

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書

[萌芽・探索型]

所 属 北海道大学病院核医学診療科

氏 名 渡邊史郎

[研究テーマ]

核医学治療における最適な個別化医療を目指した線量評価に関する研究

[分野]

- ☐ ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ☐ ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ☒ ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ☐ ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ☐ ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ☐ ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

●悪性腫瘍に対する核医学治療

悪性腫瘍の診療において、核医学を用いた治療方法が世界的に広がっている。核医学治療は放射性同位体(RI)を含む医薬品を体内に投与し、薬物動態を利用して悪性腫瘍に効率的に RI を集中させる。RI からは β 線および α 線が発生し、直接的または間接的に細胞を障害するが、その飛程は数十 μm ～数 mm であり、悪性腫瘍のみに高線量照射し正常臓器への障害は最低限である治療法である。

分化型甲状腺癌に対する I-131 から始まった核医学治療は、日本においても 2014 年に去勢抵抗性前立腺癌の骨転移に対する Ra-223、2021 年にソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する Lu-177 Dotatate、MIBG 集積陽性の褐色細胞腫・パラグングリオーマに対する I-131 MIBG と保険適用も広がっている。現在、去勢抵抗性前立腺癌に対する Lu-177 PSMA 治療の治療が行われており、この薬剤はすでに 2022 年、US や EU で承認されている。日本においてももうすぐ承認予定であり、その他、様々な腫瘍に対する核医学治療の薬剤開発が進められているため、今後も新たな核医学治療が保険適用になると期待されている。

●核医学治療における Dosimetry(線量評価)

核医学治療は放射線治療の一種であり、その効果・毒性は標的病変および正常臓器への照射線量が関与している。照射線量は放射性核種の物理的性質や生物学的動態、集積する部位の解剖学的特異性、滞留時間・クリアランスが関与する。標的病変および障害されうるリスク臓器への線量を算出することで、治療効果の予測、副作用の予測、最適投与量の算出などが可能となる(Phys Med. 2018;56:41-49.)ため、腫瘍への線量を最大化しリスク臓器への線量を許容できる範囲に投与放射線量を増量することで、副作用を制限しつつ抗腫瘍効果を最大限にすることができる。同じ腫瘍でも個人ごとに最適な治療を行うことができるため、Precision Medicine または Personalized Medicine の実現をめざして、この核医学治療における Dosimetry(線量評価)は現在、活発に議論されている。海外では EU 圏内で 2014 年に Dosimetry が義務化されている(Official Journal of the Europe Union, 2014)もののまだその手法が確立されていない。

●核医学治療における Dosimetry の問題点

核医学治療における Dosimetry は手技が煩雑かつ負担が著しいものであり、一般的には行われていない。もっとも個人差が現れる要素が放射性核種の体内動態であり、それを捉えるための標準的な方法として、少なくとも 3 点以上の複数時点で定量的な画像(シンチグラフィや SPECT 像)を撮像し、その画像から標的病変およびリスク臓器における放射性核種の動態を指数関数で近似し、各対象における時間放射能曲線(Time Activity Curve; TAC)を求めてから MIRD 法やモンテカルロ法を用いて照射線量(Sv)または吸収線量(Gy)を算出・評価する。この手法で Dosimetry を行うには、①患者さんの頻回の来院が必要となり、患者負担が大きい。さらに、②SPECT 装置の長時間占拠することから、既存の検査などにより十分な時間を確保することは困難となっている。また、患者さんの体から放出される放射線を利用した検査であり、患者さんに対応する際には③医療従事者の職業被ばくの増加が危惧される。特に回数が増えれば、被ばくの時間も比例して多くなってしまう。また画像取得後に関しても④長時間の画像処理・解析が必要となる。RI が集積する臓器や病変は薬剤の種類・患者さんによって異なる。つまり、患者さんごとでは病変数も異なるうえに、薬剤の種類によって排泄臓器である腎臓や肝臓のほか、生理的に集積する臓器(例えば I-131 では甲状腺や胃、唾液腺にも分布する)もあり、それらに関する TAC がそれぞれ必要となる。薬剤の集積部位を画像上でセグメンテーションする作業を行うが、画像量は膨大であり、その処理時間はかなりの負担となる。患者一人分の画像解析に中央値で 43 分、最大 600 分かかったという報告がある(J Nucl Med. 2021;62(Suppl 3):36S-47S.)。現状、医師または放射線技師が行うことが多いが、すでに多忙な中からこの作業を行うのは困難である。さらに、その解析結果から結果を算出するためには⑤高額な解析ソフトが必要である。また、同じ dataset を用いても、操作者によって、平均の吸収線量は最大で 57.7%の違いが見られたという解析結果の不安定性も報告された(J Nucl Med. 2021;62(Suppl 3):36S-47S.)。結果として、Dosimetry の結果をもとにしたエビデンスが少なく、⑥Dosimetry が患者さんのメリットを増やすかの検証ができず、⑦今のところ、Dosimetry がその後の治療方針に反映できるほどの結果が実証されていない。

●本研究の特色・独創的な点

既存の方法では患者、施設の双方に大きな負担が強いられるため、今後のビッグデータ収集が困難である。そのため、この問題点を大きく克服するために新たな医療機器による Dosimetry の手法開発が必要である。本研究では、新規の医療機器開発により、核医学治療における Dosimetry の簡略化、そしてエビデンス構築から、将来的に最適な個別化医療を通じて患者の予後改善を目指す。

本研究の特色として、SPECT/CT 装置を利用する頻回な評価による TAC を求める点に着目して、新しい医療機器を用いてより簡便に TAC を求められる手法を開発する。核医学治療において同様の方法で TAC を求めた報告はなく、新規性が高い。また、本研究の手法が妥当であれば、今後新たな核医学治療薬剤が多数出現した際にも応用できるため、創造性・応用性は非常に高い。実際、TAC の決定の正確さと精度を向上させ、その結果、治療計画と線量推定を改善することは、核医学治療そのものの個別化に加えて、放射能投与の個別化を可能にし、患者の転帰や QOL、一般公衆への被ばく低減などに大きな影響を与えると予想される。これらの理由から、本研究は医療における貢献や発展は非常に大きいと考えられる。

Dosimetry は核医学治療において盛んに議論されているが、基本となる標準的な手法が確立されていない。米国核医学会からの報告では、TAC と各臓器の segmentation を同一の条件にすると、それぞれでばらつきが減少したと報告された(J Nucl Med. 2023;64(7):1109-1116.)。これまでの Dosimetry における問題点から、患者さんの負担を減らす方法として 1 回または 2 回の定量評価から時間放射線曲線の取得を可能とする手法も提案されている(J Nucl Med. 2023;64(9):1463-1470.)が、その手法による Dosimetry の正確性は不明である。したがって、今後も Dosimetry に関する統一化を模索する動きが続くと予想される。その中で、本研究は TAC を簡便かつ正確に算出することが可能であり、正確であれば得られる結果のばらつきも少なくなるため、標準的な方法となる可能性がある。現時点で同様の方法を用いて Dosimetry を行った報告はない。また核医学治療は、放射性同位元素による内用療法を含む放射線療法のさらなる充実について、「がん対策推進基本計画」(2023 年 3 月 28 日閣議決定)においても重点的に取り組むべき課題とされており、この研究は国の方針に合致する。

2. 研究方法・計画

(※特許申請予定のため詳細な記載不可。)

構想している手技の利用方法に一致した医療機器の中で市販されているもののうち、適したものを複数選出し、最も適したもの(機器 A とする)を選択した。

機器 A を用いて、その基本性能について確認したのちに、ファントムによるシンプルなモデルでの実証を行う。また患者さんの協力をえて、日常診療内で使用されている手法と、提案する方法での手法の比較を行う。

3. 研究成果及び考察

(※特許申請予定のため詳細な記載不可。)

複数の医療機器候補について、その機能や性能についてデモの貸し出しなどを行ったが、性能が不十分であることが多く選出に時間がかかった。最終的に候補となる機器 A について、条件を満たし、基本的な性能として既存の校正済機器と同様の性能があることを確認した。

年度内にファントムでの実証実験を行う予定だったが、必要機器の納入が部品不足により遅れており年度内の実施はできなかった。

患者さん 2 名の協力を得て、提案する手法での TAC 測定を行ったところ、1 名では簡略化された手法で提案されている計算式では近似できない結果となり、TAC がより複雑な式に fitting しなければならぬことが判明した。1 名では、有効半減期において、大きな違いが見られた。

2 名での検証において、臨床で用いられる簡略化された Dosimetry の式とは大きな違いが見られ、やはり TAC の形状が理論的に用いられているものと大きく違うことが原因と考えられた。

4. まとめ

提案している手法により、新規の医療技術開発のための基礎的なデータ収集が可能であることが示された。この手法を用いて核医学治療における Dosimetry が簡略化、かつ正確になることが期待される。今後は、より複雑なモデルにおけるファントム実験での評価および臨床研究での実用性と有効性を確認していく。

5. 倫理面への配慮

該当なし。

6. 研究業績

記載事項なし。

助成期間終了後の開発構想

当該研究助成により基本的な手法の検討は可能であることが明らかとなった。本手法を用いた実証を継続して行う。また臨床での有効性を示す臨床研究を並行して行う。それらの結果から、特許取得と合わせて実用化を目標とした企業との共同研究を目指す。その後、本手法に最適な医療機器を一から開発・詳細に検討し、商標化を目指す。可能な限り特許申請を目指し、その際には北大産学連携推進本部に協力を要請する。

本システムが確立されれば、その手法を用いて探索的な臨床研究を行う。科研費などの補助事業に応募し、その準備資金とする。まずは自施設での標準的な Dosimetry 結果との比較を行う。標準的な方法での複数回の SPECT 撮像または商標されている 1 点のみの結果を利用した推定での Dosimetry との比較を行う。治療効果や副作用との比較を行う。

最終的に、AMED への補助事業(医療機器開発推進研究事業)へ応募し、本システムを用いた Dosimetry から治療方法を層別化し、その治療効果や予後、副作用の発現率などを評価し、保険承認、特に核医学治療において Dosimetry での最適化を行っている場合に加算がつく形を目指す。

国際的に同様の研究は見られず、可能であれば、国際展開を考慮する。特に欧米のみならず、アジア・インドにおける核医学治療の発展が目覚ましく、アジアでの利用も考慮される。