

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 2 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461832

研究課題名(和文) I-123 IMPを用いた分子イメージング手法による眼窩悪性黒色腫診断法の確立

研究課題名(英文) An establishment of the diagnostic method of orbit malignant melanoma by the molecular imaging procedure using I-123 IMP

研究代表者

阿部 光一郎 (Abe, Koichiro)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：00380387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は眼窩悪性黒色腫の診断および放射線治療後の経過観察におけるI-123標識塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン(I-123 IMP)の意義を検討することである。43例の眼窩悪性黒色腫患者が対象、16例が悪性黒色腫と診断された。111-222MBqのIMP静注15分、4、24、48時間後にSPECTを撮像した。全症例でMRIが、うち12例でFDG-PETも施行された。48時間後のIMP-SPECTの診断能が最も高く、感度87.5%、正診率88.4%であり、MRIやPETと比べて優っていた。また、IMP集積は放射線治療後1-2年かけて漸減しその後消失することが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to address the clinical value of N-isopropyl-p-[I-123]-iodoamphetamine SPECT (IMP-SPECT) in the diagnosis and in the follow-up after radiotherapy of ocular malignant melanoma (MM). Forty-three patients with clinically suspected ocular MM were examined and 16 patients (39.0%) were finally histopathologically diagnosed as MM. SPECT were taken at 15 min, 4 hr, 24 hr and 48 hr after IMP administration. All patients underwent IMP-SPECT and MRI and 12 of them underwent FDG-PET. We also picked up 15 MM patients who had IMP-SPECT several times before and after radiotherapy. At 48 hours after IMP administration, IMP-SPECT showed highest sensitivity (87.5%) and accuracy (88.4%), that were higher than MRI and FDG-PET. On the other hand, IMP accumulation gradually decreased and finally disappeared 2-3 years after radiotherapy. This study shows that IMP-SPECT is useful tool for the diagnosis of ocular MM and for the follow-up of patients with MM after radiotherapy.

研究分野：核医学

キーワード：眼窩悪性黒色腫 IMP-SPECT 診断 放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 眼窩悪性黒色腫は進行とともに眼窩外への転移が発生しやすいため<sup>1)</sup>、病初期の腫瘍が小さいうちに診断を確定することは有意義である。従来、眼窩悪性黒色腫の診断には細隙灯顕微鏡検査や眼底検査などの眼科的検査が行われ、超音波検査、CT 検査、MRI 検査が補助的な画像検査として使用されてきた。しかしながら、これらの診断の大部分が形態診断に基づくため、特に小さな腫瘍では正確な診断に至ることが難しい<sup>2)</sup>。また、出血や浸出物により硝子体混濁をきたすとさらに診断が困難となる。時に眼窩内生検が試みられるが、リスクを伴う侵襲的検査であり技術的に容易ではない。近年多くの悪性病変の診断において汎用される FDG-PET の適応も検討されているが、その診断能も他と比べて優れているとは言い難いのが現状である<sup>3)</sup>。

(2) 近年では腫瘍径の小さな悪性黒色腫について、サイバーナイフなどの放射線治療を施行する例が増加してきている。症例によっては治療後も腫瘍径の変化が顕著でなく、治療効果判定に難渋することも多い。I-123 IMP の集積は腫瘍の代謝活性を反映するため、形態診断ではとらえられない小病変や治療後の活動性を評価できる可能性がある。

(3) I-123 標識塩酸 N - イソプロピル - 4 - ヨードアンフェタミン (I-123 IMP) はもともと脳血流シンチのトレーサーとして開発され、日常臨床では虚血性脳血管障害や認知症の診断に用いられている。ところが、開発当初よりメラノサイトのメラニン合成に取り込まれるとの報告があり、悪性黒色腫特異的に集積することが示唆されている<sup>4)</sup>。しかしながら、I-123 IMP を悪性黒色腫に応用した報告は我々を含め数件であり、その診断的意義についての臨床データは少ない。我が国を中心に悪性黒色腫の転移診断に利用できるという報告がなされてきたが<sup>5-8)</sup>、これらの多くは表皮原発の悪性黒色腫を対象としたもので、眼窩悪性黒色腫診断についてのまとまった症例数の検討は非常に少ない。

## 2. 研究の目的

(1) 我々は過去に表皮悪性黒色腫の多発転移に I-123 IMP が有用であったこと<sup>5)</sup>、眼窩悪性黒色病変同定においても I-123 IMP-SPECT が有用であることを報告している<sup>9)</sup>。

(2) I-123 IMP SPECT による眼窩悪性黒色腫の診断能を MRI や FDG-PET/CT と比較し、放射線治療の前後における腫瘍のバイアピリティ判定における有用性を検討した。

## 3. 研究の方法

### (1) 症例

九州大学病院で眼窩悪性黒色腫が疑われ、治療前に IMP-SPECT および MRI を施行された 43 例(男 17 例、女 26 例、8-85 歳：平均  $56.2 \pm 17.7$  歳)。また、15 例(男 7 例、女 8 例、平均  $65.1 \pm 11.6$  歳)の悪性黒色腫患者で放射線治療(サイバーナイフ 13 例、ガンマナイフ 2 例)を行い、治療前後で少なくとも 2 回以上の IMP-SPECT を施行した。43 例の悪性黒色腫疑いの患者の病変部位は、脈絡膜 29 例、毛様体 7 例、網膜 3 例、結膜 3 例、虹彩 1 例。最終診断は、悪性黒色腫 16 例、母斑 11 例、転移 5 例、炎症 4 例、血管腫 3 例、平滑筋腫 3 例、網膜芽細胞腫 1 例であった。43 例中 12 例で FDG-PET も施行されていた。

### (2) IMP-SPECT

I-123 IMP(日本メジフィジックス、東京)111-222MBq を静脈注射。15 分、4 時間、24 時間、48 時間後に眼窩 SPECT を撮像。撮像装置は、診断能診断では GCA9300A/HG (TOSHIBA, Tokyo, Japan)を、治療前後の集積評価では Symbia T6 (Siemens, Hoffman Estates, IL, USA)を用いた。

### (3) MRI

撮像装置は、Intera Achieva 1.5T Nova Dual (Philips Health Care, Best, the Netherlands)、Intera Achieva 3.0T Quasar Dual (Philips Health Care, Best, the Netherlands)、Magnetom Vision, 1.5T (Siemens, Erlangen, Germany)、Magnetom Symphony, 1.5T (Siemens, Erlangen, Germany)を用いた。撮像

条件は、横断像、冠状断像で T1 および脂肪抑制 T2 強調像を、矢状断で T1 強調画像を用いた（造影は除外）。

#### (4) FDG-PET

検査前 4 時間以上の糖制限の後、F-18 FDG（日本メジフィジックス、東京）185 MBq を静脈注射 1 時間後に撮像開始。撮像装置は、ECAT EXACT HR+( CTI Inc.Knoxville, USA) もしくは Discovery STE (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を用いた。PET/CT の判定には PET 画像のみを用いた。

#### (5) 画像評価

##### IMP-SPECT

視覚評価：2 名の核医学専門医による合議。眼窩腫瘍への IMP 集積を 0（集積無し）、1（軽度の集積）、2（明らかな集積）の 3 段階にスコア化し 2 のみを陽性とした。

定量評価：眼窩腫瘍に関心領域（ROI）を置いて、対側（健常側）とのカウント比を以下の式のように定めた。Uptake Index (UI) = (眼窩腫瘍への集積/対側健常部への集積) × 100

##### MRI

2 名の放射線科専門医による視覚評価：T1、T2 強調像ともに、大脳皮質の信号を reference として、T1 強調像で高信号、かつ T2 強調像で低信号を呈す病変を悪性黒色腫陽性とした。

##### FDG-PET

2 名の核医学専門医による視覚評価：背景に比べて高い集積を示し、生理的集積を除外し得るものを悪性黒色腫陽性とした。

### 4 . 研究成果

(1) 悪性黒色腫が疑われる病変への IMP 集積を視覚評価にて判定した。最終的に悪性黒色腫の診断がついた 16 例における IMP 投与 15 分、4 時間、24 時間、48 時間後の集積スコアは、それぞれ  $0.8 \pm 0.86$ 、 $1.27 \pm 0.80$ 、 $1.94 \pm 0.25$ 、 $1.94 \pm 0.25$  であった。一方、悪性黒色腫以外の腫瘍と診断確定した 27 例では、それぞれ  $0.12 \pm 0.44$ 、 $0.20 \pm 0.50$ 、 $0.56 \pm 0.87$ 、

$0.50 \pm 0.81$  であった（図 1）。いずれの時間においても悪性黒色腫群と非悪性黒色腫群のスコアに有意差が認められた ( $p < 0.01$ , t-test)。

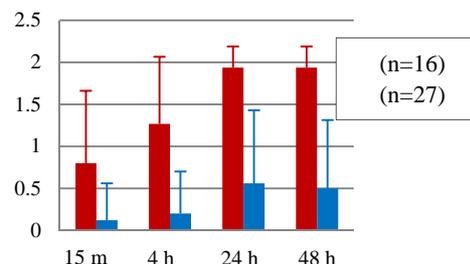


図 1 悪性黒色腫病変 (MM) と非悪性黒色腫病変(non-MM)の IMP 集積 (視覚評価)

(2) 次に、悪性黒色腫が疑われる病変への IMP 集積を UI にて判定した。最終的に悪性黒色腫の診断がついた 16 例における IMP 投与 15 分、4 時間、24 時間、48 時間後の UI は、それぞれ  $1.46 \pm 0.48$ 、 $1.93 \pm 1.03$ 、 $3.43 \pm 2.90$ 、 $5.26 \pm 5.23$  であった。一方、悪性黒色腫以外の腫瘍と診断確定した 27 例では、それぞれ  $1.06 \pm 0.27$ 、 $1.07 \pm 0.22$ 、 $1.18 \pm 0.31$ 、 $1.22 \pm 0.41$  であった（図 2）。いずれの時間においても悪性黒色腫群と非悪性黒色腫群のスコアに有意差が認められた ( $p < 0.01$ , t-test)。

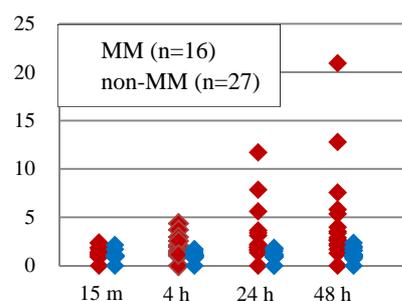


図 2 悪性黒色腫病変 (MM) と非悪性黒色腫病変(non-MM)の IMP 集積 (UI)

(3) 表 1 に、MRI および IMP-SPECT の診断能を示す。IMP 投与 48 時間後の診断能は、視覚評価と UI (閾値 1.9) について算出している。MRI と比較して、IMP-SPECT は視覚評価、UI とともに有意に診断能が高かった (視覚評価,  $p < 0.05$ ; UI,  $p < 0.01$ : McNemar test)

表 1. MRI と IMP-SPECT の眼窩悪性黒色腫診断能の比較

	MRI	IMP-SPECT (48 h)	
		視覚評価	UI (閾値 1.9)
感度 (%)	68.8 (11/16)	93.8 (15/16)	87.5 (14/16)
特異度 (%)	88.9 (24/27)	77.8 (21/27)	88.9 (24/27)
正診率 (%)	81.4 (35/43)	83.7 (36/43)	88.4 (38/43)

(4) 12 例で FDG-PET が施行されていた。FDG-PET と比較しても、IMP-SPECT が診断能において優る傾向にあった(表 2)。

表 2. FDG-PET と IMP-SPECT の眼窩悪性黒色腫診断能の比較

	FDG-PET	IMP-SPECT (48 h)	
		視覚評価	UI (閾値 1.9)
感度 (%)	37.5 (3/8)	100 (8/8)	87.5 (7/8)
特異度 (%)	100 (4/4)	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)
正診率 (%)	58.3 (7/12)	83.3 (10/12)	83.3 (10/12)

(5) 放射線治療が行われた 15 例について、治療前と治療後複数回の IMP 集積を UI として算出し、経時的に観察した(図 3)。IMP 集積は 8 例で消失、4 例で減少、3 例で不変であり、集積消失までの期間は中央値 20 か月(<1 年: 1 例、1-2 年: 5 例、>3 年: 2 例)であった。

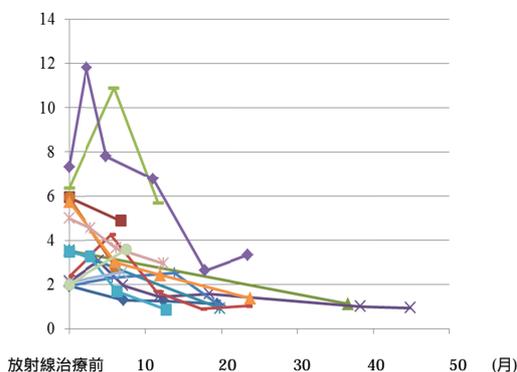


図 3 放射線治療前後の IMP 集積の経時的変化

眼窩悪性黒色腫への IMP 集積は、放射線治療後 1-2 年で漸減していき 2-3 年かかって消失することが示唆された。

(6) 以上から、眼窩悪性黒色腫病変への IMP 集積は経時的に漸増し、IMP 投与 24-48 時間後に最大となった。24-48 時間後の IMP-SPECT の眼窩悪性黒色腫の診断能は MRI および FDG-PET と比べて優っていた。放射線治療の前後で眼窩悪性黒色腫病変への IMP 集積を観察すると、放射線治療後 1-2 年かけて漸減しその後消失することが示された。

<引用文献>

1. Elner VM, Flint A, Vine AK. Histopathology of documented growth in small melanocytic choroidal tumors. Arch Ophthalmol 2004;122:1876-8.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma study. Arch Ophthalmol 1990;108:1268-73.
3. Kato K, Kubota T, Ikeda M, Tadokoro M, Abe S, Nakano S, Nishino M, Kobayashi H, Ishigaki T. Low efficacy of 18F-FDG PET for detection of uveal malignant melanoma compared with 123I-IMP SPECT. J Nucl Med. 2006;47:404-9.
4. Holman BL, Wick MM, Kaplan ML, Hill TC, Lee RGL, Wu JL, Lin TH. The relationship of the eye uptake of N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine to melanin production. J Nucl Med.1984; 25: 315-319.
5. Wada M, Ichiya Y, Katsuragi M, Kuwabara Y, Ayabe Z, Matsuura K, Takeshita Y. Scintigraphic visualization of human malignant melanoma with N-isopropyl-p-[I-123]iodoamphetamine. Clin Nucl Med 1985; 10: 415-417.
6. Otsuka N, Sone T, Morita K, Fukunaga M. I-123 Iodoamphetamine scintigraphic detection of bone metastases from malignant melanoma. Clin Nucl Med 1996; 21: 847-850.

7. Murata K, Suzuki K, Ayakawa Y, Higashi N, Lin PJP. Comparison of I-123 IMP and Ga-67 citrate scintigraphy of malignant melanoma. Clin Nucl Med 2003; 28: 704-708.

8. Goto H. Clinical efficacy of 123I-IMP SPECT for the diagnosis of malignant uveal melanoma. Int Clin Oncol 2004; 9: 74-78.

9. Abe K, Sasaki M, Koga H, Kaneko K, Sawamoto H, Yoshikawa H, Honda H. Clinical role of 123I-IMP SPECT for the differential diagnosis of ocular malignant melanoma: a time-course analysis. Nucl Med Commun. 2007;28:567-73.

## 5 . 主な発表論文等

[学会発表] (計2件)

阿部光一郎、眼窩メラノーマ放射線治療後経過観察における IMP-SPECT の意義、第 53 回日本核医学会総会、2013 年 11 月 9 日、福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)

Koichiro Abe, Clinical value of IMP-SPECT in the follow-up of choroidal melanoma after radiotherapy, Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 10, 2013, Vancouver, BC, Canada

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

阿部 光一郎 (ABE KOICHIRO)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 00380387

### (2)研究分担者

丸岡 保博 (Maruoka Yasuhiro)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号 : 00637928

藤田 陽子 (Fujita Yoko)  
九州大学・大学病院・助教

研究者番号:30644760

北村 宜之 (Kitamura Yoshiyuki)  
九州大学・大学病院・助教

研究者番号:70644722

福島 賢慈 (Fukushima Kenji)  
東京女子医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 50408613

吉武 忠正 (Yoshitake Tadamasa)  
九州大学・医学研究院・講師  
研究者番号 : 40452750

馬場 眞吾 (Baba Shingo)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号 : 80380450

磯田 拓郎 (Isoda Takuro)  
札幌医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 90452747

佐々木 雅之 (Sasaki Masayuki)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号 : 40240907

本田 浩 (Honda Hiroshi)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号 : 90145433