

¹⁷⁷Lu DOTATATE治療における放射線治療病室への隔離期間の予測

北海道大学大学院医学院 画像診断学教室 博士課程2年 若林直人

はじめに

¹⁷⁷Lu DOTATATEをはじめとした核医学治療では投与した放射性物質から体外にも放射線が照射されるため、被ばく防護の観点から体外線量率が基準¹を下回るまで放射線治療病室で隔離を行う必要がある。しかしながら、放射線治療病室はその導入費用や維持費用の高さから数が限られており、全国的に治療までの待ち時間が長くなっている問題がある²。さらに、現在¹⁷⁷Lu DOTATATE以外の核医学治療薬の治験も行われており、将来的な核医学治療患者の増加による更なる放射線治療病室の不足が懸念されている。

ベッドコントロールを適切に行うことで限られた放射線治療病室を効率よく運用できれば、患者の治療までの待ち時間の短縮や効率的な運用によるコストの低下が期待できる。

投与から180分程度の短時間においては腎機能が体外線量率に影響を及ぼす³ことがわかっているが、投与翌日以降の体外線量率へ影響を与える因子については現在わかっていない。今回、北海道大学病院核医学診療科で行われた¹⁷⁷Lu DOTATATE治療のデータを利用して、放射線治療病室への隔離期間に影響を与える因子に関する検討を行った。また、¹⁷⁷Lu DOTATATE治療適応の判断に¹⁷⁷Lu DOTATATEの類似物質に検査用の放射性同位元素である¹¹¹Inを使用した¹¹¹In pentetreotideで検査を行うが、この治療前の情報を使用して体外線量率の予測を行った。

¹ ¹⁷⁷Lu DOTATATEにおいて患者の体表面から1mの距離で測定した空間線量率18μSv/h以下。 ² 核医学 59: 57-67, 2022。 ³ Int J Med Sci. 2021 May 17;18(12):2725-2735。

目的

- ▶ ¹⁷⁷Lu DOTATATE治療における投与翌日の体外線量率に影響を与える因子を明らかにし、¹¹¹In pentetreotide SPECT/CTの情報から初回治療投与翌日の体外線量率を予測すること。

方法

- ▶ 後向き観察研究としてIRB承認済み(生#022-0197)
- ▶ 対象：2021年10月～2024年8月の間に北海道大学病院核医学診療科で¹⁷⁷Lu DOTATATE治療を行った患者を対象に予測式を作成した。2024年8月～2025年1月の期間の患者を対象に予測式の精度を検証した。
- ▶ ¹⁷⁷Lu DOTATATE治療後のSPECT/CT、入院時血液検査データと投与翌日に測定した体外線量率を使用
- ▶ 投与翌日に測定した体外線量率³に対して、① 隔離解除後のSPECT/CTで測定した集積強度体積指数(LUTtotal⁴)、② 体重あたりの投与量 (dose/BW⁵)③ ¹⁷⁷Lu DOTATATEの主な排泄臓器である腎機能の指標としてクレアチニンクリアランス (CCr⁶)、④ 肝機能の指標として ALBI score⁷を変数とした最小二乗法による重回帰分析を行った。(JMP Pro 17.0.0, 有意水準 p<0.05)
- ▶ 治療前180日以内に撮像された¹¹¹In pentetreotide SPECT/CTを利用して、LUTtotalと同様の方法で算出した集積強度体積指数(OCTtotal)を測定。LUTtotalとdose/BWを変数とした体外線量率の回帰式にLUTtotalとOCTtotalの回帰式を代入、投与量を7400MBqと仮定し、実際の体重で除して算出したdose/BWを使用して、予測式を作成し、予測精度を検証した。

³ 投与翌日に患者の体表面から1m距離で測定した。 ⁴ ¹⁸F FDG-PET/CTにおけるtotal lesion glycolysis(TLG)に相当するSPECTでの半定量指標としてtotal lesion activity: TLAが提唱されており(Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Jan;49(2):424-426)。本研究では病変以外にも含む撮像範囲内の閾値(腎部骨格筋に直径5cmまでの球を設定し、当該球のStandardized uptake valueのmean+2SDを閾値とした)以上の全集積を対象としてLUTtotalを定義した。 ⁵ ¹⁷⁷Lu DOTATATEは1回7.4GBqを投与するが、投与前後に測定したバイアルの差分を実投与量として、これを入院時に測定した患者体重で除したもの。 ⁶ Cockcroft-Gaultの式により、投与前日または当日の血液検査の血清Cre、入院時の体重、投与日の年齢を使用して算出した。 ⁷ (Log₁₀総ビリルビン(mg/dl)×17.1)×0.66+(血清アルブミン(mg/dl)×10×(-0.085))

結果

- ▶ 患者数 36症例 ¹⁷⁷Lu DOTATATE投与回数⁸ 111回、予測式検証対象は7症例 投与回数7回
- ▶ 各パラメータの結果を表1に示す(中央値(最小値-最大値))。
- ▶ 重回帰分析の結果を表2に示す。LUTtotal、体重あたり投与量が有意な相関を示した。
- ▶ 自由度調整R2乗：0.80、root mean absolute errorは2.2μSv/hだった。
- ▶ 体外線量率とLUTtotal、LUTtotalとOCTtotal、体外線量率の実測と予測の関係をそれぞれグラフ1, 2, 3に示す。
- ▶ 予測式のroot mean absolute errorは3.5μSv/hだった。

⁸ 11回の投与で画像に関する元データが喪失しており、1投与を解析対象から除外した。

投与から測定までの経過時間 (h)	19.3 (17.4-23.3)
体外線量率 (μSv/h)	8.0 (4.0-26.0)
LUTtotal	11987 (3808-53775)
dose/BW (MBq/kg)	124 (71-213)
CCr (ml/m2)	74.8 (31.0-147)
ALBI score	-2.8 (-3.4- -1.8)

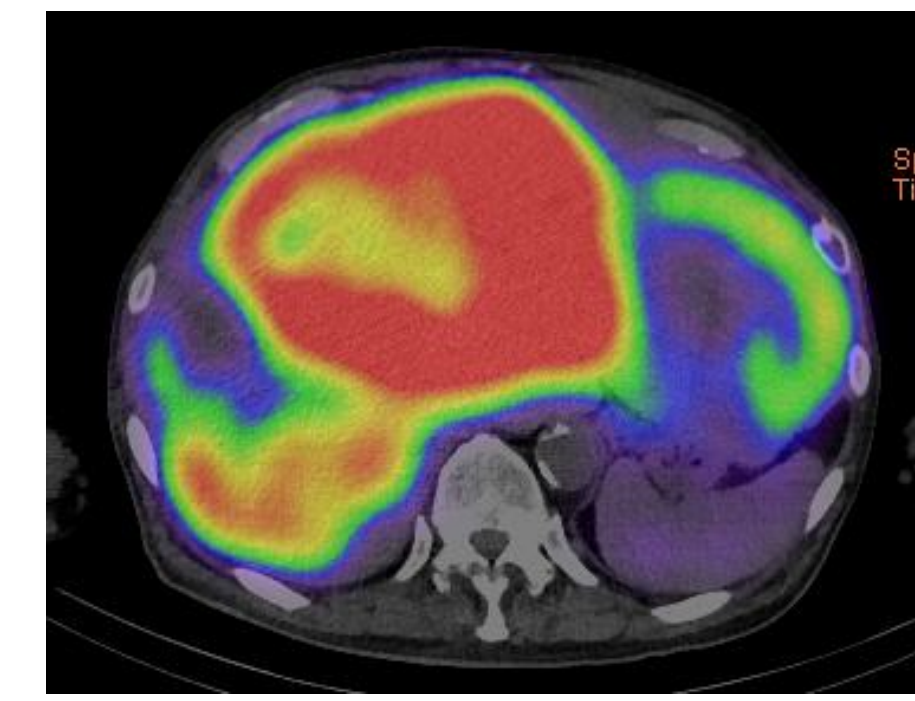
表1

	標準化係数(β)	t値	p値	VIF
LUTtotal	0.92	14.6	<0.0001	1.66
dose/BW (MBq/kg)	0.43	8.0	<0.0001	1.58
CCr (ml/min)	-0.02	-0.47	0.64	1.50
ALBI score	0.02	0.36	0.72	1.38

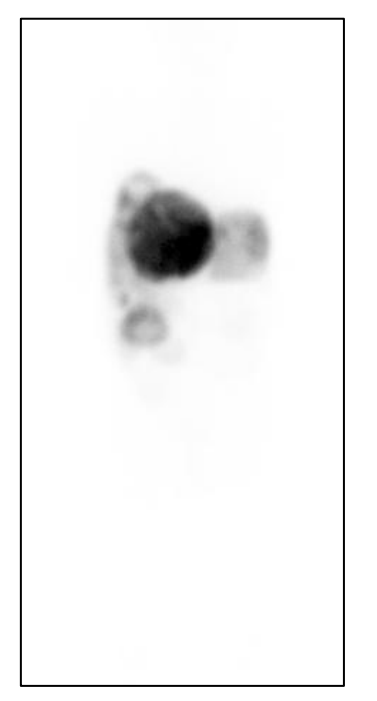
表2



北海道大学病院の放射線治療病室

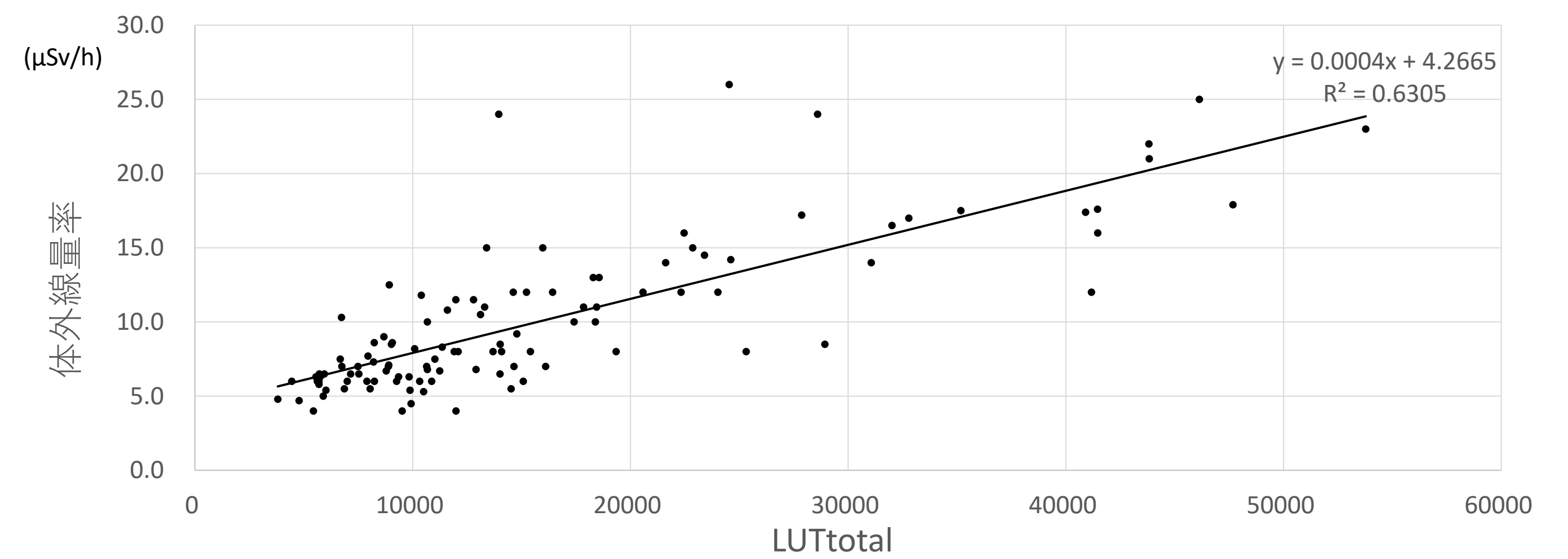


¹⁷⁷Lu DOTATATE治療後のSPECT/CT
多発肝転移への集積を認める。

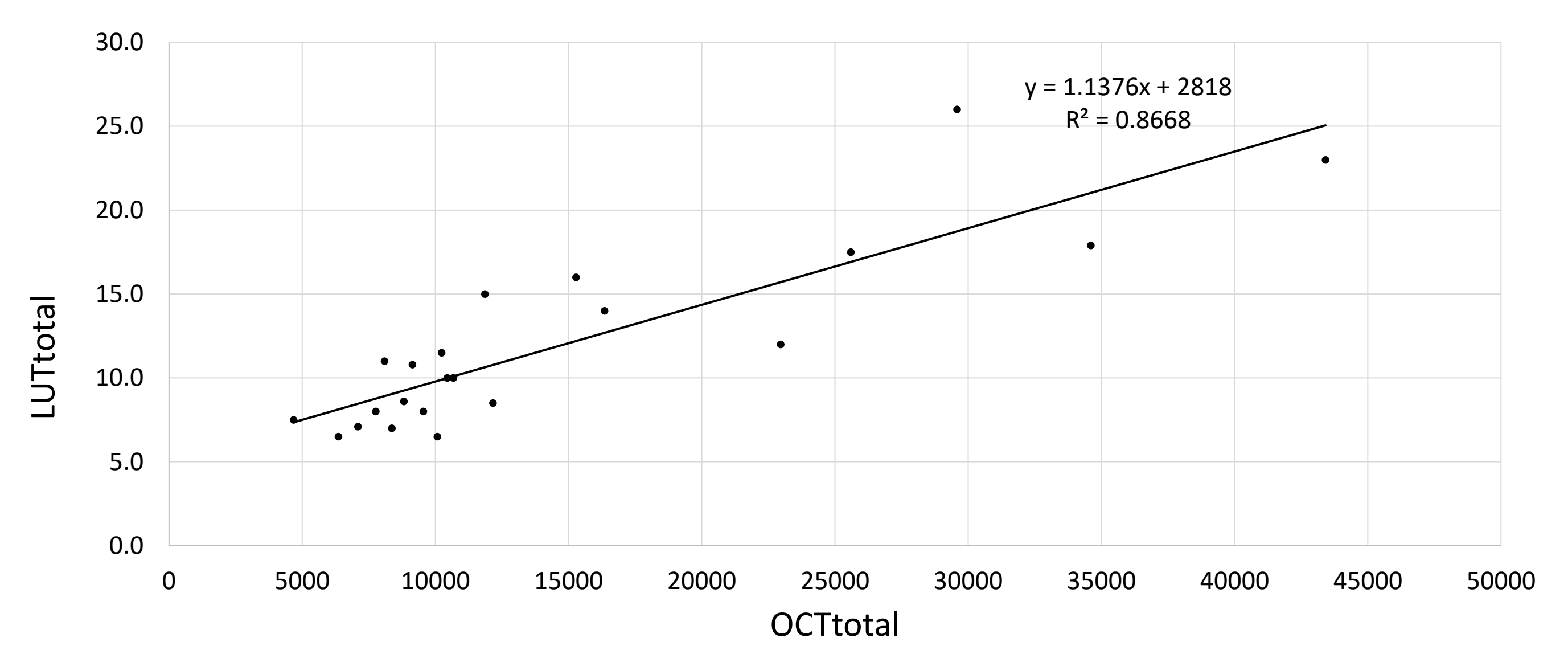


¹⁷⁷Lu DOTATATE治療後の
シンチグラフィ平面像

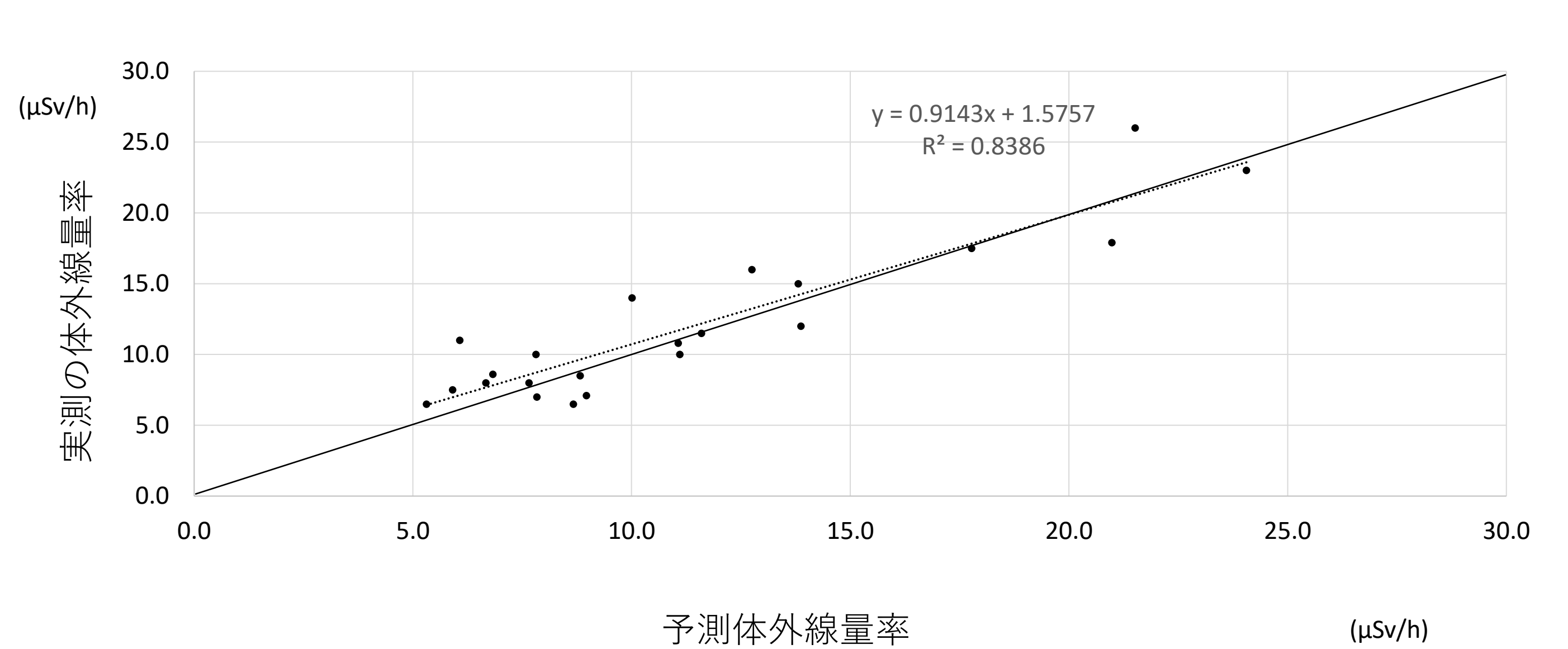
グラフ1



グラフ2



グラフ3



考察

- ▶ 集積強度と体積を反映したLUTtotalが最も強い正の相関を示した。これは主に病変に集積した¹⁷⁷Luの量を反映していると考えられるので、体内の¹⁷⁷Luから放出された放射線を測定した体外線量率と相関を示すのは合理的な結果と考える。
- ▶ 次に体重あたりの投与量が中等度の正の相関を示したが、体重あたりの投与量が多いほど集積が強くなることは合理的な結果と言える。
- ▶ 薬剤排泄に関わる腎機能と肝機能指標 (CCr、ALBI score)はいずれも相関を示さなかった。線量率測定は投与後18～23時間に行われており、投与から24時間で血液中の¹⁷⁷Luはおおよそ腎から排泄されている⁹ことを示した先行研究に一致する結果と言える。
- ▶ 投与後180分に注目した先行研究²では、腎機能が体外線量率に影響を与えることが示されたが、血中の¹⁷⁷Lu DOTATATEの排泄が概ね終了する投与翌日以降の体外線量率には主に腫瘍へ集積した¹⁷⁷Lu DOTATATEの量が重要である可能性が示唆された。
- ▶ LUTtotalに対して測定された体外線量率が高い外れ値が見られた。通常、翌日に放射線治療病室から退出できた患者は当日中に画像検査を行うが、体外線量率が高い症例では画像検査は病室を退出した後に行われているため、画像検査までにおよそ2～4日を要している。治療後SPECT/CTを撮像するまでの期間がTRAに何らかの影響を及ぼしている可能性があるため、今後の研究課題としたい。
- ▶ 検証データでは平均的には±3.5μSv程度の予測性能を確認したが、一部で誤差が大きい症例があった。

⁹ ルタテラ®静注添付文書より24時間後血中放射能は概ね0になる。

結論

神経内分泌腫瘍に対する¹⁷⁷Lu DOTATATE治療において、投与翌日の隔離期間に放射線医薬品の集積量及び体重あたり投与量が有意に影響し、腎機能 (CCr)、肝機能 (ALBI score) は有意ではなかった。¹¹¹In pentetreotide SPECT/CTと体重の情報から体外線量率の予測可能性が示唆された。