



Title	褐色細胞腫および傍神経節腫に対する[131I] metaiodobenzylguanidineを用いた核医学治療におけるFDG-PETの有用性に関する研究
Author(s)	竹中, 淳規
Description	配架番号 : 2836
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15902号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15902
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92111
Type	doctoral thesis
File Information	TAKENAKA_Junki.pdf



学位論文

褐色細胞腫および傍神経節腫に対する
[¹³¹I] metaiodobenzylguanidine を用いた
核医学治療における
FDG-PET の有用性に関する研究

(Study on the usefulness of FDG-PET in
pheochromocytoma and paraganglioma treated
with [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine)

2024 年 3 月

北海道大学

竹中淳規

学位論文

褐色細胞腫および傍神経節腫に対する
[¹³¹I] metaiodobenzylguanidine を用いた
核医学治療における
FDG-PET の有用性に関する研究

(Study on the usefulness of FDG-PET in
pheochromocytoma and paraganglioma treated
with [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine)

2024 年 3 月

北海道大学

竹中淳規

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	7 頁
全体の緒言	8 頁
第 1 章	
緒言	12 頁
方法	12 頁
結果	15 頁
考察	20 頁
結論	24 頁
第 2 章	
緒言	26 頁
方法	26 頁
結果	29 頁
考察	36 頁
結論	38 頁
全体の結論	40 頁
謝辞	42 頁
利益相反	43 頁
引用文献	44 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takenaka J, Watanabe S, Abe T, Hirata K, Uchiyama Y, Kimura R, Shinohara N, Kudo K.
Prognostic value of [¹⁸F] FDG-PET prior to [¹³¹I] MIBG treatment for pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL).
Ann Nucl Med. 2023 Jan; 37(1):10-17.
2. Takenaka J, Watanabe S, Abe T, Tsuchikawa T, Takeuchi S, Hirata K, Kimura R, Wakabayashi N, Shinohara N, Kudo K.
Predictive factors of early FDG-PET response to [¹³¹I] MIBG treatment for unresectable or metastatic pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs).
Neuroendocrinology. 2023 Sep 19. Epub ahead of print.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 竹中淳規、渡邊史郎、安部崇重、平田健司、内山裕子、木村理奈、篠原信雄、工藤與亮
FDG PET as a prognostic biomarker for unresectable PPGL treated with I-131 MIBG radiotherapy.
第 81 回日本医学放射線学会総会、横浜市（ハイブリット開催）、2022 年 4 月 17 日
2. Takenaka J, Watanabe S, Abe T, Hirata K, Uchiyama Y, Kimura R, Shinohara N, Kudo K
Prognostic impact of metabolic values on FDG PET before I-131 MIBG radiotherapy in patients with metastatic pheochromocytomas and paragangliomas.
SNMMI 2022, Vancouver, Canada, June 12, 2022.
3. Takenaka J, Watanabe S, Abe T, Tsuchikawa T, Takeuchi S, Hirata K, Kimura R, Wakabayashi N, Shinohara N, Kudo K
Metabolic tumor volume response on FDG-PET after [¹³¹I] MIBG radiotherapy in patients with metastatic pheochromocytomas and paragangliomas predicts their prognosis.
EANM'23 Congress, Vienna, Austria, September 10, 2023.
4. 竹中淳規、渡邊史郎、安部崇重、土川貴裕、竹内啓、平田健司、木村理奈、若林直人、篠原信雄、工藤與亮
切除不能/転移性 PPGL における初回 I-131 MIBG 治療による総糖代謝量の変化と予後の関係性の解析。
第 63 回日本核医学会学術総会、大阪市、2023 年 11 月 18 日

要旨

【背景と目的】

褐色細胞腫および傍神経節腫 (pheochromocytoma/paraganglioma: PPGL)はカテコラミンを分泌する稀な神経内分泌腫瘍である。褐色細胞腫は副腎髄質から発生する腫瘍、傍神経節腫は副腎外組織から発生する腫瘍として区別される。転移性もしくは切除不能な PPGL に対する全身療法として ^{131}I MIBG 治療は第一選択となっているが、治療効果や予後の予測因子といった基礎的な情報ですら未だ十分ではない。

^{18}F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)は全身の糖代謝をイメージングすることで悪性腫瘍の原発巣の評価や転移巣の検索を目的として日常診療で広く用いられている。

FDG-PET の解析において、糖代謝の強さの指標である SUVmax のほかに、腫瘍全体の糖代謝を反映した指標である metabolic tumor volume (MTV) や total lesion glycolysis (TLG) が用いられている。PPGL においても他の悪性腫瘍と同様に、FDG-PET は予後予測および治療効果判定に有用であることが推測されるが、我々が調べ得た限りそのような報告はいまだない。

本論文は全2章からなり、いずれも北海道大学病院の核医学診療科で ^{131}I MIBG 治療を行った症例データを使用した。第1章では治療前の FDG-PET から予後を予測する方法を考案し、その有用性を検証した。また、治療前の FDG-PET で取り込みが少なくても治療後に取り込みが増加する症例があり、そうした症例は予後不良である可能性があるため、第2章では FDG-PET を治療前後で比較することによる治療効果判定の方法を確立し、その有用性を検証した。

第1章

【対象と方法】

2001年1月1日から2020年12月31日までの間に北海道大学病院で ^{131}I MIBG 治療を行い、1か月以上フォローアップを行うことができた切除不能もしくは転移を有する PPGL 患者 28 名を対象とした。

予後を調べることができなかった 1 名、治療前の画像を解析できなかった 2 名を除外し、25 名で解析を行った。

SUVmax、MTV、TLG を算出し、各中央値で 2 群に分けた後に log-rank 検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断（褐色細胞腫か

傍神経節腫)、転移の部位、 ^{131}I MIBG 治療前の化学療法歴および骨転移への外照射歴、SUVmax、MTV、TLG、尿中カテコラミン値について予後との関連を単変量 Cox 回帰分析により統計学的に検討した。

【結果】

フォローアップ期間の中央値は 42 ヶ月 (範囲 2-136 ヶ月) であった。全生存期間の中央値は 63 ヶ月であった。13 人が観察期間中に死亡し、残る 12 人は生存していた。全体の 5 年生存率は 56.0% であった。

SUVmax (≥ 7.81 vs. < 7.81) では、高値群で全生存期間が短い傾向が見られたものの、有意な差は見られなかった ($p=0.19$)。MTV 高値群 ($\geq 2.25 \times 10^3$ vs. $< 2.25 \times 10^3$ mL)、TLG 高値群 ($\geq 1.90 \times 10^3$ vs. $< 1.90 \times 10^3$ mL) では、それぞれ低値群に対して全生存期間が有意に短かった ($p=0.049$)。

単変量 Cox 回帰分析では MTV (ハザード比=1.004、 $p=0.029$)、尿中ドパミン (ハザード比=1.020、 $p=0.022$)、骨転移への外照射歴 (ハザード比=7.95、 $p=0.0018$) は予後と有意に関連していた。

【考察】

MTV、TLG が高い値である症例で予後不良であったが、単純に腫瘍体積が多いために予後不良であったことに加え、腫瘍量に比し相対的に治療放射線量が不足しており、予後不良に繋がった可能性がある。

【結論】

^{131}I MIBG 治療における切除不能もしくは転移性の PPGL において、FDG-PET による体積指標である MTV が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

第 2 章

【対象と方法】

第 1 章で解析対象であった症例 25 人から 1 回目の治療後 6 か月以内の FDG-PET を解析できなかった 1 人、2 回目の FDG-PET の前に他の治療を受けた 2 人、尿中カテコラミンを測定できなかった 2 人を除外し、最終的に 20 人を解析した。

第 1 章と同様の方法で、 ^{131}I MIBG 治療前後 FDG-PET は相互に参照しながら ^{131}I MIBG 治療前後のそれぞれの SUVmax、MTV、TLG を算出した。完全奏効 (CR)、部分寛解 (PR)、病勢安定 (SD)、病勢進行 (PD) を FDG-PET により判定した。2 回目の PET で SUVmax においては 1 回目の

PETで閾値以上の集積が背景組織以下の集積に低下した症例、MTVおよびTLGにおいては0に低下した症例を、それぞれCR_{SUV}、CR_{MTV}、CR_{TLG}に定義した。SUV_{max}ではPR_{SUV}を25%以上の減少、PD_{SUV}を25%以上の増加、SD_{SUV}を-25%~+25%の変化と定義した。MTVではPR_{MTV}を30%以上の減少、PD_{MTV}を30%以上の増加、SD_{MTV}を-30%から+30%の間の変化と定義した。TLGではPR_{TLG}を75%以上の減少、PD_{TLG}を75%以上の増加、SD_{TLG}を-75%から+75%の間の変化と定義した。治療前の半定量的指標(SUV_{max}、MTV、TLG)が0であった場合は治療後も半定量的指標(SUV_{max}、MTV、TLG)が0であった場合をSD、閾値を超える病変が出現した場合をPDと判定した。

PD群と非PD群に分け、log-rank検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断(褐色細胞腫か傍神経節腫)、転移の部位、^[131I]MIBG治療前の化学療法歴および骨転移への外照射歴、SUV_{max}、MTV、TLG、24時間蓄尿による尿中カテコラミン値と治療反応性(PD群と非PD群)の関係について単変量ロジスティック回帰分析で評価をした。

【結果】

フォローアップ期間の中央値は55.5ヶ月(範囲2-136ヶ月)であった。全生存期間の中央値は未到達であった。死亡は9人、生存者は11人であった。全体の5年生存率は51.5%であった。

MTVまたはTLGによる治療効果判定ではPD群と比較して非PD群で全生存期間は有意に長かった($p=0.014$)が、SUV_{max}による治療効果判定ではPD群と非PD群の全生存期間に有意な差を認めなかった($p=0.49$)。

さらなる解析ではMTVとTLGによる治療反応性評価と他の臨床情報との関係性を解析したところ、尿中ドパミン値が治療反応不良と有意に関連していた(オッズ比=1.002、 $p=0.029$)。

【考察】

MTVとTLGによる治療反応性評価が予後と関係していた。日常診療で行われているFDG-PETによる視覚的評価に対して客観的な根拠を与える結果であったと考えられる。

本邦においてはCTで使用されるヨード造影剤はPPGLに対してカテコラミン過剰放出によるクレーゼを誘発するため原則禁忌とされており、FDG-PETではこのリスクを負うことなく、治療効果判定をできることが有

利な点と考えられる。

【結論】

[¹³¹I] MIBG 治療における切除不能もしくは転移性の PPGL において、FDG-PET による体積指標である MTV と TLG による治療反応性評価は、治療後の全生存期間と関連していることが示された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AI: artificial intelligence

CR: complete remission

FDG: fluorodeoxyglucose

OSEM: ordered subset expectation maximization

PD: progressive disease

PET: positron emission tomography

PPGL: pheochromocytoma/paraganglioma

PR: partial remission

MIBG: metaiodobenzylguanidine

MTV: metabolic tumor volume

SD: stable disease

SDH: succinate dehydrogenase

SUV: standardized uptake value

TLG: total lesion glycolysis

研究全体の緒言

1. 背景

褐色細胞腫および傍神経節腫 (pheochromocytoma/paraganglioma: PPGL)はカテコラミンを分泌する稀な神経内分泌腫瘍である (Mete et al, 2022)。両者は、褐色細胞腫は副腎髄質から発生する腫瘍、傍神経節腫は副腎外組織から発生する腫瘍として区別される (Mete et al, 2022)。かつては転移能のない腫瘍を良性、転移能のある腫瘍を悪性としていたが、転移挙動を予測できる明確な特徴がないため 2017 年に改訂された WHO 第 4 版では全て悪性腫瘍と定義されている (Mete et al, 2022)。PPGL の 5 年生存率は約 75.4%～91%とされ、10%～30%が遠隔転移を来すとされている (Choi et al, 2015; Ezzat Abdel-Aziz et al, 2015)。

転移性もしくは切除不能な PPGL に対する全身療法として、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG (metaiodobenzylguanidine) や $[^{177}\text{Lu}]$ DOTATATE を用いた放射線治療、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジンを用いた化学療法が推奨されており、この中で第一選択となっている治療法は $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療である (褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018; Fassnacht et al., 2020)。MIBG はカテコラミンの一種であるノルアドレナリン (ノルエピネフリン) の類似物質で、PPGL の細胞膜に存在するトランスポータを介して能動的に細胞内へ輸送される (Mairs et al, 1994)。 ^{131}I はヨウ素の同位体であり、殺細胞作用を有する β 線を放出する核種である (Giammarile et al, 2008)。 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療はアメリカでは 2018 年に、日本では 2021 年に承認されたばかりであり、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療の奏効率は 0～83%と一定しておらず (van Hulsteijn et al, 2014)、治療効果や予後の予測因子といった基礎的な情報ですら未だ十分ではない。

また、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療を行う上では患者本人因子のみだけではなく、医療資源の有効利用という観点も重要となってくる。 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療では、 β 線と同時に放出される γ 線が周囲の人に影響を与えることを防止するため放射線治療病室への隔離が必須となるが、放射線治療病室の数は患者数に比べて圧倒的に不足しており、全国で稼働している放射線治療病室は 66 床と報告されている (全国核医学診療実態調査専門委員会, 2023)。また、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG の薬価は 1 投与 (7.4GBq)あたり 4,289,340 円であり、患者数は

多くないものの医療経済的な観点も無視できない。このような理由から、限られた医療資源の有効活用のために、治療効果が高いと予想される症例を適切に選択する基準の確立が必要であると考えられる。

2. 研究テーマに関してわかっていることとわかっていないこと

悪性腫瘍では酸素存在下でも嫌気性糖代謝が亢進していることが古くから知られており、これは Warburg 効果と呼ばれている (Warburg, 1956)。この現象を利用した画像診断法が $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) である。放射性同位体フッ素 18 でグルコースを標識した化合物である FDG を静脈内に投与し、1 時間後に PET 装置で撮影することにより全身の糖代謝をイメージングすることができ、悪性腫瘍の原発巣の評価や転移巣の検索を目的として日常診療で広く用いられている。2022 年の第 9 回全国核医学診療実態調査報告書では、本邦では 1 ヶ月に 55,524 件の FDG-PET 検査が実施された。PPGL の転移検索においても FDG-PET の有用性が明らかとなっており (Timmers *et al*, 2012)、本邦でも PPGL への保険診療が認められている。

FDG-PET の特長の 1 つは高い定量性にある。FDG の単位体積あたりの集積量を 4 ミリ程度の空間分解能で計測することができる。PET の画像解析においては、Bq/mL、すなわち 1mL あたりのベクレル数で表された放射能濃度を、投与量と体重で標準化した standardized uptake value (SUV) という指標が広く用いられる。より具体的には、SUV は糖代謝の強さの指標で体内に均一に分布した場合に 1 と定義される指標で、以下の計算式で算出される。

$$SUV = \frac{\text{PET 画像の局所放射能濃度(Bq/mL)}}{\text{投与量(Bq) / 体重(g)}}$$

特に、関心領域内の最大 SUV 値である SUV_{max} は、再現性の高さや測定の手軽さから PET 画像解析では最も一般的に用いられる指標で、鑑別診断、予後予測から治療効果判定、再発検索まで様々な目的に用いられている (Wahl *et al*, 2009)。しかし、SUV_{max} は腫瘍の一部の糖代謝のみを反映した指標であるため、腫瘍の体積が大きい場合に腫瘍全体の糖代謝を反映して

いない可能性がある。このため、metabolic tumor volume (MTV) や total lesion glycolysis (TLG) といった腫瘍全体の糖代謝を反映した指標が考案された (Wahl et al, 2009)。MTV はある閾値以上の SUV を示す領域の体積であり、TLG はある領域内の SUV の総和 (積分値) で、腫瘍の糖代謝の総量を示しており SUV の平均値と MTV の積として算出される。以下に MTV と TLG の計算式を示す。

$$\text{MTV (mL)} = \text{閾値以上の SUV を持つ画素数} \times \text{画素 1 個の体積 (mL)}$$

$$\text{TLG (mL)} = \text{MTV (mL)} \times \text{領域内 SUV 平均値}$$

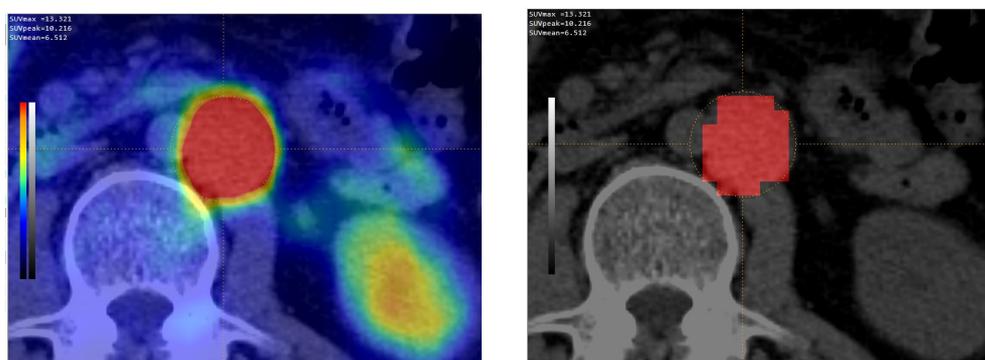


図 1. 腹部大動脈周囲のリンパ節に強い FDG 集積を認める (左)。SUV \geq 3 を基準 (閾値) に境界を決定したところ (右)。右図の赤い部分の体積が MTV であり、内部の SUV の平均値と MTV の積が TLG である。

図 1 に実際の症例において MTV と TLG を測定するプロセスを示す。MTV と TLG の予後予測や治療効果判定における有用性は、他のいくつかの悪性腫瘍において明らかになっている。

しかし、PPGL においては SUVmax、MTV、TLG のいずれの指標に関してもその臨床的有用性が十分に検討されていない。すなわち、PPGL においても他の悪性腫瘍と同様に FDG-PET が予後予測および治療効果判定に有用であることが推測されるが、我々が調べ得た限りそのような報告はいまだない。

3. 本研究で何を明らかにしようとしているのか

北海道大学病院の核医学診療科では、切除不能、転移性 PPGL に対して

1990年代より自由診療の枠組みを利用し個人輸入による $[^{131}\text{I}]$ MIBG治療を行ってきた。 $[^{131}\text{I}]$ MIBG治療前の転移病変の評価としてFDG-PETを使用しているが、予後予測や治療効果判定に関する報告はほとんどなかった。

そこで、第1章では治療前のFDG-PETから予後を予測する方法を考案し、その有用性を検証した。また、治療前のFDG-PETで取り込みが少なくても治療後に取り込みが増加する症例があり、そうした症例は予後不良である可能性があるため、第2章ではFDG-PETを治療前後で比較することによる治療効果判定の方法を確立し、その有用性を検証した。

第 1 章

[¹³¹I] MIBG 治療後の褐色細胞腫および傍神経節腫 の予後予測における FDG-PET の有用性の検討

1. 緒言

褐色細胞腫および傍神経節腫 (pheochromocytoma/paraganglioma:PPGL)はカテコラミンを分泌する稀な神経内分泌腫瘍である(Mete *et al*, 2022)。全体の緒言で述べた通り、転移性もしくは切除不能な PPGL に対する治療として [¹³¹I]MIBG 治療が推奨されている (Fassnacht *et al*, 2020)が、治療後の予後予測因子の報告はほとんどない。

FDG-PET による半定量指標である MTV や TLG は甲状腺癌、非小細胞肺癌、悪性リンパ腫、口腔癌など様々な腫瘍において予後予測因子として有用であると報告されている (Uchiyama *et al*, 2021; Abd El-Hafez *et al*, 2013; Xie *et al*, 2015; Yoo *et al*, 2012)。

PPGL における予後予測因子としての FDG-PET の有用性は、我々が調べ得た限り報告されていない。 [¹³¹I] MIBG による治療を受けた切除不能もしくは転移性の PPGL 患者について、治療前の FDG-PET および他の臨床的因子に関する検討を行った。

2. 方法

2-1. 対象

2001 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までの間に北海道大学病院で [¹³¹I] MIBG 治療を行い、1 か月以上フォローアップを行うことができた切除不能もしくは転移を有する PPGL 患者 28 名を対象とした。

FDG-PET の予後予測能の評価に関する検討については予後を調べることができなかった 1 名、治療前の画像を解析できなかった 2 名を除外し、25 名を最終的な解析対象とした。

本研究は、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会で承認を受けており (#022-0329)、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則って行った。

2-2. ^{131}I MIBG 治療

^{131}I MIBG は、(1) 第一ラジオアイソトープ研究所 (Tokyo, Japan) (n=1、2001年1月～2006年2月) または (2) Izotop 社 (Budapest, Hungary) (n=3、2008年8月～2009年3月) または (3) POLATOM 社 (Otwock, Poland) (n=21、2009年4月～2020年) のいずれかから提供された。

^{131}I MIBG 投与前にはカフェイン、チラミンの摂取を控えるように指示され、甲状腺保護を目的としてヨウ化カリウムを経口投与が指示されていた。また、絶食の指示は行わなかった。患者は入院後、放射線治療病室で臥床した状態で、 ^{131}I MIBG (3.7-5.5GBq) をシリンジポンプ使用下で1時間かけて静脈内に投与された。 ^{131}I MIBG を投与された患者は、退出基準 (1メートル地点での空間線量率が $30\ \mu\text{Sv/h}$ を下回ること) を満たすまでの期間、放射線治療病室に隔離された。標準的な隔離期間は3～7日である。 ^{131}I MIBG シンチグラフィは隔離期間後2日以内に行われた。

当院における標準的なプロトコールでは、 ^{131}I MIBG 治療は1回目の投与と2回目の投与による治療効果の有無にかかわらず、副作用が忍容可能であれば3回の治療を行った。その理由は、 ^{131}I MIBG 治療は有効な場合でも治療効果は非常に緩徐に現れるためである。しかし、画像診断、生化学的データ、症状が著しく増悪した場合、あるいは担当医が治療の継続が困難と判断した場合は治療を中止した。また、患者が3回を超える ^{131}I MIBG 治療を受けることも妨げなかった。結果として、最も多く投与された症例で8回投与された (中央値3、範囲1-8)。

2回目以降の ^{131}I MIBG 治療は、前回の ^{131}I MIBG 治療に伴う毒性が消失した後にのみ行われた。骨髄抑制が観察された場合は投与量を3.7GBqに減量し、そうでない場合は5.5GBqを使用した。各 ^{131}I MIBG 治療の平均間隔は約3ヵ月であった。

2-3. 尿中カテコラミンの測定

褐色細胞腫および傍神経節腫ではカテコラミンが腫瘍マーカーとして用いられる。カテコラミンは血液もしくは尿から採取されるが、24時間蓄尿に基づく尿中カテコラミンがもっとも信頼性が高いとされる。本研究においては、塩酸を使用した24時間蓄尿により尿中カテコラミン (アドレナリ

ン、ノルアドレナリン、ドパミン)を測定した。なお、蓄尿は $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療の中央値 1 日前に実施した (範囲 0-58 日)。

2-4. FDG-PET 検査

6 時間以上の絶食の後、静脈ラインを確保して血糖値を測定後、FDG (体重あたり 4.5 MBq) を投与し、1 時間の安静を保った後に PET 装置もしくは PET/CT 装置で全身を撮像した。

2001 年から 2006 年までは PET 単独機 (ECAT EXACT 47 または ECAT EXACT HR+, いずれも Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) を使用した。Ge-68/Ga-68 線源による 2 分間のトランスミッション・スキャンと、F-18 から放出されるガンマ線のエミッション・スキャンを行った。撮影後に、ordered subset expectation maximization (OSEM) 法 (1 反復、30 サブセット) を用いて画像再構成を行った。

2008 年に北海道大学病院に PET/CT 装置が導入された後は、PET/CT 装置を用いて撮影を行った。PET 単独機に比べて、PET/CT 装置のほうが集積部位が明確になるためである。用いた PET/CT 装置は、2008 年に導入された Biograph 64 True Point (Siemens, Munich, Germany) と、2013 年に導入された GEMINI TF64 (Philips, Amsterdam, Netherlands) の 2 機種である。患者 1 人は、別の施設で Biograph mCT PET/CT (Siemens, Munich, Germany) を用いて PET 検査を受けていたが、この症例も解析対象とした。PET/CT では、減弱補正のために CT 画像取得後に PET の撮像を行った。再構成方法として、Biograph 64 では 3D-OSEM 法 (iteration=2, subset=21)、GEMINI TF64 では 3D-OSEM 法 (iteration=3, subset=33)、Biograph mCT では 3D-OSEM 法 (iteration=3, subset=21) を用いた。

2-5. 画像解析

MTV と TLG の算出には、Windows PC 上で動作するフリーソフトである Metavol を使用した (Hirata et al, 2014)。Metavol は DICOM 形式および Siemens ECAT 7 形式のファイルを読み込むことができる。関心体積 (VOI) を肝臓の右葉に半自動的に定義し、VOI から平均値と標準偏差を求めた。平均値 + 3 × 標準偏差を計算し、これを腫瘍境界を決定する閾値として使用した (Wahl et al, 2009)。閾値以上のボクセルが全身から自動的に抽出され、診療

経験 5 年の放射線科専門医 1 名が抽出された集積塊を腫瘍性集積または非腫瘍性集積に分類した。非腫瘍性集積とは、生理的集積（脳、膀胱、腎臓、消化管など）と炎症性集積（肺炎、リンパ節炎など）を指す。この作業は、CT 画像および MRI 画像を参考にして、総合的な医学的判断に基づいて実施した。腫瘍性集積と非腫瘍性集積が結合している場合は、非腫瘍性集積を MTV から除外するため手動で腫瘍境界を修正した。各腫瘍の SUVmax、MTV、TLG を測定し、記録した。病変が複数存在する場合には、全身で最も高い SUVmax を症例の SUVmax とした。MTV と TLG は各腫瘍の値の合計を症例の MTV および TLG とした。閾値を超える集積を示す病変がなかった場合は、SUVmax、MTV、TLG をすべて 0 として扱った。

2-6. 統計解析

SUVmax、MTV、TLG を、各中央値で 2 群に分けた後に log-rank 検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断（褐色細胞腫か傍神経節腫）、転移の部位、 ^{131}I MIBG 治療前の化学療法歴および骨転移への外照射歴、SUVmax、MTV、TLG、尿中カテコラミン値について予後との関連を単変量 Cox 回帰分析により統計学的に検討した。 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計ソフトとして、JMP® ver. 16.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)、GraphPad Prism 7.0 software (GraphPad Software, Inc., Boston, MA, USA) を使用した。

3. 結果

3-1. 患者背景

25 人中、17 人の患者が褐色細胞腫、8 人の患者が傍神経節腫であった。1 人の治療は術後補助療法（すなわち画像上は腫瘍が完全に切除された状態）であったが、その他の患者には画像上、原発巣の残存 (n=2)、リンパ節または播種 (n=12)、骨 (n=13)、肝臓 (n=9)、肺 (n=12) のいずれかの病変が認められた。病変部位の数は、1 部位が 9 人 (36%)、2 部位が 10 人 (40%)、3 部位が 3 人 (12%)、4 部位が 2 人 (8%) であった。患者の年齢は 22 歳から 84 歳までであった。9 人 (36%) は ^{131}I MIBG 治療前に化学療法の治療歴があった。3 人 (12%) の患者が当院治療の前に他院で ^{131}I

MIBG 治療を受けており、累積投与量は 7.4GBq と 14.8GBq、その他の 1 人の投与量は不明であった。9 人（36%）の患者が骨転移のために外照射を受けていた。

表 1. 患者背景

性別		
男性(人, %)	9	36.0
女性(人, %)	16	64.0
年齢(中央値, 範囲)	53	22-84
診断		
褐色細胞腫(人, %)	17	68.0
傍神経節腫(人, %)	8	32.0
前治療		
手術(人, %)	24	96.0
化学療法(人, %)	9	36.0
外照射(人, %)	9	36.0
MIBG 治療(人, %)	3	12.0
ラジオ波焼灼術(人, %)	2	8.0
血管内治療(人, %)	1	4.0
原発巣の残存(人, %)	2	8.0
転移		
リンパ節もしくは腹膜(人, %)	12	48.0
骨(人, %)	13	52.0
肝(人, %)	9	36.0
肺(人, %)	12	48.0
転移臓器の数		
1(人, %)	9	36.0
2(人, %)	10	40.0
3(人, %)	3	12.0
4(人, %)	2	8.0

[¹³¹I] MIBG 治療の回数の中央値は 3 回（範囲 1-8）、総放射エネルギーの中央値は 16.65 GBq（範囲 5.55-44.4 GBq）であった。

3-2. 尿中カテコラミン

治療前に尿中カテコラミンを測定できた患者は 23 人 (92%) であった。尿中アドレナリンの中央値は 5.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ (範囲 1.8–1080 $\mu\text{g}/\text{日}$; 基準値、3.4–26.9 $\mu\text{g}/\text{日}$)、尿中ノルアドレナリンの中央値は 265 $\mu\text{g}/\text{日}$ (範囲 59.1–4282 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値 48.6–168.4 $\mu\text{g}/\text{日}$)、尿中ドパミンの中央値は 880.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ (範囲 249.9–3187.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値 365.0–961.5 $\mu\text{g}/\text{日}$) であった。

表 2. 尿中カテコラミン ($\mu\text{g}/\text{日}$)

	中央値	範囲	当院基準値
アドレナリン	5.2	1.8–1080	3.4–26.9
ノルアドレナリン	265	59.1–4282	48.6–168.4
ドパミン	880.3	249.9–3187.5	365.0–961.5

3-3. FDG-PET による半定量的指標

治療前の FDG-PET は、中央値 30 日前 (範囲 3–142 日前) に実施された。SUVmax の範囲は 0–5.7 $\times 10$ 、MTV は 0–4.9 $\times 10^2$ mL、TLG は 0–4.0 $\times 10^3$ mL で、中央値はそれぞれ 7.8、2.3 $\times 10$ mL、1.9 $\times 10^3$ mL であった。閾値を超える集積を示す病変がなく、すべての半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG) が 0 となった患者は 7 人であった。

表 3. FDG-PET による半定量的指標

	中央値 (範囲)
SUVmax	7.81 (0–5.66 $\times 10$)
MTV (mL)	2.25 $\times 10$ (0–4.88 $\times 10^2$)
TLG (mL)	1.90 $\times 10^3$ (0–4.02 $\times 10^3$)

3-4. 予後との関係

フォローアップ期間の中央値は 42 ヶ月 (範囲 2–136 ヶ月) であった。全生存期間の中央値は 63 ヶ月であった。13 人が観察期間中に死亡し、残る 12 人は生存していた。全体の 5 年生存率は 56.0% であった (図 2: a)。

SUVmax、MTV、TLG を用いて中央値で高値群と低値群に分類したとこ

ろ、MTV、TLG では同じ患者群となった。

SUVmax (≥ 7.81 vs. < 7.81) では、高値群で全生存期間が短い傾向が見られたものの (図 2: b, $p=0.19$)、有意な差は見られなかった。MTV 高値群 ($\geq 2.25 \times 10$ vs. $< 2.25 \times 10$ mL)、TLG 高値群 ($\geq 1.90 \times 10^3$ vs. $< 1.90 \times 10^3$ mL) ではいずれも全生存期間が有意に短かった (図 2: c, $p=0.049$)。

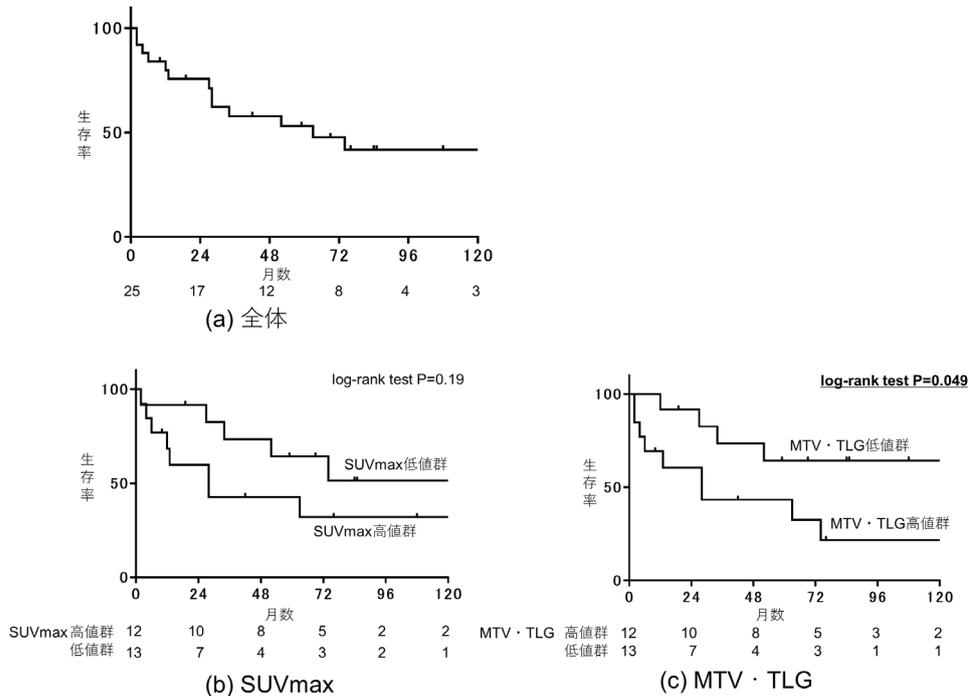


図 2. a : 患者群全体、b : SUVmax の高値群と低値群、c : MTV、TLG の高値群と低値群

患者背景因子の解析では、外照射歴のある症例では有意に全生存期間が短かった (ハザード比=7.95、 $p=0.0018$) が、年齢、性別、診断(褐色細胞腫か傍神経節腫)、転移の部位、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療前の化学療法歴の有無では、全生存期間に有意差はなかった。他施設での $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療の有無、ラジオ波焼灼術の有無、または血管内治療の有無による解析は、治療した患者の数が少ないため統計学的解析が困難であった。

尿中アドレナリン、ノルアドレナリンのいずれも有意な予後因子ではなかったが (それぞれ $p=0.70$ 、 $p=0.25$)、尿中ドパミンは予後と有意に関連していた (ハザード比=1.020、 $p=0.022$)。

単変量 Cox 回帰分析では SUVmax や TLG は有意な予後因子ではなかつ

たが（それぞれ p=0.63、0.057）、MTV 高値は有意な予後不良因子であった（ハザード比=1.004、p=0.029）。

表 4. 単変量 Cox 回帰分析による各臨床指標と予後との関係

変数	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
男性 vs. 女性	1.330 (0.434-4.084)	0.622
年齢	1.021 (0.993-1.050)	0.140
褐色細胞腫 vs. 傍神経節腫	1.441 (0.396-5.252)	0.568
前治療		
化学療法歴の有無	1.249 (0.376-3.758)	0.700
骨転移への外照射歴の有無	7.953 (2.159-37.49)	0.0018*
転移病変		
リンパ節もしくは腹膜	1.759 (0.583-5.855)	0.318
骨転移	1.481 (0.489-4.624)	0.482
肝転移	1.374 (0.439-4.166)	0.573
肺転移	1.571 (0.517-4.932)	0.421
2 臓器以上の転移	1.603 (0.521-5.927)	0.421
3 臓器以上の転移	1.945 (0.526-5.991)	0.293
尿中カテコラミン		
アドレナリン	0.999 (0.986-1.002)	0.697
ノルアドレナリン	1.000 (0.999-1.000)	0.247
ドパミン	1.001 (1.000-1.002)	0.0216*
FDG-PET		
SUVmax	1.008 (0.974-1.037)	0.627
MTV	1.004 (1.000-1.007)	0.0292*
TLG	1.001 (1.000-1.001)	0.0572

図 3 に実際の症例を示す。

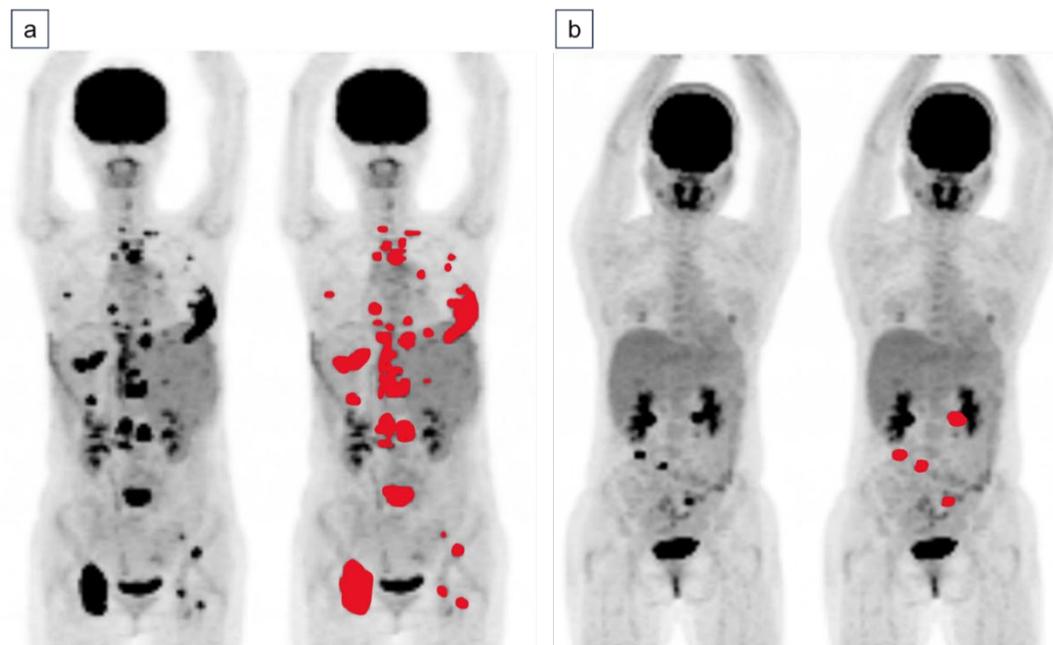


図 3. 代表症例

a : 36 歳女性の FDG-PET の maximum intensity projection (MIP) 像である(右 : 元画像、左 : 病変部を赤色で図示した画像)。リンパ節、肝臓、肺、骨転移があった。SUV_{max} 5.66×10 、MTV 3.95×10^2 mL、TLG 4.02×10^3 mL であった。初回 MIBG 治療後 13 ヶ月後に死亡した。

b : 28 歳女性の FDG-PET の MIP 像である(右 : 元画像、左 : 病変部を赤色で図示した画像)。腹部リンパ節転移を認めた。SUV_{max} 2.43×10 、MTV 1.38×10 mL、TLG 7.47×10 mL であった。初回 MIBG 治療後 108 ヶ月生存していた。

4. 考察

今回の検討では、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療後の切除不能もしくは転移性の PPGL において FDG-PET による半定量的指標である MTV、TLG が高値を示す症例で生命予後が短いことを示すことができた。FDG-PET は、PPGL の転移検索においてもその有用性が高く (Timmers et al, 2012)、本邦でも保険診療に使用されている。また、治療反応性についても CT や MRI での腫瘍径と比較して SUV_{max} の変化の方が早期に出現することが報告されている (Nakazawa et al, 2011)。MTV あるいは TLG が高値である症例で予後不良であったが、単純に腫瘍体積が多いために予後不良であったことに加え、腫

瘍量に比し相対的に治療放射エネルギーが不足しており、予後不良に繋がった可能性がある。

PPGL における糖代謝亢進の機序は分子生物学的には以下のように説明可能である。PPGL は従来「10%病」と呼ばれたこともあったが、最近では遺伝の関与はより大きく、30%の症例が遺伝性に発症するとされている (Nölting et al, 2022)。PPGL における代表的な遺伝子変異として SDHB 遺伝子変異が知られている。SDHB 遺伝子は、コハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH) の 4 つのサブユニットのうちの 1 つをコードする。SDH はコハク酸をフマル酸へと変換する酵素で、クエン酸回路を形成する重要な酵素の 1 つである (図 4)。SDHB 遺伝子変異が SDH の機能異常を来すと、クエン酸回路が障害される。グルコース 1 分子からは、通常の好気性環境下では解糖系とクエン酸回路を経て約 36 分子の ATP が産生されるが、クエン酸回路が障害された環境下では解糖系により 2 分子の ATP のみが産生される。このため、グルコースからのエネルギー産生効率が著しく低下し、同一分子数の ATP を得るために必要とされるグルコースの分子数は増加する。これに対して、細胞膜のグルコース・トランスポーターやヘキソキナーゼの発現を増加させ、エネルギー産生を保とうとする。SDHB 遺伝子変異に限らず、こうした現象を一般にワールブルク効果と呼んでいる。PPGL においては SDHB 遺伝子以外にも複数の遺伝子変異がクエン酸回路の欠陥を誘発し、解糖系が亢進することが報告されている (Nakazawa et al, 2011; Nölting et al, 2022)。

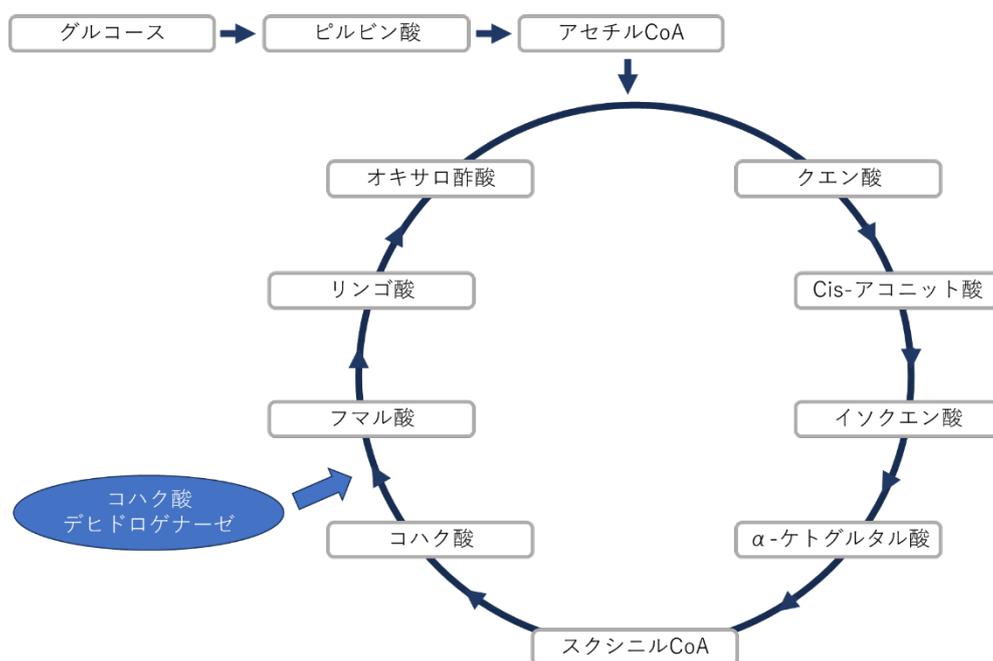


図 4. クエン酸回路とコハク酸デヒドロゲナーゼ

PPGL はカテコラミンを分泌する神経内分泌腫瘍であり、高血圧や頭痛、動悸、発汗、不安感、便秘、腸閉塞などカテコラミン症状を呈し、QOL のみならず、生命予後にも影響を与える (Wakabayashi et al, 2013)。このため、尿中カテコラミンは腫瘍マーカーとしてのみならず、カテコラミン症状を反映するため、重要な臨床因子であると言える。今回の検討では、尿中ドパミン値が高い場合にも全生存期間が短いという結果が得られた。PPGL のカテコラミンの分泌能は腫瘍によりさまざまである (Gupta et al, 2017)。カテコラミンの生合成は、チロシンからドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの順に変換される一連の流れからなり (Eisenhofer et al, 2011)、PPGL は、アドレナリン作動性、ノルアドレナリン作動性、ドパミン作動性の表現型に分類される (Nölting et al, 2022; Gupta et al, 2017)。ノルアドレナリン作動性表現型ではフェニルエタノールアミン N-メチル基転移酵素の欠損、ドパミン作動性表現型ではドパミン-β-ヒドロキシラーゼの欠損があると考えられ、アドレナリン作動性型と比較して未分化であると考えられている (Gupta et al, 2017)。ドパミンとノルアドレナリンの分泌が亢進している患者は、亢進していない患者に比べ、転移の頻度が高いだけでなく、予後も不良であることが示唆されている (Zhong et al, 2017; van der Harst et al, 2002;

Ayala-Ramirez et al, 2011)。また、ドパミン作動性では、遺伝子の変異など、低酸素シグナルを模倣する経路の活性化によって特徴づけられる擬似低酸素クラスターに対応しているとされ、このタイプの PPGL は、しばしば^[131I]MIBG の集積が低いことが示されており (Nölting et al, 2022)、^[131I]MIBG 治療効果の低下につながった可能性があると考えられるが、本章では治療後の画像は評価しなかったため、治療効果と予後との関係を明らかにするために追加の研究が必要と考えられた。

今回の検討で患者単位での MTV が予後を反映していたが、個々の転移病変についても MTV の大きな腫瘍が予後不良因子として関与することが示唆される。PPGL 治療戦略では根治が不可能な場合でも腫瘍体積の減少を目指した手術 (cytoreductive surgery あるいは debulking surgery) や放射線外照射、血管内治療などの局所治療が選択されうる(褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018; Fassnacht et al, 2020)。FDG-PET において全身の転移病変の機能的体積を定量し (すなわち病変ごとに MTV を測定し)、MTV の大きな腫瘍に対しては積極的な外科手術や外照射、血管内治療を検討するといった個別化医療がさらなる予後改善をもたらす可能性がある。今後、臨床試験が必要とされる分野であると考えられる。

なお、外照射歴がある場合にも予後不良であったが、骨関連事象は予後不良因子である SDHB 遺伝子変異と関連しているという報告があり、これを反映した結果である可能性がある (Ayala-Ramirez et al, 2013)。

本研究の限界

本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスを避けられなかった。さらに単施設研究であるため、他施設において今回の結果が外挿できない可能性がある。また、本研究では患者数が少なく、それにより多変量解析が実施できず交絡因子の解析ができなかった。これらの問題点を解決するためには多施設による前向き研究が必要であると考えられる。

また、Ki-67 や SDHB 遺伝子変異などの既知の病理学的な予後不良因子を評価していなかった。診断時の病理情報の収集が望まれるが、他院で診断された患者が大部分を占めており、当院での診療から長期間経過していたため、診療情報の収集は困難であった。また、治療時の病理組織の採取については侵襲度が高く、実施が難しかった。同一患者においても標的病変

が複数存在する場合には個々の病変の性状が異なる可能性があるため、厳密な評価は困難な可能性がある。今後、個々の転移病変の性状が評価可能な新たな imaging biomarker の開発が必要であると考えられる。

5. 第1章の結論

[¹³¹I] MIBG 治療における切除不能、転移性の PPGL の FDG-PET による体積指標である MTV が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

しかし、図5の症例のように、治療前の MTV および TLG の値が低くても治療後に有意な増大を示し、最終的な生命予後が不良となる症例も、著者は日常診療で経験していた。このような症例の経験からは、[¹³¹I] MIBG 治療後の FDG-PET による治療反応性も予後を予測する上で重要なファクターであることが予想される。すなわち FDG-PET による治療効果判定が有用な可能性があると考えた。FDG-PET で治療反応性が評価できれば、追加で MIBG 治療を行うべきか、別の治療に切り替えるべきかという判断において重要な情報となりうる。第2章では、この問題を明らかにするために行った検討について述べる。

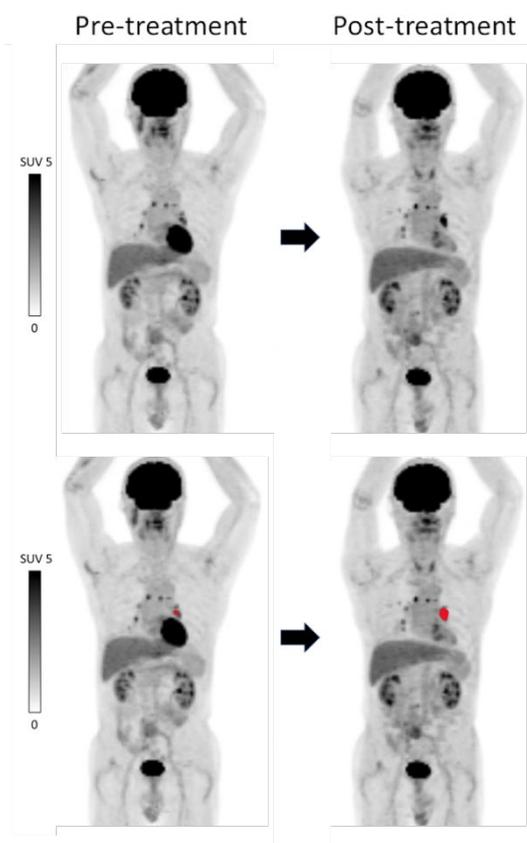


図 5. 代表症例

63 歳男性の FDG-PET の MIP 画像(上段：元画像、下段：病変を赤くハイライトした画像)。肺、リンパ節病変があった。

治療前 SUVmax 4.95、MTV 1.21 mL、TLG 4.45 mL

治療後 SUVmax 10.4、MTV 11.35 mL、TLG 47.95 mL

最初の^[131I]MIBG 治療から 27 ヶ月後に死亡した。

第2章

[¹³¹I] MIBG 治療後の褐色細胞腫および傍神経節腫の治療効果判定における FDG-PET の有用性の検討

1. 緒言

第1章では、切除不能または転移を有する PPGL 患者において、[¹³¹I] MIBG 治療前に実施された FDG-PET から得られる半定量的な指標のうち MTV と TLG が、[¹³¹I] MIBG 治療後の予後予測因子となりえることを明らかにした。具体的には、MTV および TLG が高値を示す症例では全生存期間が短かった。この検討結果を踏まえて、著者らは、FDG-PET で評価する治療反応性も予後を反映するのではないかと考えた。また、第1章では尿中ドパミンが高値であった症例では予後不良であることが示されたが、治療効果の低下により予後不良となったのではないかと考えた。

他の悪性腫瘍に目を向けると、食道癌、肺癌、卵巣癌など様々な腫瘍において、MTV、TLG による治療効果判定の有用性が報告されている (Huang et al, 2014; Vallius et al, 2018; Makino et al, 2019)。したがって、PPGL においても同様に治療効果判定に用いることができる可能性があるが、著者らの調べた限りにおいて、今までにそのような報告はない。

そこで第2章では、FDG-PET で行った治療効果判定と予後と関係性を調べ、さらに尿中カテコラミンを含め、治療効果の予測因子となりえる臨床因子についても包括的に評価を行ったので報告する。

2. 方法

2-1. 対象

第1章で解析対象であった症例 25 人から1回目の治療後6か月以内の FDG-PET を解析できなかった1人、2回目の FDG-PET の前に他の治療を受けた2人、尿中カテコラミンを測定できなかった2人を除外し、最終的に20人を解析した。

本研究は、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会で承認を受けており (#022-0329)、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則って行っ

た。

2-2. [¹³¹I] MIBG 治療

[¹³¹I] MIBG は、Izotop 社 (Budapest, Hungary) (n=3, 2008 年 8 月から 2009 年 3 月)および POLATOM 社 (Otwock, Poland) (n = 17, 2009 年 4 月~2020 年)から提供された。

[¹³¹I] MIBG を 3 回以上受けた患者もおり、最も多かったのは 8 回であった (中央値 3、範囲 1~8)。

その他の方法は、第 1 章と同様とした。

2-3. 尿中カテコラミン

第 1 章と同様とした。尿は [¹³¹I] MIBG 治療の中央値 2 日前に採取された (範囲: 0-58 日)。

2-4. FDG-PET の撮像

2001 年から 2006 年までは、 [¹³¹I] MIBG 治療の前後に 2 台の PET スキャナー (ECAT EXACT 47 または ECAT EXACT HR+, いずれも Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) が FDG-PET 撮影に使用された。2006 年以降は Biograph 64 True Point (Siemens, Munich, Germany) と GEMINI TF64 (Philips, Amsterdam, Netherlands) を使用した。FDG-PET は、最初の [¹³¹I] MIBG 治療の前後で同じ機種を用いて撮像された。そのほか詳細については第 1 章と同様である。

2-5. 画像解析

フリーソフト Metavol を用いて、第 1 章と同様の方法で、 [¹³¹I] MIBG 治療前後の SUVmax、MTV、TLG を算出した。 [¹³¹I] MIBG 治療前後の FDG-PET を相互に参照しながら測定し、病変の判定に不整合が生じないように配慮した。

2-6. CR/PR/SD/PD の定義

前項で算出した SUVmax、MTV、TLG を使用し、治療前後の変化を算出

した。閾値を超える集積を示す病変がなかった場合、すべての半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG)は 0 とした。

完全奏効 (CR)、部分寛解 (PR)、病勢安定 (SD)、病勢進行 (PD) を判定した。2 回目の PET で SUVmax においては 1 回目の PET で閾値以上の集積が背景組織以下の集積に低下した症例、MTV および TLG においては 0 に低下した症例を、それぞれ CR_{SUV}、CR_{MTV}、CR_{TLG} に分類した。SUVmax では PR_{SUV} を 25%以上の減少、PD_{SUV} を 25%以上の増加、SD_{SUV} を -25%～+25%の変化と定義した (Wahl et al, 2009)。MTV では PR_{MTV} を 30%以上の減少、PD_{MTV} を 30%以上の増加、SD_{MTV} を -30%から +30%の間の変化と定義した (Ferdinandus et al, 2021)。TLG では PR_{TLG} を 75%以上の減少、PD_{TLG} を 75%以上の増加、SD_{TLG} を 75%から +75%の間の変化と定義した(Wahl et al, 2009)。治療前の半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG)が 0 であった場合は、0 による除算が生じるため、以下の特別な基準に従って治療効果判定を行った。すなわち治療後も半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG)が 0 であった場合を SD、閾値を超える病変が出現した場合を PD と判定した。

表 5. FDG-PET の半定量的指標による治療効果判定基準

	CR	PR	SD	PD
SUVmax	背景組織以下に低下	≤ -25%	-25%<, <25%	≤ +25%
MTV	0 に減少	≤ -30%	-30%<, <30%	≤ +30%
TLG		≤ -75%	-75%<, <75%	≤ +75%

2 - 7. 統計解析

PD 群と非 PD 群に分け、log-rank 検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断 (褐色細胞腫か傍神経節腫)、転移の部位、¹³¹I] MIBG 治療前の化学療法歴、¹³¹I] MIBG 治療前の外照射歴、SUVmax、MTV、TLG、24 時間蓄尿による尿中カテコラミン値についてと治療反応性 (PD 群と非 PD 群)の関係について単変量ロジスティック回帰分析で評価をした。P<0.05 を統計学的に有意とした。統計解析ソフトは、JMP® ver. 16.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 、GraphPad Prism 7.0 software (GraphPad Software, Inc., Boston, MA, USA) を使用した。

3. 結果

3-1. 患者背景

14人の患者が褐色細胞腫、6人の患者が傍神経節腫であった。1人の治療は術後補助療法であったが、その他の19人の患者には画像上、原発巣の残存 (n=2)、リンパ節または播種 (n=10)、骨 (n=9)、肝臓 (n=7)、肺 (n=10) のいずれかの病変が認められた。病変部位の数は、1部位が7人 (35%)、2部位が8人 (40%)、3部位が3人 (15%)、4部位が1人 (5%) であった。患者の年齢は22歳から84歳までであった。6人 (30%) は¹³¹I MIBG治療前に化学療法の治療歴があった。1人 (5%) の患者が当院治療の前に他院で¹³¹I MIBG治療を受けていた。5人 (25%) の患者が骨転移のために外照射を受けていた。¹³¹I MIBG治療の回数の中央値は3回 (範囲1-8)、総放射エネルギーの中央値は16.65 GBq (範囲5.55-44.4 GBq) であった。

表 6. 患者背景

性別		
男性(人, %)	8	40.0%
女性(人, %)	12	60.0%
年齢(中央値, 範囲)	53	22-84
診断		
褐色細胞腫(人, %)	14	70.0%
傍神経節腫(人, %)	6	30.0%
前治療		
手術(人, %)	19	95.0%
化学療法(人, %)	6	30.0%
外照射(人, %)	5	25.0%
MIBG 治療(人, %)	1	5.0%
ラジオ波焼灼術(人, %)	2	10.0%
血管内治療(人, %)	1	5.0%
原発巣の残存(人, %)	2	10.0%
転移		
リンパ節もしくは腹膜(人, %)	10	50.0%
骨(人, %)	9	45.0%
肝(人, %)	7	35.0%
肺(人, %)	10	50.0%
転移臓器の数		
1(人, %)	7	35.0%
2(人, %)	8	40.0%
3(人, %)	3	15.0%
4(人, %)	1	5.0%

3-2. 尿中カテコラミン

尿中カテコラミンの詳細を表 7 に示す。尿中アドレナリンの中央値は 5.15 μ g/日 (範囲 1.8-1080 μ g/日; 基準値、3.4-26.9 μ g/日)、尿中ノルアドレナリンの中央値は 478.3 μ g/日 (範囲 59.1-4282 μ g/日、基準値 48.6-168.4 μ g/日)、尿中ドパミンの中央値は 778.9 μ g/日 (範囲 249.9-3187.5 μ g/日、基準値

365.0-961.5 µg/日)であった。

表 7. 尿中カテコラミン (µg/日)

	中央値	範囲	基準値
アドレナリン	5.15	1.8-1080	3.4-26.9
ノルアドレナリン	478.3	59.1-4282	48.6-168.4
ドパミン	778.9	249.9-3187.5	365.0-961.5

3-3. FDG-PET による半定量的指標

治療前の PET 検査と最初の^[131I]MIBG 治療との間隔の中央値は 30 日 (3-46 日)、最初の^[131I]MIBG 治療と 2 回目の PET 検査との間隔の中央値は 94 日 (19-137 日)であった。

半定量的解析の結果は表 8 の通りとなった。

表 8. ^[131I]MIBG 治療前後の FDG-PET の半定量的指標

		中央値 (範囲)
SUVmax	治療前	6.81 (0-4.79×10)
	治療後	9.83 (0-4.18×10)
MTV (mL)	治療前	1.63×10 (0-2.02×10 ²)
	治療後	2.12×10 (0-8.60×10 ²)
TLG (mL)	治療前	6.92×10 (0-1.47×10 ³)
	治療後	9.59×10 (0-4.41×10 ³)

FDG-PET パラメータによる治療効果判定の人数の内訳は以下のとおりであった。SUV の変化に基づき、2 例が PR_{SUV}、10 例が SD_{SUV}、8 例が PD_{SUV} に分類された。MTV の変化に基づき、2 例が PR_{MTV}、10 例が SD_{MTV}、8 例が PD_{MTV} に分類された。TLG の変化に基づき、12 例が SD_{TLG}、8 例が PD_{TLG} に分類された。さらに、PD と非 PD の分類に関しては、MTV による分類と TLG による分類とが完全に一致した。治療前の半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG) が 0 であった患者は 7 人であり、うち 2 名は治療後に閾値以上の集積を示す病変が出現したため PD と判定し、残りの 5 名は治療後の半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG) も 0 であったため、SD と判定した。

3-4. 予後と治療効果判定

フォローアップ期間の中央値は 55.5 ケ月（範囲 2-136 ケ月）であった。全生存期間の中央値は未到達であった。9 人が死亡し、残る 11 人は生存していた。全体の 5 年生存率は 51.5%であった（図 6: a）。

SUVmax による治療効果判定では PD 群と非 PD 群の全生存期間に有意な差を認めなかった（図 6: b, $p=0.49$ ）が、MTV または TLG に基づいた治療効果判定では、PD 群と比較して非 PD 群で全生存期間は有意に長かった（図 6: c, $p=0.014$ ）。

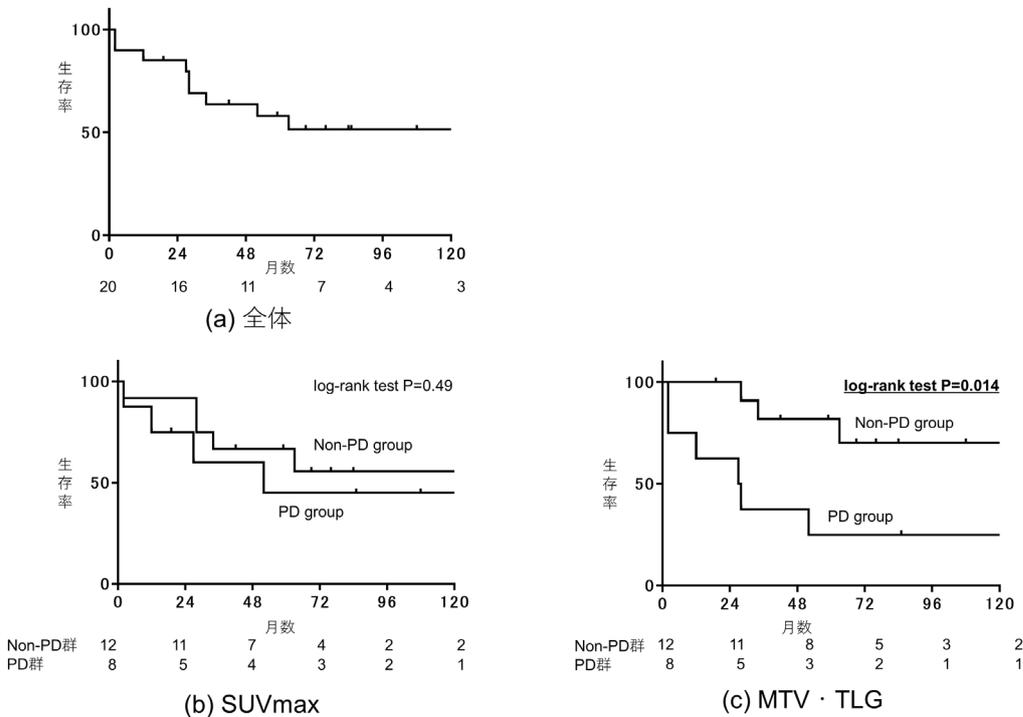


図 6 a : 患者群全体、b : SUVmax による PD 群と non-PD 群、c : MTV、TLG による PD 群と non-PD 群

したがって、さらなる解析では MTV と TLG を反応評価パラメータとして用いた。

3-5. 治療効果判定とそのほかの臨床因子

FDG-PET による反応性評価を他の臨床因子から推定することを目指して

行った単変量ロジスティック解析の結果を表 9 に示す。尿中カテコールアミン値に関しては、尿中ドパミン値が高いほど有意に治療反応性は不良であった（オッズ比=1.002、 $p=0.029$ ）。尿中アドレナリン値の群間差は有意ではなかったが、アドレナリン値が高いほど治療反応性が良いという傾向がみられた（ $p=0.078$ ）。ノルアドレナリンは有意な因子ではなかった（ $p=0.885$ ）。

その他、性別、患者の年齢、腫瘍の種類、化学療法の前治療歴、外照射による骨転移の前治療歴、転移部位、治療前の FDG-PET による単一の半定量的パラメータ（SUV_{max}、MTV、TLG）のいずれとも有意な関連は認められなかった。他の治療法（すなわち、他施設での^[131I]MIBG 治療、ラジオ波焼灼療法、血管内治療）に基づく解析は、これらの各治療法で前治療を受けた患者数が少ないため困難であった。

表9. 単変量ロジスティック回帰分析による各臨床因子と治療反応性評価との関係

変数	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
男性 vs. 女性	2.000 (0.319–13.42)	0.457
年齢	0.976 (0.918–1.031)	0.386
褐色細胞腫 vs. 傍神経節腫	5.000 (0.594–109.5)	0.147
前治療		
化学療法あり	0.667 (0.074–4.721)	0.688
外照射あり	1.000 (0.107–7.947)	1.000
転移		
リンパ節もしくは腹膜	1.000 (0.162–6.191)	1.000
骨	0.600 (0.088–3.661)	0.581
肝	1.200 (0.173–7.970)	0.849
肺	1.000 (0.162–6.191)	1.000
2 臓器以上	0.500 (0.775–3.137)	0.457
3 臓器以上	1.667 (0.164–17.17)	0.651
尿中カテコラミン		
アドレナリン	0.906 (0.706–1.000)	0.078
ノルアドレナリン	1.000 (0.999–1.000)	0.885
ドパミン	1.002 (1.000–1.006)	0.029*
治療前 FDG-PET の半定量的指標		
SUVmax	0.951 (0.843–1.020)	0.180
MTV	1.003 (0.989–1.017)	0.667
TLG	0.999 (0.997–1.001)	0.550

具体的な症例の画像を図7に示す。

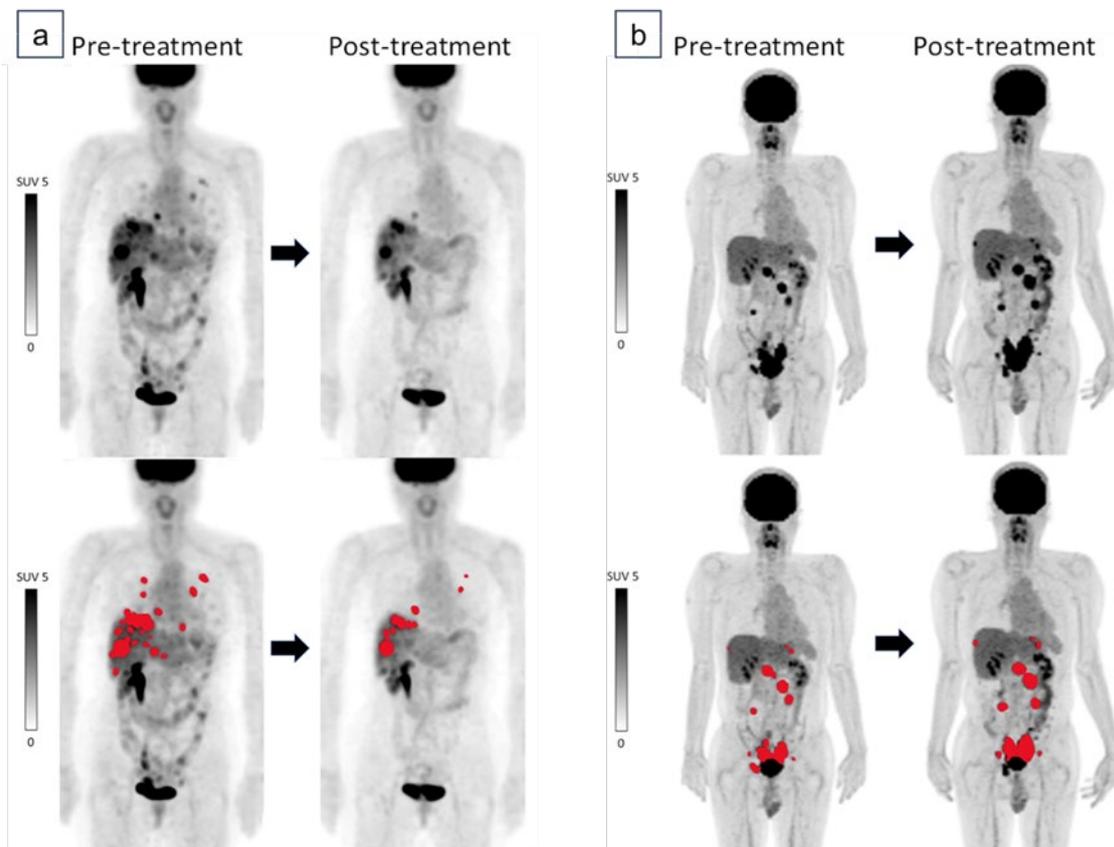


図7. 代表症例

a : 65 歳女性の FDG-PET の MIP 画像 (上段 : 元画像、下段 : 病変を赤くハイライトした画像)。肺、肝臓、腹膜病変があった。

治療前 SUVmax 9.83、MTV 1.28×10^2 mL、TLG 5.30×10^2 mL

治療後 SUVmax 6.66、MTV 6.86×10 mL、TLG 2.67×10^2 mL

この患者の奏効評価は PR_{SUV}、PR_{MTV}、SD_{TLG} であった。

尿中カテコラミンはアドレナリン 3.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、ノルアドレナリン 930 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、ドパミン 671.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。

最初の [^{131}I] MIBG 治療から 63 カ月後に死亡した。

b : 38 歳男性の FDG-PET の MIP 画像 (上段 : 元画像、下段 : 病変を赤くハイライトした画像)。リンパ節および腹膜病変があった。

治療前 SUVmax 1.10×10 、MTV 8.12×10 mL、TLG 4.17×10^3 mL

治療後 SUVmax 1.33×10 、MTV 1.47×10^2 mL、TLG 9.66×10^3 mL

この患者の奏効判定は SD_{SUV}、PD_{MTV}、PD_{TLG} であった。

尿中カテコラミンはアドレナリン6.7 µg/日、ノルアドレナリン961.9 µg/日、ドパミン1538.7 µg/日であった。

最初の^[131I]MIBG 治療から28 ヶ月後に死亡した。

4. 考察

第2章では、切除不能、転移性PPGL患者20例を対象として1回の^[131I]MIBG治療の前後で施行したFDG-PETに基づき治療効果判定を行い、その判定基準の有用性を検討した。解析の結果、MTVとTLGによる治療反応性評価は、治療後の全生存期間と関連していることが示された。また、MTVとTLGによる治療反応性評価は、第1章で論じた治療前のMTVやTLGとは有意な関係はなかった。これは治療反応性自体が独立して全生存期間の予後と関連していることを示唆する結果であり、日常診療で行われているFDG-PETを用いた視覚的な治療効果判定に対して客観的な根拠を与える結果であったと考える。

第1章でも論じたように、PPGLにおいてはいくつかの遺伝子変異がクエン酸回路欠陥を誘発し、解糖系が亢進することが報告されている(Nakazawa et al, 2011; Nölting et al, 2022)。治療反応性について、CTやMRIでの腫瘍径と比較してSUVmaxの変化の方が早期に出現することが報告されている(Nakazawa et al, 2011)。特に骨転移病変はCTやMRIでの腫瘍径の測定が困難であることも多く、FDG-PETの有用性が高い。また、CTで使用されるヨード造影剤はPPGLに対してカテコラミン過剰放出によるアレルギーを誘発するため、本邦では原則禁忌とされている(褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン2018)。これらの点において、CTと比較してFDG-PETでの治療効果判定には優位性があると考えられる。

治療後の患者単位でのMTVおよびTLGの反応性が予後と関連していたが、個々の転移病変についてもその治療反応性が患者の予後と関与することが示唆される。第1章でも述べた通り、PPGL治療戦略では根治が不可能な場合でも腫瘍体積の減少を目指した手術(cytoreductive surgeryあるいはdebulking surgery)や放射線外照射、血管内治療などの局所治療が選択される(褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン2018; Fassnacht et al, 2020)。FDG-PETはこのような個別化医療を選択する上での一助となりうると考えられ、予後改善に寄与する可能性がある。

また、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療後の MTV と TLG の反応性を、患者の治療前の尿中ドパミンを用いて推定できる可能性も示唆された。PPGL はカテコラミンを分泌する神経内分泌腫瘍であり、高血圧や頭痛、動悸、発汗、不安感、便秘、腸閉塞などカテコラミン症状を呈し、こうした症状が QOL のみならず生命予後にも影響を与えるという点で特殊な腫瘍である (Wakabayashi et al, 2013)。PPGL はそのカテコラミンの分泌能によりアドレナリン作動性、ノルアドレナリン作動性、ドパミン作動性の表現型に分類され (Gupta et al, 2017; Nölting et al, 2022)、ノルアドレナリン作動性表現型ではフェニルエタノールアミン N-メチル基転移酵素の欠損、ドパミン作動性表現型ではドパミン- β -ヒドロキシラーゼの欠損があると考えられ、アドレナリン作動性型と比較して未分化であると考えられている (Gupta et al, 2017)。既報および第 1 章でドパミンの分泌が亢進している患者は、予後も不良であることが報告されているが (Zhong et al, 2017; van der Harst et al, 2002; Ayala-Ramirez et al, 2011)、今回の検討では $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療に対しても治療反応性が不良であり、予後不良の一因になったと考えられた。ドパミン作動性では SDHB などの変異によって特徴づけられる擬似低酸素群と呼ばれるグループに対応していることが多く、このタイプの PPGL は、しばしば $[^{131}\text{I}]$ MIBG の集積が低いことが示されており (Nölting et al, 2022)、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療効果が低くなったと考えられる。このような症例における全身療法として、 $[^{177}\text{Lu}]$ DOTATATE による放射線治療や化学療法を検討する必要があると考えられる。

本研究の限界

第 1 章と同様に、本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスが生じている可能性があると考えられる。また、単施設研究による研究であるため、今回の結果を一般化できない可能性がある。本研究では患者数が少なく、それにより多変量解析が実施できず交絡因子の解析ができなかった。第 1 章と同様に、多施設による前向き研究による検討が望まれる。また、Ki-67 や SDHB 遺伝子変異などの既知の病理学的な予後不良因子について評価していないことも第 1 章と同様に、本研究の限界点として挙げられる。診断時の病理情報については他院からの紹介患者が大部分を占めており、当院での診療から長期間経過していたため、診療情報の収集は困

難であった。また、治療時の病理組織の採取については侵襲度が高く、実施が難しかった。さらに、標的病変が複数存在する場合には個々の病変の性状が異なる可能性があるため、厳密な評価は困難な可能性がある。個々の転移病変の性状が評価可能な新たな imaging biomarker の開発が必要であると考えられる。

5. 第2章の結論

切除不能、転移性 PPGL 患者 20 例を対象として1回の $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療に対する FDG-PET による反応性評価を検討した。MTV と TLG による治療反応性評価は、治療後の全生存期間と関連していることが示された。

本研究の今後の展望（図 8）

[¹³¹I] MIBG 治療後の切除不能、転移性 PPGL の予後予測、治療効果評価において FDG-PET が有用であることが示すことができた。この結果は日常診療で行われている FDG-PET による視覚的評価に客観的な根拠を与える結果であると考えられる。MTV や TLG の imaging biomarker としての応用は期待されるものの、その算出は煩雑であるため、現時点では日常臨床での使用は現実的ではない。今後、人工知能（artificial intelligence、AI）の発達により、FDG-PET から自動的に腫瘍領域を抽出するソフトウェアの開発が期待される。すでに悪性リンパ腫等では AI による FDG-PET での腫瘍体積測定が実現している（Karimjee et al, 2023）。

今回の検討では尿中ドパミンが高値である場合に予後および治療反応性が不良であった。これらの結果は腫瘍の分化度を反映した結果であることが推測される。尿中カテコラミンの測定には 24 時間蓄尿が必要であるため煩雑であり、再現性に問題があるとされている。また、転移病変は heterogenous であるため、尿中カテコラミンでは個々の病変の性状を推測することができない。新たな imaging biomarker の開発により、個々の転移病変の治療抵抗性の予測が可能となることが望まれる。

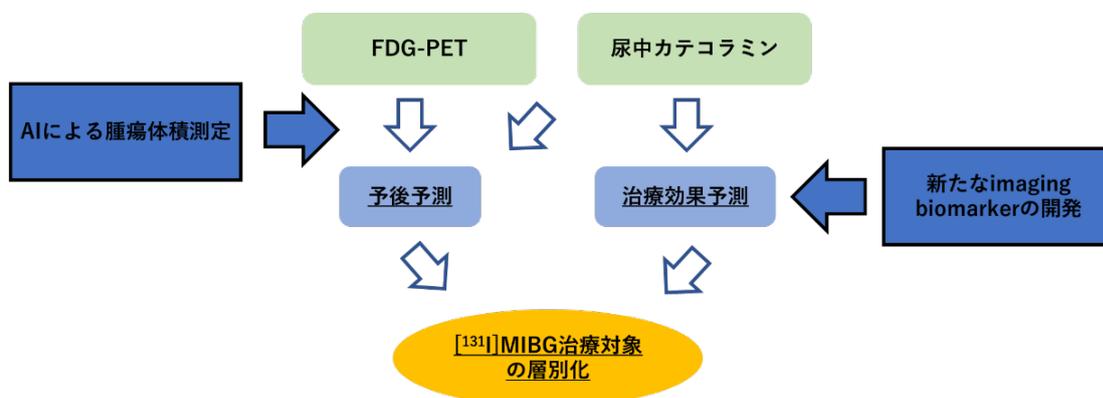


図 8. 本研究の結果と今後の展望

全体の結論

① 本研究から得られた新知見

第1章

- 本研究では ^{131}I MIBG 治療後の切除不能、転移性の PPGL の予後予測因子として FDG-PET の有用性を検討した。
- FDG-PET による半定量的指標である MTV、TLG が有用である可能性が示唆された。
- また、尿中ドパミン値が高値、骨転移に対する放射線照射歴がある場合も予後不良であることが示唆された。

第2章

- 本研究では ^{131}I MIBG 治療後の切除不能、転移性の PPGL における FDG-PET による治療反応性と予後を含めた臨床因子との関連を調べた。
- FDG-PET による半定量的指標である MTV、TLG による治療反応性評価は予後と関連していた。
- また、MTV、TLG による治療反応性評価は治療前の尿中ドパミン値と関連していた。

② 新知見の意義

^{131}I MIBG 治療後の切除不能、転移性 PPGL の予後予測、治療効果評価において FDG-PET が有用であることが示された。本研究の結果は日常診療で行われている FDG-PET による視覚的評価に客観的な根拠を与える結果であると考えられる。また、尿中ドパミン値が高値、骨転移に対する放射線照射歴がある場合に予後不良であり、尿中ドパミン値が高値である場合は治療反応性も不良であった。これらの知見は今後、 ^{131}I MIBG 治療の適応判断、優先度の検討をするための有用な情報になると考えられる。

③ 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

MTV や TLG の算出は日常診療で行うには煩雑であるため、AI による腫瘍領域の自動抽出方法を検討する必要があると考えられる。

また、尿中ドパミン値が高値の場合に予後および治療反応性が不良であった。これらの結果は腫瘍の分化度を反映した結果であることが推測される。今後は FDG-PET を含めた imaging biomarker の検討により個々の転移の分化度や治療抵抗性を評価することが必要であると考えられる。

④ 今後の課題

本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスが生じている可能性があると考えられる。また、単施設研究による研究であるため、今回の結果を一般化できない可能性がある。本研究では患者数が少なく、それにより多変量解析が実施できず交絡因子の解析ができなかった。今後、多施設による前向き研究による検討が望まれる。

また、Ki-67 や SDHB 遺伝子変異などの既知の病理学的な予後不良因子について評価していないことも本研究の限界点として挙げられる。侵襲度の高い病変組織の採取を代替するような imaging biomarker の開発が必要であると考えられる。

謝辞

本稿を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教員の北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室 工藤 與亮 教授に深い感謝の意を表します。

併せて、本研究のデザイン、患者選択、画像解析、結果の解釈、論文作成、査読者コメントへの対応等、全般に渡って直接的な御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室 平田 健司 准教授及び、北海道大学病院核医学診療科 渡邊 史郎 助教に深い感謝の意を表します。

北海道大学病院における^{[131]I} MIBG 治療の標準化に尽力された故 吉永 恵一郎 先生をはじめ、現在までに北海道大学病院核医学診療科で内用療法にかかわってきた皆様に深く感謝いたします。

北海道大学病院核医学検査室 診療放射線技師 孫田 恵一 技師長、宗像 大和 様には、核医学検査に関するご指導を賜り、深く感謝いたします。

また、臨床的な観点からさまざまな助言をいただきました、北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室 篠原 信雄 教授、安部 崇重 准教授、北海道大学病院消化器外科II 土川 貴裕 診療准教授、北海道大学病院腫瘍内科 竹内 啓 診療講師に深く感謝いたします。

最後に、本論文は臨床データを使用させていただいた患者の皆様、当該分野内外の先生方、その他の多くの方々への御指導と御協力に支えられて完成したものであり、研究に携わったすべての方々への心からの感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, Liao C-T and Yen T-C (2013) Total lesion glycolysis: a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 49: 261–8.

Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ, Perrier N, Phan A, et al (2011) Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 717–25.

Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann M-C, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, Habra MA and Jimenez C (2013) Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1492–7.

Choi YM, Sung T-Y, Kim WG, Lee JJ, Ryu J-S, Kim TY, Kim WB, Hong SJ, Song DE and Shong YK (2015) Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: A single institution experience. *J Surg Oncol* 112: 815–21.

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, et al (2011) Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 18: 97–111.

Ezzat Abdel-Aziz T, Prete F, Conway G, Gaze M, Bomanji J, Bouloux P, Khoo B, Caplin M, Mushtaq I, Smart J, et al (2015) Pheochromocytomas and paragangliomas: A difference in disease behaviour and clinical outcomes. *J Surg Oncol* 112: 486–91.

Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A, et al (2020) Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31: 1476–1490.

Ferdinandus J, Barbato F, Chodyla M, Fendler WP, Kessler L, Pomykala KL, Metzenmacher M, Krefting F, Hager T, Umutlu L, et al (2021) Volumetric PET Response Assessment Outperforms Conventional Criteria in Patients Receiving High-Dose Pembrolizumab for Malignant Mesothelioma. *J Nucl Med* 62: 191–194.

Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G and EANM (2008) EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1039–47.

Gupta G, Pacak K and AACE Adrenal Scientific Committee (2017) PRECISION MEDICINE: AN UPDATE ON GENOTYPE/BIOCHEMICAL PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA

PATIENTS. *Endocr Pract* 23: 690–704.

van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SWJ, van den Meiracker AH, Stijnen TH and Boomsma F (2002) The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 147: 85–94.

Hirata K, Kobayashi K, Wong K-P, Manabe O, Surmak A, Tamaki N and Huang S-C (2014) A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLoS One* 9: e105682.

Huang W, Fan M, Liu B, Fu Z, Zhou T, Zhang Z, Gong H and Li B (2014) Value of metabolic tumor volume on repeated 18F-FDG PET/CT for early prediction of survival in locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 55: 1584–90.

van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM and Corssmit EPM (2014) (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80: 487–501.

Karimdjee M, Delaby G, Huglo D, Baillet C, Willaume A, Dujardin S and Bailliez A (2023) Evaluation of a convolution neural network for baseline total tumor metabolic volume on [18F] FDG PET in diffuse large B cell lymphoma. *Eur Radiol* 33: 3386–3395.

Mairs RJ, Gaze MN, Watson DG, Skellern GG, Constable P, McKellar K, Owens J, Vaidyanathan G and Zalutsky MR (1994) Carrier-free 131I-meta-iodobenzylguanidine: comparison of production from meta-diazobenzylguanidine and from meta-trimethylsilylbenzylguanidine. *Nucl Med Commun* 15: 268–74.

Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Masuike Y, Tatsumi M, Motoori M, Kimura Y, Hatazawa J, Mori M and Doki Y (2019) Metabolic Tumor Volume Change Predicts Long-term Survival and Histological Response to Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg* 270: 1090–1095.

Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR and Tischler A (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol* 33: 90–114.

Nakazawa A, Higuchi T, Oriuchi N, Arisaka Y and Endo K (2011) Clinical significance of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the assessment of 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in malignant pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 1869–75.

Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, Eisenhofer G, Grossman A and Pacak K (2022) Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev* 43: 199–239.

Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, King KS, Rao JU, Wesley RA, Adams KT, et al (2012) Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 104: 700–8.

Uchiyama Y, Hirata K, Watanabe S, Okamoto S, Shiga T, Okada K, Ito YM and Kudo K (2021) Development and validation of a prediction model based on the organ-based metabolic tumor volume on FDG-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 35: 1223–1231.

Vallius T, Hynninen J, Kemppainen J, Alves V, Auranen K, Matomäki J, Oksa S, Virtanen J, Grénman S, Auranen A, et al (2018) 18F-FDG-PET/CT based total metabolic tumor volume change during neoadjuvant chemotherapy predicts outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45: 1224–1232.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y and Lodge MA (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50 Suppl 1: 122S–50S.

Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, Nakamura A, Kayano D, Fukuoka M, Matsuo S, Nakajima K and Kinuya S (2013) Prognostic values of initial responses to low-dose (131)I-MIBG therapy in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Nucl Med* 27: 839–46.

Warburg O (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science* (1979) 123: 309–314.

Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q and Xie Y (2015) Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Med Oncol* 32: 446.

Yoo SW, Kim J, Chong A, Kwon S-Y, Min J-J, Song H-C and Bom H-S (2012) Metabolic Tumor Volume Measured by F-18 FDG PET/CT can Further Stratify the Prognosis of Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 46: 286–93.

Zhong X, Ye L, Su T, Xie J, Zhou W, Jiang Y, Jiang L, Ning G and Wang W (2017) Establishment and evaluation of a novel biomarker-based nomogram for malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87: 127–135.

(公社) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会 (2023) 第 9 回全国核医学診療実態調査報告書. *RADIOISOTOPES*, 72: 49–100.

一般社団法人 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会 (2018) 褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン 2018. 日本内分泌学会雑誌 94: Suppl.