

《技術報告》

¹¹¹In-ペンテトレオチドによるソマトスタチン受容体イメージングの臨床試験

木村 利幸* 阪原 晴海* 東 達也* 本田 豊彦*
 小西 淳二* 細谷 亮** 大塩 学而** 今村 正之**
 猪熊 哲朗***

要旨 ¹¹¹In-ペンテトレオチドを用いるソマトスタチン受容体イメージングの臨床試験を胃カルチノイド腫瘍1例，胃十二指腸動脈領域にガストリノーマの存在が疑われる1例，組織診断の確定したガストリノーマ肝転移2例の計4症例に対して行った．組織診断の確定したガストリノーマ肝転移2例では，原発巣および転移巣ともに¹¹¹In-ペンテトレオチドの良好な集積が見られた．うち1例ではCT，MRIでは検出されなかった肝転移巣が陽性に描出された．胃カルチノイド腫瘍例，胃十二指腸動脈領域にガストリノーマの存在が疑われる症例では，病巣を描出できなかった．¹¹¹In-ペンテトレオチド投与による重篤な副作用は認められなかった．¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは，ソマトスタチン受容体を有する腫瘍の診断に有用と思われた．

(核医学 33: 447-452, 1996)

I. はじめに

消化管ホルモン産生腫瘍は，従来の画像診断ではしばしばその病変の局在診断が困難である．ソマトスタチンは，大脳皮質，視床下部，脳幹，小脳，消化管，膵臓に存在するポリペプチドホルモンでありホルモン分泌抑制作用や腫瘍増殖抑制作用を有しており¹⁾，その受容体は大脳，脳下垂体前葉，甲状腺C細胞，膵島細胞などに存在し^{2,3)}，特に神経内分泌腫瘍にソマトスタチン受容体が存在することが知られている^{4,5)}．これらのことより

ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドに¹¹¹Inを標識した化合物，¹¹¹In-ペンテトレオチドによりソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージングが可能となり，欧米ではすでにその有用性が報告されている⁶⁻¹⁰⁾．今回われわれは，¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによる消化管ホルモン産生腫瘍のイメージングの臨床治験を行う機会を得たのでその結果を報告する．

II. 対象および方法

対象は胃カルチノイド腫瘍1例，胃十二指腸動脈領域にガストリノーマの存在が疑われる1例，組織診断の確定したガストリノーマ肝転移2例の計4症例である．患者にはあらかじめ臨床試験の内容を口頭および文書で説明し，文書による同意を得た．

¹¹¹In-ペンテトレオチドはマリンクロットメディカル社より供与を受けた．キットはペンテトレオチドと塩化インディウム(¹¹¹In)の2つのバイ

* 京都大学医学部核医学科

** 同 第一外科

*** 大阪通信病院第一内科

受付：7年12月11日

最終稿受付：8年2月6日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54

(☎ 606-01)

京都大学医学部核医学科

木村 利幸

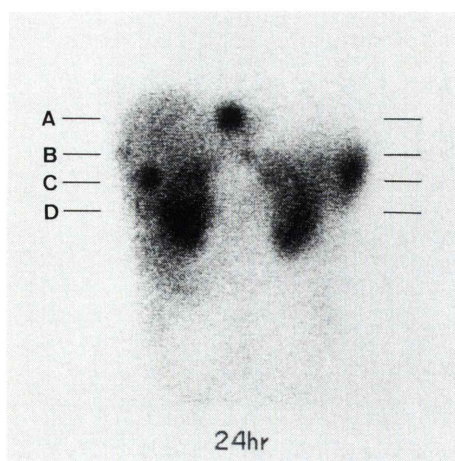


Fig. 1 Patient 3. Anterior planar [^{111}In]pentetreotide scintigraphy at 24 hr shows multiple hot spots in the liver. Lines A-D show the levels of SPECT images in Fig. 2.

アルから構成されており、患者投与日に両者を混合し、30分以上静置することにより、ペンテトレオチドを ^{111}In で標識した。標識率は Sep-Pak C18 カートリッジ (Part No. 51910, Waters, Millipore) を用い測定し、96.2% から 97.6% (平均 96.9%) であった。 ^{111}In -ペンテトレオチド 119~156 MBq を約 5 分かけて静注し、4 時間後、24 時間後、48 時間後にプランナー像および SPECT 像を撮像した。撮像に用いたガンマカメラは日立メディコ社 RC-2600I であり、データ処理には日立メディコ社 RC-3000 を用いた。

III. 結 果

症例 1 70 歳 女性

上部消化管内視鏡検査にて胃体中部小弯に約 10 mm の隆起病変を認め、生検にてカルチノイドと診断された。 ^{111}In -ペンテトレオチドを投与後の腫瘍への集積は認められなかった。

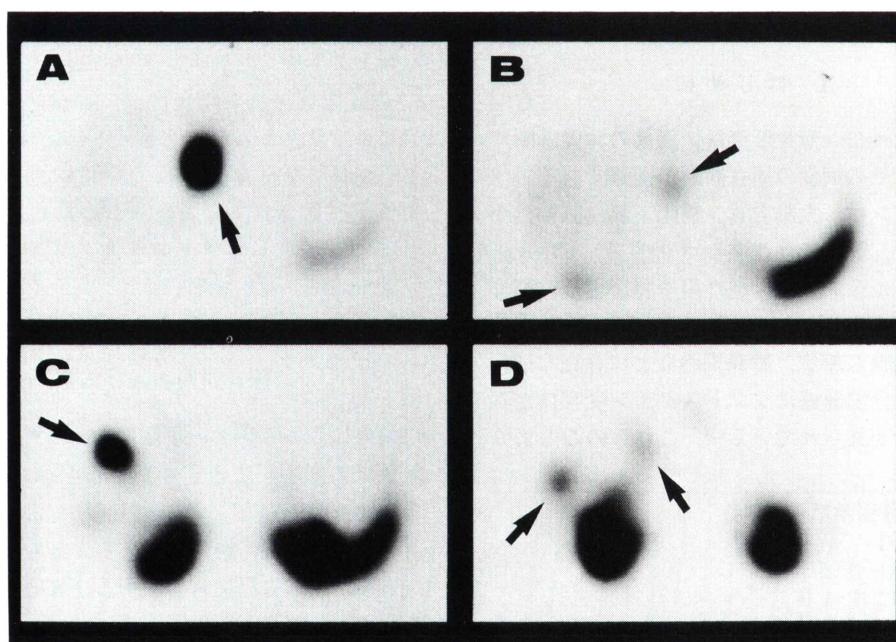


Fig. 2 Patient 3. Transverse SPECT images at 24 hr. Many sites of abnormal accumulation of [^{111}In]pentetreotide are noted in the liver (arrows). Figures A-D are the transverse SPECT images at the level A-D in Fig. 1, respectively.

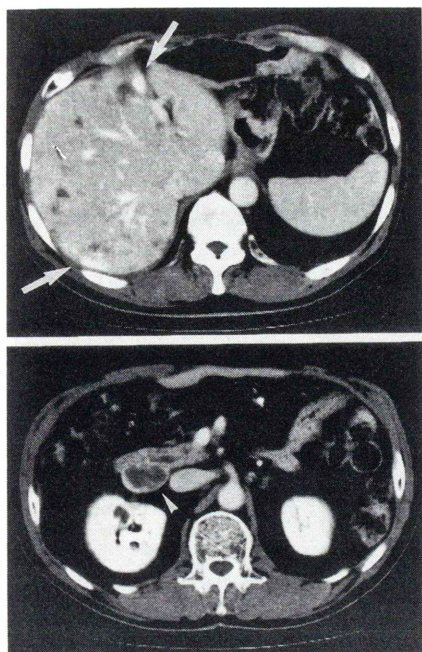


Fig. 3 Patient 4. Enhanced CT shows multiple metastatic tumors in the liver and primary tumor (arrow-head) in the head of pancreas. Metastatic lesions in S4 and S7 were well enhanced (arrows).

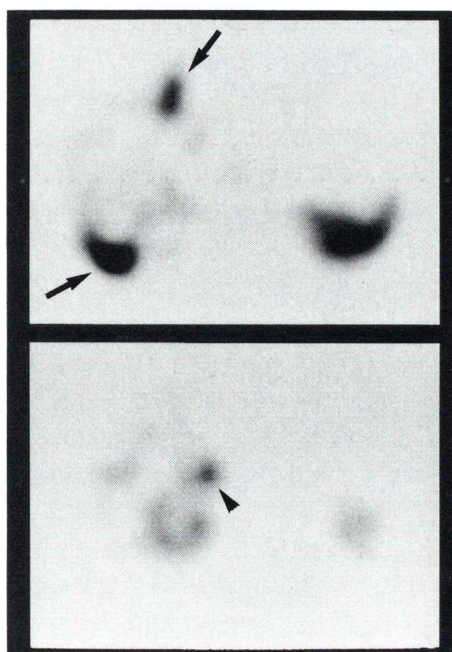


Fig. 4 Patient 4. Transverse SPECT images 24 hr postinjection at the same level as CT images in Fig. 3. Marked accumulation of [^{111}In]pentetereotide are seen in metastatic tumors in S4 and S7 (arrows) and primary tumor (arrowhead).

症例 2 45 歳 男性

6 年前胃潰瘍を発症し以後胃潰瘍の再発を繰り返していた。血中ガストリン値は 764 pg/ml (30–150) と高値で、胃内視鏡にて多発胃潰瘍を認めた。超音波断層検査、CT、MRI で腫瘍は描出されなかったが、血管造影による選択的動脈セクレチン負荷試験で胃十二指腸動脈領域にガストリノーマの存在が疑われた。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィでは異常集積は認められなかった。

症例 3 58 歳 女性

昭和 48 年胃潰瘍にて胃部分切除術を受けた。昭和 51 年吻合部潰瘍が再発し、Zollinger-Ellison syndrome の診断を受け脾腫瘍摘出術および胃追加切除術をうけた。平成 4 年吻合部潰瘍の再発をきたし、ガストリノーマの肝転移と診断された。血中ガストリン値は 814 pg/ml (30–150) と高値

で、CT では肝 S2 に約 15 mm、S5 に約 10 mm の計 2 個の淡く造影される境界不明瞭な腫瘍を認めた。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィでは 4 時間後ですでに肝 S2、S5 の腫瘍に強い集積がみられた。Fig. 1 に 24 時間後の腹部ブレンダー像を示す。S2、S5 の強い集積以外に肝右葉外側、S5、S6、S7 に小さい集積が多数認められた。SPECT 像でも (Fig. 2) 肝内に S2、S5 の腫瘍のほかに計 8 個の集積が認められた。これら S2、S5 以外の転移巣と思われる病巣は、CT や MRI では描出されなかった。

症例 4 60 歳 男性

昭和 35 年十二指腸潰瘍穿孔にて一次的閉鎖術を受けた。昭和 36 年にもたびたび十二指腸潰瘍出血を起こし、計 3 回の手術で胃全摘を施行された。昭和 37 年に脾頭部に腫瘍を指摘されガストリノーマの診断を受けたが、たび重なる手術のた

めの癒着により手術不能とされ経過観察されていた。平成 5 年肝転移の診断を受けた。血中ガストリン値は 7,570 pg/ml (30-150) と高値であり、腹部 CT では脾頭部に辺縁がよく造影される腫瘍と肝に多数の転移性腫瘍を認めた。S4 および S7 の肝転移巣はよく造影された (Fig. 3)。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィでは原発巣および肝転移巣に強い集積がみられた (Fig. 4)。とくに造影 CT でよく造影された S4、S7 の転移巣には集積が強かった。原発巣はプラナー像では右腎の集積と重なり、病巣への集積が不明瞭であったが SPECT では原発巣は腎と分離して観察され ¹¹¹In-ペンテトレオチドの原発巣への集積が明瞭に確認された。

なおいずれの症例においても ¹¹¹In-ペンテトレオチド投与による臨床検査データの異常変動はみられなかった。症例 3 では投与直後に口周囲の熱感を訴えたが、無処置にて 5 分後に消失した。重篤な副作用は認められなかった。

IV. 考 察

症例 1 は胃カルチノイド腫瘍の症例であるが、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィでは病巣の検出ができなかった。カルチノイド腫瘍のソマトスタチン受容体陽性率は 88% と報告されており¹¹⁾、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによる描出率は、87-96% と報告されている^{6,11)}。われわれの症例は、病巣が 10 mm と小さかったことに加え、胃の蠕動運動による病巣の移動もペンテトレオチド集積陰性の原因と思われた。

症例 2 は、選択的動脈セクレチン負荷テストで胃十二指腸動脈領域にガストリノーマの存在が強く疑われた症例であるが CT、MRI、超音波断層検査では腫瘍の局在を診断できず、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィでも腫瘍の局在を診断できなかった。本症例は現在外来にて経過観察中である。

症例 3、4 のガストリノーマ肝転移例では、原発巣、転移巣ともにペンテトレオチドの良好な集積が見られた。ガストリノーマのソマトスタチ

ン受容体陽性率は 100% と報告されており¹¹⁾、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによるガストリノーマの描出率は 73-100% と報告されている^{6,8,9,11)}。肝外のガストリノーマの CT、MRI、超音波断層検査による検出率は 20-45% であり、ガストリノーマの肝転移巣の CT、MRI、超音波断層検査による検出率は 43-71% であり、それらによる腫瘍検出能は腫瘍の大きさに依存すると報告されている¹²⁾。Scherubl らは、5 mm 以下のガストリノーマの肝転移例はペンテトレオチドシンチグラフィのみで描出されたと報告している⁷⁾。症例 3 では、CT、MRI、超音波断層検査では検出されなかった微小転移巣が陽性に描出されたと考えられ ¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの有用性が確認された。また症例 4 では造影 CT にてよく造影される転移巣にペンテトレオチドの強い集積が見られた。これは腫瘍細胞の viability およびソマトスタチン受容体の発現の程度に関連すると考えられた。

¹¹¹In-ペンテトレオチドの投与量に関しては、われわれは日本人の患者に 119-156 MBq 投与したが、画像診断上、十分なカウント数が得られ適量と思われた。また撮像時間に関しては、われわれは 4 症例のうち 2 症例の腫瘍に ¹¹¹In-ペンテトレオチドの集積を認めたが、投与 4 時間後および 24 時間後の像が腫瘍の描画が鮮明であり、投与 48 時間後の像では放射能の減衰による画質の劣化および腸管内の放射能の増加がみられた。腫瘍の描出された 2 症例はともに投与 4 時間後ですでに各々の腫瘍は描出されていた。患者負担を考えると 4 時間後の撮影のみでよいと思われるが、4 時間後の像では background がやや高く小さな病変が検出されない可能性があり、通常の診断には 4 時間ないし 24 時間後の撮像がよいと思われた。この点に関しては、今後症例を重ねて検討を加える必要があると思われる。Krenning らは、至適撮像時間は 24 時間後であるが、腸管病変の鑑別のため 48 時間後の撮像の必要性を述べている⁸⁾。脾腫瘍が疑われる症例などにおいては、プラナー像では腎への集積が病的集積と重なる可能性があり

SPECT が必須と考えられる。実際症例 4 では原発巣への集積をプランナー像で指摘することが困難であった。さらに症例 3 でみられたような微小な肝転移巣の検出にも SPECT の有用性は高い。Krenning らも病巣検出感度の向上および病巣の解剖学的な把握のため SPECT の有用性を述べている⁸⁾。

ソマトスタチン受容体は、消化管ホルモン産生腫瘍のほかにも脳下垂体腺腫、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、肺小細胞癌、乳癌、悪性リンパ腫などにも存在することが知られており¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによるそれらのイメージングの有用性が報告されている⁸⁾。ソマトスタチン受容体を有する腫瘍の検査法として、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、侵襲性の少ない安全かつ簡便な検査法である。これにより従来の検査法では検出されない病変が検出される可能性があり、さらに受容体の発現をインビボで確認できるのでオクトレオチドによる治療効果も予測しうるなど¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍の診断に有用と思われた。

文 献

- 1) Lamberts SWJ, Kenning EP, Reubi JC: The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* **12** (4): 450–482, 1991
- 2) Reubi JC, Maurer R: Autoradiographic mapping of somatostatin receptors in the rat CNS and pituitary. *Neuroscience* **15**: 1183–1193, 1985
- 3) Patel YC, Amherdt M, Orci L: Quantitative electron microscopic autoradiography of insulin, glucagon and somatostatin binding sites on islets. *Science* **217**: 1155–1156, 1982
- 4) Reubi JC, Maurer R, von Werder K, Torhorst J, Klijn JGM, Lamberts SWJ: Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* **47**: 551–558, 1987
- 5) Reubi JC, Hacki WH, Lamberts SWJ: Hormone-producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* **65**: 1127–1134, 1987
- 6) Joseph K, Stapp J, Reinecke J, Skamel HJ, Hoffken H, Neuhaus C, et al: Receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide for endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Horm Metab Res* **27** (Suppl): 28–35, 1993
- 7) Scherubl H, Bader M, Fett U, Hamm B, Schmidt-Gayk H, Koppenhagen K, et al: Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* **105**: 1705–1709, 1993
- 8) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC: Somatostatin receptor scintigraphy. *In* *Nuclear Medicine Annual 1995*, edited Leonard M. Freeman, Raven Press, New York, 1995, pp. 1–50
- 9) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, van Hagen PM, van Eijck CHJ, Oei HY, et al: ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* **54** (suppl 1): 84–87, 1993
- 10) Hammond PJ, Arka A, Peters AM, Bloom SR, Gilbert SG: Localization of metastatic gastroenteropancreatic tumors by somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide. *Q J Med* **87** (2): 83–88, 1994
- 11) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* **20**: 716–731, 1993
- 12) Frucht H, Doppman JL, Norton JA, Miller DL, Dwyer AJ, Frank JA, et al: Gastrinomas: Comparison of MR imaging with CT, Angiography, and US. *Radiology* **171**: 713–717, 1989

Summary

Imaging of Somatostatin Receptor Using ^{111}In -Pentetreotide

Toshiyuki KIMURA*, Harumi SAKAHARA*, Tatsuya HIGASHI*, Toyohiko HONDA*,
Junji KONISHI*, Ryo HOSOTANI**, Gakuji OSHIO**, Masayuki IMAMURA**
and Tetsuro INOKUMA***

**Department of Nuclear Medicine, Kyoto University School of Medicine*

***First Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine*

****First Department of Internal Medicine, Osaka Teishin Hospital*

Recently radiolabeled somatostatin analog, [^{111}In]pentetreotide, was developed and its usefulness for the diagnosis and localization of neuroendocrine tumors has been described. In this paper, we reported the results of [^{111}In]pentetreotide scintigraphy in four patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors.

Two patients with metastatic gastrinoma, one patient with gastric carcinoid, and one patient suspected with gastrinoma, were injected with 119–156 MBq of [^{111}In] pentetreotide. Planar and SPECT images were obtained 4, 24, and 48 hours postinjection.

Both primary and metastatic tumors were well visu-

alized in patients with metastatic gastrinoma. Especially in one patient small liver metastases which were not detected by CT or MRI were imaged. We could not obtain positive images in the other two patients. Four-hour or 24-hr images were better than 48-hr images because of higher count density and lower gut activity. No significant adverse effect were seen in any patient.

[^{111}In]pentetreotide scintigraphy is a useful procedure for the localization of gastroenteropancreatic endocrine tumors.

Key words: [^{111}In]pentetreotide, Somatostatin, Receptor imaging, Gastrinoma, Carcinoid tumor.