄ ⁻	N/A	37	18.5-37	
RI 膀胱造影	Tc-99m DTPA or sulfur colloid	N/A	37	18.5-37	
精巣シンチ	Tc-99m DTPA-Albumin		740		
腎 DMSA シンチ	Tc-99m DMSA	N/A	80-150	1.5-1.9	
肺換気シンチ	Tc-99m テクネガス	N/A	発生器仕込量 259-370	N/A	
肺換気シンチ	Tc-99m DTPA	20-40(ネブラ イザ仕込量 900-1300)	37 以上	0.4-0.6	
肺換気シンチ	Kr-81m	40-400		0.5-5	
肺換気シンチ	Xe-133	200-750	370	10-12	
肺血流シンチ	Tc-99m MAA	40-150	40-150	0.5-2	0.5-2
骨シンチ	Tc-99m リン酸 / フォス フォン酸塩	740-110	400-800	9-11	
脳血流シンチ	Tc-99m 脳血流製剤		370-740		
脳血流シンチ	I-123 IMP		111-222		
脳槽シンチ	In-111 DTPA		37		

*出典

SNM: Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual. Society of Nucler Medicen Inc. Reston, 1999

(http://www.snm.org/policy/new_guidelines_1.html)

text 1: 最新臨床核医学 第3版、金原出版株式会社、東京、1999

ASNC: American Society of Nuclear Medicine Guideline (<http://www.asnc.org/>)

放射性医薬品の適正投与量について

放射性医薬品の適正投与量は、患者の利益と被曝を考慮して決定されなければならないが、すでに平成13年度分担報告書において、国際原子力機関の出版した放射線基本安全基準 (Basic Safety Standards, BSS) の日本語訳 (日本医学放射線学会作成) に基づき、放射性医薬品の適正投与量について、BSS が定めるガイダンスレベルを示した。わが国における適正投与量は、このガイダンスレベルを考慮して、放射性医薬品添付文書 (2001年版) に記載されている投与量と比較検討した。その結果、日本核医学会として別表に記載するように「参考提案値」を示し、適正投与量を考慮する基礎となるべき資料を提案する。投与される対象は代表的成人患者を基準としているが、体格、検査条件等を考慮すると、単一投与量を決めることは困難であり、放射性医薬品添付文書にならい、「参考提案値」は上限値のみを示すこととし、これ以下の投与量で適宜増減することが望まれる。適正投与量の「参考提案値」を作成するに際して、現在、脳、心筋等多くの核医学検査がシングルフォトン断層撮影 (SPECT) で実施されているにもかかわらず、放射性医薬品添付文書では、従来の平面撮影を基準にして投与量が決められており、必ずしも核医学診療の実態に沿わない面がある。このような実態を前提にして、以下のような事項について検討した上で、適正投与量を決めることが望まれる。

1. 投与放射エネルギーを決定するに際して以下の点を考慮すべきである。
 - (1) 患者に投与する時点での放射エネルギーを測定することが原則であり実測することが望ましいが、実測が困難な場合、検定日時より容易に計算できるような換算表を常備して正確な投与量を決定することに努めるべきである。
 - (2) 投与量は一律とするのではなく、「参考提案値」を上限として体重、検査目的等を考慮して適宜増減すべきである。
 - (3) SPECT 検査における投与量は、原則として平面撮影に順ずるべきであるが、検査の種類によっては、放射性医薬品添付文書記載の上限値では実施困難である検査が存在する。このような検査については、その意義を十分判断し、かつ患者に対して説明と同意の上、実施すべきである。なお、別表中に SPECT 検査のための「参考提案値」を示した (別表中 ** 印)。
 - (4) 「参考提案値」は、放射性医薬品添付文書に準拠しているが、ガンマカメラ等計測技術の進歩によって、投与量を減ずることは将来実現可能であり常に考慮すべきである。
2. いわゆる適応外疾患について、放射性医薬品添付文書との整合性を考慮すべきである。
 - (1) 保険診療が原則である以上、適応疾患については遵守すべきであるが、核医学研究あるいは臨床研究等で十分検査意義が認められている疾患等については、患者に対する十分な説明と同意の上、当該検査を実施すべきである。なお、現在核医学診療現場で実施されている可能性のある検査については別表中 * 印を付したので参考にされたい。
 - (2) 適応疾患の拡大は、患者にとっても利益が大きいので、日本核医学会ともどもその実現に努力することが望まれる。

本勧告は、患者にとって最大限の利益をもたらす、かつ被ばく線量を許容される範囲に制限することを前提にして、放射性医薬品の投与量の最適化を図るためのものとなることを期待する。

放射性医薬品等適正使用評価小委員会(小西班)

(別表) 代表的成人患者の核医学診断における放射能の使用量について

検査	核種	化学形態	検査当りの通常 最高放射能 (MBq) (注 1)	添付文書 (MBq) (2001 年) (注 2)	参考提案値 (MBq)
骨撮像	^{99m} Tc	リン酸塩とリン酸化合物	600	555~740 370~740	~740
骨撮像 (SPECT)	^{99m} Tc	リン酸塩とリン酸化合物	800		*~740
骨髄撮像 (static)	^{99m} Tc	標識コロイド	400		*~400
脳撮像 (static)	^{99m} Tc	TcO ₄ ⁻	500	74~740	*~740
		DTPA	500		~740
脳血流	^{99m} Tc	HMPAO	500	370~740	~740
脳槽撮像	¹¹¹ In	DTPA	40	18.5~37	~37
甲状腺撮像	^{99m} Tc	TcO ₄ ⁻	200	74~370	~200
	¹²³ I	I ⁻	20	3.7~7.4	~7.4
甲状腺転移(全摘後)	¹³¹ I	I ⁻	400	18.5~370	~370
副甲状腺撮像	²⁰¹ Tl	TlCl	80	74	~74
肺換気撮像	^{81m} Kr	ガス	6000	記載なし	~6000
	^{99m} Tc	DTPA-エアロゾル	80	259~370	~370
				(テクネガス)	
肺換気検査	¹³³ Xe	ガス	400	370	~370
肺血流撮像	^{99m} Tc	人アルブミン	100	37~185	~185
肺血流撮像(+静脈造影)	^{99m} Tc	人アルブミン	160	37~370	~370
肺撮像 (SPECT)	^{99m} Tc	MAA	200	37~370	~370
肝臓と脾臓撮像	^{99m} Tc	標識コロイド	80	18.5~111 37~111	~111
機能的胆道系撮像	^{99m} Tc	Iminodiacetates と同等化合物	150	74~185	~185
脾臓撮像	^{99m} Tc	標識変性赤血球	100		*~111
肝臓撮像 (SPECT)	^{99m} Tc	標識コロイド	200	18.5~111	**~185
ファーストパス血流検査	^{99m} Tc	TcO ₄ ⁻	800		*~740
		DTPA	800		*~740
血液プール撮像	^{99m} Tc	人アルブミン複合体	40	740	~740
心と血管撮影/ブローベ検査	^{99m} Tc	人アルブミン複合体	800	740	~740
心筋撮像	^{99m} Tc	Phosphonate とリン酸塩化合物	600	370~740	~740
心筋撮像 (SPECT)	^{99m} Tc	Isonitriles	600	370~555	~555
	²⁰¹ Tl	TlCl	100	74	**~111
	^{99m} Tc	Phosphonate とリン酸塩化合物	800	370~740	~740
胃/唾液線撮像	^{99m} Tc	TcO ₄ ⁻	40	185~555	~370
メッケル憩室撮像	^{99m} Tc	TcO ₄ ⁻	400	185~370	~370
消化管出血	^{99m} Tc	標識コロイド	400	37~185	~185
		標識赤血球	400		*~370
腎撮像	^{99m} Tc	DMSA	160	37~185	~185
腎撮像/レノグラフィ	^{99m} Tc	DTPA	350	74~555	~370
	^{99m} Tc	MAG3	100	200~555	~370
	¹²³ I	OIH	20		*~37
腫瘍/膿瘍撮像	⁶⁷ Ga	クエン酸塩	300	1.11~1.48/kg	~111
	²⁰¹ Tl	TlCl	100	55.5~111	~111
腫瘍撮像	^{99m} Tc	DMSA	400		*~370
神経外胚葉腫瘍撮像	¹²³ I	MIBG	400		*~111
	¹³¹ I	MIBG	20	20~40	~40
リンパ節撮像	^{99m} Tc	標識コロイド	80		*~80
膿瘍撮像	^{99m} Tc	HMPAO 標識白血球	400		*~400
	¹¹¹ In	標識白血球	20	3.7~37	~37
血栓撮像	¹¹¹ In	標識血小板	20	3.7~37	~37

放射性医薬品等適正使用評価小委員会(小西班)

ガイドンスレベルに記載ない例(注1)

例

脳血流	^{99m}Tc	ECD	400~800	~800
	^{123}I	IMP	37~222	~222
心筋脂肪酸代謝	^{123}I	BMIPP	74~148	~148
肝機能検査	^{99m}Tc	GSA-DTPA	185	~185
心筋撮像(SPECT)	^{99m}Tc	テトロフォスミン	185~740	~740

注1: ICRP 勧告 1990 (Publication 60) に基づき, IAEA が出版した BSS 中, 「別表 III 医療被曝に対する線量, 線量率, 放射能のガイドンスレベル 核医学診断におけるガイドンスレベル 表 III-V 代表的成人患者の核医学診断の使用量のガイドンスレベル」より一部省略して引用したもので, 「ICRP 勧告の日本人への適用に関する調査報告書. ICRP 勧告の日本人への適用に関する調査委員会(主任研究者 金子昌生). 日本医学放射線学会 1997 年 3 月」より抜粋.

注2: 「インビボ放射性医薬品添付文書集(2001 年度版)日本アイソトープ協会」より引用.

*: 添付文書に適応疾患としての記載なし.

** : 「インビボ放射性医薬品添付文書集(2001 年度版)」の投与量範囲では, SPECT 撮像は困難であり, 特別の「参考提案値」を示す.

参考資料

1. ICRP 勧告の日本人への適用に関する調査報告書. 日本医学放射線学会 ICRP 勧告の日本人への適用に関する調査委員会(主任研究員 金子昌生)1997 年 3 月.
2. インビボ放射性医薬品添付文書集(2001 年度版). 日本アイソトープ協会 2001 年 9 月.

放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成のための調査

診断用放射性医薬品の多くは、現在シリンジタイプとして放射性医薬品メーカーより供給されている。しかしながら Tc-99m 製剤に関しては、ジェネレーターと組み合わせて使用することができる有利性からキットとしても入手可能であり、院内において用時調製が可能である。また、中には Tc-99m-HMPAO のように、その化学的不安定性が特徴となっている放射性医薬品ではキットのみにより使用可能なものもある。これらのキット製剤は上記のように使用時に院内核医学施設において、ジェネレーターより Tc-99m-パーテクネートを溶出し、それぞれのキットバイアルと混合・反応させることにより製剤化する。これらの薬剤の調製は、現状では核医学施設内において検査担当医師あるいは診療放射線技師が実施しているのが大半であり、薬剤師が関与していることはまれであり、キット製剤調製後の品質検査も行われていないのが実態である。

このような状況はキット製剤の調製担当者が明確にされていないことによるものであり、多くの現場の診療放射線技師はキット調製行為は薬剤師業務であり、技師が行うことは違法行為ではないのかという疑念を抱きながら作業を行っている。また、病院薬剤師は放射性物質の取扱いに対する知識がない、人員不足、調剤報酬がない、法律的根拠がない等の理由により、放射性医薬品調製に関わろうとしていない。

現状において、特に調製後の品質管理が疎かにされていることは重要であり、本来期待されるべき検査結果が得られていないことがあるなど、被検者にとって正確な検査結果が得られないのみならず、無用の被曝を与えるなど、改善されるべき点が多いと言わざるを得ない。

平成 14 年 4 月 1 日より FDG の PET 検査が保険適用となり、調製・品質管理に薬剤師の関与がうたわれていることもあり、薬剤師側の意識も変わりつつあることが期待される。そこで、全国の主要な核医学検査施設を対象にして放射性医薬品調製の実態調査を行い、特に放射性医薬品の調製・品質管理を中心に放射性医薬品の適正使用に資するガイドラインの提案を行うことが本調査の目的である。

方 法

別紙 1, 2, 3 に示すようなアンケート調査票を核医学検査担当医師(以下、医師)向け、核医学検査室担当診療放射線技師(以下、技師)向け、放射性医薬品に関わる薬剤師(以下、薬剤師)向けの 3 種類作成した。これらのアンケート調査票を、平成 14 年 4 月～7 月の Tc-99m ジェネレーター購入数量合計が 100 GBq 以上となる全国 191 施設に対して送付し、回答を求めた。

結 果

資料 1 にアンケート調査集計をまとめた。

1. 回答者数

技師からは 191 施設中、127 施設より回答を得た。アンケート回収率 66.5% であった。医師からは同じく、115 施設より回答を得た。回収率は 60.2% であった。薬剤師からは 69 施設からしか回答を得られなかった。回収率は 36.1% であった。

薬剤師からの回収率が他に比べてよくないが、回答のなかった施設の多くからは放射性医薬品の運用に薬剤師が一切関与していないので回答不能、との返答が添付してあり、アンケート依頼文書の書き方に問題があったかもしれない。しかしながら、核医学検査室における実状は技師からの回答により判断可能である。

2. 回答者について

各職種とも、平均年齢 40 歳代がもっとも多く、各医療従事者免許経験は 20 年前後であった。医師お

よび技師の核医学担当経験年数は 13、4 年であり、回答内容にはその十分な経験が反映されているものと考えられる。薬剤師はほとんどが核医学検査に関わっておらず、平均すると 1.4 年となった。核医学会は核医学認定医資格を発行しているが、認定医を有するものは回答者中の 58% であった。また最近、核医学検査技術学会は核医学専門技術者の認定を技師向けに行っているが、回答者中、取得者は 13% であった。なお、薬剤師にはこのような資格制度はない。

3. 標識操作・品質検査(以下、QC)経験

ミルク操作の経験なしを 0 点とし、普段実施しているという回答を 4 点として点数化したところ、技師 3.62 点、医師 1.23 点、薬剤師 0.19 点であった。多くの施設でミルク操作は技師が行っていることが窺える。また同様にキット調製経験に関しては、技師 3.52 点、医師 1.27 点、薬剤師 0.18 点であり、本操作に関しても技師が行っているのが実状である。Tc-99m シリンジ製剤の QC に関する経験の有無を同様に点数化したところ、技師 0.34 点、医師 0.28 点、薬剤師 0.03 点であり、Tc-99m キット製剤の QC に関しては技師 0.55 点、医師 0.35 点、薬剤師 0.03 点であった。わずかにシリンジ製剤に比べてキット製剤の方が QC が行われているようであるが、半数以上の施設においてキット製剤でも QC が行われていないことがわかる。

4. Tc-99m 製剤の不良事例の有無

Tc-99m 製剤の不良事例がこれまでにどれだけあるかを質問した。技師からの返答が最も実状を表していると思われるので、技師からの返答のみを示すと、123 回答中、59 施設 (48%) で何らかの Tc-99m 製剤の不良事例を経験していることがわかった。その頻度はそれほど多くはなく、ほとんどの回答に関しては、導入初期に数度あったというものである。また、8 施設ではシリンジ製剤でも不良が報告された。不良事例が多いのは、パーティクルサイズが問題となる MAA 製剤、ジェネレーターの取扱が問題となる HMPAO、キットが複数バイアルのため調製操作が複雑となる ECD が最も多く、何らかの注意を要するものにやはり不良事例が偏っていた。もちろん、これらの製剤が使用頻度が高いこともあると思われるが、核医学の中で検査頻度が最も高い骨シンチ製剤では MDP および HMDP 合わせて 12 例であり、使用頻度だけに依存するわけではないと考えられた。また、不良となった理由としては、原因不明が最も多く、58.6% を占め、次いで、調製法の間違いが 32.8% を占めた。

5. シリンジ製剤の QC は必要か?

この質問に関しては、不要であるとの回答が、技師 85.4%、医師 81.7%、薬剤師 82.4% であった。また、その理由の約 80% が本来そのように製剤化されているからというものであった。これに次いで多い理由として、約 30% が時間がないことを挙げている。

6. キット製剤の QC は必要か?

この質問に関しては、不要であるとの回答が、技師 57.4%、医師 59.5%、薬剤師 52.9% であった。また、不要である理由としてはシリンジ製剤と同じく、本来そのように製品化されているはずであるからというものであり、品質検査の知識がない、材料がないという回答も多く見られた。逆に必要であるという理由としては、被検者と検査側の利益確保のためというものが上位を占めた。この際、調製手順に自信が持てないからというものはあまり選択されていなかった。

7. 本来、調製操作は誰が行うべきか？

この質問に関しては、下表のような結果となった。

		医 師	薬剤師	技 師	臨検技師	看護師	バイト
回 答 者	技 師	60.8%	76.0%	52.0%	4.0%	2.4%	0.0%
	医 師	48.7%	56.6%	60.2%	6.2%	0.9%	0.0%
	薬剤師	50.8%	49.2%	70.8%	9.2%	0.0%	0.0%

前回調査の時と同様、薬剤師は「技師が調製するべきである」とする意見が最も多かった。しかしながら、約半数の薬剤師が「薬剤師が調製するべきである」と考えており、実際には調製操作に関わっていない薬剤師が多いことを考慮すれば、高い回答率であると考えられる。技師は、「薬剤師が調製すべきである」とする意見が最も多い。

8. 本来、QC は誰が行うべきか？

この質問に関しては、下表のようになった。

		医 師	薬剤師	技 師	臨検技師	看護師	バイト
回 答 者	技 師	40.3%	79.8%	43.5%	3.2%	0.8%	0.0%
	医 師	44.2%	57.5%	54.0%	1.8%	0.0%	0.0%
	薬剤師	37.1%	54.8%	72.6%	8.1%	0.0%	0.0%

調製操作に比べて「薬剤師が行うべきである」という意見が技師の中にさらに多く見られた。7.の調製操作では医師が行うべきという意見が約60%見られたのに対し、QCでは40%に減少している。医師からの回答も同様の傾向を見せているが、技師ほどに意識は高くない。薬剤師も同様の傾向であるが、半数以上が薬剤師が行うべきであると回答しており、前回の調査と大きく異なっている。

9. 処方箋等は発行されているか？

これに関しては、ほとんどの施設で発行されていないことがわかった。また、64%が発注依頼書のみで十分であると考えている。その反面、30%弱の施設では何らかの調製依頼箋や調製記録を必要としている。

10. 薬剤部での処方箋等の取扱

放射性医薬品の調製依頼箋が発行された場合、薬剤部で取り扱うかという質問に対して、88%の施設で業務外であるため断るとの回答が得られた。この回答は現在の薬剤部で取り扱えるかという質問として回答されており、将来的にどうかというものではない。

11. 薬剤部が関与する条件

放射性医薬品の調製操作、QCに薬剤部が関与するためにはどのような環境整備が必要かを質問した。放射性物質の取扱教育、QCの取扱教育、核医学教育、人員の補充、保険報酬の手当がほとんどの施設により選択された。

12. 専門薬剤師制度について

核医学認定医のような放射性医薬品専門薬剤師制度について意見を求めたところ、「業務が増えるだけなので不要である」という意見が21%に見られたが、他は「ぜひ取得したい」という意見から、「薬剤師

業務の拡大に意味がある」、「診療報酬に関係するのであれば」、「制度次第」など、肯定的な意見が多く見られた。特に「薬剤師業務の拡大に意味がある」とする意見が36.1%を占め、FDGが保険適用となった近年、薬剤師側の意識も変化しているものと考えられる。11.の設問にも関係するが、薬剤師に対する核医学・放射性医薬品に関する啓発活動が圧倒的に不足していると考えられた。

これらの結果をまとめると、考えていたよりもキット製剤を用いたTc-99m標識薬剤による不具合を経験している施設が多いと思われる。もちろん、その頻度は高くないが、QCの頻度が全体に低いことを考え合わせると、被検者に投与しその画像を見るまで調製放射性医薬品の不具合に気が付かないことになる。このため、実際には軽微な不具合はより高頻度で起きている可能性が否定できない。またこのような不具合により、被検者に無用の被曝を起こさせるとともに、適正な検査結果が得られていないことがあるものと推察された。このような事態を避けるには、投与前にQCがなされていることが肝要であり、そのことで無用の被曝を避けることが可能になると考えられる。しかしながら、現状の検査室の人員では時間や経験、結果の妥当性の判定経験等がないためにQCがされない、あるいはできない状況にあることは否定できない。

このため、本来薬剤師が化学・生物学を基礎に医薬品に関する知識を有する職能であることから、放射性医薬品の取扱に積極的な関与を促すことが必要であると考えられた。現状では、アンケート結果からも推察されるようにほとんどの施設で薬剤師の関与は得られていないので、すぐに調製操作から薬剤師に委ねさせることは人員面、知識面からも現実的ではないと思われるが、QCについては薬剤師が実施するような方策が必要と考えられた。

以上のような結果に鑑み、放射性医薬品の適正使用を目的として、

- ・組織のスリム化のおり、放射性医薬品担当者の人員増がなされればベストだが、現員で対応する場合、調製までは技師でもQCについては薬剤師が実施する
- ・QCに対する診療報酬を手当する
- ・核医学会、薬剤師会等による啓発活動を行い、専門薬剤師制度を策定する

を提言する。

なお、キット製剤取扱マニュアルについては日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会にて作成準備中である。

資料1：アンケート調査集計

技師												
所在地	年代	免許年数	検医学経験年数	検医学専門技術者	ミルキング経験	キット調製経験	シリンジQC経験	キットQC経験	キット不良事例	不良事例	不良理由	シリンジQC要?
北海道	11	40.6	20.1	13.0	回答総数 126	回答総数 127	回答総数 127	回答総数 125	回答総数 124	回答総数 123	回答総数 59	回答総数 58
北日本	12				未取得 110	経験無し 1	経験無し 6	経験無し 86	経験無し 67	無し 64	パーテクネ 1	搬送方法 2
関東・甲信越	36				取得 16	ほとんど無し 7	ほとんど無し 6	ほとんど無し 35	ほとんど無し 50	有り 59	MDP 5	保存方法 2
中部	22				時々実施 16	時々実施 9	時々実施 8	時々実施 4	時々実施 5		HMDP 11	容器 2
近畿	18				まゝ実施 16	まゝ実施 5	まゝ実施 3	まゝ実施 0	まゝ実施 0		MAG3 4	調製法 19
中国四国	17				普段実施 105	普段実施 104	普段実施 104	普段実施 0	普段実施 2		DMSA 3	有効期限 0
九州沖縄	11				取得率 0.13	平均点 3.62	平均点 3.52	平均点 0.34	平均点 0.55	平均点 0.48	ECD 17	無検査 9
127											MBI 2	平均点 0.15
											その他 34	
											テトロ 10	
											ピロ 3	
											DTPA 1	
											D-HAS 0	
											MAA 18	
											スズコロ 5	
											Phytate 1	
											NGA 0	
											PMT 0	
											HDA 0	
											(シリンジを含む)	
医師												
所在地	年代	免許年数	検医学経験年数	検医学専門医	ミルキング経験	キット調製経験	シリンジQC経験	キットQC経験	キット不良事例	不良事例	不良理由	シリンジQC要?
北海道	8	40.6	17.3	14.4	回答総数 115	回答総数 115	回答総数 115	回答総数 113	回答総数 113	回答総数 109	回答総数 46	回答総数 43
北日本	11				未取得 52	経験無し 35	経験無し 37	経験無し 88	経験無し 80	無し 61	パーテクネ 0	搬送方法 1
関東・甲信越	32				取得 62	ほとんど無し 55	ほとんど無し 48	ほとんど無し 21	ほとんど無し 26	有り 48	MDP 11	保存方法 2
中部	20				時々実施 62	時々実施 6	時々実施 10	時々実施 2	時々実施 7		HMDP 10	容器 1
近畿	19				まゝ実施 62	まゝ実施 2	まゝ実施 2	まゝ実施 1	まゝ実施 0		MAG3 0	調製法 10
中国四国	16				普段実施 17	普段実施 18	普段実施 18	普段実施 1	普段実施 0		DMSA 3	有効期限 4
九州沖縄	9				取得率 0.58	平均点 1.23	平均点 1.27	平均点 0.28	平均点 0.35	平均点 0.44	ECD 12	無検査 4
115											HMDPAO 13	平均点 0.18
											MBI 2	
											その他 25	
											テトロ 3	
											ピロ 1	
											DTPA 0	
											D-HAS 0	
											MAA 17	
											スズコロ 0	
											Phytate 0	
											NGA 1	
											PMT 0	
											HDA 0	
											(シリンジを含む)	
薬剤師												
所在地	年代	免許年数	検医学経験年数		ミルキング経験	キット調製経験	シリンジQC経験	キットQC経験	キット不良事例			シリンジQC要?
北海道	5	44.9	21.6	1.4	回答総数 65	回答総数 67	回答総数 67	回答総数 68	回答総数 68	回答総数 68	回答総数 68	回答総数 34
北日本	5				経験無し 59	経験無し 59	経験無し 62	経験無し 67	経験無し 67	無し 5		不要 28
関東・甲信越	17				ほとんど無し 2	ほとんど無し 2	ほとんど無し 2	ほとんど無し 0	ほとんど無し 0	有り 3		要 6
中部	14				時々実施 17	時々実施 1	時々実施 1	時々実施 1	時々実施 1	不明 60		
近畿	11				まゝ実施 17	まゝ実施 0	まゝ実施 0	まゝ実施 0	まゝ実施 0			
中国四国	11				普段実施 17	普段実施 2	普段実施 2	普段実施 0	普段実施 0			
九州沖縄	6				平均点 0.19	平均点 0.18	平均点 0.18	平均点 0.03	平均点 0.03	平均点 0.03		平均点 0.18
69												

シQC理由	キットQC要?	キQC理由	調整操作	QC操作	地方薬等	地方薬等要?
回答総数	121	回答総数	116	回答総数	124	回答総数
被検者利益	13 不要	70 自信無し	7 医師	76 60.8% 医師	50 40.3% 無し	122 調整依頼書
検査側利益	9 要	52 被検者利益	34 薬剤師	95 76.0% 薬剤師	99 79.8% 有り	2 実施記録
安全性有る	9	検査側利益	16 技師	65 52.0% 技師	54 43.5%	QC依頼書
品質保証書	8	安全性有る	8 臨床	5 4.0% 臨床	4 3.2%	QC実施記録
本来製品化	97	品質保証書	10 看護師	3 2.4% 看護師	1 0.8%	発注依頼書のみ
時間無し	35 平均点	本来製品化	62 アルバイト	0 0.0% アルバイト	0 0.0%	平均点
知識無し	21	時間無し	30			0.02 不要
材料無し	14	知識無し	21			その他
数回OK	5	材料無し	22			
被曝避ける	21	数回OK	8			
無報酬	6	被曝避ける	16			
		無報酬	7			

シQC理由	キットQC要?	キQC理由	調整操作	QC操作	地方薬等	地方薬等要?
回答総数	103	回答総数	102	回答総数	113	回答総数
被検者利益	11 不要	66 自信無し	9 医師	55 48.7% 医師	50 44.2% 無し	107 調整依頼書
検査側利益	4 要	43 被検者利益	23 薬剤師	64 56.6% 薬剤師	65 57.5% 有り	5 実施記録
安全性有る	8	検査側利益	10 技師	68 60.2% 技師	61 54.0%	QC依頼書
品質保証書	4	安全性有る	7 臨床	7 6.2% 臨床	2 1.8%	QC実施記録
本来製品化	79	品質保証書	5 看護師	1 0.9% 看護師	0 0.0%	発注依頼書のみ
時間無し	37 平均点	本来製品化	54 アルバイト	0 0.0% アルバイト	0 0.0%	平均点
知識無し	15	時間無し	28			0.05 不要
材料無し	5	知識無し	10			その他
数回OK	0	材料無し	10			
被曝避ける	16	数回OK	6			
無報酬	9	被曝避ける	10			
		無報酬	9			

シQC理由	キットQC要?	キQC理由	調整操作	QC操作	地方薬等	地方薬等要?	依頼書で取扱?	環境	専門薬剤師	放射線業務					
回答総数	33	回答総数	33	回答総数	62	回答総数	44	回答総数	32	回答総数	57	回答総数	61	回答総数	40
被検者利益	4 不要	18 自信無し	4 医師	33 50.8% 医師	23 37.1% 無し	44 調整依頼書	0 しない	50 QC教育	49 是非	9 発注	58 意味有り	22 入荷	4	5	
検査側利益	2 要	16 被検者利益	10 薬剤師	32 49.2% 薬剤師	34 54.8% 有り	0 実施記録	6 する	7 核医学教育	49 意味有り	22 入荷	45 看護次第	14 調整	1	4	
安全性有る	4	検査側利益	3 技師	46 70.8% 技師	45 72.6%	QC依頼書	1	報酬	45 看護次第	21 QC	50 看護次第	13 看護	2	2	
品質保証書	4	安全性有る	8 臨床	6 9.2% 臨床	5 8.1%	QC実施記録	6	人員	33 不要	13 看護	33 不要	13 看護	12	12	
本来製品化	26	品質保証書	6 看護師	0 0.0% 看護師	0 0.0%	発注依頼書のみ	11	依頼書等	31 興味なし	11 会計	51 他	1 医薬物	0	0	
時間無し	6 平均点	本来製品化	15 アルバイト	0 0.0% アルバイト	0 0.0%	平均点	0	不要	8 平均点	0.12 RP	他	1			
知識無し	2	時間無し	2					その他	5						
材料無し	1	知識無し	2												
数回OK	0	材料無し	1												
被曝避ける	5	数回OK	0												
無報酬	0	被曝避ける	3												
		無報酬	0												

参考資料

平成7年度厚生省科学研究費補助金(健康政策調査)

医療機関における放射線の適正な利用と管理体制の研究

主任研究者 佐々木康人 東京大学医学部教授

分担研究者 小西 淳二 京都大学医学部

研究協力者 間賀田泰寛 京都大学医学部

分担研究項目 “放射性薬剤の院内調製に関する研究”

研究要旨

放射性医薬品の日常取扱いに関し現状調査を行い、本来薬剤師が行うべき業務である放射性医薬品の調製が現状では充足されていないことが判った。診療放射線技師に法律的根拠を与えよという意見があるが現実的ではなく、薬剤師の再教育を行い放射性医薬品の取扱いに関して積極的に参加する方策を通達等と与えることを提言したい。

A．研究目的

放射性医薬品の院内調製の現状と問題点を調査し、院内体制のあるべき姿を検討し、そのための提言を行うことを目的とした。

B．研究方法

全国のテクネチウムジェネレーターの大規模利用施設140病院にアンケート調査を行った。アンケート対象は各病院の核医学担当医師、薬剤師、診療放射線技師、事務部門である。

また、院内調製されるポジトロン医薬品の譲渡に関して関係法令を調査した。

C．研究結果

アンケートは101病院より回答が得られ、回収率72%であった。今回アンケート調査に返答された各職種の方は85%が男性であり、年代は40が最も多く回答された。従って、各職種における経験年数も20年以下の方が大半を占めた。アンケートの回答が得られた施設は各区分にほぼ均等に跨っており、また、地方の偏りもなく全国的に回答が得られた。

各職種とも放射性医薬品が薬であるという点に関しては認識の一致を見た。

核医学部門のスタッフは医師、診療放射線技師は各施設1人ないし2人ずついるが、薬剤師は101施設合計で3人しかいない。従って、以下の薬剤師の回答は院内薬局勤務薬剤師の回答である。

インビボ検査に用いる核種、放射性医薬品の内訳では、テクネチウム(Tc-99m)製剤、Tl-201、I-123が多く用いられており、中でも標識操作を要するテクネチウムキット製剤が多く用いられている。

放射性医薬品に関する知識は医師は理解のレベルが高いようだが、診療放射線技師はそれほどではない。しかしながら、薬局勤務の薬剤師はほとんど放射線及び放射性医薬品に関する知識を有していない。なお、本研究とは直接関係ないが、核医学担当でありながら、放射線取扱者になっていない方が見受けられる。

テクネチウムキット製剤の調製の作業であるミルクング、標識操作、分取分注はほとんどの施設に於いて現場スタッフである診療放射線技師が行っている。しかしながら、標識された製剤の品質管理は余り行われていないのが現状である。

ミルクング等に関しては基本的に各職種の方ともやらなくてすむのであればやりたくないと考えてい

る。しかしながら、現実として必要であるならば、診療放射線技師自身は自分たちがやるべきだと考える方が60%を占める。やりたくない理由はやはり被曝の問題が半数を占める。

診療放射線技師が現実的にはミルキング等を行っている現状に関し、本来は薬事法あるいは薬剤師法に違反していることに関し、診療放射線技師自身は意識があるが、他の職種の方はそのような意識を有していない方も多い。また、この現実に対し、診療放射線技師の中でも、本来の業務である医師、薬剤師がやるべきであるという意見と、技師に法的根拠を与えるべきだという意見とがあり、一致した見解はない。薬剤部が放射性医薬品を取り扱わない理由として、取扱いに対する知識がない、人員不足、調剤報酬がない、法律的根拠がない等が挙げられた。また、将来薬剤部が放射性医薬品を取り扱うための条件としては、放射線あるいは放射性医薬品に対する教育、研修、人員の確保、調剤報酬、Radiopharmacyの設置等が挙げられた。

放射性医薬品に対して処方箋を出す施設は少ないが、出すべきだと思う方は30-40%有り、処方箋があれば薬剤部がこれを取り扱うという意見が40%見られた。また、薬剤師自身も放射線、及び放射性医薬品の教育、研修を望む方が業務であればという意見を含めて80%を占める。

院内調製されるポジトロン医薬品の譲渡に関しては別紙参照。

追加としてICPが記述しているPETの経済効率について日本語訳を作成した。

D. 考察

本アンケート結果をまとめると、

放射性医薬品は薬の一部であることは各職種とも一致した意見を見た。

現状では院内調製放射性医薬品の標識調製は現場のスタッフである診療放射線技師が行っており、その法的根拠が無く、医療法、薬剤師法等の医療関連法令に抵触する可能性がきわめて強い。

しかも品質管理(QC)はあまり行われていないのが実状である。放射性医薬品の種類によってはその調製に注意を要する物があるにもかかわらず、QCが行われていないため被験者にとって不利な状況が生まれる可能性のあることは否めない。

この状況に対し、診療放射線技師は業務として仕方なくやっているが、本状況を甘受するものではなく、本来これら放射性医薬品を調製すべき医師、薬剤師が調製を行うか、診療放射線技師に法的根拠を与えるかの2者択一を求めている。診療放射線技師に法的根拠を与えることは現在の医療関係法規上困難であると思われ、本来放射性医薬品も薬であるという共通認識があることから薬剤師がこれの調製を行うのが妥当であると考えられた。

現状では薬剤師が核医学部門に参加している施設はほとんどないが、薬剤師自身の意識も感じられることから、現在の環境を変えることで薬剤師の参加は可能であると思われる。

その方法論として、薬剤師に対する放射線に関する再教育、調剤報酬や人員の確保、法的に薬剤師の核医学部門への設置を義務づけることが主に挙げられた。

調剤は薬剤師の本来の業務であり、調剤とは処方箋に従って特定の個人に対して薬が準備されることであるので、放射性医薬品も調剤とするならば処方箋を発行させることが一つの方法となりうる。

また、法的な設置の義務づけとは米国のようなRadiopharmacy部門の設置が一つの方法である。Radiopharmacyは一般の薬品調剤室とは異なる施設が必要となるため、別に設置する必要がある。建屋的にはRI施設には調剤室を設置するように医療法施行規則で求められているので、通達等で薬剤師の関与を積極的に進めるよう出して頂ければ十分と思われる。

また、放射性医薬品の調製は院内製剤であるとの考えからすれば、調剤技術料を取れるのではないかとと思われる。このようなことも含めて通達されれば効果的と考えられる。

また、院内製剤が製造業務に当たるのであれば、製造施設に於いて薬剤師が放射線取扱主任者になれる

ことは薬事法で認められているところでもあり、病院内 RI 施設の主任者に薬剤師を専任できるようになれば薬剤師の核医学への参加が積極的になると考えられる。

E . 結論

放射性医薬品の日常取扱いに関し現状調査を行った。その結果、放射性医薬品の調製は調剤であると考えられ、本来薬剤師が行うべき業務であるが現状では充足されていない。診療放射線技師に法律的根拠を与えよという意見があるが現実的ではなく、薬剤師の再教育を行い放射性医薬品の取扱いに関して積極的に参加する方策を通達等で与えることが必要と考えられた。方法論としては、処方箋の発行、調剤報酬の確保、Radiopharmacy 部門の設置、薬剤師免状による院内放射線取扱主任者への選任等が考えられた。

参考資料

平成 8 年度厚生省科学研究費補助金(健康政策調査)

医療機関における放射線の利用と管理の合理化に関する研究

主任研究者 佐々木康人 東京大学医学部教授

分担研究者 小西 淳二 京都大学医学部

研究協力者 間賀田泰寛 京都大学医学部

分担研究項目 “テクネチウム標識薬剤等院内調製薬剤の適正運用”

「背景」

核医学技術 13(4) 316-325 (1993) に掲載されている、全国の RI 部門の診療放射線技師を対象とした“放射性医薬品の取り扱いと術者の被曝実態調査”では、その結論として、「核医学専任の放射線技師の多くは、被曝というリスクを伴いながら標識業務等に従事しているにもかかわらず、法律的に違反しているという十字架を背負わされている。この不合理を解決するためには、標識作業等を本来担当すべき医師もしくは薬剤師が行うか、または核医学専任の放射線技師に法律的な裏付けを与えるか、この二者択一である。」としている。この様な状況に鑑み、本研究班では、前年度より比較的使用量の大きい RI 部門を有する病院を対象として、アンケートによる現状調査を行うとともに、適正運用のための対策を検討している。本年は PET 核医学のための FDG 等の院内調製薬剤の適正運用も含めて、テクネチウム標識薬剤等院内調製薬剤の適正運用に関し、現行の医療関係法規に照らし、実際の対策法を提案することを目的とする。

前年度に行ったアンケート調査の結果によると、現状では約 70% の診療放射線技師が標識操作を行っているが、品質管理まで行っている診療放射線技師は約 30% に留まっており、概して品質管理がおろそかとなっている。診療放射線技師の業務量や現在キットとして販売されている医薬品の安定性を考慮するとこの数字は決して責められるべきではない。しかしながら、現在のキットで供給される放射性医薬品の中には、Tc-99m-HMPAO のようにその標識操作及び使用に関して厳しい条件が付くものもあり、品質管理はおろそかにされていて良い理由は認められない。これらのことは本来このような放射性医薬品の調製、品質管理を担うべき職種が必要であることを意味しているものと考えられる。その結論としては、医療法第 1 条の 2 に述べられているとおり、医療の担い手として薬剤師が積極的に関与すべきである。薬剤師法第 19 条には、薬剤師でない者は、販売または授与の目的で調剤してはならないと規定されており、また、薬剤師法第 21 条には、調剤に従事する薬剤師は、調剤の求めがあった場合には、正当な理由が無ければこれを拒んではならないと規定されている。この事からも、前述のように、放射性医薬品の調製を診療放射線技師に担わせることは法律に違反させていることに他ならない。

また、上記核医学技術の結論には“核医学専任の放射線技師に法律的な裏付けを与える”とあるが、放射性医薬品の標識も一般の医薬品の調製と何ら変わるところはなく、日本薬局方をはじめとする医薬品の取り扱いや、薬剤学、製剤学、投与された医薬品の体内動態、薬理作用、副作用発現等に関して適正な教育を受けた専門的知識を有するものが調製をするべきである。この様な観点から現行の診療放射線技師の教育項目、国家試験内容からすると診療放射線技師に対し、上記のような法律的根拠を与えることは現実的ではないと考えられた。

薬剤師が行う医薬品の調製は調剤と製剤とに分類される。一般に調剤とは処方箋に従い、特定の患者のために薬を調製することを言い、製剤とは、処方箋によらず、不特定多数の患者のための薬の調製を言う

と考えられている。現状における薬剤師の言い分としては、人員、時間、教育訓練の不足以外に、放射性医薬品の調製は薬剤師が行わなければならない調剤と考えていないという意見もある。しかしながら、前年に行ったわれわれのアンケート調査では、医師、薬剤師、診療放射線技師共に、約90%の人が放射性医薬品も薬であると考えており、放射性薬剤の調製は調剤ではないと答えた人は薬剤師全体の10%にすぎなかった。わざわざ法律的に放射性薬品の調製も薬剤師の業務であると規定されていないのは、本来そうあってしかるべきで、明文化する必要が無かったからであると考えべきである。事実、医療法施行規則では、第30条の8に診療用放射性同位元素使用室として、調剤等を行う室(以下準備室という)とこれを用いて診療を行う室とに区画することと規定されている。すなわち、医療法施行規則では、放射性医薬品の調製は調剤の一環であると考えられていると思われる。

一般の調剤業務と異なり、放射性医薬品の調製が特殊性を帯びていることは否定し得ない。すなわち、放射性物質を取り扱わなければならないし、一般の調剤所では取り扱えないからである。このような観点から考えると、放射性医薬品に対する薬剤師の関与に関しては、一般の調剤業務にすべて含めてしまわずに、特殊な調剤業務として、明文化する必要があると考えられる。

「実際の対応法」

1. 医療計画への組込

各都道府県は、当該都道府県の医療を提供する体制の確保に関する計画いわゆる医療計画を策定しなければならないことが医療法第30条の3に規定されており、その中の第3項第4号には医師及び歯科医師並びに薬剤師、看護婦その他の医療従事者の確保に関する事項を定めることができることになっており、これを受けて医療法施行規則第30条の28と29の間に上述の放射性医薬品の調製に携わる薬剤師の確保に関して、人員の確保、施設の整備、放射線及び放射性医薬品取り扱い技術に関する再教育に関する項目を盛り込む事により、適正なる薬剤師の関与を推進するべきであると考えられる。特に、薬剤師の放射線及び放射性薬品に対する再教育に関しては、前年のアンケート調査の結果を見ると、再教育を積極的に受けたくないと答えた薬剤師は全体の18%に過ぎず、再教育の重要性がうかがえた。

すなわち、医療法施行規則第30条の28第2項として、以下の加筆を行う。

法第30条第3項第3号から第5号に規定する施設、薬剤師の確保、医療を提供する体制の確保に関する事項は、次の各号を含むものとする

- 一 放射性医薬品の調剤及び品質管理に関わる薬剤師の人員の確保
- 二 放射性医薬品の調剤及び品質管理に関わる薬剤師の放射線及び放射性医薬品取り扱い技術に関する再教育の実施
- 三 医療法施行規則第30条の8第1項第2号に規定される準備室を調剤及び品質管理に適する施設としての整備

2. 適正な薬剤師数の配置規定

さらに、医療法施行規則第19条、第19条の2及び第22条の2で病院の設立においては、その病床数等に応じて適正な薬剤師数を配置することが義務づけられているが、ここに、当該病院の診療用放射性同位元素の取扱量に応じて、適正な薬剤師数を配置することを盛り込むべきである。

医療法施行規則第19条(療養型病床群を有しない病院の従業者数の標準)第1項第3号

薬剤師 調剤数 80 又はその端数を増すごとに1を加えた数

とあるのを、以下のように改定する。

薬剤師 調剤数 80 又はその端数を増すごとに 1 および診療用放射性同位元素を使用する場合には放射性医薬品のコールドキット使用数 10 又はその端数を増すごとに 1 を加えた数

(但し、この標準数を算定する方法においては、コールドキット使用数あるいは使用放射エネルギーのどちらを用いて算定するべきか、又その適正值等に関しては別に施行細則等で規定することが当面の人員の確保を考慮すると妥当であると考えられる。)なお、医療法施行規則第 19 条の 2(療養型病床群を有する病院の従業者数の標準)第 1 項第 3 号及び医療法施行規則第 22 条の 2(特定機能病院の法定人員)第 1 項第 3 号においても同様の改定を行う。

3. 担当薬剤師の届出

医療法施行規則第 28 条第 1 項第 5 号には診療用放射性同位元素を使用する医師または歯科医師の氏名及び放射線診療に関する経歴を都道府県知事に届け出ることが規定されているが、ここに、診療用放射性医薬品を取り扱う薬剤師名の届け出も行わせる。

医療法施行規則第 28 条第 1 項第 5 号

診療用放射性同位元素を使用する医師又は歯科医師の氏名及び放射線診療に関する経歴とあるのを、以下のように改定する。

診療用放射性同位元素を使用する医師、歯科医師又は薬剤師の氏名及び放射線診療に関する経歴

なお、法文とは関係無いが、その運用として、人員配置の都合により、薬剤部に人員増加を求めることが困難であれば、一時的に放射線部に人員配置する事でも良いと考えられる。単に調剤をするのみではなく、核医学検査スタッフの一員として核医学検査の結果に対する考察にも積極的に薬剤師が関与することが可能となれば、より、薬剤師の核医学検査への積極的な参加を促せるものと考えられる。

4. 処方箋の取り扱い

医師法第 22 条および歯科医師法第 21 条には患者に対し治療上薬剤を調剤して投与する必要があるとみとめた場合には処方箋を交付しなければならないことが規定されているが、昭和 31 年 3 月 13 日医薬発第 94 号では新医療制度の実施について規定され、その一の 2 で、患者の疾病に対し単に診断のみの目的で投薬する場合は処方箋を交付する必要はないとされている。確かに、コールドキットによる放射性医薬品調製は特定の患者一人のために調製されるのではなく、一度の調製で数人に適用が可能であるため、処方箋の発行はこの事からも必要ではない。しかしながら、アンケート調査によると、約 7% の医師が放射性医薬品に対し、処方箋を発行しており、全体で約 30% の医師、薬剤師、診療放射線技師が放射性医薬品に処方箋は必要であると考えており、さらに、約 40% の薬剤師が処方箋が発行されれば薬剤部で放射性医薬品を取り扱うと答えている現状を考慮すると、核医学検査の検査せんにあわせて、放射性医薬品の調剤および品質検査せんを発行することは妥当であると考えられる。そこで、以下のような医務局長通達を出される事が望ましい。

昭和 31 年 3 月 13 日医薬発第 94 号では新医療制度の実施についてで患者の疾病に対し単に診断のみの目的で投薬する場合は処方箋を交付する必要はないとされているが、放射性医薬品の取り扱いに関してはその特殊性に鑑み、調剤及び品質検査せんを交付すること

調剤及び品質検査せんを依頼された薬剤師はこれに従い、当日の検査内容及び件数を考慮して当該放射性医薬品の調剤及び品質検査を実施すること

なお、法文化される必要はないが、品質検査があまり行われていない現状を考えると、各コールドキットにあらかじめ品質検査用の TLC プレートや測定方法を記した品質検査キットを各メーカーに添付させる

ことも、品質検査を適正に行うために重要な手法となりうると考えられる。

5．放射性医薬品調剤技術基本料の算定

また、保険点数の面からも、現在調剤技術基本料が認められているが、新たに、放射性医薬品調剤技術基本料を算定されることも重要課題であると考えられる。これは、前述のように、放射性医薬品の調製の特異性(RI施設で行う、放射能を取り扱う)を考慮すれば、保険点数への算定は必要ではないかと考えられる。このことは本報告の中でも最も薬剤師の関与により結果が表れるものであり、各施設としても経済的な側面からも積極的に薬剤師を核医学検査に関与させる状況を構築しやすいものと考えられる。核医学検査はその性質上、一般薬と異なり、一人の患者に対し、月に数回の調製を伴う放射性医薬品を使用することはまれであるため、入院外来を問わず同一点数を加算してよいと考えられる。例えば、日本アイソトープ協会発行の平成7年度放射性医薬品流通統計によると、平成7年度のコールドキットは33万パイアルが使用されているため、一回につき10点を算定したとすると、年間3300万円の保険料の増加となるが、これにより適正な院内調製放射性医薬品の運用が行われることとなり、costに見合うものと考えられる。

6．放射線取扱主任者の専任

放射性医薬品の製造及び取り扱い規則第12条によれば、放射性医薬品の製造業者は障害防止主任者として、薬剤師あるいは第一種放射線取扱者から専任することが規定されている。また、障害防止法第34条には放射線取扱主任者を規定して、放射性同位元素又は放射線発生装置を診療のために用いるときは、医師または歯科医師を、放射性同位元素又は放射線発生装置を薬事法第2条に規定する医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療器具の製造所において使用するときは薬剤師を、それぞれ放射線取扱主任者として選任することができることと記載されている。院内製剤も広義での医薬品の製造にあたるため、診療用放射性同位元素を取り扱う施設においては医師、歯科医師と共に、薬剤師も放射線取扱主任者に選任されうると考えられ、これにより、薬剤師の核医学診療に対する積極的な関与を促すことができるものと思われる。これに関しては、科学技術庁と協議の上、法律解釈として以下のような通達を出されることが妥当であると考えられる。

障害防止法第34条には放射線取扱主任者を規定して、放射性同位元素又は放射線発生装置を診療のために用いるときは、医師または歯科医師を、放射性同位元素又は放射線発生装置を薬事法第2条に規定する医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療器具の製造所において使用するときは薬剤師を、それぞれ放射線取扱主任者として選任することができることと記載されている。院内製剤も広義での医薬品の製造にあたるため、診療用放射性同位元素を取り扱う施設においては医師、歯科医師または薬剤師を放射線取扱主任者に選任することができる

本報告に関しては日本アイソトープ協会放射性医薬品専門委員会(委員長 佐治英郎、京都大学薬学部教授)において議論を頂き、参考意見として本報告に盛り込んだ。

B. 核医学治療における放射性医薬品等の 適正使用

バセドウ病の ^{131}I 治療

小委員会の構成

- 日下部きよ子（東京女子医科大学 医学部 放射線科 教授）
池窪 勝治（神戸市立中央市民病院 核医学科 部長）
石川 直文（伊藤病院 内科 部長）
森 豊（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 講師）
中駄 邦博（北海道大学大学院 医学研究科 病態情報学講座核医学分野 助教授）
金谷 信一（東京女子医科大学附属病院 放射線部 副技師長）

I. はじめに

本邦におけるバセドウ病の甲状腺機能亢進症に対する治療は、抗甲状腺剤による内科的治療が主体となってきた。しかし、1999年に治療用 I-131 使用における退出基準が設定通知され、わが国でも I-131 療法がバセドウ病治療の第一選択肢として普及しつつある。

I-131 治療の主旨においても、これまでの甲状腺機能亢進症の正常化を狙うという方針よりも、むしろ低下症を目標にして多めの I-131 を投与して、いつときも早く患者を亢進状態から解放する米国流の方法が浸透しつつある。数ヶ月で甲状腺機能低下症の状態に移行させ、甲状腺ホルモンによる補充を生涯行って正常機能を維持する方法である。

しかし、欧米と比較してわが国では、食事嗜好の違いなどにより、甲状腺疾患の性質に差がある、外来治療後に静養する家庭の住宅事情が異なる、治療後に生じ得る中毒症の増悪に対処する医療事情が異なる、放射性アイソトープに対する国民の認識が異なるなどの点で差がある。バセドウ病の I-131 治療においては、日本独自の手法を確立し、ガイドラインを作成して普及させる必要がある。そこで、諸外国の状況に関する文献的調査を行うとともに、わが国におけるバセドウ病の I-131 治療について実態調査を行った。また、甲状腺機能低下症を目標にした I-131 治療を行い、安全性を評価するとともに、至適甲状腺吸収線量の決定を試みた。さらに、これらの結果をもとに、バセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドラインの作成を行った。

II. 検討項目

1. バセドウ病の治療における日本ならびに諸外国の状況に関する文献的考察
2. 本邦におけるバセドウ病の ^{131}I 治療の現状 全国アンケート調査
3. 甲状腺機能低下症を目標にした ^{131}I 治療における至適甲状腺吸収線量の決定と安全性評価
4. バセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン

III. 検討結果と考察

1. バセドウ病の治療における日本ならびに諸外国の状況に関する文献的考察

放射性ヨード療法の世界的動向をみる上で、バセドウ病による甲状腺機能亢進症の症例に、甲状腺治療医がどのような治療法を選択するかについて調査した興味ある報告 (*Thyroid* 1997; 7) がある。

これは、1988 年に行われた米国甲状腺学会、欧州甲状腺学会、日本の甲状腺医を対象にした調査の報告、そして 1997 年に韓国、中国を含めたアジア地域、南アメリカの専門家を対象に調査されたものである。患者モデルとしては、中等度(40–50 グラム)の甲状腺腫と亢進症状を訴えて来院した 40 歳の主婦(子供 2 人を持つ新鮮例)を想定している。

それによると、米国では、70% の甲状腺医が初回治療として I-131 治療を選択している。欧州と日本の甲状腺医はアイソトープ治療に未だ抵抗があり、欧州の甲状腺医の 22%、そして日本の 11% が I-131 治療を選択したに過ぎず、新たに調査に参加した中国と韓国の甲状腺医もやはり、このモデルには抗甲状腺剤治療を選び、I-131 治療はそれぞれ、22% と 11% と同様の結果であった。しかし、もしモデルが術後の再発例であれば、各国共積極的にアイソトープ治療を取り入れるという回答であった。また、南アメリカでは、抗甲状腺剤が 83.0% を占め、アイソトープ治療は 15.3%、手術が 1.7% という結果であったが、現実には、抗甲状腺剤で治療しても 40–50% の症例は中止後に再発し、これらの過半数(53–64%)に I-131 治療が施されるという (*Thyroid* 1997; 7)。一方、甲状腺機能亢進症が女性の 2.7% に発生し、50 歳前後の女性に一般的であるという英国では、米国並に I-131 治療が普及して第一選択肢になりつつあり (Jayne A, *Bailliere's Endoc and Meta*)、ドイツのボン大学においても、甲状腺癌を含めて年間 1,500 例が I-131 で治療されている (細野眞, *Isotope News* 1996; 3) という。

このように、中等度の中毒症を呈するバセドウ病に放射性ヨウ素療法を第一選択肢とする国は、まだ限られているが、抗甲状腺剤で治療が成功する例は限られており、また副作用で抗甲状腺剤を使用できない症例も多い。これら症例には、積極的に I-131 治療が選択されており、放射性ヨウ素療法の安全性、簡便性、経済性などを考慮し、各国とも取り入れている状況と思われる。

日本におけるバセドウ病の治療法は、1996 年のまとめ (Mori T, *Endocrin J* 1997; 44) を見ても、抗甲状腺剤が主体 (98.6%) で、I-131 治療は 5.2% とまだ少ない。しかしながら、放射性ヨウ素療法はそれまでの 10–20 年でわずかながらも増加しており、「将来的にはアイソトープ治療が増えることを期待する」という甲状腺医が 78% に達している。日本のバセドウ病患者は、食事からのヨード摂取が多いために白人に比して抗甲状腺剤に対する反応性がやや低いと推定されている。今日では、抗甲状腺剤による治療成績が最も良いのは 40 歳以上の女性であり、1 年半ぐらゐ観察して正常に戻らないか、再発を繰り返すようなら、アイソトープ治療・手術療法等に切りかえるよう提唱 (紫芝良昌, *臨床成人病* 2000; 30) されている。

1999 年 3 月にわが国でも I-131 の退出基準が 500 MBq と設定され、外来的に治療できるようになった。日本の放射性医薬品の使用状況 (核医学 2000; 37, 核医学 2002; 39) を見ると、甲状腺機能亢進症の I-131 治療は、実施施設数が 1998 年には 73 施設であったのが、2000 年は 101 施設と 28 施設 (7.2%) 増えている。また、同年の I-131 投与件数も、1,740 件から 2,245 件と 505 件 (7.7%) 増加している。本邦でも規制の緩和に伴い放射性ヨウ素療法は、患者にストレスの少ない簡便な治療法として、欧米並に普及する兆しを見せている。

放射性ヨウ素療法の対象年齢は、米国を始め、多くの国が 17 歳以上 (南アメリカ 18 歳以上、英国 10 歳以下を除く全年齢層) としている。しかし、チェルノブイリ原子力発電所の事故以降、対象を 25 歳以上に絞っている施設もある。若年者では、妊娠出産時の自己抗体の問題、そして二次的な甲状腺癌発生の問題から、I-131 治療においても早期に低下症に移行させる方法が提唱されている (Scott A, *J Clin Endoc Meta* 1998)。わが国では、I-131 治療の対象となる年齢を 40 歳以上に制限している施設が 1996 年の調査

で40%と多かった(小山田日吉丸、核医学1999;36)。近年では、小児、妊産婦(乳汁分泌女性)を除く全年齢層に適応を拡大することに異論を唱える治療医は減っている。

ただし、眼球突出等のバセドウ眼症を合併している症例では、I-131治療後に一時的に悪化することがある(Tallstedt, *New Engl J Med* 1992; 326)。どの方法で治療しても差がないという報告(Sridama, *American J Med* 1989; 87)もあるが、内科治療で活動性の眼症を安定させてからアイソトープ治療を開始すること、甲状腺機能低下症の処置を早めに始めること、喫煙を控えることなどで眼症の増悪を予防することなどの工夫が提唱されている。

バセドウ病の治療に用いる放射線量に関しては、正常機能を目指すか、低下性を目標にするかにより異なる。正常機能を目指してどんなに細かい測定を行って治療しても、数年から10年後には低下性に移行することが判明している。そこで、米国に習い低下性を目標にした治療を行う施設が増えつつある。甲状腺腫の大きさに係わらずI-131を15 mCi投与したところ、100 Gyの線量が吸収された群では54%が制御され、200 Gyの線量が吸収された群では80%に亢進症が消失するものの、低下症の発生も42%と高くなるという(Peters H, *Thyroid* 1997; 7: 247-251)。また甲状腺機能亢進症を完全に治癒させる線量に関し、200-250 Gyの甲状腺吸収線量になると100%であるが、200 Gy以下では12.5%という報告がある(Sabrio, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84)。なお、日本人のバセドウ病を制御する至適線量に言及した論文は未だ見られなかった。

外来で投与できるI-131の放射エネルギー(mCi)は、それぞれドイツ(2)、スイス(5)、オーストリア(5)、ネザールランド(5-10)、ポーランド(15)、フィンランド(15)、ギリシャ(15)、ハンガリー(15)、ベルギー(20)、フランス(20)、UK(20)、イタリア(30)、US(30)とされている(*Thyroid* 1997; 7)。ちなみに日本は現在、13.5 mCiである。I-131を6 mCi投与した時の放射線量を線量計で計った結果では、連れ合いは0.91 mSv、子供は0.31 mSvと算出されている。10 mCi投与した場合には、子供や妊婦との不必要な接触は15日間、家族等との直接接触は5日間避けるようにすすめている。日本人の生活環境にあったI-131の使用(退出)基準と生活指導について、これらの資料を参考にして再考する必要がある。

アイソトープ治療後に甲状腺癌、白血病、固形腫瘍等を併発しないか、1946年から1964年にI-131治療された米英国27施設の大プロジェクトの結果が1998年にまとめられた。これら二次的リスクのない安全な治療法であることが再確認されている(Elaine Ron, *JAMA* 1998; 280)。

なお、甲状腺機能亢進症の放射性ヨード療法に関するガイドラインは、英国では1997年(John H, et al. *Thyroid*, 1997; 7)に、そして米国核医学会では2002年に作成している。患者家族との親しい関係を常時保つように務め、コンピュータにより分担介助しながら経過観察するなど、きめ細かく記されている。

2. 本邦におけるバセドウ病の¹³¹I治療の現状

全国アンケート調査結果の報告 (核医学2003; 40: 457-463)

要旨 日本核医学会では厚生労働省の委託により「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」委員会の小委員会において「バセドウ病の放射性ヨウ素(I-131)療法のガイドライン」の作成を行った。その一環として、平成14年7月30日に本邦におけるバセドウ病のI-131治療の状況についてアンケート調査を実施した。

1,246病院にアンケート調査用紙を送付し、1,097通(回収率88.0%)の回答を得た。バセドウ病に対するI-131治療実施施設は121病院(11.03%)で、年間治療患者数は2,484例であった。

《報 告》

本邦におけるバセドウ病の¹³¹I治療の現状

全国アンケート調査結果の報告

池窪 勝治* 日下部きよ子** 金谷 信一** 石川 直文***
 中駄 邦博**** 森 豊*****

要旨 日本核医学会では厚生労働省の要請により「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」委員会の小委員会において「バセドウ病の放射性ヨウ素 (I-131) 療法のガイドライン作成」を行った。その一環として本邦におけるバセドウ病の I-131 治療の状況についてアンケート調査を実施した。

1,246 病院にアンケート調査用紙を送付し、1,097 通 (回収率 88.0%) の回答を得た。バセドウ病に対する I-131 治療実施施設は 121 病院 (11.03%) で、年間治療患者数は 2,484 例であった。アンケート結果を解析し報告する。

(核医学 40: 457-463, 2003)

I. 緒 言

本邦におけるバセドウ病による甲状腺機能亢進症の治療は、抗甲状腺剤 (ATD) による内科的治療が主体¹⁾であり、I-131 治療はまだ普及していない。ATD 治療は一般に長期を要する上に中止できても再発することがある。また ATD の副作用は高頻度^{2,3)}である。

バセドウ病の治療にはじめて I-131 が使用され⁴⁾て 60 年になる。本治療法はすぐれた方法であり、放射線によるがん⁵⁾や白血病⁶⁾の発生の心配もない。本邦では主として正常機能を目指^{7,8)}にした治療が行われてきた。しかしながら治療 10

年後には約半数に晩発性甲状腺機能低下症が発生する⁹⁾。

本邦での I-131 治療は 1999 年以前は ICRP および医療法施行規則に基づいて各施設で判断して行われてきたが、1999 年 3 月に I-131 使用における退出基準¹⁰⁾が設定されてからは 500 MBq 以下の投与は外来での治療が可能になった。

日本核医学会では厚生労働省の要請により「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」委員会が結成されており、その小委員会において「バセドウ病の放射性ヨウ素 (I-131) 療法のガイドラインの作成」に取り組むとともに、その安全性を確認する目的で甲状腺機能低下症を目標にした治療を実施した。同時に本邦におけるバセドウ病の I-131 治療の状況についてアンケート調査を実施したので、その結果を報告する。

II. アンケート調査の回答

バセドウ病の甲状腺機能亢進症に対する I-131 治療につき、以下の問いにご回答ください (複数回答も可)。

以下、中項目 (a, b ~) の % 表示は回答数に対

* 神戸市立中央市民病院核医学科

** 東京女子医科大学放射線科

*** 伊藤病院内科

**** 北海道大学病態情報学講座核医学

***** 東京慈恵会医科大学放射線医学講座

受付: 15 年 9 月 12 日

最終稿受付: 15 年 9 月 29 日

別刷請求先: 東京都新宿区河田町 8-1 (☎ 162-8666)

東京女子医科大学放射線科

日下部 きよ子

する百分率, 小項目 (a-1, b-1 ~) の % は中項目の回答数に対する百分率で示している. 複数回答のため全体で 100% を超えるものや中項目の回答者が小項目に回答していない場合は 100% 以下となっている.

1. I-131 治療 (回答数 1097)
 - a 行っている 121 (11.03%)
 - b 行っていない 956 (87.15%)
 - c 近い将来行う予定である 20 (1.82%)
2. 1年間 (平成 13 年 4 月 ~ 平成 14 年 3 月) の I-131 治療患者数 (回答数 107)
Fig. 1 (ヒストグラム) に示す
3. 入院治療か外来治療かの決定 (回答数 119)
 - a 原則として全例入院させて治療する 34 (29%)
 - a-1 隔離治療室 15 (44%)
 - a-2 一般病棟個室 4 (12%)
 - a-3 一般病棟総室 14 (41%)
 - a-4 その他 1 (3%)
 - b 原則として全例外来治療 59 (50%)
 - c I-131 投与量により決定する (外来治療は I-131 投与量が 500 MBq 以下) 20 (17%)
 - d 患者の状態により入院か外来治療かを決定する 26 (22%)
 - e その他 5 (4%)
4. I-131 治療の適応の条件 (回答数 119)
 - a 甲状腺重量
 - a-1 無関係 64 (54%)
 - a-2 考慮 10 (8%); < 30 g (1), < 50 g (1), < 60 g (2), < 100 ~ 150 g (6)
 - a-3 その他 7 (6%)
 - b 年齢
 - b-1 無関係 56 (47%)
 - b-2 考慮 3 (3%); > 15 歳 (1), > 20 歳 (1), > 40 歳 (1)
 - b-3 その他 17 (14%)
 - c 抗甲状腺剤 (ATD) で副作用のある場合 96 (81%)
 - d 肝, 心疾患の合併症のある場合 59 (50%)
 - e 再発
 - e-1 ATD 治療後 44 (37%)

- e-2 Ope 後 34 (29%)
- e-3 RI 治療後 37 (31%)
- f ATD 長期治療例 53 (45%)
- g その他 14 (12%)
5. I-131 治療不適とするもの (回答数 117)
 - a 妊娠中や授乳中の場合 114 (97%)
 - b 甲状腺腫が大きい場合 11 (9%)
 - c その他 21 (18%)
6. I-131 治療の目標 (回答数 108)
 - a 正常機能を目指して治療する 44 (41%)
 - b 甲状腺機能低下症を目指して治療する 37 (34%)
 - c 両者を使い分ける 44 (41%)
 - d その他 4 (4%)
7. I-131 投与量の決定方法 (回答数 108)
 - a 甲状腺重量, 摂取率, 有効 (実効) 半減期の測定を行い, 目的の吸収線量になるように投与量を決定する 52 (48%)
 - b 甲状腺重量, 摂取率測定を行い目的の吸収線量になるように投与量を決定する 49 (45%)
 - c 触診と甲状腺摂取率測定から投与量を決定する 13 (12%)
 - d 重量を推定し一定量とする 12 (11%)
 - e その他 11 (10%)
8. I-131 治療の方法 (回答数 105)
 - a ATD は投与せず, 初回治療として I-131 治療を行う 18 (17%)

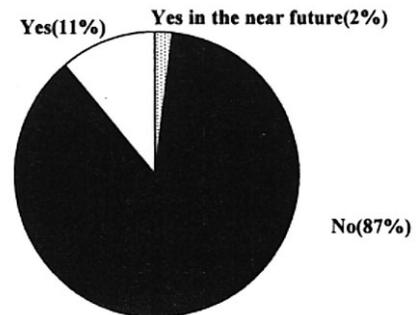


Fig. 1 The results of the questionnaire whether you are performing I-131 therapy for Graves' hyperthyroidism in your hospital.

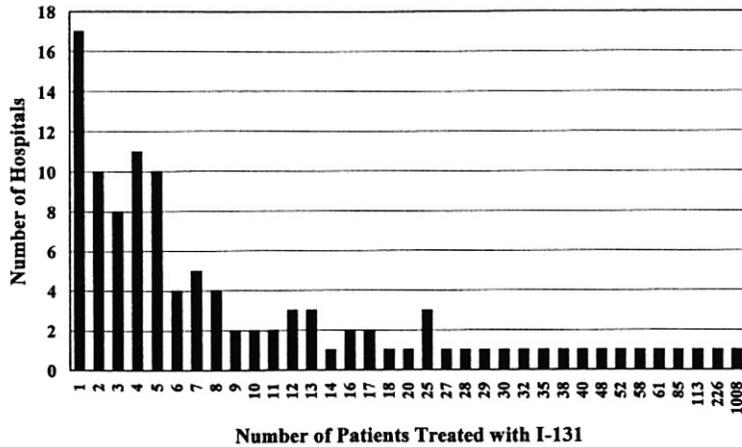


Fig. 2 Histogram of number of Graves' disease patients treated with I-131 in a year in Japan.

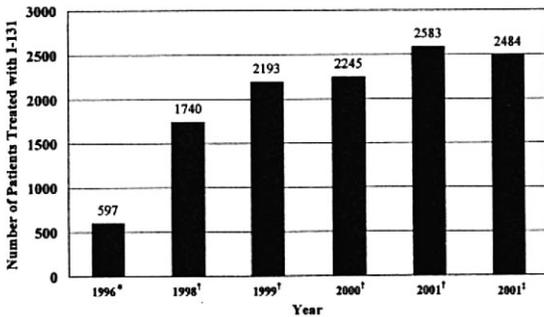


Fig. 3 Number of Graves' disease patients treated with I-131 in Japan from 1996 to 2001. (*: Data from Oyamada H⁷), †: Data from subcommittees of safety issue for the radiopharmaceuticals¹¹⁻¹⁴), ‡: Present survey)

- b ATD 加療に加えて I-131 治療を行う
19 (18%)
- c ATD を中止して I-131 を投与する
74 (70%)
 - c-1 I-131 投与後, 原則として ATD を投与しない 41 (55%)
 - c-2 I-131 投与後, ATD を再投与する 25 (34%)
 - c-3 その他 13 (18%)
- d その他 7 (7%)

- 9. I-131 投与回数 (回答数 108)
 - a 一回投与を原則とする 68 (63%)
 - b 複数投与で行う 7 (6%)
 - c 両者を使い分ける 32 (30%)
 - d その他 7 (6%)
- 10. 甲状腺重量推定の方法 (回答数 108)
 - a シンチグラム 55 (51%)
 - a-1 ^{99m}TcO₄⁻ 13 (24%)
 - a-2 ¹²³I 30 (55%)
 - a-3 ¹³¹I 8 (15%)
 - b 超音波 36 (33%)
 - c CT 24 (22%)
 - d 触診 13 (12%)
 - e その他 5 (5%)
- 11. ヨード制限について (回答数 117)
 - a I-131 投与前
 - a-1 なし 2 (2%)
 - a-2 1 週間 54 (46%)
 - a-3 2 週間 55 (47%)
 - a-4 その他 7 (6%)
 - b I-131 投与後
 - b-1 なし 32 (27%)
 - b-2 1 週間 54 (46%)
 - b-3 2 週間 2 (2%)
 - b-4 その他 23 (20%)

Table 1 Methods of I-131 therapy

		No	%
1) Aim of therapy	No of responder	108	
	Euthyroidism	44	41
	Hypothyroidism	37	34
	Case by case	44	41
	Others	4	4
2) Calculation of administration dose	Weight, uptake, effective $T_{\frac{1}{2}}$	52	48
	Weight, uptake	49	45
	Palpation, uptake	13	12
	Speculation	12	11
	Others	11	10
3) Medication before I-131	None	18	17
	ATD	19	18
	Withdrawing ATD	74	70
4) Medication after I-131	None	41	55
	ATD	25	34
	Others	7	7
5) Frequency of administration	Single	68	63
	Multiple	7	6
	Case by case	32	30
	Others	7	6

12. I-131 治療を計画する医師 (回答数 119)
- a 放射線科・核医学科医師 81 (68%)
 - b 内科医師 40 (34%)
 - c その他 15 (13%)
13. I-131 投与を行う医師 (回答数 119)
- a 放射線科・核医学科医師 91 (76%)
 - b 内科医師 24 (20%)
 - c その他 10 (8%)
14. I-131 治療後, 経過観察を行う医師 (回答数 119)
- a 放射線科・核医学科医師 65 (55%)
 - b 内科医師 49 (41%)
 - c その他 19 (16%)
15. 500 MBq 以下の I-131 治療が外来投与できるようになったことにより, 以前と比べて I-131 治療が変わりましたか (回答数 118)
- a 特に変わりはない 58 (49%)
 - b 変わった 49 (42%)
 - b-1 治療患者数が増えた 36 (73%)
 - b-2 その他 11 (22%)
16. プランマー病 (自律性機能性甲状腺結節) の甲状腺機能亢進症に対する I-131 治療 (回答数 118)
- a 行っている 50 (42%)
 - b 行っていない 54 (46%)
 - c その他 12 (10%)
17. I-131 治療を行わない理由 (I-131 治療を行っていない施設の方のみ回答) (回答数 950)
- a 設備がない 710 (75%)
 - b 設備はあるが許可をとっていない 72 (8%)
 - c I-131 治療を行う専門家がいない 353 (37%)
 - d 保険適用 (管理加算) がないので採算が合わない 43 (5%)
 - e その他 90 (9%)
18. 近い将来行う理由 (近い将来 I-131 治療を行う施設の方のみ回答) (回答数 20)
- a I-131 を使用する設備を整えて許可をとる 7 (35%)
 - b I-131 を使用する設備が整っているので許可をとる 3 (15%)
 - c I-131 治療を行う専門家が揃う 1 (5%)

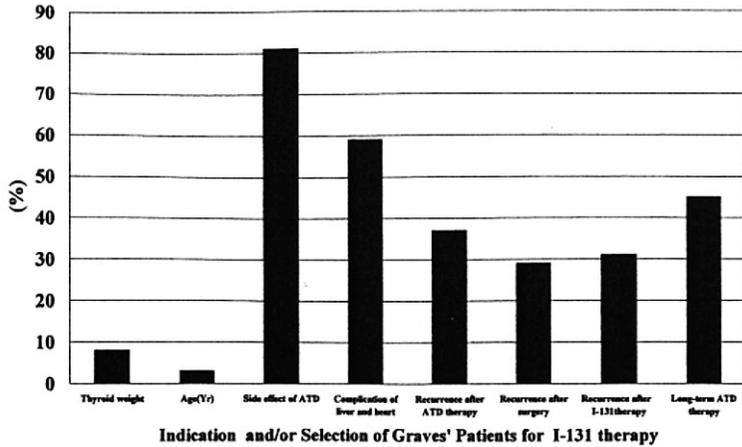


Fig. 4 Indication and selection of Graves' disease for I-131 therapy by respondents.

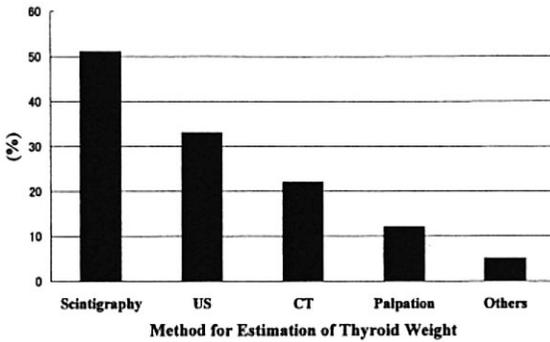


Fig. 5 Incidence of various methods used to estimate thyroid weight by respondents.

- d 保険適用(管理加算)になれば行う 4 (20%)
- e その他 7 (35%)

19. バセドウ病のI-131治療に対するご意見をお寄せください(回答数 39)
I-131治療実施の20病院と実施していない19病院から意見が寄せられた。

III. 結果および考察

放射性医薬品を診療に用いている1,246病院にアンケート用紙を送付し,1,097通の回答が得られ,良好な回収率(88.0%)であった。

I-131治療実施施設は121病院(11%)と少な

く,行っていないのが956病院(87%)であり,近い将来行う予定が20病院(2%)であった(Fig. 1)。

Fig. 2は107病院における年間のI-131治療患者数のヒストグラムである。年間1例~1,008例までに分布した。年間10例以内が73病院(68%)であった。11~20例が15病院(14%),21~30例が7病院(7%),31例以上は12病院(11%)であった。

Fig. 3は1996年からの年間I-131治療患者数を示す。1996年のアンケート調査では597例⁷⁾であったが1998年には1,740例¹¹⁾に増加し,以後は徐々に増加して2001年は2,484例である。半数は外来でI-131治療が行われており,入院治療は29%である。患者の状態で判断するものが22%で投与量により決定するもの(17%)より若干多い。

I-131治療の適応あるいは患者の選択はFig. 4に示すごとく,甲状腺重量や年齢の条件と回答したものは数例にすぎず,約半数が無関係と答えた。ATDの副作用例が81%と最も多く,次いで肝・心疾患合併症50%,治療後再発(29~37%)やATD長期治療例(45%)であった。

正常機能を目指とするものが41%であるのに対し,機能低下症を目指とするものが34%と意外と多い。その理由としてはATDによる副作用

や難治例が含まれているためと思われる。両者を使い分けるもののなかにも副作用や難治例が含まれていると考えられる (Table 1)。

投与量は重量と摂取率を測定して決定しているものが93%と多く、有効半減期を測定しているものが48%であった (Table 1)。

ATD投与を行わず I-131 治療するものおよび ATD に加えて I-131 治療するものは17~18%にすぎず、ATD を中止して行うものが70%と多い。しかしながら I-131 投与後 ATD を再投与するものは34%にすぎなかった (Table 1)。

I-131 は一回投与が63%と多いが、複数投与と使い分けるものが30%認められた (Table 1)。甲状腺重量の推定方法はシンチグラムが51%と最も多く、US、CTの順であった (Fig. 5)。I-131 投与前のヨード制限はほとんど(93%)行われているが、投与後は48%と半減している。

治療の計画は放射線科・核医学科の医師が68%、内科医師が34%であり、I-131 の投与は76%が放射線科・核医学科の医師であった。

経過観察は55%が放射線科・核医学科の医師であり、内科医師(41%)より若干多い。500 MBq以下のI-131 治療が外来投与できるようになったことにより、I-131 治療が以前とは変わったとの回答が42%であった。

I-131 治療を行わない理由としては設備がないものが75%、専門家がいなかったためが37%であった。将来I-131 治療を行うと回答したなかで使用施設を整えるが35%、許可を必要とするもの15%、保険適用になれば行うが20%であった。

バセドウ病のI-131 治療に対する意見の概要は、本治療法は優れた治療法であるが、I-131 治療についての医師の習熟度がまだまだ不十分であり、発癌・遺伝的影響および晩発性甲状腺機能低下症などについての正しい知識についての啓蒙が必要であるとする意見があった。保険適用(管理加算)を望むとする意見が5件あり、I-131 治療が普及するにはどうしても必要であるとしている。

謝辞：ご多忙にもかかわらず貴重な時間を割いてアンケート調査にご協力くださいました各施設の担当の先生方に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Mori T, Sugawa H, Kosugi S, Ueda M, Hai N, Matsuda A: Recent trends in the management of Graves' hyperthyroidism in Japan: Opinion survey results, especially on the combination therapy of antithyroid drug and thyroid hormone. *Endocr J* 1997; 44: 509-517.
- 2) Vanderlaan WP, Storrie VM: A survey of the factors controlling thyroid function, with especial reference to newer views on antithyroid substances. *Pharmacol Rev* 1955; 7: 301-334.
- 3) 小柳博司, 盧 在徳, 石川直文, 百溪尚子, 真鍋嘉尚, 尾崎修武, 他: 抗甲状腺剤の副作用に関する検討. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1986; 17: 271-272.
- 4) Herts S, Robert A: Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942; 21: 624.
- 5) Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P: Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2111-2115.
- 6) Sanger EL, Thoma GE, Thompkins EA: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1976; 17: 826-835.
- 7) 小山田日吉丸: アンケート調査に基づく“わが国における非密封 RI 治療の現状”について. *核医学* 1999; 36: 71-80.
- 8) Nagayama Y, Izumi M, Nagataki S: The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Japan in 1988. *Endocr J* 1989; 36: 299-314.
- 9) 浜田 昇, 伊藤国彦, 三村 孝, 西川義彦, 百溪尚子, 井野英治, 他: 甲状腺機能亢進症の¹³¹I 療法との遠隔成績. *核医学* 1979; 16: 1343-1353.
- 10) 厚生省医薬安全局安全対策課長通達「放射性医薬品を投与された患者の退出について」. 医薬安全局第70号. 1998年6月30日.
- 11) 放射性医薬品副作用事例調査報告第21報(平成10年度第24回調査). *核医学* 2000; 37: 237-248.
- 12) 放射性医薬品副作用事例調査報告第22報(平成11年度第25回調査). *核医学* 2001; 38: 139-150.
- 13) 放射性医薬品副作用事例調査報告第23報(平成12年度第26回調査). *核医学* 2002; 39: 55-65.
- 14) 放射性医薬品副作用事例調査報告第24報(平成13年度第27回調査). *核医学* 2003; 40: 39-50.
- 15) Glinioer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P: The management of hyperthyroidism due to Graves'

disease in Europe in 1986: results of international survey. *Acta Endocrinol* 1987; 115 (Suppl 285): 1–23.
16) Tominaga T, Yokoyama N, Nagataki S, Cho BY, Koh CS, Chen JL, et al: International differences in

approaches to ¹³¹I therapy for Graves' disease: Case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. *Thyroid* 1997; 7: 217–220.

Summary

The Present Status of I-131 Therapy for Graves' Hyperthyroidism in Japan (Survey by Questionnaire)

Katsuji IKEKUBO*, Kiyoko KUSAKABE**, Shinichi KANAYA**, Naofumi ISHIKAWA***,
Kunihiro NAKADA**** and Yutaka MORI*****

*Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital

**Department of Radiology, Tokyo Women's Medical University

***Department of Internal Medicine, Ito Hospital

****Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine

*****Department of Radiology, Jikei University School of Medicine

A survey on the I-131 therapy of Graves' hyperthyroidism was undertaken by questionnaire in 1,246 hospitals of Japan. One thousand and ninety seven of them (88.0%) responded to the questionnaire. In this paper, we report the results and analysis of the replies to the questionnaire.

In the 121 hospitals (11.03%) of the respondents, I-131 therapy is being performed for Graves' hyperthyroidism. A gradual increase was observed in the annual number of I-131 treated Graves' disease patients during the period of 1998–2001, from 1,740 to 2,484.

I-131 treatment was selected mainly for the cases with side effects from antithyroid drug (ATD) therapy, followed by the cases with complication of heart or hepatic diseases, recurrences of hyperthyroidism after surgery, radioiodine treatment, and long-term ATD treatment. The 41% of respondents used I-131 in order to restore euthyroidism, 34% aimed for hyperthyroid-

ism and 41% used the dose properly between the two according to the patients. Administration dosage of I-131 was estimated mainly on the basis of thyroid uptake and volume in 93% of the respondents and 48% calculated the radiation dose by also determining the effective half-life in the thyroid gland. Thyroid size was estimated by scintigram (51%), US (33%), CT (22%) and palpation (12%).

ATD treatment was used before I-131 administration by 70% of the respondents and 34% after radioiodine therapy.

A low-iodine diet was given to the patients for a week (46%) or two weeks (47%) before I-131 administration. However, after treatment only 46% of the respondents continued low-iodine diet for a week.

Key words: I-131 therapy, Graves' disease, Hyperthyroidism, Japan, Questionnaire.

資料：アンケート調査用紙

バセドウ病の甲状腺機能亢進症に対する I-131 治療に関するアンケート

施設名

記入者 (所属)

(氏名)

(TEL)

バセドウ病の甲状腺機能亢進症に対する I-131 治療につき、以下の問いにご回答ください。(複数回答も可)

1. I-131 治療

- a 行っている 2~16 までお答え下さい。
- b 行っていない 17 のみお答え下さい。
- c 近い将来行う予定である 18 のみお答え下さい。

2. 1 年間の I-131 治療患者数 () 例 (平成 13 年度 平成 13 年 4 月~平成 14 年 3 月)

3. 入院治療か外来治療かの決定

- a 原則として全例入院させて治療する。
 - a-1 隔離治療室 a-2 一般病棟個室
 - a-3 一般病棟総室 a-4 その他
- b 原則として全例外来治療。
- c I-131 投与量により決定する(外来治療は I-131 投与量が 500 MBq 以下)。
- d 患者の状態により入院か外来治療かを決定する。
- e その他()

4. I-131 治療の適応の条件

- a 甲状腺重量 a-1 無関係 a-2(g 以下) a-3 その他()
- b 年齢 a-1 無関係 a-2(歳以下) a-3 その他()
- c 抗甲状腺剤(ATD)で副作用のある場合。
- d 肝、心疾患他の合併症のある場合。
- e 再発例 e-1 ATD 治療後 e-2 Ope 後 e-3 RI 治療後
- f ATD 長期治療例
- g その他()

5. I-131 治療不適とするもの

- a 妊娠中や授乳中の場合。
- b 甲状腺腫が大きい場合(g 以上)。
- c その他()

6. I-131 治療の目標

- a 正常機能を目標に治療する。
- b 甲状腺機能低下症を目標に治療する。
- c 両者を使い分ける。
- d その他()

7. I-131 投与量の決定方法

- a 甲状腺重量、摂取率、有効(実効)半減期の測定を行い、目的の吸収線量になるように投与量を決定する。
- b 甲状腺重量、摂取率測定を行い目的の吸収線量になるように投与量を決定する。
- c 触診と甲状腺摂取率測定から投与量を決定する。
- d 重量を推定し一定量とする。
- e その他()

8. I-131 治療の方法

- a ATD は投与せず、初回治療として I-131 治療を行う。
- b ATD 加療に加えて I-131 治療を行う。
- c ATD を中止して I-131 を投与する。
 - c-1 I-131 投与後、原則として ATD を投与しない。
 - c-2 I-131 投与後、ATD を再投与する。
 - c-3 その他()
- d その他

9. I-131 投与回数

- a 一回投与を原則とする。
- b 複数投与で行う。
- c 両者を使い分ける。
- d その他()

10. 甲状腺重量推定の方法

- a シンチグラム (a-1 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、 a-2 ^{123}I 、 a-3 ^{131}I)
- b 超音波
- c CT
- d 触診
- e その他()

11. ヨード制限について

- | | | | | |
|-----------|---------|-----------|-----------|------------|
| I-131 投与前 | a-1 無し、 | a-2 1 週間、 | a-3 2 週間、 | a-4 その他() |
| I-131 投与後 | a-1 無し、 | a-2 1 週間、 | a-3 2 週間、 | a-4 その他() |

12. I-131 治療を計画する医師
a 放射線科・核医学科医師
b 内科医師
c その他()
13. I-131 投与を行う医師
a 放射線科・核医学科医師
b 内科医師
c その他()
14. I-131 治療後、経過観察を行う医師
a 放射線科・核医学科医師
b 内科医師
c その他()
15. 500 MBq 以下の I-131 治療が外来投与できるようになったことにより、以前と比べて I-131 治療が変わりましたか。
a 特に変わりはない
b 変わった
 b-1 治療患者数が増えた
 b-2 その他()
16. プランマー病(自律性機能性甲状腺結節)の甲状腺機能亢進症に対する I-131 治療
a 行っている
b 行っていない
c その他()
17. I-131 治療を行っていない施設の方のみ、ご回答下さい。I-131 治療を行わない理由は
a 設備がない。
b 設備はあるが許可をとっていない。
c I-131 治療を行う専門家がない。
d 保険適用(管理加算)がないので採算があわない。
e その他()
18. 近い将来行う理由は
a I-131 を使用する設備を整えて許可をとる。
b I-131 を使用する設備が整っているので許可をとる。
c I-131 治療を行う専門家が揃う。
d 保険適用(管理加算)になれば行う。
e その他()
19. パセドウ病の I-131 治療に対するご意見をお寄せ下さい。

3. 甲状腺機能低下症を目標にした¹³¹I治療における至適甲状腺吸収線量の決定と安全性評価

日本人のバセドウ病における甲状腺機能低下症を目標としたI-131治療の至適投与量と安全性について、以下の方法により検討した。

研究の主旨は、甲状腺機能低下症を目標として治療する際に必要なI-131の投与量を決定することにある。そこで、あらかじめ、甲状腺重量、トレーサー量のI-131による甲状腺摂取率測定を行い、甲状腺吸収線量各100 Gy、150 Gy、200 GyにおけるI-131投与量を算出する。有効半減期は5.5日とする。

患者を無作為に、吸収線量100 Gy、150 Gy、200 Gyに割り振り、決定された量のI-131を投与して治療を行う。治療後、患者の中毒症状を含めて経時的に注意深く診察し、経過を観察して低下症への確実な移行時期を決定する。以上の結果を総合し、本治療法の安全性を確認するとともに、患者の重症度とI-131吸収線量、低下症への移行状態、そして移行時期との関係について評価する。

1) 治療のプロトコール

(1) 対象

バセドウ病による甲状腺機能亢進症

低下症を目標にしたI-131治療に同意する症例(書類による同意)

年齢20-75歳

(2) 除外規定

妊産婦(乳汁分泌女性を含む)

プランマー病による甲状腺機能亢進症

術後再発、I-131治療後再発

腺腫様甲状腺腫合併例(ただし、小結節は可)

(3) 治療法

患者に説明

前処置

抗甲状腺剤中止;1週間前(可能なら2週間前)から

低ヨード食;1週間前から治療後5日まで

I-131治療前検査

血液検査 TSH、FT3、FT4、TBII (TRAb)、血糖値、血算(WBC 3000以上)

I-131摂取率(24時間)

甲状腺重量

吸収線量決定

事務局に登録して割り当てられた線量(100 Gy、150 Gy、200 Gy)

投与量の決定

有効半減期を5.5日とし、Quimbyの式より算出

I-131治療

抗甲状腺剤の併用;必要により治療後6日から可

(4) 経過観察

1, 2, 3, 6, 9(可能なら)ヶ月

臨床所見;中毒症状の増悪、低下症状、眼症状の増悪等、有害事象等

ホルモン測定;TSH, FT3, FT4, TBII (TRAb)等

(5) 治療効果判定

治療後6ヶ月の臨床所見、ホルモン値(担当医判定、委員会判定)

2) 治療結果と考察

- i) バセドウ病による甲状腺機能亢進症の49症例が低下症を目標とした本治療に登録された。事務局で無作為に症例毎に分類した甲状腺吸収線量(100 Gy、150 Gy、200 Gy)に従って、各施設でI-131投与量を計算し、内服治療を行った。100 Gy、150 Gy、200 Gyの吸収線量で治療された症例数は、それぞれ16例、16例、17例であった。
- ii) 49症例の性別は男性7例、そして女性42例であった。年齢は20歳から73歳(中央値45歳)の平均43.7歳であった。
- iii) 治療量のI-131カプセルを内服投与した後の経過観察において、甲状腺機能亢進症に伴う症状の増悪を示す症例は見られたものの、明らかな有害事象は見られなかった。担当医、および委員会の検討において、本治療法の安全性に関して問題はないと評価された。
- iv) 甲状腺重量は19gから166gまでの平均60.9g(中央値54.5g)であった。甲状腺重量を大きさ別に分類すると、50g以下の小さい症例が20例、50–80gの中程度の症例が16例、そして80g以上の大きい症例が10例であった。全症例の半数弱(43.6%)が50g以下の比較的小さい甲状腺腫を呈していた反面、100gを超える巨大甲状腺腫の症例も5例含まれていた。
- v) I-131治療の効果は、31症例(63.6%)が低下症に至り、甲状腺ホルモン剤の補充を開始した時期は、治療後2ヶ月から6ヶ月の平均3.8ヶ月であった。この低下症に至った症例のうち、26症例(84.9%)は治療後3ヶ月から6ヶ月で移行したが、2ヶ月後に低下症の症状を来した症例も5例(16.1%)に見られた。全症例(49例)で観察すると、過半数(53.1%)が治療後3–6ヶ月で低下症となり、10.2%が2ヶ月で低下症に移行したことになる。治療後6ヶ月においても正常機能を維持した症例は6例(12.2%)であった。また、I-131治療後も亢進症の症状を示し、抗甲状腺剤療法または第2回目I-131治療が施行された症例は、12例(24.5%)であった。
- vi) 甲状腺吸収線量別に治療効果を観察すると、I-131治療後、低下症に移行した31症例の内訳は、100 Gyの16例中9例(56.3%)、150 Gyの16例中11例(68.8%)、200 Gyの17例中11例(65.7%)であった。100 Gyの線量群に比し、150 Gyと200 Gyの線量群で低下症に移行する症例が多かった。しかし、150 Gyと200 Gyの群間には低下症の発生頻度に差が見られなかった。治療後も亢進症を示した症例数は100 Gyの線量群の16例中5例(31.1%)、150 Gyの16例中2例(12.5%)、200 Gyの17例中5例(29.4%)で、吸収線量による差は見られなかった。200 Gyという大きな吸収線量で治療しても、約3割の症例は亢進症から開放されなかった。I-131治療後6ヶ月以上経過しても正常機能を維持した症例は、100 Gy群の12.5%、150 Gy群の18.7%、200 Gy群の5.9%で、200 Gy群で低い傾向が見られた。
- vii) I-131治療効果と甲状腺重量との関係を見ると、80g以上の大きな甲状腺重量を有する10例のうち、低下症に移行したのは7例(70.0%)で、3例(30.0%)は治療後も亢進症を示した。50–80gの中等度の甲状腺腫を呈した16例では、10例(62.5%)が低下症に移行した。2例(12.5%)は治療後も亢進症、4例(25.0%)が正常機能と判定された。50g以下の比較的小さな甲状腺腫を呈していた20例では、13例(65.0%)が低下症に移行し、2例(10.0%)が正常機能を維持したが、5例(25.0%)は亢進症から開放されなかった。この甲状腺腫が50g以下と小さいにもかかわらず治療効果が充分発揮されなかった5症例の吸収線量は、4例が200 Gy、1例が150 Gyと比較的高い線量で治療されていた。甲状腺腫の小さい症例の中にも、難治性の症例が存在することが示唆された。他方、甲状腺重量が100g以上を呈していた5例中3例(150 Gy、200 Gy、200 Gy)は150 Gy以上の線量で低下症に移行したが、100 Gyと150 Gyで治療された2例は十分な効果を示さず、亢進症と判定された。巨大甲状腺腫を有する症例の治療には、200 Gy程度の吸収線量が必要であると推定された。

3) まとめ

以上の結果をまとめると、甲状腺機能低下症を目標にした I-131 治療は、安全性に問題が少ない。

低下症への移行は、150 Gy 以上の吸収線量で 65–70% の症例に達成できる。

低下症への移行時期は、治療後 3–6 ヶ月が多い。

低下症への移行は、甲状腺重量が 80 g 以上の大きい群 (70.0%) と、50 g 以下の小さい群 (65.0%) との間に有意差は見られない。

治療後に正常機能を維持する症例が全体の 12.2% に見られ、吸収線量との間に明らかな相関は見られない。

治療後の効果が不十分な症例が全体の 24.5% に見られ、吸収線量、甲状腺重量との間に明らかな相関は見られない。

100 Gy から 200 Gy の吸収線量による治療を行った今回の結果では、安全性に特に問題はなく、70% 程度の確率で甲状腺機能低下症に移行することが示唆された。

I-131 治療後 6–12 ヶ月の観察期間で、未だ正常機能を呈していた 6 例 (12.2%) は、さらに経過を観察すると、将来的には低下症に移行する確率が高いが、不完全治癒で再治療を要することもある。さらに低下症への移行を確実にするには、200 Gy 以上の吸収線量を要する可能性がある。しかし、放射性ヨード治療は、亢進症の状態であれば安全に再治療を行うことができる。初回の I-131 治療で、甲状腺重量、中毒症状とも確実に軽減させることが可能で、第 2 回目治療は初回時より一般に容易となる。

甲状腺機能低下症を目標にした治療においては、甲状腺重量、中毒症状のほか、患者の生活環境なども考慮に入れながら、150–200 Gy の線量で適宜、初回治療を行う。そして、治療効果が不十分な症例については、さらに第 2 回目治療を加える方法が安全性の面からも適切であると思われる。

5. パセドウ病の放射性ヨード治療におけるガイドライン

欧米におけるパセドウ病の I-131 治療のガイドラインを参考にするとともに、わが国の生活環境を考慮に入れて、下記の項目についてガイドラインを作成した。

- 1) 治療患者さんへの説明(表 1)
- 2) 同意書(表 2)
- 3) 患者さんに渡す指示カード(表 3)
- 4) ヨード制限について説明(表 4)
- 5) 入院患者さんの持ち込む物品に関する説明(表 5)
- 6) 入院患者さんのアイソトープ病室からの退出に関して(表 6)
- 7) 看護スタッフへの注意事項(表 7)
- 8) 管理者が行うべき事項(表 8)
- 9) 放射性ヨード治療の Q&A(表 9)

表1 治療患者さんへの説明

放射性ヨードを投与された後に、あなたの家族や周囲の人に対し気をつけた方が良いことは次のようなことです。参考にして行動して下さい。

あなたの内服した放射性ヨードは、ごく少ない量ではありますが放射線を出します。そのため、あなたの近くにいる人は、ある種の放射線を受ける可能性があります。また、あなたの汗、唾液、尿、大便などにも放射性ヨードが含まれます。この放射線は時間とともに少なくなりますので、ある程度の期間、注意して生活することにより、周囲の人への影響が減少します。放射線を受ける量は、時間が短ければ短いほど、距離が離れれば離れるほど減ります。あなたとの距離を保ち、近くで過ごす時間を短くすることが基本となります。

具体的には、放射性ヨードを内服後、

- ・1から3週間は、子供や妊婦と親密に接触(距離1メートル以内)すること、近くで長時間過ごす(添い寝など)ことなどは避けてください。15分以上子供を抱かないようにしましょう。
- ・3日間は、お手洗いで排泄後は2度水洗を流してください。男性の場合、尿の飛散による汚染を軽減させるため、便座に座り排尿することをお勧めします。
- ・3日間は、衣類の洗濯は他の人と別にしてください。お風呂も最後に入ることをお勧めします。
- ・3日間は、汗や唾液がつくようなタオル、歯ブラシ、はし、スプーンなどは他の人と共用せずに自分専用でお使いください。
- ・3日間は他の人と同じベッドや布団で寝ることは避けてください。
- ・1週間は、公共の乗り物では他の人との距離をあけ(1メートル以上)6時間以上過ごさないように努めてください。

尚、放射性ヨード治療後4ヶ月は妊娠、授乳、性行為などは避けてください。

表2 同意書

主治医より説明を受け、私の病気に対する放射性ヨード治療の必要性について理解しました。
放射性ヨード治療の効果と安全性について理解しました。
放射性ヨード治療の副作用、甲状腺機能低下となる可能性について理解しました。
放射性ヨード治療後の妊娠、授乳、性行為などの制限について理解しました。
放射性ヨード治療の周囲の人(特に子供、妊婦)への影響を少なくする行動について理解しました。

上記のことを理解し、私は甲状腺機能亢進症に対し放射性ヨード内服治療を受けることに同意します。

平成 年 月 日

氏名 印

親権者ないし代理人 印

平成 年 月 日

説明医師 氏名 印

表3 患者さんに渡す指示カードの内容

氏名 _____ 生年月日 _____
200×年 月 日 放射性ヨード ^{131}I _____ MBq (_____ mCi) 内服治療

治療後 24 時間以内に嘔吐、失禁した場合は担当医に指示を仰ぐこと。

- 治療後 日間はヨード制限食を厳守。
- 治療後 日間は、子供、妊婦との距離を保ち(1 m 以上)、接触時間も短くする(15 分以内)。
- 治療後 日間は、便所の水洗は2回流す。男性は便座に座り排尿する。
- 治療後 日間は、他の人と離れて寝る。
- 治療後 日間は、6 時間以上の長距離の列車、飛行機、観戦、観劇は避ける。
- 治療後 日間は、タオルや衣類は他の人とは別に洗う。
- 治療後 日間は、最後に入浴する。

治療後、定期的に経過を見てもらい、担当医に指示をもらう必要があります。

病院の連絡先 _____ 病院 _____ 科 _____
担当医師 _____
TEL _____
FAX _____

表4 ヨード制限について説明

- ・放射性ヨード内服治療の1-2週間前から、ヨードの摂取を制限する必要があります。
- ・海藻類(のり、わかめ、昆布、ひじき)を含む食品、寒天、貝類、赤身の魚(かつお、さば、まぐろ)などの摂取を控えて下さい。昆布だしや、寒天を使用したプリン、ヨーグルトなども控えて下さい。
- ・塩は岩塩を使用することをお勧めします。
- ・甲状腺ホルモン剤(甲状腺末、チラージンSなど)や、ヨードを含む医薬品の使用を控え、ルゴール液、ヨード含有うがい液、ヨード造影剤なども使用できません。

詳細は担当医師の指示に従って下さい。

表5 入院時に持ち込む物品に関する説明

- ・入院期間中に持ち込む物品は必要最小限にする。放射性ヨードを内服すると、体液(汗、唾液、尿、便、吐物)に放射性ヨードが含まれる。放射能で汚染された患者さんの持参品は、退出時に持ち出せないことを治療前に説明しておく。
- ・家に持ち帰りたい物については、予めビニールで密封する、使い捨て手袋を使用して取り扱うなどの処置を行い、その物品に汚染が直接及ばないような対策をとる。
- ・放射性ヨードの排泄を促すため、病室内では水分を多く摂取するよう指導する。

- ・便所の水洗は2回流すこと、男性は便座に座り排尿することなどについて指導する。
- ・吐いたり便器外に排泄物が漏出した時は、速やかに看護師に知らせるよう指導する。

表6 入院患者さんのアイソトープ病室からの退出に関して

- ・放射性ヨード (^{131}I) の体内残存量を測定器で直接測定し、退出基準 (500 MBq、1 m の距離で $30 \mu\text{Sv/h}$) を超えていないことを確認した上で、アイソトープ病室からの退出を許可する。
- ・持ち帰る所有物はそれぞれ直接測定し、放射線量がバックグラウンドレベルであることを確認する。

表7 看護スタッフへの注意事項

- ・妊娠中の看護師は放射線管理者に申し出、出産までの被曝線量の管理を受ける。
- ・アイソトープ病室入室時には、線量計をつけて被曝線量をモニターする。
- ・医療器具の汚染を最小限にするよう努める。(ビニールで覆うなど)
- ・患者さんに接する時間は必要最小限とし、介護するときは遮蔽物を有効に利用して距離をとるよう努める。
- ・患者さんの身体、体液に触れるときには、手袋を着用する。
- ・蓄尿は、担当医師からの特別の指示がない限り行わない。
- ・吸引などの処置は、唾液による汚染に注意して行う。
- ・治療終了後の退院した病室の清掃は、放射線管理者の許可を得て行う。

表8 管理者が行うべき事項

- ・放射性ヨードを投与した日時、場所、患者の氏名、投与量などを記録し、5年間保存する。
- ・アイソトープ病室を退出許可した時の線量について記録する。
- ・退院後の患者のとるべき行動について、説明したことを記録する。
- ・患者急変時に関して、各施設に則したマニュアルづくりを行う。
- ・治療終了後、病室の床(入り口、便所、流し、ベッドなど)の汚染検査を行う。

表9 放射性ヨード治療のQ&A

Q なぜ、治療が必要なの？

A あなたは甲状腺機能亢進症という病気です。頸部にあるハート型の甲状腺が過剰に機能し、甲状腺ホルモンが過剰に分泌されている状態です。適切な治療を行わなければ、健康に悪い影響を及ぼします。治療法には大きく分けて3つあります。

1. 抗甲状腺薬を継続的に内服する方法、
2. 外科的に甲状腺を切除する方法、
3. 放射性ヨードを内服する方法、

どの方法が選択されるかは、あなたの年齢、性別、病気の状態、薬のアレルギーなどにより、個人個人異なります。

担当の先生よりご説明を受け、放射性ヨード内服治療をお受けになる方は、次の項へお進み下さい。

Q 他の病気が合併していても治療できるの？

A 基本的に、外来通院できる全身状態の良好な患者さんであれば、放射性ヨード内服治療を受けることができます。(ただし、妊娠している方、授乳中の方は不可)

アイソトープ病室を備えた施設では、入院での治療も可能ですが、原則として排尿排便などの行為が自立してできる患者さんが適応となります。

また、重症の糖尿病、心臓病などの疾患をお持ちの方は担当医にご相談下さい。

Q 放射性ヨード治療とはどのようなことをするのですか？

A ヨードは人間にとって欠くことのできない栄養素の一つです。食物より摂取されたヨードは甲状腺に取り込まれ、甲状腺でホルモンが作られる時に利用されます。治療に使われる放射性ヨードは放射性でないヨードと同様の機序で甲状腺に取り込まれ、放射線(ベータ線という種類)が作用して甲状腺の細胞を壊し、甲状腺ホルモンの量を減らします。

実際の治療に際しては、放射性ヨードを含んだカプセルを内服します。放射性ヨードを内服する1-2週前から放射性でないヨードの摂取を制限します。具体的には海藻類(のり、わかめ、昆布、ひじき)や、海藻より作られた食品、寒天などを控えます。ヨードを多く含む医薬品(うがい薬、ヨード造影剤など)の使用も制限します。詳しくは担当医にお尋ね下さい。

Q 放射性ヨードは安全でしょうか？

A 放射性ヨードは、海外では50年間にわたって甲状腺機能亢進症の治療に使用されてきました。これまで治療を受けた患者さんは、注意深く経過観察がされてきました。その結果、治療効果は確実で、安全性が高いことが立証されています。

Q 放射性ヨード治療を受けた後に子供を産むことができますか？

A 放射性ヨード治療を受けた後、子供への影響はありません。治療後妊娠しても放射線による奇形などの影響はないと考えられています。また不妊となることはありません。ただし、治療後1年程度は甲状腺機能が変動しやすいので、妊娠を避けることをお勧めします。また治療後4ヶ月は、性行為を避けて下さい。

男性についても、不妊となることはありません。

Q 長年にわたる副作用はないですか？

A 放射性ヨード治療により甲状腺の細胞が破壊され、甲状腺の機能は治療後年数が経つにつれて甲状腺機能低下となる人の割合が増加します。

甲状腺機能低下症になりますと、甲状腺ホルモン薬の内服が生涯必要になります。甲状腺ホルモン薬は抗甲状腺薬のような副作用はなく、長年に服用しても極めて安全です。

放射性ヨード治療の目的は、亢進した甲状腺の機能を低下させることです。治療後の甲状腺機能の低下は、一つの目的を達成した状態と考えられます。

甲状腺機能低下症になった場合でも、1日1回甲状腺ホルモンの内服を行うと甲状腺機能は正常に維持され、快適に過ごすことができます。放射性ヨード治療後に生じる甲状腺機能低下は副作用というより、治療効果と捉えた方が的確と思われる。

Q 治療効果はどのように現れるのでしょうか？

A 人により個人差がありますが、放射性ヨード治療の効果は比較的穏やかに現れます。早い人では2週間位で機能亢進状態が正常化し始め、3ヵ月から1年位で、ゆっくりと甲状腺機能が低下してきます。放射性ヨード治療後に、抗甲状腺剤の内服を必要とした場合でも、甲状腺機能亢進症のコントロールが容易になります。また前問の答えのように甲状腺機能低下症に移行しても、甲状腺ホルモン薬を内服すれば、甲状腺機能は正常に保たれます。

甲状腺の腫大が著明で、甲状腺機能亢進症が非常に激しい患者さんの場合、放射性ヨード療法により、一時的に亢進症の症状が悪化することがあります。そのような場合は、心臓の動悸を抑える薬や、抗甲状腺薬を併用して治療効果が出現するまで対処します。また1回の放射性ヨード治療で効果が十分でない場合は、再度治療を行います。

Q 他の人への放射線の影響はありますか？

A ごく少ない量の放射線ですが、あなたの近くにいる人は、あなたの内服した放射性ヨードから出るある種の放射線(ガンマ線という種類)を受けます。少ない量の放射線で人への影響は軽微なものです。

基本的なことを述べておきます。周囲の方が放射線を受ける量は、あなたの近くにいる時間と、あなたからの距離により大きく変化します。時間が長ければ長いほど、距離が近ければ近いほど、放射線を受ける量は増えます。他の人へ放射線の影響を少なくするためには、あなたに必要以上に近づかせないこと、必要以上に近くで時間を過ごさないことが基本となります。

特に放射線の影響を受けやすい妊婦、子供(15歳以下)については、注意して下さい。

具体的には、放射性ヨード内服後1から3週間は、子供や妊婦との親密な接触、長時間の接触(添い寝など)を避けましょう。また、乳幼児を15分以上抱くことは控えて下さい。

C. センチネルリンパ節同定法と リンパシンチグラフィ

小委員会の構成

- 久保 敦司（慶應義塾大学 医学部 放射線科）
- 中條 政敬（鹿児島大学 医学部 放射線科）
- 藤井 博史（慶應義塾大学 医学部 放射線科）
- 横山 邦彦（金沢大学大学院 医学系研究科 バイオトレーサ診療学）
- 北川 雄光（慶應義塾大学 医学部 外科）
- 元村 和由（大阪府立成人病センター 外科）
- 井本 滋（国立がんセンター東病院 乳腺外科）
- 佐藤 一彦（防衛医科大学 第一外科）

目 次

- I. はじめに
- II. センチネルリンパ節生検における放射性薬剤利用の有用性についての検証
- III. わが国におけるセンチネルリンパ節生検実施状況
- IV. 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の安全性
- V. 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の普及を目指した法的整備

I. はじめに

21世紀を迎えて、癌の低侵襲治療が精力的に研究されるようになってきている。その一つとして、20世紀に癌の標準的治療として確立された所属リンパ節の系統的郭清の見直しを迫る sentinel node navigation surgery (SNNS) が注目を集めている。癌の原発巣からのリンパ流を直接受けるリンパ節であるセンチネルリンパ節の転移状態により所属リンパ節の郭清の適否を判断する術式で、癌治療の個別化、低侵襲化に直接つながる有用性の高い治療手段である。

この治療を成功させるには、センチネルリンパ節の確実な同定が必要であるが、これには放射性薬剤の利用が極めて有用であることが、多くの研究者から各種の悪性腫瘍について報告されている。しかしながら、放射性薬剤を取り扱うに当たっては、種々の法的規制を遵守しなければならない。ところが、現在、施行されている法律は、手術室でのカウント値の測定など、診療用放射性同位元素使用室外での放射性薬剤の使用には十分に対応できていない。

日本核医学会ではこの問題に対処するために、1999年末に“センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン”を発表した¹⁾。しかし、この後もセンチネルリンパ節に関する研究は精力的に展開されており、適応疾患の拡大なども行われ、見直しの必要性があると考えられる。

このため、本研究班では、SNNSの現況を調査し、放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節同定法とリンパシンチグラフィについて、その安全性を検証し、新たなガイドラインの提唱にむけて検討を進めた。

参考文献：

- 1) 日本核医学会: センチネルリンパ節の核医学的検出法のガイドライン。核医学 1999; 36: 1033-1034.

II. センチネルリンパ節生検における放射性薬剤利用の有用性についての検証 (欧米からの報告を中心に)

癌のリンパ流を追跡し、癌のリンパ行性転移を確認しようとする研究は古くより試みられてきたが、センチネルリンパ節生検が注目を集めるようになったのは、1992年、Mortonら¹⁾により悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節を術中に同定する方法が発表されてからである。

Mortonらの発表に引き続いて、悪性黒色腫、乳癌について、センチネルリンパ節の概念が成立するか否かの検証が精力的に行われるようになった。

その結果、これらの腫瘍に対してセンチネルリンパ節の概念が非常に高い頻度で成立し、放射性薬剤を利用したセンチネルリンパ節生検が、所属リンパ節の無用な郭清を省略できる有用性の高い診療手技として認められつつある。

この手技は他の領域の腫瘍に対しても検討が進められ、消化管癌に対しては、わが国を中心にセンチネルリンパ節生検の有用性を示す報告が出されている。その他、肺癌、頭頸部癌などに関してもセンチネルリンパ節生検の有用性を示す初期成績が得られている。これらの腫瘍についても、センチネルリンパ節の同定に放射性薬剤の利用が有用であることが報告されている。

1) 乳癌

乳癌は最も多数の症例でセンチネルリンパ節生検が実施されている悪性腫瘍である。センチネルリンパ節の検索には、色素、放射性薬剤(RI)、両者の併用法が採用されているが、放射性薬剤の利用が有用であるとの報告が多い。

多数例の報告では、Coxら²⁾およびCodyら³⁾が色素法80~81%、RI法87~89%、併用法95~96%との成績を示しており、RI利用の有用性が認められる。

これらに対して、Morrowら⁴⁾は、色素法でもRI法でも検出率は同程度との報告を行っている。しかし、彼女らの報告にたいして、元村ら⁵⁾は、術後合併症に関する検討が行われていない点に問題があることを指摘している。RI法では、体外検索でセンチネルリンパ節の部位を同定できるため、生検のための術創を小さくすることが可能であり、術後合併症が少なくなる。この点を考慮すれば、RI法の有用性が高いと言える。

リンパシンチグラフィについては、乳癌のセンチネルリンパ節の大半が腋窩領域に位置しており、シンチグラフィよりもガンマプローブの方が検出感度が高いことから、その有用性について疑問視する意見もあるが、腋窩以外にあるセンチネルリンパ節の同定に関しては、シンチグラフィの方が検出率が高く、有用性が高い⁶⁾。

術前にシンチグラフィでhot spotが描出されていることを確認しておけば、術中のセンチネルリンパ節の同定が容易である⁶⁾。

2) 悪性黒色腫

悪性黒色腫患者はわが国では少数であるため、乳癌ほど注目されていないが、欧米、豪州では、患者数も多く、乳癌に次いでセンチネルリンパ節生検が実施されている腫瘍である。

悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検は、当初、Mortonら¹⁾により色素法により始められ、同定率82%と報告された。1995年にはKragら⁷⁾が放射性コロイド製剤を加えた方法により、同定率98%と報告している。

その後、多くの施設から報告がなされているが、宍戸⁸⁾の集計では、色素法87.8%、RI法98.2%、併用法97.2%と放射性薬剤を用いた方が良好な同定率が得られることが示されている。

しかし、放射性薬剤を用いる方法では、どのコロイド製剤の使用が適当かまだ結論が得られていない。

また、投与部位近傍にセンチネルリンパ節が存在する場合、投与部位からの散乱線によるいわゆる“shine through”現象により、センチネルリンパ節の同定が難しくなるという問題がある。

悪性黒色腫からのリンパ流は、原発巣の解剖学的部位が同一であっても症例によって異なるため、術前のリンパシンチグラフィの撮像が必要である。リンパシンチグラフィは、広い範囲を一度に確実に検索できるため、プローブ法よりもセンチネルリンパ節の同定が確実である。Urenら⁹⁾は、多数例の経験に基づき、多彩なリンパ流のパターンを紹介し、リンパシンチグラフィの重要性を強調している。

3) 消化管癌

消化管癌については、欧米諸国ではわが国と状況が異なり、1) 早期癌で発見される症例が少ない。2) 所属リンパ節郭清に対して治療的意義を認める意見が少ないといった特徴がある。

欧米では大腸癌については、乳癌と同様に所属リンパ節の郭清が予後を改善することに関して否定的な意見が支配的である。このため、消化器癌についての所属リンパ節の系統的な郭清という概念は受入れられていない。また、初期に進行癌をも対象にした検討で、大腸癌のセンチネルリンパ節の概念の成立について否定的な結果が報告されている¹⁰⁾。このため、消化管癌についての検討は、大腸癌を対象に一部の施設で行われているにすぎない。

しかし、経験症例数を重ねてきたこれらの施設からは、最近、大腸癌のセンチネルリンパ節の概念の成立の可否について好意的な報告が出されるようになってきた¹¹⁾。

結腸癌に関しては、多くの領域が腹腔内に遊離しているため、色素法でリンパ流を追跡することが可能である。骨盤腔内で周囲から剥離授動しないと全体を俯瞰することができない直腸では、放射性薬剤の利用が不可欠と考えられる。

これまで、Bilchikら¹²⁾により、色素法により結腸癌のセンチネルリンパ節を100%同定できたと報告されている。彼らは、センチネルリンパ節検索により、腸管長軸方向に主病変からかなり離れた部位にセンチネルリンパ節が見つかる症例があることを報告している。これは、切除範囲を設定するうえで重要である。今後、内視鏡下手術が普及してくるとその重要性が増してくるものと考えられる¹³⁾。

4) 肺癌

肺癌は全世界における癌の死因の第1位を占める悪性度の高い腫瘍であるが、その最も重要な予後因子は、リンパ節転移の有無である。外科的に切除したリンパ節転移の有無を微小転移を含めて、正確に判断し、適切な術後治療を加えることが、肺癌の予後の改善につながる可能性がある。微小転移の診断には、通常の診療で行われているヘマトキシリン-エオジン染色(H-E染色)では難しい場合が多く、免疫組織染色あるいはRT-PCR法による診断が必要である。しかし、これらの精査を郭清した全部のリンパ節に対して施行することは実際上困難である。肺癌にセンチネルリンパ節の概念が成立すれば、センチネルリンパ節を同定し、この選択されたリンパ節を対象として効率的に精査を行うことが可能となる。

肺癌のセンチネルリンパ節も、他の悪性腫瘍と同様に腫瘍近傍にリンパ移行性を示す色素あるいは放射性薬剤を投与してその動態を追跡することによりセンチネルリンパ節を同定することが可能と考えられるが、これまでの肺癌のリンパ節転移様式から、センチネルリンパ節のほとんどが肺内リンパ節、肺門リンパ節、縦隔リンパ節に位置することが予想される。これらのリンパ節は、炭粉沈着などにより、すでに黒色に着色していることが多い。このため、センチネルリンパ節をリンパ節の色調により判断する色素法はセンチネルリンパ節の検索にあまり適していない。着色の影響を受けないRI法の方が有利である。

Leptyら¹⁴⁾は、Tc-99m 標識硫化コロイドを用いて、100症例の非小細胞肺癌のセンチネルリンパ節検索を行い、9症例の除外症例を除いて86%の同定率を得ている。これにより、効率よく微小転移の検索を行うことができたことを報告している。

センチネルリンパ節の概念に基づいて、SNNS が応用できる可能性もあるが、特に胸腔鏡下肺葉切除術で縦隔リンパ節の郭清を行う際に、郭清が困難な No. 7, No. 1 のリンパ節の郭清の要否の判断への期待がもたれている¹⁵⁾。

5) 頭頸部癌

頭頸部癌は比較的リンパ行性転移を生じやすい腫瘍であり、その外科的切除は、機能的にまた審美的に大きな影響を残すために、低侵襲治療の導入が期待されている腫瘍の一つである。

頭頸部のリンパ流は、個体によるバリエーションが豊富であり、癌の発生部位や組織型によっても、転移の好発する部位が異なるため、頸部リンパ節郭清の判断は困難を伴うものである。もし、SNNS が導入できれば、確実性の高い郭清の適応の指標となりうる¹⁶⁾。

頭頸部領域では、リンパ流は、深部に位置する軟部組織内を走行することも多く、色素法で、生理的リンパ流を追跡することは難しい。また、投与した色素が可視部分に“入れ墨”として残存する可能性もあり、審美的にも問題を生じる可能性がある。このため、この領域でもセンチネルリンパ節生検を行う場合は、放射性薬剤の利用が有利と考えられる。

Nieuwenhuis ら¹⁷⁾ の 82 症例の臨床的に頸部リンパ節転移を認めない口腔内癌、中咽頭癌を対象とした検討では、Tc-99m 標識コロイドアルブミンを用いてセンチネルリンパ節検索を行ったところ、95% の同定率が得られた報告されている。

参考文献：

- 1) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992 Apr; 127 (4): 392–399.
- 2) Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, Bolano M, Wang J, Peltz E, Cox S, Salud C, Reintgen DS, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000; 51: 525–542.
- 3) Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI: Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001 Jan–Feb; 8 (1): 13–19.
- 4) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N: Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999 Oct; 126 (4): 714–722.
- 5) 元村和由、稲治英生、小山博記: センチネルリンパ節生検をめぐる諸問題。乳癌の最新医療。先端医療技術研究所、東京、2003: 142–152.
- 6) 野口政邦: センチネルリンパ節生検。乳癌の最新医療。先端医療技術研究所、東京、2003: 124–129.
- 7) Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, Laughlin EH, Alex JC: Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995 Jun; 130 (6): 654–658.
- 8) 穴戸文男: 欧米における悪性黒色腫を対象とした臨床成績の現況。 *Sentinel Node Navigation*, 金原出版、東京、2002: 225–233.
- 9) Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF: Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003 Apr; 44 (4): 570–582.
- 10) Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ: Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999 Apr; 86 (4): 482–486.
- 11) Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK, Desai D, Kaushal S, Nagaraju M, Arora M, Singh T: Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg*

- Oncol* 2000 Mar; 7 (2): 120–124.
- 12) Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, Sostrin S, Turner RR, Morton DL: Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998 Nov–Dec; 4 (6): 351–358.
 - 13) 北川雄光、渡邊昌彦、長谷川博俊、藤井博史、久保敦司、北島政樹: 大腸癌におけるセンチネルリンパ節の意義。早期大腸癌 2001; 5 (5): 479–485.
 - 14) Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, Masters GA, Perlman RM, Watkin W: Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of μ metastases. *J Clin Oncol* 2002 Apr 15; 20 (8): 1984–1988.
 - 15) 山中千守、加藤治文: SNNS 導入で肺癌治療はどう変わるか。 *Sentinel Node Navigation*, 金原出版、東京、2002: 250–255.
 - 16) 鹿野真人、松塚 崇、大谷 巖: 頭頸部癌(口腔咽頭)SNNS の応用と今後の展望。 *Sentinel Node Navigation*, 金原出版、東京、2002: 267–273.
 - 17) Nieuwenhuis EJ, Pijpers R, Castelijns JA, Snow GB: Lymphoscintigraphic details of sentinel lymph node detection in 82 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Nucl Med Commun* 2003 Jun; 24 (6): 651–656.

III. わが国におけるセンチネルリンパ節生検実施状況

わが国においても、癌治療の低侵襲化、個別化の流れを受けて、SNNS についての検討を進めている施設が増加している。

2002 年に、日本核医学会から“放射性薬剤を用いたセンチネルノード検出”に関するアンケート(核医学会のアンケート)が、また、SNNS 研究会の標準手技プロトコール作成委員会から、全国の主要施設におけるセンチネルリンパ節生検の実施状況についてのアンケート(SNNS 研究会のアンケート)が実施されている。

これらのアンケートの結果をふまえて、わが国におけるセンチネルリンパ節生検の実施状況を、特に放射性薬剤を用いた方法について、検討した。

わが国での放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節検索の実施状況

核医学会のアンケートは、診療用放射性同位元素使用室を有する全国の 1,219 施設を対象に行われ、1,063 施設 (87.2%) から回答を得た。

放射性コロイドを用いたセンチネルリンパ節同定を施行している施設は、103 施設 (9.7%) であった。平成 13 年度 1 年間では、全国で放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節検索が、3,763 件実施されていた。

年間実施件数	施設数
201 以上	1
105 ~ 200	4
100 ~ 149	7
50 ~ 99	13
20 ~ 49	20
10 ~ 19	23
9 以下	35

施行部位	施設数
頭頸部癌	11 (10.7%)
甲状腺癌	3 (2.9%)
乳癌	79 (76.7%)
肺癌	6 (5.8%)
食道癌	12 (11.7%)
胃癌	18 (17.5%)
大腸・直腸癌	11 (10.7%)
皮膚癌	25 (24.3%)
その他(子宮癌、睾丸腫瘍、尿道癌、肝癌)	

使用している放射性薬剤	施設数
Tc-99m フィチン酸	59
Tc-99m スズコロイド	58
Tc-99m HSA	16
Tc-99m レニウムコロイド	3

1) 乳癌

わが国でも、多くの施設でセンチネルリンパ節検索が行われ、SNNSの導入に向けての検討が進められている。わが国では、放射性薬剤の使用に際しての制約が厳しいため、放射性薬剤の使用が可能な施設は比較的少ない。このため、色素法単独でセンチネルリンパ節検索を行っている施設もあるが、放射性薬剤を用いた方がセンチネルリンパ節を確実に同定できることが多いため、放射性薬剤の使用が可能な施設では、RI法あるいは色素法との併用法が行われる傾向にある。

わが国でRI法によるセンチネルリンパ節生検を行う場合、米国で用いられている Tc-99m sulfur colloid や欧州で用いられている Tc-99m colloidal albumin のような小粒子径のコロイド製剤の商業的入手が困難であるため、Tc-99m tin colloid, Tc-99m phytate などの大粒子径の製剤が多くの施設で用いられている。当初、これらの大粒子径の製剤を用いた場合、放射性薬剤のリンパ管への移行が不良であり、センチネルリンパ節の同定率が低値を示すことが懸念されたが、これらの製剤を用いても良好な成績が示されている¹⁻⁴⁾。Tin colloid は標識条件を変更することにより、コロイド粒子径を細小化させることが可能であり、Jinno ら⁵⁾ は、小粒子化スズコロイドの利用により、良好なセンチネルリンパ節の同定率を報告している。

2002年に、SNNS研究会標準手技プロトコール作成委員会が実施したアンケートの結果では、回答が得られた施設に偏りがあるものの、センチネルリンパ節の検出率が色素法で84%、RI法で99%、併用法で97%という結果が得られている。放射性薬剤を用いた方がセンチネルリンパ節の同定が確実であることを示している。これらのデータは、上記の欧米で報告されているデータと比較して遜色のないものであり、わが国でもSNNSの導入が進むものと考えられる。

2) 消化管癌

わが国では、消化管二重造影検査や内視鏡検査などの非常に優れた検診技術により、多くの早期癌が発見されている。前世紀に、わが国の多くの研究者の努力により、所属リンパ節の郭清を加えた外科的切除法が標準治療として確立したが、最近、内視鏡下手術の進歩に伴い、縮小手術が検討され始めており、所属リンパ節の画一的な郭清の見直しが求められるようになった⁶⁾。このような背景があるため、わが国では、欧米諸国よりもはるかに精力的に、消化管癌に対してのSNNSの応用が検討されている。欧米でのセンチネルリンパ節検索の目的が、異所性リンパ流の確認とリンパ節への微小転移の高精度の診断にあったのに対して、わが国では所属リンパ節郭清の省略も視野に入れて研究が進められている。

胃癌、食道癌、直腸癌が主な対象疾患となっている。結腸癌は、所属リンパ節の郭清省略が術後の合併症の軽減につながらないことが多いため、SNNSの実施を目指しての検討は積極的には行われていない。

消化管癌は、粘膜上皮に初発し、深部に進展発育していくが、リンパ節転移のほとんどはリンパ管が豊富に存在する粘膜下層に進展してから発生する。このため、消化管癌のセンチネルリンパ節検索は、浸潤が粘膜下層に及んでいる腫瘍を対象に、粘膜下層にリンパ移行性のある物質を投与し、その動態を観察すれば可能となると考えられる。リンパ移行性のある物質としては、乳癌、悪性黒色腫と同様に、色素、放射性薬剤が試されている。

胃癌は、腹腔内遊離臓器である胃に生じるため、リンパ流の追跡が比較的容易である。このため、色素法によるセンチネルリンパ節生検も試されている。Hiratsuka ら⁷⁾ は、初期成績として、同定率99%の好成績を報じている。

しかし、色素法では、センチネルリンパ節の同定を視覚に頼り、主観的な判断に陥る可能性がある。特に、内視鏡下手術では、視野の制限などから、色素法によるセンチネルリンパ節の同定が困難な症例もあり、放射性薬剤を用いる方法が導入されている。放射性コロイド製剤を用いる方法は、センチネルリンパ節への薬剤の停滞が良好であることから、投与翌日でもセンチネルリンパ節の同定が可能である⁸⁾。

Kitagawa ら⁹⁾ は、スズコロイドを用いて、同定率97%の良好な初期成績を得ている。リンパシンチグ

ラフィについては、投与部位とセンチネルリンパ節の距離が比較的近く、センチネルリンパ節の画像化が難しいことから、プラナー像の撮像の有用性はあまり高くない。SPECT撮像による画像化が検討されている。

食道癌、直腸癌は、胃癌と異なり、腹膜外臓器で軟部組織中に埋没して存在している。このため、これらの腫瘍のリンパ流を生理的状态で、色素で追跡することは多くの場合、困難である。よって、これらの腫瘍では、専ら放射性コロイド製剤を用いた検討が進められている。

これらの腫瘍についてもスズコロイドを用いて、比較的良好な初期成績を得ている。Kitagawaら^{10,11)}の検討では、食道癌で同定率92%、直腸癌で92%である。検討を開始した直後の症例で、偽陽性例が観察されているが、薬剤の投与技術が確立して以降はセンチネルリンパ節検索に適切な腫瘍の浸潤範囲が粘膜下層までに限局していた症例での偽陽性症例は稀である。

これまでこれらの腫瘍については、遠隔部位のリンパ節に転移が初発することが稀ではなく、腫瘍近傍のリンパ節を通過してのいわゆる“スキップ転移”が存在するものと考えられていたが、センチネルリンパ節検索を行った結果、センチネルリンパ節の分布が多岐にわたっており、スキップ転移を起こしたと考えられる症例では、センチネルリンパ節が遠位に存在しているだけで、リンパ流に沿って規則的に転移を起こしている可能性が高いことが分かってきた。

以上に述べたように、食道癌、直腸癌では、センチネルリンパ節の分布が広範にわたりうるので、センチネルリンパ節生検を行う場合には、術前にリンパシンチグラフィでセンチネルリンパ節の局在を確認しておく必要がある¹²⁾。

消化管癌のセンチネルリンパ節検索では、わが国から発信される研究成果が多いため、ガイドラインについても諸外国で受け入れられるものを作成する必要がある。

3) 悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍

わが国では、米欧の諸国と比較して、悪性黒色腫の発生頻度が低いため、センチネルリンパ節生検が実施される件数は少ないものの、生検を実施している施設は全国で25施設と決して少なくはない。

使用する放射性薬剤は、他の臓器と同様で、大粒子径のTc-99m標識スズコロイドやTc-99m標識フチン酸が用いられることが多い。中村ら¹³⁾は、これら的大粒子径の製剤を用いて、検出率100%と優れた初期成績を報告している。色素法でセンチネルリンパ節生検を行って良好な成績を報告している施設もあるが、以下の問題点が挙げられている¹⁴⁾。

- (1) 色素法は熟練に時間がかかる。
- (2) センチネルリンパ節を同定するための術創が大きくなる。
- (3) 深部に位置するセンチネルリンパ節を見逃す危険性がある。

皮膚のリンパ流は、個人差が大きく、予想が難しいため、その点で、術前のリンパシンチグラフィの有用性を強調する意見も多い。このため、放射性薬剤を用いる方法への期待が大きい。乳癌に次いで多くの施設で放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検が行われていることも、このことを裏付ける証拠と考えられる。

4) 肺癌

わが国でも肺癌は、癌の死因の第1位であり、肺癌に対する新たな治療法の開発への期待は大きい。わが国では、縦隔リンパ節の郭清の省略を目指して、いくつかの施設で検討が進められている。色素法で肺癌のセンチネルリンパ節検索を始めた杉ら¹⁵⁾は、初期の同定率が44%と低値であったことを報告し、RI法を導入している。RI法によるセンチネルリンパ節検索を行っている野守ら¹⁶⁾は、Tc-99m標識スズコロイドを用いた23症例の検討で、同定率96%と良好な成績を報告している。

現行のわが国の法規制では、CT室や透視室で放射性薬剤の投与を行うことが制限されているので、肺癌の病巣の周囲に正確に放射性薬剤を投与することが非常に難しい。このことが、検査実施施設が6施設にとどまっている原因の一つと考えている。Liptayら¹⁷⁾の好成績からは、肺癌に対するSNNSの導入も十分に期待できるものである。今後、検討の余地があるものとする。

5) 頭頸部癌

わが国でも、頭頸部癌のN0症例における頸部リンパ節郭清については統一した治療方針が示されていない。頭頸部領域は、機能的にもまた審美的にも頸部リンパ節の不要な郭清は望ましくないと考えられている。このため、SNNS導入への期待は大きい。

これまでに、鹿野ら¹⁸⁾や、北原ら¹⁹⁾が口腔癌、中咽頭癌などを対象に放射性薬剤を用いてセンチネルリンパ節検索を行っており、良好な初期成績を報告している。

塩谷ら²⁰⁾は、喉頭鏡を用いて、喉頭癌や下咽頭癌のセンチネルリンパ節検索を行っている。喉頭癌や下咽頭癌では、喉頭鏡を使っても腫瘍の全周にわたって放射性薬剤の投与を行うことは難しいが、頭側のリンパ流を追うことにより、良好な初期成績を得ている。

まとめ

以上、代表的な腫瘍について、わが国でのセンチネルリンパ節生検の現況について概観したが、検討されている悪性腫瘍のほとんどについて、センチネルリンパ節検索において放射性薬剤の利用が有用であることが示されている。SNNSは、癌治療の低侵襲化、個別化に直接つながる有用性の高い治療法であるため、放射性薬剤の安全な利用法の確立は、標準手技の確立とともに重要と考えられる。

参考文献：

- 1) Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al: Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 76: 95–99.
- 2) Sato K, Uematsu M, Saito T, et al: Sentinel lymph node identification for patients with breast cancer using large-size radiotracer particles: technetium-99m-labeled tin colloids produced excellent results. *Breast J* 2001; 7: 388–391.
- 3) 井本 滋: 乳癌治療における Sentinel Node Navigation Surgery の意義。日本外科学会雑誌 2000; 101: 311–314.
- 4) 石根正博、久松和史、中村和民、他: ^{99m}Tc 標識フチン酸による乳癌センチネルリンパ節シンチグラフィの検出能。臨床放射線 2001; 46: 1483–1490.
- 5) Jinno H, Ikeda T, Matsui A, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using technetium-99m tin colloid of different sizes. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 213s–216s.
- 6) 北島政樹、北川雄光: Sentinel Node Concept は癌の外科治療を変えられるか その理論と歴史的背景。臨床外科 2000; 55: 281–286.
- 7) Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001 Mar; 129 (3): 335–340.
- 8) 北川雄光、藤井博史、向井万起男、久保田哲朗、大上正裕、大谷吉秀、古川俊治、久保敦司、熊井浩一郎、池田 正、松田純一、北島政樹: 胃癌に対する sentinel node navigation における RI 法の手技に関する検討。日本外科系連合学会雑誌 2001; 26 (2) 177–181.
- 9) Kitagawa Y, Fujii H, Muka M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M: Radio-guided sentinel node detection for

- gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89 (5) 604–608.
- 10) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, Ohtani Y, Furukawa T, Yoshida M, Nakamura E, Matsuda J, Shimizu Y, Nakamura K, Kumai K, Kubo A, Kitajima M: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11 (2): 293–304.
 - 11) Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, Fujii H, Yamamoto K, Matsuda J, Mukai M, Kubo A, Kitajima M: Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (11): 1476–1480.
 - 12) 藤井博史、北川雄光、久保敦司: ラジオアイソトープを用いた sentinel node の検索。画像診断 2002; 22 (6): 684–695.
 - 13) 中村康博: 皮膚癌 RI 法の現況と成績。 *Sentinel Node Navigation*、金原出版、東京、2002; 241–249.
 - 14) 山崎直也: 皮膚癌 色素法による成績。 *Sentinel Node Navigation*、金原出版、東京、2002; 234–240.
 - 15) 杉 和郎: 肺癌 色素法によるセンチネルリンパ節同定。 *Sentinel Node Navigation*、金原出版、東京、2002; 256–261.
 - 16) 野守裕明: 肺癌 原発性肺癌における RI 法の成績。 *Sentinel Node Navigation*、金原出版、東京、2002; 262–266.
 - 17) Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, Masters GA, Perlman RM, Watkin W: Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of μ metastases. *J Clin Oncol* 2002; Apr 15; 20 (8): 1984–1988.
 - 18) 鹿野真人、松塚 崇、大谷 巖: 頭頸部癌(口腔癌) SNNS の応用と今後の展望。 *Sentinel Node Navigation*、金原出版、東京、2002; 267–273.
 - 19) 北原圭一、甲能直幸、田部哲也、他: 口腔癌 NO 症例におけるセンチネルリンパ節の検討。頭頸部腫瘍 2001; 28: 108–113.
 - 20) 塩谷彰浩、藤井博史、北川雄光、小川 郁: 頭頸部癌における sentinel node navigation の試み 喉頭癌への応用。癌の臨床 2002; 48 (13): 885–890.

IV. 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の安全性

1) 放射線被曝

SNNS が各種の悪性腫瘍について導入が検討されているが、大部分の腫瘍に対して、放射性薬剤利用の有用性が報告されている。このため、今後も放射性薬剤の使用が積極的に検討されるものと考えられる。しかし、放射性薬剤を用いた場合、RI から放出される放射線による被曝の問題を十分に検討しておく必要がある。

放射線防護を考えるうえでは、術者、助手、麻酔医、病理医、看護師の被曝線量測定、手術室・手術器具・ガーゼ・摘出臓器組織などの汚染状態、廃棄の安全性確認などの計測を行い、センチネルリンパ節生検に伴う被曝線量が健康被害をもたらす可能性が極めて低いことを確認しておく必要がある。

現時点では、わが国で行われているセンチネルリンパ節生検の手技は、各施設により異なっている。このため、生検手技の異なる複数の施設で被曝線量の測定を行った。

その結果、現在、いずれの施設でも線量限度を超えるような被曝線量は観察されなかった。

医療従事者の被曝線量(体幹部)

A 施設(乳癌 47 症例)

放射性薬剤の投与	前日投与 平均 46 MBq
術者	平均 8.8 μ Sv
麻酔医	平均 1.4 μ Sv
直接介助看護師	平均 0.3 μ Sv

B 施設(乳癌 17 症例、外陰癌 1 症例、悪性黒色腫 1 症例)

放射性薬剤の投与	前日投与 平均 74 MBq
術者	平均 1.7 μ Sv
助手	平均 0.8 μ Sv
直接介助看護師	平均 0.2 μ Sv
間接介助看護師	平均 0.0 μ Sv
麻酔科医師	平均 0.1 μ Sv

C 施設(乳癌 16 症例)

放射性薬剤の投与	前日投与 148 MBq
術者	平均 1.1 μ Sv
助手	平均 0.8 μ Sv
看護師	検出されず

C 施設(消化管癌 10 症例)

放射性薬剤の投与	前日投与 148 MBq 当日投与 15 MBq
術者	平均 3.3 μ Sv
助手	平均 3.0 μ Sv
看護師	平均 0.3 μ Sv

医療従事者の被曝線量(指)

C 施設(乳癌 16 症例)

術者	平均 34 μ Sv
助手	平均 16 μ Sv

C 施設(消化管癌 10 症例)

術者	平均 61 μ Sv
助手	平均 36 μ Sv

患者の線量

A 施設(乳癌)

皮膚線量 (投与から手術時まで測定)	平均 17.3 mGy
-----------------------	-------------

手術検体からの放射線量

A 施設(乳癌)

腫瘍病巣	平均 9.3 μ Sv/h
センチネル	平均 0.22 μ Sv/h

手術器具からの放射線量

A 施設(乳癌)

メス	平均 0.18 μ Sv/h
手袋	平均 0.17 μ Sv/h

B 施設(乳癌、外陰癌、悪性黒色腫)

術衣	平均 0.05 μ Sv/h
手袋	平均 0.11 μ Sv/h
ガーゼ	平均 0.27 μ Sv/h
手術器具	平均 0.02 μ Sv/h

2) 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検に必要な放射活性

前項で検討したように、現在、本邦で実施されている放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検に伴う放射線被曝線量では、この手技に携わっている医療従事者が線量限度を超えて被曝する危険性は事実上無視できることが示されたが、同時に、各施設により投与される放射性薬剤の放射活性量にばらつきがあることも明らかとなった。今後、この手技を普及させていくうえで、センチネルリンパ節生検を成功させるために必要な放射性薬剤の放射活性量の基準を求めておくことは重要と考えられる。

このため、現状の放射線検出器を用いた場合に、センチネルリンパ節生検に必要な放射活性量がどの程度かを、実験的に検討してみた。

実験方法：

放射線検出器としてはガンマプローブ Europrobe (Eurorad, Le Chesnay) を用いた。

模擬線源は、1 ml の Tc-99m pertechnetate 溶液を入れた栄研チューブ 1 号を利用した。放射活性が、

1 μCi (37 kBq)、100 nanoCi (3.7 kBq)、10 nanoCi (370 Bq)、1 nanoCi (37 Bq) のものを準備した。

この模擬線源を空中および水中に置き、線源表面と検出器との距離を 2 cm として 10 秒間のカウント値を測定した。測定は 3 回繰り返した。

実験結果：

模擬線源の放射活性	空中	水中
1 μCi	127 \pm 6	105 \pm 7
100 nanoCi	20 \pm 2	13 \pm 4
10 nanoCi	1 \pm 0.8	0
1 nanoCi	0	0

(単位：count/10 sec)

考 察：

この検討の結果から、放射線測定時に 100 nanoCi の放射活性が存在すれば、現在利用されている放射線検出器で、組織中 2 cm の深さに存在するセンチネルリンパ節を十分に同定することが可能と考えられる。センチネルリンパ節への放射性薬剤の移行率は投与量の 1 ~ 0.1% 程度である¹⁾。

移行率が投与量の 0.1% とすると、放射線測定時に 100 μCi の放射活性となるような放射性薬剤の投与が必要と考えられる。Tc-99m の物理学的半減期が 6 時間であることから、前日投与で手術開始時間まで 18 時間(3 半減期)ある場合であれば、 2^3 (= 8) 倍の 800 mCi の投与が必要という計算になる。

3) 薬理学的安全性

日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会では、放射性医薬品副作用事例調査を毎年行っており、これまでに 27 回の調査が行われている²⁾。

最近の第 27 回調査は、平成 13 年 4 月 1 日より平成 14 年 3 月 31 日までの 1 年間について、全国の *in vivo* 核医学診療施設 1,210 施設を対象に実施されている。

この期間中には、上記の核医学会のアンケートの結果、3,763 件の放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節検索が行われているが、この調査報告によると、センチネルリンパ節生検において使用された放射性薬剤による副作用報告はない。色素法の場合、色素によるアナフィラキシーショックが数% の頻度で発生することが知られているため、RI 法が色素法よりも使用する薬剤に起因する合併症の危険性が少ないことがわかる。

海外においても、RI 法によるセンチネルリンパ節生検において、投与薬剤によると考えられる重篤な合併症の報告を認めない。

参考文献：

- 1) 北川雄光、藤井博史、向井万起男、久保田哲朗、大上正裕、大谷吉秀、古川俊治、久保敦司、熊井浩一郎、池田 正、松田純一、北島政樹: 胃癌に対する sentinel node navigation における RI 法の手技に関する検討。日本外科系連合学会雑誌 2001; 26 (2): 177-181.
- 2) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会: 放射性医薬品副作用事例調査報告第 24 報。核医学 2003; 40: 39-50.

V. 放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の普及を目指した法的整備

1) 現在のガイドラインについて

本手法を実施するに際しては、手術室で γ プローブを用いて放射線を測定することが必要であり、手術室でのRIの使用という行為が生じる。手術室でのRIの使用については、法律の文面では、医療法施行規則第30条14項により、手術室でのRIの一時的使用が認められていることになっているが、この法律の制定が昭和23年で、 ^{99m}Tc が診療に取り入れられる前であったことから、この条項の有効性について疑問視する意見もあり、明確な法的根拠が確立しているとは言えなかった。この状況に対応するため、1999年末に日本核医学会から“センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン”が発表された(庶務担当理事 遠藤啓吾、ワーキンググループ：RI内用療法ガイドライン作成)。

センチネルリンパ節の核医学的検出法のガイドライン

A. 目的

がんのリンパ節転移は、腫瘍占拠部位から流出するリンパ流が最初に経由するリンパ節から始まると考えられる。このセンチネルリンパ節(sentinel lymph node, 見張りリンパ節)における転移の有無は、より下流のリンパ節転移の指標となりうる。少量の ^{99m}Tc 製剤を組織内に投与すると、生理的にはリンパ節に集積する。ガンマカメラを用いてシンチグラムの撮像、あるいは術中の小型ガンマ線検出器(ガンマプローブ)を用いて放射能を測定して、センチネルリンパ節の部位を検出することにより、手術時のリンパ節郭清の範囲をより正確に決め、不要なリンパ節郭清を減らすことができる。

B. 対象および除外患者

1. 対象患者

本ガイドラインでは乳癌について述べるが、悪性黒色腫、消化器癌、頭頸部腫瘍、陰茎癌など他の悪性腫瘍患者も本法に準じて行うことができる。

2. 除外患者

妊婦

C. 実施方法

1. 放射性薬剤

^{99m}Tc 標識アルブミンあるいは ^{99m}Tc 標識スズコロイドなどの ^{99m}Tc 製剤

2. 投与場所

核医学診療を行う診療用放射性同位元素使用室

3. センチネルリンパ節の検出

a. シンチグラム撮像

b. ガンマプローブ法

あるいはふたつを組み合わせてセンチネルリンパ節を検出する。

シンチグラムの撮像は診療用放射性同位元素使用室でガンマカメラを用いて行う。ガンマプローブ法は、ガンマプローブを用いて手術室にて行う。

D. 実施前の留意点

1. 保険請求

放射性薬剤点数やシンチグラフィ点数を含め、いっさいの必要経費は保険請求を行わない。

2. 倫理委員会などの許可

実施に先立ち、目的、対象患者、実施方法、実施期間、患者からの同意の取得などを、施設内の倫理委員会などに諮り承認を得る。

3. 患者からの同意の取得

主治医が患者に方法による利益と不利益を十分説明した上で、文書で同意を取得する。

4. 院内あるいは手術部のコンセンサス

手術医以外に、看護婦、麻酔医および手術標本、ガーゼなどを扱うコメディカルなども多い。本法に係るすべての人々に、本法の必要性・危険のない検査であることなどを十分説明し、理解と協力が得られる体制を整える。

E. 放射線安全管理

1. 放射線被ばくについて

^{99m}Tc 74 MBq (2 mCi) が残存する患者に 50 cm の距離で、1 時間作業すると仮定すると、手術医の被ばく線量は約 6 μSv となる(資料 1.(省略))

2. 標本、ガーゼなどの取り扱いについて

手術標本、血液、ガーゼなどの取り扱いによって受ける放射線被ばくは無視できる量である。ただし手袋を着用し慎重に取り扱うこと。

F. おわりに

本法を実施する施設により事情が異なるので、本ガイドラインを基準として、それぞれの施設に適したガイドラインを作成することが望ましい。

2) 現在のガイドラインに関する問題点

Shaneyfelt らにより、診療行為に対するガイドラインの質の評価について下記の事項が検討すべき項目として、報告されている。

- 1) 目的が明瞭に述べられているか？
- 2) 作成理由と手順が述べられているか？
- 3) 作成委員とその専門分野が明記されているか？
- 4) 対象となるテーマ(健康問題や医療技術)が明確か？
- 5) 対象となった患者集団が特定されているか？
- 6) 想定している読者、利用者が特定されているか？
- 7) 治療や予防などの選択肢が網羅されているか？
- 8) 予期される健康上のアウトカムが記載されているか？
- 9) 作成した診療ガイドラインについて外部評価を受けているか？
- 10) 有効期限もしくは改定の予定が記載されているか？
- 11) エビデンスの検索方法を明示しているか？
- 12) どの時期のエビデンスを検索したのか？
- 13) エビデンスの文献を列挙しているか？
- 14) データを抽出した方法を示しているか？
- 15) エビデンスのグレードのつけ方、分類方法を明示しているか？
- 16) データや専門家の意見をフォーマルな方法で統合し、その方法を記載しているか？
- 17) 診療行為の利得と害を記載しているか？
- 18) 利得と害が定量的に記載されているか？
- 19) 診療行為のコストへの影響が記載されているか？
- 20) コストが定量的に示されているか？
- 21) 勧告のグレードを決める基準が明示されているか？
- 22) 患者の意向が考慮されているか？

- 23) 勧告が具体的で、ガイドラインの目的に沿っているか？
- 24) 勧告がガイドラインの質に応じてグレード付けされているか？
- 25) 柔軟性勧告が柔軟性のある内容となっているか？

これらの項目について検討してみると、放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節検索の有用性についてのエビデンスについて検討を加える必要があると考えられる。このガイドラインを作成した時期以後、多くの施設でデータが集積してきていることから、それらの成績を検討し、エビデンスについての検証を行うことが求められるであろう。

また、作成したガイドラインの外部評価についても検討が必要であろう。

参考文献：

Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J: Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999 May 26; 281 (20): 1900–1905.

3) 新しいガイドラインへの提案

手術室中への持ち込みが可能な放射性薬剤量

現行の法規では、手術室での放射性核種の使用についての規定が不明確であることもあって、手術室中への持ち込みが可能な放射線量についての規定はない。この結果、センチネルリンパ節の検出が容易となることから、比較的多量の放射性薬剤の投与を行っている施設もある。

センチネルリンパ節生検が普及しつつある現状では、このような問題を避けるため、持ち込みが可能な放射線量を規定しておくことが放射線安全管理上、重要と考えられる。

IAEA が safety series No. 115 (1996) で、Tc-99m の exempt dose として 1×10^7 Bq (約 300 μ Ci) を提唱しており、目安になると考えられる。

我々が検討した結果では、センチネルリンパ節生検に必要な投与量は、放射線測定時(センチネルリンパ節検索時)に 100 μ Ci であった。手術開始からセンチネルリンパ節検索を開始するまで、通常、6 時間 (Tc-99m の 1 半減期) 以内なので、手術開始時に投与量が 200 μ Ci に減衰するように投与を行えばよいことになり、300 μ Ci という数字は、我々の検討の結果からも、手術室中への持ち込みが可能な放射性薬剤量として適当と考えられる。

また、放射性薬剤を用いてセンチネルリンパ節生検を行った場合、放射活性を有した手術検体および放射性薬剤に汚染された手術材料、手術器具が生じる。これらについての取り扱いにも放射線防護上は注意が必要である。現在、放射性薬剤による汚染を生じたオムツなどの取り扱いに関して、2001 年 3 月に(社)日本医学放射線学会、(社)日本医学放射線技術学会、日本核医学会、日本核医学技術学会および医療放射線防護連絡協議会から“放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の取り扱いについて(核医学診療を行う医師等のためのガイドライン)”および“放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の取り扱いマニュアル”が発表されている。これらに準じて、放射活性の減衰を待って対処すれば、放射線防護上の問題は生じないと考えられる。

術中イメージングの可能性

放射性薬剤を用いたセンチネルリンパ節検索では、リンパシンチグラフィによりセンチネルリンパ節の局在を画像化できることが大きな特徴である。従来、リンパシンチグラムの撮像には、大型のガンマカメラが必要で、通常、RI 検査室での撮像しかできない。

最近、半導体検出器を利用した小型のガンマカメラが開発されつつある。このような小型軽量の検出器

を利用すると可搬形のガンマカメラを製作することができ、手術室での撮像も可能となる。リンパシンチグラフィの撮像は、放射性薬剤の使用という行為にあたると思われるため、法的規制の点でも検討が必要である。

現在利用可能な小型ガンマカメラでは、空中で2 cmの距離にある模擬線源を撮像する場合、200 nCi/0.1 mlの模擬線源を画像化するのに30秒程度の時間を要している。この結果からは、小型ガンマカメラを用いて術中にセンチネルリンパ節を明瞭に画像化するには、上項で検討したガンマプローブでセンチネルリンパ節を同定する場合よりもより高い放射活性の放射性薬剤の投与が必要となる可能性がある。放射線検出器の改良により、検出器の感度の向上が期待できるが、術中イメージングを実地診療に導入するにあたっては慎重な検討が必要と考えられる。

参考文献：

藤井博史、他: 半導体検出器を搭載したイメージングプローブによるセンチネルリンパ節画像化の検討。臨床放射線 2002; 47: 1725-1733.

術中等の放射性薬剤の投与の必要性

内視鏡技術の発展に伴い、直視できない部位に発生した悪性腫瘍の多くに対しても、内視鏡を診療用放射性同位元素使用室に持ち込み、腫瘍周囲に放射性薬剤を投与することが可能となっている。しかしながら、肺癌ではCT透視下に、あるいは開胸して直視下に腫瘍周囲に放射性薬剤を投与した方が確実であるなど、診療用放射性同位元素使用室外での放射性薬剤の投与が望まれている領域もある。これについても法的規制に対する検討が必要であるが、安全性が担保されることが確認できれば、前向きな検討が望まれる。

現在、SNNS研究会で、センチネルリンパ節の検索の手技の標準化について検討が進められている。最終的なガイドラインの決定には、その報告と整合性をとることが望ましいと考えられ、現在、調整を進めている。