

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10346

研究課題名(和文) 68Ga-DOTATOC-PET/CTによる腫瘍および炎症の画像診断

研究課題名(英文) Diagnostic imaging in tumor and inflammation with 68Ga-DOTATOC-PET/CT

研究代表者

中本 裕士 (Nakamoto, Yuji)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20360844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Ga-68標識オクトレオチド(DOTATOC)を投与してPET/CTを撮像し、サルコイドーシス、腎細胞癌術後、腫瘍性骨軟化症、異所性ACTH産生腫瘍が疑われている患者に投与し、DOTATOC-PET/CT検査の臨床的有用性を検討した。一部の症例において従来の画像診断法で得られない、治療方針に役立つ情報が得られる可能性が示された。またDOTATOC投与後から撮像までの待機時間を30分としても、ガイドラインで推奨されている約1時間後とほぼ同等の診断能を持つ画像が得られる可能性が定性的・定量的に示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の臨床研究で用いた68Ga-DOTATOCは、2019年春現在本邦では放射性医薬品としての承認が得られていない。この検査薬を用いたPET/CT検査は、神経内分泌腫瘍はもとより、本研究で示したようにサルコイドーシス、腎細胞癌術後、腫瘍性骨軟化症、異所性ACTH産生腫瘍症例でも治療方針の決定に向けて有用な情報をもたらす可能性があり、諸外国同様に臨床現場で使用できるようになることが望まれる。症例数が少なく、採算がとれないために企業の参入が困難であること、我が国における規制面のクリアが困難であることが大きな課題と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated clinical usefulness of 68Ga-DOTATOC-PET/CT in patients with sarcoidosis, recurrent renal cell carcinoma (RCC), tumor-induced osteomalacia, and ectopic ACTH-producing tumor. In sarcoidosis, DOTATOC-PET/CT revealed more lesions, compared to conventional gallium scan. In patients with suspected of having recurrent RCC, it was considered that DOTATOC-PET/CT had a complementary role with FDG-PET/CT. In patients with tumor-induced osteomalacia and ectopic ACTH-producing tumor, culprit lesions were identified in some cases. In addition, when we started scanning half an hour after administration of DOTATOC, we were able to get comparable images, which would be obtained about one hour after injection.

研究分野：腫瘍核医学

キーワード：ソマトスタチン受容体 PET/CT サルコイドーシス 腎細胞癌 腫瘍性骨軟化症 異所性ACTH産生腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体内でおきている異常を非侵襲的に視覚化し、適切な治療法を決定するために用いられる画像診断は、日常診療で必要不可欠な検査のひとつである。臨床における画像診断の中心は、単純 X 線、CT、MRI 検査といった形態の異常を描出する形態画像が用いられる。しかしながら、病気の中には形態画像診断のみでは評価しきれない病変や病態が存在する。形態画像に対して、フルオロデオキシグルコース (FDG) を放射性医薬品として投与し、糖代謝の亢進部位を陽性描画することで悪性腫瘍の検出に役立てる代謝画像が発達してきた。この画像診断法は FDG-PET 検査として広く行われているが、病変には糖代謝が亢進しておらず、FDG-PET 検査で陽性に描出されないものがある。その代表例がグレードの低い神経内分泌腫瘍である。神経内分泌腫瘍は細胞膜にソマトスタチン受容体を発現しているものが多く、この受容体に親和性を有する放射性医薬品を投与すると FDG-PET で描出できない病巣の発見が可能となる。ソマトスタチン受容体は神経内分泌腫瘍以外の病変にも発現しており、検査適応は神経内分泌腫瘍に留まらない可能性がある。

本研究では、神経内分泌腫瘍以外の疾患を対象に、ソマトスタチン受容体イメージングの有用性を検証するため Ga-68 標識 DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (DOTATOC) を投与して、様々な状況で行われた検査で得られた画像を解析した。また前回の臨床研究で、DOTATOC 投与後の撮像開始までの待機時間として、標準的な 60 分後よりも 90 分後に撮像することで診断精度が向上するかを検討したが、確信度が向上する病変が一部に見られたものの、診断精度は不変であった。ヒトに DOTATOC 投与した後の時間濃度曲線によると、血中濃度は 30 分以降急激にゆるやかに漸減するのに対して、腫瘍への集積も 30 分以降ゆるやかに漸増するにすぎない。60 分後と 90 分後の画像における診断精度にあまり変化がないのであれば、30 分後に撮像を開始しても 60 分後に撮像したものと同等の診断精度を有するかもしれない。至適待機時間を短縮できないかもあわせて検討した。

2. 研究の目的

自家合成で得られた ⁶⁸Ga-DOTATOC を患者に投与し、PET/CT 装置で得られた PET 画像を解析することで、投与後の至適待機時間の再検討を行うこと、またサルコイドーシス、腎癌術後、腫瘍性骨軟化症、異所性 ACTH 産生腫瘍疑いの患者における DOTATOC-PET/CT 検査の臨床的有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は以下の 5 つよりなる。

(1) 至適待機時間の再検討

DOTATOC-PET/CT 検査が依頼された 38 人の患者(男性:女性=18:20、平均 59 歳)に 30 分後と 60 分後の 2 回撮像を行った。描出された病変数(ひとつの臓器に 11 個以上の病変がある場合は、10 個までとする)、病変や生理的集積における定量値、肝転移と周囲の正常肝との集積比を算出し、2 つのデータセットにおける描出能や定量値を比較検討した。

(2) サルコイドーシス

病理組織学的あるいは臨床的にサルコイドーシスと診断され、病変の広がりを評価するためにガリウムシンチグラフィと DOTATOC-PET/CT 検査が施行された 20 人の患者(男性:女性=9:11、年齢の中央値 66 歳)を対象とした。胸部は鎖骨上窩、腋窩、肺門、縦隔の 4 部位に分け、その他、リンパ節、肺、骨などの陽性描画される病変数を比較した。なお、ガリウムシンチグラフィでは、胸部領域に対しては SPECT 撮像を行い、PET 画像と比較した。また血清中の ACE(アンギオテンシン変換酵素)や CRP と DOTATOC-PET/CT 上の集積値や SUV>1.5 の活動性病変の合計容積(ALV)との関連を調査した。

(3) 腎細胞癌術後

腎細胞癌(RCC)の術後に転移・再発巣の検索を目的に DOTATOC-PET/CT 検査を受けた 25 人の患者(男性:女性=19:6、平均 64 歳)を対象とした。初発時の腎細胞癌の組織型は clear cell RCC が 23 人、papillary RCC が 1 人、unclassified が 1 人であった。生検や手術による組織学的診断、経過観察による最終診断をもとに、感度を算出した。また保険診療として FDG-PET/CT が行われた 12 人に対しては、DOTATOC-PET/CT と FDG-PET/CT の検出力を比較検討した。

(4) 腫瘍性骨軟化症

低リン血症の原因として腫瘍性骨軟化症が疑われ、FGF-23 を産生する責任病巣の検索に DOTATOC-PET/CT 検査が行われた計 35 人(男性:女性=15:20、平均 47 歳)を対象とし、責任病巣の検出能を検討した。

(5) 異所性 ACTH 産生腫瘍疑い

臨床的に Cushing 症候群の症状を呈し、異所性 ACTH 産生腫瘍が疑われて DOTATOC-PET/CT 検査が施行された 18 人(男性:女性=2:16、平均 55 歳)を対象に ACTH を産生している責任病巣の検出能を検討した。

4. 研究成果

(1) 至適待機時間の再検討

30分後と60分後に撮像されたPET/CT画像を用いて定性診断を行ったところ、両者ともに全125病変を同定できた。定量指標のSUVmax, SUVpeak, MTV(metabolic tumor volume), TLU(Total lesion uptake)の2つのデータセット間におけるスピアマンの順位相関係数(ρ)はそれぞれ0.983, 0.986, 0.918, 0.981と強い有意な正の相関を示し、定量値の差を60分後の値で除して得られた値の平均(%DIFFave)は、それぞれ11.1%, 8.5%, 15.1%, 20.6%であった。同様に下垂体、肝臓、脾臓、副腎、腓膵部への生理的集積において、 ρ はそれぞれ0.954, 0.989, 0.970, 0.870, 0.946、%DIFFaveは11.0%, 3.9%, 6.3%, 13.0%, 12.7%であった。さらに肝転移巢における定量値は $\rho=0.983$ 、%DIFFave=-0.4%と算出され、いずれも両データセットの間における再現性は良好と考えられた。以上の観察結果をふまえ、DOTATOC-PET/CT検査では、定性的、定量的に30分後と60分後の画像における診断精度に大きな差異はないであろうと考えられた。

この検討で得られたデータにより、疼痛のある患者にDOTATOCを投与し、待機時間を短縮して30分後から撮像を開始しても、通常の60分間待機させてから得られる画像とほぼ同程度の診断精度をもった画像が得られる可能性が示唆される。

(2) サルコイドーシス

DOTATOC-PET/CTはおおむね従来のガリウムシンチグラフィよりも病変の描出が明瞭であった(図1)。DOTATOC-PET/CTで陽性に描画された胸部の4領域(縦隔、肺門、腋窩、鎖骨上窩)はそれぞれ16, 26, 5, 10領域、SPECT撮像を併用したガリウムシンチグラフィではそれぞれ10, 20, 1, 2病変で、いずれの部位もDOTATOC-PET/CT検査で多く描出される傾向が見られた。また肺病変の描出には差をみとめず、涙腺の描出はガリウムシンチグラフィで目立つ傾向にあった。症状の有無によるSUVmaxやALVの差はなく、血清のACEやCRP値とSUVmaxに有意な相関をみとめなかったが、ACEとALVの間には正の相関が見られた。

今回の検討では心筋へのサルコイドーシス浸潤が示唆される症例はなかった。FDG-PET/CT検査は心サルコイドーシスに対する保険適用が得られているが、FDG-PETでは心筋への生理的集積がサルコイドーシスかの鑑別が困難な場合がある。造影MRIやガリウムシンチグラフィでも浸潤が確定しづらい場合に、DOTATOC-PET/CT検査が臨床的に役立つ可能性があり、今後の心サルコイドーシス症例の蓄積が望まれる。

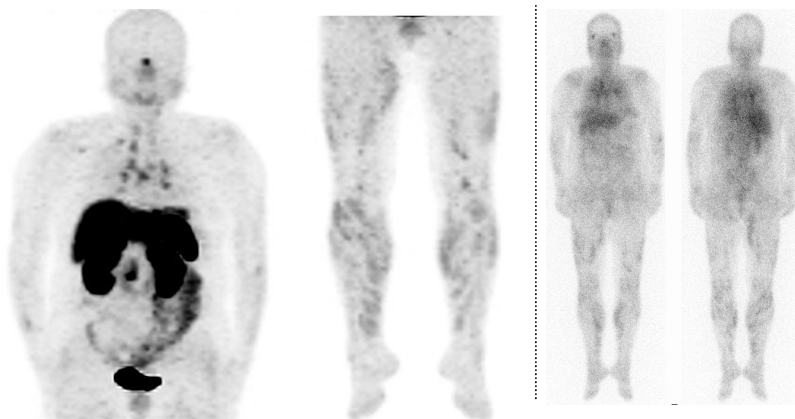


図1. サルコイドーシスに対するDOTATOC-PETのMIP像(左と中央)とガリウムシンチグラフィの前面像・後面像(右)。肺門・縦隔および下肢に異常集積をみとめるが、DOTATOC-PETでより明瞭に描出されている。

(3) 腎細胞癌術後

25人の腎細胞癌術後患者が転移・再発巣の検索にDOTATOC-PET/CT検査を受け、病理組織あるいは経過観察にて計76病変が最終的に真の病変と確認された。このうち22人66病変がDOTATOC-PET/CT検査で陽性描画された。患者ベースおよび病変ベースの感度はそれぞれ88%、87%と比較的良好であった。またFDG-PET/CT検査が同時期に施行された12人の比較検討によると、患者ベースおよび病変ベースの感度は、DOTATOC-PET/CTがそれぞれ83%、74%、FDG-PET/CTがそれぞれ58%、59%で、DOTATOC-PET/CT検査で有意に高かった。ただし同じ腎細胞癌でもclear cell typeはDOTATOC-PET/CTで陽性描画できる病変が多かったのに対し、papillary typeの4病変はいずれもFDG陽性、DOTATOC陰性であり、同じ腎細胞癌であっても組織型によってソマトスタチン受容体の発現が異なる可能性が示唆さ

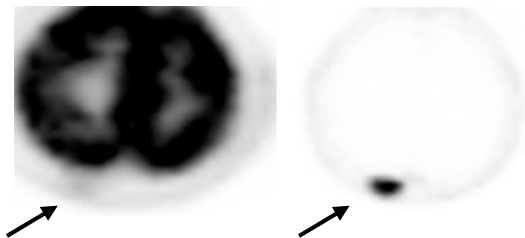


図2. 腎癌術後の骨転移のFDG-PET像(左)とDOTATOC-PET像(右)。右後頭骨への骨転移に対して、FDGは淡い集積を認める程度だが、DOTATOCの明瞭な集積が見られる()。

れた。これは、FDG-PET/CT 検査と DOTATOC-PET/CT 検査が転移・再発巣の検索に相補的に有用であることを示唆している。

(4)腫瘍性骨軟化症

35人中20人(57%)で陽性所見が得られ、病理学的あるいは臨床的に腫瘍性骨軟化症の責任病巣と考えられた。サルコイドーシスで見られたように炎症巣にも DOTATOC は集積しうるため、骨折で炎症を伴っていると DOTATOC が集積することは責任病巣検索におけるピットフォールと考えられた。ただし、責任病巣への集積値と骨折への集積値の間には、オーバーラップをみとめるものの、骨折の場合は最大でも SUVmax にして5程度であり、これを超えると責任病巣の可能性が高そうである。低リン血症の有所見群と無所見群とで DOTATOC の集積に明らかな差はみとめなかった。また血中の FGF-23 の値と DOTATOC の集積値との間にも特に相関は見られなかった。今回の症例の中には、典型的な間葉系腫瘍のみならず、FGF-23 を産生する肺癌や線維性骨異形成が責任病巣だった症例もあり、また悪性の間葉系腫瘍が原因であった稀な症例も含まれた。

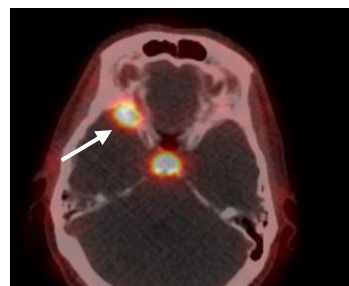


図3. 腫瘍性骨軟化症が疑われている40歳代男性。右蝶形骨に集積をみとめ(), 手術にて間葉系腫瘍が確認された。正中部の点状集積は下垂体への生理的集積である。

(5)異所性 ACTH 産生腫瘍疑い

18人中5人で陽性所見が得られたが、甲状腺に点状の高集積をみとめた1人は病理組織学的な裏付けが得られず、4人で病巣における ACTH の産生が確認された。したがって検出率は22.2%と必ずしも高くなかったが、非侵襲的に責任病巣を同定できる可能性があり、腫瘍性骨軟化症と同様に、他の画像診断法で明らかでない場合には、DOTATOC-PET/CT 検査も考慮されるべき検査と考えられた。

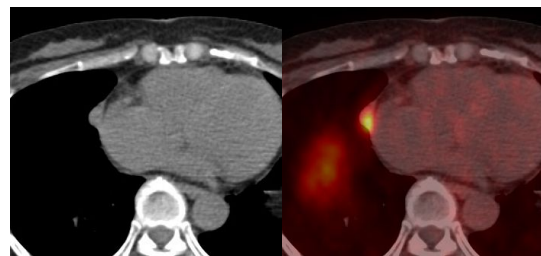


図4. 異所性 ACTH 産生腫瘍が疑われた60歳代女性。右房に近接して点状集積をみとめる。切除の結果、ACTH を産生するカルチノイド腫瘍であった。

以上の結果をまとめると、DOTATOC-PET/CT 検査は、サルコイドーシスでは従来のガリウムシンチグラフィを凌駕する、腎細胞癌術後では FDG-PET/CT 検査と相補的に役立つ、腫瘍性骨軟化症や異所性 ACTH 産生腫瘍では必ずしも病変が同定されとは限らないが、予期せぬ情報が得られ根治につながる可能性のある非侵襲的な検査であることが示されたと考えられる。

DOTATOC-PET/CT 検査は2019年春現在本邦未承認であり、諸外国と比べた場合の遅れが目立つが、頻度は少ないながらも適切な治療に結びつく唯一の画像診断法である症例もあり、本邦における早期の臨床現場における導入が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

[Nakamoto Y, Ishimori T, Shimizu Y, Sano K, Togashi K. Clinical utility of \(68\)Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography for recurrent renal cell carcinoma, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 査読有, Vol. 46, No. 7, 2019, pp. 1524-1530, <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04298-4>](#)

[Nakamoto Y, Ishimori T, Sano K, Shimizu Y, Togashi K. Clinical feasibility of early scanning after administration of \(68\)Ga-DOTATOC, Ann Nucl Med, 査読有, Vol. 33, No. 1, 2019, pp. 55-60, <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1304-6>](#)

[Watanabe M, Nakamoto Y, Koyasu S, Ishimori T, Yasoda A, Togashi K. The influence of elevated hormone levels on physiologic accumulation of \(68\)Ga-DOTATOC, Ann Nucl Med, 査読有, Vol. 32, No. 3, 2018, pp. 191-196, <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1233-4>](#)

Nobashi T, Nakamoto Y, Kubo T, Ishimori T, Handa T, Tanizawa K, Sano K, Mishima M, Togashi K. Clinical feasibility of early scanning after administration of (68)Ga-DOTATOC, Ann Nucl Med, 査読有, Vol. 30, No. 8, 2016, pp. 544-552, <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1095-6>

〔学会発表〕(計 32 件)

1. 中本裕士ら、Lesion detectability of DOTATOC-PET/CT in tumor-induced osteomalacia、第 58 回日本核医学会学術総会、2018/11/16、那覇
2. 中本裕士、特別講演 ソマトスタチン受容体イメージングで何がわかるか?、第 43 回愛媛核医学懇話会、2018/10/27、松山
3. 中本裕士、"Theranostics"時代の画像診断と治療、第 23 回オータムセミナー、2018/10/25、京都
4. 中本裕士、シンポジウム：NET 診療のアップデート、第 6 回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会、2018/9/8、京都
5. 中本裕士、特別講演 画像診断医の立場から "Theranostics" を考える、第 58 回香川県核医学談話会、2018/7/14、高松
6. Nakamoto Y、Clinical efficacy of 68Ga-DOTATOC-PET/CT for restaging in renal cell carcinoma, SNMMI 2018 Annual Meeting, 2018/6/25、フィラデルフィア
7. Nakamoto Y、Clinical efficacy of 68Ga-DOTATOC-PET/CT for detection of ectopic ACTH-producing tumors、第 77 回日本医学放射線学会総会、2018/4/14、横浜
8. 中本裕士、特別講演 "Theranostics" を考える ~これからの臨床腫瘍核医学を見据えて~、第 50 回埼玉核医学研究会、2017/10/14、さいたま
9. 中本裕士ら、DOTATOC-PET/CT における早期撮像の有用性、第 57 回日本核医学会学術総会、2017/10/5、横浜
10. 中本裕士、講演 2 68Ga-DOTATOC-PET/CT によるソマトスタチン受容体イメージング、第 4 回御茶ノ水内分泌・代謝性疾患セミナー、2017/9/19、東京
11. 中本裕士、リフレッシュコース 8 Theranostics：イメージングと治療の融合 - RI 内用療法、第 53 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2017/9/9、松山
12. 中本裕士、特別講演 腫瘍 PET/CT 診断：FDG 以外の PET 製剤を考える、第 29 回九州 PET 研究会、2017/7/29、福岡
13. Nakamoto Y、Clinical feasibility of early scanning after administration of 68Ga-DOTATOC., SNMMI 2017 Annual Meeting, 2017/6/12、デンバー
14. 中本裕士、シンポジウム 1：がん医療に活かされる分子イメージング ソマトスタチン受容体を標的とした画像診断と治療、日本分子イメージング学会 第 12 回総会・学術集会、2017/5/25、横浜
15. Nakamoto Y、Clinical efficacy of 68Ga-DOTATOC-PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: lesion detectability and clinical impact over 111In-Pentetreotide-SPECT/CT、2017 ANMAF, 2017/5/13、上海
16. 中本裕士、シンポジウム 1 1 生体イメージング技術の最前線 ソマトスタチン受容体イメージングの臨床的有用性、第 90 回日本内分泌学会学術総会、2017/4/21、京都
17. Nakamoto Y、Comparison of lesion detectability of 68Ga-DOTATOC-PET/CT and 111In-Pentetreotide-SPECT/CT in patients with known or suspected neuroendocrine tumors., 第 76 回日本医学放射線学会総会、2017/4/17、横浜
18. 中本裕士、神経内分泌腫瘍に対するソマトスタチン受容体イメージング：診断から治療へ、第 24 回核医学技術セミナー、2017/3/4、京都
19. 中本裕士、特別講演 II 神経内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体イメージングの臨床的有用性、第 23 回宮崎 RI カンファレンス、2017/1/20、宮崎
20. 中本裕士、神経内分泌腫瘍とソマトスタチン受容体イメージング、第 13 回奈良県核医学研究会、2016/11/11、奈良
21. 中本裕士、シンポジウム 7 「PET による腫瘍診断」68Ga オクトレオチドを用いたソマトスタチン受容体イメージング、第 56 回日本核医学会学術総会、2016/11/3、名古屋
22. 中本裕士、68Ga-DOTATOC による神経内分泌腫瘍の画像診断、第 56 回日本核医学会学術総会、2016/11/3、名古屋
23. 中本裕士、68Ga-DOTATOC の生理的集積：ホルモンの影響、第 56 回日本核医学会学術総会、2016/11/3、名古屋
24. 中本裕士、NET 診療における画像診断、京滋 NET Academy 2016、2016/9/29、京都

25. 中本 裕土、68Ge/68Ga ジェネレーターの臨床利用について、PET サマーセミナー2016 in 熊本、2016/8/27、熊本
26. 中本 裕土、特別講演 II：神経内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体イメージング、第11回中国四国医用画像カンファレンス、2016/7/16、岡山
27. Nakamoto Y、Physiological uptake of 68Ga-DOTATOC in normal organs: influence of higher hormone levels、SNMMI 2016 Annual Meeting、2016/6/13、サンディエゴ
28. 中本 裕土、神経内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体イメージング、第85回北陸核医学カンファレンス、2016/5/21、金沢
29. 中本 裕土、イブニングセミナー 神経内分泌腫瘍におけるソマトスタチン受容体イメージング、第33回日本呼吸器外科学会総会、2016/5/12、京都
30. 野橋智美、中本裕土ら、サルコイドーシスにおける 68Ga-DOTATOC PET/CT の有用性：ガリウムシンチグラフィとの比較、第75回日本医学放射線学会総会、2016/4/17、横浜
31. Yuji Nakamoto、Physiological uptake in PET/CT with 68Ga-DOTATOC、第75回日本医学放射線学会総会、2016/4/17、横浜
32. Nakamoto Y、Symposium 3, Molecular Imaging: its Development and Role in Therapeutic Management somatostatin receptor scintigraphy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors、第75回日本医学放射線学会総会、2016/4/15、横浜

〔図書〕(計 7 件)

加藤 彩子、中本 裕土、文光堂、病理と臨床、2018、467

中本 隆介、中本 裕土、医学図書出版、胆と膵、2017、1379

中本 裕土、メディカルアイ、RadFan、2017、64

中本 裕土、メジカルビュー社、臨床画像、2017、450

中本 裕土、金原出版、臨床放射線、2016、1239

中本 裕土、放射線診療研究会、臨床核医学、2016、72

中本 裕土、へるす出版、コンセンサス癌治療、2016、51

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：石守 崇好

ローマ字氏名：(ISHIMORI, Takayoshi)

研究協力者氏名：佐野 紘平

ローマ字氏名：(SANO, Kohei)

研究協力者氏名：八十田 明宏

ローマ字氏名：(YASODA, Akihiro)

研究協力者氏名：増井 俊彦

ローマ字氏名：(MASUI, Toshihiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。