

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 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：2013～2015

課題番号：25461816

研究課題名(和文) 68Ga標識オクトレオチドを用いたPET/CT検査に関する研究

研究課題名(英文) Clinical efficacy of PET/CT using 68Ga-labeled octreotide

研究代表者

中本 裕士 (NAKAMOTO, Yuji)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20360844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経内分泌腫瘍患者に対して、ポジトロン核種Ga-68で標識したオクトレオチド(DOTATOC)を投与し、臨床研究としてPET/CT検査を施行した。ヨーロッパの先行データと同様、本検査は他の画像診断に情報を追加し、治療方針に影響を及ぼした症例が多数経験された。特に神経内分泌腫瘍の術後にホルモン値上昇で再発が疑われている際に有用と考えられた。通常のFDG-PET検査で行われている遅延撮像は、DOTATOC-PET検査の場合にはほとんど診断精度に影響を与えず、わずかに確信度を向上させる程度であった。DOTATOCの生理的集積として、膵鉤部付近の集積は画像診断上の留意点と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Clinical efficacy of positron emission tomography using 68Ga-labeled octreotide has not been investigated in Japan so far. We applied DOTATOC-PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. It provided useful information for making therapeutic strategies especially when recurrence had been suspected due to their higher hormone levels after resection of histologically-proven neuroendocrine tumors. On the other hand, it was indicated that information obtained by DOTATOC-PET/CT should be minimum simply when hormone levels were high without history of neuroendocrine tumors. In PET with fluorodeoxyglucose, dual-phase scanning sometimes yields significant information in clinical, but it was not helpful in DOTATOC-PET/CT because a sufficient tumor-to-background ratio can be obtained at 1-hr post-injection. As for the physiological uptake, pancreatic uncus was considered to be a pitfall in evaluating DOTATOC-PET images.

研究分野：画像診断学

キーワード：がん 画像診断 ポジトロン断層撮像法 神経内分泌腫瘍 オクトレオチド

1. 研究開始当初の背景

がんに対してより効果的な治療をおこなうためには、治療前に適切に病変の広がり状況を把握する必要がある。画像診断は非侵襲的に生体の情報を把握できる診断法のひとつであり、超音波検査、CT・MRI、フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いたポジトロン断層撮像法(PET)検査などが臨床現場で多用されている。がんは多種多様である。多くのがん細胞では糖代謝が亢進しているため、病期診断や再発診断といった、転移巣の検索や、転移巣が先に同定された場合の原発巣検索においては、ブドウ糖の類似体である FDG を投与して PET 検査が行われている。しかしながら、神経内分泌腫瘍など FDG の取込みが少ない腫瘍があり、転移巣検索や原発巣検索に難渋する症例も多い。神経内分泌腫瘍は、細胞膜上にソマトスタチン受容体を発現しているものが多い。よって、これを標的としてイメージングを行うことにより、転移巣や原発巣の検出が可能となる。

ポジトロン核種 ⁶⁸Ga で標識したオクトレオタイドは、ソマトスタチン受容体に親和性を有し、生体内で安定な化合物である。体内に投与するとソマトスタチン受容体と結合するため、この薬剤の分布を可視化することで転移巣や原発巣の検索ができる。この目的で欧米では ¹¹¹In-Pentetreotide(オクトレオスキャン)が保険承認を得て使われており、本邦でもようやく 2015 年秋に承認された。さらにヨーロッパでは、ポジトロン核種である ⁶⁸Ga で標識したオクトレオタイドを投与して PET/CT 検査が行われているが、本邦では全く行われていなかった。本研究では、PET 製剤である ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (DOTATOC) を投与して PET/CT 検査を行い、その臨床的意義、診断上の留意点を調査するものである。

2. 研究の目的

⁶⁸Ga-DOTATOC を患者に投与し、PET/CT 撮像を行って得られた画像を元に、以下の3つの点について検討することを目的とした。

- (1) 日本人における DOTATOC の生理的集積の特徴を明らかにすること(生理的集積調査)。
- (2) DOTATOC を投与して 60 分後と 90 分後に得られる画像に対して、診断精度を比較検討すること(至適待機時間調査)。
- (3) 神経内分泌腫瘍が既知あるいは疑われている患者に対して、他の画像診断法で不明だった病変が本検査でどのくらい描出されるかを調査すること(追加情報調査)。

3. 研究の方法

(1)生理的集積調査

神経内分泌腫瘍などが疑われて DOTATOC-PET/CT 検査が行われた 100 人(連続する患者で調査したため、女性がやや多く、男性 40 人、女性 60 人、平均年齢 55 歳)の患者について、下垂体、甲状腺、膵臓、肝臓、

脾臓、副腎、腎皮質、胃・腸管などに関心領域を設定して定量値を計測した。定量値としては、放射能濃度を体重と投与量で補正した 1 ピクセルあたりの最大値(SUVmax)を用いた。

(2)至適待機時間調査

DOTATOC を投与して約 60 分後に 1 回目の撮像(早期像)、約 90 分後(後期像)に 2 回目の撮像を行い、病変の定性診断に与える影響を調べるとともに、定量値も計測し、その経時変化を調査した。定性診断としては、各病変に対して 5 段階のグレードを与え(0:病変ではない, 1:たぶん病変ではない, 2:どちらともいえない, 3:どちらかといえば病変を疑う, 4:強く病変を疑う)、グレード 3 または 4 の病変を陽性とみなした。定量値として各病変および正常臓器に対して関心領域を設定し、SUVmax を計測した。早期像と後期像における診断精度、確信度を比較した。

(3)追加情報調査

神経内分泌腫瘍が疑われるが、CT, MRI, FDG-PET/CT 検査などを含む、他の画像診断法で明らかでない場合に、DOTATOC-PET/CT 検査でどのくらいの追加情報が得られるかを調査した。臨床の状況の際に次の 3 パターンによりグループ分けをして解析した。

- A 群: 転移巣と考えられる病変に対して生検が行われ、神経内分泌腫瘍が組織学的に証明されているが、他の画像診断法で不明な場合(14 人)。
- B 群: 神経内分泌腫瘍の術後にホルモン値の上昇があり、転移・再発巣が疑われるが、画像上不明な場合(7 人)。
- C 群: 神経内分泌腫瘍の既往はないが、ホルモン値上昇などにより、臨床的に神経内分泌腫瘍が疑われていた場合(25 人)。

4. 研究成果

(1)生理的集積調査

各臓器における定量値 SUVmax を表 1 に示す。すでに報告されている臓器にて DOTATOC の生理的集積をみると、特に膵臓では膵体尾部に対して、膵鉤部の集積が目立つ傾向にあり、読影上のピットフォールと考えられた。

表 1. ⁶⁸Ga-DOTATOC の生理的集積

臓器	SUVmax の平均 ± SD
下垂体	8.7 ± 3.6
甲状腺	2.5 ± 0.9
膵臓(鉤部)	6.3 ± 3.6
膵臓(体尾部)	3.8 ± 1.1
肝臓	7.7 ± 2.4
脾臓	25.4 ± 8.6
副腎	13.4 ± 4.6
腎臓	19.7 ± 6.5
胃	5.9 ± 2.3
腸管	4.9 ± 1.6

SD, Standard deviation

また Kroiss らの報告(Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:514)によるヨーロッパのデータと比較すると、下垂体、腎臓、腸管などでは集積に差異は見られなかったが、甲状腺、膵臓、肝臓、脾臓、副腎では本邦でやや低い傾向にあった(報告されたデータは生データがないため、統計的な有意差があるか否かについては不明である)。

脾臓にも生理的な高集積がみとめられるため、脾摘出後の残存脾組織や副脾などが神経内分泌腫瘍に対して行われた際に腹膜播種としないよう、以前の CT などの以前の形態画像を参照するなどして注意が必要と思われる。

(2)至適待機時間調査

神経内分泌腫瘍が疑われている 54 人の患者について、DOTATOC を投与して約 60 分後(55-75分)の早期像、および約 90 分後(80-101分)の後期像を撮像し、診断精度を調査した。組織学的あるいは臨床的に最終診断が得られた 43 人の 132 病変(肝病変 79 個、膵病変 19 個、腸管病変 6 個、骨病変 10 個、リンパ節転移 13 個、腹膜病変 5 個)について、肝病変の 4 個だけは、早期像でグレード 3 であったが、それ以外はグレード 4 が与えられており、後期像ではすべての病変にグレード 4 が与えられていた。すなわち、診断精度は 60 分後の早期像、90 分後の後期像で相違はなかった。

また各時相における定量値を表 2 に示す。後期像で定量値は大きい傾向にあったが、その差は比較的小さなものであった。FDG-PET では悪性病変は後期像にて増大し、周囲とのコントラストが上昇する傾向にあるといわれるが、DOTATOC-PET/CT 検査では、DOTATOC が集積すべき病変には、60 分後にすでに十分な DOTATOC が集積しているものと推測される。遅延像にて確信度の向上に役立つ可能性はあるが、基本的には 1 時間の待機時間で問題ないように思われた。

表 2 . 各臓器および病変における定量値

部位	早期像	後期像	p 値
生理的集積			
肝臓	5.5±1.7	5.6±1.7	<0.05
膵臓	3.9±1.7	4.1±1.9	<0.05
病変の集積			
肝臓	26.8±21.2	28.2±21.2	<0.001
膵臓	31.7±27.2	31.4±26.4	0.66
腸管	17.8±10.5	18.7±12.5	0.39
腹膜	31.8±18.0	36.4±17.5	0.002
骨	15.3±9.8	17.3±10.3	0.03
リンパ節	19.9±15.4	20.5±15.7	0.41
病変と背景との比			
肝病変	5.9±4.5	6.2±4.6	<0.001
膵病変	7.8±5.1	7.6±4.5	0.41

(3)追加情報調査

臨床の状況による 3 群に分けて結果を示す。

A 群は 14 人おり、9 人は肝転移、3 人はリンパ節転移、2 人は骨転移を有し、いずれも他の画像診断法で原発巣が不明であった。DOTATOC-PET/CT により 7 人で原発巣と考えられる陽性所見が得られた(十二指腸 3 人、空腸 3 人、膵尾部 1 人)。骨転移が判明していた 1 人は、DOTATOC-PET/CT 検査で前立腺癌の原発巣が疑われたが、生検にて前立腺癌は否定的であり、その後も原発巣不明のままである。前立腺肥大症に DOTATOC の集積がみられることはピットフォールと考えられた。

B 群は 7 人、うち 6 人で転移・再発巣を示唆する陽性所見が得られた。症例数は決して多いとは言えないが、このような状況の場合に DOTATOC-PET/CT 検査は有効と考えられる。すでに保険診療として行われている FDG-PET/CT 検査は、術後に腫瘍マーカー上昇、画像上不明のように、病変が存在する検査前確率の高い場合に有用性を感じることが多く、すでにエビデンスは確立されていると言える。神経内分泌腫瘍ではこのような状況で FDG の集積亢進部位として陽性描画できないことが多いため、神経内分泌腫瘍がソマトスタチン受容体を発現していれば、DOTATOC-PET/CT は FDG-PET/CT の代用になると思われる。

C 群は 25 人(ガストリン 9 人、ACTH 8 人、インスリン 5 人、5-HIAA 2 人、クロモグラニン A 1 人)含まれ、このうち DOTATOC-PET/CT 検査によって原発巣が疑われたのは 1 人であった。この 1 症例も他の画像として単純 CT しか行われておらず、造影 CT を行っていれば指摘されていた可能性もある。インスリンオーマはソマトスタチン受容体を発現していることが神経内分泌腫瘍の中でも比較的少ないとされる。ホルモン高値のために症状が



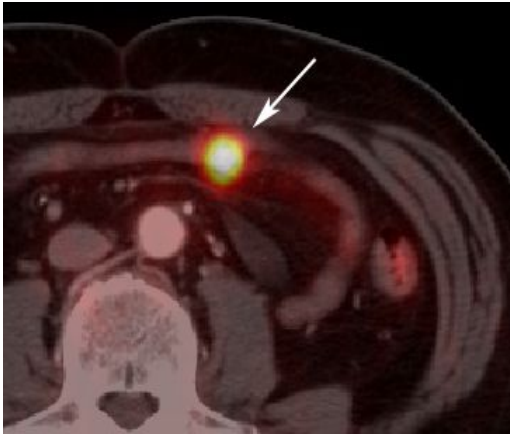


図1 .50歳代男性の空腸原発神経内分泌腫瘍。空腸の限局性の早期濃染部位に一致してDOTATOCの高集積あり(矢印)、空腸原発の神経内分泌腫瘍が疑われた。切除にて組織学的に確認された。

発現し、ホルモンを産生している責任病巣を同定したいという要望は、臨床的には切実であるが、ホルモン値が高いだけでは、DOTATOC-PET/CT 検査は臨床的の要望に応えられない可能性が高い。多発肝転移の神経内分泌腫瘍が先に判明し、原発巣検索でDOTATOC-PET/CT 検査を行ったところ、空腸の原発巣が明瞭に描出され、組織学的にも確定した症例を図1に示す。

以上より、DOTATOC-PET/CT 検査は、神経内分泌腫瘍の術後にホルモン値が再上昇するなどして転移・再発巣が疑われるが、他の画像診断にて責任病巣が不明、という状況で特に有用な情報が期待できると思われる。神経内分泌腫瘍の転移巣が先にみつかったDOTATOC-PET/CT で原発巣検索を行った場合には、今回の検討では半数の症例で陽性所見が得られたが、ホルモン値高値だけでは、治療方針に直結する情報がえられない可能性が高いという結果であった。

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 3 件)

Nakamoto Y, Ishimori T, Ueda M, Temma T, Saji H, Togashi K. Additional information gained by positron emission tomography with (68)Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors, *Ann Nucl Med*, 査読有、29 巻、2015、512-518
DOI:10.1007/s12149-015-0973-7

Nakamoto Y, Ishimori T, Sano K, Temma T, Ueda M, Saji H, Togashi K. Clinical efficacy of dual-phase scanning using 68Ga-DOTATOC-PET/CT in the detection of

neuroendocrine tumours, *Clin Radiol*, 査読有、2016、(印刷中)
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.04.017.

中本 裕土、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS) 査読無、コンセンサス癌治療 2016、14 巻、2016、51-52

〔学会発表〕(計 18 件)

1. Nakamoto Y, et al., Detectability of PET/CT with 68Ga-DOTA-TOC for identifying suspected or unknown primary neuroendocrine tumors, The 73rd annual meeting of the Japan Radiological Society, 2014/4/13、横浜

2. Hayakawa N, Nakamoto Y, et al., 68Ga DOTATOC PET/CT for tumor localization in tumor-induced osteomalacia, The 73rd annual meeting of the Japan Radiological Society, 2014/4/11、横浜

3. Nakamoto Y, et al., Detectability of PET/CT with 68Ga-DOTATOC for identifying suspected or unknown primary neuroendocrine tumors, SNMMI 2014 Annual Meeting, 2014/6/7-11、セントルイス

4. 中本 裕土、核医学的手法を用いた神経内分泌腫瘍に対する診断と治療、第 52 回日本癌治療学会学術集会、2014/8/28、横浜

5. 中本 裕土、Ga-68 標識オクトレオチドを用いた PET/CT 診断、第 2 回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会、2014/9/20、東京

6. 中本 裕土、シンポジウム 3 神経内分泌腫瘍における内用療法、第 54 回日本核医学会学術総会、2014/11/6、大阪

7. 中本 裕土、神経内分泌腫瘍に対する DOTATOC-PET/CT 診断:後期像に臨床的意義はあるか?、第 54 回日本核医学会学術総会、2014/11/6、大阪

8. Nakamoto Y, et al., Clinical efficacy of delayed scanning of 68Ga-DOTATOC-PET/CT in detecting neuroendocrine tumors, RSNA2014, 2014/12/2、シカゴ

9. Nobashi T, Nakamoto Y, et al., Detectability of PET/CT with 68Ga-DOTATOC in sarcoidosis patients, RSNA2014, 2014/11/30-2014/12/5、シカゴ

10. 中本裕土、Symposium 6: Somatostatin receptor imaging and peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine

tumors、The 74rd annual meeting of the Japan Radiological Society、2015/4/18、横浜

11. 野橋智美、中本裕土、他、Detectability of PET/CT with 68Ga-DOTATOC in sarcoidosis patients: Comparison with 67Ga-citrate scintigraphy、The 74rd annual meeting of the Japan Radiological Society、2015/4/19、横浜

12. Nakamoto Y, et al., Clinical efficacy of PET/CT with 68Ga-DOTATOC in patients with oncogenic osteomalacia、SNMMI 2015 Annual Meeting、2014/6/0、ポルチモア

13. 中本裕土、神経内分泌腫瘍における診断と内用療法、第1回核医学治療国際シンポジウム、2015/5/23、大阪

14. Nakamoto Y、Clinical efficacy of PET/CT using 68Ga-DOTATOC for diagnostic imaging、International symposium 2015 Perspective on Nuclear medicine for molecular diagnosis & integrated therapy、2015/8/1、札幌

15. Nakamoto Y, et al., Clinical efficacy of PET/CT using 68Ga-DOTATOC for restaging in renal cell carcinoma、The 28th annual EANM Congress、Hamburg、2015/10/10/-2015/10/14

16. 中本裕土、他、腎細胞癌の再発診断における DOTATOC-PET/CT の臨床的有用性、第55回日本核医学開学術総会、2015/11/6、東京

17. 中本裕土、シンポジウム5 神経内分泌腫瘍の診断と治療、第55回日本核医学開学術総会、2015/11/6、東京

18. 中本裕土、NET 診断の現状と課題 ~画像診断の視点から~、京滋 NET Academy、2015/11/12、京都

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中本 裕土 (NAKAMOTO, Yuji)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号： 2 0 3 6 0 8 4 4

(2)研究分担者

天満 敬 (TEMMA, Takashi)
京都大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号： 9 0 3 7 8 7 8 7

(3)連携研究者

佐野 紘平 (SANO, Kohei)
京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号： 0 0 5 4 6 4 7 6

増井 俊彦 (MASUI, Toshihiko)
京都大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号： 2 0 4 5 2 3 5 2

八十田 明宏 (YASODA, Akihiro)
京都大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号： 5 0 3 7 8 6 4 2