

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究（H28-医療-一般-014）
（研究代表者：細野 眞）

総括研究報告書

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室 教授
研究分担者	山口一郎	国立保健医療科学院 上席主任研究官
	高橋健夫	埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科 教授
	赤羽正章	国際医療福祉大学医学部放射線医学 教授

研究論旨

新しい放射線機器や治療用放射性薬剤による高度な治療を中心にして、放射線診断や IVR を含めた放射線医療における放射線防護体制を確保するために、法令や指針の策定に資することを目的として研究を実施した。取り組んだ課題は、外部放射線治療・RI 内用療法等の放射線治療、医療現場での放射線管理の実態、IVR 術者を主とした水晶体等価線量等である。このような高度な治療手法や診断手法、また広範な医療放射線防護の現状について資料を収集し、線量等のデータを取得・蓄積して、それらの分析・取りまとめを行った。その結果に基づいて問題点を明確にして対応策を示すとともに、国際的な指針や国内の諸法令とのハーモナイゼーションを図って、必要な指針やマニュアル等の案を作成した。本研究において、高度な放射線医療を放射線防護の観点から安全に有効に実施するために必要な環境を整備するうえで、重要な資料を示すことができたと考えられる。

A. 研究目的

本研究は、急速な進歩を続けている高度な放射線機器による治療や治療用放射性薬剤による治療（RI 内用療法）に対応して、法令や指針のあり方を検討し、国民の生命を守り健康を向上することに繋がる放射線利用の推進と放射線防護体制の確立に寄与することを目的とする。そのため、新たな治療手法を精査しつつ、国内の放射線医療の実態とニーズを調査して資料を蓄積し、国際放射線防護委員会（ICRP）や国際原子力機関（IAEA）などから示される国際的な指針と国内法令のハーモナイゼーションを図るための方策を検討する。さらに医療法およびその関連法令と国内の他の法令のハーモナイゼーションも図って、実効性があり明確な規制のあり方を検討し、新たな治療手法の開発を促進し国民がその恩恵を受けることのできるような環境の整備を目指す。また放射線治療だけではなく、

診療用放射線の全般における放射線防護の課題についても検討する。

外部放射線治療においては、放射線治療装置から出力される正しい放射線量を、病巣が存在する正しい照射位置・範囲へ正確に照射することが重要である。そして放射線治療装置から出力される放射線量は各施設の診療放射線技師・医学物理士により計測・調整されるが、この計測に用いる適切に校正された基準となる線量計・電位計の校正が法令のうえでは義務付けられていないのが現状である。そこで精度管理の観点から法令整備の必要性等について検討を行う。

RI 内用療法においては、残存甲状腺の破壊（アブレーション）は、現在日本では外来で 30 mCi (1,110 MBq) 投与することにより実施されることが多い。これは、本研究に先立つ厚労科学研究をもとに 2010 年 11 月に承認されたものである。しかし、2015 年版米国甲状腺学会ガイドラインでは、術後に癌の微少な残存がある場合には 100 mCi (3,700 MBq) 程度のアブレーションが必要であるとされている。本邦でも、国際的な基準に従って診療を行う必要性から、2018 年に改訂された甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは、アブレーションと補助療法が分けて明記され、補助療法として行う場合には、米国甲状腺学会ガイドラインに準じて 100 mCi (3,700 MBq) ～150 mCi (5,550 MBq) の投与量が推奨されるに至った。そこでこれに対応してアブレーションについて外来で 100 mCi (3,700 MBq) 投与を可能にする必要があると考えられ、そのための安全管理に関する詳細な検討を行うこととする。また RI 内用療法において、他には、今後、未承認の治療用放射性医薬品を導入するために治験等を実施する状況が増えることが予想され、放射線安全の確保の指針が必要となることから、これを検討課題とする。

さて、画像診断における課題のひとつとしては、X 線装置の利用の多様化等への対応がある。放射線診療で用いる室を多目的に使う場合の放射線防護の考え方の整理が必要であり、放射線診療室としているハイブリッド手術室を多目的に使うための法令整備を望む意見がある。また、救急診療でのハイブリッド ER(emergency room) システムでは IVR-CT が組み合わせられているが、診療の特性から迅速な対応が必要であり、それに救急の特性を考慮した放射線安全方策が現場で試みられており、その共有化を図る必要がある。また、診療用粒子線照射装置使用室での移動型 X 線 CT 装置の利用も可能とするように法令上で措置する必要性も考えられる。

放射線診断・IVR の放射線防護の課題として、IVR 術者等の水晶体の等価線量が懸案であり、本研究でも平成 28-29 年度にも取り組んできた。ICRP が 2011 年 4 月に発表したソウル声明で、水晶体のしきい線量が従来考えられていたよりも低いこと、職業被ばくについて水晶体の等価線量限度を 5 年間の平均で 20 mSv/年かつ年間最大 50 mSv まで引き下げること、が述べられ、これを受けて、IAEA や欧州連合の新しい安全基準にも、新たな水晶体等価線量限度が盛り込まれ、我が国においても新たな水晶体等価線量限度を法令へ取り入れるよう放射線審議会で見解具申が行われたものである。本年度の研究では、水晶体等価線量の高さが懸念される X 線透視を用いた治療手技の術者について防護メガネの効果等を含めより詳細なデータを収集する。

さらに、国内における医療現場において法令の適用が課題となっているさまざまな放射線診療行為について、最新の国際基準にも対応し、国内の実態にも合った合理的な放射線防護のあり方を考察し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応する検討を行う。

本研究では、このようなさまざまな項目を含む研究目的を達成するため、以下のように分担課題に取り組んだ。

細野 眞研究代表者

1-1 甲状腺癌の放射性ヨウ素 (^{131}I) 内用療法：甲状腺全摘術後の残存甲状腺の破壊（アブレーション）（2） ^{-131}I 1,110MBq (30mCi) を超える線量による外来治療における安全管理に関する研究－

1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の適正使用に関する検討

1-3 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

1-4 未承認放射性医薬品の治験等に係る放射線の安全確保に関する検討

山口一郎研究分担者

2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

高橋健夫研究分担者

3 放射線治療における放射線防護に関する研究

赤羽正章研究分担者

4 放射線診断・IVRにおける放射線防護に関する研究

分担課題ごとの目的を以下に示す。

A-1-1 甲状腺癌の放射性ヨウ素 (^{131}I) 内用療法：甲状腺全摘術後の残存甲状腺の破壊（アブレーション）（2） ^{-131}I 1,110MBq (30mCi) を超える線量による外来治療における安全管理に関する研究－

本研究は、関連学会が作成した「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1,110MBq) による外来治療 実施要綱」により既に行われているアブレーションに加え、1,110MBq を超える線量によるアブレーション及び補助療法を、安全かつ適切に外来診療で実施する場合に必要な患者毎の積算線量計算に使用される被ばく係数等の考え方を、平成 29 年度の分担研究報告等を基に再評価し、外来投与の安全性を検証した上で、「放射性ヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセルを用いたアブレーション及び補助療法の外来治療 実施要綱 (案)」を作成することを目的とする。

A-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

本邦においてルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液について、適正使用マニュアル及び臨床試験のための付則に従い臨床試験が実施されているところである。適正使用マニュアルでは、本剤により治療を受けている患者の退出にあたっては、第三者の放射線安全を確保するために、本剤投与患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が $10\mu\text{Sv/h}$ に達するまでの間、本剤投与後一定時間 (本剤投与後 24時間以上)、RI 内用療法専用の治療病室などへの入院が必要とされている。また、臨床試験のための付則では、本邦における放射線治療病室を有する施設数やベッド数が著しく不足している現状を思考し、医療法施行規則第 30 条の 12 に準ずる放射線安全の確保の方策として、具体的な放射線防護及び汚染防止措置等を講じた病室 (以下、「特別な措置を講じた病室」という) に係る基準及びその管理・運用、並びに本治療法に係わる医療従事者のみならず退出・帰宅した患者の遵守すべき行動規範等が示され、現在実施されている本邦での臨床試験は特別な措置を講じた病室への入院により実施されている。

現在実施されている臨床試験において放射線安全管理に係る知見 (中間データ) が得られてきたことから、本剤投与被験者の体内動態について確認し、これまでの海外報告に基づく検討結果と比較考察するとともに、本邦において、本剤を用いた治療を実施するにあたっての適正使用マニュアル及び特別な措置を講じた病室に係る付則について再度検討した。

A-1-3 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

本研究は、今後、P-カドヘリン陽性の再発固形癌への適応が期待される新しい RI 内用療法について、本邦においても海外に遅れることなく早期に治験を開始できるよう、投与された患者からの放射線に対する、診療従事者及び介護者ならびに公衆の安全確保のために必要な退出にかかる基準の再検討、及び本剤を治験で使用する場合の医療機関における安全管理面からの適正使用マニュアル (案) の見直しを目的とする。

A-1-4 未承認放射性医薬品の治験等に係る放射線の安全確保に関する検討

薬機法において承認されていない未承認放射性医薬品を用いて、改正省令に規定された、治験、臨床研究法で規定する特定臨床研究、再生医療等の安全性の確保等に関する法律で規定する再生医療等、先進医療及び患者申出療養を医療法の規制の下で実施する場合の放射線安全管理に関して、ICRP 勧告及び IAEA 等の国際勧告に掲げられる計画被ばく状況における医療被ばくの要件とハーモナイゼーションを図り、我が国の診療放射線の安全確保に関する指針及び未承認放射性医薬品を投与された患者等の退出に係る安全基準の作成に資する検討を行うことによって、公共の安全確保に資することを目的とする。

A-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

医療放射線防護の国内における実態を踏まえ、医療現場において法令の適用が課題となっている放射線診療行為について、最新の国際基準にも対応した合理的な放射線防護のあり方を提案し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応した規制整備に資する。

A-3 放射線治療における放射線防護に関する研究

放射線治療装置から出力される放射線量の計測には、適切に校正された基準となる線量計・電位計（以下、基準線量計）を利用するが、現時点ではこの基準線量計の校正が法令で義務付けられていない。その結果、基準線量計の校正予算が確保しにくい施設が存在し、一部の放射線治療施設では、推奨される頻度で基準線量計の校正が実施されていない。また放射線治療装置の放射線量の計測・調整手順は、第三者機関により確認されるべきであるが、国内においてその評価体制が存在するにも関わらず、第三者機関の利用は十分に普及していない。これらの状況は「がん放射線療法」を実施する基となる放射線量の正確性を左右する重要な課題であり、医療安全ならびに放射線防護の観点から法令整備の必要性等について検討を行う必要があると考えられる。

A-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護に関する研究

新たな水晶体等価線量限度を法令へ取り入れるため、実務レベルでの検討を進める必要があり、特に水晶体等価線量の高さが懸念されるX線透視を用いた治療手技の術者について、水晶体等価線量を推測する手段について基礎的データの集積が望まれている。現在、水晶体の等価線量は、頭頸部に装着した個人線量計から得られる測定値に基づき算定されているが、この算定はX線防護メガネによる被ばく低減効果を計算に入れていないため、実態を必ずしも反映していない。防護メガネ着用時の水晶体線量実態調査が国内で進められているが、その結果を正しく解釈し、防護メガネ着用を前提とした水晶体等価線量推定に利用するためには、防護メガネの種類や線量計の位置によるばらつきの程度を知る必要がある。

昨年度までの検討で、X線防護メガネの種類により被ばく低減効果が異なること、頭部の方向が防護メガネの効果に影響を与えること、防護メガネ内面から水晶体にかけての線量分布が不均一となるため線量の実測値が線量計の位置に影響されること、実臨床における防護メガネの効果はばらつきが大きいこと、防護グラスと顔面の隙間が大きいと遮蔽効果が低下すること、がわかった。今年度は、防護グラスと顔面の隙間を減らす新しいデザインの防護メガネが複数登場したので、これらの効果を検討する。あわせて、防護メガネの効果を反映した水晶体等価線量算定への活用が期待されている目尻と防護グラス内面の線量について、眼の線量との相関を評価する。

B. 研究方法

研究代表者、研究分担者、研究協力者で課題を分担して研究を実施した。分担課題ごとの研究方法を以下に示す。

B-1-1 甲状腺癌の放射性ヨウ素 (^{131}I) 内用療法：甲状腺全摘術後の残存甲状腺の破壊（アブレーション）（2） ^{131}I 1,110MBq (30mCi) を超える線量による外来治療における安全管理に関する研究－

甲状腺全摘後 I-131 を 3,700MBq 投与して治療し、治療病室に入院する患者について次の項目を検討した。

- 1) 体表面から 1m の点における 1cm 線量当量率 ($\mu\text{Sv/h}$)
- 2) 頸部のヨウ素集積率
- 3) 頸部及び甲状腺とそれ以外の組織・臓器における I-131 の実効半減期
- 4) 介護者及び家族を含めた公衆の被ばく係数

B-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

本邦において本剤を用いた臨床試験を実施している富士フィルム富山化学株式会社、及び第 1 相臨床試験の実施医療機関である横浜市立大学附属病院から、本剤の放射線防護に係る検討に必要なデータ（第 1 相臨床試験、中間データ）の提供を受けて、本剤が投与された被験者における本剤の動態について確認するとともに海外からのデータに基づいた放射線防護に関する結果と比較考察した。また、本剤が投与された被験者及び本治療法に携わった医療従事者等の線量、さらに、特別な措置を講じた病室における放射線防護の状況について確認するとともに、これら本邦での臨床試験の放射線防護に係るデータ（中間データ）から得られた知見を踏まえて、本剤の放射線安全管理面から適正使用マニュアル、及び特別な措置を講じた病室に係る付則について再度、検討した。

B-1-3 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

本剤による RI 内用療法の適応として考えられる P-カドヘリン陽性固形がんに関して、最近の知見を含めて調査を行った。また、本剤による海外第 I 相臨床試験の結果の概要について取りまとめ、今後の国内開発において想定される用法・用量の面から、治験で本剤が投与された患者の退出にかかる基準の考え方について、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）、IAEA の BSS、ICRP 勧告の「医学における放射線の防護と安全」（Publication 73 (1996)）、及び「密封されていない放射性同位元素により治療された患者の退出」（Publication 94 (2004)）等を参考として、再度、検討を行った。また、本剤を治験において使用する場合

の医療機関における安全管理面からの適正使用マニュアル（案）についても再度、検討を行った。

B-1-4 未承認放射性医薬品の治験等に係る放射線の安全確保に関する検討

IAEA 刊行の「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準」（1996年）（以下、「SS-115」という。）、「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準」（2014年）（以下、「BSS GSR Part 3」という。）及び「電離放射線の臨床使用における放射線防護と安全」（2018年）（以下、「SSG No. SSG-46」という。）、ICRP の報告書「医学における放射線の防護と安全（Pub. 73（1996年））」及び「非密封放射性核種による治療を受けた患者の解放（Pub. 94（2004年））」等の文献及び資料を収集して、未承認放射性医薬品を投与された患者等の退出に係る安全指針等に資する検討を行った。

B-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

行政機関に相談される事例を中心に、医療現場への視察やインタビュー調査により実態を把握し、国際的な規制動向も踏まえて、合理的な放射線防護のあり方の提案を試みた。課題として対象としたのは、(1) ハイブリッド手術室など新しい形態の放射線診療での放射線安全対策、(2) X線CTの遮蔽評価法、(3) 管理測定の適正化、(4) Ra-223の放射線管理、(5) その他の課題項目である。

B-3 放射線治療における放射線防護に関する研究

昨年度より基準線量計の校正、ならびに外部放射線治療装置の第三者機関による線量校正の実態調査を行い、放射線治療の精度管理に必要な法制化の具体的検討と、それに伴う医療機関等への実際に起こりうる影響について検討を行ってきた。本研究での検討項目は以下の3点である。

1. 電離箱線量計と電位計の校正の実態
2. 医療機関における外部放射線治療装置の第三者機関による線量校正の実施状況
3. 法制化の対象範囲と医療機関への影響

B-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護に関する研究

防護メガネについて昨年度も用いたパノラマシールド HF-350、HF-400（東レ）に加えて、新しい製品から AADCO フィットオーバー-LG-N190（ミハマメディカル）、プロテックアイウェア PT-COMET（マエダ）、Dr. B-Go（ドクタージャパン）、の3種類を選択、また、テンプル角度調整機能を有する試作品3サイズ（Normal, Over, Small, 東レ）も対象に含めた。頭部人体ファントムに防護メガネを取り付け、線量計を配置した状態で右大腿動脈経路の体幹部透視手技を模して配置する方針とした。透視時の術者医師の立ち位置にアクリルの台を設置、身長170cm相当の位置に頭部人体ファントムを配置し、頸部プロテクタ

を装着した。患者を模したファントムとして、血管撮影装置の寝台に JIS 水ファントム（楕円）を置いた。術者から見て X 線管や患者ファントムは左側に位置する。術者ファントムの向きとして、頭部の方向はモニター正面を向いた状態と、その±45 度、の 3 方向の条件を設定し、測定した。ただし線量計の個数に限度があったため、HF-400 については正面のみ測定した。線量計には nanoDot（OSL 線量計：長瀬ダンダウア株式会社）を用いた。線量計取り付け位置は、左右眼球表面、左目尻（DOSIRIS（仏国 IRSN 開発の水晶体用線量計）を装着する位置と同じ位置）、頸部プロテクタ左前面、グラス左側面の内面と外面。照射に使用した装置はシーメンス社 Artis Q TA。

C. 研究結果および考察

分担課題ごとの研究結果および考察を以下に示す。

C-1-1 甲状腺癌の放射性ヨウ素（¹³¹I）内用療法：甲状腺全摘術後の残存甲状腺の破壊（アブレーション）（2）¹³¹I 1,110MBq（30mCi）を超える線量による外来治療における安全管理に関する研究一

- 1) 投与後 1 時間の患者 11 例の線量率平均値は 162 μ Sv/h（120 μ Sv/h～210 μ Sv/h）であった。また、患者の体内残留放射能（I-131）は顕著に減少して、投与 2 日後（48 時間後）には全例が現行の退出基準（2）に適合する 30 μ Sv/h 以下を満たした。
- 2) 対象患者 11 例の頸部のヨウ素集積率計測結果として、平均の集積率は 1.56±1.34%（0.31%～4.13%）であり、内訳として 11 例中 8 例は集積率 1%前後に、3 例は集積率 3%～4%前後を示し、頸部のヨウ素集積率 5%未満の値であった。
- 3) 1 メートルの距離における 1cm 線量当量率を投与後 1 時間より 7 日間継続的に測定したところ、11 例中 7 例で、5 日目以降の線量率は有効測定範囲以下になった。
- 4) 頸部以外及び頸部の残留放射能を基礎として算定式で求めた結果、I-131 投与後直ちに退出・帰宅した場合の介護者及び公衆の積算線量は、抑制すべき線量（介護者：5mSv/件又は公衆：1mSv/年）を超えないと試算された。

また、補助療法の推奨投与量は 3,700 MBq～5,550MBq であり、大多数の症例では 3,700MBq が用いられると考えられるものの、5,550MBq までの投与量のニーズも想定される。本課題で検討した頸部のヨウ素集積率 5%ならびに被ばく係数を適用し、5,550MBq を投与した場合の介護者及び公衆の積算線量を同様に試算すると、1.84mSv 及び 0.92mSv と試算された。このことは、一定の行動制限を課すことにより、3,700MBq～5,550MBq の投与量による補助療法を外来で実施できる可能性を示しているが、5,550MBq 投与による補助療法を外来で安全に実施するには、更なる安全管理への配慮が必要と考えられる。

C-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

6名の被験者に対して計17回本剤が投与された際の本剤投与後の被験者の1メートルにおける1センチメートル線量当量率の推移は、本剤投与後2時間で $27.2 \pm 4.1 \mu\text{Sv/h}$ (平均値 \pm SD)、投与後4時間で $18.2 \pm 1.9 \mu\text{Sv/h}$ 、投与後6時間で $15.5 \pm 1.7 \mu\text{Sv/h}$ 、投与後24時間で $6.8 \pm 1.0 \mu\text{Sv/h}$ 、そして投与後48時間で $4.9 \pm 1.7 \mu\text{Sv/h}$ であった。本剤投与被験者の特別な措置を講じた病室からの退出時の1センチメートル線量当量率は、本剤投与の翌日に退出した被験者(3名、8例)で $5.6 \pm 1.9 \mu\text{Sv/h}$ (平均値 \pm SD)。そして、臨床試験の計画上又は被験者事由により本剤投与の翌々日に退出された被験者(6名、9例)で $5.3 \pm 2.4 \mu\text{Sv/h}$ であった。医療従事者の個人積算線量は、6名の被験者に対して1回目の治療に対する投与翌々日までの医師の個人積算線量は $13.8 \pm 5.0 \mu\text{Sv}$ (平均値 \pm SD)、2回目以降については投与翌日の退出までで $2.0 \pm 1.2 \mu\text{Sv}$ であった。臨床試験においては、診療用放射性同位元素使用室にて本剤投与約4~6時間後に被験者は特別な措置を講じた病室に移動し、24時間以上入院したが、この病室内の空間線量を把握する目的で、多機能電子線量計(千代田テクノロ DOSE³: ドーズキューブ)を用いて測定した結果、病室内の積算空間線量としては、ベッド横(鉛衝立の前面:被験者側)の線量が高く、一方、被験者から最も離れていた病室の入口側が比較的低かった。

C-1-3 イットリウム-90 標識抗P-カドヘリン抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

新しいRI内用療法の開発を目指して、米国で第I相臨床試験が実施され、今後、国内での開発が想定されるイットリウム-90 標識抗P-カドヘリン抗体注射液について、国内治験で想定される用法・用量に基づき、患者以外の者の放射線防護対策の確立に資する検討を行った。その結果、医療法施行規則第30条の15に基づく「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成10年6月30日付医薬安発第70号)の基準に照らして、用法・用量(最大投与量 $2,220\text{MBq}/\text{回}$ 、投与間隔:12週以上、投与回数:年間最大4回投与)においては、本剤が投与された患者の退出・帰宅にあたって、病院の適切に管理された区域から退出及び帰宅可能と考えられた。

C-1-4 未承認放射性医薬品の治験等に係る放射線の安全確保に関する検討

未承認薬放射性医薬品の退出に係る基準のまとめ

(1) 未承認放射性医薬品投与患者等の退出に係る線量基準について

ICRP及びIAEA勧告が推奨している、

- ① 介護者の線量拘束値は、実効線量として 5 mSv/事例 、
- ② 介護者以外の被ばく線量限度は、実効線量として 1 mSv/年 (公衆被ばくの線量限度)

なお、線量基準は承認済放射性医薬品の退出に係る基準と値は同じであるが、従来の 1cm 線量当量は実効線量に改めることとする。

(2) 実効線量評価に係る被ばく(占有)係数について

IAEA SS-115 (1996年)、ICRP Pub. 94 (2004年) 及び平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金「医療放射線の安全確保に関する研究」の検討結果を基礎として、介護者の被ばく(占有)係数は、0.25 の導入が妥当である。なお、他の被ばく対象者の被ばく(占有)係数は、ガイドライン等で当該未承認放射性医薬品投与患者等との接触距離及び接触時間に制限を設けた場合、制限に対応した被ばく(占有)係数を用いるものとする。

(3) 体内残存放射線を推定する場合のその他の補正因子について

第三者の被ばく線量は、未承認放射性医薬品を投与された患者等に対する投与量、物理的半減期又は実効半減期に基づく体内残存放射線の推移により算定される。その際、ICRP Pub. 94 及び IAEA BSS GSR Part 3 (2014年) 勧告で指摘している最適化の算定方法として、例えば、組織・臓器への摂取率、組織・臓器における医薬品核種の生物学的半減期の導入を考慮すること。

C-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

(1) 放射線診療で用いる室を多目的に使うことを想定した場合の放射線防護の考え方を整理し、このうちハイブリッド手術室に関するものは現場に支持されていると考えられた。救急診療でのハイブリッド ER(emergency room) システムでは IVR-CT が組み合わされているが、診療の特性から迅速な対応が必要であり、それに救急の特性を考慮した放射線安全が現場で試みられており、その共有化を図る必要がある。また、診療用粒子線照射装置使用室での移動型 X 線 CT 装置の利用も可能とするように措置すべきと考えられた。(2) 米国 NCRP Report No. 147 を参考にし、日本での実測値を基にして作成したガイドライン案を更新し、エネルギースペクトルの硬化も考慮した修正を行った。(3) 遮へい壁外側での管理測定の高頻度に関し検討し、近年、遮へい壁劣化の事例が報告されていない一方で施工時の問題が発生し得ることから、施工の際の確認を確実にを行うことで、今後、管理測定の高頻度に関して段階的な管理を取り入れてもよいのではないかと考えられた。(4) 医療機関での放射線管理のデータを解析し、Rn-219 以下の放射性核種が室内空気中から検出できることを確認し、従事者の線量推計を試みた。(5) 介助が必要な患者の検査時の医療安全上の配慮から室内操作を認めるかどうかを検討し、現行規制上も近接での撮影が必要な場合との整理で可能とし得るが、散乱体周辺の線量分布を考慮すると眼の水晶体の等価線量限度の引き下げが予定されており、単純撮影の介助でも放射線防護に配慮が必要であると考えられた。

C-3 放射線治療における放射線防護に関する研究

①電離箱線量計と電位計の校正についての法制化による医療機関への影響は大部分の施設で問題ないことが予想され、法制化に適していると考えられる。②第三者機関による医療機関の外部放射線治療装置の出力線量の確認は、現状、実施医療機関が半数に達していないことに鑑みると、現時点では、法制化することは時期尚早と考えられる。

C-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護に関する研究

左向きの両眼と正面の左眼について線量低減率をグラフで示した。線量低減率 = $1 - (\text{防護メガネありの線量}) \div (\text{防護メガネなしの線量})$ とした。線量低減率は、-1%から70%までばらついた。新製品の中では、PT-COMET が比較的良好な線量低減率を示した。試作品3タイプは、 temple に角度をつけてガラス下縁を顔面に近付けると、左眼の線量低減率がそれぞれ向上した。右眼についても、normal と over の2タイプでは temple に角度をつけることで線量低減率が向上したが、small についてはそれほど向上しなかった。

D. 結論

本研究では、治療手法に対応する診療用放射線の防護に関する課題を中心に、国内の医療実態や診断・IVR手法に関する課題も含めて取り組んだ。本研究の全体を通じて国際的な動向への対応を図ったことが主旨のひとつであるが、甲状腺癌の放射性ヨウ素 (^{131}I) による残存甲状腺のアブレーションや眼の水晶体の等価線量限度に係る課題にはそれが端的に表れている。

診療用放射線の技術は常に進歩しており、また医療放射線防護の指針も常に進化している。幅広い診療ガイドラインの改訂や患者の医療ニーズの推移に対しても放射線医療の領域における適切な対応が求められる。そのような動向に対応した国内の法令や指針、制度のアップデートを行って、国民が最新の放射線医療を享受できるような態勢を整えることが重要であると考えられた。今回取り組んだ課題のひとつであるルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログによる神経内分泌腫瘍の治療のように、有望な放射線医療手法があるのであれば、有効性を検証して臨床の場への導入を進められるよう、関連した放射線防護の指針を速やかに整備することが不可欠である。

分担課題ごとの結論を以下に示す。

D-1-1 甲状腺癌の放射性ヨウ素 (^{131}I) 内用療法：甲状腺全摘術後の残存甲状腺の破壊（アブレーション）（2） ^{131}I 1,110MBq (30mCi) を超える線量による外来治療における安全管理に関する研究

現在、遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後にヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセルの 1,110MBq による外来治療を実施するにあたっては、関連学会が作成した「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1,110MBq) による外来治療 実施要綱」に従っているが、1,110MBq を超える投与量が必要な再発リスクの高い患者における補助療法では、本研究にて再評価した頸部のヨウ素集積率、介護者及び公衆の被ばく係数等を反映した新たな実施要綱を作成し、その実施要綱を遵守して実施することが、放射線防護ならびに医療の安全確保においても必須とされることが結論される。

D-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

本邦での臨床試験で得られた知見、及び本剤を用いた治療を実施する医療現場の視点も踏まえて適正使用マニュアル（第3版、案）及び放射線防護及び汚染防止措置等を講じた病室の要件等について検討を行った。さらに放射線安全管理に係るデータ及び知見等が蓄積されていくところである。これらデータ等に基づき、必要に応じて、適正使用マニュアル（案）及び（付則）特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）等をより適切な内容として整備していく必要がある。

本邦においても早期導入を求める声が高い薬剤であるが、使用にあたっては、本剤を安全に取り扱うとともに、放射線の被ばく防止及び汚染防止措置を徹底することが不可欠である。この放射線安全管理の面から、臨床試験のための付則として、特別な措置を講じた病室に入院中の投与患者の尿については一時的に保管することとしている。一方、蓄尿操作に伴う病室内の汚染リスク等の問題もあり、今後、蓄尿に係る対応について放射線安全管理の面を十分に踏まえて慎重に検討していくことが必要と考えられる。

D-1-3 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

国内治験の実施にあたっては、治験を実施する施設で非ホジキンリンパ腫に適応されるイットリウム-90 による RI 内用療法での最大投与量（1, 184MBq）を超えた放射エネルギーによる本剤標識を行い、患者に複数回投与されることが想定されることから、本剤を治験で使用する際の医療機関における安全管理面からの適正使用マニュアル（案）について再度、検討を行い作成した。本剤の使用にあたっては、当該マニュアル（案、第2版）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。

本剤による RI 内用療法の開発は、海外で第 I 相臨床試験データが得られた早い段階であり、今後の国内での第 I 相臨床試験を含め、国内外で探索的試験及び検証試験へと試験が進むにつれてデータが蓄積されていくものと考えられる。今後、治験で使用して得られたデータや知見及び国際動向を考慮して当該マニュアル（案）における放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であると考えられる。

D-1-4 未承認放射性医薬品の治験等に係る放射線の安全確保に関する検討

未承認放射性医薬品を投与された患者等が、病院又は診療所から退出・帰宅した場合の放射線安全管理に関して、ICRP 及び IAEA 等の国際勧告等との整合を図りつつ、我が国の公共の安全確保に資するための検討を行った。

① 未承認放射性医薬品投与患者等の退出に係る線量基準について

イ 介護者の線量拘束値は、実効線量として 5 mSv/事例、

ロ 介護者以外の被ばく線量限度は、実効線量として 1 mSv/年（公衆被ばくの線量限度）

なお、線量基準は、承認済放射性医薬品の退出に係る基準値は同じであっても、従前の

1cm 線量当量は実効線量に改めることとする。

② 実効線量評価に係る被ばく(占有)係数について

介護者の被ばく(占有)係数は、0.25の導入が妥当である。なお、他の対象者の被ばく(占有)係数に関しては、ガイドライン等で当該未承認放射性医薬品投与患者等との接触距離及び接触時間に制限を設けた場合、制限に対応した被ばく(占有)係数を用いるものとする。

③体内残存放射エネルギーを推定する場合のその他の補正因子について

第三者の被ばく線量は、未承認放射性医薬品を投与された患者等に対する投与量、物理的半減期又は実効半減期に基づく体内残存放射エネルギーの推移により算定される。その際、ICRP Pub. 94 及び IAEA BSS GSR Part 3 (2014年) 勧告で指摘している最適化の算定方法として、例えば、組織・臓器への摂取率、組織・臓器における医薬品核種の生物学的半減期の導入を考慮することを推奨している。

D-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

医療現場での放射線管理の課題に対して、関係者の理解が得られる具体的な規制整備の方向性や管理手法を提示した。

D-3 放射線治療における放射線防護に関する研究

本研究で検討を重ねてきた高精度化する放射線治療の品質管理・医療安全を勘案し、法令もしくは通達に「放射線治療を行う施設では、投与する放射線の量を適正に管理するため、リファレンス線量計の校正を年1回行う。」ことを記載することに関して関連団体の同意を得ていきたい。

D-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護に関する研究

防護ガラス下縁と顔面の隙間を減らすよう調節する機能は、個人差を解消し、防護メガネの遮蔽効果を向上する。調節機能を有する製品の登場が待たれる。

目尻の線量もガラス内面の線量も、眼の線量との相関は不良であり、水晶体等価線量をより正確に測定する目的で役立つことは難しい。目尻の線量は過小評価が少ないこと、ガラス内面の線量は過大評価が少ないこと、を利用して、防護の上で役割を与えることはできるかもしれない。

E. 研究成果

細野 眞研究代表者

Hosono M. Perspectives for Concepts of Individualized Radionuclide Therapy, Molecular Radiotherapy, and Theranostic Approaches. Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019 in press.

Hosono M. Radiation protection in therapy with radiopharmaceuticals. International Journal of Radiation Biology 2018 (published online: 28 Sep 2018)1-4. doi:10.1080/09553002.2018.1516910

Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Yanagida S, Kinuya S. Introduction of the targeted alpha therapy (with Radium-223) into clinical practice in Japan: learnings and implementation. Annals of Nuclear Medicine 2019;33:211-221.

Uemura H, Uemura H, Nagamori S, Wakumoto Y, Kimura G, Kikukawa H, Yokomizo A, Mizokami A, Kosaka T, Masumori N, Kawasaki Y, Yonese J, Nasu Y, Fukasawa S, Sugiyama T, Kinuya S, Hosono M, Yamaguchi I, Akagawa T, Matsubara N. Three year follow up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Int J Clin Oncol 2019;24(5):557-566.

Hayashi S, Takenaka M, Hosono M, Nishida T. Radiation exposure during image-guided endoscopic procedures: The next quality indicator for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. World J Clin Cases. 2018;6(16):1087-1093.

Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Inada M, Fukuda K, Tatebe H, Ishikawa K, Nakamatsu K, Kanamori S, Hosono M. Tumor Hypoxia Detected by ¹⁸F-fluoromisonidazole Positron Emission Tomography (FMISO PET) as a Prognostic Indicator of Radiotherapy (RT). Anticancer Research 2018;38(3):1775-1781.

Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Nakamura N, Yamada T, Yanagida S, Kitaoka A, Kojima K, Sugano H, Kinuya S, Inoue T, Hatazawa J. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med 2018;32(3): 217-235.

Matsubara N, Nagamori S, Wakumoto Y, Uemura H, Kimura G, Yokomizo A, Kikukawa H, Mizokami A, Kosaka T, Masumori N, Kawasaki Y, Yonese J, Nasu Y, Fukasawa S, Sugiyama T, Kinuya S, Hosono M, Yamaguchi I, Tsutsui H, Uemura H. Phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. Int J Clin Oncol 2018;23(1): 173-180.

山口一郎研究分担者

Ishikawa T, Matsumoto M, Sato T, Yamaguchi I, Kai M. Internal doses from radionuclides and their health effects following the Fukushima accident. J Radiol Prot 2018;38(4):1253-1268.

Kunugita N, Shimura T, Terada H, Yamaguchi I. Tokyo Electric Power Company Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant accident and public health. Journal of the National Institute of Public Health 2018;67(1):2-10.

Terada H, Yamaguchi I, Shimura T, Svendsen ER, Kunugita N. Regulation values and current situation of radioactive materials in food. Journal of the National Institute of Public Health 2018;67(1):21-33.

Yamaguchi I, Shimura T, Terada H, Svendsen ER, Kunugita N. Lessons learned from radiation risk communication activities regarding the Fukushima nuclear accident. Journal of the National Institute of Public Health 2018;67(1):93-102.

Shimura T, Yamaguchi I, Terada H, Kunugita N. Lessons learned from radiation biology: Health effects of low level exposure to ionizing radiation on humans regarding the Fukushima accident. Journal of the National Institute of Public Health 2018;67(1):115-122.

山口一郎. 医療放射線安全関連法令から見た線量管理の現状. 医療放射線防護 2018;(78):20-25.

山口一郎. 医療放射線施設の立入検査－医療放射線管理に関するサイトで比較的よく閲覧されているページの紹介－. 医療放射線防護 2018;(78):62-69.

山口一郎. 医療放射線安全ルールの課題. 医療放射線防護 2018;(78):75-78.

高橋健夫研究分担者

Yamano T, Takahashi T, Ueno S, Iigima Y, Nishimura K, Washizu K, Soda R, Utsumi N, Hondo M, Shimbo M, Hatanaka S, Haryu M. Evaluation of Quality of Life and Psychological Response in Recurrent and Metastatic Tumors Treated with Palliative Radiotherapy. Journal of Cancer Therapy 2018; 9:351-361.

Hatanaka S, Shimbo M, Hariu M, Nakajima G, Todoroki K, Hosaka K, Watanabe T, Washizu K, Utsumi N, Yamano T, Nishimura K, Takahashi T. Simple index for validity of the evaluation point for dosimetric verification results of intensity-modulated radiation therapy using a Farmer-type ionization chamber. *Journal of X-Ray Science and Technology* 2018;26 (3) : 473-480.

Murata H, Okamoto M, Takahashi T, Motegi M, Ogoshi K, Shoji H, Onishi M, Takakusagi Y, Okonogi N, Kawamura H, Okazaki A, Asao T, Kuwano H, Nakano T. SUVmax-based Parameters of FDG-PET/CT Reliably Predict Pathologic Complete Response After Preoperative Hyperthermo-chemoradiotherapy in Rectal Cancer. *Anticancer Research* 2018; 38: 5909-5916.

Nakamura N, Kawamori J, Takahashi O, Shikama N, Sekiguchi K, Takahashi T, Kato S, Ogita M, Motegi A, Akimoto T. Palliative radiotherapy for breast cancer patients with skin invasion: a multi-institutional prospective observational study. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(6):555-558.

Takahashi S, Kinuya S, Nonomura N, Shinohara N, Suzuki K, Suzuki H, Nakamura K, Satoh T, Tateishi U, Yoneda T, Horikoshi H, Igawa T, Kamai T, Koizumi M, Kosaka T, Matsubara N, Miyake H, Mizokami A, Mizowaki T, Nakamura N, Nozawa M, Takahashi T, Uemura H, Uemura M, Yokomizo A, Yoshimura M, Kakehi Y. Japanese expert panel meeting on the management of prostate cancer with bone metastases. *Oncol Ther* 2018;6:157-171.

Watanabe T, Miyashita H, Notake R, Todoroki K, Nakajima G, Washizu K, Utsumi N, Hatanaka S, Hariu M, Yamano T, Nishimura K, Shimbo M, Takahashi T. Retrospective analysis of multi-institutional, patient-specific treatment planning results of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for gynecological cancer using V100%. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* 2018;41:1069-1074.

赤羽正章研究分担者

Katsura M, Sato J, Akahane M, Kunimatsu A, Abe O. Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *Radiographics* 2018;38(2):450-461.

Katsura M, Sato J, Akahane M, Tajima T, Furuta T, Mori H, Abe O. Single-energy metal artifact reduction technique for reducing metallic coil artifacts on post-interventional cerebral CT and CT angiography. *Neuroradiology* 2018;60(11):1141-1150.

Gonoi W, Hayashi TY, Okuma H, Akahane M, Nakai Y, Mizuno S, Tateishi R, Isayama H, Koike K, Ohtomo K. Development of pancreatic cancer is predictable well in advance using contrast-enhanced CT: a case-cohort study. *Eur Radiol* 2017;27(12):4941-4950.

Katsura M, Sato J, Akahane M, Mise Y, Sumida K, Abe O. Effects of pure and hybrid iterative reconstruction algorithms on high-resolution computed tomography in the evaluation of interstitial lung disease. *Eur J Radiol* 2017;93:243-251.

F. 参考文献

1. ICRP Publication No.103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 2007
2. ICRP Publication No.105. Radiological Protection in Medicine. 2007
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions/Early and late effects of radiation in normal tissues and organs - threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. 2012
4. IAEA Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part 3). July 2014
5. IAEA Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide No. SSG-46. 2018
6. 医療法 第3章 医療の安全の確保
7. 医療法施行規則 第1章の3 医療の安全の確保、第4章 診療用放射線の防護