特 集

核 医 学 の 進 歩**

Evolution of the Nuclear Medicine

長 瀬 勝 也*

KATSUYA NAGASE, M.D.

近年に於ける核医学の進歩は目覚ましいものがあり、ほとんどの検査をアイソトープで実施できるといってもよい程である。

このような進歩を遂げた裏には従来より行なわれていた *in vivo* の検査に加えて *in vitro* 検査、その中でも特に Radioimmunoassay のキット化の進歩が重要な役割をしているのを見逃すわけにはいかない。この Radioimmunoassay が行なわれるようになり、殆どのホルモンその他の微量物質の測定が可能となったのである。これらの核医学の進歩について大別してみると、

- 1) 放射性医薬品の進歩
- 2) Radioimmunoassay の進歩
- 3) 測定機器の進歩
- 4) 将来の方向

以上の4つに大別して話を進めたいと思う。

放射性医薬品の進歩

放射性医薬品として ^{99m}Tc が核医学に導入される以前には放射性ヨウ素標識化合物として主として ^{131}I 標識化合物が最も広く使用されていた。この ^{131}I 標識化合物が主力であったのは1966年位までであり、我国の非密封 RI の使用量の85%以上は医学利用であって、これらは主として治療や診断に使用されてきた。この頃の医学利用の RI 使用量を分析してみると1965年には診療用 RI の $\frac{1}{4}$ が診断に用いられたに過ぎなかったが、1968年になるとほぼ同量となっている。1972年になると治療用

RI は比率として非常に少なくなり診断用 RI は2.7倍も多く使用されるようになって来た。

放射性医薬品が治療に使用されるのはごく一部の核種であり、限られた分野のみとなってしまった。そして使用される核種も年毎に変わって来て前述せる如く ^{131}I 標識医薬品の時代より ^{32}P , ^{198}Au , ^{51}Cr 等の原子炉で製造された核種は著しくその使用が少なくなり RI ジェネレーターの時代となって来たのである。

1. RI ジェネレーター

原子炉にて製造される RI 即ち中性子過剰核種に於いては入手するのにかなりの日数を要し検査の予約を行なう等の不便があり、さらに一般的には半減期が長く β 線を放射するために被曝線量も大であるという欠点があった。このような時に核医学に従来の原子炉で製造される核種に代って現われたのが ^{99m}Tc であった。 ^{99m}Tc はジェネレーターで製造することができる。

このようにジェネレーターで製造できるということは原子炉で製造された核種とは異なり、使用したい時に核種を溶出して使用でき、かつ β 線を放出しない事により被曝線量は少なく大量に使用することが可能になった事はシンチカメラ等の体外測定の機器の進歩とも関連して著しい核医学の進歩となったのである。

このようにして溶出された ^{99m}Tc は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の型であり、標識し易く、万能の RI といえる。即ち標識化合物を作るには、まず還元剤を使用して ^{99m}Tc の酸化数の調整を行なうのである。この還元剤の質および量が ^{99m}Tc の標識化合物を作るのに非常な影響を与える事が知られており、種々

* 順天堂大学医学部放射線医学教室 (助教授)

Department of Radiology, Juntendo
University, School of Medicine

** 第201回順天堂医学会学術集会 (Jun, 16, 1977)
(July, 25, 1977 受付)

表 1

コロイド, アグリゲート種類	粒子サイズ (μ)	診断臓器	還元剤
イオウコロイド Tc_2S_7	0.4~0.5	脾, 肝	$Na_2S_2O_3$
アンチモニーコロイド $Tc-Sb_2S_7$	0.1~0.2	脾, 肝	H_2S
スズコロイド $Tc-Sn(OH)_2$	~5	肝	$SnCl_2$
水酸化鉄マクロアグリゲート $Tc-Fe(OH)_3$	5~30	肺	$SnCl_2$
大凝集アルブミン (MAA)	20~50不定	肺	$Fe(III)$ -アスコルビン 酸または $SnCl_2$
小凝集アルブミン (MIAA)	1~5	肝	MAA を超音波処理
マクロアグリゲートチオニン	5~100	肺	Conc. HCl
アルブミンミクロスフェア	7~15, 15~25, 25~30, 30~40, 45~60	肺	$SnCl_2$

表 2

^{99m}Tc 錯体	診 断 臓 器
^{99m}Tc -phytate	肝, 脾
^{99m}Tc -DTPA (diethylenetriamine penta- acetic acid)	脳, 腎
^{99m}Tc -HIDA (N-(2,6-dimethylphenylcar- bamoylmethyl) iminodiacetic acid)	肝, 胆道
^{99m}Tc -penicillamine	肝, 胆道
^{99m}Tc -DHT (dihydrothioctic acid)	肝, 胆道
^{99m}Tc -MIBA (mercaptoisobutyric acid)	肝, 胆道
^{99m}Tc -glucoheptonate	腎
^{99m}Tc -gluconate	腎
^{99m}Tc -EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)	腎
^{99m}Tc -penicillamineacetazol amide	腎
^{99m}Tc -DMSA (dimercaptosuccinic acid)	腎
^{99m}Tc -polyphosphate	骨, 心筋硬塞, 腫瘍
^{99m}Tc -pyrophosphate	骨, 心筋硬塞, 腫瘍
^{99m}Tc -MDP (methylenediphosphonate)	骨, 心筋硬塞, 腫瘍
^{99m}Tc -EHDP (ethanehydroxydiphos- phonate)	骨, 心筋硬塞, 腫瘍
^{99m}Tc -monofluorophosphate	骨, 心筋硬塞, 腫瘍
^{99m}Tc -bleomycin	腫瘍
^{99m}Tc -citrate	腫瘍

の改良が行なわれ, 現在では ^{99m}Tc 標識化合物調
整用キットとして市販されている.

これらの ^{99m}Tc 標識化合物中でのコロイド, ア
グリゲートの種類および錯体については表 1 およ
び表 2 に示す通りである.

^{99m}Tc 標識化合物の中で今後特に要望されるも
のとしては現在でも種々の研究はされているが,
肝胆道系を描出することのできる有用なるスキャ
ンニング製剤である. この肝胆道系描出化合物が
使用できるようになれば肝疾患に於ける診断能は
急速に進歩を遂げるであろう. また脾を描出する
事のできる ^{99m}Tc 標識化合物も現在では発見され
ておらず, これらの事は今後の重要な課題となる
であろう.

2. その他のジェネレーターについて

核医学に於いて in vivo での診断に使用される
核種を得られる簡単な方法としてジェネレーター
システムについては前述したが, ^{99m}Tc における
ミルキングのほかに表 3, 4 の如く

等がある.

^{113m}In は β 線を放出せず, 短寿命であり γ 線の
エネルギーが 390KeV である.

$^{113}Sr \rightarrow ^{113m}In$ を溶出後放射平衡に達するには

表 3

娘核種	半減期	放射線 (keV)	親核種	半減期	親核種製造法	ジェネレーターカラム	溶 離 剤
^{113m}In	1.7h	392 γ	^{113}Sn	115d	$^{112}\text{Sn} (n, \gamma) ^{113}\text{Sn}$	二酸化ケイ素または 酸化ジルコニウム	0.05~0.1NHCl
^{87m}Sr	2.8h	388 γ	^{87}Y	80h	$^{86}\text{Sr} (d, n) ^{87}\text{Y}$ $^{87}\text{Sr} (p, n) ^{87}\text{Y}$	イオン交換樹脂	0.005%クエン酸
^{81m}Kr	13s	193 γ	^{81}Rb	4.7h	$^{79}\text{Br} (\alpha, 2n) ^{81}\text{Rb}$	イオン交換樹脂	5%glucoseまたは air, oxygen

表 4

核 種	半 減 期	主な放射線エネルギー (keV)	親 核 種	半 減 期
^{167m}Er	2.5s	208	^{167}Tm	9.6 d
^{191m}Ir	4.9s	192	^{191}Os	16.0 d
^{183m}W	5.3s	160, 210	^{183}Re	70.0 d
^{77m}Se	17.5s	160	^{77}Br	57.0 h
^{109m}Ag	39.2s	88	^{109}Cd	1.3 y
^{137m}Ba	2.6m	662	^{137}Cs	30.0 y
^{68}Ga	68 m	β^+	^{68}Ge	287 d
^{82}Rb	75 s	β^+	^{82}Sr	25 d
^{62}Cu	9.2m	β^+	^{62}Zn	9.9 h

8~9時間を要し、この事より溶出は1日2回が可能である。また ^{113m}In は化学的性質も ^{99m}Tc と同様、多種の標識化合物の調整が可能等の利点有する。

^{87m}Sr ジェネレーターでは親核種 ^{87}Y (半減期80時間と娘核種 ^{87m}Sr (半減期2.8時間) を分離できる。 ^{87m}Sr は Ca と同族元素であるのでCa ときわめて類似の行動をするので骨スキャンに有用である。しかし細胞中の Ca^{2+} や Mg^{2+} と交換し、このことより軟組織にもかなり集積が認められることが知られており ^{99m}Tc -Pyrophosphate などに比し欠点といえることができる。

また $^{81}\text{Rb} \rightarrow ^{81m}\text{Kr}$ ジェネレーターが近年使用されて来た。 ^{81m}Kr は γ 線のエネルギーは 190keV であり比較的エネルギーは高い。そして半減期は13秒である。 ^{81m}Kr 水溶液の静注または ^{81m}Kr ガスとして吸入を行なうと非常に少ない被曝線量で血液量および血液分布を体外より測定する事ができる。即ち ^{81m}Kr は従来肺血拴症には多くは ^{99m}Tc -MAA による肺血流スキャンが実施されてきた

が、 ^{81m}Kr 等による肺の換気スキャンを併用する事により更に確実に肺血拴症を診断できるようになった。

^{68}Ge (半減期280日) $\rightarrow$ ^{68}Ga (半減期68分) は溶離剤として EDTA 溶液を使用するため溶出された。 ^{68}Ga は ^{68}Ga -EDTA という錯体の形で得られ、脳血流検査に用いる事ができる。

3. サイクロトロンによる RI

従来使用されていたRIは主として原子炉により製造されたものであった。これに対し原子炉では製造が困難であった RI や比放射能の高い RI および半減期の非常に短い RI 等はサイクロトロンによる製造の方が有利であり、これらの核種は多くは中性子欠損核種で β^+ 線を発生し消滅放射線 511KeV の γ 線を放出する。このようにして得られたRIは無担体 (Carrierfree) で得られるため実験等に使用し易い特徴を有している。現在臨床的にサイクロトロン製造による核種を挙げてみると、

^{67}Ga クエン酸 $\rightarrow$ 軟部腫瘍シンチグラム

肺癌悪性リンパ肉腫等

 ^{111}In → 腫瘍シンチグラム ^{111}In - DTPA → 脳槽シンチグラム ^{123}I 半減期13.3時間 159keV の γ 線.

普通の診断量を使用した時は ^{131}I の被曝線量は 1/100 といわれている. また現在 ^{131}I で標識されている標識化合物を ^{123}I で標識し, 腎肝等に使用する事も考えられる.

^{59}Fe 半減期 8.2 時間 165keV γ 線および陽電子を放出する. 現在使用されている ^{59}Fe は γ 線のエネルギーは 1.1MeV と 1.3MeV であり, 半減期 45.6 日と長く, これに比してかなり臨床上の使用には有利となって来る.

その他の RI としては ^{11}C , ^{13}N ^{15}O 等が考えられ陽電子放出核種として知られている. これらの核種は CO_2 , N_2 , O_2 の型のガス状 RI として吸入され, 肺の局所機能の測定上重要な役割を果たすものと考えられる.

以上挙げた RI は短半減期の RI として被曝線量を軽減する事ができ, 乳幼児や妊婦にも安全に使用できるので今後応用範囲が広がるであろう. それにサイクロトロンは原子炉と比較すると安全性に於いても差があり, サイクロトロンはその安全性の高い事より市街地でも設置できる事から短半減期のものの使用が可能となったわけである. しかし一方サイクロトロン製造の RI は生産能力が低い事により一般には高価であり, またあまり短い半減期のものは標識には適さず, 普通標識に要する時間はその核種の半減期の 3 倍以内と制限されている.

Radioimmunoassay

放射性医薬品を大別すると in vivo 用放射性医薬品と in vitro 用放射性医薬品に分けることができる.

in vitro の場合は in vivo の場合と異なり, 患者の血液を採取して試験管内で微量の成分を定量できるのが特徴であろう.

近年, in vivo の検査の中で急速なる進歩を遂げたものは Radioimmunoassay である. 現在実施

表 5 入手可能な RIA キット (ホルモン測定用)

副腎皮質刺激ホルモン, アルドステロン, アンドロステネジオン, アンゲイオテンシン-I, コルチコステロン, コーチゾール, コーチゾン, デオキシコルチコステロン, デハイドロエピアンドロステロン, エストラジオール-17 β , エストリオール, エストロン, ガストリン, 人絨毛性ゴナドトロピン, 卵胞刺激ホルモン, ヒト成長ホルモン, 黄体形成ホルモン, ヒト胎盤ラクタゲン, 甲状腺刺激ホルモン, インシュリン, プロゲステロン, プロスタグランディン, テストステロン, サイロキシン, トリヨードサイロニン

表 6 入手可能な RIA キット (ホルモン以外)

B 型肝炎抗原, α -フェトプロテイン, カルシノエンプロイニクアンディゲン (CEA), サイクリック AMP, サイクリック GMP, シゴキシン, シギトキシン, モルヒネ, IgE, LSD

されている Radioimmunoassay は表 5, 6 に示す如くであり, 多くの種類のものがキット化され使用されている.

1. ホルモンの Radioimmunoassay

蛋白, Peptide および Steroid Hormon 等は殆どが Radioimmunoassay により測定可能である.

測定できる範囲としては数 $\mu\text{g/ml}$ までが検出可能といわれており, 検査方法の改良と共にキット化されている.

2. ホルモン以外の物質の Radioimmunoassay

ホルモン以外の物質でも現在いろいろの物質の Radioimmunoassay による測定が可能となっており, その代表的のものは Hb 抗原と γ -フェトプロテインの Radioimmunoassay による測定と考えられる.

測定機器の進歩

RI における形態の描出にはシンチカメラの解像力の向上によりシンチスキャナーにとってかわりつつある. シンチカメラに種々の附属品をつけて全身を描出せしめたり, またさらに高解像力にしたりする装置も考え出されて来た.

1. ホールボディ・アダプター装置

図 1

シンチカメラ装置にホールボディ・アダプター装置を附属させることにより従来の装置ならば、肺ならば肺のみしか描出できなかったものが、電気的に像を縮小する事により1枚のフィルム上に全身を描出する事ができる。

図1は左右共に背面からスキャンを実施し、条件を変えた骨シンチグラムに於ける全身像であるが描出に見られる如く、肋骨等はよく分離し認める事ができ、像は縮小されているが優れた画質を確保している事がわかる。

2. 高解像力写真記録装置

この装置は従来の装置では静電偏向型 CRT が使用されていたが、偏向スピードの点では有利であるがスポットサイズの点で限界のあることが知られている。特に実寸大の描出ではボケたような写真となり満足できるものではない。このようなことに加えて普通のシンチカメラのみでは CRT に取り付けの光学装置としてポラロイドカメラやライフサイズアダプター等も問題となる。

このような問題点を改良して優れた画質を確保し、かつフィルムの経済性を考慮し、使い易く

図 2

し、更に実物大より動態撮影までできる装置が高解像写真記録装置である。この装置を使用する事により1コマ撮影では0.1secから可能であり最大80コマまで描出が可能である。そしてデットタイムは0.1msec以下となる。

図2は高解像力写真記録装置を使用し、左腎腫瘍の症例に左腎を摘出後の骨のシンチグラム像であり、分割を行なったものである。

また図3は膀胱癌の症例で右腎機能不全を併発した症例で左腎は正常である。

この症例には ^{99m}Tc -Pyrophosphate 4mCi が投与され、投与後この装置では最大である80コマの描出を行なったものであるが時間と共に肝および腎の描出、即ちRIの移動の状態がよく描出されている。

この他にも1枚のフィルムを4コマまたは心臓等の動態撮影には25コマの描出ができるように調整可能となっている。このような描出が可能であ

図 3

る事はフィルムの経済性と共にRIの動態を検する上には非常に有利であると考え.

3. オートフロスコープ装置

オートフロスコープは マルチクリスタル型のガンマカメラであり、マルチクリスタル型というのは294本のおおの独立したクリスタルで1cm角で厚さは3.6cmである.そしてその光を35本の光電子増倍管で受光するようになっている.このような構造を有するため瞬時に高カウントを検出する能力を有し、またこのため従来では不可

能とされていた臨床と研究の両分野に使用することが可能になって来た.

またこのような装置ではRI核種のエネルギーがよく問題になるが、この装置のクリスタルの厚さは3.6cmあるため比較的高エネルギーのRIを使用した時でも性能が低下する事が少ない事が知られている.その上にエネルギーによる分解能の低下もあまり考慮しなくてもよく、普通使用される位のエネルギーであれば3.1mmを分解できるといわれている.

図 4

図 5

図 6

また、核医学的応用としての心臓血管学ではこの装置によると1秒間に0.1 secの間隔で心臓の収縮、拡張の状態を観察する事ができ、心拍出量や心内通過時間、拍出率等のデータを得る事ができる。

このような事はRIの注射直後では1秒間に10枚の像を得る事ができるので、注射後再循環する前に右心室と左心室をそれぞれ別個に描出する事が可能である。図4, 5は正常心に於ける収縮時と拡張時の描出であり、心内腔の状態より心筋の収縮拡張の状態を知る事ができる。図6はIsodose curveであり、前述せる心の状態と同様であるが、この方が更に心筋の収縮および拡張の状態を正確に知る事ができ、心筋梗塞等の心筋の動き等には大切であろう。以上の如くオートフロスコープに於ける描出はRIの動きを見る上には非常に有利であり、この装置にて捉えた像をビデオテープに収録する事によりその動態を再現できる等の利点を有している。

4. PHO/GAMMA PHO/CON 装置について

従来のシンチスキャナーでは主として実施されたのは面スキャンであった。しかしX線撮影にても同様の事で、普通の平面写真と前後における像を消してある断層面のみを描出する断層撮影とがある。

核医学に於いても新らしく断層像を得る事の出

図 7

図 8

来る装置が開発された。このように断層像をシンチスキャナーやシンチカメラを使用して実施しようとする試みは種々行なわれたが、方法が複雑であったり、また明瞭なる像を得る事ができなかった。この装置は多層断層装置でありシンチレーションカメラヘッドを機械的に走査する方式によって一回に6層または12層の断層シンチグラムがマイクロドット表示装置により同時に得る事ができるのである。

原理としては図8の如く、検出器はシンチレーターの直径 212mm ϕ で光電子増倍管 76.2mm ϕ

×7本を用い、焦点型 コリメーターが附属されている。この検出器をシンチスキャナーの如く走査した場合には、断層面1の点1に点線源が来るとシンチレーターの左の小さい範囲のみが光る事がわかる。

また点に線源がある時は中心部のみが光る事になる、そして点5ではシンチレーターの右側のみが光る事になる。このように考えると、もしRIが点1から点5まで移動すると考えるとシンチレーター内では光る範囲は左側より右側にゆっくり移動速度は線源に対する検出器の真の移動速度より

常に早くなるのが普通である。そしてその速さはコリメーターの焦点面からの距離により異なる。即ち線源が焦点近くに存在する場合には非常に早くなるが、これより上下に位置する場合には遅くなる。したがってクリスタル上での線源の移動速度にある縮少率をかけて、検出器の移動速度と組み合わせると、その縮少率に対応する深さのRI分布像のみを結像させる事ができる。

実際に使用する時は焦点面の上と下に等しい距離にある三つの面に六つの像を結ぶように設計されている。そして一回の走査により6つの断層像

を得る事ができる。そして上下の検出器を用いて対向スキャンを実施するとおのおのの検出器で6断層計12断層像を同時に得る事ができるのである。検査できる面積は15×15cmより65×178cmでありほぼ全身をスキャンする事が可能である。また各層の間隔は使用するコリメーターと走査する面積にも関係あるが最小は2mmであり最大は約10cmまでである。

将 来 の 方 向

外国ではもうすでに種々の研究がなされている

表 7

β ⁺ 放射核種	半 減 期	標 識 化 合 物	診 断 臓 器
¹¹ C	20min	¹¹ CO ¹¹ CO ₂ ¹¹ C-valine, ¹¹ C-leucine, ¹¹ C-tryptophan ¹¹ C-octylamine ¹¹ C-hexadecanoic acid ¹¹ C-aminocyclopentanecarboxylic acid ¹¹ C-methyl-diaminobutane	肺機能 (局所換気能, 局所血流量) 血液プール, 脾機能, 前置胎盤, 脳血流 脾臓 肺 心筋 腫瘍 腫瘍, 前立腺
¹⁵ O	2min	C ¹⁵ O C ¹⁵ O ₂ ¹⁵ O ₂	¹¹ CO, ¹¹ CO ₂ に同じ
¹³ N	10min	¹³ N ₂ ¹³ NH ₃ ¹³ N-alanine	肺機能 脳血流, 心筋 脾臓
¹⁸ F	110min		骨
⁶⁸ Ga	68min	⁶⁸ Ga-EDTA ⁶⁸ Ga-EDTMP, ⁶⁸ Ga-DTPMP ⁶⁸ Ga-DTPA ⁶⁸ Ga-アルブミンミクロスフェア ⁶⁸ Ga-Fe(OH) ₃ アグリゲート ⁶⁸ Ga-Fe ₂ O ₃ コロイド	脳 骨 脳 肺 肺 肝, 脾臓内系
⁸² Rb	1.25min	RbCl	心筋
⁶² Cu	9.2min	⁶² Cu-アルブミンアグリゲート ⁶² Cu-sulfide	肺 肝, 脾臓内系
¹³⁰ Cs	30min	CsCl	心筋
⁷⁷ Kr	1.1h		肺機能, 局所循環

図 9

が、我国ではようやく研究が始められたと考えられるものに陽電子シンチグラム装置がある。この装置に使用されるRIは主として前述せるサイクロトロンにて製造される陽電子放出のRIである。

従来使用されていたRIは原子炉で作られて中性子過剰核種であり、半減期はおおむね長く β^- 線による被曝線量が大であった。

これに対してサイクロトロン等の加速装置により作られるRIは中性子欠損核種であり陽電子を放射するRIである。陽電子は体内原子の陰電子と結合して消滅するが、その際に180度方向に2本の γ 線(510KeV)を同時に放出する。この2本の γ 線を相対する2個の検出器を用いて同時に計数したもののみを計測すると陽電子の存在がわかり鮮明なるシンチグラムを得る事ができる。

表 8

ホジトロンカメラで今後使用が盛んになると考えられるのは ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F , ^{52}Fe , 等である。

^{11}C は半減期20分の核種であり $^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO はそのまま患者に吸入させて肺機能検査 (肺の局所換気能検査, 局所血流量測定), 血液プール検査, 脳血流検査, 脾検査, 前置胎盤検査等に用いられる。肺機能検査では ^{11}CO 吸入による換気スキャンを実施すると虚血部位の還流が遅いため, 赤血球と結合した ^{11}CO が一次的に停滞するために放射活性の高い部位, いわゆる Hot spot として直径1 cm 位の微小血栓症も検査できるといふ。

また ^{11}C 標識化合物では脾のアミノ酸の活発な取り込みを利用し ^{11}C アミノ酸を使用して脾描出に使用されている。

また, 肺ではアミンの取り込みの盛んなことより, ^{11}C -octylamine を使用して肺検査をし, 更に脂肪酸に標識して ^{11}C -hexadecenoic acid として

心筋も描出できる。

^{15}O も同様陽電子を放出する。半減期2分で C^{15}O , C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$ などは ^{11}CO , $^{12}\text{CO}_2$ と同様に用いられる。 ^{13}N は半減期10分であり, ^{13}N ガスの形で肺機能検査, $^{13}\text{NH}_3$ は脳血流検査, 心筋検査, ^{13}N -Alanine による脾描出が試みられている。

^{18}F (半減期110分) は骨の描出に用いられ, ハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の OH との交換によって骨に取り込まれるといわれている。

以上の他にも ^{52}Fe 等の核種もあり, 骨髄シンチグラムに使用できる。

今後は核種としてサイクロトロンによる中性子欠損核種が多く使用されるようになると思う。これらの核種の経済的には高価であるけれども, 半減期が短かく解像力のよいシンチグラムが得られる事になると考える。