

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目 甲状腺機能亢進症に対する放射性ヨウ素内用療法における投与放射能決定法の再構築と甲状腺吸収線量を用いる治療効果予測法の確立

氏名 藤田 尚利

論文内容の要旨

1. 序論

バセドウ病（別名グレーブス病）を含む甲状腺機能亢進症を対象とした放射性ヨウ素内用療法（以下、内用療法）は、甲状腺組織に取り込まれたヨウ素 131 によるベータ線照射により、甲状腺細胞を破壊し、甲状腺ホルモン産生を抑制する方法である。70 年以上の歴史を持つ内用療法であるが、治療効果を左右するヨウ素 131 の投与放射能決定法については未だ確立されていない。投与放射能決定法として、1) 全ての患者に一定量のヨウ素 131 を投与する方法（固定量投与法）、2) 目標とする甲状腺吸収線量が得られるように投与放射能を決定する方法、の 2 種類に分けられる。このうち、上記 2) の方法で一般的に用いられている Marinelli-Quimby の式（以下、Quimby の式）は、1948 年の論文で提示されたものであるため、報告当時には存在しなかった X 線 computed tomography (CT) 画像や single-photon emission CT (SPECT) 画像等、新たな技術を駆使して現代向けに再構築する必要がある。

一方で、甲状腺の治療効果予測法についても併せて議論しなければならない。内用療法は、甲状腺吸収線量が治療効果に直結することから、投与放射能の決定から実際の甲状腺吸収線量を得るまでに一元的な管理が望まれる。上述のように、投与放射能の決定法が定まらない理由は、内用療法に伴う甲状腺吸収線量が適切に測定できていないこと、その結果、治療効果が十分に予測できない点にあると考えている。元来、Quimby の式は、目標とする甲状腺吸収線量を得るのに必要な投与放射能を逆算する式であるため、甲状腺吸収線量は目標値ないし推定値であり、実際の治療による甲状腺吸収線量や線量分布は不明のままである。よって、内用療法において投与放射能の決定から実際の甲状腺吸収線量を得るまで一元的な治療過程を管理できることは臨床的に意義が大きい。現状では、内用療法によって甲状腺機能が正常化するまでには数か月程度を要するため、採血等により甲状腺機能の経過を数か月間追うことで治療効果を判定している。これに対し、内用療法開始直後の画像データから甲状腺吸収線量や線量分布を実測する手法を確立できれば、その結果を治療効果予測に反映できると推論する。

以上の背景から、甲状腺機能亢進症を対象とした内用療法において、治療計画から治療効果判定までを一元的に管理するために、現代の画像診断システムの技術を取り入れて投与放射能決定法の再構築を行うことと、甲状腺吸収線量や線量分布から治療効果予測法を確立することを目的とした研究を行い、以下に示す二つの内容について成果を得た。

2. 甲状腺短径の測定長または測定断面積の違いによる甲状腺体積の変動—X線 CT 画像を用いた甲状腺体積の楕円体近似法の検証—

バセドウ病の患者に対して内用療法を実施するにあたり、Quimby の式を用いて投与放射能を決定するには、各種指標（甲状腺体積、甲状腺ヨウ素摂取率およびヨウ素 131 の有効半減期）が必要である。このうち、甲状腺体積の測定は、超音波画像を用い、甲状腺を楕円体の集合として近似する楕円体近似法が最も一般的であるとされる。これに対して、X線 CT 画像から甲状腺領域を抽出して甲状腺体積を測定する方法もある。X線 CT 画像を用いると、超音波画像を用いる場合に比べて 1) 操作者依存が少ない、2) 甲状腺を精度よく抽出することができる、というメリットがあるが、1) 放射線被ばくが増加する、2) スライス毎のトレース作業が煩雑、といったデメリットがある。Quimby の式を用いると、甲状腺体積の測定誤差は甲状腺吸収線量に直接反映される。その誤差が治療効果に影響を与える可能性があるため、正確な甲状腺体積測定が要求される。そこで、X線 CT 画像を用いて、三次元的に甲状腺領域を抽出することで得られた甲状腺体積をリファレンス体積 (V_{CT}) として、楕円体近似法で得られた甲状腺体積の測定精度や変動について検討した。その結果、甲状腺短軸面における短軸径や断面積の測定値によって、甲状腺体積が変動することを確認した。このうち、任意の短軸径を用いて甲状腺体積を測定し、複数分を平均した体積 ($V_{\text{ellipsoid,mean}}$) は、誤差が相殺され、 V_{CT} との平均誤差はほとんどゼロになった。さらに、円相当径を用いた場合 ($V_{\text{ellipsoid,Heywood}}$) も、 V_{CT} と同等の甲状腺体積を求められることが分かった。しかし、楕円体近似による甲状腺体積は、近似による誤差として 0~50%程度、中には 50%を超える症例もあった。十分な測定精度を必要とする場合には、三次元的な甲状腺体積測定を行う必要があると結論付けた。

3. バセドウ病患者を対象とした SPECT 定量画像とヨウ素の体内動態を用いた甲状腺吸収線量の算出法

内用療法における甲状腺吸収線量は、内用療法開始前に得られる上記の各種指標から Quimby の式や European Association of Nuclear Medicine (EANM) ガイドラインによる計算式を用いて推定している（以下、従来手法、 D_{EANM} ）。近年、SPECT/CT 装置の登場により、SPECT 画像の定量性が向上した。SPECT 定量画像を用いて内用療法時のヨウ素 131 の取り込みを可視化し、実測したデータから甲状腺吸収線量やその分布を求める意義は大きく、この結果が治療効果予測につながる可能性もある。今日までに SPECT 画像を用いた甲状腺吸収線量の計算方法は確立していないため、治療効果の予測に先立ち、内用療法時の甲状腺における SPECT 定量画像を用いて甲状腺吸収線量を実測する手法を提案した（以下、提案手法、 D_{image} ）。

提案手法では、内用療法開始前に得られる甲状腺ヨウ素摂取率に加え、内用療法

開始から 24 時間後に撮像した SPECT 定量画像と Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD) が提供している voxel S value を用い、ボクセル単位で吸収線量を算出した ($D_{\text{image}}(x,y,z)$)。甲状腺領域内の $D_{\text{image}}(x,y,z)$ の平均値を \bar{D}_{image} とし、さらに SPECT 画像が部分容積効果の影響を受けていることを考慮し、部分容積効果補正係数 $W_{\text{SPECT,PVC}}$ で除することにより、部分容積効果を補正した甲状腺吸収線量 $\bar{D}_{\text{image,PVC}}$ を算出した。

提案手法で得られた甲状腺吸収線量は、多くの症例で視覚的には均一に分布しているように見えたが、中には不均一な分布が目立つ症例も認めた。 $\bar{D}_{\text{image,PVC}}$ と D_{EANM} を比較した結果、同一患者において、両手法で得られる甲状腺吸収線量はほぼ等しい値になり ($\bar{D}_{\text{image,PVC}}$; 217.9 ± 59.8 Gy, D_{EANM} ; 230.2 ± 56.7 Gy), 両者の単回帰分析において強い相関関係を認めた。以上より、提案手法は従来手法と互換性があるといえる。さらに、提案手法は内用療法時の甲状腺ヨウ素摂取率と SPECT 定量画像を用いているため、甲状腺におけるヨウ素 131 の分布は直接的に吸収線量を反映し、局所的なヨウ素の取り込みの程度を視覚化しているといえる。以上の結論として、線量-効果判定を行うにあたり、提案手法は現在の標準である内用療法開始前の線量測定の代替手段となり得ると結論付けた。

4. 結論

本研究で得られた成果は、内用療法におけるプレシジョン・メディシン、パーソナライズド・メディシンを推進するうえで一助となり、さらに他疾患を対象とした内用療法への応用も期待できる。将来、本研究を応用することで、甲状腺機能亢進症に対する放射性ヨウ素内用療法をはじめ、多くの内用療法において投与放射能と治療効果の関係が明確化され、より信頼性の高い治療法として再確立されるだろう。