

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15795

研究課題名（和文）放射性薬剤投与後の患者の代謝を考慮した内部被ばく線量の評価手法の開発

研究課題名（英文）Internal dose assessment considering biokinetic behavior after radiopharmaceutical administration

研究代表者

谷 幸太郎（Tani, Kotaro）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 計測・線量評価部・主任研究員

研究者番号：40736071

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、放射性核種であるTc-99mで標識した合成糖たん白（Tc-99m-GSA）による肝シンチグラフィの適用となった肝がん患者44名を対象として、放射性薬剤の代謝や形態学的差異を考慮した内部被ばく線量を評価した。Tc-99m-GSAによる被ばく線量が最も高い肝臓に関して、男性は代謝に起因する壊変数のバラつき、女性は形態学的差異に起因するS値のバラつきが大きく、一概に代謝又は形態学的差異のどちらか一方が吸収線量のバラつきに大きく寄与するとはいえず、個人の内部被ばく線量評価にあたり両方を考慮すべきであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、予め線放出核種で標識した抗体の集積部位を核医学検査で確認した上で、線/線放出核種で標識した抗体によってがん細胞を死滅させる標的アイソトープ治療を実施するプロトコルの確立が検討されている。本研究の成果を、核医学検査に基づく各患者の代謝及び形態学的差異の把握と、標的アイソトープ治療によるがん組織及び正常臓器・組織の線量予測に役立てることにより、患者ごとに放射性薬剤の至適投与量を決定する個別化医療の実現に貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：This study evaluated the internal dose by considering individual differences in metabolism and morphology of 44 liver cancer patients who underwent liver scintigraphy with synthetic glycoprotein labeled with the radionuclide Tc-99m (Tc-99m-GSA). For the liver, which receives the highest radiation dose from Tc-99m-GSA, it was found that the variations in male patients were primarily due to the number of disintegrations influenced by metabolism. In contrast, for the female patients, variations were more attributable to the S value, which depends on morphology. Consequently, neither factor alone significantly contributes to the variation in radiation dose. This suggests that both metabolism and morphology should be considered when evaluating internal doses for specific persons.

研究分野：保健物理学

キーワード：内部被ばく 核医学 体内動態モデル

## 1. 研究開始当初の背景

特定の臓器・組織や疾患に集積する放射性薬剤を体内に投与する核医学検査は、疾病の診断に有益な情報をもたらす一方、体内の放射性核種から放出される放射線による正常な臓器・組織の内部被ばくを伴う。内部被ばくの程度を表す線量は、放射性核種が集積する臓器・組織（線源領域）で1壊変した場合に被ばくを受ける各臓器・組織（標的領域）の線量（S値）に、線源領域における壊変数を乗じることで評価される<sup>1)</sup>。核医学検査に対する従来の内部被ばく線量評価には、臨床画像で集積が確認された臓器のみを線源領域とする点や、標準的な形態学的特徴を有する人体ファントムのS値に基づいて線量が評価される点に課題がある。すなわち、前者に関しては臨床画像を撮影した段階で集積が確認されない臓器・組織での壊変が考慮されず、後者に関しては実際の患者と標準ファントムとの形態学的差異が考慮されない。

近年、 $\alpha$ 線や $\beta$ 線を利用する放射性薬剤によってがん細胞を死滅させる標的アイソトープ治療に関する研究が活発になっている。しかし、体内で放出される $\alpha$ 線や $\beta$ 線を体外から検出することはできないため、通常の核医学検査のように放射性薬剤の集積部位を画像化することができない。そこで、予め $\gamma$ 線放出核種で標識した抗体の集積部位を核医学検査で確認した上で、 $\alpha$ 線/ $\beta$ 線放出核種で標識した抗体によって標的アイソトープ治療を実施するプロトコルの確立が検討されている。事前の核医学検査によって患者ごとに異なる代謝や形態学的差異を把握して、標的アイソトープ治療によるがん組織や正常臓器・組織の線量を正確に予測することができれば、患者ごとに放射性薬剤の至適投与量を決定する個別化医療の実現に貢献できると期待される<sup>2)</sup>。

## 2. 研究の目的

本研究では、既存の放射性薬剤である<sup>99m</sup>Tc-GSA（ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム）によるシンチグラフィ検査の適用となった肝がん患者を対象として、個人の代謝や形態学的差異を考慮した線量を評価することを目的とした。<sup>99m</sup>Tc-GSAは正常な肝細胞に多く存在するアジアロ糖タンパク受容体（ASGPR）に結合するため、シンチグラフィ検査によって肝予備能を評価することができる<sup>3, 4)</sup>。本研究において<sup>99m</sup>Tc-GSAを対象とした主な理由として、国際放射線防護委員会（ICRP）から線量係数が提供されていない薬剤であること、肝臓への薬剤の集積が肝がん患者の肝予備能に依存するため代謝の個人差が大きいと考えられること、個人の代謝を考慮する新しい取り組みとして対象とする薬剤の代謝経路が比較的単純であることが挙げられる。

## 3. 研究の方法

本研究は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（QST）の倫理委員会で承認された研究計画書（N22-019）に基づき、2018年12月から2019年11月にQST病院で<sup>99m</sup>Tc-GSAによるシンチグラフィ検査の適用となった41歳から88歳（平均70.8歳）の肝がん患者44名（男性27名、女性17名）を対象として実施した。このうち、男性5名、女性1名については上記期間中に2回のシンチグラフィ検査を実施しているため、対象とした検査件数は50件であった。シンチグラフィ検査には低中エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラ（E.CAM、キャノンメディカルシステムズ社製）を使用し、<sup>99m</sup>Tc-GSAの静注直後から31.5分間（1フレームあたり30秒

間)のダイナミック像(胸～上腹部)を撮影した。また、ダイナミック像の撮影直後に、前方及び後方にある2基のガンマカメラで全身像を撮影した。ダイナミック像において肝臓及び心臓に設定したROIに対する計数効率(cps/Bq)は、全身像において全身、肝臓及びバックグラウンドに設定したROIの平均計数率を使用して、それぞれ式(1)及び式(2)によって計算した。

$$\varepsilon_{LV} = \frac{c_{LV,t}}{A_0 e^{-\lambda_{Tc-99m}t} \frac{c_{LV}-c_{BG}(pix_{LV}/pix_{BG})}{c_{WB}-c_{BG}(pix_{WB}/pix_{BG})}} \quad (1)$$

$$\varepsilon_{HT} = \frac{c_{HT,t}}{A_0 e^{-\lambda_{Tc-99m}t} \frac{\{0.09/(1-0.1)\} \times [c_{WB}-c_{BG}(pix_{WB}/pix_{BG})] - [c_{LV}-c_{BG}(pix_{LV}/pix_{BG})]}{c_{WB}-c_{BG}(pix_{WB}/pix_{BG})}} \quad (2)$$

ここで、 $\varepsilon_i$ は臓器*i*における計数効率(cps/Bq)、 $A_0$ は投与した放射能(Bq)、 $c_i$ は全身撮影直前のダイナミック像(静注後31.5分時点)における臓器*i*のROI内の計数率(cps)、 $pix_i$ は臓器*i*のROI内の画素数である。また、*LV*は肝臓、*HT*は心臓、*BG*はバックグラウンドを表す。静注後31.5分時点において、①体内の放射能の全てが肝臓又は血液中に存在している、②肝臓及び心臓に存在する放射能の割合が全身像の撮影時と同じであるという仮定に基づき、式(1)及び(2)の分母を全身像の撮影直前のダイナミック像(静注後31.5分時点)における肝臓及び心臓の残留放射能(Bq)とみなした。なお、全身に対する肝臓内及び心臓プールの血液量は、それぞれ10%及び9%とした<sup>5)</sup>。式(1)及び(2)で計算した計数効率を使用し、ダイナミック像における肝臓及び心臓のROI内の計数率の変化から放射能の変化を計算した。

過去の知見<sup>6-8)</sup>を参照して、図1に示す<sup>99m</sup>Tc-GSAの体内動態モデルを構築し、市販のソフトウェアであるEQUATRAN-Gを使用して連立微分方程式を数値的に解析した<sup>9)</sup>。シンチグラフィ検査から得た肝臓及び心臓の放射能の変化に合わせて、血液から肝臓、血液から膀胱、肝臓から血液、肝臓から小腸への各移行係数を患者ごとに最適化した。個人差が小さいと考えられる膀胱及び小腸以降の移行係数はICRP刊行物を参照した<sup>6, 8)</sup>。体内動態モデルの解析によって得られる血液、肝臓、膀胱、小腸、右結腸、左結腸及び直腸・S状結腸における壊変数をIDAC-Dose 2.1<sup>10)</sup>に入力し、個人の代謝を考慮した吸収線量を評価した。

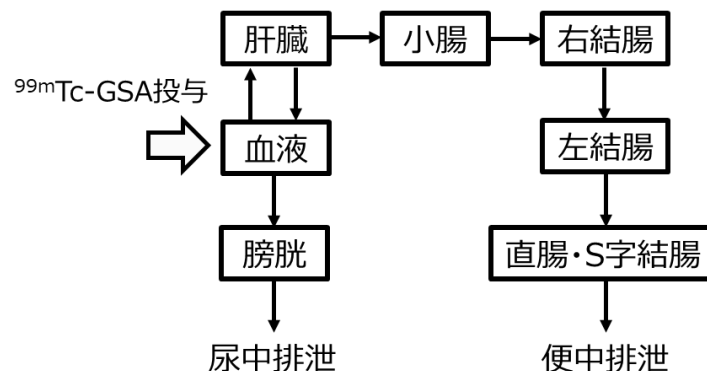


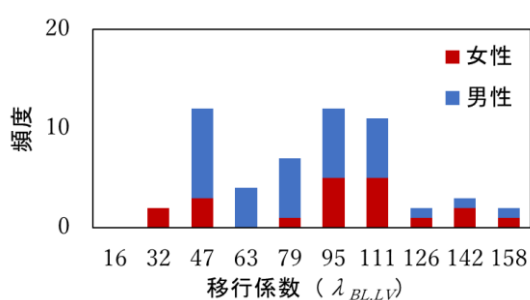
図1 構築した<sup>99m</sup>Tc-GSAの体内動態モデル

各患者の上腹部CT画像について、肺、肝臓、胆嚢、腎臓、骨格及び軟組織の輪郭を抽出することで数値ファントムを作成した。放射線輸送計算コードであるMCNP ver. 6.2<sup>11)</sup>を使用して、<sup>99m</sup>Tc-GSAが特異的に集積する肝臓を線源領域、肝臓とその周辺臓器(胆嚢及び腎臓)を標的領域とした場合の各患者の数値ファントムに基づくS値を計算した。計算にあたり、各臓器(組織)

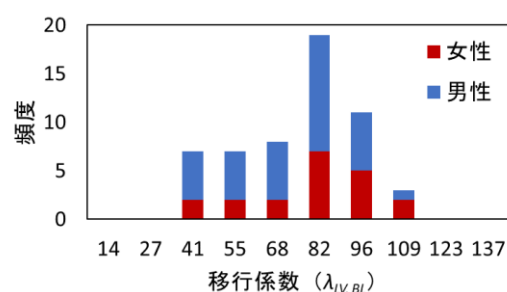
の密度及び原子組成比として ICRP Pub1. 110<sup>12)</sup>、<sup>99m</sup>Tc から放出される放射線のエネルギー及び放出割合として NuDat 3.0<sup>13)</sup>を参照した。IDAC-Dose 2.1において肝臓を線源領域とした場合の肝臓、胆嚢及び腎臓の吸収線量を、「肝臓を線源領域とした場合の各患者のS値」に「各患者の肝臓での壊変数」を乗じた値で置き換えることにより、個人の代謝に加えて形態学的差異を考慮した吸収線量を評価した。

#### 4. 研究成果

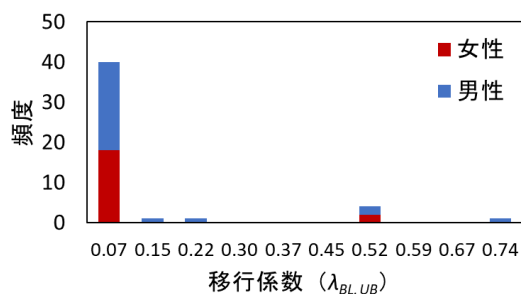
患者ごとに最適化した体内動態モデルの移行係数の分布を図2に示す。血液から肝臓、肝臓から血液への移行係数の相対誤差はそれぞれ39.5%及び27.6%であり、個人差が大きいことが明らかとなった。また、血液から膀胱、肝臓から小腸への移行係数は、血液・肝臓間の移行係数と比較して2桁以上小さい場合が多く、移行に係る半減期が数日～10日に及ぶため、体内に投与した<sup>99m</sup>Tcの大部分は排泄前に体内で壊変することが明らかとなった。



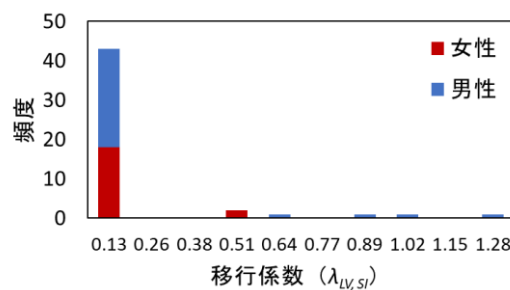
(a) 移行係数（血液→肝臓）の分布



(c) 移行係数（肝臓→血液）の分布



(b) 移行係数（血液→膀胱）の分布



(d) 移行係数（肝臓→小腸）の分布

図2 患者ごとに最適化した移行係数 ( $d^{-1}$ ) の分布

本研究で標的領域として選択した肝臓、胆嚢及び腎臓について、代謝のみを考慮した場合と代謝に加えて形態学的差異も考慮した場合の被ばく線量の比較を表1に示す。ただし、対象者の中に胆嚢を全摘出していた患者が15名（男性9名、女性6名）おり、これらの患者の結果は胆嚢のデータから除外している。個人の代謝のみを考慮した場合と比較して、形態学的差異を考慮することにより肝臓の被ばく線量は57.9%（男性）、44.5%（女性）大きくなったが、胆嚢及び腎臓の被ばく線量の変化は小さかった。一方、相対誤差については、代謝に加えて形態学的差異を考慮することによって増大した。<sup>99m</sup>Tc-GSAによる被ばく線量が最も高い肝臓に関して、男性は代謝に起因する壊変数のバラつき、女性は形態学的差異に起因するS値のバラつきが大きく、一概に代謝又は形態学的差異のどちらか一方が吸収線量のバラつきに大きく寄与するとはいえず、個人の内部被ばく線量評価にあたり両方を考慮すべきであることが示唆された。

表1 内部被ばく線量 (mGy) の評価

臓器	代謝及び形態学的差異 を考慮した場合				代謝のみを考慮した場合			
	男性		女性		男性		女性	
	平均	相対誤差 (%)	平均	相対誤差 (%)	平均	相対誤差 (%)	平均	相対誤差 (%)
肝臓	14.1	29.8	17.4	23.8	8.94	26.9	12.0	16.9
胆嚢	5.21	33.2	5.72	36.4	5.95	24.6	6.52	17.7
腎臓	2.29	26.1	2.94	18.2	2.53	21.7	3.27	18.1

参考文献

- 1) ICRP : Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, ICRP Publication 128, Ann. ICRP 44(2s), 2015.
- 2) K. Hanaoka, N. Miyaji, H. Yoneyama et al. : Radiological technology for targeted radionuclide therapy, Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi, 76 : 1237-1247, 2020.
- 3) T. Sawamura, S. Kawasato, Y. Shinozaki et al. : Decrease of hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. Gastroenterology 1981, 81 : 527-533, 1981.
- 4) T. Sawamura, H. Nakada, H. Hazama et al. : Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma: Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. J Gastroenterology, Volume 87, Issue 6 : 1217-1221, 1984.
- 5) ICRP : Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89 Ann. ICRP 32 (3-4), 2002.
- 6) ICRP : Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection, ICRP Publication 100, Ann. ICRP 36 (1-2), 2006.
- 7) 秀毛 範至, 油野 民雄, 中嶋 憲一 他 : 肝予備能評価における  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィ定量解析法の有用性 — $^{99m}\text{Tc}$ -PMT,  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid との比較—, 核医学, 29(5) : 573-584, 1992.
- 8) ICRP : Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers, ICRP Publication 68, Ann. ICRP 24(4), 1994.
- 9) EQUATRAN User' s Guide. Second Edition, PreFEED Corporation, Japan, 2015.
- 10) M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman et al. : IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. EINMMI Research 7 : 88, 2017. doi : 10.1186/s13550-017-0339-3.
- 11) MCNP® USER' S MANUAL Code Version 6.2, Los Alamos National Laboratory report LA-UR-17-29981, 2017.
- 12) ICRP : Adult Reference Computational Phantoms, ICRP Publication 110, Ann. ICRP 39(2), 2009.
- 13) National Nuclear Data Center : NuDat 3.0, available at: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat3/>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊達 優介、谷 幸太郎、山崎 香奈、西井 龍一、栗原 治、井上 一雅、東 達也
2. 発表標題 個人の形態学的差異がTc-99m-GSA投与後の被ばく線量に及ぼす影響
3. 学会等名 第4回標的アイソトープ治療線量評価研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷 幸太郎、山崎 香奈、西井 龍一、栗原 治、東 達也
2. 発表標題 Tc-99m-GSA肝受容体シンチグラフィ検査に伴う内部被ばく線量の評価
3. 学会等名 第2回標的アイソトープ治療線量評価研究会
4. 発表年 2021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
---------	---------