

核医学におけるアイソトープ利用

法政大学工学部電子情報学科

尾川 浩一

ogawa@k.hosei.ac.jp

1. 核医学とは

医療ではアイソトープから放出される様々な放射線や放射線発生装置から発せられるさまざまな放射線を用いて診断と治療（診療と称する）が行われる。このうちアイソトープを利用した診療には、次のようなものがある。（１）医薬品の体内での挙動を、その医薬品に標識した、例えば Tc-99m から放出される γ 線を検出することでイメージングするもの、（２）甲状腺にヨウ素が集積することを利用して I-131 から放出される β 線を用いて甲状腺癌を治療するもの、および（３）Ir-192 や Cs-137 などから放出される高いエネルギーの γ 線の体外からの照射やこれらの密封小線源による体内照射などの放射線治療、などがある。このうち、（１）と（２）のように放射性医薬品という形でアイソトープを利用して診療を行うものを核医学診療と称している。このように核医学で用いられる放射性核種の形態はすべて非密封線源である。ここで放射性医薬品とは診断と治療のために用いる放射性化合物のことを指すが、その投与量は微量であり薬理効果もないレベルである。このような放射性医薬品には Xe-133 ガスのように放射性同位元素そのものの場合と Tc-99m の化合物のように標識化合物の形態をとる場合と 2 種類ある。

本報告は核医学診療におけるアイソトープの利用に焦点を絞り、利用状況の紹介ならびに今後、充実しなければならない核データの種類を提言するものである。なお、本稿は平成 13 年度医学用原子分子・原子核データグループ第 1 回会合（2001 年 7 月 9 日）におけるレポート(MED-2001-1-3)に加筆を行ったものである。

2. 核医学診療における放射性医薬品

放射性医薬品は in vivo 用と in vitro 用に分類される。ここで、in vivo 用というのは、患者に投与した放射性医薬品が特定の臓器に集積した後、その 3 次元的な集積情報や時間的な変化を放射性医薬品から放出される γ 線などをガンマカメラと呼ばれる検出装置で測定し映像化するためのものである。この際、尿や血液などを採取し、その試料の放

射能を測定する場合もある。このようなものは試料計測として区別しておく。一方、in vitro 用というのは患者には放射性医薬品を投与せず、患者から採取した血清などの試料に放射性医薬品を加えて、血清などに含まれる微量成分を高感度に測定するものを指している。

次に核医学における診断と治療という観点から放射性医薬品を分類すると次のようになる。核医学診断では体内の放射性医薬品からの光子検出が容易な線放出核種が用いられる。この核種は単光子放出核種と陽電子放出核種に分類される。単光子放出核種はシンチグラフィやシングルフォトンエミッション CT(SPECT)などでその集積状態を映像化するために用いられ、物理学的半減期は数時間から数日程度である。また、陽電子放出核種はポジトロン CT(PET)などで同様に映像化を目的として用いられ、その半減期は数分から110分程度である。この陽電子放出核種は崩壊時に2個の消滅ガンマ線を180度反対方向に放出するため、前述の単光子放出核種と区別するのが通例になっている。一方、核医学治療は放射性医薬品として線を放出するアイソトープで標識された医薬品を体内に投与し、この医薬品が特定の臓器に選択的に集積する性質を利用し、その集積部のみを局所的に治療するというものである。核医学治療で現在、放射性医薬品として認可されているアイソトープはI-131のみである。

本報告では、放射性医薬品をin vivo用とin vitro用にまず大別し、さらにin vivo用放射性医薬品をイメージング(治療目的を含む)用と試料計測用に分類する。また、in vivoイメージング用放射性医薬品を単光子放出核種と陽電子放出核種に分類し説明を行う。

表1 in vivo用放射性医薬品の種類とその検査件数

検査	Tc-99m	Tl-201	I-123	Ga-67	I-131	In-111	Xe-133	Kr-81m	その他	計
骨、関節	40974								22	40996
心臓、血管	9438	19030	6200						25	34693
腫瘍、炎症	160	3079		15906		31			53	19229
脳、脳脊髄	9470		6182			192	491		12	16347
腎、尿路	5081				687				37	5805
甲状腺	2564		1730		1009					5303
肺	4022						378	540	25	4965
肝、胆道	2993								34	3027
副甲状腺	436	364	7						5	812
副腎			133		603					736
消化管	542					16			10	568
唾液腺	546								2	548
脾、骨髄	15					140			1	156
その他	183	2				12			13	210
計	76424	22475	14252	15906	2299	391	869	540	239	133395

3. 使用されるアイソトープの種類と数量

(a) in vivo 用

使用される放射性医薬品の種類とその検査件数を表1に示す。この表は(社)日本アイソ

トープ協会医学・薬学部全国核医学診療実態調査専門委員会が5年ごとに実施している“放射性医薬品の使用に関する調査結果”[1]で報告された1998年度の数値を核データ利用という観点から集計し直したものである。表1では1997年6月の全国の使用施設における一ヶ月間のさまざまな検査件数がアイソトープ(単光子放出核種)ごとに示されている。また、この表のデータからアイソトープごとの検査件数を図1に、検査の内訳を図2に示した。図3は(社)日本アイソトープ協会が発行している1999年度の“アイソトープ等利用統計”[2]より抜粋した放射性医薬品の供給量である。

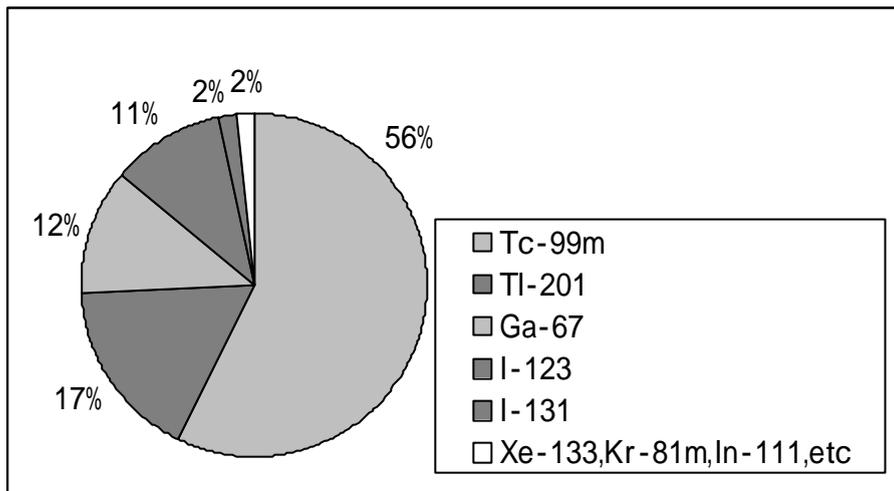


図1 単光子放出核種を用いた核種別検査件数

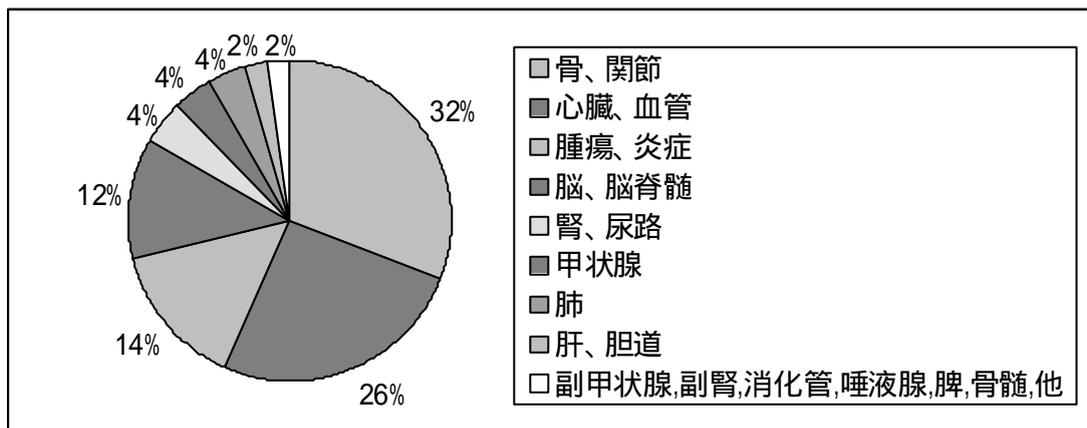


図2 単光子放出核種による検査の内容

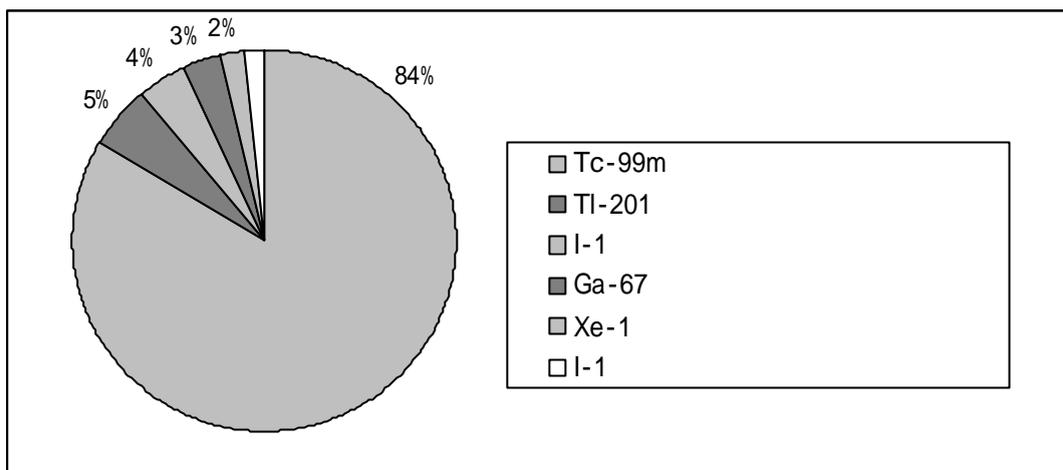


図3 単光子放出核種の供給量

図1より最も検査件数が多いのはTc-99mを用いた検査であり、ついでTl-201、Ga-67、I-123と続き、これらの4つの核種が全検査の96%を占めることがわかる。Tc-99mを用いた検査が多いのは、Tc-99mの持つ物理、化学的特性（半減期が6時間と短い、線エネルギー(141keV)が検出に適している、さまざまな放射性医薬品を作りやすい）が優れているためである。また、図2から主な検査対象臓器は、骨、心臓、腫瘍、脳でありこれらの検査が84%を占めていることがわかる。このうち、骨、関節の検査はTc-99m 燐酸塩(Tc-99m HMDP, Tc-99m MDP)を用いた悪性腫瘍(癌)の骨転移の発見や骨病変の検出を目的とした骨シンチグラフィが中心である。次の心臓、血管領域の検査では、心筋梗塞をはじめとするさまざまな心臓疾患の検査を目的としたTl-201 塩化タリウムを用いた心筋シンチグラフィがその代表である。第3の腫瘍、炎症の検査ではさまざまな悪性腫瘍のスクリーニング検査を目的としたGa-67 クエン酸ガリウムがその代表である。第4の脳、脳脊髄領域の検査ではI-123 IMPなどによって脳梗塞などの診断が行われている。図3は放射性医薬品の供給量を示したものであるが、図1と比較してTl-201、Ga-67、I-123などの使用量が少ないのは、これらの投与量をTc-99mの数分の一から1/10程度に制限しているからである。Tc-99mの投与量が他核種よりも多めに実施されているのは、Tc-99mが物理的半減期の短い核種であること、放出される線のエネルギーが比較的高く被曝が少ないこと、放射性医薬品となつてからの生物学的半減期が比較的短いなどの特徴を持つためであり、他の核種から構成される放射性医薬品よりも多く投与し、検出光子数を増加させ高画質の検査画像を得て診断能を向上させることが行われているからである。

表2は陽電子放出核種を用いた一ヶ月の検査件数とこれらの核種が利用されるとき薬剤の形を示した(文献[1])。図4はその割合をアイソトープごとに示したものである。

検査件数としては、脳や心臓のブドウ糖代謝を映像化する F-18 フロロデオキシグルコース(FDG)を用いたものが最も多く、次に脳の血流量を調べる O-15 二酸化炭素や O-15 水の検査が続き、さらに心筋などの血流量を測定する N-13 アンモニアの順にアイソトープが用いられている。しかしながら、現在ポジトロン CT はそのほとんどが研究用として用いられ、日本ではこれらの装置を使用できる施設が 23 施設と非常に少ないため検査数は単光子放出核種のそれとは比較にならないほど少ない。

表 2 陽電子放出核種を用いた検査件数と用いた化合物

	検査数	
F-18	478	^{18}F FDG
O-15	246	C^{15}O , H_2^{15}O , $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2
N-13	127	$^{13}\text{NH}_3$
C-11	104	^{11}C アミノ酸化合物

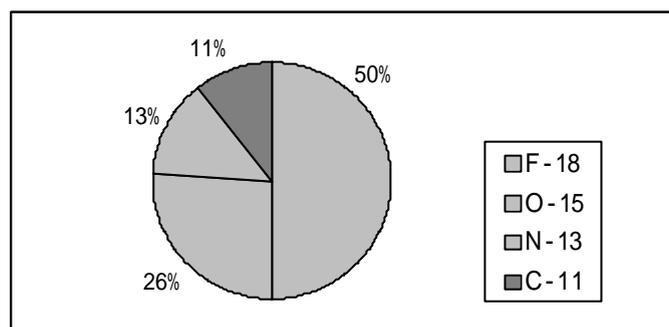


図 4 陽電子放出核種の検査件数の割合

一方、試料測定用の放射性医薬品には循環血液、血漿量を測るための I-131 HAS、循環赤血球量を測る Cr-51 クロム酸ナトリウム、鉄代謝を測定する Fe-59 クエン酸鉄などがある。これらの検査数は全体でも 620 件（文献[1]）と非常に少ないため本報告では詳細を省略した。

(b) in vitro 用

in vitro 検査とは、アイソトープをトレーサとして血液中のホルモンや薬剤などの微量物質を測定する検査法である。前述したように、患者から採取した試料にアイソトープを加える場合と、患者にアイソトープを投与した後に試料を採取する場合（試料測定）の 2 種類がある。この際、放射性医薬品としては I-125 が主に用いられる。その他、わずかに Fe-59 なども用いられる。このような検査法は、放射線を計測することで感度が高

い、特異性に優れるなどの点で盛んに用いられてきたが、アイソトープを用いない方法が近年開発され、検査数が激減している。表3、4には文献[1]に示された in vitro 用アイソトープの供給量と検査項目を示す。

表3 in vitro 用アイソトープ供給量

核種	供給量(MBq)
H-3	1
Fe-59	3467
I-125	157053

表4 in vitro 用アイソトープの用途

検査グループ	供給量
腫瘍マーカー	14206508
肝炎ウイルス特異抗原・抗体	5836950
甲状腺機能	5659498
下垂体機能	4758543
膵・消化管機能	3689850
腎・血圧調節機能	2802150
酵素	1703200
性腺、胎盤機能	1610594
副甲状腺機能	1431595
血液・造血機能	1250120
副腎機能	1243200
免疫グロブリン・アレルギー	669188
薬物	95500
サイトカイン等	68600
その他	1034745

(単位: test tube)

4. 核医学で用いられるアイソトープの物理的特性

イメージングを目的とした in vivo 検査において、臓器の機能を映像化するためには放射線が体内で減弱することなく体外の検出器に入射し、そこで効率よく検出されなけれ

ばならない。このため放射性核種として 50～300keV 程度のエネルギーの線を放出する核種（K-X 線放出を含む）が用いられる。線のエネルギーがこの範囲なのは体外の NaI シンチレータで効率よく検出するためである。陽電子放出核種の場合は、放出されるのが 511keV の消滅線なので BGO シンチレータなどが検出器として用いられている。また、被曝を低減する目的から、その放射能は検査後に速やかに減弱する事が好ましく、物理的半減期は数時間から数日程度となることが要求される。さらに、医薬品を標識しやすい特徴も兼ね備えていなければならない。このような観点から、現在、単光子放出核種として Tc-99m、Tl-201、Ga-67、I-123、I-131、In-111、Xe-133、Kr-81m の 8 核種が用いられている。また、陽電子放出核種としては、F-18、O-15、N-13、C-11 が用いられている。陽電子放出核種はいずれも物理的半減期が短いために、核種を生成した後、直ちに薬剤として患者に投与する必要がある。また試料計測および in vitro 検査で用いられるアイソトープには I-131、Fe-59、I-125 などがある。in vivo および in vitro 検査で用いられるすべての放射性核種の物理的特性を表 5 に示した。これらの放射性医薬品のうち、重要な核種についてその製造過程における純度について表 6 に示す[7]-[9]。イメージングなどでは、製造の過程で単一の放射性同位元素のみが得られる事が好ましいが、一部の核種ではごくわずかにコンタミネーションが発生している。この割合が大きいと、特定の核種の光電ピーク部に設置したエネルギーウィンドウを用いた光子の計測データに散乱線などが混入することになり、定量的な核医学画像を得ることができなくなるが、現在ではその割合が非常に小さいので影響はほとんどない。

表 5 核医学で用いられる放射性医薬品の物理的特性

核種	半減期	崩壊方式	主な線(MeV)	主な線(MeV)	in vivo使用	in vitro使用
H-3	12.33y	-		0.0186		
C-11	20.38m	⁺ , EC	0.511消滅線	0.961		
N-13	9.96m	⁺	0.511消滅線	1.2		
O-15	122s	⁺ , EC	0.511消滅線	1.73		
F-18	109.8m	⁺ , EC	0.511消滅線	0.634		
Fe-59	44.6d	-	1.099, 1.292	0.466, 0.273		
Ga-67	78.3h	EC	0.093, 0.185, 0.300, 0.394			
Kr-81m	13s	IT	0.19, 0.126(K-X)			
Tc-99m	6.04h	IT	0.141			
In-111	2.83d	EC	0.245, 0.171			
I-123	13h	EC	0.159			
I-125	60.2d	EC	0.035			
I-131	8.04d	-	0.364, 0.637, 0.284	0.606, 0.334		試料計測
Xe-133	5.27d	-	0.081	0.364		
Tl-201	73h	EC	0.071(K-X), 0.167, 0.135			

表 6 主な単光子放出核種の製造方法と核的純度

核種	製造方法		核的純度
I-123	照射エネルギー 核反応	30MeV $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs}$ ^{123}Xe ^{123}I + 5.87min + 2.08hr	Te-121 0.3%以下
Tl-201	照射エネルギー 核反応	29MeV $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}$ ^{201}Tl EC 9.33h	Tl-200 1.0%以下 Tl-202 1.0%以下 Pb-203 0.01%以下
Ga-67	照射エネルギー 核反応	30MeV $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	Ga-66 1%以下
In-111	照射エネルギー 核反応	25MeV $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$	In-114m 0.1%以下
Kr-81m	照射エネルギー 核反応	30MeV $^{82}\text{Kr}(p,2n)^{81}\text{Rb}$ $^{81\text{m}}\text{Kr}$ EC, + 4.576h	Kr-79 0.1%以下
Fe-59	照射エネルギー 核反応	核分裂中性子 $^{58}\text{Fe}(n,\gamma)^{59}\text{Fe}$	Fe-55 2%以下 Co-60 0.1%以下
Xe-133	核反応	$\text{U}(n,f)^{133}\text{Xe}$	I131 0.01%以下
Tc-99m	核反応	^{99}Mo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 65.94h $\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$	Mo-99 0.015%以下

5. 核医学診療における新しい動き

核医学で現在、放射性医薬品として用いられている核種は、ほとんど使用されていない H-3 を入れても、わずか 15 である。これらの核種についての詳細なデータが整備されることにより、患者や放射線従事者の被曝計算、ガンマカメラや SPECT、PET などの装置の基本設計に大変寄与することとなる。これらの核種の核データに関しては、その使用も古くから行われていたこともあり、整っていると考えられるが、最近、ヨーロッパやアメリカで使用が始まりつつある以下に示すような多数の核種があり、これらについての詳細な核データの整備が必要とされている。医学用原子分子・原子核データ Gからはこれらの核データについて、その整備状況を確認し、不足している場合は早急な整備をお願いしたいと考えている。

(1) 骨転移に対する治療[3]

P-32、P-33、Sr-89、Sn-117m、Er-169、Lu-177、Re-186、Sm-153 などは bone seeker であり、骨に集積しそこから数百 keV の線を出す核種である。これらの核種はさまざまな癌の骨転移における痛みを和らげる姑息的治療に用いられてきている。我が国でも放射性医薬品として認可するかを決めるための治験が Sr-89 について現在行われている。

(2) リポゾーム・コンジュゲート（複合体）[4]

細胞内に脂溶性のカプセル(リポゾーム)を入れ、そのリポゾーム内に封入された I-131、Y-90、Cu-67、Re-188 などから放出される β 線を用いた治療法が開発されている。リポゾームは抗体によってターゲティングされ、特定の臓器などに集積させ、細胞内で β 線を発生させ細胞レベルで腫瘍の治療が行われる。

(3) ポジトロン製剤[5]

Cu-64 は半減期 12.7 時間のポジトロン製剤であり、この核種は 579keV の β^+ 線を放出する特徴がある。このようにポジトロン核種として集積部位のイメージングができ、同時にその集積場所を β^+ 線で放射線治療できるという概念は、新しいものである。ちょうど、これは、単光子放出核種である I-131 を用いた甲状腺の治療と同じ概念であるが、このような核種は診断と治療を同時に行えるという点で非常に興味深い。

(4) ポジトロンジェネレータ[6]

PET 検査の問題点は、陽電子放出核種を作り出す際に基本的にサイクロトロンが必要となることであるが、もし、陽電子放出核種の生成がジェネレータになれば、サイクロトロンの設備のない病院や遠隔地での PET 検査が可能になる。現在、[(親) - (娘)] Ti-44 Sc-44、Fe-52 Mn-52m、Ge-68 Ga-68、Sr-82 Rb-82、Te-118 Sb-118、Xe-122 I-122、Ba-128 Cs-128 などのジェネレータが盛んに研究されている。これらのジェネレータによって生成される核種が、脳や心臓の特定の機能の映像化に活用できれば、PET 検査の可能性が飛躍的に拡大する。

6. 謝 辞

本報告をまとめるにあたり医学用原子分子・原子核データ G (委員長：古林徹) の委員の方々並びに波戸芳仁博士 (K E K) から貴重な助言をいただきました。また、放射性医薬品の最新情報について、日本メジフィジックス (株) 太田信一氏に貴重な助言をいただきました。ここに深謝いたします。

参考文献

- [1] 第 4 回全国核医学診療実態調査報告 (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会 Radioisotopes, Vol.47, No.8, pp.1-54, 1998
- [2] アイソトープ等利用統計 (社)日本アイソトープ協会発行 2000 (<http://www.jrias.or.jp/>)
- [3] A. Bishayee, D.V. Rao, S.C. Srivastava, et al., "Marrow-Sparing Effect of $^{117m}\text{Sn}(4+)$ Diethylenetriaminepentaacetic Acid for Radionuclide Therapy of

Bone Cancer,” JNM, 41, 2043-2050, 2000

- [4] D. Emfietzoglous, K. Kostarelos, G. Sgouros, “An Analytic Dosimetry Study for the Use of Radionuclide-Liposome Conjugate in Internal Radiotherapy,” JNM, 42, 499-504, 2001
- [5] C.J. Anderson, F. Dehdashti, P. D. Cutler, et al., “⁶⁴Cu-TETA-Octreotide as a PET Imaging Agent for Patients with Neuroendocrine Tumors,” JNM, 42, 213-221, 2001
- [6] M.J. Welch, T.J. McCarthy, “The Potential Role of Generator-Produced Radiopharmaceuticals in Clinical PET,” JNM, 41, 315-317, 2000
- [7] (社)日本アイソトープ協会編, アイソトープ手帳, 10 版, 2001
- [8] (社)日本アイソトープ協会編, 放射性医薬品基準ハンドブック, 改訂 5 版, 1997
- [9] (社)日本アイソトープ協会編, 放射性医薬品基準ハンドブック, 改訂 4 版, 1991