

PRRT 国内導入に向けた取り組み

横浜市立大学附属病院 放射線科

高野 祥子

1 希少がん・神経内分泌腫瘍と PRRT

PRRT とは、Peptide Receptor Radionuclide Therapy(ペプチド受容体核医学内用療法)の略です。未だ社会に馴染みのない言葉ですが、PRRT のことを詳しく書く前にまずこの治療の対象となるがんの種類について、少しだけ触れておきたいと思います。神経内分泌腫瘍という希少がんの名前を聞かれたことがあるでしょうか。最近だと Apple 社の CEO だったスティーブ・ジョブズ氏がこの病気で亡くなったので、少し有名になりました。

神経内分泌細胞という全身に分布している細胞に由来する腫瘍の総称で、全身どこにでもできることがあるのですが、特に膵臓または消化管から発生する神経内分泌腫瘍の患者さんは PRRT の良い適応となると言われています。

この年間発症率が 10 万人当たり 4.78 人、国内で 1 年間に治療を受けた患者さんの数は 11,000 人以上にのびます。胃癌の患者さんが約 13 万人と言われているので、その 10 分の 1 弱といったところでしょうか。

右のグラフは、すべてのがんの発生率と神経内分泌腫瘍の発生率の年代別の推移を表したものです (図 1)¹。すべてのがんは人口 1 万人あたり 400 人、神経内分泌腫瘍は人口 10 万人あたり 1 人からスタートしていて、軸の縮尺はだいぶ違うのですが、このグラフからはっきり言えることは、すべてのがんに比べて神経内分泌腫瘍の発生率がここ 20 年で急激に増加している、ということです。この理由には診断能の向上など、色々な要素があると言われていますが、とにかく一昔前に比べると、決してまれな病気とは言い切れないものになってきています。

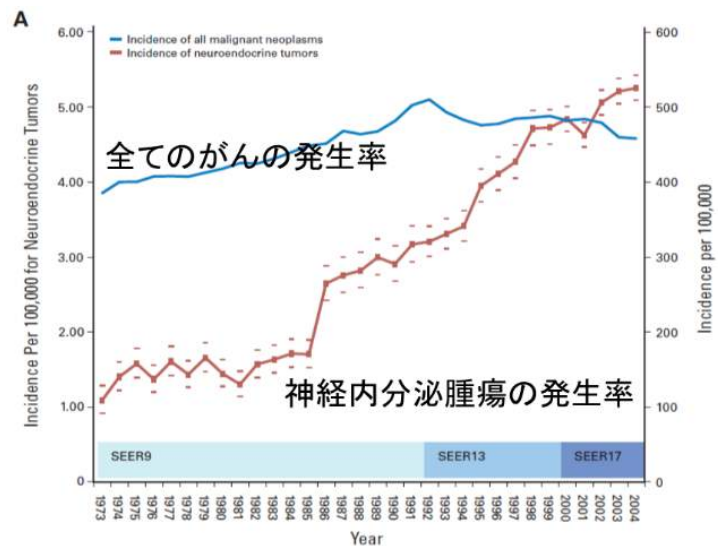


図 1 神経内分泌腫瘍の発生率の増加

¹James C. Yao, et al. J Clin Oncol 2008;26:3063-3072.

2 私と PRRT の出会い

次に一人の患者さんを紹介したいと思います。この方は私の今の活動の原点となった患者さんです。43歳男性、膵臓原発の神経内分泌腫瘍の患者さんでした。

2001年に、はじめて病気が見つかり、その時すでに肝臓にいくつかの転移がある状態だったそうです。膵臓と肝臓の半分を切る手術を受けられましたが、5年後の2006年に再発。そこからは、大手術や放射線治療、抗がん剤は当時日本では承認されていなかったものも含めてありとあらゆる治療を日本各地で尽くされ、それでも病状が進行し全身の状態が悪くなったために、最後ご自宅近くの当院に紹介受診されました。しかしその後、PRRTという治療を強く希望されて、多発骨転移（図2）、肝転移という病状を押してスイスに渡航されました。

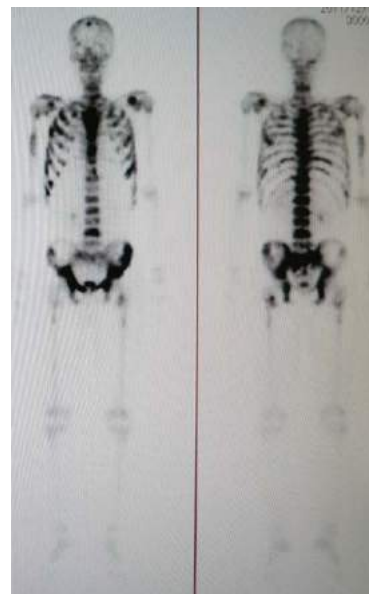


図2 骨シンチグラフィ画像

スイスでは、あまりの全身状態の悪さに、治療を断られたそうです。しかし最終的には、患者さんの非常に強い希望によってスイスの主治医とよく相談したうえで、15mCi という非常に少ない量の投薬をうけ、日本に帰国されました。そして帰国後数日で、病状の進行によりお亡くなりになりました。

4年前の当時、私は放射線科医1年目で、がんプロの大学院生としての勉強のために、当院の臨床腫瘍科で3か月間の研修をさせていただいていました。この時のカンファランス中に、この患者さんが亡くなったという電話連絡が、ちょうど私の指導医に入りました。その時はじめて、私はこの患者さんの存在と、そしてこの患者さんが、こんな多発転移の病状をおしてまでスイスに受けに行かれた治療、PRRTという治療法の存在を知りました。当時の私には、日本では受けられない、かつこんなに辛い病状を押してまで海外に行くほど効果を期待する、そんな治療があるらしい、ということが衝撃的で、“今、日本の神経内分泌腫瘍患者さんに何が起きているだろう、ということが全く理解できませんでした。これが、私のPRRTとの出会いでした。

3 海外では標準治療の PRRT

その後、私は海外の文献を読み漁って、PRRTについて調べました。PRRTは日本語に訳すと、『ペプチド受容体核医学内用療法』となります。

神経内分泌腫瘍細胞の表面には、ソマトスタチン受容体が多く発現しています。このソマトスタチン受容体に特異的に結合するペプチドが1980年代に開発され、さらに1990年代に入る

と金属を安定化するキレートを使ってペプチドと核種（放射性物質）を結合させることができるようになりました。これを体内に静脈注射すると、ペプチドが選択的に腫瘍細胞に取り込まれ、一緒に細胞内に入った核種が放射線を出します。これによって腫瘍細胞を体の中から放射線治療する、というのがこの治療の仕組みです（図3）。

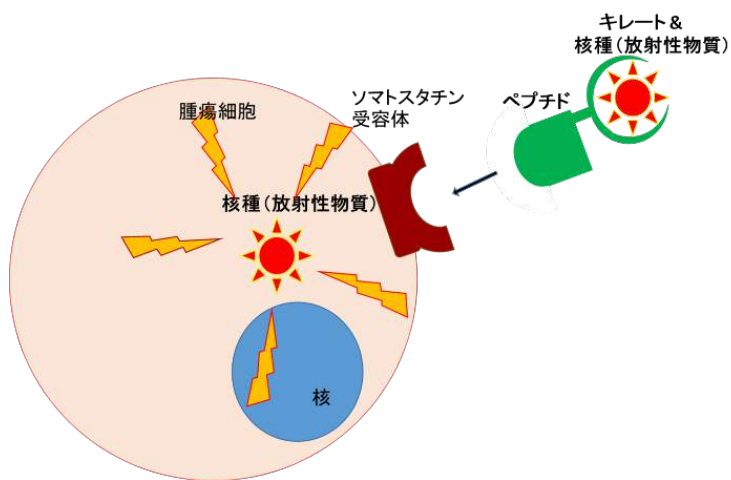


図3 PRRT 模式図

この放射性物質から出る放射線が届く範囲は数ミリなので、腫瘍以外の正常な細胞にはほとんど放射線が当たらず、副作用が少ないのが特徴とされています。さらに良いことは、このキレートの中に入れる核種を、診断用のものに変えて先に投与することができるという点です。これにより病気の位置や広がりを正確に把握したり、目的の病気にはしっかりと薬剤が集まり他の正常臓器には異常に薬剤が集まらないことを確認したりしてから、治療用の核種を投与することができます。このように診断と治療が融合し、効果や副作用を予測できる手法は近年注目され、Therapeutic(治療)とDiagnostic(診断)を合わせた造語で **Theranostics** と呼ばれるようになりました。

右の3つのCT写真は、実際に当院からPRRTを受けられた方のものです。（図4）治療前には赤い矢印で示すように、肝臓の中に大きな病変がいくつもありました。治療中の写真では、腫瘍に薬剤がよく集まっているのがわかります。そして治療後の右下写真では、腫瘍は非常に小さくなっています。

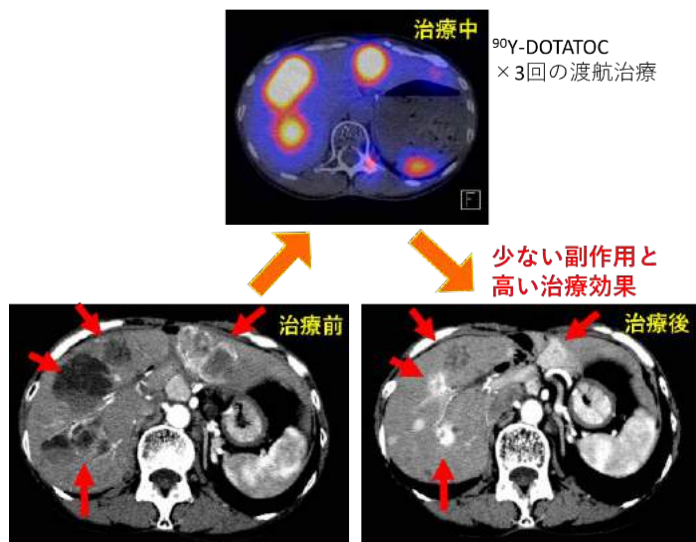


図4 PRRT 前後の造影CT画像と治療中のSPECT-CT画像

2012年当時、海外ではすでにヨーロッパとアメリカを中心に世界中の施設で、この治療が行われていました。高い治療効果についても認められていて、ENETSやESMOといったヨーロッパのガイドラインでは、標準治療のひとつとして位置付けられていました。日本ではこの治療ができないために、この治療のことをご自身で調べた患者さんたちが、自力で海外に渡航している現状があることも分かってきました。

4 国内に立ちはだかる問題

“どうしてこれだけの治療が日本ではできないのか”、調べていくうちにそこには大きく分けて3つの問題があることが分かりました。

知識のある医療従事者の不足

まず一つ目は、PRRT について知識のある医師が国内にいないことでした。“誰も知らないなら自分で勉強しに行けばいい”、ということで、がんプロのプログラムを利用させていただいて、臨床腫瘍科の先生方と一緒に、2013年2月にスイスバーゼル大学を訪ねました。バーゼル大学の先生方は、はるばる訪ねてきた私たちをととても歓迎してくださって、当院からお願いした患者さんの治療のことや、薬の作り方、投与方法など詳細に教えていただき、様々な議論をしたりしました(写真1)。今もバーゼル大学と連携して、PRRTを必要とする患者さんを日本から先方をお願いしています。緊密な連携体制ができていますので、何かあればすぐメールでやり取りができるようになっていました。さらにその年の11月には、こんどは Wild 先生に日本に来ていただいて、がんプロの市民公開講座を横浜で講演していただきました。講演はたくさんの横浜市民の方や、全国からの患者さん・ご家族もいらっしゃって大盛況で、多くの方々に PRRT のことを知っていただくことができました。

バーゼル大学と連携して患者さんを治療していくにあたって、少なくとも PRRT 治療前の診断薬だけでもなんとか、日本で開始する必要性がありました。当時は診断薬についても、国内の薬事承認がないため、医師の個人輸入という手続きを使って、2013年12月からオクトレオスキャン®という診断薬の使用を開始しました。

以降長らく患者さんの自費診療という形で検査を続けてきましたが、こうしたデータの蓄積や患者会の方々の働きかけ、企業の方たちの尽力により、今年1月ついにオクトレオスキャン®は保険診療で行うことができるようになりました。



写真1 スイスバーゼル大学訪問時
中央が核医学科教授 Wild 先生



写真2 アメリカ M.D. Anderson Cancer Center 訪問時
中央右が核医学科教授 Rohren 先生、左端は筆者

核医学病床の不足

2つめは、核医学病床の不足の問題です。通常、放射性物質を投与して行う核医学内用療法は、日本では分厚い鉛の壁や専用の空調設備を備えた核医学病床と呼ばれる特別な病室で行うのが一般的です。しかし実は、この病室は今日本で非常に不足している病室でした。

この病室を使う主な治療に、甲状腺癌術後の放射性ヨウ素内用療法という治療があります。これは日本でも標準治療になっている大事な治療なのですが、年間実施件数は増えているのに、核医学病床は減ってしまうという逆転現象が起きています。結果として患者さんの待ち時間がどんどん長くなり、2010年時点で平均5.2ヶ月待っているという調査結果があります(図5)²。

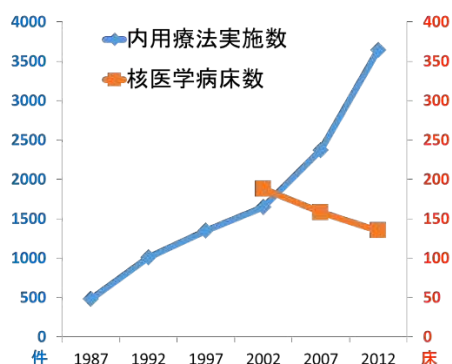


図5 国内の核医学病床数と内用療法実施件数



一方、別の研究では待ち時間が6ヶ月を超えると明らかに予後が悪くなるというデータも示されています。³ 全国には未だに核医学病床がない県すらあり、日本の核医学病床は非常にひっ迫していること、甲状腺癌だけで完全に飽和状態と言えることが分かります。

こんな中で、一体日本のどこで PRRT をやればいんだらう、と途方に暮れかけましたが、解決策がありました。PRRT に使う核種は数ミリの範囲でほとんどの放射線がぴたっと止まる性質があり、しかもヨウ素と違って汗や息から出てくることはないという特徴があります。したがって、核医学病床のような分厚い壁や空調設備がなくても安全に行えると考えられました。そこで、さらに調べると、ちょうど横浜市立大学と MOU を結んでいるアメリカの有名ながんセンター M.D. Anderson Cancer Center が、外来で PRRT を行っているということが分かりました。早速2014年1月に訪問して、そのやり方や安全性について教わってきました(写真2)。私達が持ち帰ったデータ等をもとに、関係学会や有識者の先生方をお願いをして、日本でどうしたら安全にできるかということは何度も検討してもらい、2016年5月、ついに日本で PRRT 治療薬の一種である Lu-DOTATATE について、核医学病床のような特別な病室でなくても安全に治療を行うためのマニュアルを、厚生労働省の班研究と日本核医学会から公開していただくことができました。⁴

²第7回全国核医学診療実態調査報告書 RADIOISOTOPES 2013;62:545-608

³Higashi T, et al. J Nucl Med 2011;52:683-689.

⁴ルテシウム-177 標識ソマトスタチンアナログ(Lu-177-DOTA-TATE)注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル

法律の二重規制

最後に、未だに立ちはだかっている問題があります。それは法律の二重規制の問題です。

普通の医薬品は核医学治療薬も含めて、医療法という法律で管理されています。医療法は国民の健康保持のための法律です。核医学治療薬を投与された患者さんは、医療法に従って一定の基準を満た



図6 医療法と障害防止法

した後、放射線の管理区域から出てよくなり、退院できる、という仕組みがあります。

一方で、薬以外の放射性物質全般を管理している、障害防止法という法律があります。これは人に放射線による障害を防止するための法律です。元来医薬品管理とは全く主旨の異なる法律なのですが、海外でも未承認薬であるこの最新の薬剤を、国内でどちらの法律で管理するのかは、法律のグレーゾーンに入ってきてしまうのだそうです。もしも障害防止法にそってこの薬剤を管理しようとする、人に放射性物質を投与するなどとは想定もしていない法律なので大変です。無理やり解釈すると、投与された人は放射線性汚染物と同じ扱いになってしまい、病院の管理区域から一生出られないという話になってしまいます。これでは患者さんに薬を投与できないのです。

“この二重規制を解決していただきたい”、ということ、昨年10月から国家戦略特区の要望として国にお願いをしています。ただ、正直なところ法律の話は進むのが難しいようです。同時並行で企業治験なども含めて、色々な角度から、とにかくなんとか一番早い方法で、待っている患者さん達にこの治療を届けられるように、今なおアプローチを進めているところです。

5 当院の現状と今後

こうした試みが知られてくるに従って、当院に訪れる患者さんの数は急激に増加しています。それによってスイスに行かれる患者さんも増えていますが、来院される患者さんの数に比して、渡航治療を受けられる方はごく一部です（図7）。この中にはお金や体力的な面がクリアできれば、本当は PRRT の良い適応と考えられる方が数多くいらっしゃいます。日本でも一刻も早い薬事承認が強く望まれます。これにむけて、継続して頑張っていきたいと思っています。

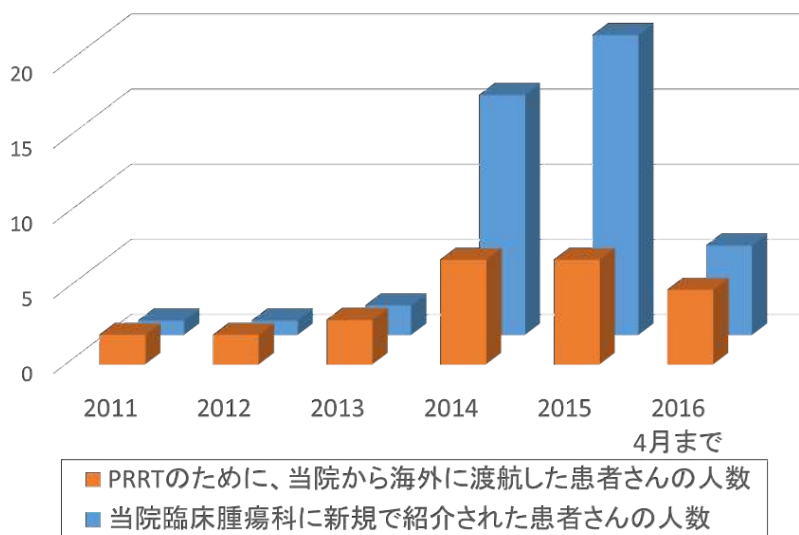


図7 当院の膵消化管神経内分泌腫瘍患者さんの推移

最後に、私が思うがんプロの意義について少しだけ書きます。PRRT という治療は、核医学内用療法という分野にあたりますが、正直なところ、今日本でこれを専門に扱う医師はとも少なく、ほとんどいないといっても過言でない状況です。恐らくこの分野は、抗がん剤を専門に扱う腫瘍内科医、放射性物質を専門に扱う核医学医、そして、私の専門領域である放射線治療医の、ちょうど真ん中に位置するような分野だと思うのです。私が入学したときの、がんプロのプログラムタイトルは、“横断的ながん医療の人材育成と均てん化推進”ということで、まさに私はこのプログラムのおかげで、核医学内用療法という分野を知り、今の活動ができていると感じています。そして今回報告させていただいた経緯や現在の活動はすべて、学内外の多くの先生方や患者会の皆様の多大なご指導、ご協力の賜物です。まだ道のりは途中ですが、この場を借りて厚く御礼申し上げます。