

令和 6 年 5 月 2 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15763

研究課題名（和文）腫瘍の吸収線量による甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法の新規予後予測法の開発

研究課題名（英文）Development of a new prognosis prediction method for radioactive iodine therapy for thyroid cancer based on tumor absorbed dose

研究代表者

飯塚 裕介（IIZUKA, Yusuke）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90782673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：分化型甲状腺がんに対する放射性ヨウ素を用いた核医学治療において、ヨウ素投与後のシンチグラフィの画像を用いてヨウ素の集積の強さを、正確に定量化できるようになった。画像から推定された放射能の強さと治療効果（Adjuvant Therapyの成否）について検討を行ったが、集積の強さと治療効果について有意な相関は見つかっていない。今後は本研究で行なった臨床試験で取得したデータを用いて、集積の時間的な変化を考慮して吸収線量を計算し、吸収線量の多寡と治療効果との関係について検討を行う予定である。最終的には集積部位の吸収線量から予後を予測するモデルを作成する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シンチグラフィの画像から放射性核種の集積の強さを放射能の強さとして正確に定量化できるようになったのは、今後の研究の基礎となる成果であると考えます。核医学関連の学会では核医学治療においてもDosimetry（腫瘍や正常組織にあたる放射線の量を患者ごとに計算すること）が必要であると訴えており、本研究で得られた成果が活かせると考えられます。今回の研究では放射性ヨウ素について検討を行ったが、別の放射性核種にも応用が可能であり発展が見込まれる。

研究成果の概要（英文）：Regarding nuclear medicine treatment using radioactive iodine(RAI) for differentiated thyroid cancer, it has been found that the strength of RAI accumulation can be accurately quantified using scintigraphy. I investigated the relationship between the intensity of estimated radioactivity and the therapeutic effect (The success/failure of adjuvant therapy), but no significant correlation has been found yet. In the future, I plan to calculate the absorbed dose at the accumulation site (normal tissue or tumor) by taking into account temporal changes in accumulation, and to investigate the relationship between the amount of absorbed dose and the therapeutic effect.

研究分野：核医学治療

キーワード：シンチグラフィ 定量化 予後予測 放射性ヨウ素

1．研究開始当初の背景

甲状腺癌は内分泌腫瘍の一種であり、比較的まれな疾患ではあるが近年徐々に増えてきており、年間1万3千人ほどの新規患者がいるとされている。その9割以上を占める分化型甲状腺癌に対する特有の放射線治療の方法として放射性ヨウ素(^{131}I)を用いた内用療法があり、甲状腺全摘術後の再発予防のための残存甲状腺組織や微小病変の破壊（ablation、adjuvant therapy）や術後再発・遠隔転移の治療に用いられている。

^{131}I は 線の他に、 線を放出するため、内用後にシンチグラムを撮像して、 ^{131}I の体内分布を評価して治療効果や予後を推定することは一般的に行われている。ただし、この画像では ^{131}I の集積の評価は相対的なもので定量的に示すことはできず、客観的な評価ができない。また、外部放射線治療においては腫瘍や臓器の吸収線量を計算し、それにより治療効果や有害事象を予測しているが、核医学の分野では腫瘍や臓器の吸収線量は個々の患者では推定できず、一般的なモデルで推定する方法（代表例として MIRD 法: Medical Internal Radiation Dose）しかない。内用療法では投与する薬剤の量で放射線量を規定しており、投与後に腫瘍や正常組織にどの程度の放射線が吸収されているのかわからない。申請者らは既知線量の放射性ヨウ素薬剤を用いることで、シンチグラム画像から患者の臓器や腫瘍の放射線量を推定する方法を開発した。この技術を応用・発展することで、腫瘍や臓器の吸収線量を推定できるようになり、治療効果の予測に役立てることが可能になる。

2．研究の目的

本研究では分化型甲状腺癌に対して ^{131}I 内用療法を受けた患者を対象とし、患者の属性、検査データ、シンチグラム画像から定量的に求めた組織・腫瘍の吸収線量に基づき、治療効果や有害事象の予測モデルを作成し、これを検証することを目的とする。

3．研究の方法

A)ヨウ素シンチグラム画像から臓器や腫瘍の放射線量を計算する

B)シンチグラム画像とCT画像から、外部放射線治療と同様の計算アルゴリズムを用いて臓器や腫瘍の吸収線量を推定する

画像解析ソフトを用いて、ヨウ素シンチグラムの定量的な評価法を開発・検証し、数値として扱えるようにする。ヨウ素シンチグラム画像における集積の強さの客観的評価のため、シンチグラム撮像時に既知線量の ^{131}I を同時に撮像し、画像における集積の強さと実際の放射線量の比較評価を行う。

C)患者の血液サンプルから予後規定因子になりそうな因子を探索する。

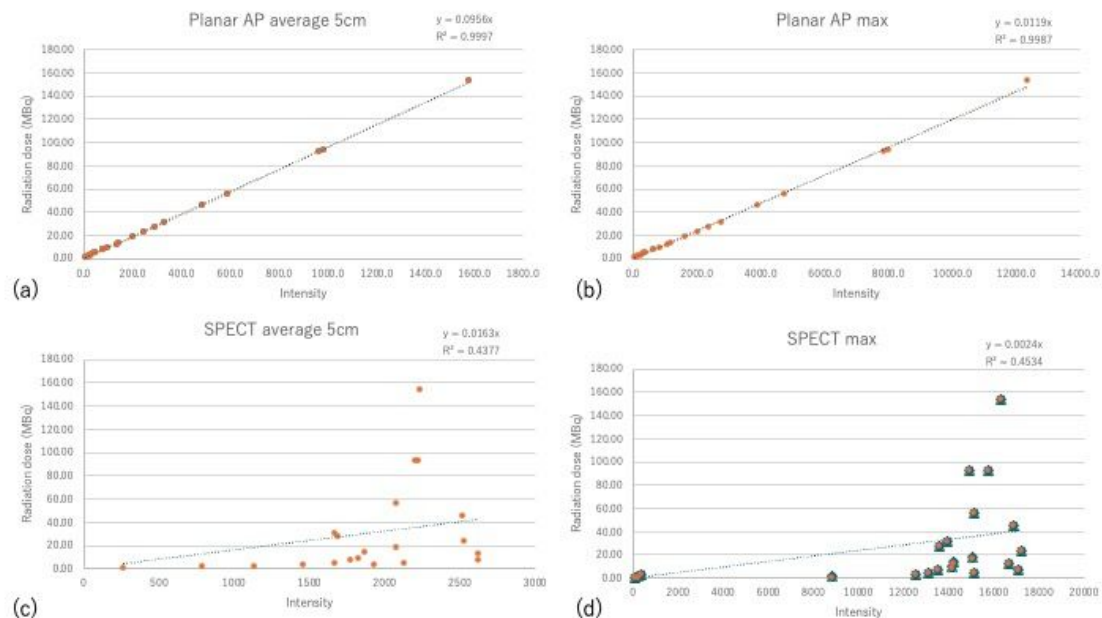
D)患者や腫瘍の属性、放射性ヨウ素内用療法の成否、予後情報も含めてデータベースに格納し、網羅的に予後規定因子を解析して、新規の予測モデルを作成する。

4．研究成果

A)、 B)甲状腺癌患者の放射性ヨウ素シンチグラムの定量化法の開発

基礎的研究として、既知線量の ^{131}I を撮像して、線量と集積の強度についての関係につ

いて検討した。シンチグラム画像にはカメラを固定して撮像する平面像（planar）と、回転させながら撮像する SPECT 画像があり、どちらが集積強度をより正確に反映しているのかを検討することにした。planar 画像の集積強度の平均値が最も線量と相関することがわかった（図 1）。



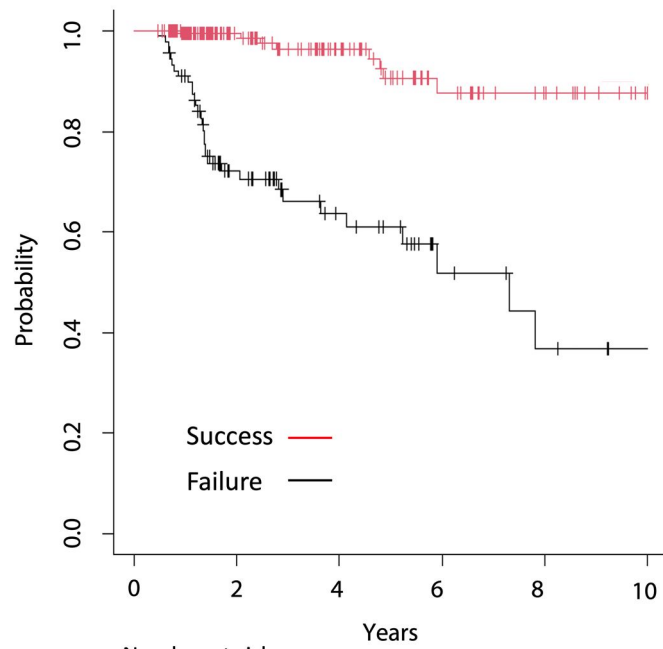
（図 1）線量強度と実線量の関係

(a)planar 画像の 平均線量(相関係数 1.000) (b)planar 画像の最大線量(相関係数 0.999)
(c)SPECT 画像の平均線量(相関係数 0.438) (d)SPECT 画像の平均線量(相関係数 0.453)

この結果から、放射線量を推定するための回帰式を求めることができ（図 1 のグラフ中の点線）、シンチグラム上でのヨード集積を定量化することが可能となった。B)については吸収線量の計算のために、 ^{131}I の集積の時間変化の推定が必要であり、体内での動態をより正確に評価するために既知線量の ^{131}I を同時に撮像する臨床試験を行った（軽微ではあるが既知線量の ^{131}I による過剰な放射線被曝があるため、臨床試験への登録が必要となった）。病棟の工事、 ^{131}I の世界的な供給不足があり、患者リクルートは当初予想より大幅に遅れ、研究期間中に登録が終了しなかった。2024 年 5 月に目標であった 50 例の登録が終了したため、順次画像の解析を行う予定である。

C)患者の血液サンプルを用いて、予後因子としてヒト血清アルブミン（HSA）システイン 34 (Cys34) 酸化還元状態を調べたところ、Cys34 の還元型を高濃度に含む HSA が、転移性甲状腺癌における無増悪生存期間の改善と関連していることが判明した。

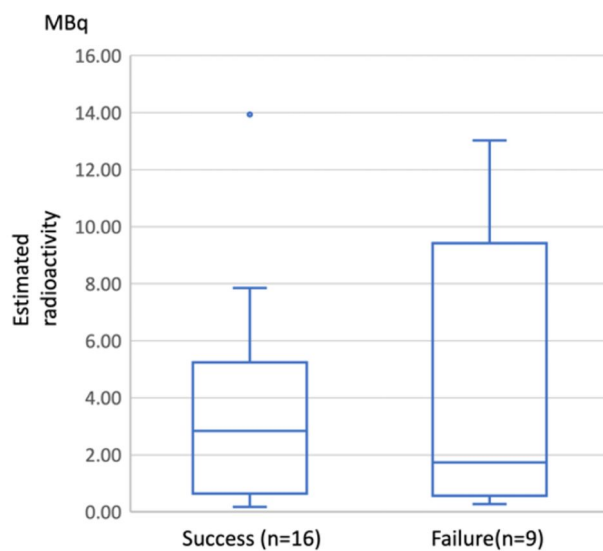
D)Adjuvant Therapy として放射性ヨウ素治療を受けている患者群を検討したところ、Adjuvant Therapy で成功すると、有意に無再発生存期間が改善していることがわかった（図 2）。以前の研究では Adjuvant Therapy 前の血清サイログロブリン値（pre-Tg）が成否に関連することがわかっており、pre-Tg で予後が予測できる可能性が示された。



(図 2)Adjuvant therapy の成否(Success/Failure)と無再発生存率の関係。Adjuvant therapy で成功と判定されると(赤線) 失敗に比較して有意に予後が良好となる。

また、A)で実現した線量推定法を用いて Adjuvant Therapy 時の集積と成否の関連についても検討を行ったが、有意な差は見られなかった。(図 3)

B)の研究が遅れて、吸収線量の推定はまだできていないため、予測モデルの構築も遅れている。



(図 3) 甲状腺床の集積 (縦軸) と Adjuvant Therapy 成否の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Iizuka Yusuke, Katagiri Tomohiro, Ogura Kengo, Inoue Minoru, Nakashima Ryota, Nakamura Kiyonao, Mizowaki Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Recurrence-free survival and prognosis after adjuvant therapy with radioactive iodine-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10795
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-37899-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Minoru, Iizuka Yusuke, Nakamura Kiyonao, Sato Genki E., Mizowaki Takashi	4. 巻 209
2. 論文標題 Role of albumin Cys34 redox state in the progression of differentiated thyroid carcinoma and induction of ferroptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 108～115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Torizuka Hajime, Inoue Minoru, Iizuka Yusuke, Yamada Yosuke, Mizowaki Takashi	4. 巻 14(11)
2. 論文標題 Anaplastic Transformation of Follicular Thyroid Carcinoma in Pulmonary Metastasis With Gradually Progressive Intra-tumoral Cavitation: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.31999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iizuka Yusuke, Katagiri Tomohiro, Inoue Minoru, Nakamura Kiyonao, Mizowaki Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparison between planar and single-photon computed tomography images for radiation intensity quantification in iodine-131 scintigraphy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-01432-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 内用療法に対する期待と課題 高精度放射線治療との併用と線量計算
3．学会等名 第82回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 Iizuka Y, Katagiri T, Nakashima R, Inoue M, Nakamura K, Mizowaki T
2．発表標題 Association between successful adjuvant therapy and quantitative evaluation of radioactive iodine accumulation in the thyroid bed in patients with differentiated thyroid cancer
3．学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2023（国際学会）
4．発表年 2023年

1．発表者名 飯塚裕介，片桐幸大，中島良太，井上実，中村清直，溝脇尚志
2．発表標題 分化型甲状腺癌の術後補助療法における甲状腺床へのI-131集積の定量的評価と治療成績との関連性
3．学会等名 第63回日本核医学会学術総会
4．発表年 2023年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 甲状腺癌治療における放射性ヨウ素治療の役割
3．学会等名 第36回日本内分泌外科学会（招待講演）
4．発表年 2024年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 新規PRRT薬（Lu-177 DOTATATE）の導入状況に関するアンケート調査
3．学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4．発表年 2022年

1．発表者名 飯塚裕介、梶迫正明
2．発表標題 I-131シンチグラフィにおける定量評価についての検討
3．学会等名 第59回アイソトープ・放射線研究発表会
4．発表年 2022年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 新規PRRT薬の導入状況に関するアンケート調査
3．学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4．発表年 2022年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 ヨード内用療法の現状と問題点
3．学会等名 第36回日本放射線腫瘍学会学術大会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 飯塚裕介、井上実、中村清直、溝脇尚志
2．発表標題 I-131シンチグラフィでの放射線量の推定における平面画像とSPECT画像の比較
3．学会等名 第2回 標的アイソトープ線量評価研究会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Y Iizuka, T Katagiri, K Ogura, M Inoue, K Nakamura, T Mizowaki
2．発表標題 Recurrence-free survival and prognostic factors after adjuvant therapy with radioactive iodine-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma
3．学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2021 (国際学会)
4．発表年 2021年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 内用療法アンケート結果
3．学会等名 日本放射線腫瘍学会 第3回 放射性同位元素内用療法セミナー
4．発表年 2022年

1．発表者名 飯塚裕介
2．発表標題 新規PRRT薬 (Lu-177 DOTATATE) の導入状況に関するアンケート調査
3．学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4．発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------