

## ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる心臓サルコイドーシスの活動性炎症評価

粟屋 徹<sup>1,2)</sup>, 南本亮吾<sup>3)</sup>, 窪田和雄<sup>4)</sup>, 久保田修司<sup>2)</sup>, 岡崎 徹<sup>2)</sup>, 岡崎 修<sup>2)</sup>, 原 久男<sup>2)</sup>, 廣井透雄<sup>2)</sup>, 廣江道昭<sup>2)</sup>, 諸井雅男<sup>1,2)</sup>

### 【要旨】

心臓サルコイドーシスの活動性病変評価には、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィおよび<sup>18</sup>F-FDG PET (fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography) がある。<sup>67</sup>Gaシンチグラフィはその集積機序ははっきりと解明されておらず、感度が低く、<sup>18</sup>F-FDG PETは心筋への生理的集積や不全心筋への集積(偽陽性)がある。我々は心筋には発現せずにマクロファージに発現しているソマトスタチン受容体に注目し、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS: somatostatin receptor scintigraphy)が活動性炎症(急性期)を画像化できるかを検討した。対象はSRS、<sup>18</sup>F-FDG PET、心臓MRI、心臓超音波検査を施行した心臓サルコイドーシスの4症例で心臓MRI検査(T2-BB: T2 weighted black bloodもしくは遅延造影)にて20病変が検出された(Table 1)。20病変中11病変でSRS、<sup>18</sup>F-FDG PETともに集積を認め、そのうち8病変でT2-BBで高信号を認めたことから、同部位は急性期の活動性病変と考えられた。SRSは心臓サルコイドーシスの活動性病変評価に有用な可能性がある。

[日サ会誌 2019; 39: 55-58]

キーワード: 心臓サルコイドーシス, ソマトスタチン受容体シンチグラフィ, マクロファージ, 陽電子放射断層撮影

## Active Inflammation Imaging with Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Cardiac Sarcoidosis

Toru Awaya<sup>1,2)</sup>, Ryogo Minamimoto<sup>3)</sup>, Kazuo Kubota<sup>4)</sup>, Shuji Kubota<sup>1)</sup>, Toru Okazaki<sup>1)</sup>, Osamu Okazaki<sup>1)</sup>, Hisao Hara<sup>1)</sup>, Yukio Hiroi<sup>1)</sup>, Michiaki Hiroe<sup>1)</sup>, Masao Moroi<sup>1,2)</sup>

Keywords: cardiac sarcoidosis, somatostatin receptor scintigraphy, macrophage, positron emission tomography

### はじめに

ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS: somatostatin receptor scintigraphy)は神経内分泌腫瘍(NET: neuroendocrine tumor)の診断として用いられている。ソマトスタチンは受容体により細胞内に取り込まれるが、その受容体には5種類のsubtypeがある(SSTR: somatostatin receptor 1~5)<sup>1)</sup>。膵臓や消化管などのNETの細胞膜にはSSTR2, 3, 5が発現している。サルコイドーシスは肉芽腫病変のマクロファージがSSTR1, 2を発現する<sup>2,3)</sup>。そのため、視覚的な評価が可能で、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィ検査よりも診断率が高いと報告されている<sup>3,4)</sup>。また心筋細胞はSSTRを発現しないため心臓への生理的集積がなく、<sup>18</sup>F-

FDG PET (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography)検査と異なり、食事制限(24時間絶食, 低炭水化物食)が不要である。

### 対象と方法

対象は2016年3月から2018年2月に心臓サルコイドーシスの診断となった患者で、SRSを施行した4症例(男性1例, 女性3例, 全例臨床診断群)。全例<sup>18</sup>F-FDG PET(24時間絶食かつ低炭水化物食)、心臓MRI(T2-BB: T2 weighted black blood, LGE: late gadolinium enhancement)、経胸壁心臓超音波検査(TTE: transthoracic echocardiogram)を施行した。

- 1) 東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科
- 2) 国立国際医療研究センター病院 循環器内科
- 3) 国立国際医療研究センター病院 放射線核医学科
- 4) 総合南東北病院 放射線科

著者連絡先: 粟屋徹 (あわや とおる)  
〒153-0044 東京都目黒区大橋2-22-36  
東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科  
E-mail: toru0228@gmail.com

- 1) Division of Cardiovascular Medicine, Toho University Medical Center Ohashi Hospital, Tokyo, Japan
- 2) Division of Cardiovascular Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
- 3) Division of Nuclear Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
- 4) Division of Radiology, Southern Tohoku General Hospital, Fukushima, Japan

\*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1.

症例	左室壁の病変部	SRS	<sup>18</sup> F-FDG	T2-BB	LGE	TTE
1 35歳男性 心臓, 肺	前壁中隔基部	集積	集積	高信号	陽性	非薄化
	前壁中間部	集積	集積		陽性	
	下壁基部	集積	集積	高信号	陽性	
2 78歳女性 心臓限局性	前壁中隔基部	集積	集積		陽性	
	前壁基部				陽性	非薄化
	前側壁基部		集積		陽性	
	下壁中隔基部	集積	集積		陽性	
3 63歳女性 心臓限局性	前壁中隔基部	集積	集積	高信号	陽性	
	下壁中隔基部	集積	集積	高信号	陽性	
	下側壁基部	集積	集積	高信号		
	前壁中間部	集積	集積	高信号		
	前側壁中間部	集積	集積	高信号		
4 76歳女性 心臓, 肺	前壁中隔基部		集積		陽性	非薄化
	前壁基部		集積		陽性	非薄化
	前側壁基部		集積		陽性	非薄化
	下側壁基部		集積		陽性	非薄化
	下壁基部		集積	高信号	陽性	

SRS: somatostatin receptor scintigraphy, <sup>18</sup>F-FDG : <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, T2-BB: T2 weighted black blood, LGE: late gadolinium enhancement, TTE: transthoracic echocardiogram, 空欄は所見なし.

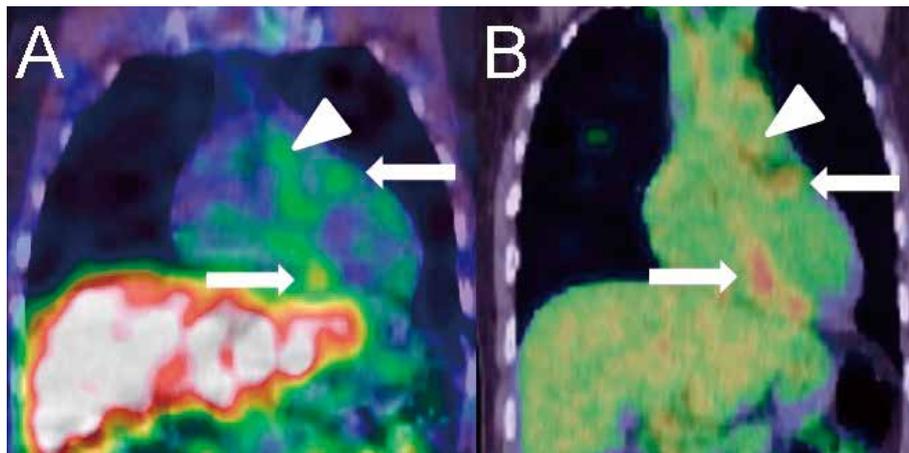


Figure 1. 心, 肺サルコイドーシスの35歳男性 (症例1)  
 A : ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)  
 左室中隔基部と下壁基部の集積 (白矢印) と縦隔リンパ節に集積 (白矢頭).  
 肝臓, 腸管集積は生理的集積.  
 B : <sup>18</sup>F-FDG PET  
 左室中隔基部と下壁基部の集積 (白矢印) と縦隔リンパ節に集積 (白矢頭).

撮像方法

ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドを  $\gamma$  線放出核種である <sup>111</sup>In (半減期67時間) で標識. 通常成人には111 MBqを静脈内投与し, 6時間後及び24時間後にSPECT/CT装置を用いて全身プラナー像とSPECT/CT画像を撮影した.

結果

4名の左室心筋には心臓MRI検査 (T2-BBもしくはLGE) にて20病変が検出された (Table 1). 20病変のうち

うちSRS, <sup>18</sup>F-FDG PETともに集積を認めたのは11病変 (そのうち8病変でT2-BBで高信号を認めた) で, 8病変は<sup>18</sup>F-FDG PETのみで集積を認めた. 1病変はSRSおよび<sup>18</sup>F-FDG PETで集積がなく, 心臓超音波検査で非薄化かつ遅延造影陽性の所見であった. 心臓超音波検査にて非薄化 (線維化) を認めた6病変中5病変でFDGが集積したが, 一方で, SRSは1病変の集積を認めたのみであった.

症例1~3ではSRSの集積を認め, <sup>18</sup>F-FDG PETとの相関性も認めたが (Figure 1-3), 症例4ではSRS自体の集積を認めなかった (Figure 4). <sup>18</sup>F-FDG PETと心臓MRI

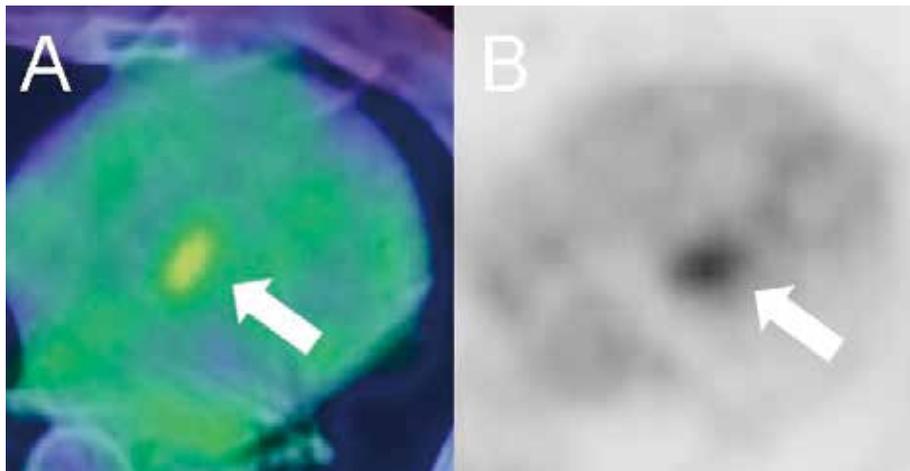


Figure 2. 心サルコイドーシスの78歳女性 (症例2)  
 A : ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)  
 左室中隔基部の集積 (白矢印).  
 B :  $^{18}\text{F}$ -FDG PET  
 左室中隔基部の集積 (白矢印).

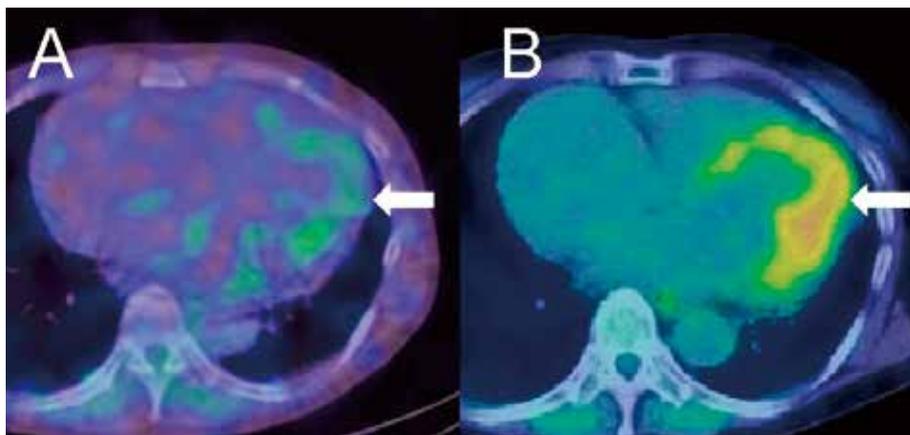


Figure 3. 心サルコイドーシスの63歳女性 (症例3)  
 A : ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)  
 後壁の高集積と左室心筋のびまん性の集積 (白矢印).  
 B :  $^{18}\text{F}$ -FDG PET  
 後壁の高集積と左室心筋のびまん性の集積 (白矢印).

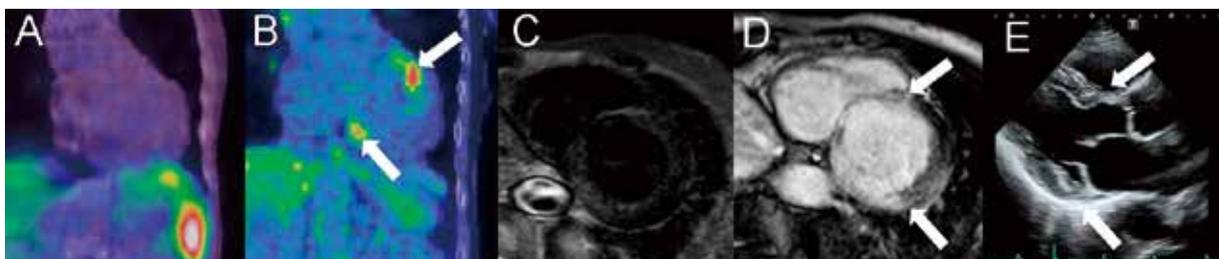


Figure 4. 心, 肺サルコイドーシスの76歳女性 (症例4)  
 A, C : ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS) と MRI (T2-BB) では心臓の集積や高信号部位は認めない.  
 B, D :  $^{18}\text{F}$ -FDG PET と MRI (LGE) では左室前壁基部と下壁基部の集積と遅延造影を認める (白矢印).  
 E : 心臓超音波検査では左室前壁中隔基部と下壁基部の菲薄化を認める.

(LGE)にて心基部に所見を認め、かつ心臓超音波検査では非薄化を認めた一方で、SRSおよび心臓MRI (T2-BB)では同部位の集積や高信号を認めなかった。

## 考察

SRSはソマトスタチン受容体に特異的に集積し、 $\gamma$ カメラにて画像化する検査方法である。サルコイドーシスでは急性期に単球、マクロファージの活発な反応により巨細胞を伴う非乾酪性肉芽腫が形成される。そしてマクロファージはソマトスタチン受容体のsubtype 1~5 (SSTR1~5)のうち、特に1と2を発現するため視覚的な評価が可能で、 $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィーよりも診断率が高いと報告されている<sup>1-4)</sup>。

FDGはグルコースと似た構造を持ち、グルコース同様にglucose transporter (GLUT)によって血中から細胞内に取り込まれる。炎症細胞や癌細胞ではGLUT1、3が発現されるため、サルコイドーシスなどの炎症性疾患や悪性疾患において $^{18}\text{F}$ -FDG PET検査は有用である。そのため20病変のうちSRS、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETともに集積を認めた11病変は活動性病変と考えられた。

心筋の7割が脂肪酸の好氣的 $\beta$ 酸化をエネルギーとして使用しているが、心筋虚血(酸素欠乏)によって障害されやすく、代償として嫌氣的グルコース代謝が始まる。そのような障害心筋(虚血性心筋症、不全心など)ではGLUT4が発現し、FDGの集積を認める。またグルコースの摂取によるインスリン分泌によって心筋にGLUT4が発現されるため、不十分な絶食でも心筋にFDGが集積する。一方で心筋細胞はSSTRを発現しないため、SRSでは心臓への生理的集積がなく食事制限が不要である。20病変のうち9病変はSRSの集積はなく、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETのみで集積を認めたが、今回の4症例はいずれも24時間絶食であったことから障害心筋と考えられた。サルコイドーシスでは慢性期の癒痕化した部位ではマクロファージの活性や炎症が低下しており、本研究でも1病変はSRSおよび $^{18}\text{F}$ -FDG PETで集積がなく、心臓超音波検査で非薄化かつ、MRIでは遅延造影陽性所見から癒痕組織と考えられた。

ACTH産生NETではステロイド治療にてSSTR2が低下する(in vitro)<sup>5)</sup>。ソマトスタチン受容体のPET製剤( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC)を用いた症例報告では、ステロイド治療後の集積低下が報告されている<sup>6)</sup>。そのため、サルコイドーシス治療のモニタリングにも有用な可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。SRSは有用な検査方法と考えられるが、シンチグラフィー検査のため空間分解能がPET検査よりも劣る点に注意が必要である。そのため海外ではソマトスタチン

ンPET/CT ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, DOTATOCなど)による報告が増えている<sup>7)</sup>。SRSの全身の実効線量は13.0 mSv/111 MBqで、これはCT検査などの放射線検査と同等である。アレルギー反応などの合併症や、また注射時の熱感などもなく、非常に安全性の高い検査である(海外での臨床試験では365例中副作用は1例(0.3%)で、潮紅、頭痛)。

## おわりに

ソマトスタチン受容体シンチグラフィーはマクロファージの活性、つまり心臓サルコイドーシスの活動性病変評価に有用な可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究は、第38回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム(2018年11月2日、東京)にて発表し、論文投稿の推薦を受けた。また、本研究は、科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)基盤C(一般)(17K10454)の助成を一部受けた。

## 引用文献

- 1) Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-82.
- 2) Armani C, Catalani E, Balbarini A, et al. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 845-55.
- 3) Kamphuis LS, Kwekkeboom DJ, Missotten TO, et al. Somatostatin receptor scintigraphy patterns in patients with sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 925-9.
- 4) Lebtahi R, Crestani B, Belmatoug N, et al. Somatostatin receptor scintigraphy and gallium scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2001; 42: 21-6.
- 5) de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol* 2009; 42: 47-56.
- 6) Reiter T, Werner RA, Bauer WR, et al. Detection of cardiac sarcoidosis by macrophage-directed somatostatin receptor 2-based positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J* 2015; 36: 2404.
- 7) Lapa C, Reiter T, Kircher M, et al. Somatostatin receptor based PET/CT in patients with the suspicion of cardiac sarcoidosis: an initial comparison to cardiac MRI. *Oncotarget* 2016; 7: 77807-14.