

《原著》

悪性褐色細胞腫の¹³¹I-MIBG 治療

—SPECT による吸収線量評価—

有 竹 澄 江*

要旨 悪性褐色細胞腫の患者 4 名に¹³¹I-MIBG 治療 (3.7 GBq) を計 8 回施行し、治療時の腫瘍吸収線量を測定し、腫瘍吸収線量と治療効果との関連について検討し、RI 治療中の吸収線量測定の臨床的意義について考察した。¹³¹I-MIBG 治療時の腫瘍内の放射能を SPECT により経時に測定し、SPECT または X 線 CT より腫瘍重量を求め、MIRD 法を応用して腫瘍吸収線量を求めた。腫瘍重量は 17-100 g (平均 40 g), 有効半減期は 1.3-5.9 日 (平均 3.6 日) で、腫瘍吸収線量は 5.4-68 Gy (平均 40 Gy) であった。腫瘍吸収線量が高いほど、特に 40 Gy 以上で臨床症状の軽減が顕著であった。また 2 回および 3 回の治療を施行した 2 症例では、治療回数を重ねるごとに腫瘍吸収線量の低下が認められ、初回治療の重要性が示唆された。SPECT による腫瘍吸収線量測定は治療効果判定、治療方針の決定、さらに現段階における RI 治療の問題点を知る上で、臨床的意義があるものと考えられた。

(核医学 29: 667-678, 1992)

I. 緒 言

¹³¹I-MIBG (¹³¹I-metiodobenzylguanidine) は 1979 年に米国ミシガン大学で副腎髓質シンチグラフィ用薬剤として開発された。¹³¹I-MIBG は、偽性神経伝達物質であるグアネチジン誘導体を放射性ヨウ素 ¹³¹I で標識した放射性化合物で、ノルアドレナリンに類似した構造をもつ¹⁾。¹³¹I-MIBG は副腎髓質だけでなく褐色細胞腫や神経芽細胞腫、カルチノイド腫瘍、甲状腺髓様癌のような神経冠由来の腫瘍に集積する。そのため ¹³¹I-MIBG は近年欧米を中心にこれら腫瘍の画像診断のみならず、放射線内部照射 (RI 治療) に用いられるようになってきている²⁻⁹⁾。

褐色細胞腫あるいは機能性傍神経節腫の中には、クロム親和性細胞の存在しない部位にも腫瘍がみ

られることがあり、これらは転移性あるいは悪性褐色細胞腫と呼ばれている。悪性褐色細胞腫はホルモン産生機能を持ち、カテコールアミンを産生するため高血圧、狭心症など多彩な臨床症状を呈し急死することも多い。進展様式は悪性で、骨、リンパ組織、肺、肝など全身に転移するが、組織型は他の褐色細胞腫と同様に高分化型の腫瘍細胞より成ることが多い。そのため、化学療法、放射線外部照射に抵抗性である。症状軽減のため、切除可能な場合は外科治療が施行されるが、術中高血圧発作などの危険を常に伴う¹⁰⁻¹²⁾。

悪性褐色細胞腫症例に対し ¹³¹I-MIBG を経静脈的に大量投与する RI 治療 (¹³¹I-MIBG 治療) は、機能性腫瘍という腫瘍の特性を利用するため、腫瘍のみに RI が選択的に集積する。放射線外部照射が正常組織の耐用線量に限界があり 50-60 Gy にとどめられるのに比し、腫瘍により高い吸収線量を与える可能性を持つ。そのため ¹³¹I-MIBG 治療に世界の期待が集まっている^{2,3,7-9)}。

RI 治療の有用性を客観的に評価するためには腫瘍吸収線量を知る必要がある。しかし腫瘍吸

* 東京女子医科大学放射線科

受付: 4 年 2 月 20 日

最終稿受付: 4 年 4 月 21 日

別刷請求先: 横浜市港北区小机町 3211-1 (番 222)

横浜労災病院放射線科

有 竹 澄 江

線量の測定は実際には難しく、現在のところ確立された方法がない。

非密封の放射性医薬品による体内被曝線量の計算には、MIRD (medical internal radiation dose) 委員会が提唱した MIRD 法がよく知られている。体内の吸収線量は体内に集積した単位重量当たりの累積放射能(放射能の時間積分)に、各放出放射線の平衡吸収線量定数 Δi と吸収分数 ϕi の積の合計値を乗することにより求められる¹³⁾。

腫瘍の重量と累積放射能が判り、MIRD 法を応用すれば理論的には腫瘍吸収線量が計算できる。しかし従来の装置では、実際に腫瘍の重量や、放射能を定量測定することは非常に困難であった。

近年 SPECT (single photon emission computed tomography) が開発され、標的臓器の 3 次元的な表示画像が得られるようになった。これを用いて腫瘍重量や腫瘍中の放射能、あるいは直接腫瘍中の放射能濃度を測定する定量測定法が報告されるようになり、その有用性が認められつつある^{14~18)}。しかし実際の RI 治療時に、腫瘍重量、腫瘍中の放射能の両者を SPECT を用いて定量して腫瘍吸収線量を計算した報告は少ない。Zanzonico らが甲状腺癌の転移症例 1 例に対する ¹³¹I 治療時の SPECT による定量測定法と結果、およびその有用性を報告している¹⁷⁾。

当施設では 1987 年 5 月より大学倫理委員会の許可の基に、悪性褐色細胞腫症例に本邦で初めて

¹³¹I-MIBG 治療を施行し、治療時に SPECT を応用した腫瘍吸収線量の定量測定を行っている。

当施設で経験した症例を用いて、SPECT を応用した腫瘍吸収線量の定量測定法を報告するとともに、今回の方法で得られた腫瘍吸収線量、初期放射能濃度、有効半減期を従来のトレーサ量を用いた他報告例のそれらの値と比較検討した。さらに SPECT より求められた ¹³¹I-MIBG 治療症例 4 例の腫瘍吸収線量と治療効果との関連を検討し、悪性褐色細胞腫に対する ¹³¹I-MIBG 治療の有用性と問題点につき検討した。

II. 対象および方法

対象

1987 年 5 月から 1991 年 2 月までに悪性褐色細胞腫の原発巣の再発および遠隔転移巣の制御を目的として ¹³¹I-MIBG 治療を施行した男性 2 例、女性 2 例の計 4 例を対象とした (Table 1)。年齢は 41~69 歳 (平均年齢 53 歳) で、病理組織診断は 3 例が傍神経節腫で 1 例が褐色細胞腫であった。

方法

前処置として内服用ルゴール液 0.5 ml/日を 1 週間前より投与し、3.7 GBq (100 mCi) の ¹³¹I-MIBG を生理食塩水 20 ml で希釈し、インジェクターで静脈内に 90 分から 120 分かけて緩速投与した。なお原則として、三環系抗うつ剤、レセルビン、カフェインなどの MIBG の神経冠組織への

Table 1 Four patients with malignant pheochromocytoma

Patient No.	Sex	Age	Pathology	Primary site	Metastatic sites	Clinical symptoms	Administered dose (GBq)	Number of treatment
1.	F	41	Para-ganglioma	Unknown	Lung, Liver, Bone, Lymphnode	Anginal attack	11.1	3
2.	M	47	Para-ganglioma	Retro-peritoneum	Paraaoortic Lymphnode, Bone	Pain of right lower extremity	7.4	2
3.	M	69	Pheochromocytoma	Left adrenal gland	Lung, Liver, Bone, Lymphnode	Pain of abdomen	7.4	2
4.	F	56	Para-ganglioma	Mediastinum	Bone	Lumbago	3.7	1

M: male, F: female.

摂取を阻害する薬剤の投与は中止した。

投与後 1 日から 10 日の間に 3 回から 5 回全身シンチグラフィを施行し、同日に RI 集積が多い部位の SPECT 撮像を施行した。なお腫瘍が明らかに RI 集積の不均等分布を示した部位は、今回の検討の対象から除外した。SPECT 装置はシーメンス製 LFOV を使用し、コリメータは高エネルギー用平行多孔型を用いた。SPECT 画像は 64×64 のマトリックスを使用しシンチカメラを 10 度ステップで 360 度回転させ、1 フレームを 60 秒で収集した。吸収補正是線吸収計数 μ を $0.05 \text{ (cm}^{-1})$ として各患者ごとに横断面の縦径、横径を測定し行った。また回転中心補正是 SPECT 撮像ごとに施行した。データ解析は島津製作所製シンチパック 2400 を用いた。

腫瘍吸収線量 D は MIRD 法による吸収線量を求める一般式を応用した。平均腫瘍吸収線量 \bar{D} は以下の式で求めた^{13,14,20,21)}。

なお MIRD パンフレットが旧単位のままなので、計算が平易なようにそのまま用いた。以下新単位に変更していない箇所は同様の理由による。

$$\tilde{C} = \tilde{A}/m$$

\tilde{C} : 腫瘍の累積放射能濃度 ($\mu\text{Ci} \cdot \text{h/g}$)

\tilde{A} : 腫瘍の累積放射能 ($\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$)

m : 腫瘍の重量 (g)

より

$$\bar{D} = \tilde{C} \sum \Delta i \phi i$$

\bar{D} : 腫瘍の平均吸収線量 (rad)

Δi : 放射性核種 i の平衡吸収線量定数

($\text{g} \cdot \text{rad}/\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$)

ϕi : 吸収分数

また腫瘍の平均吸収線量 \bar{D} を腫瘍吸収線量 D と仮定した。以下に腫瘍重量 m 、累積放射能濃度 \tilde{C} 、各放出放射線の平衡吸収線量定数 Δi と吸収分数 ϕi の積の合計値 $\sum \Delta i \phi i$ の求め方を述べる。

1: 腫瘍重量 m (g) の求め方

腫瘍重量 m は次に述べる SPECT 像の voxel 数より換算する方法と X 線 CT 像の体積より換算する方法の 2 方法にて求めた。

Table 2 Table of standard voxel

Cut off level	Voxels	Voxels ml
5%	3,186	27.5
10%	2,048	17.7
20%	1,255	10.8
30%	859	7.4
40%	602	5.2

A plastic ellipsoidal phantom of 116 ml volume, containing ¹³¹I 92.5 MBq dispersed in water, was put in a cylindrical lucite phantom (diameter: 25 cm) filled with water. Voxels of 116 ml of plastic ellipsoidal phantom were determined by computer program using SPECT data at each cut off level 5, 10, 20, 30 and 40%.

SPECT 像の voxel 数より換算する方法では、SPECT 像の腫瘍部に関心領域を設定し、カットレベル 5%, 10%, 20%, 30%, 40%，それぞれの voxel 数をあらかじめ作成した標準 VOXEL 表 (Table 2) と比較し腫瘍体積を求め平均した。腫瘍密度を 1 と仮定し腫瘍重量 m を求めた^{22,23)}。標準 VOXEL 表とは、水を満たした直径 25 cm のシリンドー型ファントムの中央に ¹³¹I (92.5 MBq) を封入した既知容量 (116 ml) のプラスチック容器を置きその SPECT 像より、容量 1 ml 当たりの voxel 数を求めたものである²³⁾。

一方 X 線 CT 像の体積より換算する方法は、腫瘍体積を X 線 CT 上より プラニメトリーにて求め、腫瘍密度を 1 と仮定し腫瘍重量 m を求める方法である。

腫瘍体積が 30 cm³ 以下では X 線 CT 像より求めた値を腫瘍重量 m とした²²⁾。腫瘍体積が 30 cm³ 以上では、SPECT 像と X 線 CT 像で求めた腫瘍重量 m が一致しない場合は測定吸収線量の過大評価を避けるために、腫瘍重量の大きい値を採用した。

2: 累積放射能濃度 \tilde{C} ($\mu\text{Ci} \cdot \text{h/g}$) の求め方

累積放射能濃度 \tilde{C} は以下の方法で求めた。まず腫瘍の放射能 A (μCi) を、SPECT 上の関心領域 (腫瘍部) のカットレベル 5%, 10%, 15%, 40%, 60% でそれぞれの count 数を求め、あらかじめ作成した標準 COUNT 表 (Table 3)²⁴⁾ と比較し平

Table 3 Table of standard source

Cut off level	Voxels	Counts	Counts/ μCi
5%	442	863,820	342
10%	275	771,520	305
15%	201	695,320	275
40%	49	315,715	125
60%	12	101,495	40

Counts of ^{131}I standard source (92.5 MBq in capsule) in a cylindrical lucite phantom (diameter: 25 cm) were determined by computer program using SPECT data at each cut off level 5, 10, 15, 40 and 60%.

均して求めた。標準 COUNT 表は水ファントム中に置いた ^{131}I 標準線源 (92.5 MBq: 2.5 mCi のカプセル) の SPECT 像より $1 \mu\text{Ci}$ 当たりの count 数を計測したものである。

次に上記方法より求めた腫瘍放射能 A (μCi) を腫瘍重量 m (g) で除し、放射能濃度 C_n ($\mu\text{Ci/g}$) として、 ^{131}I -MIBG 治療中の放射能濃度 C_n を経時的に求めた。

投与後の測定時間ごとの放射能濃度 C_n を求めることにより、経時に各測定時間ごとの崩壊定数 λ_n を以下の式で求めた。

時間 t_1 から時間 t_2 までの間の崩壊定数 λ_n は

$$\lambda_n = \frac{\log_e (C_{n-1}/C_n)}{t_2 - t_1}$$

t_1 : n-1 回目撮像の時間

t_2 : n 回目撮像の時間

で求められる。次に、各測定時間ごとの累積放射能濃度 \tilde{C}_n を以下の式より求めた。

$$\tilde{C}_n = \int_{t_1}^{t_2} C_{n-1} \cdot e^{-\lambda_n t} \cdot dt$$

なお撮像最終日以降の累積放射能濃度は方眼片対数グラフを用いて時間放射能直線を外挿して求めた。また初期放射能濃度 C_0 は RI 投与後 24 時間目の放射能濃度とした。

全治療期間を通じての累積放射能濃度 \tilde{C} は以下の式で求められる。

$$\tilde{C} = \sum \tilde{C}_n$$

また他報告例との比較のために崩壊定数 λ と有効

Table 4 Relationship between mass (kg) and $\sum \Delta i \phi_i$

mass (kg)	$\sum \Delta i \phi_i$ β -radiation	$\sum \Delta i \phi_i$ γ -radiation	$\sum \Delta i \phi_i$ β -and γ -radiation
0.001	0.4134	0.0090	0.4224
0.002	0.4134	0.0112	0.4246
0.004	0.4134	0.0147	0.4281
0.006	0.4134	0.0163	0.4297
0.008	0.4134	0.0188	0.4322
0.010	0.4134	0.0203	0.4337
0.020	0.4134	0.0253	0.4387
0.040	0.4134	0.0317	0.4451
0.060	0.4134	0.0431	0.4565
0.080	0.4134	0.0537	0.4671
0.100	0.4134	0.0584	0.4718
0.300	0.4134	0.0798	0.4887
0.400	0.4134	0.0887	0.5021
0.500	0.4134	0.0953	0.5087
0.600	0.4134	0.1003	0.5137
1.000	0.4134	0.1164	0.5298
2.000	0.4134	0.1418	0.5552
3.000	0.4134	0.1602	0.5736
4.000	0.4134	0.1753	0.5887
5.000	0.4134	0.1874	0.6008
6.000	0.4134	0.1984	0.6118

Δi (g·rad/ $\mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$) is the equilibrium dose constant. The values of Δi for ^{131}I were taken from MIRD pamphlet No. 4. ϕ_i is the absorbed fraction for an i-type radiation. ϕ_i for nonpenetrating β -radiation of ^{131}I was assumed equal to 1. For penetrating γ -radiation of ^{131}I , ϕ_i depends on the mass and geometry of the lesion. When the mass of the lesion varies between 0.001 and 0.100 kg, the values of ϕ_i were taken from table 6 of MIRD pamphlet No. 8. When the mass of the lesion varies between 0.300 and 6.000 kg, the values of ϕ_i were taken from table 10 of MIRD pamphlet No. 3.

半減期 EHL (effective half life) を以下の方法で求め検討に用いた。

崩壊定数 λ :

$$\lambda = 1/n \sum \lambda_n$$

有効半減期 EHL:

$$EHL = \log_e 2/\lambda$$

3: $\sum \Delta i \phi_i$ (g·rad/ $\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$) の求め方

各放出放射線の平衡吸収線量定数 Δi と吸収分数 ϕ_i の積の合計値 $\sum \Delta i \phi_i$ は腫瘍重量により変わる。吸収分数 ϕ_i は β 線が主である不透過性放射

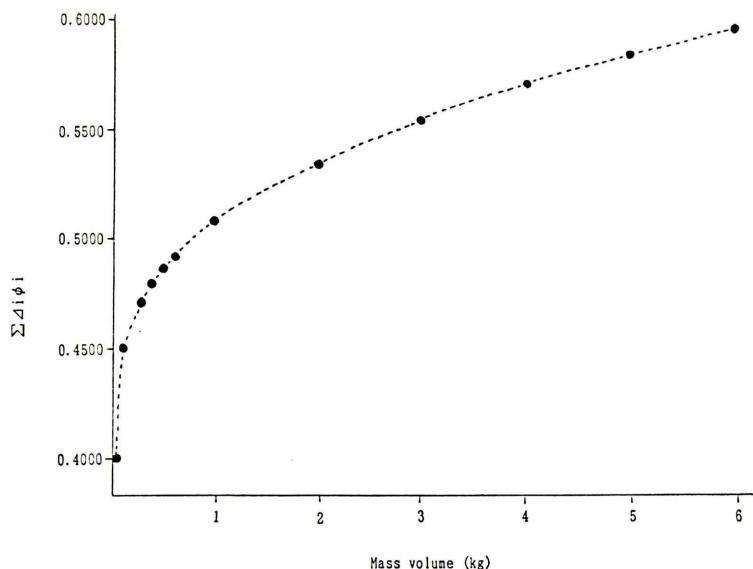
Fig. 1 Correlation of masses (kg) and $\sum \Delta i \phi_i$ for ¹³¹I.

Table 5 Quantitative dosimetric results in four patients with malignant pheochromocytoma

Patient No.	Site of dosimetry	Treatment No.	Volume (g)	C_0 ($\mu\text{Ci/g}$)	EHL (days)	Absorbed dose (Gy)	Follow up term (years)	Clinical response	Outcome
1.	Abdominal lymphnode	1.	17	122	5.6	68		good	
		2.	19	100	3.5	53		good	
		3.	23	60	4.8	42		good	
	Lung	1.	31	92	4.5	63	2.5	good	alive
		2.	50	62	4.0	38		good	
		3.	46	53	5.9	46		good	
2.	Ilium	1.	39	107	2.2	46		good	
		2.	36	71	2.3	26	2.6	fair	dead
3.	Abdominal lymphnode	1.	—	—	—	—		good	
		2.	35	49	2.1	14	2.8	fair	alive
4.	Ilium	1.	100	27	1.3	5.4	3.5	poor	alive
Mean±SD			40±23	74±28	3.6±1.5	40±19	2.9±0.4		

EHL: effective half life, C_0 : initial ¹³¹I-MIBG concentration measured by SPECT,
SD: standard deviation.

線では1で腫瘍重量による変化はない。しかし γ 線が主である透過性放射線に対する吸収分数 ϕ_i は腫瘍重量により $1 > \phi_i > 0$ の範囲で変化する。 $\sum \Delta i \phi_i$ は腫瘍重量に従い変化するため、あらかじめ腫瘍重量ごとの $\sum \Delta i \phi_i$ を求め、腫瘍吸収線量の計算の簡便化を計った(Table 4)。

ところで平衡吸収線量定数 Δi は各放出放射線

のエネルギーのみに依存するためMIRDパンフレットにあるIODINE-131のOUT-PUT DATA¹⁹⁾を使用した。吸収分数 ϕ_i は腫瘍重量が100gまではMIRDパンフレット8の表6より²⁰⁾, 300g以上はMIRDパンフレット3の表10²¹⁾より求めた。

腫瘍重量に対する $\sum \Delta i \phi_i$ の変化を表にプロッ

トして測定腫瘍重量に対する $\sum A_i \phi_i$ を求め検討に用いた (Fig. 1).

III. 結 果

悪性褐色細胞腫の患者 4 名の測定結果を Table 5 に示す。4 名の ^{131}I -MIBG 治療回数は症例 1 が 3 回、症例 2 が 2 回、症例 3 が 2 回、症例 4 が 1 回の計 8 回であった。腫瘍吸収線量測定部位はリンパ節転移巣 2 か所、肺転移巣 1 か所、骨転移巣 2 か所の計 5 か所であった。

腫瘍の重量 m は 17-100 g (平均 40 g)、腫瘍の初期放射能濃度 C_0 は 27-122 $\mu\text{Ci}/\text{g}$ (平均 74 $\mu\text{Ci}/\text{g}$)、腫瘍の有効半減期 EHL は 1.3-5.9 日 (平均 3.6 日) となり、腫瘍吸収線量 D は 5.4-68 Gy (平均 40 Gy) であった。

次に個々の症例について供覧する。

IV. 症 例

症例 1 41 歳、女性 (Table 5, No. 1)

1977 年 (28 歳) 頃より頭痛、胸部苦悶感が出現した。1981 年 1 月某院にて左後腹膜腫瘍摘出術を受けた時、第 2 腰椎への転移を指摘され原発不明

の悪性褐色細胞腫と診断された。その後狭心症の発作が頻発するようになり 1982 年 8 月、1985 年 5 月、1987 年 4 月と開腹術が施行され、骨、肝および後腹膜リンパ節への転移が見つかっている。1987 年 8 月に転院し化学療法を受けたが効果なく、1989 年 6 月に当院にて初回 ^{131}I -MIBG 治療 3.7 GBq (100 mCi) を受けた。初回 ^{131}I -MIBG 治療時は左後腹膜リンパ節転移巣に腫瘍吸収線量 68 Gy (有効半減期 5.6 日、初期放射能濃度 122 $\mu\text{Ci}/\text{g}$) そして右下肺野転移巣に腫瘍吸収線量 63 Gy (有効半減期 4.5 日、初期放射能濃度 92 $\mu\text{Ci}/\text{g}$) の比較的高い値が得られた。 ^{131}I -MIBG 投与後 4 日目より小発作 (一過性高血圧、頭痛) が頻発したが、血算値に異常はなく重篤な副作用はみられなかった。3 か月後には小発作も消失した。9 か月後再び小発作が出現、血中カテコールアミン値が初回 RI 治療前よりは低値であったが上昇していたため、1990 年 6 月に第 2 回目の ^{131}I -MIBG 治療 (3.7 GBq: 100 mCi) が施行された。この時は腹部リンパ節転移巣に腫瘍吸収線量 53 Gy (有効半減期 3.5 日、初期放射能濃度 100 $\mu\text{Ci}/\text{g}$)、そして肺転移巣に腫瘍吸収線量 38 Gy (有効半減期 4.0 日、初期

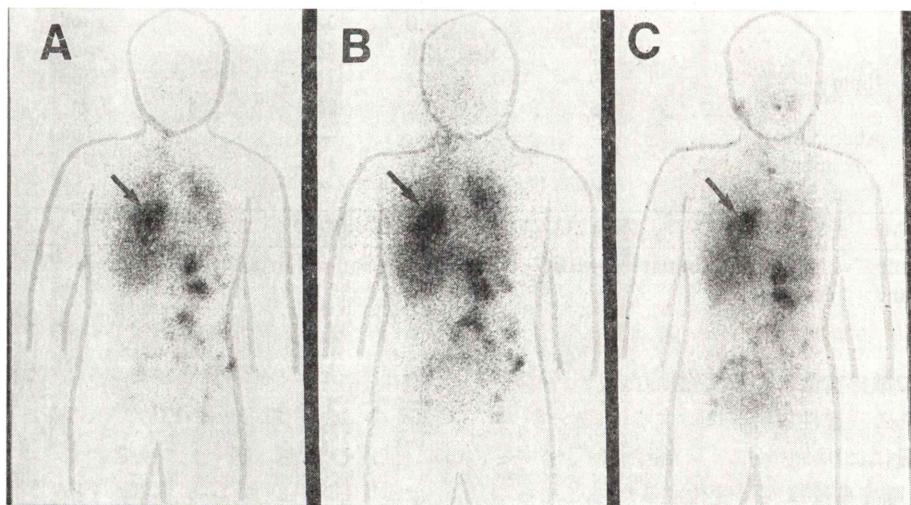


Fig. 2 Anterior images with 3.7 GBq of ^{131}I -MIBG in a patient with multiple metastasis of pheochromocytoma (case No. 1). A: First treatment on May 1989. B: Second treatment on June 1990. C: Third treatment on April 1991. Arrows show the dosimetric sites of lung.

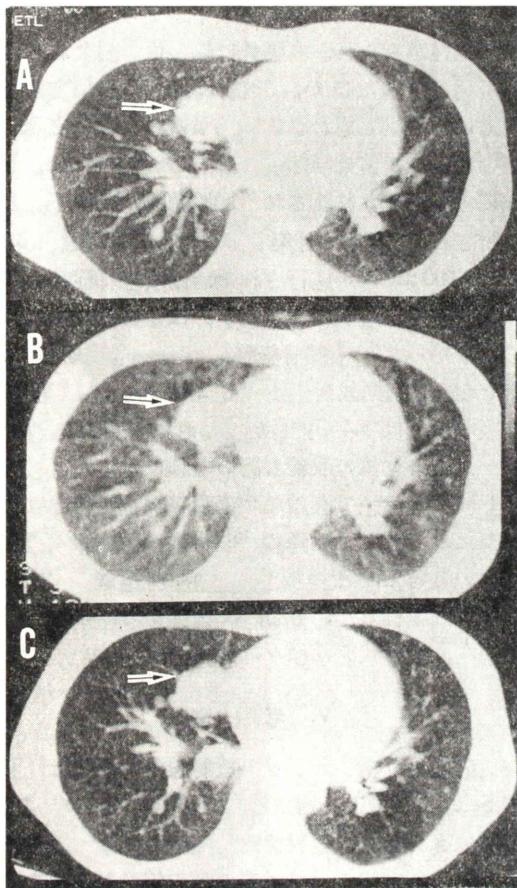


Fig. 3 TCT images of chest (case No. 1). A: Before first treatment with ¹³¹I-MIBG. B: Before second treatment with ¹³¹I-MIBG. C: Before third treatment with ¹³¹I-MIBG. No remarkable changes of pulmonary metastasis in size (arrows) were shown in three years.

放射能濃度 $62 \mu\text{Ci/g}$ の値が得られた。RI 治療 3 日後より小発作が頻発するようになったが 1か月後には消失した。再び小発作が起こるようになり、1991年6月第3回目の¹³¹I-MIBG 治療 (3.7 GBq: 100 mCi) を施行し、腹部リンパ節転移巣に腫瘍吸収線量 42 Gy (有効半減期 4.8 日、初期放射能濃度 $60 \mu\text{Ci/g}$)、そして肺転移巣に腫瘍吸収線量 46 Gy (有効半減期 5.9 日、初期放射能濃度 $53 \mu\text{Ci/g}$) の値が得られた。おののの3回の¹³¹I-MIBG 治療時の全身シンチグラムを Fig. 2 に ABC の順に、

¹³¹I-MIBG 治療前の肺野 X 線 CT 像を Fig. 3 に ABC の順に示した。肺野、腹部ともに潜在癌を含む大小の転移巣が広範に認められるが、腫瘍の形態にはこの間にほとんど変化がみられなかった。3回の¹³¹I-MIBG 治療で左後腹膜リンパ節転移巣に 163 Gy、右下肺野転移巣に 147 Gy の高い腫瘍吸収線量が得られた。初回治療より 2年半経過した現在自覚症状は消失し、RI 治療中は縮小傾向のみられなかった腫瘍も徐々に縮小してきていく。

症例 2 47歳、男性 (Table 5, No. 2)

1972年(32歳)頃より動悸が出現していた。1979年4月に心窓部痛のため肺腫瘍が疑われ開腹術が施行され、この時後腹膜腔の腎動脈分岐部付近で下大静脈、腹部大動脈にまたがる手拳大の傍神経節腫が認められた。1984年5月に再発が認められ、再度切除術が施行されたが術後血中ノルアドレナリンの高値、高血圧が持続したためトレーサ量 (18.5 MBq: 0.5 mCi) の¹³¹I-MIBG による全身シンチグラフィが施行された。後頭骨、肋骨、胸骨、胸腰椎、骨盤、右大腿骨と骨を中心とする広範な遠隔転移が見つかり、悪性褐色細胞腫と診断された。 α ブロッカーにて外来加療を受けていたが右下肢痛が強くなり、1987年5月第1回目の¹³¹I-MIBG 治療 (3.7 GBq: 100 mCi) が施行された。治療中血圧が収縮期圧で 200 mmHg 以上の高値を発作性に示したが、ほかに副作用は認められなかった。治療後自覚症状の改善を認め、右下肢痛はしびれ感に変化した。この時右腸骨転移巣の腫瘍吸収線量は 46 Gy (有効半減期は 2.2 日、初期放射能濃度 $107 \mu\text{Ci/g}$) と計算された。RI 治療後 1か月目より血中、尿中カテコールアミン値が減少傾向を示したが 2か月目には右下肢痛が再発し、10月に外部照射 45 Gy を全骨盤照射法で加えた。外部照射中カテコールアミン値は著明に減少した。12月に第2回目の¹³¹I-MIBG 治療 (3.7 GBq: 100 mCi) が施行された。有効半減期は 1回目とほぼ同じで 2.3 日であったが、初期放射能濃度は 1回目に比し低く $71 \mu\text{Ci/g}$ であった。この時の腫瘍吸収線量は 26 Gy と低かった。RI 治療中

疲労感、食欲不振はみられたが、高血圧発作や他の副作用は認められなかった。右腸骨転移巣には2回の内部照射で計76Gyの吸収線量が得られることになる。自覚症状の改善は得られたものの、腫瘍制御は難しく、¹³¹I-MIBG治療開始より2年6か月で死亡した。

症例3 68歳、男性(Table 5, No. 3)

1975年(55歳)頃より高血圧の既往があり、降圧剤を服用していた。1985年3月、65歳の時左副腎に巨大腫瘍が認められ、左副腎原発褐色細胞腫の診断にて重さ1.1kgの左副腎と腫瘍の全摘出術を受けた。なお術前に施行したトレーサ量(18.5MBq: 0.5mCi)の¹³¹I-MIBGシンチグラフィでは遠隔転移の所見は認められなかった。1988年1月、X線CTにて肝腫瘍が指摘されトレーサ量の¹³¹I-MIBGによる全身シンチグラフィを施行したところ、肝、腹部リンパ節、肺、骨に広範かつ多数の¹³¹I-MIBGの集積部が認められ、悪性褐色細胞腫と診断された。1989年2月、初回¹³¹I-MIBG治療(3.7GBq: 100mCi)が施行されたが、治療中、血圧の不安定、腹部膨満感などの臨床症状が強く、高齢であったことも考慮してSPECTによる吸収線量測定は行わなかった。治療後自覚症状の改善が認められたが、1年半後から高血圧発作が頻発し始めたため、1991年1月に第2回目の¹³¹I-MIBG治療(3.7GBq: 100mCi)が施行された。¹³¹I-MIBG静注15分後から5日後まで高血圧発作が認められたが、ほかに副作用は認められず吸収線量測定を行った。SPECT像では、肝転移巣の中心壊死へのRI集積がみられない典型的なRI不均等分布を示した。腫瘍に不均等にRIが分布した時の吸収線量評価は難しく、今回肝転移巣の吸収線量評価については対象から除外した。腹部リンパ節転移巣では腫瘍吸収線量は14Gy(有効半減期は2.1日、初期放射能濃度49μCi/g)の値が得られた。なおこの症例ではカテコールアミン値の改善は認められなかった。

症例4 56歳、女性(Table 5, No. 4)

1986年(54歳)頃より動悸、息切れが出現していた。1988年5月頃から両側の腰痛が出現した。

精査したところ血中および尿中カテコールアミン値の上昇がみられ、右腸骨に転移性と思われる腫瘍が認められたほか、胸部X線CT像で左心房後方に原発巣と思われる腫瘍がみられた。右腸骨腫瘍の生検で傍神経節腫と診断され、これより悪性褐色細胞腫と診断された。原発巣は摘出不能と判断され、同年11月第1回¹³¹I-MIBG治療(3.7GBq: 100mCi)が施行された。閉所恐怖症による精神的動搖が著明であったが、ほかに副作用はみられなかった。右腸骨転移巣の有効半減期は1.3日と短く、初期放射能濃度も27μCi/gと低く、腫瘍吸収線量は5.4Gyしか得られなかった。カテコールアミン値の改善も認められなかった。初回¹³¹I-MIBG治療で有効な腫瘍吸収線量が得られなかつたので2回目以降の¹³¹I-MIBG治療の適応はないと考え、その後 dacarbazineによる化学療法を3回施行した。初回RI治療から3年半を経た現在、全身状態は徐々に悪化している。

V. 考 察

放射性ヨウ素を利用した放射線内部照射は1943年Seidlinらにより始められ1946年にその有用性が報告された²⁴⁾。放射線内部照射の効果と予後を客観的に判定する上で腫瘍の吸収線量を推定する必要があり、その重要性は疑う余地がない。しかし現在に至るまで腫瘍吸収線量の測定法は確立されていない。

近年SPECTを応用して腫瘍重量や腫瘍内RI濃度を直接臨床患者において定量測定することが可能となり、定量測定法の臨床応用が注目されはじめている^{15~18)}。

腫瘍吸収線量Dに関与する因子の一つである腫瘍重量mの求め方は各報告で異なる。実際の治療症例における腫瘍重量mの測定に際してはX線CT像、あるいはRI静止画像を用いている施設が多い。

SPECTによる重量測定法とX線CTによる重量測定法を比較してみると、それぞれに長所短所が認められる。放射性ヨウ素による治療効果は90%がβ線のエネルギーによるもので、そのう

ちの 90% を占める 606 keV の β 線の組織内飛程は 2.0 mm と短い。そのため、¹³¹I の分布した比較的限局された領域のみに治療効果は現れる。SPECT 上の実際に RI を取り込んだ腫瘍部位より求めた重量 m は RI 治療が有効な部位の吸収線量を反映した重量 m と考えられる。しかしファントム実験による報告によれば SPECT による重量測定法は腫瘍重量が 30 g 以下の場合、重量と voxel 数の相関率が悪く、小腫瘍では応用できない問題点がある²²⁾。一方 X 線 CT は SPECT より解像力の点で優れている。このため 30 g 未満の小腫瘍の場合でも腫瘍重量 m の測定は可能といえる。しかし RI 集積とは関係なく、RI 集積がない部分の腫瘍重量も含まれてくるため実際の RI 治療の効果を反映した重量といえない問題がある。しかし 30 g 以上の腫瘍でもこの部を含めて考慮しないと腫瘍の平均吸収線量を腫瘍吸収線量と仮定した前提が崩れてしまう。また RI 不均等分布を示す腫瘍では吸収線量の過大評価を招く原因ともなる。今回の検討では両者の以上の問題点を考慮し 30 g 未満では X 線 CT より腫瘍重量を求め、また 30 g 以上では両者のうち重量の大きい値を腫瘍重量とした。

腫瘍吸収線量を求める上では重量という因子のほかに腫瘍内の放射能濃度の測定に問題がある。今回の検討では腫瘍全体の放射能 A (μCi) と腫瘍重量 m (g) を測定することで腫瘍内放射能濃度とした。しかし実際には、悪性腫瘍の場合しばしば RI が取り込まれない非機能性腫瘍細胞や壊死巣が混在し、腫瘍内の RI 集積は SPECT 画像上不均等分布を呈する。これは腫瘍内放射能および腫瘍重量の測定においては考慮すべき問題点である。このため今回の検討では、SPECT 上で RI 不均等分布を示したものは除外した。しかし今回検討した方法では、たとえ腫瘍内の RI 分布が不均等の場合でも、腫瘍内のおののおのの部位で関心領域を設定し重量を換算することにより、腫瘍内局所の吸収線量を測定できるという利点もある。

従来より放射性ヨウ素による治療効果の 90% は β 線のエネルギーによるものといわれてきた。

しかし Table 4 で示したように、 β 線のエネルギーによる $\sum \Delta i \phi_i$ に対する寄与率は、腫瘍重量 1 g で 98%，100 g で 88% であり、腫瘍重量により変化する。実際腫瘍重量が 6 kg の場合では、 β 線のエネルギーによる $\sum \Delta i \phi_i$ に対する寄与率は 68% と低下し、一方 γ 線のそれは 32% と増加し、治療効果をみる上では γ 線の治療への影響を無視できないことが明らかである。MIRD 法での計算を応用する限り、各放出放射線の平衡吸収線量定数 Δi と吸収分数 ϕ_i の積の合計値 $\sum \Delta i \phi_i$ は腫瘍重量ごとに算出すべきものと考える。

他方、臓器別の放射能測定の問題点としては、水分が少なく密度の小さい肺における吸収線量の測定誤差の問題がある。今回の検討では、肺、腹部リンパ節、骨のおののおのの臓器別補正は行わなかった。実際肺転移巣の RI 吸収線量測定では、放射線外部照射における肺の吸収補正法のような補正法が確立されていないという問題がある。しかし今回の検討では症例 1 に示したように、肺転移巣と腹部リンパ節転移巣の吸収線量に大きな差はみられなかった。この結果より、肺組織の吸収補正が腫瘍吸収線量測定に大きな影響を与えるとは考えにくい。

また放射能測定時の問題点として、腫瘍が多数存在する場合には相互の影響を考慮する必要がある。しかし実際には大小様々な腫瘍の影響をプログラムするのは難しく、腫瘍近隣の放射能が腫瘍の放射能の 10 分の 1 位である場合には影響はないものと想定して、腫瘍個々の吸収線量を求めた。

放射能測定の精度には、臓器別補正や腫瘍相互間の影響よりは、腫瘍重量測定法、腫瘍内 RI 分布の不均等、SPECT の解像力の限界等による測定誤差のほうが関係しているものと思われた。

SPECT による定量測定法により、今回の検討で求められた 4 症例 7 回の平均腫瘍重量は 40 g、平均初期放射能濃度は 74 $\mu\text{Ci/g}$ 、平均有効半減期は 3.6 日、平均腫瘍吸収線量は 40 Gy であった。シンチカメラを用いた Sisson ら、SPECT を用いて腫瘍内放射能濃度を求めた Israel らの報告値と比較するため、3.7 GBq (100 mCi) を投与したと

Table 6 Reports of malignant pheochromocytoma treated by ^{131}I -MIBG of 3.7 GBq

Report No.	Volume (g)	C_0 ($\mu\text{Ci}/\text{g}$)	EHL (days)	Absorbed dose (Gy)
1. Sisson, et al ²⁾	6-327	35-179	0.65-3.7	13-80
mean \pm SD	84 \pm 104	98 \pm 48	2.01 \pm 0.92	32 \pm 32
2. Israel, et al ¹⁸⁾	unknown	46	3.7	27
3. TWMC	17-100	27-122	1.3-5.9	5.4-68
mean \pm SD	40 \pm 23	74 \pm 28	3.6 \pm 1.5	40 \pm 19

EHL: effective half life, TWMC: Tokyo Women's Medical College, C_0 : Concentration of ^{131}I -MIBG at 24 hr normalized to 3.7 GBq (100 mCi) of injected dose. Absorbed doses are also normalized to 3.7 GBq (100 mCi) of injected dose.

仮定し報告値を換算し、平均腫瘍重量、平均初期放射能濃度、平均有効半減期、平均腫瘍吸収線量を求める Table 6 に示した^{2,18)}。今回の検討で得られたこれらの値は、従来の報告値と大きな差異はなかった。そして本法により計算された4例の腫瘍吸収線量の結果は、治療後の効果をよく反映し、臨床的にも妥当と思われた。

^{131}I -MIBG 治療中の SPECT による腫瘍吸収線量の経時的定量測定は、各症例の治療ごとの有効性を客観的に評価できる点、異なった投与量における治療効果判定の際の相互間の評価ができる点、さらにこの治療法の臨床的問題点を知る上で意義がある。分化型甲状腺癌の転移症例で ^{131}I 治療が有効であるためには、80 Gy 以上の腫瘍吸収線量が必要といわれており、これと比較すると ^{131}I -MIBG 治療で得られた腫瘍吸収線量は低いと思われる^{14,25)}。今回報告した4症例や他に報告されている症例では全身に広範な転移巣が認められており、腫瘍総重量が大きい結果、腫瘍吸収線量が低下した可能性もある。目標の腫瘍吸収線量を得るために RI 投与量の増加、RI 摂取率の増加を計る工夫、有効半減期を長くする工夫、そして腫瘍重量の小さいうちの RI 治療などが考えられる。

症例1で、初回治療時 60 Gy 以上の吸収線量が得られたことは、今後腫瘍重量が小さいうち ^{131}I -MIBG 治療を施行すれば、悪性褐色細胞腫症例でも初回治療時 80 Gy 以上の吸収線量が得られ、 ^{131}I -MIBG 治療による治癒の可能性があるも

のと期待される。

さらに症例1や症例2で見られたように、2回、3回と ^{131}I -MIBG 治療を重ねるごとに腫瘍吸収線量の減少がみられたが、これは甲状腺癌の ^{131}I 治療でも一般的な現象である^{3,25)}。甲状腺癌では、ヨード代謝能の高い腫瘍ほど早期に治癒し、ヨード代謝能の低い腫瘍細胞の割合が治療回数を重ねるごとに多くなるためと思われるが、悪性褐色細胞腫でも治療回数を重ねるごとに ^{131}I -MIBG 摂取率の低い腫瘍細胞の割合が多くなると考えられる。放射線外部照射では、照射後の再発腫瘍に対する外部照射は、放射線抵抗性の腫瘍細胞が増殖するため根治性はないとされているが、RI 治療でも治療回数を重ねるごとに RI 摂取率の低い腫瘍細胞が残存増殖する可能性が高く、初回治療の重要性が示唆される。全身あるいは骨髄の被曝線量の許容範囲内で腫瘍の根治を望む場合、早期診断により腫瘍重量の小さいうちに、適切な吸収線量が得られるように計画された RI 治療が重要と考える。

褐色細胞腫および機能性傍神経節腫のうち、悪性褐色細胞腫の割合は従来約 10% といわれてきた。しかし ^{131}I -MIBG による RI 診断を導入した Beierwaltes の報告では、46% に悪性褐色細胞腫が認められたと述べている³⁾。潜在癌 (occult cancer) に対しては、X線 CT 装置や MRI 装置により検出不可能であり、現在のところ腫瘍の代謝機能を利用した RI 診断が最も信頼性の高い診断法である。今後 ^{131}I -MIBG の普及に伴い悪性褐色細胞腫の早期診断症例が増加する可能性は高い。

さらに分化型甲状腺癌の潜在性肺転移巣に対し ^{131}I 治療が有効であることは広く認められている²⁶⁻²⁹⁾。今後は潜在癌の重量をも想定した吸収線量測定法も考慮すべき課題と考えている。

VI. 結語

- 放射線内部照射時の腫瘍吸収線量評価のため、SPECT を用いて腫瘍重量と腫瘍内の放射能を経時的に測定し、MIRD 法を応用して腫瘍吸

収線量を求める方法について述べた。SPECTによる吸収線量測定法は治療効果判定、治療方針の決定、さらに現段階におけるRI治療の問題点を知る上で臨床的意義があると思われた。

2. 1987年5月より1991年2月までに¹³¹I-MIBG治療を施行した悪性褐色細胞腫の患者4名の腫瘍吸収線量をSPECTを用いて求め、臨床経過との関連について検討した。SPECTにより求められた吸収線量は臨床効果をよく反映していた。

3. 悪性褐色細胞腫症例に対する¹³¹I-MIBG治療は臨床上有用と思われるが、治療効果が得られたのは4名中1名であった。早期診断により、腫瘍重量の小さいうちに適切な吸収線量が得られるように計画されたRI治療が必要と考えられた。

文 献

- 1) Wieland DM, Swanson DP, Brown LE, Beierwaltes WH: Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled antiadrenergic agent. *J Nucl Med* **20**: 155-158, 1979
- 2) Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, et al: Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* **24**: 197-206, 1984
- 3) Beierwaltes WH: Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* **15**: 163-169, 1987
- 4) Hoefnagel CA, Voute PA, de Kraker J, Marcuse HR: Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **28**: 308-314, 1987
- 5) Hoefnagel CA, den Hartog Jager FCA, Taal BG, Abeling NGGM, Engelsman EE: The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. *Eur J Nucl Med* **13**: 187-191, 1987
- 6) Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB: New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* **13**: 159-165, 1988
- 7) 中神百合子, 野村 銀, 三木伸泰, 対馬敏夫, 出村博, 鎮目和夫, 他: 悪性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBGとα-メチルチロシン併用療法. *代謝* **26**: 81-86, 1989
- 8) 岡沢秀彦, 遠藤啓吾, 佐賀恒夫, 渡辺祐司, 中井敏晴, 笠木寛治, 他: I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG)によるアイソトープ治療が著効を示した悪性褐色細胞腫の1例. *日本医学会誌* **50**: 286-294, 1990
- 9) Konings JE, Bruning PF, Abeling NGGM, van Gennip AH, Hoefnagel CA: Diagnosis and treatment of malignant pheochromocytoma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine: A case report. *Radiother and Oncol* **17**: 103-108, 1990
- 10) James RE, Baker HL, Scanlon PW: The roentgenologic aspects of metastatic pheochromocytoma. *Am J Roentgenol* **115**: 783-793, 1972
- 11) Mahoney EM, Harrison JH: Malignant pheochromocytoma: Clinical course and treatment. *J Urol* **118**: 225-229, 1977
- 12) Modlin IM, Farndon JR, Shepherd A, Johnston IDA, Kennedy TL, Montgomery DAD, et al: Pheochromocytomas in 72 patients: Clinical and diagnostic features, treatment and long term results. *Br J Surg* **66**: 456-465, 1979
- 13) Loevinger R, Berman M: A schema for absorbed dose calculations for biologically distributed radionuclides. *MIRD pamphlet no. 1. J Nucl Med* **9** (suppl 1): 7-14, 1968
- 14) Schlesinger T, Flower MA, McCready VR: Radiation dose assessments in radioiodine (¹³¹I) therapy. 1. The necessity for in vivo quantitation and dosimetry in the treatment of carcinoma of the thyroid. *Radiother Oncol* **14**: 35-41, 1989
- 15) Flower MA, Schlesinger T, Hinton PJ, Adam I, Masoomi AM, Ott RJ, et al: Radiation dose assessment in radioiodine therapy. 2. Practical implementation using quantitative scanning and PET, with initial results on thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* **15**: 345-357, 1989
- 16) Iosilevsky G, Israel O, Frenkel A, Even-Sapir E, Ben-Haim S, Front A, et al: A practical SPECT technique for quantitation of drug delivery to human tumors and organ absorbed radiation dose. *Semin Nucl Med* **19**: 33-46, 1989
- 17) Zanzonico PB, Bigler RE, Sgouros G, Strauss A: Quantitative SPECT in radiation dosimetry. *Semin Nucl Med* **19**: 47-61, 1989
- 18) Israel O, Iosilevsky G, Front D, Bettman L, Frenkel A, Ish-Shalom S, et al: SPECT quantitation of iodine-131 concentration in phantoms and human tumors. *J Nucl Med* **31**: 1945-1949, 1990
- 19) Dillman LT: Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation. *MIRD pamphlet no. 4: Appendix A. Nuclear parameters of radionuclides. J Nucl Med* **6** (suppl 2): 14-28, 1969
- 20) Ellett WH, Humes RM: Absorbed fractions for small volumes containing photon-emitting radioactivity. *MIRD pamphlet no. 8. J Nucl Med* **12** (suppl 5): 25-32, 1971
- 21) Brownell GL, Ellett WH, Reddy AR: Absorbed

- fractions for photon dosimetry. MIRD pamphlet no. 3. *J Nucl Med* **5** (suppl 1): 29–39, 1968
- 22) Tauxe WH, Soussaline F, Todd-pokropet A, Cao A, Collard P, Richard S, et al: Determination of organ volume by single photon emission tomography. *J Nucl Med* **23**: 984–987, 1982
- 23) Kusakabe K, Kanaya S, Kanaya K, Ohta Y, Kawasaki Y, Maki M, et al: Determination of absorbed dose by single photon emission computerized tomography in the radioiodine treatment of distant metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* **26**: 31, 1985
- 24) Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E: Radioactive iodine therapy. Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA* **132**: 838–847, 1946
- 25) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereakes JG, Chen I, Sperling MI, et al: Relation between effective radiation dose and outcome of Radio-iodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* **309**: 937–941, 1983
- 26) Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A: Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* **23**: 561–568, 1982
- 27) Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma. The Royal Marsden Hospital experience. *Brit J Radiol* **57**: 323–327, 1984
- 28) Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordóñez NG: Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **60**: 376–380, 1985
- 29) 高田ゆかり, 太田俊子, 川崎幸子, 牧 正子, 広江道昭, 日下部きよ子, 他: 分化型甲状腺癌肺転移に対する¹³¹I治療—治療効果に及ぼす諸因子の検討—. *日本医学会誌* **47**: 962–970, 1987

Summary

Radioisotope Therapy of Malignant Pheochromocytoma with Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine —Absorbed Dose Assessments Using SPECT—

Sumie ARITAKE

Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College

The correlation of absorbed doses D (rad) of tumors in 4 patients with malignant pheochromocytoma, who were treated by ¹³¹I-MIBG (3.7 GBq), with their clinical courses were analyzed and the clinical significance of determination of absorbed dose was discussed. Absorbed doses of ¹³¹I-MIBG in the tumors were measured by using SPECT at the time of therapy. Absorbed dose was calculated based on the MIRD (medical internal radiation dose committee) equation. Tumor volumes were ranged from 17 g–100 g (mean 40 g), effective half lives were ranged from 1.3 days–5.9 days (mean 3.6 days), and tumor absorbed doses were

varied between 5.4 Gy–68 Gy (mean 40 Gy). When the absorbed doses of the tumor exceeded over 40 Gy, good clinical responses were obtained. The initial treatment seemed to be important for ¹³¹I-MIBG therapy, since the absorbed doses in the following therapy became reduced. These results indicate that the quantitative SPECT for radioisotope therapy is clinically valid and that the calculated absorbed doses correlate well with clinical responses.

Key words: ¹³¹I-MIBG, Pheochromocytoma, Radioisotope therapy, Quantitative SPECT.