

平成30年6月18日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09945

研究課題名(和文) Cu-64 DOTA-TATEによる転移性甲状腺癌のPET診断に関する研究

研究課題名(英文) PET diagnosis of metastatic DTC using Cu-64 DOTA-TATE

研究代表者

樋口 徹也 (HIGUCHI, TETSUYA)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60323367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：FDG-PETおよびサイログロブリン倍加時間測定による、I-131治療抵抗性分化型甲状腺癌(RR-DTC: Radioactive Iodine refractory DTC)の早期診断について検討を行った。SUVmax値およびI-131治療中の血中Tg倍加時間(Tg-DT)の1年以内への短縮が予測に有用であることがわかった。

一方、甲状腺濾胞癌細胞株(FTC-133)担癌マウスにて、Cu-64 DOTATATEおよびIn-111 DOTA-TATEを投与し腫瘍への集積を確認した。続いて、Y-90 DOTA-TATEによる治療実験では、用量依存性に300 μ Ci群で最も良好な治療効果が確認された。

研究成果の概要(英文)：Clinical usefulness of FDG-PET and thyroglobulin (Tg) measurement for the early diagnosis of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (RR-DTC), was evaluated in patients treated with I-131. SUVmax value and shortened Tg doubling time (Tg-DT) calculated from recent 4 Tg values less than 1 year were suggested to be a useful predictor of progressive disease (PD).

On the other hand, nude mice inoculated with follicular thyroid cancer cell line (FTC-133) were injected by Cu-64 DOTA-TATE and In-111 DOTA-TATE and clear tumor accumulation were proved, thus experimental Sstr-2 expressing animal model was established. Y-90 DOTA-TATE was used and treatment experiment was performed in 3 groups: control (n=5), 200 μ Ci (n=4) and 300 μ Ci (n=4). Dose dependent therapeutic effect was confirmed with the best response in 300 μ Ci group.

研究分野：腫瘍核医学

キーワード：甲状腺分化癌 I-131治療抵抗性 Cu-64 DOTA-TATE Y-90 DOTA-TATE FDG-PET サイログロブリン倍加時間

1. 研究開始当初の背景

国立がん研究センターがん対策情報センターのまとめた「全国がん罹患モニタリング集計 2007年罹患数・率報告(平成24年3月)」によれば、甲状腺癌の罹患数は、全がんの中での割合は少ないものの、罹患数・死亡数ともに過去の報告と比べ、著明に増加している。また、国内における甲状腺癌罹患数及び手術件数は増加傾向にあり、I-131内照射治療が必要と考えられる推定患者数は6800例/年である。この治療法は、甲状腺癌の治癒切除後の再発予防及び転移・再発に対する治療である。特に治癒切除後の再発予防については、明らかな再発率・癌死亡率低下が示されている(Mazzaferri EL and Jhiang SM. Am J Med 1994; 97:418-428.)

国内において、2002年には1,500件のI-131治療が実施されているが、2010年には約3,000件と倍増している。しかし、甲状腺癌の入院治療を行うのに必要なRI内用療法施設は、全国的に不足しており、2002年には188床であったRI治療病床は、2010年には139床(68施設)とむしろ減少傾向にあり、治療実施までの平均待機時間も4.4ヶ月から5.2ヶ月に延長してしまっているのが現状で治療環境が整備されている状況ではなく、RI治療病室の増床が必要とされる。このような現状の中、群馬大学では、3床の病室を有しており比較的恵まれた環境にある。甲状腺癌のI-131治療、悪性褐色細胞腫のI-131 MIBG治療が現在行われている。2012年度実績では、甲状腺癌のI-131治療は入院外来あわせて年間86件、I-131 MIBG治療は、年間14件と多くの治療症例を受け入れている。I-131治療を行う際には、転移病巣の局在診断が重要であるが、I-131での全身シンチグラフィでは、空間分解能が不十分であり、部位診断が困難な場合が多い。FDG-PETも有用であるが、集積特異性の問題があり、炎症への偽陽性集積など問題が残る。In-111標識されたソマトスタチン類似体のオクトレオチド(オクトレオスキャン)は、Sstr2に選択的に結合し、ソマトスタチン受容体発現腫瘍の診断に広く使われているが、現在本邦では保険適応となっていない。

Cu-64は、サイクロトロンで製造される陽電子放出核種で、PET画像が得られるため、SPECTと比べ空間分解能がよく正確に部位診断が可能である。SUVによる定量評価が可能となる点も、治療効果を評価する際に利点である。Cu-64 DOTA-TATEは、Cu-64標識ソマトスタチン類似体であり、ソマトスタチン受容体発現のある神経内分泌腫瘍の診断などに使われている。分化型甲状腺癌(DTC:Differentiated Thyroid Carcinoma)でも、Sstr2, Sstr3, Sstr5などソマトスタチン受容体の発現が知られている(Klagge A, et al. Horm Metab Res 2010, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Hormones 2012)。このため、Cu-64 DOTA-TATEも神

経内分泌腫瘍の転移病変の診断に近年使用されている(Ocak M, et al. Nucl Med Commun.2013)。

2. 研究の目的

(i) 転移性甲状腺癌にてI-131治療目的の症例にて、Cu-64 DOTA-TATEによる甲状腺癌転移病変の診断能を評価する。

(ii) Cu-64 DOTA-TATE PETでI-131治療の治療効果判定での有用性を評価する。

(iii) I-131集積陰性で、Cu-64 DOTA-TATE集積陽性の症例の頻度を評価し、Lu-177 DOTA-TATE治療を行う準備を行う。

3. 研究の方法

H27年度は、臨床的検討として、I-131治療抵抗性分化型甲状腺癌(RR-DTC: Radioactive Iodine refractory DTC)の治療前予測がFDG-PETにて可能であるかについての検討を行った。2011年1月1日から2016年12月31日までの間で分化型甲状腺癌と診断され、I-131治療を群馬大学医学部附属病院にて受けたstageの分化型転移性甲状腺癌症例259名のカルテデータを参照し、除外基準にあたらない症例を本研究の対象とした。I-131治療効果は、後ろ向きにRECIST 1.1に従ってCT像(FDG-PETのCTもしくは通常のCT)を用いて評価した。治療効果の定義は以下の通りとした。1) CR(Complete Response)は、すべての病変が消失した場合 2) PR(Partial Response)は、10%以上、標的病変が縮小した場合 3) PD(Progressive Disease)は、10%以上、標的病変が増大した場合 4) SD(Stable Disease)は、CR, PR, PDのいずれにも当てはまらない場合。さらにCR, PRとSDは、Non-PDと定義して、効果良好群とする。この様に、Non-PDとPD群を分類した。CTで検出された病変はRECIST1.1に従い評価。FDG集積はmaximum standardized uptake value(SUVmax)で評価。1症例に一か所以上の病変があれば、1症例で最大5病変(各臓器最大2病変まで)を選び(長径が長い順)、選択された病変のなかでのSUVmaxの最大値、平均値および合計値のSUVmaxを計算する。さらに、追加のパラメーターとして、閾値をSUV=2.5とし、MTV(Metabolic tumor volume)とTLG(Total lesion glycolysis)も計算し、SUVmaxと同様に、最大値、平均および合計値を計算した。PD症例とNon-PD症例の間で治療前のFDG-PETにおいて上記各パラメーター間に有意差があるかについて検討を行った。さらに、ROC解析を行いこれらの治療効果予測能について評価した。

平成28年度は、I-131治療を反復して行っている症例を対象に、将来的にRI標識DOTA-TATE治療対象となりうるRR-DTC症例を、より早期に予測できるかについて検討を行った。2014年4月1日から2016年12月31日までの間にI-131治療を群馬大学

医学部附属病院にて受けた分化型甲状腺癌症例を対象とした。その中で、サイログブリン倍加時間 (Tg-DT; Thyroglobulin Doubling Time) の計算が可能であり、CT にて治療効果判定が可能であった 22 症例を対象とした。各症例の Tg 値は、TSH が 0.01mIU/L 以下の時の値を採用した。Tg-DT は、隈病院のウェブページで提供されている、EXCEL 版のソフトを用いた。Tg-DT は、WDT(全経過中の全データより算出)、IDT(I-131 治療開始当初の 4 回分のデータより算出)、RDT(直近 4 回のデータより算出)を計算した。RDT は経過中の変化する値を随時計算した。治療効果判定は、RECIST1.1 に基づき行い、PD と non-PD (CR, PR, SD) の 2 群に分類した。カイ二乗検定により、WDT、IDT、RDT と治療効果との相関を検討した。

平成 29 年度は、H27 年度、H28 年度に行った、転移性分化型甲状腺癌 (Metastatic DTC) の治療で問題となっている、RR-DTC の早期の予測や診断に基づいて、代替治療として有望である、Cu-64/Y-90 標識 DOTA-TATE の診断および治療での有効性評価を行った。

塩化インジウム ($^{111}\text{InCl}_3$; 74 MBq/mL in 0.02 N HCl) は、日本メジフィジックス社より、イットリウム 90 ($^{90}\text{YCl}_3$) は、Nucleic社 (Braunschweig, Germany) より購入した。銅 64 (Cu-64) は、当院の医療用小型サイクロトロン CYPRIS HM-18 (住友重機械工業社製) にて製造した。腫瘍モデルは、FTC-133 細胞株 (5×10^6) を BALB/c ノードマウスの皮下に摂取して作成した。In-111 DOTA-TATE の生体内分布は、尾静脈から静注後、30 分、1 時間、3 時間で 5 匹のノードマウスで行った。Cu-64DOTA-TATE のイメージングは、尾静脈から静注後、1、3、6、24 時間後に小動物用 PET スキャナー (Inveon; Siemens AG, Munich, Germany) で行った。合計 11 匹のマウス (対照群 3 匹、200 μCi 群 4 匹、300 μCi 群 4 匹) で Y-90 DOTA-TATE の治療実験を行った。腫瘍の大きさは、週 2 回の長径および幅の計測を行い、 $1/2$ (長径 \times 幅²) の計算式で算出した。

4. 研究成果

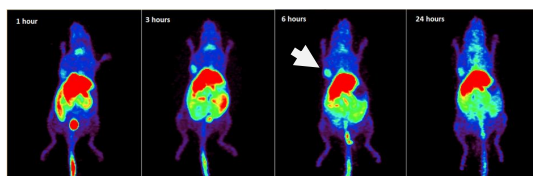
259 症例中、29 症例 (乳頭癌 21 例、濾胞癌 8 例) が選択基準を満たし、研究対象とし解析を行った。RECIST 1.1 による効果判定で、8 例が PD、21 例が、Non-PD と診断された。FDG 集積指標の中で、最大 SUVmax 値が最も高い AUC 値 (0.98) を有しており、高い PD の予測 (感度 100%、特異度 87.5%) が可能であった。

I-131 治療中の直近 4 回の血中サイログブリン (Tg) 値から計算した血中 Tg 倍加時間 (Tg-DT) の 1 年以内への短縮がその後の増悪 (PD) を予測し、早期 RR-DTC 診断を行う有効な指標であり、Cu-64/Y-90 DOTA-TATE などの代替治療の候補症例を具体的に選択する上

で有用である可能性が示された。

Cu-64 DOTA-TATE を 2 匹の甲状腺濾胞癌細胞株 (FTC-133) を皮下摂取後、動物用ガンマカメラで撮像し、軽度であるが明瞭な腫瘍の描出があり、この腫瘍株でのソマトスタチン受容体 (Sstr-2) 発現を確認できた。図 1 は、右肩の皮下に摂取された腫瘍への Cu-64 DOTA-TATE の 1 ~ 24 時間後までの経時的な集積を示している。6 時間後でも最も明瞭な腫瘍への集積が観察されている (矢印)。

図 1



In-111 DOTA-TATE の 0.5, 1, 3 時間後の担癌マウスでの生体内分布は、骨軟部よりも高い腫瘍集積が確認できた。Y-90 標識 DOTA-TATE による治療実験では、300 μCi 群では、4 匹中で 3 匹が観察期間中 (70 日) 生存し、200 μCi 群と対照群では、対照群の 1 匹でのみ生存が見られ、300 μCi 群で良好な腫瘍制御が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

樋口徹也、アハマド アリフディン、ビン ドウン ドック、Determining patient selection tool and response predictor for outpatient 30 mCi radioiodine ablation dose in non-metastatic differentiated thyroid carcinoma: a Japanese perspective. Endocrine Journal、査読有、Vol.65、No.3、2018、pp.345-357
DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0343.

アハマド アリフディン、アヌ バッタライ、樋口徹也、The diagnostic performance of ^{18}F -FAMT PET and ^{18}F -FDG PET for malignancy detection: a meta-analysis. BMC Medical Imaging、査読有、Vol.17、No.1、2017、pp.66
DOI: 10.1186/s12880-017-0237-1.

山口藍子、花岡宏史、樋口徹也、Radiolabeled (4-Fluoro-3-iodobenzyl)guanidine improves imaging and targeted radionuclide therapy of norepinephrine transporter-expressing tumors. Journal of Nuclear Medicine、査読有、Vol.59、No.5、2018、pp.815-821
DOI: 10.2967/jnumed.117.201525.

解良恭一、樋口徹也、成清一郎、Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging、査読有、Vol.45、No.1、2018、pp.56-66
doi: 10.1007/s00259-017-3806-1.

ビン ドウン ドウック、中島崇仁、樋口徹也、Iodine concentration calculated by dual-energy computed tomography (DECT) as a functional parameter to evaluate thyroid metabolism in patients with hyperthyroidism. BMC Medical Imaging、査読有、Vol.17、No.1、2017、pp.43
DOI: 10.1186/s12880-017-0216-6.

〔学会発表〕(計 4件)

ザン シエイ、樋口徹也、Dynamic Monitoring of Thyroglobulin Doubling Time May Predict Progressive Disease in Differentiated Thyroid Cancer、第77回日本医学放射線学会総会、2018/4/12-15、パシフィコ横浜、横浜

ザン シエイ、樋口徹也、Can 18F-FDG-PET predict 131I therapeutic response in metastatic differentiated thyroid carcinoma?、第12回アジアオセアニア核医学会議、2017/10/5-7、パシフィコ横浜、横浜

樋口徹也、放射性ヨード抵抗性分化型甲状腺癌における TKI 治療適応判断でのサイログロブリン倍加時間の有用性の検討、第56回日本核医学会学術総会、2016/11/3-5、名古屋国際会議場、名古屋

樋口徹也、Retrospective evaluation of the utility of thyroglobulin doubling time in the diagnosis of radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; initial experience from 6 patients treated with Lenvatinib、第11回日本スキャンジナビア放射線会議 Progress in Radiology 2016、2016/9/16-17、ノルウェイ大使館、東京

〔図書〕(計 1件)

樋口徹也編集、花岡宏史、最近のがんの核医学診療 その進歩とこれから、臨床画像、2017年4月号 メディカルビュー、東京

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋口 徹也 (HIGUCHI TETSUYA)
群馬大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60323367

(2) 研究分担者

花岡 宏史 (HANAOKA HIROFUMI)
群馬大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：50361390

(3) 連携研究者

山口 藍子 (YAMAGUCHI AIKO)
群馬大学・大学院医学系研究科・寄附講座教員
研究者番号：80609032

(4) 研究協力者

飯田 靖彦 (IIIDA YASUHIKO)
鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授
研究者番号：60252425