

令和元年6月9日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15342

研究課題名(和文)個人積算線量計を用いたPET-MD試験における被験者内部被曝定量法の開発

研究課題名(英文) Estimation of Internal radiation dose for PET-MD study using multiple personal dosimeters

研究代表者

渡部 浩司 (Watabe, Hiroshi)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：40280820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：PETを用いたマイクロドージング(PET-MD)試験により、新規薬剤の開発期間が大幅に短縮されることが期待されている。PET-MD試験では、最初に、投与した放射性薬剤による被験者の内部被曝を評価し、試験薬の安全性を確認する必要がある。従来、内部被曝量は、動物実験から類推するという方法が使われてきたが、この方法は、種差を無視しており、また、個々の被験者の個人差を考慮していないという問題があった。本研究では、小型な個人線量計を複数、被験者体表面に設置し、個人の内部被曝を直接推定する方法を開発した。本方法の検証のために、ファントム実験を行い、体内の放射エネルギーおよび内部被ばく量を求められることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、PET MD 試験のみならず、一般的な核医学検査において内部被曝を評価する方法として普及する可能性を持つ。近年、「テーラーメイド医療」と称して、一個人の特性に即した医療を提供しようという試みが広がってきたが、内部被曝評価に関しては、薬物分布をげっ歯類の実験データから推定するなど、一個人の本当の被曝量の推定を行なっているとは言い難い。本研究で開発した方法を用いることにより、個々の違いを考慮した正確な内部被ばく量の推定を可能とする。さらに、個人線量計は安価であり、被験者に対する侵襲性がまったくなくという特徴を持っており、今後の核医学検査の標準的な手法になりうるであろう。

研究成果の概要(英文)：At present, microdosing study using PET (PET-MD study) is expected to significantly reduce the development period for new drugs. In the PET-MD study, it is first necessary to assess the internal exposure of the subject to the administered radiopharmaceutical and to confirm the safety of the study drug. Conventionally, internal radiation doses have been estimated by animal experiments, but this method ignores species differences and has the problem that individual differences among individual subjects are not taken into account. In this study, we developed a method to directly estimate the internal radiation dose of an individual by multiple small dosimeters on the surface of the subject. In order to verify this method, phantom experiments were conducted to show that the amount of radioactivity and internal exposure in the body could be determined.

研究分野：放射線医工学

キーワード：放射線被曝 医学物理学 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、陽電子断層撮影装置 (PET) を利用した新規薬剤開発のための マイクロドージング (MD) 試験が注目を集めている。PET は放射性同位元素をラベルした薬剤を被験者に投与し、体外の検出器により、体内における薬剤分布を調べる装置であり、ピコモルオーダーの極めて高い感度および高い定量性が特徴である。MD 試験とは、この PET の特性を活かして、薬理効果が起こらない極微量の薬剤を投与し、その全身分布を調べることにより、目的とする薬剤が標的部位に集積するかを大規模前臨床試験に入る前に、ヒトで調べることにより候補薬剤の選別を行い、これまでの薬剤開発の期間を大幅に短縮しようという試みである。MD 試験は薬理的な安全性はあるものの、体内に投与された放射性薬剤から被験者が被る内部被曝の評価は MD 試験を行う上で必須となっている。内部被曝評価のため、これまで、多数のマウスやラットなどのげっ歯類の臓器内薬剤分布のデータを使ってヒトに外挿するという方法を用いてきた。しかし、この方法は種差を無視しており、さらに、個人個人の体格の違い・代謝の違いなどを考慮しておらず、正確性に欠けている。昨今のテーラーメイド医療が叫ばれる中、個々人の被曝量を提供できる方法が待ち望まれている。

2. 研究の目的

以上の問題を解決するために、PET-MD 試験における被験者の内部被曝量を推定する新しい手法を開発することを目的とする。開発手法は、被験者個々人の体格や代謝速度を考慮する。また、簡便な測定ができることを目指す。

3. 研究の方法

内部被曝の評価法として、アメリカ核医学会による MIRD (Medical Internal Radiation Dose) 法が広く使われている。本研究においても MIRD 法の考え方に基づいた内部被曝評価法を採用する。MIRD 法では、線源となる臓器 ($j = 1..n$, n 個の線源臓器がある) 内の累積放射能 (臓器内に含まれる放射能の時間積分 \tilde{A}_j) と j 線源臓器内で一崩壊当たり、標的となる臓器 (標的臓器) k に与える吸収線量を D_k とし、以下の式より標的臓器 j の被曝線量 D_k を求める。

$$D_k = S_{k,1} \cdot \tilde{A}_1 + S_{k,2} \cdot \tilde{A}_2 + S_{k,3} \cdot \tilde{A}_3 + \dots = \sum_j S_{k,j} \cdot \tilde{A}_j \quad (1)$$

あるいは以下の行列式で表せる。

$$\begin{bmatrix} D_1 \\ D_2 \\ \vdots \\ D_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_{1,1} & S_{1,2} & \dots & S_{1,j} \\ S_{2,1} & S_{2,2} & \dots & S_{2,j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{k,1} & S_{k,2} & \dots & S_{k,j} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{A}_1 \\ \tilde{A}_2 \\ \vdots \\ \tilde{A}_j \end{bmatrix} \quad (2)$$

ここで $S_{k,j}$ は S 値と言われ、線源臓器 j 内で一回の崩壊で放出された放射線により標的臓器 k に付与される線量を表す。S 値はさまざまな体格の標準人に対してあらかじめモンテカルロシミュレーションによって計算されている。

本研究で開発する手法はこの原理を応用する。ここで個人用被ばく線量計として D シャトル (千代田テクノロ株式会社) を用いた (図 1 左)。D シャトルは千代田テクノロ社が福島第一原子力発電所事故を受けて、住民の被ばく線量を把握するために開発された小型の線量計である。大きさが 68mm × 32mm × 14mm、重量が 23g と、携帯しやすく設計されており、住民はこの線量計を首にかけて携帯し、日々の線量 (放射線被ばく量) を知ることができる。本研究では、図 1

右に示すように、この D シャトルを複数、体表面に貼付する。この状態で被験者に PET 検査を

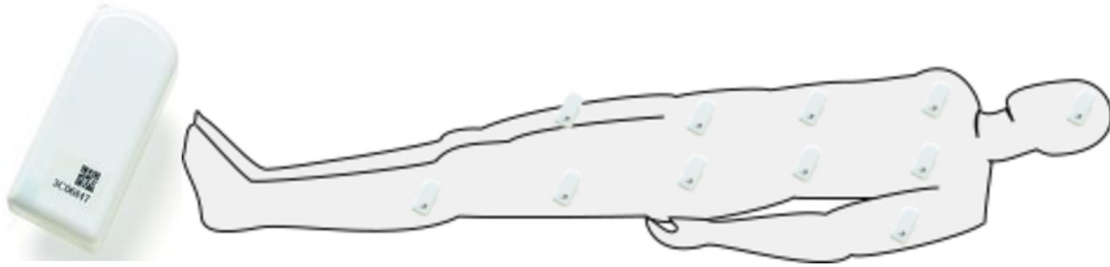


図 1. 個人用被ばく線量計 D シャトル(左)。複数の D シャトルを体表面に貼付する(右)

受けた場合、ある時刻 t における各 D シャトルによって測定される線量(d)は式(1),(2)と同様に考え、以下の式となる。

$$d_i(t) = R_{i,1} \cdot A_1(t) + R_{i,2} \cdot A_2(t) + R_{i,3} \cdot A_3(t) + \dots = \sum_j R_{i,j} \cdot A_j(t) \quad (3)$$

あるいは以下の行列式となる。

$$\begin{bmatrix} d_1(t) \\ d_2(t) \\ \vdots \\ d_i(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_{1,1} & R_{1,2} & \dots & R_{1,j} \\ R_{2,1} & R_{2,2} & \dots & R_{2,j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{i,1} & R_{i,2} & \dots & R_{i,j} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1(t) \\ A_2(t) \\ \vdots \\ A_j(t) \end{bmatrix} \quad (4)$$

ここで $R_{i,j}$ は、線源臓器 j 内で一回の崩壊で放出された放射線により i 番目の D シャトルに付与される線量を表す。R 値は線源臓器の位置、被験者の解剖情報、線源からの放射線のエネルギー、そして D シャトルの位置によって決まる。本研究ではモンテカルロシミュレーションによって R 値を計算した。モンテカルロシミュレーションコードとして、JAEA(日本原子力研究開発機構)が中心に開発している PHITS(Heavy Ion Transport Code System)を用いた。

PET 検査後、得られた複数の D シャトルの測定値とあらかじめ計算した R 値より以下の式より各臓器内の放射エネルギー $A(t)$ を求める。

$$A_j(t)^{(n+1)} = A_j(t)^{(n)} \cdot \frac{1}{\sum_i R_{i,j}} \cdot \sum_i R_{i,j} \cdot \frac{d_i(t)}{\sum_k R_{i,k} \cdot A_k(t)^{(n)}} \quad (5)$$

この式は MLEM(maximum-likelihood expectation-maximization)法と呼ばれ、PET の画像再構成法としてよく知られた方法である。何度かの繰り返し計算をして、推定値を求める。 $A(t)$ を求めることができれば、式(1)を用いて各臓器の内部被ばく量および実効線量を求めることができる。本方法の検証のためファントム実験を実施した。複数の大きさの異なる球状線源を内部に設置できる NEMA ボディファントムを用いた(図 2)。6 つの球状線源に 1.32MBq/mL の放射能濃度の F-18 線源溶液を入れ、また、その他の領域には 0.00165 MBq/mL の放射能濃度の F-18 線源溶液を封入し、ファントム表面に 11 個の D シャトルを貼付した。110 分間、測定を行い、各球状線源内の放射能とその他の領域の放射エネルギーを開発手法により推定した。

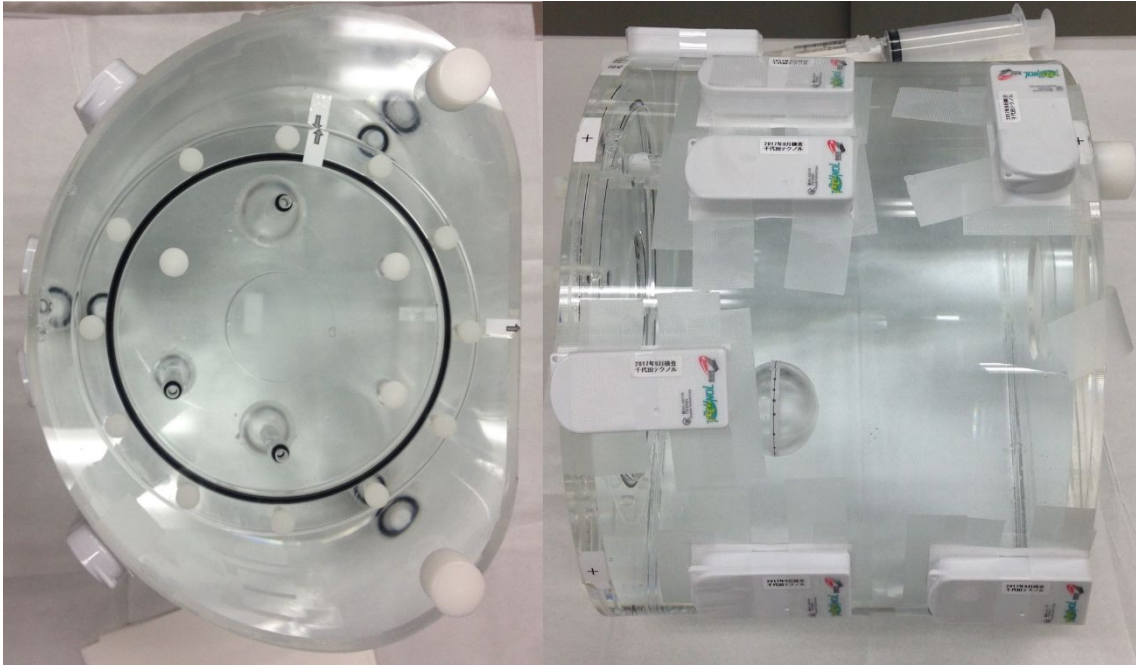


図 2. NEMA ボディファントム。上面からの写真(左) 側面からの写真(右)。D シャトルをファントム表面上に貼付している。

4. 研究成果

表 1 にファントム実験で得られた結果を示す。実際の放射エネルギーと推定された放射エネルギーとの間で有意な相関があった ($R^2 = 0.992$)。本結果を得られるために式(5)の MLEM 法で 25 回以上の繰り返し計算が必要であった。本手法を用いることにより、簡便かつ安価に PET 検査における内部被ばく量の推定が行える可能性が示唆された。

表 1 ファントム実験の結果。実際の放射エネルギーと開発手法で推定された放射エネルギー

Source organ	Actual radioactivity [MBq]	Estimated radioactivity (Mean±SD) [MBq]
37 mm sphere	34.7	33.0 ± 0.624
28 mm sphere	15.1	15.7 ± 0.189
22 mm sphere	7.27	7.11 ± 0.738
17 mm sphere	3.26	4.17 ± 0.083
13 mm sphere	1.54	1.48 ± 0.469
10 mm sphere	0.697	0.865 ± 0.313
Torso cavity	15.9	16.5 ± 0.311
Average	11.2	11.3

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Shahidul, Islam Md and Watanuki, Shoichi and Tashiro, Manabu and Watabe, Hiroshi (2018) *Internal radiation dose estimation using multiple D-shuttle dosimeters for positron emission tomography (PET): a validation study using NEMA body phantom.* Medical Physics, 45 (10). pp. 4693-4703.

[学会発表] (計 3 件)

1. Islam, Shahidul Md and Watanuki, Shoichi and Watabe, Hiroshi (2017) *Personalized Internal Radiation Dose Estimation using D-shuttle in Nuclear Medicine.* In: The 13 th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, 2017/12/2-3, Oarai, Ibaraki.
2. Watabe, Hiroshi (2018) *How to overcome PET drawbacks? In: SNU-NIRS Workshop, 2018/08/27-28, Yamanashi.*
3. 渡部浩司 (2018) *PET データの動態解析.* In: 医療放射線技術研究会, 2018-3-04, 首都大学東京.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 田代 学

ローマ字氏名 : TASHIRO Manabu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。