核医学診療の現状と展望

(京都大学 医学部) 鳥 塚 莞 爾

ここ20数年の間に急速に進歩した核医学(Nuclear Medicine)の現状について、*in vitro* 検査と *in vivo* 検査とに分けて概説し、またサイクロtron製造核種の医学利用の現状について述べ、さらに将来の展望として、Emission Computed Tomography (ECT) について、 ^{99m}Tc の γ 線による single photon CT および positron emitter による CT の有用性などについて述べる。

I. はじめに

放射性同位元素(Radioisotope, RI)の臨床利用は、ここ20数年の間に急速に進歩し、核医学(Nuclear Medicine)という専門分野が確立された。

1895年、レントゲン教授によりX線が発見され、X線の臨床医学への利用は直ちに行われた。キュリー夫妻によるRaの発見は1898年であり、X線の発見より3年間遅れたにすぎなかったが、その臨床利用はずいぶん遅れ、原子炉、サイクロtronによる人工RIの製造、RI標識化合物の開発とあいまって核医学として、ここ20数年の間に急速に進展した。

本稿では、まず、RIの医学的応用の概要、RI検査の現状を述べ、今後の展望として、短寿命のポジトロン放出核種(Positron Emitter, PE)による横断断層法について述べる。

II. RIの医学的応用

RIの臨床医学的利用は、診断的利用と治療的利用とに分けられ、 α 線放出核種は使用されない。

1. 診断的利用

診断的利用としては、RIは非放射性の安定な同位元素と化学的性質が同じであることを利用して、体内に入れる物質の一部に目印としてRIを入れ、その行方を追跡することによって、疾病の診断に資せしめようとするものである。このような目的で使われるRIは追跡子(tracer)といわれ、元素そのものとして、ヨードのRIとして ^{131}I 、鉄のRIとして ^{59}Fe など、標識化合物として、 ^{131}I -サイロキシン、 ^{131}I ヒト血清アルブミン(RISA)、 ^{99m}Tc -ヒト血清アルブミンなどが用いられる。

2. 治療的利用

治療的利用としては、RIの放射線効果を利用して放射線治療を行うもので、体内照射と体外照射とに分けられる。体内照射はRIを体内に入れて、特定の臓器を照射しようとするもので、甲状腺機能亢進症、ヨードを摂取する機能性甲状腺癌に ^{131}I 療法、赤血球増多症に ^{32}P 療法、癌性胸膜炎、腹膜炎に ^{198}Au -コロイドの注入療法などが行われる。体外照射としては ^{60}Co 2,000~3,000 Ciの大線源による γ 線照射が行われる。

III. 測定法別の検査法の現状

1. 試料計測による検査法

患者にRIを投与後、採取した血液、尿、糞便などの検体中の放射能測定を行う方法とRIを投与しないで、主として、血清などを用い試験管内での反応により、各種活性物質の測定を行う *in vitro* 検査法がある。

(1) 希釈法

分析に供し得る材料がきわめて少量の場合、あるいは検査しようとする物質を同時に有する他の物質より定量的に分離することが不可能な場合に用いられる。RIの放射能を利用し、ある容量の検体と既知の放射エネルギーを混じ、その希釈される割合より検体の容量を算出する方法であり、循環血流量、血流量、血球量、体液量などの測定に用いられる。

循環血流量の測定にはRISAの既知量 N を静注投与し、生体内の血清アルブミンとよく混和し、均等に希釈される10 min後に採血し、血清の単位容量の放射エネルギー n を測定すれば、循環血流量 U は次式にて算出さ

Present and Future in Nuclear Medicine, Kanji TORIZUKA.

(1979年 12月28日 受理)

れる。

$$U = N/n$$

(2) 代謝検査法

RI または RI 標識化合物を静注または経口投与し、血中濃度および尿中排泄量を測定して、特定臓器または全身代謝を検査するものである。

^{59}Fe による鉄代謝検査、 ^{51}Cr -赤血球による赤血球寿命の測定、 ^{59}Fe による鉄など、各種物質の吸収試験、 ^{131}I -サイロキシンによるサイロキシン代謝などの各種ホルモンの代謝検査が行われる。

これらの代謝検査には通常 100 μCi 程度の RI が使用されるが、ヒューマン・カウンタが使用できれば、1/10~1/100の投与量で、尿尿の採取などを行わずに検査が可能である。

(3) *in vitro* 検査

飽和分析法(reserve saturation analysis)と競合反応を用いる分析法(competitive binding radioassay)に大別し得る。

(i) 飽和分析法: 血清中の結合蛋白に RI 標識物質を飽和するところまで反応させ、結合した RI 標識物質の量またはあまった RI 標識物質の量を計測することにより、結合蛋白に結合していた内因性物質の量を知る方法である。

^{131}I または ^{125}I -トリヨードサイロニン(T_3)レジン摂取率の測定および鉄結合能の測定が行われる。

(ii) 競合反応を用いる分析法: 競合反応を用いる分析法の原理は第1図に示すように、RI(^{125}I , ^{131}I , ^3H など)で標識した一定量の物質と一定量の特異的な結合蛋白を反応させると、両者の複合体Bが形成され、一部の標識物質は未結合の遊離状態Fで残る。この反応は一般の質量作用の法則に基づいて起る。したがって、この反応系に標識していない物質を加えると、限

られた量の結合蛋白に対して、標識物質が競合して結合するため、非標識物質の量が多くなればなるほど、標識物質の結合蛋白との結合が減少し、両者の間に第2図に示すような関係が成立する。したがって、なんらかの方法でBとFを分離し、それぞれまたはいずれかのRI量を計測すれば、用量反応曲線(標準曲線)から未知の検体量を知ることができる。

本測定法の特徴として、きわめて鋭敏であ

り、簡便であり、また特異性の高いことから、現在、radioimmunoassay(RIA, 放射免疫法), competitive protein binding assay(CPBA)および radioreceptor assay(RRA)により、各種ホルモン、ホルモン以外の活性物質の測定、薬物の血中濃度の測定、癌およびウイルス疾患の診断などに用いられる。

2. 体外計測による診断

(1) 摂取率(集積率)測定法

投与した RI がある特定の臓器に摂取される割合を測定し、その臓器の機能、物質の吸収などを知る検査法である。例えば、 ^{131}I または ^{123}I の甲状腺摂取率による甲状腺機能検査、 ^{199}Au -コロイドによる肝血流量の測定、 ^{60}Co -ビタミン B_{12} の肝摂取測定によるビタミン B_{12} 吸収試験、 ^{59}Fe による髄外造血の診断などが行われる。

(2) 排泄能測定法

投与した RI または RI 標識化合物がある特定の臓器などから排泄される割合を測定し、その臓器の機能を知る方法である。 ^{131}I -馬尿酸ソーダによるシノグラムの作成、 ^{131}I -ローズベンガル、 ^{131}I -BSP による肝排泄能の測定などがある。

(3) 移動速度の測定

RI または RI 標識化合物を静注投与するなどの方法により、血液やリンパ液の体内における移動速度を測定する。RISA による循環時間の測定、心放射図による心拍出量の測定、 ^{133}Xe ガスによる脳循環血流量の測定などが行われる。

(4) 臓器シンチグラフィ

第2図 成長ホルモンの放射免疫法における標準曲線の1例

第1図 競合反応を用いる分析法の原理

臓器親和性 RI または RI 標識化合物を静注、経口または吸入投与して、シンチスキャナ、シンチカメラを用いて、目的臓器を画像として描出させて、臓器の形、大きさ、位置異常、臓器内の RI 分布状態を視覚的に得て、診断に資するものである。

1952年、大量の ^{131}I が原子炉で生産されるようになって、各種 ^{131}I 標識化合物が合成されて、シンチスキャナによる種々の臓器スキャンが可能となって、 ^{131}I -シンチスキャナ時代が経過した。1965年、 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータが開発され、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は短寿命(半減期 6 h)、 $\text{no } \beta$ 、低エネルギー核種(140 keV)として、スキャン剤に導入され、患者の被曝線量は大幅に軽減された。1970 年以降、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の高い反応性を利用して各種 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物が新しい放射性医薬品として登場し、第 1 表に示すように、現在ほとんどの臓器の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物によるイメージングが可能になっている。また $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の開発に伴って、エネルギーの上でイメージングに適し、短時間で撮像し得るシンチカメラが普及して、現在は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -シンチカメラ時代と考えられる。

第 1 表 臓器シンチグラフィに用いられる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識物質

臓 器	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識物質
脳	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 過テクネチウム酸 (TcO_4^-)
甲 状 腺	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 過テクネチウム酸 (TcO_4^-)
肺	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 粗大凝集アルブミン $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 水酸化鉄コロイド $^{99\text{m}}\text{Tc}$ アルブミンマイクロスフェア
肝	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 硫化コロイド $^{99\text{m}}\text{Tc}$ スズコロイド $^{99\text{m}}\text{Tc}$ フチン酸
肝・胆道系	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ペニシラミン $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ピリドキサル・イソロイシン
脾	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 赤血球 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ アルブミンミリマイクロスフェア
骨	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ リン酸化合物
腫 瘍	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ プレオマイシン
腎	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジメルカプト琥珀酸

また最近、 ^{67}Ga -citrate, ^{111}In -citrate, ^{57}Co -Bleomycin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bleomycin などの癌親和性 RI を用いて、癌部を陽性描画させる癌診断法が開発されており、またシンチグラムの解像力を向上させるためのコンピュータ・シンチグラムの作成、シンチカメラを用いて RI 投与後、目的臓器の各域における RI 量の経時的変動を

得て、コンピュータを用いての動的解析による機能検査が行われ、さらに最近では後述するように RI による横断断層の作成が行われるようになっている。

(5) ヒューマン・カウンタの利用

ヒューマン・カウンタは人体を鉄室内に収容して、体内にある微量の RI ($\text{m}\mu\text{Ci}$ 程度)を検出し、これらの量的測定、体内分布、核種の決定などが行われる。また各種吸収試験、代謝試験はヒューマン・カウンタを用いれば、普通量の 1/10~1/100 の RI 投与で、尿尿を採取せず、体内残留 RI 量の経時的測定により、簡便に実施し得られる。

Ⅳ. サイクロトロン製造核種の医学的利用

1. サイクロトロン製造核種利用の歴史

サイクロトロンによる RI 生産および医学利用は、1930年代、 ^{24}Na , ^{32}P , ^{125}I などの治療を目的とした人体投与により始められたが、マンハッタン計画により、 ^{131}I を初めとする原子炉製造核種が大量に供給されるようになり、サイクロトロンによる RI 製造は下火になった。しかしながら、この間、Hammersmith 病院、Washington 大学において、細々であるが、サイクロトロン製造 RI の医学利用が積み重ねられていた。現在、サイクロトロン時代と再び称せられるようになってきているが、それは原子炉で製造できない陽子過剰の $\text{no } \beta$ 核種の利用要求によるものと考えられる。すなわち、このような核種は β 崩壊を行わないので、被曝線量を軽減し得て、大量投与により、より良いイメージを得ることが可能であり、無担体のものが得られやすく、また生体構成元素としての C, N, O および H または OH の代替原子としての F を PE として得られることである。これによって真の生理学的トレーサーを得て、生体内の種々の代謝過程が追求できる可能性が大きくなったことである。

これらのサイクロトロン生産核種は PE であることが重要である。すなわち、本核種の消滅放射線に対向検出装置を適用すると、透過距離に依存しない γ 線束を得ることができるので、これに現在、X線束に利用されている CT のソフトウェアを応用すると、RI の生体内分布を定量的な 3 次元分布として描出することが可能となる。CT が生体内形態の 3 次元的配列を提供したが、トレーサーとしての RI についても同様のことが可能になれば、これは CT の structure localization に対する chemical or functional localization⁽¹⁾を示すものであり、革命的な情勢であるといえる。しかしながら、 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O および ^{18}F の $T_{1/2}$ はそれぞ

れ、20, 10, 2 および 110min と超短半減期であり、これらの核種の利用には、インハウス・サイクロترون(ビペー・サイクロترون)⁽²⁾⁽³⁾の病院内の設置を必要とする。

2. サイクロترون製造核種利用の著者らの経験

現在、著者らの施設においては、インハウス・サイクロترونは設置されておらず、地域サイクロترون・センターより ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, ^{201}Tl , $^{81\text{m}}\text{Kr}$ などの供給を受けている。

このうち、 ^{201}Tl は半減期 73.5hr の K 同族体であるが、心筋血流分布描出製剤として、従来の ^{43}K , ^{131}Cs よりも利用しやすく、優れたイメージを与えるので急速に普及し、その需要は乏血性心疾患の有力な診断手段として国際的にも増大している。本例は K と同様、1回の投与によって、ほぼ血流分布を反映して細胞内に分布、摂取される点にある。

写真1は ^{201}Tl を安静時と歩行時において、1回静注投与したときの全身分布像を示す。安静時には、心筋、肝、腎などに分布が多く、この部に血流供給の多いことが示されているが、歩行時には、その生理的需要に応じて、心筋、下肢などに血流供給の増加していることが明らかである。このような生体内の生理学的変化を非侵襲的に簡明に示す点に核医学的手段の特質があり、またこの生理学的、生化学的現象の局在の解析が必要である。すなわち、第3図に示したイメージに indicator fractionation principle を適用

安静時 歩行時
写真1 ^{201}Tl 静注後の全身分布像

し、心拍出量当りの局所血流量を算出した⁽⁴⁾。

心筋血流量において、第3図に示すように、心筋への血流分配比は健康人では運動負荷前に比し 1.95 ± 0.11 倍に増加するが、狭心症、心筋梗塞症の冠動脈硬化症については、70%以上の冠動脈狭窄を有する例(CAD II)の増加率は $1.05 \pm 0.19\%$ 、70%以下の冠動脈狭窄を有する例(CAD I)では $1.33 \pm 0.16\%$ であり、軽度の増加か、むしろ減少する傾向を認め、心筋における血流需要に対する供給不全が示されている。1.5倍以下の増加を供給不全の存在陽性とする、これらの疾患の全例に陽性であったが、同時に施行した負荷心電図の成績では、その陽性率は67%にすぎなかった。

第3図 ^{201}Tl による心筋分配血流量(MBF/CO)の正常人、冠動脈狭窄症(CAD I, CAD II)における運動負荷前後の変動

3. Emission Computed Tomography(ECT)

核医学の指向するものが種々の生理的状態における適確な functional localization であれば、使用核種は

生体にとって異物である ^{99m}Tc であるよりは、生体構成元素である H, C, N, O の放射性核種による生体内代謝の真の標識が望ましく、またシンチカメラによる2次元分布描出であるよりは、CT による3次元分布描出である方が望ましい。そこで、サイクロトロンイン・ハウスの使用と ECT, なかんずく annihilation coincidence detection (ACD)⁽⁶⁾ の使用が必要となって来る。

現在の核医学情報の最大の欠点は、生体内の RI 3次元分布を深さによって減弱する2次元分布として表現していることにある。したがって、これを本来、あるがままの定量的な3次元分布としてとらえることが一つの目標であったが、このような表示法が CT の出現によって現実のものとなっている。

数年前より、著者らは single photon による ECT について検索している。写真2(a),(b)は ^{99m}Tc -colloid 5 mCi 投与による肝、 ^{99m}Tc -MAA 10 mCi 投与による肺の臨床成績を示す。木製の回転椅子に患者を座らせ、シンチカメラで標的臓器の側面を照準し、10°ごとにそれぞれ30秒間ずつ、計36フレームの側面像(64

×64)をコンピュータを介して磁気ディスクに収集し、適切なフィルタリングを行なって各種臓器横断断面像を作成した。写真2(a)は肝癌の症例を示し、多数の欠損部および巨大脾腫が描出されており、写真(b)は肺癌の症例を示すが、section 13~15の部に欠損部が描出されている。本法の欠点として、single photon の観測であるため、深いところほど、感度、解像力が低下し、適宜な吸収補正の必要なことである。しかしながら、従来のシンチカメラによるシンチグラフィにおける前後両像、側面像の描写の上に、上記の横断断面像を描写すれば、情報量も多くなることから、ECT も実施し得るシンチカメラの普及が予想される。

また一方、前述したように、真の定量的3次元分布像を得るためには、PE と対向検出装置との組合せが必要となって来る。陽電子は発生すると直ちに消滅し、180°の反対側に2本の511 keV の消滅放射線を放出するので、対向する検出器で同時計測すると、対向検出器視野内のどの深さで発生しても対となり、検出される線束は1対のγ線の和となるので、深さに依存しないγ線束を検出することができる。したがって、このような対向検出器を輪状に配列する⁽⁷⁾と、深さによって感度、解像度の減衰しない真の定量的断面分布像が得られる。このような方式を ACD 方式といわれ、米国では ECAT, PETT として、数箇所臨床利用が

2~10は肝上部より、1 cmごとの横断断面層を示し、各像の上方が腹壁側、下方が脊柱側になっている。

(a) ^{99m}Tc -colloid 5 mCi 投与による肝癌の症例

4~19は肺の上部から1 cmごとの横断断面層を示し、各像の上部が脊柱側、下部が前胸壁側となっている。

(b) ^{99m}Tc -MAA 10 mCi 投与による肺癌の症例

写真2 Single photon による Emission CT

始められている。

V. む す び

核医学診療の現状および展望、特に ECT について述べた。

放射線診断はX線診断学と核医学診断学とに分けられ、前者は解像力が優れて定性的診断に長じ、後者は定量的診断に優れている。また、最近の超音波装置では優れた画像が得られるようになっている。そこで、X線検査、RI 検査、超音波検査などの各長所を生かし、画像診断学として各疾患、各症状ごとの、もっとも適切に、短期間に診断し得るよう、検査法の体系づけが必要と考えられる。

また ECT においては、生体内で形態的異常をもた

らす前に機能的異常が起っているはずであり、これらの検出には C, N, O, F などの生体構成物を用いたポジトロン CT が有用な手段になることが予想され、その発展が大きく期待される。

— 参 考 文 献 —

- (1) WAGNER, H.N. Jr.: *J. Nucl. Med.*, **19**, 599 (1978).
- (2) 唐沢 孝: 映像情報, **10**, 656 (1978).
- (3) 飯尾正明: 同上, **10**, 742 (1978).
- (4) ISHII, Y., *et al.*: *Cir. Res.*, **33**, 113 (1973).
- (5) 石井 靖, 他: 核医学, **13**, 787 (1976).
- (6) PHELP, M.E.: *Sem. Nucl. Med.*, **7**, 339 (1977).
- (7) MUKAI, T., *et al.*: *Japan J. Nucl. Med.*, **13**, 259 (1976).
- (8) CHO, Z.H., *et al.*: *IEEE Nucl. Sci.*, **N-24**, 530 (1977).

○第4回放射線性固体廃棄物の深海投棄○

シンポジウム(海洋環境)

共催 日本海洋学会, 本会ほか

と き 4月20日(金) 10:00~17:30

ところ 気象庁講堂(東京都千代田区大手町1-7 Tel. 03-212-8341)

開会の辞(10:00~10:05)

海洋学会部会長(防災センタ)藤縄幸雄

座長(東大海洋研)平野敏行

1. 放射性固体廃棄物の深海投棄に関するわが国の計画。(10:05~11:00) (東理大)左合正雄

- 座長(気象研)猿橋勝子
2. OECD-NEA における最近の活動。(11:00~12:00) (放医研)市川龍資

休 憩(12:00~13:00)

座長(東海水研)敦賀花人

3. 西部太平洋深海系における生物の鉛直分布と食物連鎖。(13:30~14:10) (東大海洋研)会沢安志

- 座長(原研)江村 悟
4. 日本におけるセメント固化パッケージの現状と OECD-NEA 指針の見直し。(14:10~14:50) (電力中研)永倉 正

座長(電力中研)和田 明

5. 深海域における長期潮流。(14:50~15:30)

(気象庁)飯田準人・藤原伊佐美

休 憩(15:30~15:40)

座長(放医研)市川龍資・(気象研)杉浦吉雄

6. 総合討論(15:40~17:00)

閉会の辞 放射線影響学会常任幹事(放医研)河村正一

○日米合同セミナー・米国における放射線○

事故対策・救急システムの現状

主催 総合安全研究会(ITS)

と き 3月7,8日, ところ 都市センターホール

講演内容 米国における放射線事故対策の基本, 事故救急システム, 放射線利用施設の安全管理・事故対策

特別講師 (Calif. 大, Livermore 研 安全工学部長)

H.W. Patterson 博士

総合解説 (動燃・健康管理室長) 安 本 正
参加資格 原子力施設・放射線医療施設・放射線応用事業所・研究機関等の放射線の平和利用施設および消防・救急医療機関の関係者に限る。

参加費 20,000円(資料代, 昼食代含む), 定 員 70名

申込み先 (〒160) 新宿区四谷4-6-1(四谷サンハイツ412号)

総合安全研究会(Tel. 03-355-3268)