

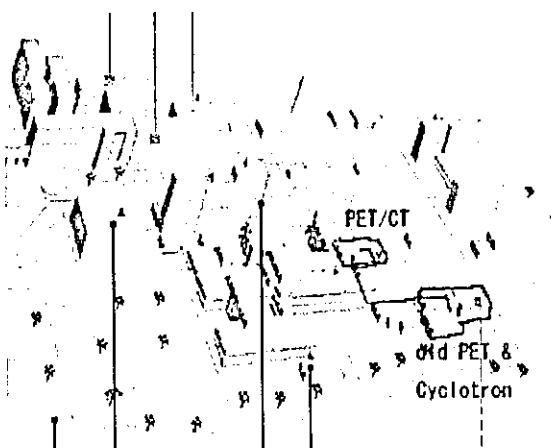
(2) PET 施設の安全管理に関する研究: 法令改正ならびに運用変更に伴う対応

福井大学医学部附属病院では、FDG 保険検査枠の拡大を目指し、医療法に基づく既設同位元素診療施設を拡充し PET/CT を一基導入した。これに伴い、放射線障害防止法に基づく変更申請(管理区域の新設)を行った。本変更に際して、下記のような安全管理上の課題について検討した。他施設においても同様の課題が生じる可能性もあることから、その概要を報告する。

1. 既設 PET 施設(サイクロトロンを保有)とは独立した管理区域設定ならびに PET 新設

病院では、高度画像診断機器(3T-MRI、MD-CT、PET/CT)を一箇所に集中配置した先端医療画像センターを構築した。新しく導入された PET/CT もこの中に含まれており、管理区域として既設 PET 施設とは独立する構造となった。新管理区域は、従来からある核医学施設を拡充することとし、新たに汚染検査室、待合室、処置室、休息室、準備室、PET カメラ室を設けた。

手続きは、①医療法管理区域の一部解除、②障害防止法変更(施設の増設)申請、③医療法にかかる変更(施設の増設)申請、④改装工事、⑤承認、⑥施設検査申請、⑦運用開始の順で進めた。



2. 製造された FDG 薬剤の運搬

高エネルギー医学研究センター(old PET & Cyclotron)で製造された FDG は、同所にて使用されると同時に、新たに設置された PET/CT でも使用される。このため、分注後の FDG を非管理区域経由で同一事業所内にある別の管理区域に運搬する必要がある。このため、別紙1に示す書面を変更承認申請書に添付し、安全性を担保した。

高頻度であることもあり、同一事業所であるため法令に従った譲渡・譲授書ではなく、引渡し記録(日時、核種、化合物名、数量、作業員名)とそれに連動した各サイトでの PET 検査記録(投与記録)による運用を行うこととした。

3. PET 廃棄物の取り扱いの変更

放射線障害防止法が改訂され、PET4 核種について減衰後の一般廃棄が認められるようになった。しかし、これを実際に行うためには廃棄物の取り扱いに関する変更承認申請が必要である。今回の変更承認申請にあわせて本邦初と思われる申請を行った。

変更内容は、

①「廃棄の方法」の固体の項を下記の文章に変更

「可燃物・不燃物に分けて廃棄物保管室に保管廃棄し、日本アイトープ協会に引き渡す。ただし、陽電子断層撮影用放射性同位元素等を除く。また、陽電子断層撮影用放射性同位元素を人以外の生物に投与した場合の当該生物及び排出物は保管廃棄しない。」

②「廃棄施設構造及び設備」の「廃棄施設」に下記の項を追加

「PET 廃棄物容器(XX L ドラム缶 X 本)、内容物の物理的性状: 固体、構造及び材料: 蓋

付鋼板(厚さ XX mm)、標識をつける場所:容器表面」
の2点である。

本申請に対する問い合わせと回答は下記のとおりである。

- ① PET 廃棄物容器の耐火性の担保について
(ア) 購入したステンレス製ドラム缶に関する具体的データを提出した。
- ② 他の放射性廃棄物の混入の回避法について
(ア) RI 協会貸与の容器と明確に区別できる容器(ステンレス)を用意した。
(イ) 「もの」で区別
倫理委員会あるいは治験委員会にて承認を受けた方法により検定済以降のものを対象とし、合成に用いたバイアルやラインは対象としない。
(ウ) 「ひと」で区別
技師、医師が取り扱うもの(検定済薬剤に触れたもの)のみとし、オペレーター、検定薬剤師が取り扱うものは対象としない。

別紙1

1-1 概要

本変更申請によって追加される放射線管理区域(先端医療画像センター)は既設管理区域(サイクロロン棟)より分離して設置される。先端医療画像センターは、サイクロロン棟で製造された F-18 標識化合物を用いたポジロン CT 検査を行うためのものである。したがって、非密封 F-18 標識化合物(液体)をサイクロロン棟より先端医療画像センターまで輸送する必要が生じる。そこで輸送の方法ならびに輸送時の安全確保について計算を行う。

1-2 輸送方法の例

- A) 非密封 F-18 の輸送は、1 日 2 回とする。1 回あたりの所要時間は 5 分である。
- B) 1 回あたり輸送量は、4 検査分とし、検査毎投与時刻のずれを考慮して 2 倍量を輸送するものとする。
- C) 注射器に 1 回投与量を分注しプラスチックライナー及び吸収シートで保護する。
- D) 上記注射器を 1.3cm 厚鉛シールド容器に入れる。
- E) 同鉛容器 4 個を A 型適合容器に入れ、教育訓練を受講した担当者により輸送する。
- F) 輸送の際には、表面汚染度を測定し、安全を確認してから輸送するものとする。

なお、本方法は一例であり、下記計算により安全性が確認できる場合には上記以外の条件での輸送も可能とする。

1-3 計算結果

輸送する F-18 量 : $188\text{MBq/本} \times 4\text{本} \times 2\text{倍(減衰対策)} = 1.48\text{GBq}$
遮蔽 : 1.3cm 厚鉛
距離 : 0.15m 及び 1m

表面線量率(0.15m) $1.492\text{ mSv/h} < 2.00\text{ mSv/h}$ (A 型容器の基準)
1m 位置線両立 $0.03357\text{ mSv/h} < 0.10\text{ mSv/h}$ (A 型容器の基準)

であり、A 型輸送容器の基準を満たしている。

6. FDG-PET 患者から周囲への被曝について ～水負荷プロトコールの評価～

分担研究者:窪田 和雄 国立国際医療センター

研究協力者:行廣 雅士、倉島 勝次、中島 和彦 国立国際医療センター
大友 結子、福士 政広 東京都立保健科学大学

15 年度:FDG-PET 患者から周囲への被曝について

はじめに

FDG-PET 検査においては、 ^{18}F に由来する高エネルギーの光子のために、これまでの核医学検査とは異なる放射線被曝の問題が生ずると予測されている。院内製剤を用いるために、放射性薬剤の合成や検定に関わる被曝も重要となる。薬剤の分注や投与時の被曝の問題とともに、多くの FDG-PET 検査では注射後 1 時間前後安静にしてから全身を撮影するというプロトコールが普及したために、注射後検査までホットな患者をどこで待たせるかが問題となる。更に、撮影を終了した患者をそのまま帰してもよいのかどうか、周囲に放射線被曝を起こさないのかどうか、どうすれば PET 検査従事者や周囲の一般公衆への放射線被曝を減らせるかなどに、十分な評価と適切な対応法の検討、さらには適切な指針の策定・公表が期待されている。

今回、われわれは当施設の薬剤分注・投与時の遮蔽状況についてのデータを取ると共に、FDG を注射された患者から周囲への被曝をチヨダ製電子線量計、アロカ社製 γ サーベイメーターにより測定した。また、尿路に排泄された FDG をより速く洗い流し、診断への妨害を軽減する目的で一部の施設で行われている水負荷が、患者から周囲への被曝の低下に役に立つのではないかと考えこれを評価した。

方法

1. 当院で使用している安西メディカル製の自動分注機、および一般核医学用のシリンジシールドの、ポジトロンレーサーに対する遮蔽効果を評価した。

2-1 対象

腫瘍診断の目的で FDG を投与された患者 11 人(コントロール)、および投与直前または直後に水 500ml を飲用した患者 9 人(負荷群)について評価した。2月4日から19日までの FDG 検査日について、その日をコントロールの日にするか負荷の日にするかを朝決め、前半の3人について測定を行った。所見の有無は考慮しなかったが、結果として、FDG の分布に影響を与えるような所見を有する患者は含まれなかった。糖負荷による心筋バイアビリティ診断の患者、ストレッチャー移動など体調の悪い患者、測定の了解がえられない患者は対象から除外した。自費による検査は含まれていない。

2-2. 検査方法

絶食5—6時間以上した後、トランスミッションスキャンを施行し、血管確保し血糖測定後 FDG 約10mCi を静脈注射し、別室にて座位にて待ち、排尿の後、1時間後からエミッションスキャンを撮像し、終了後15分間待った後管理区域から退出させた。水負荷は、500ml のペットボトル1本を FDG 注射前または後に飲用させた。1名を除き、数分で全量を飲んだ。また、水負荷の患者は、待ち時間の間、もしくは検査後にトイレに行く回数が多かった。

2-3. 測定方法

投与直後からPET検査までの約50分間、患者の体表から50cm, 1m, 2mの場所に試験管スタンドを立て電子線量計を固定し、積算被曝線量をマイクロシーベルト単位で求めた、PET検査後、同様にして15分間の50cm, 1m, 2mにおける被曝線量を測定した。また、PET検査後には、 γ サーベイメーターにて患者より2mの場所の線量率を求めた。注) 2mより近距離では γ サーベイメーターの測定レンジを越えるため、正確な測定は不可能だった。

2-4. 評価

今回は、測定データの内、投与量、PET検査後の2m線量率およびその測定時間を水負荷群とコントロール群で比較し、t検定をおこなった。なお、種々のトラブルにより、2m線量率が測定できたのは、両群とも9名ずつであった。

3-1. 結果(1)

自動分注機	放射能	遮蔽効果
扉開放	100%	
扉閉鎖	13.3%	86.7%
バイアル鉛容器		
容器外	100%	
容器内	6.7%	93.3%
シリンジシールド		
なし	100%	
あり	70%	30%

よく言われていることではあるが、一般核医学用のシリンジシールドの511Kevのガンマ線への遮蔽効果がきわめて低いことが再確認された。

3-2. 結果(2)

コントロール、水負荷群の間に、投与量・測定時刻に有意差はなかった。PET終了後、患者から2mの線量率は、水負荷群で有意に低かった($p < 0.05$)。15分間の被曝線量は、0.5m, 1m, 2mいずれのポイントでも負荷群で低かったが有意差には至らなかった。PET撮像前の被曝線量はバラツキが大きく、何らかの補正が必要と考えられたため、今回の集計からは除外した。

項目(n)	コントロール	水負荷	t検定
投与量	9.79 \pm 1.18 (9)	9.86 \pm 0.76 (9)	n.s.
測定時刻(分)	92 \pm 12.5	100 \pm 12.5	n.s.
2m線量率 μ Sv/h	14.3 \pm 1.35 (9)	12.7 \pm 1.48 (9)	$p < 0.05$
0.5m 15minの被曝 μ Sv	13.0 \pm 2.0 (6)	10.8 \pm 3.2 (8)	n.s.
1m 15min μ Sv	4.7 \pm 0.8	4.0 \pm 1.1	n.s.
2m 15min μ Sv	1.3 \pm 0.5	1.1 \pm 0.6	n.s.

4. 考察

水負荷を行うことにより、PET 検査後の患者から放出されるガンマ線の線量率を低下させることができた。PET 検査を受診する患者は、往々にして絶食というよりは絶飲食になっている。FDG が腎尿細管より排泄された後も、軽度の脱水により尿量が減少し、腎からの排泄が遅延する傾向があると考えられる。水負荷で尿量を増やすことにより、FDG の腎からの排泄は速やかになり、かつ排尿回数が増えることにより、実質的な体内の放射能の排泄が早くなると推定される。

5. 結論

水負荷により、FDG—PET 検査を受けた患者から周囲への被曝線量を減らせる可能性がある。

6. 今後の予定

検査前および、検査後の積算被曝線量、線量率について更に精密に評価するとともに、患者から周囲への被曝という視点で、どのような検査プロトコルが望ましいのかについて追加研究を進める予定である。なお、新たな研究協力者として、工学博士・医学物理士 福士政広 都立保険大学教授を予定している

16 年度:FDG-PET 患者から周囲への被曝について ～水負荷プロトコルの評価～

はじめに

FDG-PET 検査においては、 ^{18}F に由来する高エネルギーの光子のために、これまでの核医学検査とは異なる放射線被曝の問題が生ずると予測されている。院内製剤を用いるために、放射性薬剤の合成や検定に関わる被曝も重要となる。薬剤の製造・分注や投与時の被曝の問題とともに、多くの FDG—PET 検査では注射後 1 時間前後安静にしてから全身を撮影するというプロトコルが普及したために、注射後検査までホットな患者をどこで待たせるかが問題となる。更に、撮影を終了した患者をそのまま帰してもよいのかどうか、周囲に放射線被曝を起こさないのかどうか、どうすれば PET 検査従事者や周囲の一般公衆への放射線被曝を減らせるかなどに、十分な評価と適切な対応法の検討、さらには適切な指針の策定・公表が期待されている。

今回、われわれは尿路に排泄された FDG をより速く洗い流し、診断への妨害を軽減する目的で一部の施設で行われている水負荷が、患者から周囲への被曝の低下に役に立つのではないかと考えこれを評価した。

第1章では当施設の薬剤分注・投与時の遮蔽状況についてのデータを報告する。

第2章では、腫瘍診断の目的で PET に紹介された患者で、研究の趣旨を理解し協力していただいた患者 18 名 (コントロール・水負荷各 9 名) についての研究を報告する。

第3章では、学生ボランティア 5 名に、コントロール・水負荷の 2 回の PET 検査を施行した研究を報告する。

第1章

目的・方法

当院で使用している安西メディカル製の自動分注機、および一般核医学用のシリンジシールドの、ポジトロンレーサーに対する遮蔽効果を評価した。遮蔽の有り・なしの状態で、アロカ社製γサーベイメーターにより測定した。

結果

自動分注機	放射能	遮蔽効果
扉開放	100%	
扉閉鎖	13.3%	86.7%
バイアル鉛容器		
容器外	100%	
容器内	6.7%	93.3%
シリンジシールド		
なし	100%	
あり	70%	30%

よく言われていることではあるが、一般核医学用のシリンジシールドの 511Kev のガンマ線への遮蔽効果がきわめて低いことが、再確認された。

第2章

目的

腫瘍診断の目的で PET に紹介された患者で、研究の趣旨を理解し協力していただいた患者18名(コントロール・水負荷各9名)について、患者からの被曝線量を調べる。また、このときの PET 画像にはどのような特徴があるかを、核医学専門医が視覚的に評価した。

対象

腫瘍診断の目的で FDG を投与された患者で、特に処置をしない(コントロール)11人、および投与直前または直後に水 500ml を飲用した(水負荷群)9人について評価した。2月4日から19日までの FDG 検査日について、その日をコントロールの日にするか負荷の日にするかを朝決め、前半の3人について測定を行った。所見の有無は考慮しなかったが、結果として、FDG の分布に影響を与えるような所見を有する患者は含まれなかった。糖負荷による心筋バイアビリティ診断の患者、ストレッチャー移動など体調の悪い患者、測定の実行がえられない患者は対象から除外した。自費による検査は含まれていない。なお、測定トラブルで、コントロールの2名のデータは使用できず、18名(コントロール・水負荷各9名)の結果を集計した。

検査方法

絶食5—6時間以上の後、トランスミッションスキャンを施行し、血管確保し血糖測定後FDG 約10mCiを静脈注射し、別室にて座位にて待ち、排尿の後、1時間後からエミッションスキャンを撮像し、終了後15分間待った後管理区域から退出させた。水負荷は、500mlのペットボトル1本をFDG注射前または後に飲用させた。1名を除き、数分で全量を飲んだ。また、水負荷の患者は、待ち時間の間、もしくは検査後にトイレに行く回数が多かった。

測定方法

投与直後からPET検査までの約50分間、患者の体表から50cm, 1m, 2mの場所に試験管スタンドを立て電子線量計を固定し、積算被曝線量をマイクロシーベルト単位で求めた、PET検査後、同様にして15分間の50cm, 1m, 2mにおける被曝線量を測定した。また、PET検査後には、 γ サーベイメーターにて患者より2mの場所の線量率を求めた。注) 2mより近距離では γ サーベイメーターの測定レンジを越えるため、正確な測定は不可能だった。

評価

今回は、測定データの内、投与量、PET検査後の2m線量率およびその測定時間を水負荷群とコントロール群で比較し、t検定をおこなった。なお、種々のトラブルにより、2m線量率が測定できたのは、両群とも9名ずつであった。

結果

コントロール、水負荷群の間に、投与量・測定時刻に有意差はなかった。PET終了後、患者から2mの線量率は、水負荷群で有意に低かった($p < 0.05$)。15分間の被曝線量は、0.5m, 1m, 2mいずれのポイントでも負荷群で低かったが有意差には至らなかった。PET撮像前の被曝線量はバラツキが大きく、何らかの補正が必要と考えられたため、今回の集計からは除外した。

項目(n)	コントロール	水負荷	t検定
投与量	9.79 \pm 1.18 (9)	9.86 \pm 0.76 (9)	n.s.
測定時刻(分)	92 \pm 12.5	100 \pm 12.5	n.s.
2m線量率 μ Sv/h	14.3 \pm 1.35 (9)	12.7 \pm 1.48 (9)	$p < 0.05$
0.5m 15minの被曝 μ Sv	13.0 \pm 2.0 (6)	10.8 \pm 3.2 (8)	n.s.
1m 15min μ Sv	4.7 \pm 0.8	4.0 \pm 1.1	n.s.
2m 15min μ Sv	1.3 \pm 0.5	1.1 \pm 0.6	n.s.

PET画像評価

方法

PET画像は、頸部から大腿までの体幹部の白黒冠状断画像を高画質でプリントし、水負荷の有無・疾患名などをブラインドとし、さらに撮影順と読影順をランダムにするために、病院のID番号の昇順に記録紙および画像を束ねて、核医学専門医が以下の基準で画像を評価した。

スコア	評価基準
1	ほとんど見えない。肝よりも明らかに低い。
2	見えるけど低い。肝とほぼ同程度。
3	肝より高いが、さほど目立たない。
4	肝より著明に高い。病巣診断に若干支障がある。
5	非常に高い。病巣診断に障害となる。

結果

注)それぞれの臓器・組織の生理的な集積について評価する。病的所見の有無は問わない。

Control	腎実質	腎盂	尿管	膀胱	結腸	胃
平均	2.56±0.53	3.67±0.5	2.44±1.33	4.89±0.33	3±0.71	2.33±0.87
Hydration						
平均	2.67±0.5	2.66±1.32	2±1.22	5±0	3.11±0.78	1.78±1.09
p (t-test)	0.652527	0.049865	0.472112	0.332195	0.755918	0.249414
		有意差				差?

以上、腎盂の所見に有意差があった。また、有意ではないものの、胃の集積も低下傾向があることがわかった。膀胱や腎実質は、グレイスケールでのプリント時に飽和してしまい、視覚的評価では差が認識できなかったものと考えられた。

考察

水負荷を行うことにより、PET 検査後の患者から放出されるガンマ線の線量率を低下させることができた。PET 検査を受診する患者は、往々にして絶食というよりは絶飲食になっている。FDG が腎尿細管より排泄された後も、軽度の脱水により尿量が減少し、腎からの排泄が遅延する傾向があると考えられる。水負荷で尿量を増やすことにより、FDG の腎からの排泄は速やかになり、かつ排尿回数が増えることにより、実質的な体内の放射能の排泄が早くなると推定される。

結論

水負荷により、FDG—PET 検査を受けた患者から周囲への被曝線量を減らせる可能性がある。これに伴い、PET 画像でも生理的な集積を減らし、診断しやすい画像になると考えられる。

第3章

目的

学生ボランティア 5 名に水負荷のあり・なしの2回の FDG-PET 検査を施行し、このときの被検者自身の被曝、被検者からの被曝、尿への排泄放射能の変化、PET 画像の変化を調べる。

対象と方法

5時間以上絶食の後、トランスミッションスキャンを施行し、血糖値測定後 FDG を約 10mCi 静注し、直後から 1-1.5 リットルの水を飲ませた。コントロール実験では何も飲ませなかった。1時間後、2.5 時間後、4 時間後に PET 撮像し、経時的に採血、採尿を 5 時間まで施行した。ガラス線量計を体表に貼り付けて被験者の被曝線量を測定し、体表から 50cm、1m、2、の地点で、γサーベイメーター、GM 管、電子線量計による被験者からの被曝の計測を行った。ボランティアの PET データから、各組織のコントロールと水負荷群の SUV(M±SD)を計測した。

結果(1)

尿中排泄放射能量(%Excretion / Injected dose)

	被験者	0～2時間まで	0～5時間の合計
コントロール	A	14.15	20.78
	B	11.29	17.2
	C	20.43	28
	D	12.94	22.8
	E	8.76	13.58
	平均	13.51±4.36	20.47±5.49

水負荷	A	15.67	22.66
	B	12.6	18.58
	C	15.38	22.71
	D	19.83	24.43
	E	15.85	22.31
	平均	15.87±2.58	22.14±2.15
Student t-test		0.4346	0.6202

尿への FDG 排泄は、5時間までの総量でも、2時間までの量でも水負荷のグループが多かったが、被験者 C のみ逆転しており、優位差は出なかった。被験者 C のコントロール実験は暑い日に行われており、実験前に水を飲んでいたのでコントロールにも関わらず、排尿量が水負荷時より多かったためであると考えられる。

結果(2)

被検者からの被曝、2m線量率 ($\mu\text{Sv/h}$)

Control	15分	30分	60分	120分	150分	210分	240分	300分
	25.2 \pm 1.1	22.8 \pm 0.8	19 \pm 1.1	11.2 \pm 0.8	9.0 \pm 1.1	5.7 \pm 0.8	4.5 \pm 0.6	3.3 \pm 0.3
Hydration	25 \pm 2.9	22.2 \pm 2.2	18.5 \pm 1.7	10.5 \pm 1.1	8.6 \pm 1.0	5.7 \pm 0.4	4.6 \pm 0.4	3.3 \pm 0.3
t-test	0.912	0.501	0.508	0.338	0.524	0.834	0.508	1.0
18F 減衰	25	22.74	18.82	12.90	10.68	7.31	6.06	4.15

被験者は、投与後、60分値測定後に初めてトイレに行かせている。このため60分までは、両群で差はないはずであり、被曝線量の低下は18Fの物理的減衰と差がない。そして、水負荷群では2回排尿させた後の120分でコントロールとの差が最も大きくなるが、個人差が大きく有意差は出なかった。そしてある程度排泄された後、150分以降では、再び、両者の差はほとんどなくなる。120分から300分までは物理的減衰よりも速く被曝線量は低下するが、徐々に差は小さくなり、5時間以降の2m線量率の変化は、18Fの物理的半減期とほぼ同じではないかと推定される。これは、尿路排泄される18F-FDG集積は、4—5時間で排泄されてしまい、後に残るのはリン酸化されFDG-6-Pとして脳にトラップされたFDGで、これは物理的減衰と大差ない変化しかしないということを示している。

結果(3)PET画像の評価

ボランティアのFDG投与1時間後のPET画像に関心領域を置き、FDG集積をSUV値で計測した。この画像評価は、ブラインドではなく検査時の状況がわかる状態でSUV計測を行っている。腎・膀胱のSUV値は水負荷群で有意に低かった。また扁桃腺の集積が水負荷で高い傾向があった。胃については、バラツキが大きく有意差がなかった。また、右結腸;回盲部付近の集積が、水負荷群で有意に高かった。おそらく、ボランティア実験では1~1.5リットルとかなり大量の水を飲ませているので、この刺激により腸管運動が亢進したのではないかと推定される。

関心領域	Control (n=5)	Hydration(n=5)	p (t-test)	
前頭葉	4.81±0.61	5.51±1.55	0.368686	
後頭葉	5.45±1.05	5.08±1.27	0.631927	
扁桃腺	2.05±0.63	2.62±0.63	0.193318	差?
顎下腺	0.72±0.31	1.02±0.61	0.344505	
左耳下腺	0.74±0.24	0.98±0.59	0.434873	
左肩	0.40±0.05	0.48±0.20	0.363915	
右肺	0.33±0.09	0.42±0.19	0.376465	
縦隔	0.84±0.17	0.90±0.37	0.752596	
肝臓	1.28±0.16	1.30±0.40	0.912549	
左腎臓	4.25±1.75	2.05±0.59	0.028675	有意差
膀胱	17.28±9.07	6.32±2.97	0.033226	有意差
右大腿	0.34±0.06	0.42±0.18	0.377816	
胃	1.38±0.47	1.42±0.55	0.853264	
結腸右側	0.99±0.37	2.00±0.74	0.010427	有意差
結腸左側	0.99±0.28	1.46±0.87	0.282641	

結論

水負荷により、PET 画像では、腎・尿管・膀胱の放射能が低下する。そのほかに、胃の集積が低下したり、扁桃腺で増加傾向、結腸右側で増加した。水負荷は、腎からの FDG 排泄を促進し、生理的集積を低下させ、かつ被曝の低下にも貢献する可能性がある。ただし、FDG の最大の生理的集積は脳であり、水負荷では全く変化がない。水負荷により尿排泄が変化するのは投与後4時間程度であり、尿排泄が投与量の2%程度増加する。わずか2%程度の差であっても、被験者に負担を与えずお金もかからず手軽に実施でき、被曝も低下させ、画像も改善することを考えると、日常検査のプロトコールとして採用する価値はあると考える。ただし、あまり大量に水を飲ませすぎると、腸管運動の亢進により、結腸右側の集積が亢進するかもしれない

7. 水、アンモニア、F-18 イオンに関する研究

分担研究者:高橋 延和 横浜市立大学大学院研究科講師
研究協力者:岡 卓志 横浜市立大学医学部放射線科
零石 一也 横浜市立大学医学部放射線科

15 年度:水、アンモニア、F-18 イオンに関する研究

F-18 イオンは、FDA(=Food and Drug Administration:アメリカ合衆国 食品医薬品局)にて使用を認可されており、国内においては PET 化学ワークショップによる「PET 用放射性薬剤の製造および品質管理－合成と臨床使用への手引き－」に合成法、検定法が記載されている短半減期製剤である。電話アンケートを実施した結果、これまでに国内で行われた ^{18}F -NaF 検査数は 2 施設で延べ約 50 人であった。今回 PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。

1. 短半減期製剤合成ならびに、薬剤師・医師の被曝線量測定方法について
使用装置として、横浜市立大学で独自の試作機器である根本杏林堂製 ^{18}F -NaF 合成装置を用いた。この装置は駆動用シリンジと、電磁弁および流路、回収バイアル、廃液バイアルからなり、シールドは装備していない。
被曝線量を測定する薬剤師・医師はそれぞれ短半減期製剤合成から検定までに従事した。具体的には、 ^{18}F -NaF 合成装置のセッティング・サイクロトロン運転・稼動し・自動分注装置による分注作業をそれぞれ行った。自動分注装置による分注作業の詳細は、製剤 0.2ml をシリンジに分注しエンドトキシン測定を行い、別に製剤 0.3ml を検定用スピッツに分注し線スペクトル測定、半減期測定ラジオ HPLC 計測、PH 測定、発熱性物質検査を行った。さらに 2 日後以降に分注した製剤とは別のバイアルの製剤 2ml を用いて無菌試験を施行した。

2. 結果

2004 年 2 月 16 日・17 日・18 日の 3 日間で、それぞれ ^{18}F -NaF 合成から検定まで 1 回行った。医師 1 名・薬剤師 1 名がそれぞれの合成から検定まで携わり、薬剤師・医師の被曝線量を測定した。測定装は DOSE³ (SIEMENS ENVIRONMENTAL SYSTEMS LTD. U.K.)を用いた。

合成装置の SET UP に要する時間は、カラムの conditioning 時間を含めて約 15 分間であった。サイクロトロンは、 $26\ \mu\text{A}$ で約 10 分間の運転を行った。(4.0 μAh の出力) 合成時間は約 20 分間であり、収量は平均で 8.0GBq であった。

測定結果

	医師1 計測値	薬剤師1 計測値
2004年2月16日	2 μ SV	2 μ SV
2004年2月17日	2 μ SV	2 μ SV
2004年2月18日	2 μ SV	2 μ SV

考察

^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝はいずれも平均 2 μ SV であった。日本核医学技術学会主催 第 11 回核医学技術セミナー資料を参考にすると、FDG 合成の場合、ホットラボ室における検定および 1 回分注の被曝線量はそれぞれ 3-5 μ SV、1-2 μ SV であることから、 ^{18}F -NaF 合成における被曝線量は大きくないことがわかった。

今回 ^{18}F -NaF 合成試作機にはシールドの装備がなく、また装置の位置や検定手順などに不慣れであることなどから、これらの点が改善されれば、今後より一層医療従事者の被曝線量の軽減がはかれるものと考えられた。

16年度

研究要旨

F-18 イオンは、FDA (=Food and Drug Administration:アメリカ合衆国 食品医薬品局) にて使用を認可されており、国内においては PET 化学ワークショップによる「PET 用放射性薬剤の製造および品質管理－合成と臨床使用への手引き」に合成法、検定法が収載されている短半減期製剤である。

今回 PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。

さらに ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、文献報告で用いられている投与量 370MBq に対して、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。この結果 ^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝はいずれも平均 2 μ SV であった。

従来の報告では FDG 合成の場合、ホットラボ室における検定および 1 回分注の被曝線量はそれぞれ 3-5 μ SV、1-2 μ SV であることから、 ^{18}F -NaF 合成における被曝線量は大きくないことがわかった。また、maximum recommended dose である 148 MBq 投与し ^{18}F -NaF の核医学診断医による視覚的評価では静注 45 分後の Early Image は良好な画像であるとする結果が得られた。このことから、 ^{18}F -NaF PET 検査では、患者被曝低減を目的として Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq を用いて臨床評価をおこなうことは十分可能であることが判明した。

研究目的

F-18 イオンは、FDA(=Food and Drug Administration:アメリカ合衆国 食品医薬品局)にて使用を認可されており、国内においては PET 化学ワークショップによる「PET 用放射性薬剤の製造および品質管理－合成と臨床使用への手引き－」に合成法、検定法が記載されている短半減期製剤である。

実験(1)PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。

実験(2) ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、文献報告で用いられている投与量 370MBq に対して、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。

研究方法

短半減期放射線製剤である ^{18}F -NaF の臨床使用については、横浜市立大学医学部の薬品安全委員会ならびに、横浜市立大学医学部附属病院の倫理委員会に申請書を提出し許可を得た。

実験(1)

短半減期製剤合成ならびに、薬剤師・医師の被曝線量測定方法については次の通り。使用装置として、横浜市立大学で独自の試作機器である、根本杏林堂製 ^{18}F -NaF 合成装置を用いた。この装置は駆動用シリンジと、電磁弁および流路、回収バイアル、廃液バイアルからなり、シールドは装備していない。

被曝線量を測定する薬剤師・医師はそれぞれ短半減期製剤合成から検定までに従事した。具体的には、 ^{18}F -NaF 合成装置のセッティング・サイクロトロン運転・稼動し・自動分注装置による分注作業をそれぞれ行った。自動分注装置による分注作業の詳細は、製剤 0.2ml をシリンジに分注しエントキシン測定を行い、別に製剤 0.3ml を検定用スピッツに分注し γ 線スペクトル測定、半減期測定ラジオHPLC 計測、PH 測定、発熱性物質検査を行った。さらに 2 日後以降に分注した製剤とは別のバイアルの製剤 2ml を用いて無菌試験を施行した。

実験(2)

体重 93Kg 年齢 31 歳の control 症例に、 ^{18}F -NaF 148MBq 投与し、投与直後より骨盤部で dynamic 収集をおこなった。収集は 12framex10sec, 4framex30sec, 11framex4min とした。

投与後 45 分後と 120 分後に全身像を撮像した。撮像は外部線源を使用せずに 210sec/1positionx9position で 2D 撮像とした。

画像の評価は 3 名の核医学診断医が excellent から poor までの 4 段階評価で視覚的に行った。

研究結果

実験(1)

2004 年 2 月 16 日・17 日・18 日の 3 日間で、それぞれ ^{18}F -NaF 合成から検定まで 1 回行った。医師 1 名・薬剤師 1 名がそれぞれの合成から検定まで携わり、薬剤師・医師の被曝線量を測定した。測定装は DOSE³ (SIEMENS ENVIRONMENTAL SYSTEMS LTD, U.K.)を用いた。

合成装置の SET UP に要する時間は、カラムの conditioning 時間を含めて約 15 分間で

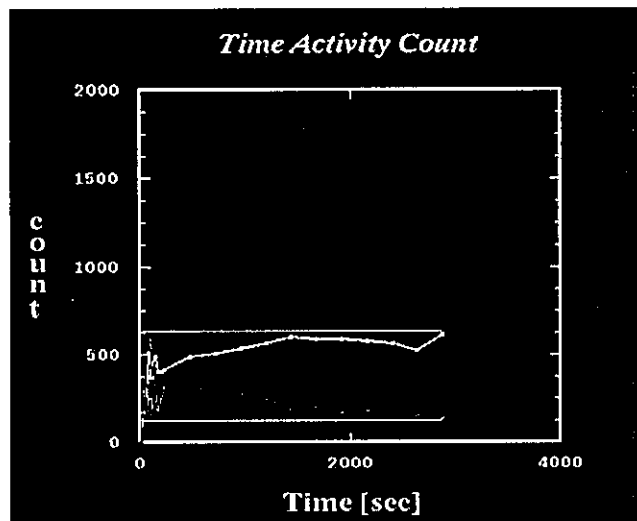
あった。サイクロトロンは、 $26\mu\text{A}$ で約 10 分間の運転を行った。
合成時間は約 20 分間であり、収量は平均で 8.0GBq であった。

測定結果

	医師1 計測値	薬剤師1 計測値
2004年2月16日	$2\mu\text{SV}$	$2\mu\text{SV}$
2004年2月17日	$2\mu\text{SV}$	$2\mu\text{SV}$
2004年2月18日	$2\mu\text{SV}$	$2\mu\text{SV}$

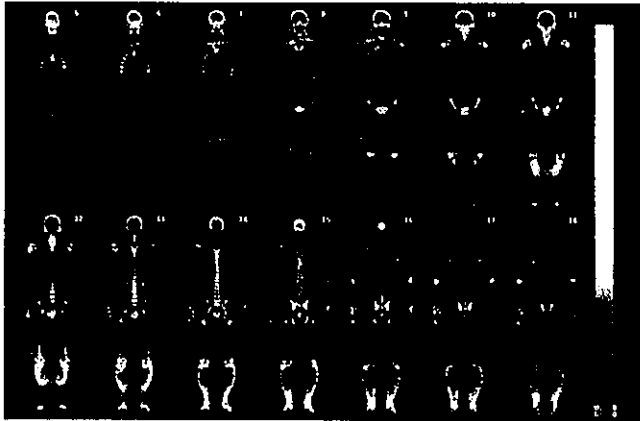
実験(2)

(1) ^{18}F -NaF PET の Dynamic 画像から作成した TAC を用いた検討では静脈注射から撮像までの時間は血中に対する骨集積の比が大きくなる 30 分以降が適すると考えられた。

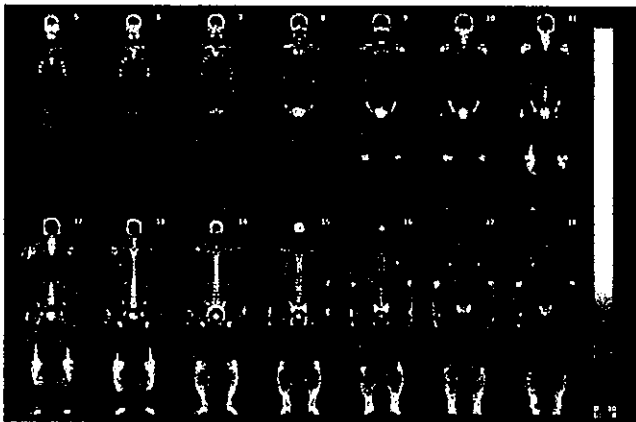


(2) 3名の核医学診断医の視覚的判定では、 ^{18}F -NaF の静注 45 分後の Early Image は 1 名が Excelent ,2 名が good であり、静注 120 分後の Delayed Image では 1 名が good、2 名が poor であった。

Early phase image of F-18 NaF PET



Delayed phase image of F-18 NaF PET



考察

実験(1)

^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝はいずれも平均 $2\mu\text{SV}$ であった。

日本核医学技術学会主催 第 11 回核医学技術セミナー資料を参考にすると、FDG 合成の場合、ホットラボ室における検定および 1 回分注の被曝線量はそれぞれ $3\text{--}5\mu\text{SV}$ 、

$1\text{--}2\mu\text{SV}$ であることから、 ^{18}F -NaF 合成における被曝線量は大きくないことがわかった。

今回 ^{18}F -NaF 合成試作機にはシールドの装備がなく、また装置の位置や検定手順などに不慣れであることなどから、これらの点が改善されれば、今後より一層医療従事者の被曝線量の軽減がはかれるものと考えられた。

実験(2)

^{18}F -NaF の maximum recommended dose である 148 MBq を用いた検討では、静脈注射から撮像までの時間は血中に対する骨集積の比が大きくなる 30 分以降が適すると考えられ、核医学診断医による視覚的評価では静注 45 分後の Early Image は良好な画像であるとする結果が得られた。このことから、 ^{18}F -NaF PET 検査では、患者被曝低減を目的として Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載

された maximum recommended dose である 148 MBq を用いて臨床評価をおこなうことは十分可能であることが判明した。

結論

今回 PET 製剤である F-18 イオンの放射性医薬品としての安全管理に関する研究として横浜市立大学で独自の ^{18}F -NaF 合成装置を試作し、前述の手引き書に準拠した合成法により放射性医薬品を合成し、試薬合成から検定までの間にこれに携わった薬剤師・医師の被曝線量を測定した。また ^{18}F -NaF PET 検査による全身骨検査による患者被曝低減を目的とし、Department of Health and Human Services Food and Drug Administration の報告書に記載された maximum recommended dose である 148 MBq 投与し、臨床的評価が可能であるか検討した。

この結果 ^{18}F -NaF 合成における薬剤師・医師の被曝線量はいずれも従来の報告と比較して大きくないことがわかった。また患者被曝低減を目的とした ^{18}F -NaF 148 MBq 投与での全身骨検査における評価は臨床上可能であった。

参考資料

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration に提出された報告書では BW70kg の成人に ^{18}F -NaF を静注した場合の Absorbed Radiation Doses (rem/mCi) は以下のとおりである。

ORGAN	mGy/MBq	rad/mCi
Adrenals	0.0062	0.023
Brain	0.0056	0.021
Breasts	0.0028	0.010
Gallbladder wall	0.0044	0.016
LLI wall *	0.012	0.043
Small intestine	0.0066	0.025
Stomach	0.0038	0.014
ULI wall **	0.0058	0.021
Heart wall	0.0039	0.015
Kidneys	0.019	0.071
Liver	0.0040	0.015
Lungs	0.0041	0.015
Muscle	0.0060	0.022
Ovaries	0.011	0.039
Pancreas	0.0048	0.018
Red marrow	0.028	0.010
Bone surfaces	0.060	0.22
Skin	0.004	0.015
Spleen	0.0042	0.015
Testes	0.0078	0.029
Thymus	0.0035	0.013
Thyroid	0.0044	0.016
Urinary bladder wall	0.25	0.91
Uterus	0.019	0.070
Effective Dose Equivalent	0.027 mSv/MBq	0.10 rem/mCi

*LLI - lower large intestine. ** ULI = upper large intestine

¹ ICRP Publication 53, Volume 18, No. 1-4, 1987, pages 73 - 74.

【サイクロトン・自動合成装置・PET カメラ(PET/CT)の新技术に関する安全基準と使用施設における安全管理に関する研究】

8. 米国におけるPET 薬剤申請書式の調査と日本でのPET関連医療機器の申請承認システムの改善案の検討

分担研究者:遠藤 啓吾 群馬大学大学院医学系研究科教授
研究協力者:織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科
研究協力者:飯田 靖彦 群馬大学大学院医学系研究科

15年度:自動合成装置の安全基準に関する研究

研究要旨

PET 用薬剤の自動合成装置の医療用具としての承認申請を迅速かつ安価に行う可能性について検討した。装置の承認申請において問題となる臨床試験データはクラスⅢの「新医療用具」に求められるが、自動合成装置がクラスⅠあるいは「改良医療用具」と認められれば、これらのデータは必要がなくなり、装置の導入が迅速に行えることになる。あるいは、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合も臨床試験データの必要はなく、これらがすべて認められない場合も、優先審査制度への適用の可能性が考えられる。いずれかの方法で、迅速な承認が行われることを期待する。

研究目的

現在、医療用具の承認には多数の臨床試験データが必要とされることから、多くの日数、費用を必要とし、新製品の迅速な市場投入の妨げとなるとともに、医療用具を開発する企業にとって重い負担となっている。これに対し、新たな医療用具を客観的に評価する技術、手法の開発、および規制の合理化、迅速化、透明性の確保などが求められている。特に、PET用薬剤の自動合成装置などはその有効性が明らかであるにもかかわらず、これを利用し得る施設が少ないため、医療用具として承認されにくい状況となっている。

本研究では、自動合成装置の医療用具としての安全性を確保しつつ、承認が迅速かつ安価に行われるための方法について検討を行う。また、市場に供給された製品の改良研究が継続的に行われることから、その改良された製品については、極力、自己認証で販売できるよう、一部変更手続きを不要とする範囲を拡大していくことについて検討する。

研究方法

医療用具の承認審査の現状、問題点、対応策について、インターネット等からの情報を基に調査した。対象は、主に、(1)新しいPET用薬剤の自動合成装置の承認と(2)既存の合成装置により製造されるPET用薬剤の適用外の目的への使用に対する承認、とした。

研究結果

1. 薬事法について

医療用具は薬事法によって規定されており、その目的は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上