

単色 X 線 CT 画像によるシスプラチンの薬物動態の可視化

Visualization of pharmacokinetic of cisplatin by monochromatic CT imaging

永山 二歩¹ 坂下佳歩¹ 藤井 啓輔¹ 川浦 稚代¹ 松島 秀¹ 遠地 志太² 塚本 一輝³ 今井 國治¹

Niho Nagayama Kaho Sakashita Keisuke Fujii Chiyo Kawaura Shigeru Matsushima Yukihiro Enchi Kazuki Tsukamoto Kuniharu Imai

1. はじめに

シスプラチン (CDDP) に代表されるプラチナ (Pt) 製剤はがんの根治を目指す上で欠かせない治療薬であり、多剤併用を初めとした様々な化学療法に適用されている。特に、血管内治療の一手技である肝動脈化学塞栓療法 (TACE) はカテーテルを介して、直接、腫瘍に抗がん剤を投与することから、その奏功性は高いと言われている。しかし、この治療法における薬剤の腫瘍内分布は投与の際に混合したリピオドール (油性造影剤) の造影効果を利用して判断しているため、その分布を正確に把握することは困難である。以前、筆者らはシリンジに封入した CDDP とリピオドールの乳濁液を Dual Energy CT 装置を用いて撮像し、仮想単色 X 線 CT 画像にすることによって、CDDP の可視化が可能であることを示唆した。しかし、実際の治療で用いられる薬剤量とは異なるため、この撮像手技が適用可能であるかは定かではない。そこで本研究では、実際、臨床で施行されている TACE をコンピュータ上でシミュレーションし、単色 X 線 CT 画像による CDDP の可視化について検討したので報告する。

2. 研究方法

2.1. 腹部数値ファントムの作成

本研究では肝細胞がん(HCC)に対する TACE 実施を想定しているため、図 1 に示すような腹部数値ファントムを作成し、これを解析対象とした。このファントムは、肝実質、肋骨、胸椎、骨髓液で構成されており、肝実質には直径 30 mm の HCC (球形) を埋め込んだ。また、各臓器の組成に関しては、X 線のエネルギー依存性を考慮し、ICRP レポートに記載された元素比率に従って作成し、その密度も連続 X 線 (X 線管電圧: 120 kV) 照射時に、肝実質及び肋骨の CT 値がそれぞれ 60 HU、250~1000 HU になるように調整した。さらに、臨床画像における HCC の CT 値は、肝実質よりも 5~15 HU 程度低いと言われていることを考慮し、肝実質の元素比率一定の下、密度のみを調整して、その CT 値を 45 HU に設定した。

2.2. シスプラチンの薬物動態解析

TACE をシミュレーションするに当たり、肝臓内における CDDP の薬物動態を明らかにする必要

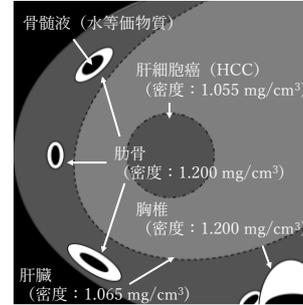


図 1 腹部数値ファントム模式図

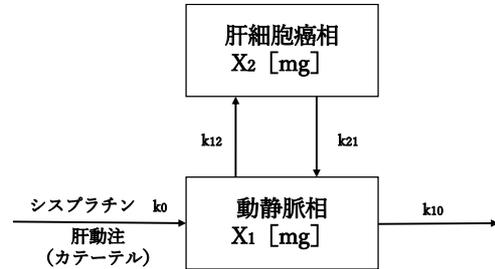


図 2 CDDP 解析用コンパートメントモデル

がある。そこで、CDDP の基本的な薬物特性を把握するため、Interview Form を精査したところ、この抗がん剤は 2 相性の消失であることが示されていた。このことから、HCC 内の CDDP 量は図 2 に基づく 2-コンパートメントモデルで推定可能であると考えられ、これを支配する物質収支式は (1) 式で与えられる。

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = k_0 + k_{21}X_2 - (k_{12} + k_{10})X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \end{cases} \quad (1)$$

X_1 : 動静脈内のシスプラチンの量 (mg)

X_2 : HCC 内のシスプラチンの量 (mg)

k_0 : シスプラチンの注入速度 (200 mg/h)

$$k_0 = \begin{cases} k_0, & 0 < t < 0.5(h) \\ 0, & t \geq 0.5(h) \end{cases}$$

k_{12} : 動静脈から HCC に至る際の損失速度係数 (h^{-1})

k_{21} : HCC から動静脈に至る際の損失速度係数 (h^{-1})

k_{10} : 動静脈における損失速度係数 (h^{-1})

しかし、HCC 内に存在する CDDP 量 X_2 を求めるには、式中の損失速度係数を推定する必要がある。これについては、各相における薬物動態パラメータ (Interview Form に記載されている体内半減期等) と (1) 式で与えられる解との関係から算出し、カテーテルから投与される CDDP 量は、レジメンの条件に従って 100 mg を 0.5 時間かけて

1 名古屋大学 Nagoya University

2 大阪大学医学部附属病院 Osaka University Hospital

3 藤田医科大学附属病院 Fujita Health University Hospital

肝動脈内に投与することとした。このようにして推定した CDDP の薬物動態特性を図 3 に示す。図中の破線は動静脈相における薬物動態特性 (X_1) であり、Interview Form に記載されている特性と類似していることから、HCC 内の CDDP 量 X_2 (実線) も適切に推定できていると考えられる。そこで、CDDP が HCC 内に一様に存在していると仮定した上で、(2)式よりスライス厚 5 mm の CT 画像に反映する CDDP 量を推定した。

$$CDDP量 = X_2 \times \frac{2\left(\frac{2}{3}\pi r^3 - V\right)}{\frac{4}{3}\pi r^3} \quad (2)$$

$$V = \frac{\pi}{6}(t+r)\left(3C^2 + \left(\frac{t}{2} + r\right)^2\right) \quad C = \sqrt{\left(\frac{t}{2} + r\right)(2r - h)}$$

r : HCC の半径 V : 下部面からの体積 t : スライス厚
 C : 下部面の半径

2.3. TACE 実施時の撮像シミュレーション

上述したように、仮想単色 X 線 CT 画像であれば、CDDP の可視化は可能であることを示唆した。そこで本解析では、連続 X 線ではなく、単色 X 線を腹部数値ファントムに仮想的に照射することにし、HCC 内における CDDP 量の経時変化に伴って、CT 画像上で HCC 像がどのように変化するかをシミュレーションした。その際、X 線光子数は 1.0×10^8 個に設定し、仮想的な X 線 CT 撮像系の画素数及びサイズは、各々、 512×512 pixels、 200×200 mm² とした。また、通常の CT 撮像では、X 線管電圧 120 kV で行われており、これと等価な単色 X 線 CT 画像は 80 keV 相当のエネルギーで再構成された CT 画像と言われている。そこで本解析では、CDDP に含有されている Pt の K 吸端も考慮し、80 keV の単色 X 線で得られた CT 画像をもとに検討することにした。

3. 結果と考察

HCC 内における CDDP 量 X_2 の変化に伴う CT 画像の経時変化を図 4 に示す。CDDP 投与前、HCC は周辺の肝実質よりも黒くなっているが、CDDP の投与を開始すると、徐々に白くなり始めていることが視認できる (矢印)。そこで、更なる検討を行うため、HCC 領域の CT 値とその周辺肝実質の CT 値との差を信号部のコントラストと定義した上で、その経時変化を求めた。その結果を図 5 に示す。信号部のコントラストは投与後 5 時間で最大値に達し、その後時間経過に伴って減少した。また、このコントラストの最大値は 40 HU 程度であった。今回行った検討では、画像ノイズの影響を考慮していないが、通常の CT 画像で認められるノイズ強度は 30 HU 程度であることを考慮すると、最大コントラストの場合、コントラスト/ノイズ比 (CNR) は $CNR > 1$ となり、

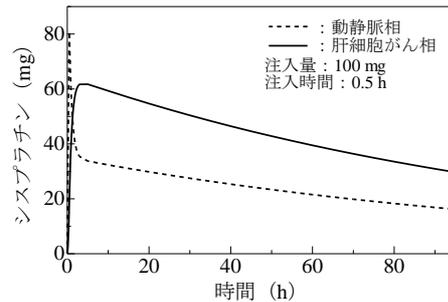


図 3 CDDP の薬物動態特性

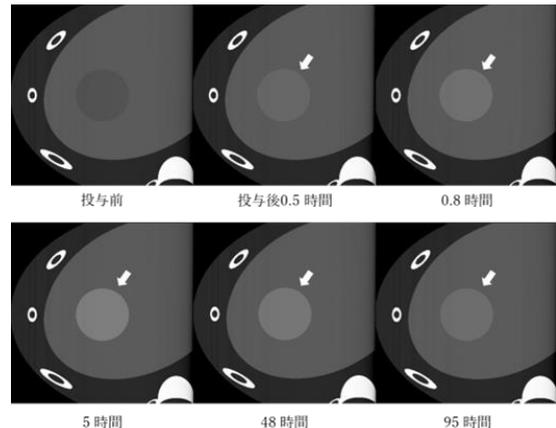


図 4 HCC 内における CDDP 像の経時変化

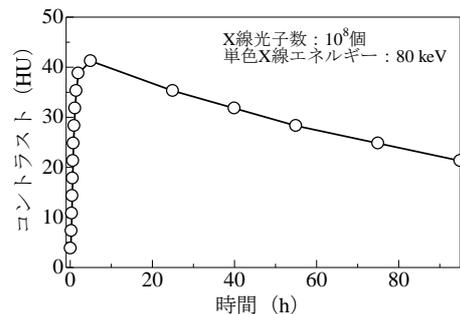


図 5 CDDP を反映したコントラストの経時変化

コントラスト分解能も担保できると考えられる。以上のことから、単色 X 線 CT 画像であれば、シミュレーション上、CDDP の可視化が可能であることが示された。しかし、CDDP の可視化に及ぼす画質因子の影響については詳細な検討に至っておらず、今後の課題としたい。最後に、本研究は科研費の助成を受けて行われたものである。

参考文献

- [1] 永山二歩：情報科学技術フォーラム, G-011, 2022
- [2] Annals of the ICRP” ICRP Publication 110, Vol. 39 No.2, 2009
- [3] Journal of Computer Assisted Tomography: Vol. 40, Issue 5, p735-739, 2016
- [4] 日本化薬株式会社：医薬品インタビューフォーム：動注用アイエーコール®, (第 9 版) 2021 年 4 月改訂