



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本の核医学治療最適化に向けた単回投与に対する追加投与による安全性と有効性評価および体外線量率予測モデル構築の後向き観察研究
Author(s)	若林, 直人
Description	配架番号 : 3011
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16918号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16918
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99763
Type	doctoral thesis
File Information	WAKABAYASHI_Naoto_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 若林 直人

学 位 論 文 題 名

日本の核医学治療最適化に向けた単回投与に対する追加投与による安全性と有効性評価および
体外線量率予測モデル構築の後向き観察研究

(A Retrospective Observational Study on the Optimization of Nuclear Medicine Therapy in Japan:
Evaluation of the Safety and Efficacy of Repeated Administration and Development of a Predictive
Model for External Dose Rate)

【背景と目的】核医学治療は放射性薬剤を用いて標的臓器に高線量を照射する治療法である。公衆被ばく防護のため患者は放射線治療病室に隔離される。しかし、同病室は設備コストが高いために全国的に不足し、患者の治療待機期間が課題となっている。また、核医学治療薬の投与量は通常一定で、個別化は十分に行われていない。本論文は、日本の核医学治療の最適化に資する基礎的知見を得ることを目的とし、①患者単位の最適化として単回投与と比較した追加投与の安全性と有効性を検証し、②施設単位の最適化として隔離期間を予測する体外線量率予測モデルを構築した。

第1章では切除不能の褐色細胞腫および傍神経節腫（pheochromocytoma and paraganglioma: PPGL）に対する ^{131}I metaiodobenzylguanidine (MIBG) 治療の有効性および安全性を検討した。日本では、被ばく防護上の制約により海外より低用量で治療を行うが、治療成績が劣るとされる。繰り返し治療による効果向上が期待されるが、日本の用量での ^{131}I MIBG 治療における単回投与と比較した追加投与時の有害事象の発生頻度および重症度、治療効果の差については十分に明らかになっていない。本章ではこれを明らかにすることを目的とした。

第1章では追加投与の有用性が示唆されたが、多くの患者に追加投与を実施するには病室不足への対応が不可欠である。そのため、第2章では病室運用の最適化を目的として、投与翌日の体外線量率（Late EDR-1 m）に影響する因子を探索し、予測モデル構築を検討した。しかし、 ^{131}I MIBG 治療は治療数が少なく、体外線量率に関するデータも少ない。そのため、2021年に承認され、病室の不足が特に問題となっている神経内分泌腫瘍に対する ^{177}Lu DOTATATE 治療のデータを用いて検討した。

^{177}Lu DOTATATE は日本では標準1回 7.40 GBq の量を8週毎に4回投与することとされている。 ^{131}I MIBG に比べて ^{177}Lu DOTATATE は適応患者が多く、1患者に対して標準で4回の治療を行うため、特に治療待機時間が問題となりやすい。 ^{177}Lu DOTATATE 投与後は、体表から1 m 地点での線量率（EDR-1 m）が基準値を下回るまで退室できないが、Late EDR-1 mに影響する因子は十分に解明されていない。本章ではLate EDR-1 m 予測モデルを構築し、病室運用の最適化に資する基礎的検討を行った。また、1回目と4回目治療のLate EDR-1 m の変化（ $\Delta\text{EDR-1 m}$ ）と治療効果の関係を解析し、治療効果予測指標としての利用可能性を検証した。

第1章

【対象と方法】2000年から2020年に ^{131}I MIBG 治療を受けた切除不能 PPGL 患者28例を対象とした。対象患者の全治療のうち初回治療を単回投与、200日以内の再治療を追加投与と分類した。有害事象はCTCAE v4.0、客観的奏効はRECIST v1.1、生化学的奏効は尿中カテコラミンを用いて評価した。

【結果】解析対象63投与のうち単回投与が28回、追加投与が35回であった。全投与のうち、全 Grade

を対象とした解析では、白血球減少 ($p < 0.01$) およびリンパ球減少 ($p = 0.04$) が追加投与において有意に増加したが、貧血、血小板減少、好中球減少に関して有意な差は認めなかった。その他の有害事象について有意差は認めなかった。Grade 3 以上の白血球減少は 9.8%、リンパ球減少は 23.5%に認められたが、いずれも経過観察により管理可能であり、単回投与と追加投与で有意差はなかった。客観的奏効率は単回投与で 0%、追加投与で 36%、生化学的奏効率は単回投与で 18%、追加投与で 67%と追加投与で有意に奏効率が向上した(客観的奏効率: $p = 0.03$ 、生化学的奏効率: $p < 0.01$)。

【考察】追加投与は軽度の血液学的有害事象を増加させるが重篤な有害事象の増加は認められず、忍容性のある患者では追加投与が治療選択肢になり得る。

第 2 章

【対象と方法】2021 年から 2024 年に施行された 36 症例、計 111 回の ^{177}Lu DOTATATE 治療を対象とした。Late EDR-1 m を目的変数とし、 ^{177}Lu DOTATATE の全身の集積量の指標 (LUTtotal)、体重あたり投与量、creatinine clearance (CCr)、および Albumin-Bilirubin score (ALBI score) を説明変数にした。さらに、治療適応判断に使用する ^{111}In pentetreotide SPECT/CT から算出した OCTtotal と LUTtotal との相関を検討し、治療前に得られる情報から Late EDR-1 m の予測式を作成した。学習データと、7 症例の検証データで予測精度を評価した。また、4 回の治療を完遂し、治療効果判定が可能であった 16 例について、1 回目と 4 回目治療の Late EDR-1 m の変化 ($\Delta\text{EDR-1 m}$ 、[4 回目治療時の投与翌日の体外線量率] - [1 回目治療時の投与翌日の体外線量率]と定義した) と RECIST に基づいた治療効果の関係について検討した。 $\Delta\text{EDR-1 m}$ の中央値で low と high $\Delta\text{EDR-1 m}$ グループに分け、治療効果に対して Fisher の正確確率検定を行った。

【結果】Late EDR-1 m の中央値は $8.0 \mu\text{Sv/h}$ (範囲 $4.0\text{--}26.0 \mu\text{Sv/h}$) であった。重回帰分析では LUTtotal および体重あたり投与量が有意な予測因子で、CCr および ALBI score は有意ではなかった。予測式では、学習データにおける予測誤差 (root mean square error: RMSE) は $2.24 \mu\text{Sv/h}$ 、検証では RMSE は $3.47 \mu\text{Sv/h}$ と良好な予測精度を示した。また、low $\Delta\text{EDR-1 m}$ グループでは high $\Delta\text{EDR-1 m}$ グループに対して治療効果が有意に良好であった ($p = 0.04$)。

【考察】Late EDR-1 m に LUTtotal (全身の radioisotope: RI 総集積) が有意に影響することから、Late EDR-1 m は腫瘍集積量の指標となる可能性がある。このことから $\Delta\text{EDR-1 m}$ が小さい (すなわち Late EDR-1 m の低下が大きい) 患者は治療により腫瘍量が減少していると考えられ、治療効果が良好であることと整合している。 $\Delta\text{EDR-1 m}$ は早期治療効果予測や予後予測の指標として有用な可能性があり、今後の検討が期待される。

【全体の結論】 ^{131}I MIBG 治療では追加投与により安全に治療効果を向上できる可能性が示唆され、個別化医療推進、患者個別の治療戦略最適化に有益な情報を得た。次に、 ^{177}Lu DOTATATE 治療では Late EDR-1 m 予測が可能で、病室運用の効率化によってより多くの治療を提供できる体制作りに有益であった。さらに、Late EDR-1 m の低下が大きい群では治療効果が良好であることを示し、早期の治療効果予測の指標となり得るものと考えた。両章により、患者個別最適化と病床運用最適化による日本の核医学治療の最適化を推進する上での基礎的知見を提示した。