

インスリノーマの非侵襲診断に成功 —新開発の PET/CT 検査が高精度検出を実現—

概要

村上隆亮 医学研究科助教、中本裕士 医学研究科教授、矢部大介 医学研究科教授、稲垣暢也 名誉教授らの研究グループは、重症低血糖を呈しうる稀なホルモン産生腫瘍であるインスリノーマ¹を対象に、新しい PET/CT 検査²を用いた非侵襲的診断法の開発に成功しました。インスリノーマ細胞に多く発現する GLP-1 受容体³を標的とした新規 PET プローブ($[^{18}\text{F}]\text{FB}(\text{ePEG}12)\text{12-exendin-4}$)を用いることで高感度な画像診断を実現しました。実際に本プローブを用いた PET/CT 検査を 12 名のインスリノーマが疑われる患者に施行したところ、同検査によって腫瘍の存在部位を 100%の感度で特定でき、従来法を大きく上回る診断精度を示しました。従来の CT や MRI 検査などの方法では発見が難しかった腫瘍も含め、本 PET/CT 検査での診断により、全例で手術による根治が達成できました。今後、本手法はインスリノーマ診断における画期的な非侵襲的検査として有力な選択肢となることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 5 月 20 日に米国内分泌学会誌「*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM)*」にオンライン掲載されました。

対象

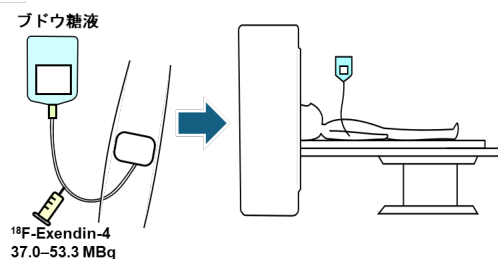
- ・高インスリン血症を伴う低血糖
- ・16歳以上

12人



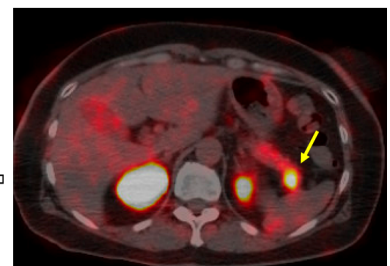
方法

プローブを経静脈投与し、
60, 120分後にPET/CT検査



結果

全例でインスリノーマの検出に成功



本研究の概要

1. 背景

インスリノーマは膵臓のランゲルハンス島 β 細胞から発生する神経内分泌腫瘍で、インスリンの過剰分泌によって低血糖発作などの症状を引き起こします。しばしば重症となる低血糖により意識障害などを来し、患者さんの QOL に大きな悪影響を及ぼすことが問題となっております。根本的な治療には的確な局在診断のもとでの手術が唯一の選択肢となりますが、腫瘍径が 2cm 以下と小さい場合が多く、体内のどこに腫瘍があるかを正確に突き止める術前診断は困難でした。従来、インスリノーマの位置診断には CT（コンピュータ断層撮影）や MRI（磁気共鳴画像）などの画像検査が用いられてきましたが、腫瘍が小さい場合は見落としも多く、実際に本研究対象となった患者さんでも CT での検出率は 83%、MRI では 63%にとどまっていました。また、超音波内視鏡検査（EUS）⁴や選択的動脈カルシウム注入試験（SACI 試験）⁵は比較的高感度の診断が可能となりますが、侵襲を伴い、患者さんの負担が大きいことが課題でした。こうした背景から、より高感度で患者負担の少ない新たなインスリノーマ検出法の開発が望まれてきました。

このような中、村上隆亮 医学研究科助教、稲垣暢也 医学研究科名誉教授、中本裕士 医学研究科教授、木村寛之 環境安全保健機構教授、佐治英郎 薬学研究科名誉教授ら京都大学の研究チームは、GLP-1 受容体³を標的とした核医学画像診断の可能性に着目し、マウスを用いた基礎研究でインスリノーマへの良好な診断精度を得ていました。本研究では、村上隆亮 医学研究科助教、中本裕士 医学研究科教授、矢部大介 医学研究科教授、稲垣暢也 名誉教授らの研究グループにより、この新しい PET/CT 技術をインスリノーマが臨床的に疑われる患者さんに世界で初めて適用し、その有効性を検証しました。

2. 研究手法・成果

本研究は京都大学医学部附属病院で実施された医師主導第Ⅱ相臨床試験(研究責任医師：村上隆亮 医学研究科助教)で、インスリノーマが疑われる低血糖症患者 12 名を対象としました。新開発の^[18F]FB(ePEG12)12-exendin-4 (¹⁸F エキセンディン-4)を用いた PET/CT 検査を実施し、その実施前後での従来通りの画像検査（CT、MRI、EUS）や SACI 試験の診断能力との比較を行いました。PET/CT 検査では、合成した PET プローブを患者さんに静脈注射し、約 1 時間後と 2 時間後の 2 回に分けて撮像を行いました。PET 画像を従来の CT 画像と重ね合わせて解析することで、体内のどこにプローブが集積しているか（すなわち GLP-1 受容体を多く持つインスリノーマが存在するか）を判断します。なお、検査中はインスリノーマによる低血糖の予防のため血糖値やバイタルサインを継続モニターし、必要に応じてブドウ糖液の点滴を調整するなど安全面にも十分配慮して実施されました。

その結果、^[18F]エキセンディン-4 PET/CT 検査は 12 例中 12 例すべてのインスリノーマを正確に検出しました。従来法では見つけれなかった腫瘍も PET/CT では鮮明に描出され、検出感度 100%を達成しました。特に、本法の検出率は CT の 83%、MRI の 63%を大きく上回り、超音波内視鏡(EUS)の 90%、SACI 試験の 89%と比べても優れていました。画像上は腫瘍部位で周囲組織に比べて有意に高いプローブの集積が認められ、全症例で術前に腫瘍の位置を特定することに成功しました。中には、事前の画像検査（CT、MRI、EUS）や SACI 試験では確実な診断が困難であった症例も含まれましたが、^[18F]エキセンディン-4 PET/CT 検査での腫瘍検出が可能でした。検査で指摘された部位を外科的に摘出したところ、摘出病変はすべてインスリノーマと病理診断され、術後に患者さんの低血糖症状は完全に消失しています。以上より、本 PET/CT 検査はインスリノーマの非侵襲的診断手段として極めて有用であることが臨床的に示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で開発・実証された^[18F]エキセンディン-4 PET/CT 検査により、インスリノーマの術前診断精度は飛躍的に向上すると期待されます。本法は機能画像と解剖学的画像を組み合わせることによって正確な腫瘍の位置を把握できるため、十分な手術計画の上で負担が少ない適切な手術方法の選択（例えば腫瘍のみを摘出する腫瘍核出術や腹腔鏡手術の適用など）が可能となり、根治術を受けられない場合や十分な腫瘍の位置が同定できないことによる再手術のリスクを低減することが出来ると思われます。また、侵襲的な検査であるために SACI 試験や EUS 検査が行えないような症例においても、本 PET/CT 検査の導入により患者さんへの侵襲を減らしつつ確実に腫瘍を突き止めることができるようになると考えられます。インスリノーマ以外の膵島細胞腫瘍や原因不明低血糖症の診断、さらには糖尿病の病期診断にも応用できる可能性があり、関連領域への波及効果も期待されます。

現在はまだ症例数が限られている段階での中間報告であるため、今後は、更に症例数を増やした臨床研究を進め、得られた知見の再現性や一般性を検証する予定です。将来的には、本 PET/CT 検査の医療現場での活用により、インスリノーマ患者さんの負担軽減・診断率の向上が国際的に実現することを目指します。

<用語解説>

1. **インスリノーマ (insulinoma)**：膵臓のランゲルハンス島 β 細胞から発生する神経内分泌腫瘍の一種で、インスリンを過剰分泌して低血糖症状を引き起こす。多くは良性で大きさは1~2cm以下と小さい。発生頻度はまれで、年間発生率は人口100万人あたり数人程度とされる。
2. **PET/CT (陽電子放射断層撮影／コンピュータ断層撮影)**：微量の放射性同位元素で標識した薬剤（プローブ）を体内に投与し、その分布をPETカメラで撮影する核医学検査（PET）と、体の断面構造を映し出すX線CT検査を組み合わせた画像診断法。PETでは体内の生理機能や代謝活性を可視化でき、CTと融合することで病変の正確な位置を特定できる。
3. **GLP-1 受容体 (グルカゴン様ペプチド1受容体)**：消化管ホルモンであるGLP-1（インクレチンの一種）の作用を細胞に伝えるタンパク質。膵臓の β 細胞に多く存在し、良性のインスリノーマでは一般的にこの受容体が過剰発現している。本研究ではGLP-1受容体に結合するエキセンディン-4を利用してインスリノーマ細胞を標的化した。
4. **超音波内視鏡検査 (EUS : Endoscopic Ultrasonography)**：先端に超音波装置を備えた内視鏡を胃や十二指腸まで挿入し、消化管の内側から膵臓などを観察する検査法。体外からのエコー検査よりも臓器に近接して高精細な画像が得られるため、小さな膵腫瘍の検出に用いられる。
5. **選択的動脈カルシウム注入試験 (SACI 試験)**：インスリノーマの局在診断のために行われる侵襲的検査。カテーテルを用いて膵臓を栄養する各動脈にカルシウム溶液を順番に注入し、その刺激で誘発されるインスリン濃度の上昇を血液検査で測定する。特定の動脈注入時にのみインスリン値が上昇すれば、その血管が支配する膵区域に腫瘍が存在すると推定できる。

4. 共同研究グループ

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

助教 村上隆亮 (ムラカミ・タカアキ)

教授 矢部大介 (ヤベ・ダイスケ)

名誉教授 稲垣暢也 (イナガキ・ノブヤ)

(現 公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 理事長)

京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座 (画像診断学・核医学)

講師 三宅可奈江 (ミヤケ・カナエ)

教授 中本裕士 (ナカモト・ユウジ)

京都大学医学部附属病院 放射線部

講師 志水陽一 (シミズ・ヨウイチ)

京都大学環境安全保険機構 放射線管理部門

助教 藤本裕之 (フジモト・ヒロユキ)

5. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学医学部附属病院で実施された特定臨床研究（京都大学 臨床研究審査委員会 承認番号 Y0074）です。京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学講座（村上 隆亮 助教・矢部大介 教授・稲垣暢也 名誉教授）と放射線診断学・核医学講座（中本裕二 教授）の共同プロジェクトとして行われました。本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（課題番号：24K02359）をはじめ、守谷奨学財団、鈴木万平糖尿病財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、日本応用酵素協会、テルモ生命科学振興財団、京都高度技術研究所（ASTEM）、ひと・健康・未来研究財団からの研究助成金の支援を受けて実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Qualitative and Quantitative Analyses of Noninvasive Diagnosis of Insulinoma Using [18F]FB(ePEG12)12-exendin-4 PET/CT (インスリノーマの非侵襲的診断における [18F]FB(ePEG12)12-exendin-4 PET/CT の定性・定量的解析)

著者：Takaaki Murakami, Hayao Yoshida, Kentaro Sakaki, Daisuke Otani, Kanae Kawai Miyake, Yoichi Shimizu, Hiroyuki Fujimoto, Daisuke Yabe, Yuji Nakamoto, Nobuya Inagaki.

掲載誌：The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism DOI : 10.1210/clinem/dgaf253