

《技術報告》

¹¹¹In-ペンテトレオチド (MP-1727) 第 III 相追加臨床試験 ソマトスタチン受容体の存在を指標とする消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断

佐賀 恒夫 ¹	玉木 長良 ³	井樋 慶一 ⁴	山崎 哲郎 ⁵
遠藤 啓吾 ^{6,*}	渡邊 五朗 ⁷	丸野 廣大 ⁸	町並 陸生 ⁹
小泉 潔 ^{10,***}	市川 太郎 ^{11,***}	高見 博 ¹²	石橋みゆき ¹³
久保 敦司 ¹⁴	日下部きよ子 ¹⁵	平田結喜緒 ¹⁶	村田 雄二 ¹⁷
宮地 幸隆 ¹⁸	津布久雅彦 ¹⁹	阪原 晴海 ^{20,**}	片田 和廣 ²¹
利波 紀久 ²²	山本 和高 ^{23,***}	小西 淳二 ¹	今村 正之 ²
土井隆一郎 ²	島津 章 ^{24,***}	野口眞三郎 ^{25,***}	長谷川義尚 ²⁶
石川 治 ²⁷	渡邊 祐司 ²⁸	中條 政敬 ²⁹	

要旨 消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる 40 例 (既存の画像検査で病変が確認されている A 群: 18 例, ホルモン値が高値であるが責任病変が確認されていない B 群: 22 例) を対象に, インジウム-111 標識ペンテトレオチドを用いたソマトスタチン受容体シンチグラフィの有効性, 安全性および有用性を評価するため, 多施設共同臨床試験を実施した. 有効性評価対象 35 例中, 酢酸オクトレオチド負荷試験実施症例において A 群で 12/16 例 (75%), B 群で 11/19 例 (57.9%) が有効と判定された. 組織診断実施症例では A 群 5/9 例 (55.6%), B 群 2/4 例 (50.0%) が有効と判定された. 安全性の検討では, 重篤な有害事象は認められなかった. 臨床的有用性について, A 群で 11/16 例 (68.8%), B 群で 5/19 例 (26.3%) で「有用」と判定された. 以上より, 消化管ホルモン産生腫瘍の診断および治療方針の決定において, 本シンチグラフィが臨床上有用な情報を提供しうることが示唆された.

(核医学 40: 185–203, 2003)

*治験調整医師, **治験コントローラー, ***効果安全性評価委員

¹京都大学医学部附属病院核医学科, ²同 第一外科, ³北海道大学医学部附属病院核医学診療科, ⁴東北大学大学院情報科学研究科, ⁵同 医学部附属病院放射線診断科, ⁶群馬大学医学部附属病院核医学科, ⁷虎の門病院消化器外科, ⁸同 放射線科, ⁹河北総合病院病理部, ¹⁰東京医科大学八王子医療センター放射線科, ¹¹日本医科大学付属多摩永山病院放射線科, ¹²帝京大学医学部附属病院外科, ¹³同 溝口病院第四内科, ¹⁴慶應義塾大学病院放射線科, ¹⁵東京女子医科大学附属病院放射線科, ¹⁶東京医科歯科大学附属病院内分泌・代謝内科, ¹⁷同 放射線科, ¹⁸東邦大学医学部付属大森病院第一内科, ¹⁹同 放射線科, ²⁰浜松医科大学附属病院

放射線科, ²¹藤田保健衛生大学病院放射線科, ²²金沢大学医学部附属病院核医学科, ²³若狭湾エネルギー研究センター粒子線医療研究室, ²⁴国立京都病院臨床研究部, ²⁵大阪大学医学部附属病院腫瘍外科, ²⁶大阪府立成人病センターアイソトープ診療科, ²⁷同 第一外科, ²⁸倉敷中央病院放射線科, ²⁹鹿児島大学医学部附属病院放射線科

受付: 15 年 1 月 14 日

最終稿受付: 15 年 4 月 11 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54

(☎ 606-8507)

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 (核医学・画像診断学)

佐賀 恒夫

I. はじめに

ソマトスタチンは14個のアミノ酸よりなる環状ペプチドで、中枢神経系に広く存在するほか、膵臓など消化管にも認められる。ソマトスタチンは神経伝達物質として働くとともに、種々のホルモン(成長ホルモン、インスリン、ガストリンなど)の分泌抑制作用を有する。ソマトスタチン受容体(以下、SSR)は下垂体を始めとする中枢神経系、消化管(膵、胃腸)、神経内分泌由来の各種細胞に発現していると同時に、下垂体腺腫や消化管ホルモン産生腫瘍などの腫瘍細胞においても発現が亢進していることが報告されている¹⁾。MP-1727 (¹¹¹In-pentetreotide, 以下、本剤)は、ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドにジエチレントリアミン5酢酸(DTPA)を介してインジウム-111 (¹¹¹In)を用時に標識して使用する放射性医薬品で、1994年に米国、オランダで製造(輸入)が承認されたのをはじめ、これまで世界30か国以上で承認されており、SSRを有する消化管ホルモン産生腫瘍の診断における安全性および臨床的有用性が数多く報告されている²⁻⁵⁾。

本邦においても、1994年に行われた第III相臨床試験において、消化管ホルモン産生腫瘍の疑われた患者23症例を対象として、本剤の安全性、X線CT、MRIおよび血管造影の画像診断法と本剤によるシンチグラフィの相関性、および臨床的有用性を検討した。その結果、MP-1727シンチグラフィ(以下、本検査)は病巣部位別での評価でX線CTと81%(34部位/42部位)の一致率を示し、SSRの発現を指標とした消化管ホルモン産生腫瘍の存在診断および機能診断が可能なことを示した^{6,7)}。

前回の臨床試験における主たる評価項目は本検査結果と他の画像検査結果との比較であった。今回、第III相追加臨床試験では機能的画像診断法としての臨床的有用性を確認する目的で、酢酸オクトレオチド負荷試験および免疫組織化学染色を含む病理組織診断と本検査結果を比較した。さらに被験者の治療方針や病態管理を行う際に、有益

な情報を提供したか否かを具体的に調査したので報告する。

II. 対象

2000年10月から2002年3月までの期間にTable 1に示す全国15施設での多施設共同研究を施行した。以下に示す被験疾患基準およびその他の基準を満たし、しかも除外対象基準にあたらない消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした。

1) 被験疾患基準

(1) 被験疾患は、下記のA群とB群の2群とする。

A群：内分泌活性があり、かつ直近1か月以内におけるX線CT(必須)、および他の画像検査(単純X線撮影、超音波検査、MRI、血管造影、核医学検査など)のいずれかで腫瘍病巣の存在が確認され、消化管ホルモン産生腫瘍[†]が疑われる症例

B群：内分泌活性があり、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが、直近1か月以内におけるX線CTおよび他の画像検査で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、あるいは確定できない症例

(2) X線CTを必須とし、他に治験担当医師が最も有用と考える画像診断法で、X線CTと合わせて少なくとも2方法が実施されていること。

(3) 内分泌活性確認の生化学検査値基準として、以下の血中あるいは尿中ホルモン値が異常値を示していること。

・カルチノイド

セロトニン(5-HT)あるいは5-HIAAなど

・インスリノーマ

インスリン、プロインスリンなど

・ガストリノーマ ガストリンなど

・グルカゴノーマ グルカゴンなど

・VIPoma VIPなど

・ソマトスタチノーマ ソマトスタチンなど

[†] 消化管ホルモン産生腫瘍の種類：カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIPoma、ソマトスタチノーマなど。

Table 1 Institutions included in the clinical trial

Institution	Department	Principal investigator
Hokkaido University Medical Hospital	Nuclear Medicine	Nagara Tamaki
Tohoku University Hospital	Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine	Kazuhisa Takeuchi
Keio University Hospital	Radiology	Atsushi Kubo
Tokyo Women's Medical University Hospital	Radiology	Kiyoko Kusakabe
Teikyo University Hospital	Surgery	Hiroshi Takami
Teikyo University Mizonokuchi Hospital	Fourth Department of Internal Medicine	Miyuki Ishibashi
Tokyo Medical and Dental University	Clinical and Molecular Endocrinology	Yukio Hirata
Toranomon Hospital	Gastroenterological Surgery	Goro Watanabe
Toho University Omori Hospital	First Department of Internal Medicine	Yukitaka Miyachi
Fujita Health University Hospital	Radiology	Kazuhiro Katada
Kanazawa University Hospital	Nuclear Medicine	Norihisa Tonami
Kyoto University Hospital	Nuclear Medicine	Junji Konishi
Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases	First Department of Surgery	Osamu Ishikawa
Kurashiki Central Hospital	Radiology	Yuji Watanabe
Kagoshima University Hospital	Radiology	Masayuki Nakajo

2) その他の基準

- (1) 対象患者の年齢は 20 ~ 75 歳とする。
- (2) 性別：問わない。
- (3) 入院・外来：問わない。
- (4) 酢酸オクトレオチド処方中の症例は、投薬中断による臨床症状悪化の可能性を考え、3 日間の休薬後、本検査を実施する。

3) 除外対象基準

次の項目に該当する患者は本試験の対象から除外する。

- (1) 妊娠または妊娠している可能性のある患者
- (2) 授乳中の患者
- (3) 重篤な感染症などの重篤な合併症を有する患者
- (4) 一般状態 (Performance Status: PS) が Grade 4 の患者
- (5) 肝臓または腎臓に高度な機能障害を有する患者
- (6) 重篤なアレルギーを有する患者
- (7) ^{67}Ga による核医学検査を本検査前 2 週間以内に受けた患者
- (8) 骨シンチグラフィ検査を本検査前 2 日間以内に受けた患者

- (9) 投与前 1 か月以内に他の治験薬投与を受けた患者

- (10) 過去に MP-1727 の投与により、画像診断を受けた患者

- (11) 治験担当医師が不適当と判断した患者

- (12) その他、治験コントローラーが不適当と判断した患者

なお、本試験の実施に際しては、各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、被験者には事前に本試験につき十分に説明し、本人から文書による同意を得た。

III. 方 法

- 1) 本剤の調製方法、標識率の測定ならびに投与方法および投与量

配布されたペンテトレオチド含有バイアル (10 μg) に塩化インジウム液 ($^{111}\text{InCl}_3$, 検定日時で 111 MBq) を添加し、ゆるやかに混和した後、30 分間静置した。次にこの一部を逆相カラム (Sep-Pak C18 カートリッジ) を用いて MP-1727 と不純物に分離し、標識率を算出した。標識率が 90% を超えることを確認した後に、標識体を適当量の生理食塩水で希釈して (全量で 3 ml 以下)、調製

Table 2 Study schedule

Item	Pre-injection	Post-injection					Within 6 weeks
		30 min	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	
Imaging	Whole body Spot SPECT			*	*	*	Follow-up imaging study
Vital signs							
Adverse events							Clinical follow-up
Laboratory tests	†						

†: Within 3 days prior to injection

: Mandatory

: Be obtained if necessary

*: Regarding tumor sites detected by various imaging studies and positive sites on whole-body scan. Imaging must be performed at least in either anterior or posterior projection.

**: In case that whole-body scan shows positive sites or SPECT is thought to be necessary for exact diagnosis. SPECT should cover corresponding area and must be performed at least once between 4–48 hr after injection.

後 6 時間以内に使用した。

2) 投与方法および投与量

本剤を調製後、患者の肘静脈内に投与した。投与量は、先に施行した国内臨床試験結果より 111 MBq と設定した。

3) 試験項目および実施時期 (Table 2)

(1) MP-1727 シンチグラフィ

治験薬投与から 4 時間および 24 時間後に全身像 (前面および後面像) を撮像した。48 時間後の撮像は必要に応じて実施した。投与前の画像診断で腫瘍を確認した部位および本検査の全身像での陽性部位についてはスポット像 (少なくとも前面ないし後面像) を撮像した。さらにこれらの撮像で陽性部位が認められた場合、および診断確定のために SPECT 像が必要と判断された場合には、治験薬投与から 4～48 時間後までの適当な時期に、SPECT 像を少なくとも 1 回撮像した。

なお、本検査において新たに認められた陽性部位については、X 線 CT を施行、X 線 CT で確認できない場合は、治験担当医師が最も有効と判断した他の画像診断法 (超音波検査、MRI、血管造影、核医学検査など) を本検査後 6 週間以内に実施した (追跡画像検査)。

(2) バイタルサイン

体温、坐位血圧 (拡張期・収縮期)、脈拍数およ

び呼吸数を投与直前、投与 30 分後、1 時間後および 24 時間後に測定した。異常変動の有無を判定し、異常変動が認められた場合には、原則として投与前のレベルに回復するまで追跡調査を行った。また治験薬との関連性を 4 段階 (0: なし、1: 疑われる、2: あり、3: 不明) で判定した。

(3) 有害事象

投与 30 分後、1 時間後および翌日までの自・他覚症状の有無について調査した。投与前からの症状の悪化あるいは新たな症状の発現がみられた場合には、症例報告書に、症状の内容、悪化または発現の時期、程度、持続時間、処置および転帰を記録した。症状の程度については 3 段階 (1. 軽度: 投薬などの特別な処置をせず、改善が得られた場合、2. 中等度: 投薬などの処置により改善が得られた場合、3. 高度: 投薬などの処置および十分な経過観察が不可欠であった場合) で判定し、関連性はバイタルサインと同様に 4 段階で判定した。

(4) 臨床検査値

投与前 3 日以内、投与 24 時間後に、以下の項目について検査を実施した。異常変動の有無を判定し、異常変動が認められた場合には原則として正常値あるいは投与前のレベルに回復するかまたは異常値となった原因が確認されるまで追跡調査

を行った。また治験薬との関連性を同様に 4 段階に判定した。

【検査項目】

血液学的検査：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，血小板数，白血球分画

血液生化学検査：GOT (AST)，GPT (ALT)，Al-P， γ -GTP，総コレステロール，総蛋白，アルブミン，LDH，総ビリルビン，尿酸，BUN，クレアチニン，電解質 (Na，K，Cl，Ca，P)

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲン

(5) 本検査の有効性および臨床的有用性評価のための臨床的追跡調査方法

本検査の有効性，臨床的有用性を評価するために，本検査終了後，内分泌および組織学的追跡調査として，酢酸オクトレオチド負荷試験と消化管ホルモン産生腫瘍組織診断の両者，あるいはどちらか一方を本検査後 6 週間以内に施行した。

1. 酢酸オクトレオチド負荷試験方法

酢酸オクトレオチド注射液 (ノバルティスファーマ株式会社) 100 μ g (インスリノーマの場合は 50 μ g) を皮下注射し，薬剤投与前 1 時間以内，投与 4 時間後および 8 時間後に採血あるいは採尿を行い，ホルモン値の経時変化を測定した。

2. 消化管ホルモン産生腫瘍組織診断

病巣の切除標本あるいは生検組織を用いて病理組織診断を行った。また，当該ホルモンに関する免疫組織化学的検索を施行した。病理診断は，全例 1 人の病理専門医が実施し，これをもとに症例毎の有効性を判定した。

IV. 評価方法と基準

1) 画像検査の評価基準

「画像検査」の評価は，撮像施設名，患者名など読影医には認知できないようにした上で，3 名の読影医によってブラインドで読影を行った。症例毎に，以下の項目について評価した。

(1) 集積の強さの評価

病変部位毎に集積の程度を 4 段階 (1. きわめて明瞭：肝臓よりも強い取り込みがある。2. 明瞭：肝臓の取り込みと同程度である。3. やや明瞭：バックグ

ラウンドより多い程度。4. 不明瞭：バックグラウンドと変わらない。5. 判定不能) で判定した。

(2) 部位毎の一致性の判定方法と基準

本剤投与前の他の画像検査結果との一致性について 3 段階 (1. 一致；2. 不一致；3. 判定不能) で評価した。

(3) 症例毎の画像検査結果の判定基準

1. 陽性：他の画像検査 (追跡画像検査を含む) で病変の存在が確認された部位に本剤が集積した病変が少なくとも 1 つあった。

2. 陰性：他の画像検査で病変の存在が確認された部位に本剤が集積した病変が全くなかった。あるいは，他の画像検査 (追跡画像検査を含む) で病変の存在が確認されていなかった部位に本剤の集積が認められた。

3. 判定不能：他の画像検査で病変が確認されず，かつ本剤の集積も認められなかった。

2) 内分泌および組織学的追跡調査の評価基準

(1) 酢酸オクトレオチド負荷試験の判定基準

陽性：負荷前のホルモン値における異常値と比較して，負荷後に 30% 以上の改善があった場合。

陰性：負荷前のホルモン値における異常値と比較して，負荷後に改善がなかった場合。

判定不能 (理由を明記する)

(2) 酢酸オクトレオチド負荷試験実施例の有効性評価基準

1. 本検査は消化管ホルモン産生腫瘍の診断に有効であった。

* 本検査で異常集積部位を有し，負荷試験が陽性の場合。

* 本検査で異常集積部位がなく，負荷試験が陰性の場合。

2. 本検査は消化管ホルモン産生腫瘍の診断に無効であった。

* 本検査で異常集積部位がなく，負荷試験が陽性の場合。

* 本検査で異常集積部位を有し，負荷試験が陰性の場合。

3. 判定不能 (理由を明記する)

(3) 消化管ホルモン産生腫瘍組織診断評価基準

陽性：採取された組織が消化管ホルモン産生腫瘍であった。

陰性：採取された組織が消化管ホルモン産生腫瘍でなかった。

(4) 消化管ホルモン産生腫瘍組織診断有効性評価基準

1. 本検査は消化管ホルモン産生腫瘍の診断に有効であった。

* 本検査で集積が認められた部位が組織診断で陽性の病変として少なくとも一か所存在した場合。

* 本検査で集積が認められなかった部位が陰性の病変のみの場合。

2. 本検査は消化管ホルモン産生腫瘍の診断に無効であった。

* 本検査で集積が認められた部位が組織診断で陽性の病変として一か所も存在しなかった場合。ただし、本検査で集積が認められなかった部位が組織診断で陰性の病変のみの場合を除く。

3. 判定不能 (理由を明記する)

3) 「治療方針の決定への有益な情報提供の有無」についての評価基準

本検査結果が、治療方針あるいは病態管理にどのような影響を与えたかを調査した。

1. 有 (内容を明記する) ; 2. 無 (理由を明記する)

4) 安全性の評価基準

有害事象、バイタルサインおよび臨床検査を総合して以下の4段階で判定した。

1. 問題ない ; 2. やや問題あり ; 3. 問題あり ;

4. 重大な問題あり ;

5. 判定不能 (理由を明記する)

5) 臨床的有用性の評価基準

「本検査の主たる目的」、「有効性」、「治療方針の決定への情報提供の有無」および「安全性」の結果を総合的に判断し、「本画像検査の腫瘍診断としての臨床的有用性」を4段階 (1. 有用 ; 2. やや有用 ; 3. 有用でない ; 4. 判定不能) で評価した。

Table 3 Number of evaluated cases for each type of tumor

Type of tumor	Group A	Group B	Total no.
Gastrinoma	8	7	15
Insulinoma	4	7	11
Carcinoid	2	4	6
Glucagonoma	2	0	2
Somatostatinoma	0	1	1
Total no.	16	19	35

V. 結 果

1) 解析対象

本臨床試験にエントリーされた総症例数はA群18例、B群22例、計40例であったが、検査中止例および被験疾患基準等を満たさなかった症例について効果安全性評価委員会にて取扱いを協議し、除外対象基準に抵触した4症例 (A群ガストリノーマ2例、B群ガストリノーマ、インスリノーマ各1例、計2例) を完全除外、1症例 (B群ガストリノーマ1例) を有効性除外および安全性除外としたため、有効性解析対象および安全性解析対象ともにA群16例 (男性12例、女性4例)、B群19例 (男性9例、女性10例)、計35例 (男性21例、女性14例) となった。年齢はA群で28~74歳 (平均±標準偏差: 49.4 ± 11.6 歳)、B群で29~72歳 (同: 56.5 ± 10.4 歳)、全体で28~74歳 (同: 53.3 ± 11.5 歳) であった。疾患別症例数をTable 3に示す。最も多いのがガストリノーマの15例で、次いでインスリノーマ11例、カルチノイド6例であったが、VIPomaはなかった。

2) 実投与量および標識率

評価対象例における実投与量 (実際に被験者に投与された放射能、平均±標準偏差) は 115.6 ± 15.1 MBq および 1.6 ± 0.8 ml であった。標識率は $97.8 \pm 2.2\%$ で、すべての製剤の標識率が90%を超えていた。

3) 症例毎の画像検査結果

疾患別の画像検査結果についてTable 4に示す。A群ではガストリノーマの判定不能1例を除いて、陽性が15/16例 (93.8%) であった。一方、

B 群では陽性が 5/19 例 (26.3%) , 陰性が 3/19 例 (15.8%) , 判定不能が 11/19 例 (57.9%) であった . A 群においては陽性例が多いのに対して , B 群では判定不能例が多かった . 判定不能となったのは本検査 , 他の画像診断ともに病変を指摘できなかったためである . A , B 両群を合わせると陽性が 20/35 例 (57.1%) , 陰性が 3/35 例 (8.6%) , 判定不能が 12/35 例 (34.3%) であった .

4) 疾患別の集積の強さ

他の画像検査で検出された病変につき , 本剤の集積の強さを疾患別に部位毎に評価した結果を Table 5 に示す . 「不明瞭」とは投与前画像検査で検出された病変に本検査で異常集積が見られな

かったものである . A 群では 24 病変部位中 23 部位 (95.8%) で , B 群では 10/12 部位 (83.3%) , 全体では 33/36 部位 (91.7%) が本剤により陽性に描出可能であった . 「不明瞭」と判定された 3 部位は , A 群および B 群インスリノーマの 1 部位ずつと B 群カルチノイドの 1 部位であった .

5) 疾患別の画像診断結果の一致

疾患別の画像診断上の病変部位一致率を Table 6 に示す . A 群ではガストリノーマ , その他の疾患で一致率が高く , とともに 100% (それぞれ 7/7 部位 , 2/2 部位) であった . インスリノーマで 77.8% (7/9 部位) , カルチノイドにおいても 66.7% (4/6 部位) であり , A 群全体では 83.3% (20/24 部位) で

Table 4 Patient-based imaging results

Group	Disease category	Positive	Negative	Indeterminate	Positive rate (%)	
A	Gastrinoma	7	0	1	7/8	(87.5)
	Insulinoma	4	0	0	4/4	(100.0)
	Carcinoid	2	0	0	2/2	(100.0)
	Others	2	0	0	2/2	(100.0)
	Total	15	0	1	15/16	(93.8)
B	Gastrinoma	3	1	3	3/7	(42.9)
	Insulinoma	0	1	6	0/7	(0.0)
	Carcinoid	2	1	1	2/4	(50.0)
	Others	0	0	1	0/1	(0.0)
	Total	5	3	11	5/19	(26.3)
Grand total		20	3	12	20/35	(57.1)

Table 5 Grading of lesion uptake (number of lesions)

Group	Disease category	very clear	clear	faint	unclear	> faint (%)	
A	Gastrinoma	7	0	0	0	7/7	(100.0)
	Insulinoma	5	3	0	1	8/9	(88.9)
	Carcinoid	3	0	3	0	6/6	(100.0)
	Others	1	1	0	0	2/2	(100.0)
	Total	16	4	3	1	23/24	(95.8)
B	Gastrinoma	1	2	2	0	5/5	(100.0)
	Insulinoma	0	0	0	1	0/1	(-)
	Carcinoid	2	3	0	1	5/6	(83.3)
	Others	0	0	0	0	0/0	(-)
	Total	3	5	2	2	10/12	(83.3)
Grand total		19	9	5	3	33/36	(91.7)

Table 6 Lesion-based concordance of SSR imaging and other imaging results

Group	Disease category	Concordant	Discordant	Indeterminate	Concordance rate (%)	
A	Gastrinoma	7	0	0	7/7	(100.0)
	Insulinoma	7	2	0	7/9	(77.8)
	Carcinoid	4	2	0	4/6	(66.7)
	Others	2	0	0	2/2	(100.0)
	Total	20	4	0	20/24	(83.3)
B	Gastrinoma	3	2	0	3/5	(60.0)
	Insulinoma	0	1	0	0/1	(0.0)
	Carcinoid	2	4	0	2/6	(33.3)
	Others	0	0	0	0/0	(-)
	Total	5	7	0	5/12	(41.7)
Grand total		25	11	0	25/36	(69.4)

Table 7 Results of octreotide suppression test

Group	Disease category	Positive	Negative	Indeterminate	Positive rate (%)	
A	Gastrinoma	8	0	0	8/8	(100.0)
	Insulinoma	1	0	3	1/4	(25.0)
	Carcinoid	2	0	0	2/2	(100.0)
	Others	2	0	0	2/2	(100.0)
	Total	13	0	3	13/16	(81.3)
B	Gastrinoma	7	0	0	7/7	(100.0)
	Insulinoma	1	3	3	1/7	(14.3)
	Carcinoid	3	1	0	3/4	(75.0)
	Others	0	1	0	0/1	(0.0)
	Total	11	5	3	11/19	(57.9)
Grand total		24	5	6	24/35	(68.6)

あった。一方、B 群における一致率はガストリノーマで 60% (3/5 部位)、カルチノイドで 33.3% (2/6 部位)、全体では 41.7% (5/12 部位) と低い値で、A、B 両群を合わせた一致率は 69.4% (25/36 部位) となった。

6) 酢酸オクトレオチド負荷試験

(1) 酢酸オクトレオチド負荷試験結果

酢酸オクトレオチド負荷試験結果を Table 7 に示す。ガストリノーマでは A 群、B 群ともに 100% (それぞれ 8/8 例、7/7 例) で陽性の判定であった。一方、インスリノーマでは陽性率が A 群で 25% (1/4 例)、B 群で 14.3% (1/7 例) と低い値で、さらに負荷前のインスリン値が正常であったための判

定不能例が A 群、B 群にそれぞれ 3 例ずつ存在した。カルチノイドおよびその他の腫瘍では A 群において両者とも 100% (2/2 例)、B 群においてはそれぞれ 75% (3/4 例)、0% (0/1 例) であった。A、B 両群をあわせた全体に占める陽性の比率は 68.6% (24/35 例) であった。

(2) 酢酸オクトレオチド負荷試験実施症例における本検査の有効性評価

酢酸オクトレオチド負荷試験実施症例における本検査の有効性評価の結果を Table 8 に示す。ガストリノーマでは有効が A、B 群でそれぞれ 7/8 例 (87.5%)、4/7 例 (57.1%) であった。一方、インスリノーマではそれぞれ 1/4 例 (25%)、3/7 例

(42.9%) と低い数字であった。カルチノイドおよびその他の腫瘍では症例数が少ないものの有効率は高かった。A, B 両群全体で有効例は 23/35 例 (65.7%) であった。「無効」と判定されたのは、A 群 1 例 (ガストリノーマ), B 群 5 例 (ガストリノーマ 3 例, インスリノーマおよびカルチノイドそれぞれ 1 例) で、いずれの症例も本検査で集積が認められなかったにもかかわらず、酢酸オクトレオチド負荷試験が陽性を示したものである。「判定不能」例は A 群, B 群ともに 3 例ずつの計 6 例で、すべてインスリノーマで、いずれも酢酸オクトレオチド負荷試験が「判定不能」の症例であった。

7) 消化管ホルモン産生腫瘍組織診断

(1) 組織診断結果

消化管ホルモン産生腫瘍の組織診断結果を Table 9 に示す。A 群で組織が採取されたのは 11 症例, 17 部位 (ガストリノーマ 5 部位, インスリノーマ 7 部位, カルチノイド 2 部位, その他 3 部位) で、陽性は 6 部位 (35.3%), 陰性は 11 部位 (64.7%) であった。ガストリノーマでは 3/5 部位が陰性と判定された。これら 3 部位のうち 1 部位は肝海綿状血管腫であったが、残る 2 部位は免疫組織化学染色 (以下, 免疫染色) でホルモンの検出されなかった悪性内分泌腫瘍であった。インスリノーマでは 6/7 部位が陰性と判定されたが、これ

Table 8 Effectiveness of SSR imaging based on octreotide suppression test

Group	Disease category	Effective	Ineffective	Indeterminate	Concordance rate (%)
A	Gastrinoma	7	1	0	7/8 (87.5)
	Insulinoma	1	0	3	1/4 (25.0)
	Carcinoid	2	0	0	2/2 (100.0)
	Others	2	0	0	2/2 (100.0)
	Total	12	1	3	12/16 (75.0)
B	Gastrinoma	4	3	0	4/7 (57.1)
	Insulinoma	3	1	3	3/7 (42.9)
	Carcinoid	3	1	0	3/4 (75.0)
	Others	1	0	0	1/1 (100.0)
	Total	11	5	3	11/19 (57.9)
Grand total		23	6	6	23/35 (65.7)

Table 9 Histological diagnosis (lesion-based)

Group	Disease category	Positive	Negative	Indeterminate	Positive rate (%)
A	Gastrinoma	2	3	0	2/5 (40.0)
	Insulinoma	1	6	0	1/7 (14.3)
	Carcinoid	0	2	0	0/2 (0.0)
	Others	3	0	0	3/3 (100.0)
	Total	6	11	0	6/17 (35.3)
B	Gastrinoma	4	2	0	4/6 (66.7)
	Insulinoma	0	0	0	0/0 (-)
	Carcinoid	1	0	0	1/1 (100.0)
	Others	0	0	0	0/0 (-)
	Total	5	2	0	5/7 (71.4)
Grand total		11	13	0	11/24 (45.8)

Table 10 Effectiveness of SSR imaging based on histological diagnosis (patient-based)

Group	Disease category	Effective	Ineffective	Indeterminate	Effectiveness rate (%)	
A	Gastrinoma	2	1	0	2/3	(66.7)
	Insulinoma	1	2	0	1/3	(33.3)
	Carcinoid	0	1	0	0/1	(0.0)
	Others	2	0	0	2/2	(100.0)
	Total	5	4	0	5/9	(55.6)
B	Gastrinoma	2	0	1	2/3	(66.7)
	Insulinoma	0	0	0	0/0	(-)
	Carcinoid	0	0	1	0/1	(0.0)
	Others	0	0	0	0/0	(-)
	Total	2	0	2	2/4	(50.0)
Grand total		7	4	2	7/13	(53.8)

Table 11 Analysis of vital signs

Item	No. of cases	Pre-injection	30 min after	1 hr after	24 hr after
Temperature (°C)	35	36.4 ± 0.6	36.4 ± 0.5	36.5 ± 0.6	36.4 ± 0.6
Systolic blood pressure (mmHg)	35	126.1 ± 15.3	120.6 ± 11.7*	123.3 ± 13.0	124.7 ± 14.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	35	78.0 ± 10.6	76.1 ± 9.4	78.5 ± 9.2	77.8 ± 9.8
Pulse rate (/min)	35	75.6 ± 16.7	72.1 ± 14.4*	71.6 ± 15.4*	75.3 ± 16.1
Respiratory rate (/min)	35	18.3 ± 3.6	17.1 ± 3.8*	18.0 ± 3.3	17.9 ± 3.7

mean ± SD, paired t-test *: $p < 0.01$

ら 6 部位はいずれも免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。カルチノイドは 2 部位とも十二指腸腺腫との診断であった。B 群で組織が採取されたのは 4 症例, 7 部位 (ガストリノーマ 6 部位, カルチノイド 1 部位) と少なかったが, 陽性は 5 部位 (71.4%), 陰性は 2 部位 (28.6%) であった。ガストリノーマでは 2/6 部位が陰性と判定された。陰性の 2 部位のうち 1 部位は正常甲状腺組織で, 病変を正確に生検できなかった可能性が高いと判断されたものであり, もう 1 部位は免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。A, B 群をあわせると, 陰性判定の 13 部位中 9 部位が免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。A, B 両群全体で陽性は 11/24 部位 (45.8%), 陰性は 13/24 部位 (54.2%) であった。

(2) 組織診断実施症例有効性評価

組織診断実施症例における有効例数を Table 10 に示す。A 群, B 群で「有効」はそれぞれ 5/9 例

(55.6%), 2/4 例 (50.0%), 両群全体では 7/13 例 (53.8%) であった。「無効」と判定された A 群 4 例のうち 3 例は免疫染色で染まらなかったものの, 病理組織学的には内分泌腫瘍であった。また, 「判定不能」であったのは B 群の 2 例であった。カルチノイドの症例では, 免疫染色で副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) のみ陽性であったが, ガストリン染色がなされていないため, また, ガストリノーマの症例では, 腫瘍部位が正確に生検できなかった可能性が高いため, それぞれ「判定不能」となった。

8) 安全性の評価結果

(1) バイタルサイン

本剤投与前後の値の結果では投与 30 分後の収縮期血圧, 脈拍数および呼吸数と投与 1 時間後の脈拍数において, 投与前値と比較して有意な低下が見られたが, その変化はわずかで, 個々の症例において有害事象は認められなかった (Table 11)。

Table 12 Analysis of laboratory data

Item	No.	Pre-injection	24 hr	Paired t-test
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	35	423.0 \pm 62.1	425.7 \pm 62.7	NS
Hemoglobin (g/dL)	35	13.0 \pm 1.9	13.0 \pm 2.0	NS
Hematocrit (%)	35	38.9 \pm 5.03	39.1 \pm 5.29	NS
WBC (/mm ³)	35	6,394 \pm 3,679	6,485 \pm 3,651	NS
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	35	23.4 \pm 5.8	23.6 \pm 6.3	NS
Neutrophil (%)	35	63.2 \pm 10.6	63.0 \pm 10.0	NS
Eosinophil (%)	35	3.4 \pm 2.7	3.4 \pm 3.2	NS
Basophil (%)	34	0.6 \pm 0.6	0.6 \pm 0.5	NS
Lymphocyte (%)	35	26.8 \pm 9.7	26.3 \pm 8.7	NS
Monocyte (%)	35	5.9 \pm 2.6	6.6 \pm 2.9	NS
GOT (AST) (U/L)	35	27.7 \pm 16.1	26.4 \pm 13.7	NS
GPT (ALT) (U/L)	35	35.7 \pm 29.1	33.5 \pm 24.2	NS
Al-P (U/L)	35	283.7 \pm 207.3	281.1 \pm 192.5	NS
γ -GTP (U/L)	35	64.4 \pm 73.0	62.9 \pm 69.4	NS
T. Cholesterol (mg/dL)	33	197.4 \pm 36.9	199.2 \pm 38.6	NS
T. Protein (g/dL)	34	6.9 \pm 0.7	6.9 \pm 0.8	NS
Albumin (g/dL)	34	4.0 \pm 0.5	4.1 \pm 0.5	NS
LDH (U/L)	35	280.4 \pm 205.4	279.3 \pm 196.5	NS
T. Bilirubin (mg/dL)	34	0.7 \pm 0.5	0.7 \pm 0.7	NS
Uric acid (mg/dL)	35	5.1 \pm 1.5	4.9 \pm 1.4	0.0037
BUN (mg/dL)	35	14.5 \pm 3.9	13.9 \pm 4.7	NS
Creatinine (mg/dL)	35	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	NS
Na (mEq/L)	35	141.1 \pm 3.4	140.6 \pm 3.5	NS
K (mEq/L)	35	4.0 \pm 0.5	4.0 \pm 0.5	NS
Cl (mEq/L)	35	103.9 \pm 3.6	103.8 \pm 3.7	NS
Ca (mg/dL)	33	9.1 \pm 0.8	9.1 \pm 0.9	NS
P (mg/dL)	31	3.2 \pm 0.6	3.3 \pm 0.6	NS

(2) 有害事象

観察時期である本剤投与 24 時間後までに発現した有害事象については本剤との関連性を評価した。酢酸オクトレオチド注射液投与後に発現した有害事象については酢酸オクトレオチド注射液のほか、本剤との関連性も併せて評価した。

安全性評価対象 35 例中 10 例において 15 件の有害事象が認められた。そのうち本剤投与後に発現したものは 7 例 10 件であった。内訳は嘔気、嘔吐および頭痛が中等度との評価であり、悪心、心窩部痛、顔のはれぼったい感じ、顔のほてり、耳のほてり感、胸やけおよび下肢冷感軽度との評価であった。嘔気、嘔吐および頭痛は投薬にて、それ以外は無処置にて改善した。このうち本剤との関連性が否定できないものは顔のはれぼったい感じ、顔のほてり、耳のほてり感の 3 例 3 件

Table 13 Safety rating

Evaluation	No. (%)
No problem	32 (91.4)
Slight problem	3 (8.6)
Considerable problem	0 (0.0)
Extreme problem	0 (0.0)
Total no.	35 (100)

であった。

一方、酢酸オクトレオチド注射液投与後に発現した有害事象は 5 例 5 件であった。内訳は腹痛と発熱が中等度との評価であり、上腹部の圧迫感、不整脈およびふらふらした感じが軽度との評価であった。腹痛および発熱は投薬にて、それ以外は無処置にて改善した。また、これら 5 例の有害事象のうち酢酸オクトレオチド注射液との関連性が

Table 14 Clinical impact of SSR imaging on management of patients

Group	Disease category	Yes	No	Rate of yes (%)	
A	Gastrinoma	7	1	7/8	(87.5)
	Insulinoma	4	0	4/4	(100.0)
	Carcinoid	1	1	1/2	(50.0)
	Others	2	0	2/2	(100.0)
	Total	14	2	14/16	(87.5)
B	Gastrinoma	2	5	2/7	(28.6)
	Insulinoma	0	7	0/7	(0.0)
	Carcinoid	1	3	1/4	(25.0)
	Others	0	1	0/1	(0.0)
	Total	3	16	3/19	(15.8)
Grand total		17	18	17/35	(48.6)

Table 15 Clinical usefulness

Group	Disease category	Useful	Slightly useful	Not useful	Indeterminate	Useful rate (%)	
A	Gastrinoma	7	0	1	0	7/8	(87.5)
	Insulinoma	1	0	2	1	1/4	(25.0)
	Carcinoid	1	0	1	0	1/2	(50.0)
	Others	2	0	0	0	2/2	(100.0)
	Total	11	0	4	1	11/16	(68.8)
B	Gastrinoma	4	0	3	0	4/7	(57.1)
	Insulinoma	0	0	4	3	0/7	(0.0)
	Carcinoid	1	0	3	0	1/4	(25.0)
	Others	0	0	1	0	0/1	(0.0)
	Total	5	0	11	3	5/19	(26.3)
Grand total		16	0	15	4	16/35	(45.7)

否定できないものは2例(上腹部の圧迫感と腹痛)であったが、本剤との関連性が否定できないものはなかった。

(3) 臨床検査

本剤投与前後の測定値がそろっている症例を対象に臨床検査値の平均値と標準偏差を集計した結果をTable 12に示す。投与前後値の変動に有意差が認められた項目は尿酸であったが、正常値内の変動であった。異常変動であると担当医により評価された症例は総コレステロール値と総ビリルビン値が変動したものが共に2例、GOT、GPT、 γ -GPT、総蛋白、尿酸および尿蛋白が変動したものがそれぞれ1例あったが、いずれも本剤との関連性が否定された。

(4) 安全性

担当医により、先に示したバイタルサイン、有害事象および臨床検査値から総合的に評価される安全性の結果をTable 13に示す。安全性評価対象35例中、問題なしが32例でやや問題ありが3例であった。やや問題ありとされた3例はそれぞれ顔のはれぼったい感じ、顔のほてりおよび耳のほてり感という有害事象と本剤との関連性が否定されなかったことに基づき判定されたものであるが、いずれも治療を要しない軽度のものであった。

9) 有用性に関する成績

(1) 治療方針決定への有益な情報の有無

治療方針決定への有益な情報の有無をTable 14

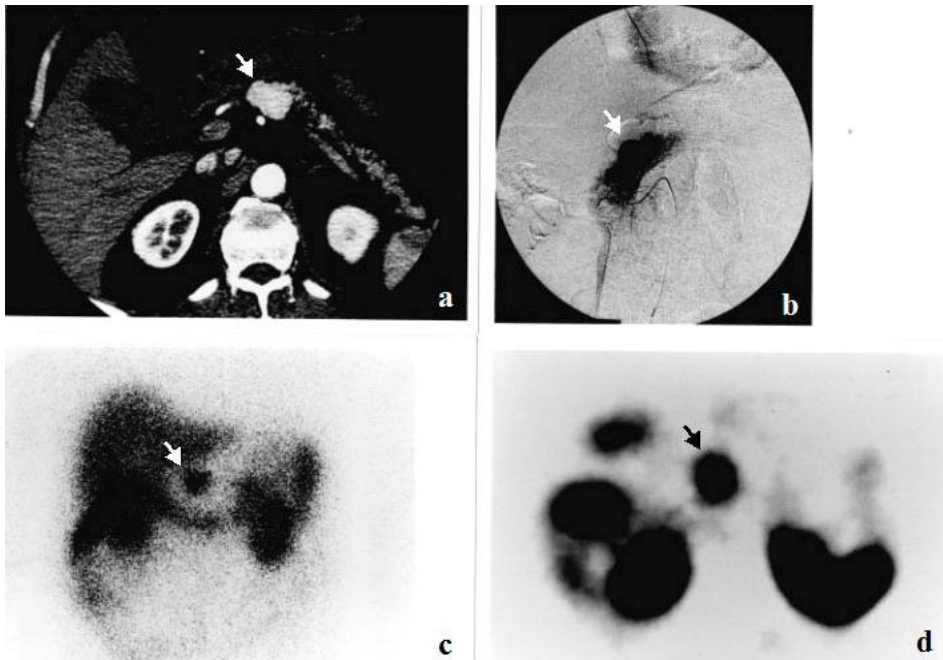


Fig. 1 Case 1: Glucagonoma. Contrast-enhanced CT of the upper abdomen obtained during the arterial dominant phase demonstrates a highly enhanced mass lesion (arrow) in the body of the pancreas (a). A dorsal pancreatic arteriogram demonstrates a well defined, round vascular blush and staining (arrow) suggestive of a hypervascular tumor such as an islet cell tumor (b). Anterior spot image of the upper abdomen (c) and axial SPECT image (d), obtained 24 hr post-injection of 111 MBq of ^{111}In -pentetetreotide, show intense uptake (arrow) in the pancreatic body.

に示す。A 群では 14/16 例 (87.5%) と多くの症例で有益な情報があった。一方、B 群では有益な情報があったのは 3/19 例 (15.8%) であった。両群全体では 17/35 例 (48.6%) で有益な情報が得られた。A 群で有益な情報がなかったのは 2 例 (ガストリノーマ, カルチノイドそれぞれ 1 例) で、カルチノイドの症例では病変に異常集積が認められたものの、病理組織学的に消化管ホルモン産生腫瘍ではなく、十二指腸腺腫であった。また、ガストリノーマの症例では病変に異常集積が認められなかった。

(2) 治療方針決定への有益な情報「あり」の場合の内訳 (重複例あり)

治療方針決定への有益な情報「あり」の場合の内訳では、A 群で「治療方針について」が 13/14 例

(92.9%) と多く、手術の適否や術式決定に関与したものであった。具体的には「腹部腫瘍の進展と広範囲の転移が認められたため、手術療法は選択せず」、「脾以外には明らかな異常集積が認められなかったことから、脾腫瘍の摘出のみでよいと判断できた」などがあった。「酢酸オクトレオチド処方について」が 4/14 例 (28.6%) で、酢酸オクトレオチド処方の開始あるいは継続を考慮するものであった。具体的には「酢酸オクトレオチド処方の妥当性が証明され、処方を継続することにした」などであった。B 群では「治療方針について」、「酢酸オクトレオチド処方について」、「その他」いずれも 3 例ずつであった。「治療方針について」では A 群と同様に手術の適否や術式決定に関与したものの、「酢酸オクトレオチド処方について」では処

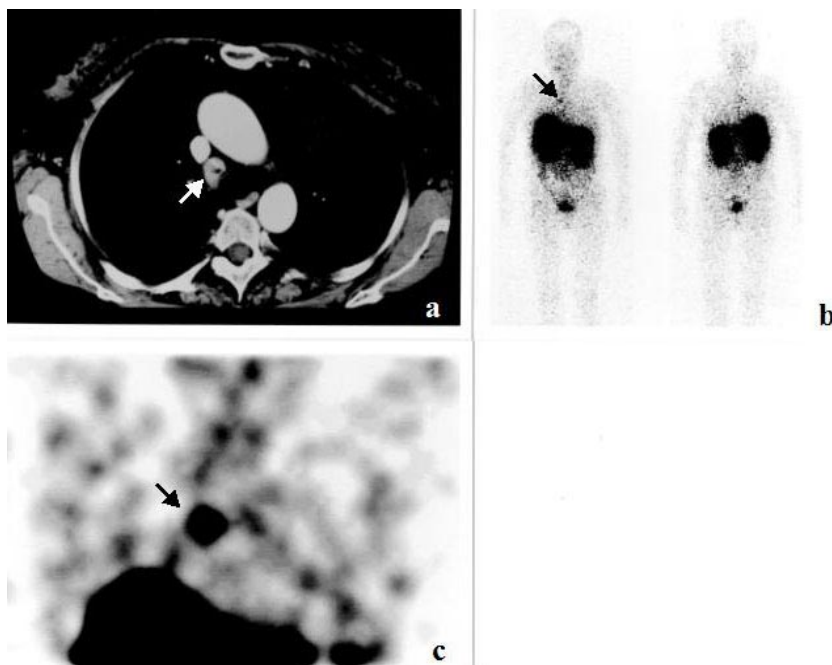


Fig. 2 Case 2: ACTH-producing tumor metastasizing to mediastinal lymph nodes. Contrast enhanced CT of the chest demonstrates a slightly enlarged lymph node in the pretracheal region (*arrow*) (a). Whole body and coronal SPECT images (b, c), obtained 24 hr post-injection of ^{111}In -pentetreotide, show intense uptake (*arrow*) corresponding to the lymph node detected by chest CT. No other lesions were detected with the whole body images.

方の適否に関与したものであった。

(3) 有用性評価

有用性を Table 15 に示す。A 群では 11/16 例 (68.8%) で「有用」と判定された。ガストリノーマでは 7/8 例 (87.5%) とその多くが「有用」と判定されたのに対し、インスリノーマで「有用」と判定されたのは 1/4 例 (25.0%) であった。「有用でない」と判定されたのは 4 例 (ガストリノーマ、カルチノイドそれぞれ 1 例、インスリノーマ 2 例) であった。そのうち、3 例は組織診断による有効性評価で「無効」と判定された症例であるが、病理組織学的に 2 例は内分泌腫瘍であった。B 群では 5/19 例 (26.3%) で「有用」と判定された。この 5 例のうち 4 例はガストリノーマ、1 例はカルチノイドであった。いずれも本剤投与前の画像診断

で検出できなかった病変を本検査で検出できた症例であった。

VI. 症例呈示

1) 症例 1: グルカゴノーマ (Fig. 1a~d)

74 歳、男性。大腸ポリープ切除術の際に施行された腹部超音波検査で脾に腫瘍性病変が疑われ、グルカゴン値が 360 pg/mL と高値を示していた。本検査で脾体部にきわめて明瞭な集積を示した。摘出された腫瘍の病理組織診断はグルカゴノーマで、本検査が脾腫瘍の性状診断に有用であった。また、主病巣以外に遠隔転移が確認されなかったことは、手術適応・術式を決定する上で重要な臨床情報となった。

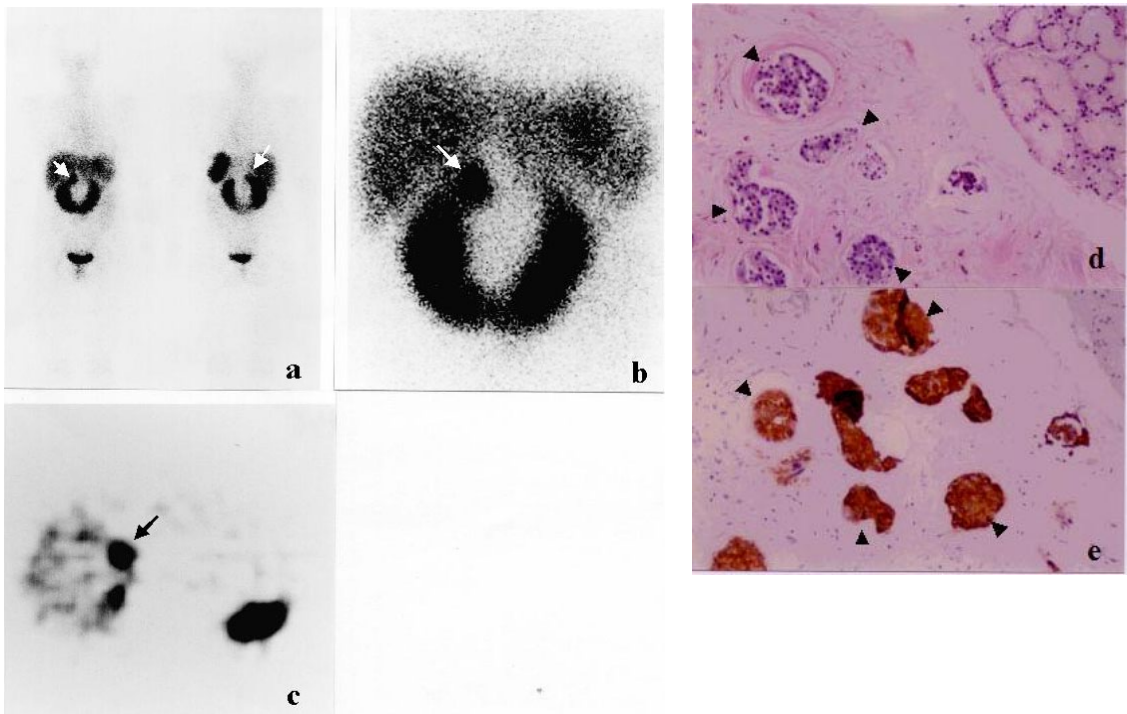


Fig. 3 Case 3: Gastrinoma. No lesion suggestive of gastrinoma was detected with contrast enhanced CT of the upper abdomen. Whole body images (a), anterior spot image of the upper abdomen (b), and axial SPECT image of the upper abdomen (c), obtained 24 hr post-injection of ^{111}In -pentetreotide, show intense uptake (arrows) in the region of the pancreatic head. No metastatic lesion was identified with the whole body images. Photomicrographs show sharply demarcated, cohesive nests of uniform tumor cells (arrowheads) with diffuse immunohistochemical staining for gastrin surrounded by thick bands of fibrous stroma (hematoxylin-eosin stain (d), and immunohistochemical staining for gastrin (e); original magnification, $\times 100$).

2) 症例 2: ACTH 産生腫瘍リンパ節転移

(Fig. 2a ~ c)

55 歳, 女性. 臨床的にクッシング症候群が疑われ, 血中ガストリン 1500 pg/mL, ACTH 182 pg/mL と高値を示し, カルチノイドが疑われた. X 線 CT で縦隔リンパ節が検出されていたが, 性質は明らかでなかった. 本検査で縦隔に明瞭な集積を認め, 縦隔リンパ節にソマトスタチン受容体の存在が示唆された. これによりリンパ節摘出術の施行が決定され, 摘出された病変の組織は悪性内分泌腫瘍のリンパ節転移で, 免疫染色で ACTH が確認された. 本検査が腫大したリンパ節の性状診

断に有用であった.

3) 症例 3: ガストリノーマ (Fig. 3a ~ e)

51 歳, 女性. 本症例は難治性十二指腸潰瘍とガストリン高値から, Zollinger-Ellison 症候群と診断された. X 線 CT では病変は明らかではなかったが, 上部消化管内視鏡検査で, 十二指腸に多発粘膜下腫瘍が疑われた. 本検査で十二指腸にきわめて明瞭な集積が認められ, 十二指腸粘膜下腫瘍にソマトスタチン受容体の存在が示唆された. 臍頭十二指腸切除術が施行され, 組織はガストリノーマであった. 本検査が病変の局在および性状診断に有用であった.

VII. 考 察

消化管ホルモン産生腫瘍は、膵や消化管の神経内分泌細胞から発生するまれな腫瘍で、neuroendocrine gastroenteropancreatic tumor (GEP tumor) と総称されている。本腫瘍はガストリンやインスリンといったホルモンの過剰分泌による特有の症状を呈し、腫瘍が小さい段階で診断が確定し、責任病変の同定に苦慮すること多い。病巣の検索にはまず X 線 CT や MRI といった低侵襲な形態画像診断法が施行される。消化管ホルモン産生腫瘍は多血性のことが多く⁸⁻¹¹⁾、これらの画像診断では造影剤を投与するダイナミックスタディでその多血性を画像上に描出することが重要で、膵臓や肝臓といった実質臓器に存在する病変の検出・性状診断は比較的容易である。しかし、すべての消化管ホルモン産生腫瘍が多血性であるとは限らず^{12,13)}、乏血性の場合には、その性状診断に苦慮する。また、インスリノーマやガストリノーマは発見時に腫瘍が小さいことが多く、これら小腫瘍の検出は困難である。さらに、インスリノーマの 2~5%、ガストリノーマの 7~33% は異所性すなわち膵外に存在し、膵外のガストリノーマの 90% が三管合流部、下十二指腸角、膵頭体部境界の 3 点を結んだ、いわゆる gastrinoma triangle に発生するといわれている¹⁴⁻¹⁶⁾。また、カルチノイドの 20% は小腸原発である^{17,18)}。膵臓のような実質臓器に発生したものに比し、これら腸管など実質臓器外に発生したものについては、形態画像診断では病変の同定が非常に困難である。X 線 CT や MRI で病変の検出が困難な場合には、血管造影や動脈内ホルモン分泌刺激試験など侵襲性の高い手技が必要となり、さらには術中超音波など開腹しないと局在がわからないこともある。さらに、病巣が多発性に存在することがあり、その頻度はガストリノーマでは 60%、インスリノーマでは 10% と報告されている¹⁹⁻²¹⁾。ガストリノーマやグルカゴノーマなどは悪性の場合も多く、発見時に転移をきたしていることもあり、原発巣に加えて転移巣の検索も必要となる。

SSR シンチグラフィは、消化管ホルモン産生腫瘍に過剰発現した SSR に放射性核種を標識したソマトスタチン類似体が特異的に結合することを利用した診断法で、形態変化に影響されずに受容体の発現を低侵襲的に可視化することができ、さらに一度の放射性薬剤の投与で全身の検索が可能という特徴を有する。本臨床試験では、SSR シンチグラフィの臨床的有用性を、A 群 (既知の病変における受容体発現の有無、未知の病変の検出)、B 群 (ホルモン高値症例における責任病巣の検出) に分けて検討した。さらに、シンチグラフィ結果を酢酸オクトレオチド負荷試験や免疫組織診断といった内分泌および組織学的追跡調査結果と比較し、その有用性を検討した。

1) 病巣の検出能について

各種画像診断ですでに病変の存在が認められている A 群においては、本検査により 1 cm 以下の微小ガストリノーマを除いた 93.8% の症例で病変が検出可能で、病変部位の一致率も高率 (83.3%) であった。X 線 CT などの画像で検出された病変については、本検査によりその性状診断 (受容体発現の有無) が容易に行えると期待される。既知の病巣における SSR の発現を確認できることはもちろんのこと、画像診断で検出された病変が受容体を発現していない、すなわち消化管ホルモン産生腫瘍の可能性が低いことがわかることは、手術の適否など治療方針の決定に重要な情報をもたらすと考えられる。一方、ホルモン高値を呈するが、画像診断で責任病巣を同定できない B 群においては、小さな腫瘍が対象となることが多い。今回の検討では、B 群 19 症例中 5 例、10 病巣が陽性に描出された。他の画像検査で検出困難な小病巣を対象にしており、本検査の果たす役割はきわめて大きい。ただし、本検査画像は超音波検査、X 線 CT、MRI といった断層画像に比して空間分解能に劣るため、異常集積が検出された場合には、病変の正確な解剖学的位置や周辺臓器との関係を知るために、他の断層画像を参照する必要がある。

さらに、本検査は一度の放射性薬剤の投与で全

身を簡便に検索できる利点を有し、予期せぬ遠隔転移の発見も期待される。また、形態変化によらず受容体を発現する病変が陽性に描出されるために、正常構造と分離困難な病巣も容易に検出可能と考えられる。今回の臨床試験においても、4例で腹部外に存在する病変が検出され、8例において本検査施行前には未知であった病変が検出可能であった。

2) 受容体発現の検出について

酢酸オクトレオチド負荷試験の陽性率もインスリノーマを除いて良好であった。A群ではインスリノーマ以外で本検査の結果と負荷試験結果はすべて一致していた。B群においても、インスリノーマを除く疾患で66.7%の陽性率であった。A群に比べやや低い値なのは、B群では微小腫瘍の割合が多く、本検査が陰性を示す場合があるためと思われる。インスリノーマにおいてはインスリン値の上昇がしばしば一過性で、負荷時には正常値のために判定不能であった場合があり、陽性率はA、B群あわせて36.4%と低い値であったが、負荷試験陰性の3例は本検査も陰性で、受容体の発現が低いことを正しく反映していた可能性がある。

組織診断実施症例の有効性評価では、有効率はA、B群あわせて53.8%と高いものではなかった。これは内分泌腫瘍でありながら、明確なホルモン産生が免疫染色により検証されなかったものが多く存在したためであり、仮にホルモン産生が証明されない内分泌腫瘍も内分泌腫瘍として組織診断で陽性と考えると有効率は84.6%となる。

3) 臨床的有用性について

A群では、このように画像診断で検出された病巣における受容体発現についての情報が得られるほか、予期せぬ遠隔転移など未知の病変が発見されたり、または逆に転移が否定されたことにより、治療方針が一部修正され、16例中14例と高率に診療上の影響ありとの判定であった。臨床的有用性についての最終判断においても16例中11例で有用との評価が得られた。B群においては、他の画像診断でわからなかった病変が本検査によ

り検出されるインパクトは大きく、本検査が陽性であった5例は全例において、臨床的有用性ありと判定された。

本検査は病巣における受容体発現の有無、つまりソマトスタチン類似体との結合能を評価することができる唯一の画像診断法であり、腫瘍の機能診断を行うことができる。病変の機能診断は性状診断に寄与するばかりか、酢酸オクトレオチド治療の適応を判断する際においても有益な情報を提供する。消化管ホルモン産生腫瘍においても酢酸オクトレオチドに反応する機能性受容体が全例で存在するとは限らず²²⁾、本検査を用いて機能性受容体の有無を確認することで、酢酸オクトレオチドの治療効果を予測することができる。治療方針決定への有益な情報の「あり」17例中7例で「酢酸オクトレオチド処方について」の記載について、「酢酸オクトレオチド処方の妥当性が証明され、処方を継続することとした」(ガストリノーマ2例)、「再発時、増悪時、腫瘍遺残に対して酢酸オクトレオチドを今後処方する可能性あり」(ガストリノーマ2例、インスリノーマ1例、カルチノイド1例、計4例)、「酢酸オクトレオチドを処方せず」(1例)の内容であった。

4) 安全性について

本剤投与にともなう重篤な有害事象は認められず、本検査は安全に施行できると考えられた。臨床検査値で尿酸のみに投与前後値の有意な変動が認められたが、正常値内の変動であり、臨床上的問題ないと判断した。

VIII. ま と め

消化管ホルモン産生腫瘍の診断における本剤の有効性、安全性および有用性を評価するために、全国15施設による多施設共同臨床試験を実施した。本検査により他の画像検査で検出された病変についての、正確な性状診断を行うことができ、他の画像検査では描出されない病変をも検出し得ることが確認された。治療方針決定への有益な情報の有無については、A群およびB群においてそれぞれ87.5%、15.8%の症例に有益な情報が

あった。安全性については、重篤な有害事象は認められなかった。

以上、消化管ホルモン産生腫瘍の診断および治療方針の決定において、本剤が臨床上有用な放射性医薬品であることが示唆された。

文 献

- 1) Reubi JC, Kvols L, Krenning E, Lamberts SW: Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990; 39 (Suppl 2): 78–81.
- 2) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]- and [^{123}I -Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–731.
- 3) Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al: Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26–34.
- 4) Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E: Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 42–49.
- 5) Slooter GD, Mearadji A, Breeman WAP, Marquet RL, de Jong M, Krenning EP, et al: Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2001; 88: 31–40.
- 6) 山本和高, 石井 靖, 古館正従, 伊藤和夫, 塚本江利子, 金丸龍之介, 他: ^{111}In -DTPA-D-Phe-octreotideの消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第III相臨床試験. 核医学 1995; 32: 1269–1280.
- 7) 木村利幸, 阪原晴海, 東 達也, 本田豊彦, 小西淳二, 細谷 亮, 他: ^{111}In -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. 核医学 1996; 33: 447–452.
- 8) Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L: Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR* 1995; 165: 1437–1439.
- 9) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al: Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998; 170: 1315–1322.
- 10) Hollett MD, Jorgensen MJ, Jeffrey RB Jr: Quantitative evaluation of pancreatic enhancement during dual-phase helical CT. *Radiology* 1995; 195: 359–361.
- 11) Bressler EL, Alpern MB, Glazer GM, Francis IR, Ensminger WD: Hypervascular hepatic metastases: CT evaluation. *Radiology* 1987; 162: 49–51.
- 12) Iglesias A, Arias M, Casal M, Paramo C, Fiano C, Brasa J: Unusual presentation of a pancreatic insulinoma in helical CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging: case report. *Eur Radiol* 2001; 11: 926–930.
- 13) Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT: MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 261–269.
- 14) Jensen RT, Gardner JD: Gastrinoma. In: Go VW, Di Magno EP, Gardner JD et al (eds), *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed, Raven, New York, 1993: 931–978.
- 15) Mozell E, Stenzel P, Woltering EA, Rosch J, O'Dorisio TM: Functional endocrine tumors of the pancreas: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Surg* 1990; 27: 301–386.
- 16) Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr: The gastrinoma triangle operative implications. *Am J Surg* 1984; 147: 25–31.
- 17) Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE: Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717–725.
- 18) Buck JL, Sobin LH: Carcinoids of the gastrointestinal tract. *RadioGraphics* 1990; 10: 1081–1084.
- 19) Norton JA, Levin B, Jensen RT: Cancer of the endocrine system. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed, vol 2, JB Lippincott, Philadelphia, 1993: 1333–1435.
- 20) Fink IJ, Krudy AG, Shawker TH, Norton JA, Gorden P, Doppman JL: Demonstration of an angiographically hypovascular insulinoma with intraarterial dynamic CT. *AJR* 1985; 144: 555–556.
- 21) Gunther RW, Klose KJ, Ruckert K, Kuhn FP, Beyer J, Klotter HJ, et al: Islet cell tumors detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. *Radiology* 1983; 148: 485–488.
- 22) Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836–846.

Summary

Phase III Additional Clinical Study of ¹¹¹In-Pentetreotide (MP-1727): Diagnosis of Gastrointestinal Hormone Producing Tumors Based on the Presence of Somatostatin Receptors

Tsuneo SAGA¹, Nagara TAMAKI³, Keiichi ITOI⁴, Tetsuro YAMAZAKI⁵, Keigo ENDO^{6,*},
Goro WATANABE⁷, Hiroataka MARUNO⁸, Rikuo MACHINAMI⁹, Kiyoshi KOIZUMI^{10,***},
Taro ICHIKAWA^{11,***}, Hiroshi TAKAMI¹², Miyuki ISHIBASHI¹³, Atsushi KUBO¹⁴,
Kiyoko KUSAKABE¹⁵, Yukio HIRATA¹⁶, Yuji MURATA¹⁷, Yukitaka MIYACHI¹⁸,
Masahiko TSUBUKU¹⁹, Harumi SAKAHARA^{20,**}, Kazuhiro KATADA²¹, Norihisa TONAMI²²,
Kazutaka YAMAMOTO^{23,***}, Junji KONISHI¹, Masayuki IMAMURA², Ryuichiro DOI²,
Akira SHIMATSU^{24,***}, Shinzaburo NOGUCHI^{25,***}, Yoshinao HASEGAWA²⁶,
Osamu ISHIKAWA²⁷, Yuji WATANABE²⁸ and Masayuki NAKAJO²⁹

Coordinating Investigator, **Controller, *Members of Independent Data-Monitoring Committee*

¹Department of Nuclear Medicine and ²First Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine,
³Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine, ⁴Graduate School of Information Sciences
and ⁵Department of Radiology, Tohoku University, ⁶Department of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine,
⁷Department of Gastroenterological Surgery and ⁸Department of Radiology, Toranomon Hospital,
⁹Department of Pathology, Kawakita General Hospital, ¹⁰Department of Radiology, Tokyo Medical University
Hachioji Medical Center, ¹¹Department of Radiology, Nippon Medical School Tamanagayama Hospital,
¹²Department of Surgery and ¹³Fourth Department of Internal Medicine, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School
of Medicine, ¹⁴Department of Radiology, Keio University School of Medicine, ¹⁵Department of Radiology, Tokyo Women's
Medical University, ¹⁶Department of Clinical and Molecular Endocrinology and ¹⁷Department of Radiology, Tokyo
Medical and Dental University, ¹⁸First Department of Internal Medicine and ¹⁹Department of Radiology, Toho University
Omori Hospital, ²⁰Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine, ²¹Department of Radiology,
Fujita Health University School of Medicine, ²²Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Faculty of
Medicine, ²³Medical Division, The Wakasa Wan Energy Research Center, ²⁴Clinical Research Institute, Kyoto National
Hospital, ²⁵Department of Surgical Oncology, Osaka University Medical School, ²⁶Department of Nuclear Medicine and
²⁷First Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, ²⁸Department of
Radiology, Kurashiki Central Hospital, ²⁹Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Additional phase III multicenter clinical study was performed to investigate the efficacy, safety, and usefulness of somatostatin receptor scintigraphy using ¹¹¹In-pentetreotide (MP-1727), which binds to somatostatin receptors. Forty patients were included in the study; Group A: 18 patients, gastrointestinal hormone producing tumors had been detected with conventional imaging modalities, Group B: 22 patients, no tumors had been detected with conventional imaging modalities in spite of high serum hormone levels. By comparing the results of the octreotide suppression test, 12/16 cases (75.0%) of Group A and 11/19 cases (57.9%) of Group B were assessed as "effective." By

comparing the results of immunohistological examination, 5/9 cases (55.6%) of Group A and 2/4 cases (50.0%) of Group B were assessed as "effective." Severe adverse events were not observed in any of the evaluable 35 cases. MP-1727 was judged as clinically useful in 11/16 cases (68.8%) of Group A and 5/19 cases (26.3%) of group B. These results suggest that MP-1727 scintigraphy is very useful for the diagnosis and decision of the therapeutic strategy of gastrointestinal hormone producing tumors.

Key words: ¹¹¹In-pentetreotide, Scintigraphy, Gastroenteropancreatic tumor, Somatostatin receptor, Octreotide suppression test.