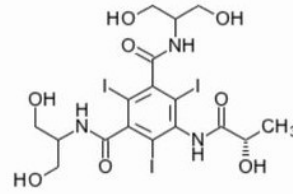
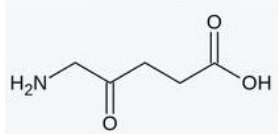
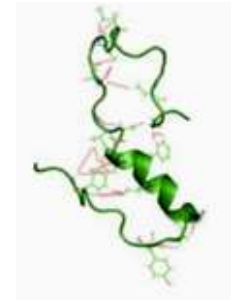
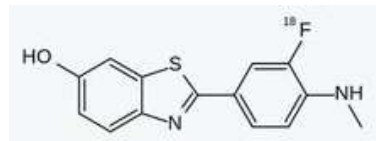


鈴鹿医療科学大学 講義 2022.5.26



化学者が眺めた 検査薬



梶本興亜

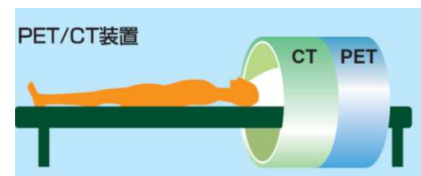
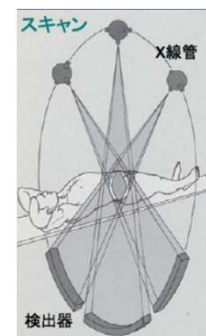
検査薬の種類

1. 体内診断薬

- ・ 造影剤 X線造影剤
MRI用造影剤
超音波用造影剤
- ・ 放射性医薬品 シンチグラフィ用
PET用
- ・ 蛍光診断薬
- ・ 機能検査 診断薬

2. 病理検査試薬

3. 病理組織染色剤

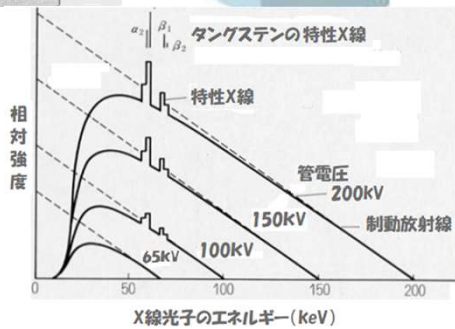
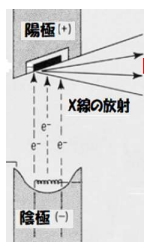


国立医薬品食品衛生研究所 築茂由則ら
による総説、RSMP 9, 5 (2019)を参考にし
た。

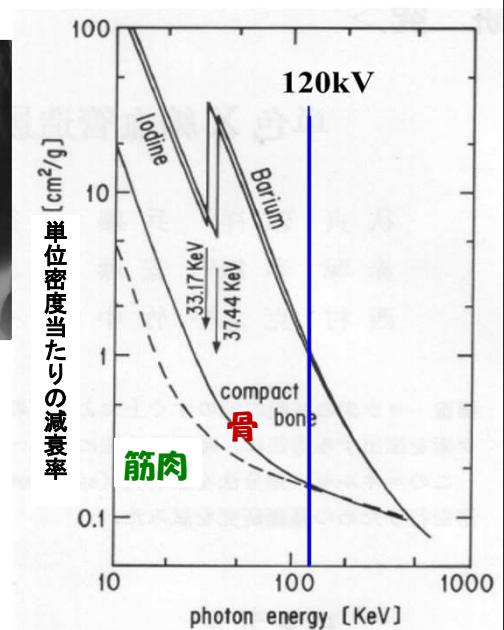
造影剤の機能

- 信号を増幅する
X線、MRI、超音波
- 特定の組織を目立たせる
がん組織 (PET, シンチ)
- 特定の機能を目立たせる
蛍光法 (糖の消費、アミロース)

X線について

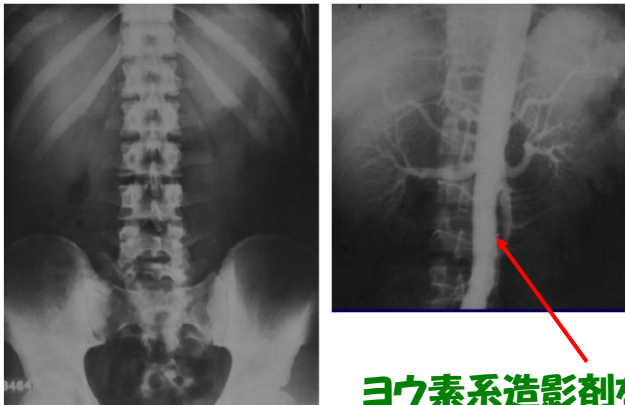


1967 X線CT

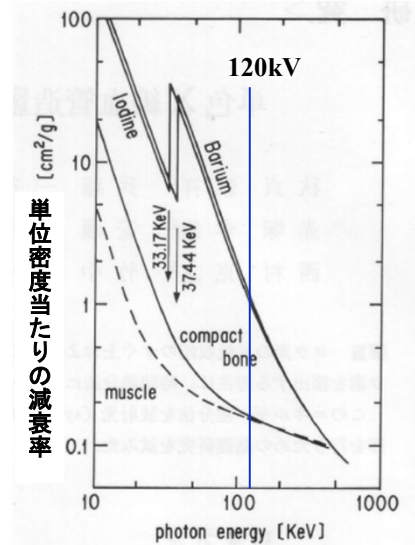


X線造影剤の効果

光電吸収-K吸収端が30eV以上なので、
筋肉や骨より吸収が大きい。
非弾性散乱-電子密度が高い



ヨウ素系造影剤を入れた大動脈がはっきりと写っている。



X線造影剤

陽性造影剤

ヨード造影剤(血管用)

硫酸バリウム造影剤(消化器用)

キセノン造影剤(脳血流用)

元素

原子量

K吸収端

I

53

33.16keV

Ba

56

37.41keV

Xe

54

34.56keV

陰性造影剤

気体: 空気、酸素、炭酸ガス

液体: オリーブ油(膀胱CT)

X線造影剤

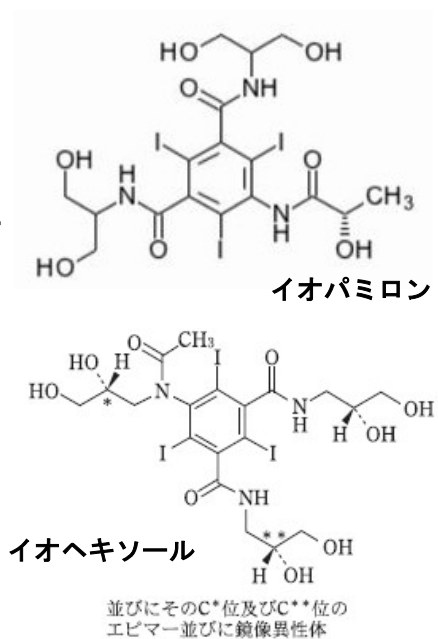
血管・尿路用：

ヨード化合物(非イオン性ヨード化合物)
水溶性にするため多くの水酸基が付いている。水によくとけるが、エタノールには溶けにくい。

CIN(造影剤による急性腎炎)を起こすほか、3%近くに副作用が起こる。最近では造影剤脳症も報告されている。出来るだけ低濃度で使用し、事前に輸液などを行う必要がある。完全代謝にはほぼ1日を要し、主に腎臓から排出される。

消化管用：硫酸バリウム

誤嚥や消化管穿孔に注意



MRI(Magnetic Resonance Imaging)について

体内の水に含まれる水素原子の核スピンを励起し、その減衰が水分子の環境により異なることを利用して、体内臓器などを画像化する。



液体He、
超電導磁石
0.5-5T

静磁場コイル

B_0

傾斜磁場コイル

RFコイル

B_0 と垂直方向に
ラジオ波パルス
を加え、また、受
信する。

傾斜磁場の
磁場強度

0
ここで丁度 B_0



1973 MRI開始

ポール・ラウターバー 米
ピーター・マンズフィールド 英

$M = \sum \mu_i$

集合和

核磁化

静磁場 B_0

ラーモアの歳差運動

$\omega_0 = \gamma B_0$

H では $\gamma = 42.58 \text{ MHz/T}$

Zと直角の方向から周波数 ω_0 のラジオ波パルスを与えると核磁子は励起されて回転を強め、一定時間後にはXY平面内まで倒れ込む。このようなパルスを 90° パルスという。

パルスを止めると、核磁子からはエネルギーが放出される。これと同じRFコイルで観測すると、 ω_0 のラジオ波パルスの減衰が観測される。これをFree Induction Decayと呼ぶ。

XY平面内の回転成分のみのシグナルが観測される。

FID

緩和時間

熱平衡状態に戻る

緩和

回転座標系

M_z T_1 緩和過程

$1 - e^{-t/T_1}$

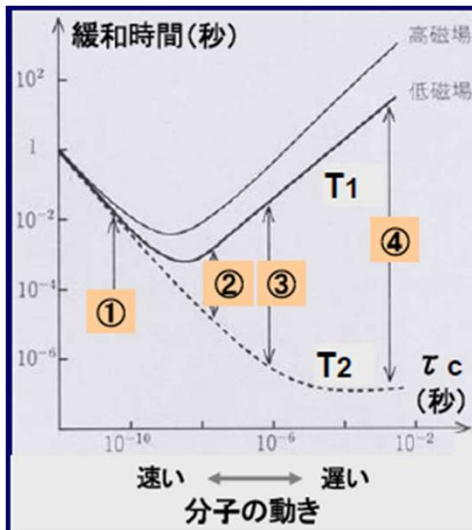
核スピンの位相が分散

緩和

回転座標系

M_y T_2 緩和過程

e^{-t/T_2^*}



- ①: 低粘度の液体 ③: 柔らかい固体
②: 高粘度の液体 ④: 硬い固体

緩和時間:

- * 必ず $T1 \geq T2$
- * T1は共鳴周波数相当の分子運動状態で最短
- * T2は分子運動が遅くなると著明に短縮

スピンと周囲環境(格子)とのエネルギーのやりとりは動きが一致したときに最も強く、スピンどうしのエネルギーのやりとりは動きがおそいときに容易となる

MRI用造影剤

Gd: 4f軌道に7個の電子が入り全て不対電子であるため、大きな合成スピン角運動量を持つ。[Xe] 4f⁷ 5d¹ 6s²

血管・血流の詳細情報: ガドリニウム製剤

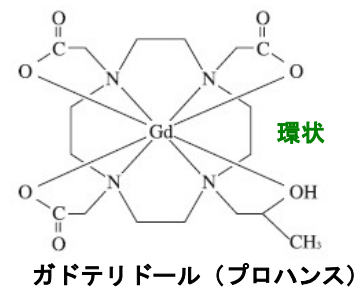
ヨード造影剤に比べて副作用は小さいが、腎機能の低下者には使用禁忌。また線状構造のものはガドリニウムが脳に蓄積するといわれている。常磁性が大でT1短縮効果大きい。

陰性造影剤: 塩化マンガン、アンモニウム鉄製剤

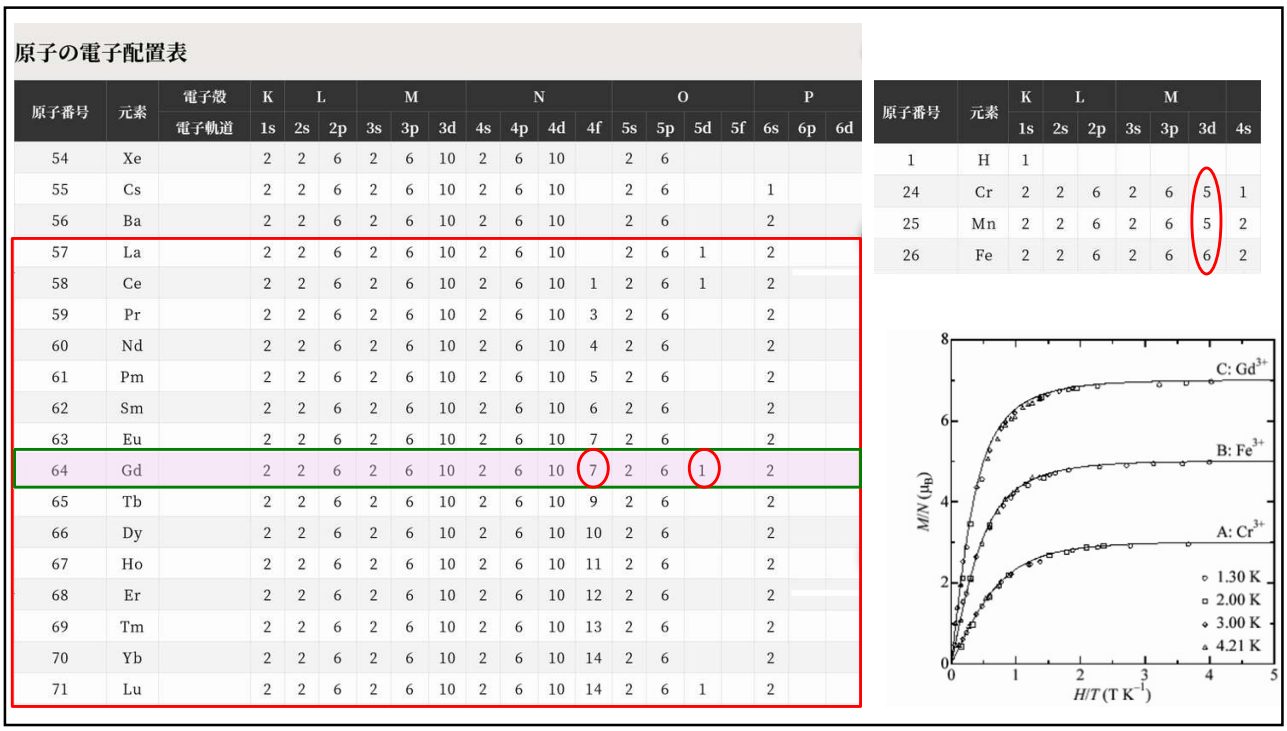
消化管の描出を消し、胆管や膵管の形状を明確に映し出す。(T2短縮効果)

がん診断用: ナノマシン造影剤

ガン細胞の低pH環境で溶解するリン酸カルシウムナノ粒子にマンガン造影剤を搭載。



ともに腎臓経由で尿中に排出され、体内での代謝はなく、24時間で95%以上が消失する。



造影MRI

ガドリニウム造影剤
Gd-DTPAなど

心臓腫瘍
左房粘液腫

T1-WI

超常磁性酸化鉄粒子
SPIO

転移性肝腫瘍
(廣橋伸治ほか:
日獨医報 1998 より)

T2-WI

ガドペンテト酸メグルミン

$C_{14}H_{20}GdN_3O_{10}C_7H_{17}NO_5$

742.79

H₂OH
H₂OH

10000
8000
6000
4000
2000
0

0 0.0002 0.02

水

造影剤濃度

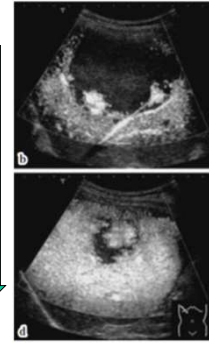
画像信号強度

造影剤-気泡

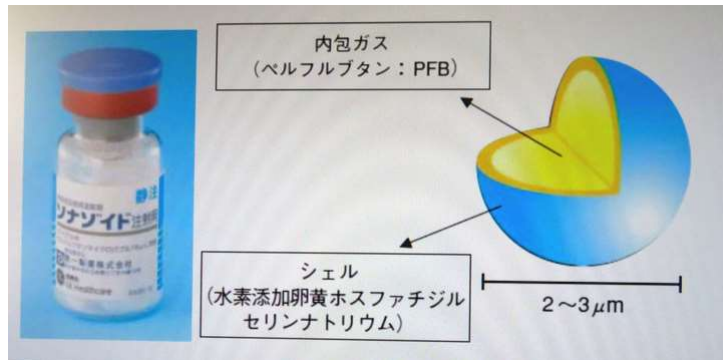
レボvist：ガラクトースの中にパルミチン酸(界面活性剤)で安定化された微小空気の泡が入っている。

名称	発売元	平均径	殻材質	気体
Levovist	Schering(独)	2-4 μm	パルミチン酸	空気
Sonovue	Bracco(伊)	2.5 μm	脂質	SF ₆
Sonazoid	Healthcare(米)	3 μm	脂質	C ₄ F ₁₀ +空気

時間経過とともに気泡が肝臓の癌に集まる。



ソナゾイド：卵黄成分のカプセル中にペルフルブタン(フレオン)の微な泡が入っている。



気泡は微小なため肺の毛細血管を容易に通過し全身を循環する。低音圧造影剤であり破壊されにくく、安定に取像出来る。気泡の場合、反射波は2次高調波になることが多いので、ハーモニック映像法を取る。ほぼ全量が呼気から排出され、血中濃度は5-10分で最大値を示して減衰する。副作用が少ない。

放射性医薬品-シンチグラフィ 1958 ガンマ線カメラ

特定の臓器や組織に選択的に集まる標的志向性や、特定の臓器の代謝機能を反映する化学物質をラジオアイソトープ (RI:放射性同位元素)で標識した化合物。

- ・ 循環代謝機能(糖代謝、アミノ酸代謝など)や神経伝達機能などを捕らえる。
- ・ 安全性-被曝評価：動物における体内分布試験から予測。
- ・ 医療被曝ガイドライン(日本診療放射線技師会)。

シンチグラフィとは 目的の臓器に集積した標的化合物からのガンマ線をガンマ線カメラで測定し画像化すること
→臓器の代謝機能、腫瘍や骨転移の有無、脳や心臓の血流を調査。

シンチグラフィ用薬剤用ガンマ線放出核種：^{99m}Tc、⁶⁷Ga、¹²³I

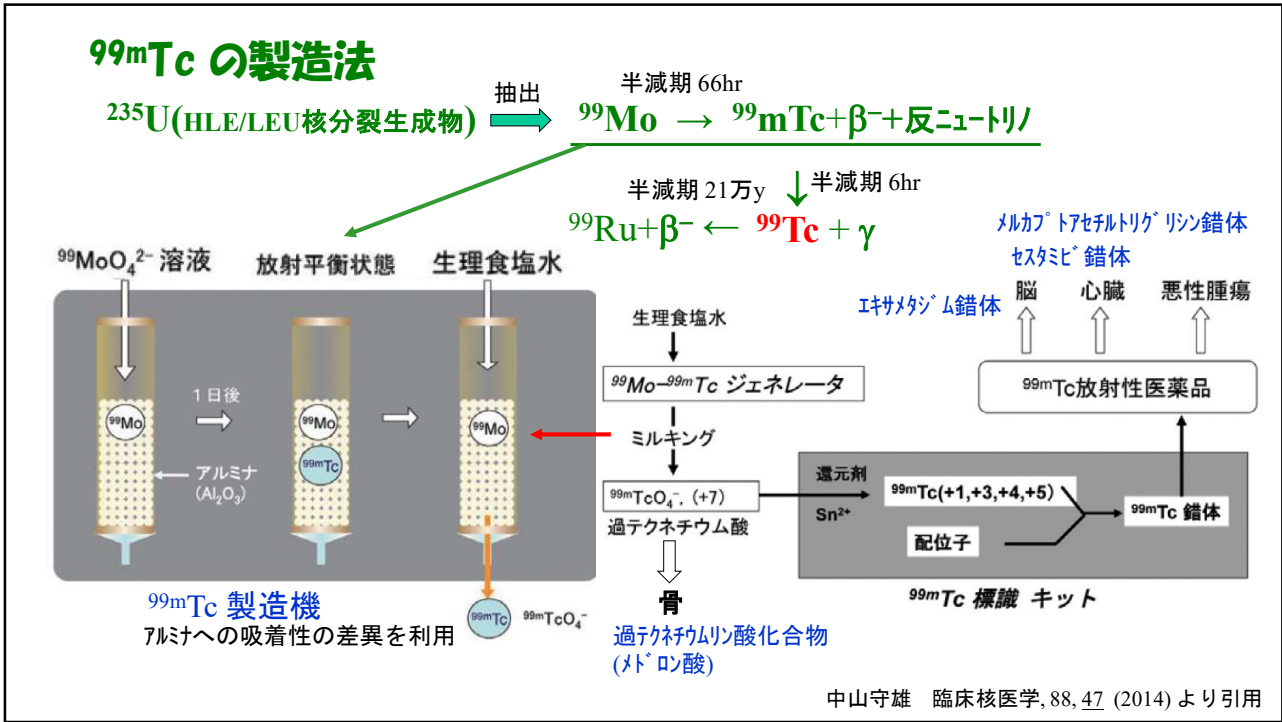
^{99m}Tc(テクネチウム)：調製しやすい

ガンマ線のみを出す

半減期が6時間(検査時間と被曝時間が最適)

適度な放出エネルギー(140keV)

1回の検査の被曝リスクは胸部X線検査の500回分(10mSv)。



Single Photon Counting CT画像

検出器

放射線

検出器

副腎シンチグラフィ

SPECT/CT (Discovery 670DR)による画像 (副腎シンチグラフィ)

骨シンチグラフィ

正面像 背面像

前立腺がんの骨転移

過テクネチウム酸化合物は骨組織に吸着し、特に癌化して骨代謝が亢進した造骨部分により多く吸着する。

GEヘルスケアJapan社製
Discovery670 DR
SPECT/CT
によるCT画像

国立国際医療研究センターのHPより借用

その他のシンチグラム試薬

- ・ 骨シンチグ ラフィー : ^{99m}Tc -HMDP、-MDP

骨のヒドロキシアパタイトに結合するので、骨新生の盛んなところに多く集まる。

転移性骨腫瘍

- ・ 腫瘍・炎症シンチグ ラフィー : ^{67}Ga -ケトン酸、 $^{201}\text{TiCl}$

悪性リンパ腫、肺腫瘍、原発性肝癌、上咽頭癌

- ・ 甲状腺シンチグ ラフィー : ^{123}I 、 $^{201}\text{TiCl}$ 、 $^{99m}\text{TcO}_4$

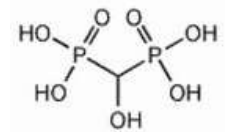
甲状腺腫瘍、甲状腺機能亢進症

- ・ 脳血流シンチグ ラフィー : ^{123}I -IMP、 ^{99m}Tc -HMPAO

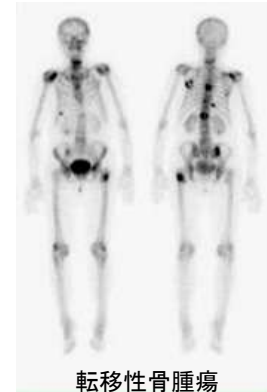
痴呆病、脳血管性認知症の判定

- ・ 心筋シンチグ ラフィー : ^{99m}Tc -TF、 $^{201}\text{TiCl}$

冠血流量に比例した分布、心筋梗塞の診断



HMDP (オキソリン酸)



転移性骨腫瘍

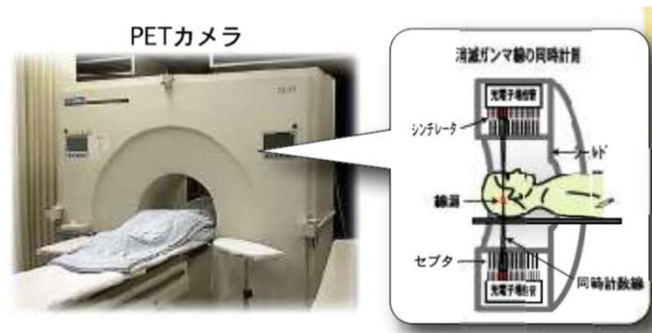
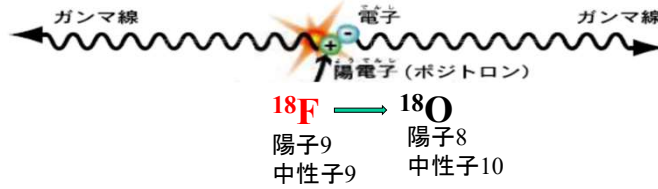
放射性医薬品-陽電子放射断層撮影法(PET)

生体のエネルギー生成物質や標的タンパク質に特異的に結合する低分子を陽電子核種で標識した化合物。

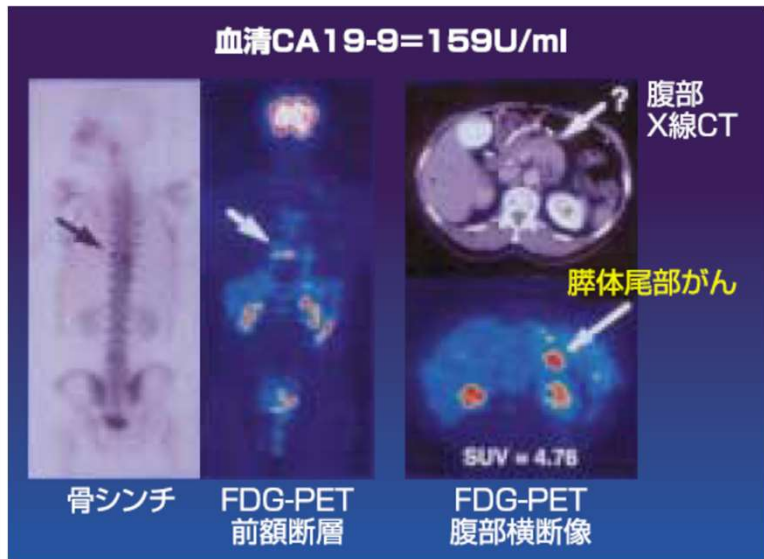
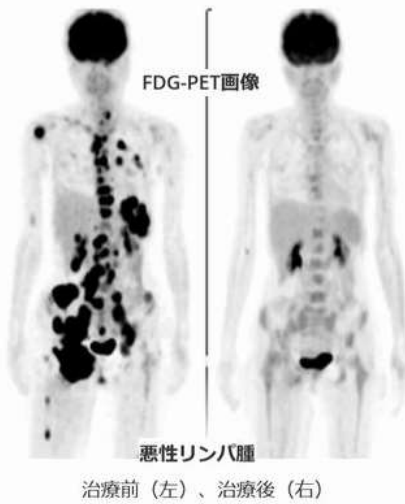
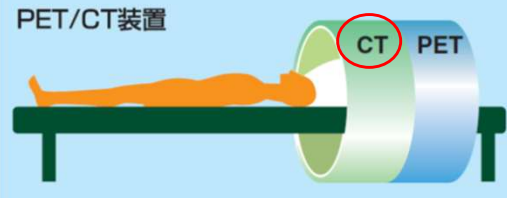
- ・ 標識化合物が標的部位に集積すると、陽電子が周囲の原子と衝突して1対のガンマ線を放出。
- ・ ガンマ線は互いに180度方向に放出されるので、これを360度方向から検出し、放出源の位置や活性強度を知ることが出来る。
- ・ 標的部位の糖、アミノ酸、脂肪酸代謝を可視化し測定できる。
- ・ 核種として ^{18}F が用いられるが、半減期が110分程度で短いため、検査施設内で合成・調整する必要がある。
- ・ 空間解像度は5mm程度である。(表在性のガン検出に不向き)
- ・ 糖代謝の盛んな臓器(脳、肝臓)や排泄部位(腎臓、膀胱)、さらに炎症部位での癌検出は難しい。

PET/CT装置

ガンマ線は互いに180度の方向に飛び出す。



PET/CT装置とは、PETとCTが一体型となった装置で、一度の撮影で全身のPET画像とCT画像を得ることができます。



日本マシフィックス株式会社のHPより借用

代表的なPET薬剤

代表的なPET薬剤	剤形	検査項目
15O-酸素ガス	吸入剤	脳酸素消費量
15O-水	注射剤	脳血流量
13N-アンモニア	注射剤	心筋血流量
11C-メチオニン	注射剤	アミノ酸代謝、腫瘍
11C-メチルシトロン	注射剤	神経伝達機能
11C-酢酸	注射剤	心筋酸素代謝
18F-フルオロデオキシグルコース	注射剤	脳機能、心機能、腫瘍

核種の半減期が比較的に短いため、検査薬は施設内で合成・調整する必要がある。

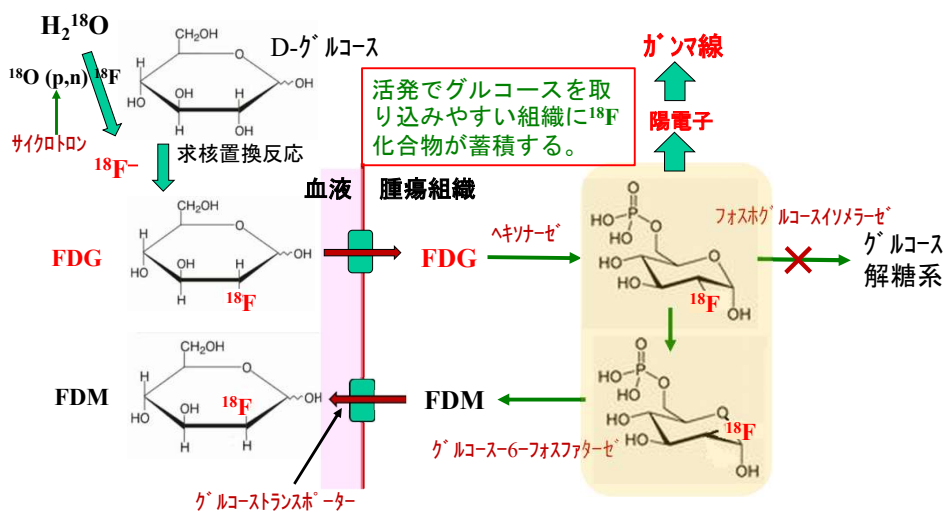
サイクロトロンと自動合成装置を内蔵したホットセルを設置している病院もある。

図2. PET薬剤の製造に用いられる自動合成装置とホットセル

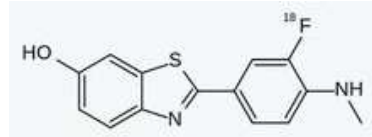
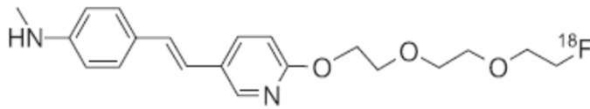


核種	半減期	核反応*	ターゲット**	主な一次生成物***
18F	109.8分	$^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$	$^{18}\text{F}\text{-F}^-$
		$^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$	$\text{Ne} + \text{F}_2$	$^{18}\text{F}\text{-F}_2$
11C	20.4分	$^{14}\text{N} (p, \alpha) ^{11}\text{C}$	$\text{N}_2 (\text{trace O}_2)$	$^{11}\text{C}\text{-CO}_2$
			$\text{N}_2 + \text{H}_2$	$^{11}\text{C}\text{-CH}_4$
13N	9.96分	$^{16}\text{O} (p, \alpha) ^{13}\text{N}$	$\text{H}_2\text{O} + \text{ethanol}$	$^{13}\text{N}\text{-NO}_x, ^{13}\text{N}\text{-NH}_3$
15O	2.04分	$^{14}\text{N} (d, n) ^{15}\text{O}$	$\text{N}_2 + \text{O}_2$	$^{15}\text{O}\text{-O}_2$
			$\text{N}_2 + \text{CO}_2$	$^{15}\text{O}\text{-CO}_2$

18F-FDG (Fluorodeoxyglucose) の作用機序



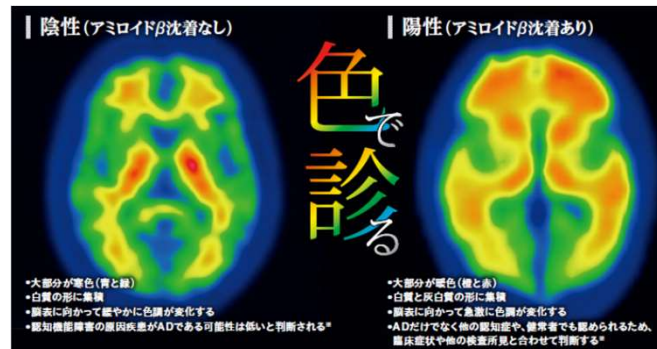
^{18}F -florbetapir, ^{18}F -flutemetamol



- ・ β -アミロイド^{*} に親和性を持つ化合物を ^{18}F で標識した。
- ・ 脳内における β -アミロイド^{*} の蓄積(プラーク)を可視化できるようになった。



β -アミロイド^{*}



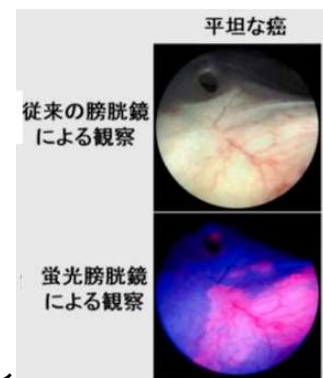
日本メルクファックス株式会社のHPより借用

光線力学診断用薬剤(PDD:Photodynamic diagnosis)

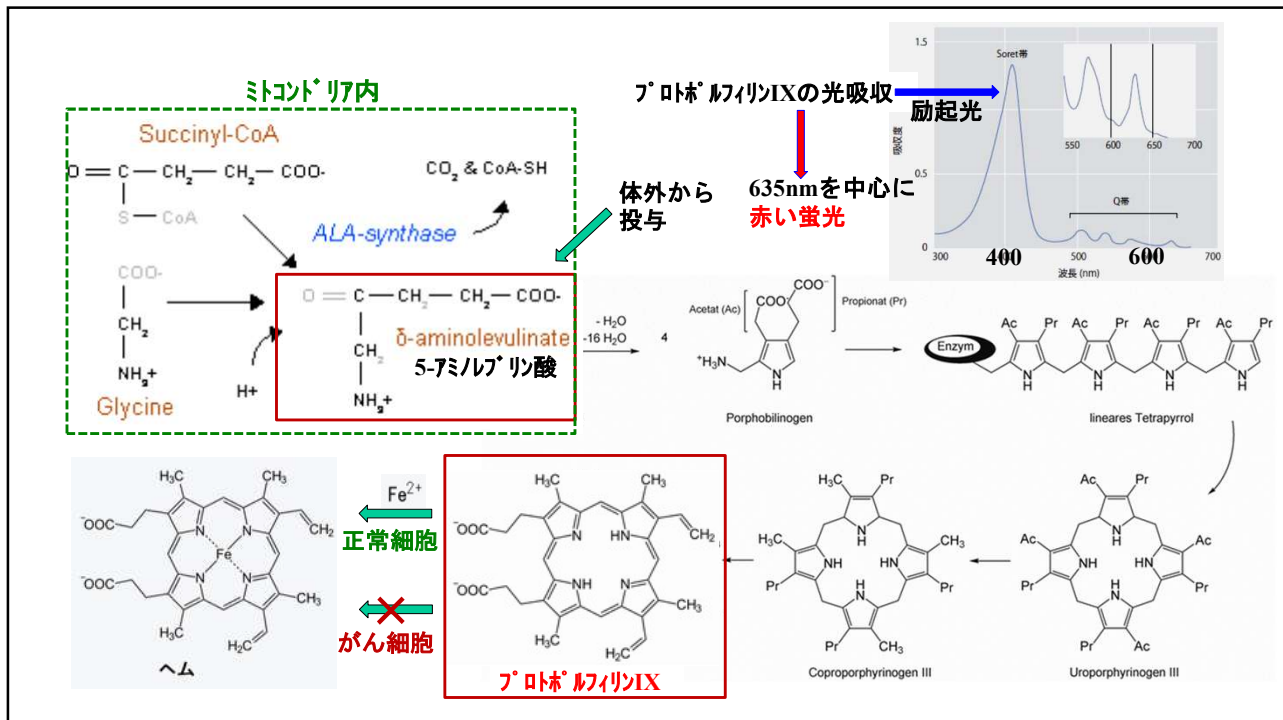
最近、低毒性で被曝リスクのない蛍光を用いた診断薬が開発されている。生体組織での蛍光の透過性は10mmまでなので、深部の探索は難しいが、手術中に病変部の特定に用いられる。

5-ALA(アミルアリン酸)

- ・ 手術の2-3時間前に20mg/kgを水で内服。
- ・ 体内組織で生成されるプロトポルフィリンIXが癌組織では代謝されにくく蓄積する。(次ページ参照)
- ・ 手術中に400nm付近の光源で照らすと癌部にプロトポルフィリンIXの赤い蛍光が見え、切除部分が明確になる。
- ・ 投与中は光過敏症になる可能性があるが、もともと体内物質なので、比較的安全。
- ・ 膀胱・脳の手術の際によく用いる。
- ・ がん組織の取り残しが防げるが、境界の見極めが難しい。

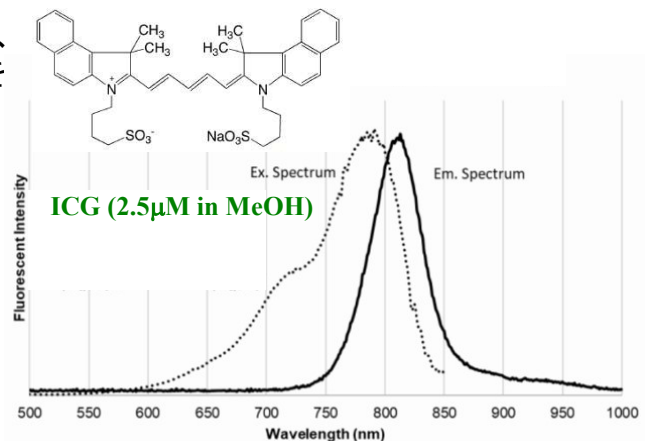


高知大学医学部泌尿器科のHPより借用



インドシアニングリーン(ICG)

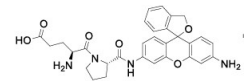
1. **センチリンパ節**(がんの原発巣に最も近いリンパ節)の同定。不必要なリンパ節郭清の回避に重要。蛍光を見ながらリンパ液の流れを追う。
2. ICGは近赤外光(750-810nm)で励起し、**組織透過性が高い835nmの蛍光で観測**できる。
3. **蛍光眼底造影剤**：ICGを静注し、近赤外光で照射しながら蛍光を撮影するフィルターを用いて蛍光波長を特定。
4. **肝機能検査**：静注後、血中のリボタンパクと結合して肝臓に取り込まれ、胆汁中に排泄される。従って、**血中のICG濃度を経時的に観測**して肝機能を推定する。慢性肝炎や肝硬変では排泄速度が遅い。



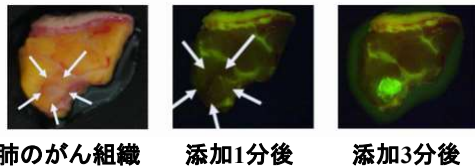
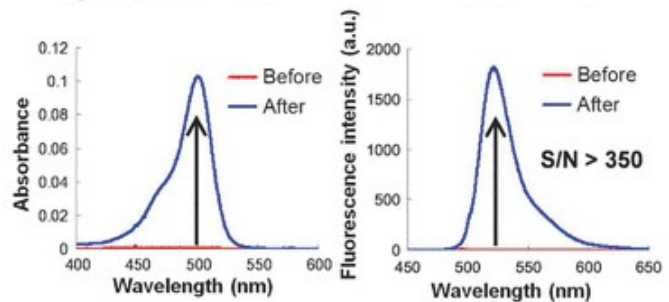
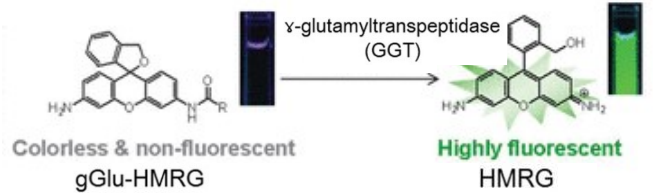
がん細胞特異的蛍光フロー

γ GLU-HMRG (γ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green)

EP-HMRG (glutamylprolyl hydroxymethyl rhodamine green)



- ・上記のアミノ酸修飾されたロダミン誘導体は、がん細胞上に特異的に発現する酵素(アミノペプチダーゼ)の活性によって発光するようになる。
- ・乳がん、卵巣がん、食道がんなど、の表面に振りかけると520nmの強い蛍光を発する。

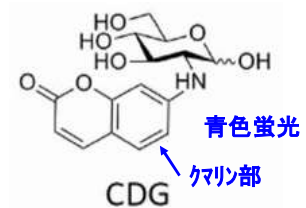
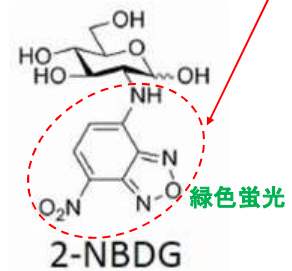


グルコース取り込み細胞特異的蛍光フロー

E2-NBDG (2-deoxy-2-[7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl] amino]-D-glucose)

Nitrobenzoxadiazol基はアミノ基と反応して-NH-が付くと蛍光を発する

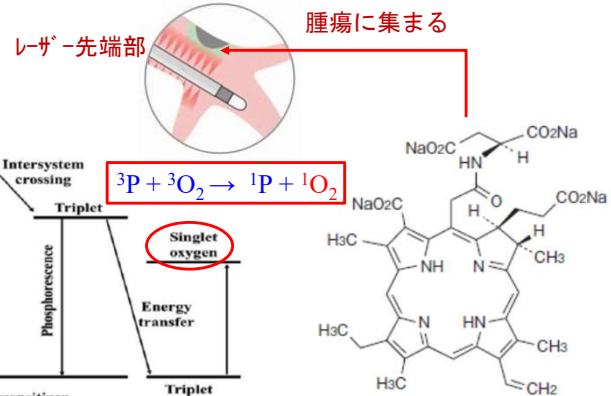
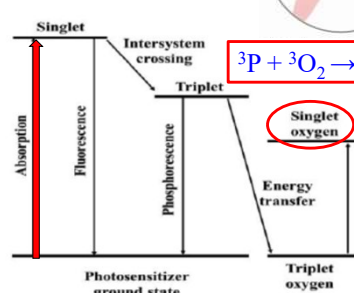
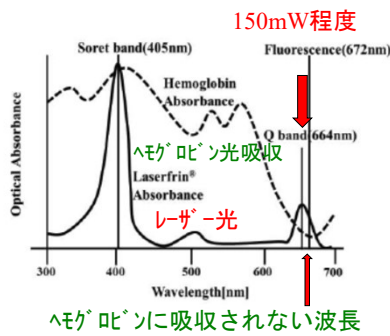
- ・NBD(Nitrobenzoxadiazol)基はアミノ基と反応して-NH-が付くと蛍光を発する。
- ・蛍光を出す部分が小さいので輸送に有利。
- ・2-NBDG及びその光学異性体2-NBDLGはグルコースポーターを介して脳内にも取り込まれ、脳におけるグルコース消費に関する情報を与える。
- ・グルコース消費の多いがん細胞にもよく取り込まれる。



光線力学療法用薬剤(PDT: Photodynamic Therapy)

がん細胞に集まりやすいポルフィリン系の色素を含む化合物の薬剤を注射後、がん細胞に650nm近辺の半導体レーザー(664nm)を照射し、励起移動によって一重項酸素(強力な酸化力)を発生させ、がん細胞そのものや新生血管を破壊させる。

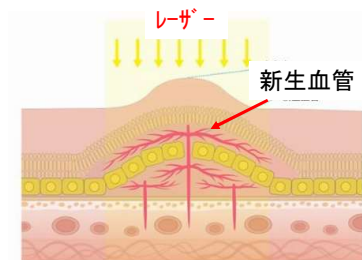
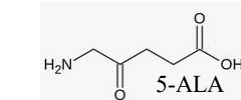
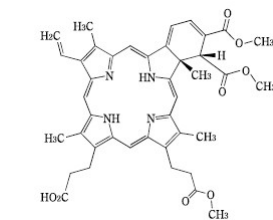
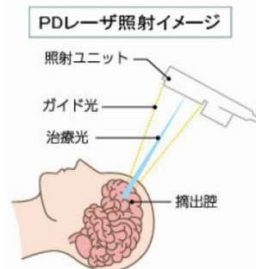
レザフィン(タラホルフィンナトリウム)



埼玉医科大学医学部 吉田雅毅ほか 学会発表より借用

光線力学療法の応用：比較的低下出力のレーザー

1. 初期肺がん
2. 食道がん；レザフィン静注後の照射を、局所遺残再発食道がんで使用。
3. 加齢黄斑変性(網膜新生血管)：ビスタイン(ベルポルフィン)の静脈注射すると、脈絡膜新生血管に集まってくるので、これに689nmのレーザーを照射して、血管閉塞に導く。投与後48時間は強い光に当たらない。
4. 皮膚病変：5-ALA(5-aminolevulinic acid)の外用塗布。塗布後3時間で光照射に十分なポルフィリン化合物が出来る。
5. 脳腫瘍手術と併用する：レザフィンを用いる



これからの課題

より効果の高い造影剤の開発

— 病状の正確な情報が得られる

より安全な造影剤の開発

— 重症患者でも使うことが出来る

造影以外の方法の開発

— 被曝や副作用のない診断法を考案する

ご静聴有り難う。

治療用の薬のみでなく、病気の特定や手術を助ける検査薬の進歩がより良い治療を実現し、多くの人々の命を救ってきました。

しかしまだ、検査薬には多くの解決すべき課題があり、安全に的確な検査薬を用いるための運用と管理など、皆さんの仕事は無限です。

皆さんには多くの未来があります。人々に幸せを贈れる人になって下さい。