

## 《症例報告》

## <sup>131</sup>I-MIBG による内照射療法を試みた Sipple 症候群の 1 例

古澤 光浩\* 下村 修\* 富口 静二\* 廣田 嘉久\*  
高橋 瞳正\* 山内 穂滋\*\* 岩岡 大輔\*\* 佐藤 辰男\*\*

**要旨** 褐色細胞腫と甲状腺臓様癌の合併した、いわゆる Sipple 症候群で、肺および肝に転移をきたした 40 歳女性の症例における原発巣を摘出した後転移巣に対し、<sup>131</sup>I-MIBG 3.7 GBq による治療を行った。投与後のシンチグラフィでは肺および肝の転移巣に <sup>131</sup>I-MIBG の著明な集積を認めた。投与後 1 か月の間は CT, MRI などの画像上は、腫瘍の大きさに変化は認められなかった。投与直後、血中および尿中カテコールアミンは高値を示したが次第に低下していった。これは腫瘍の組織崩壊によりカテコールアミンの放出がおこったものと考えられた。

(核医学 29: 1133-1138, 1992)

### I. はじめに

<sup>131</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) は、褐色細胞腫、神経芽細胞腫などの神経外胚葉由来する腫瘍の局在診断に有用なことはよく知られている<sup>1~4)</sup>。また、近年悪性褐色細胞腫や神経芽細胞腫に対し、<sup>131</sup>I-MIBG 投与による治療も報告されている<sup>5~8)</sup>。

われわれは、悪性褐色細胞腫と甲状腺臓様癌を合併した Sipple 症候群の症例の肺および肝への転移巣に対し <sup>131</sup>I-MIBG 大量療法を試みたのでその治療経験について報告する。

### II. 症 例

症例：40 歳、女性

主訴：動悸

家族歴：長男、叔母が Sipple 症候群、父親、三

男、従兄弟（3 人）が褐色細胞腫。

現病歴：昭和 57 年頃より頭痛、動悸を自覚し近医を受診したところ、副腎原発の褐色細胞腫の診断を受け、昭和 58 年両側副腎摘出術を行った。昭和 63 年頃より再び動悸が出現し、検査の結果、甲状腺臓様癌の診断にて平成元年甲状腺全摘出を施行された。この時、肺と肝に多数の腫瘍を認め、転移を伴う Sipple 症候群と診断され、<sup>131</sup>I-MIBG による治療に対する本院倫理委員会の承認を得たため、<sup>131</sup>I-MIBG 治療目的にて熊本大学附属病院入院となった。

#### 1. 血液生化学的および身体所見

<sup>131</sup>I-MIBG 治療前の血中および尿中カテコールアミン値が高値であったほかは、血液生化学検査上は、特記すべき所見はなかった。収縮期血圧は 150 前後になることがあり、前医より  $\alpha$  および  $\beta$ -blocker を投与されていた。

#### 2. 画像所見

胸部単純 X 線撮影にて両肺に多数の結節影を認めた (Fig. 1A)。腹部単純 X 線 CT では、肝の右葉および左葉内側区に明らかな低濃度域を認め (Fig. 2A), 腹部 MRI では同部位に T1 強調画像にて著明な低信号強度域、T2 強調画像で高信号

\* 熊本大学医学部放射線科

\*\* 同 第三内科

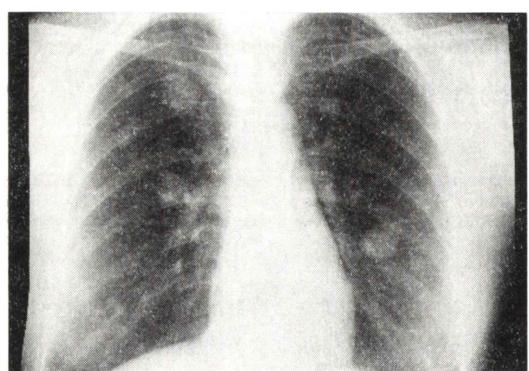
受付：4 年 1 月 10 日

最終稿受付：4 年 5 月 29 日

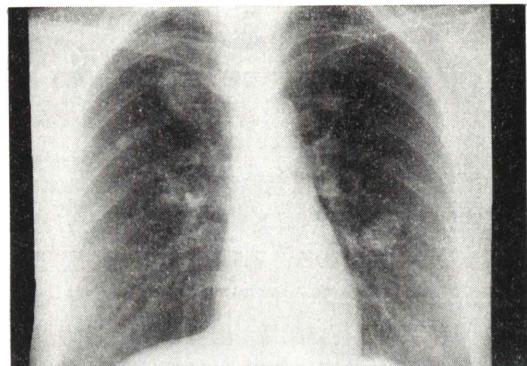
別刷請求先：熊本市本荘 1-1-1 (〒860)

熊本大学医学部放射線科

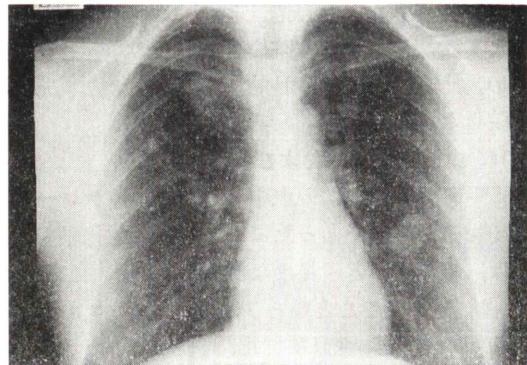
古澤 光浩



A

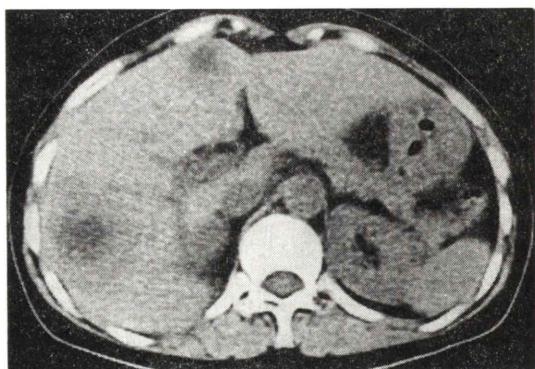


B

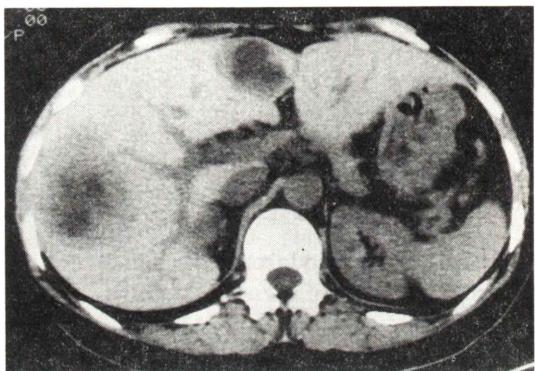


C

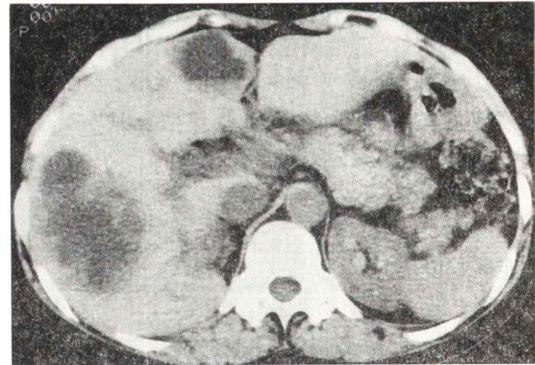
**Fig. 1** Chest radiograph. A: Before treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. B: 1 month after treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. C: 3 months after treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. There is no remarkable change among these three chest radiographs.



A



B



C

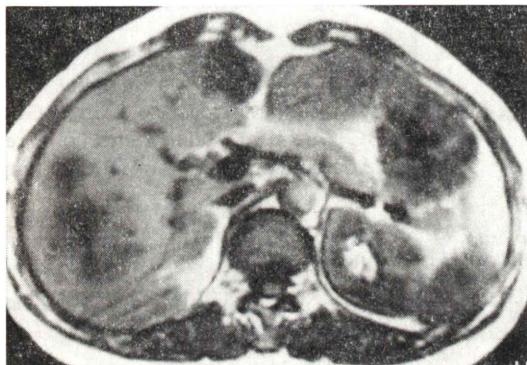
**Fig. 2** CT. A: Before treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. B: 1 month after treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. C: 3 months after treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG. The density of the central portion of hepatic metastases has decreased gradually on CT.

強度域を認めた(Fig. 3A, B)。また、腫瘍内部に高信号と低信号の鏡面像も見られ、血球と血漿の分離した腫瘍内出血と考えられた。

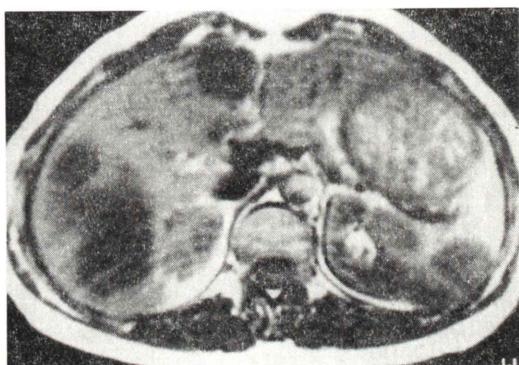
37 MBq 静注して48時間後に行われた<sup>131</sup>I-MIBGシンチグラムで肺および肝に著明な集積が認められ(Fig. 4),ほかの画像上の病巣に一致していた。ガストリン負荷試験の結果、血中カルシトニンが全く高値を示さず、甲状腺髓様癌からの転移が否定されたため、これらの病巣が褐色細胞腫からの転移であると判断した。なお撮像には、東芝社製 GCA 401を使用した。

### 3. <sup>131</sup>I-MIBG 治療法および経過

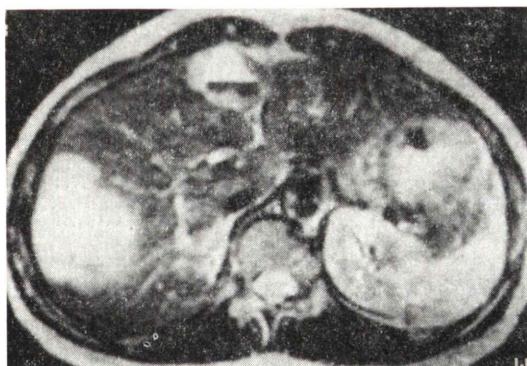
500 ml の5%ブドウ糖液に混入した<sup>131</sup>I-MIBG 3.7 GBq(100 mCi)を血圧や心電図をモニターしながら3時間かけて点滴静注した。投与中および投与2日後までは、血圧、脈拍等に異常所見は見られず、自覚症状にも変化は認められなかった。投与後3~4日目頃より、最高血圧が200 mmHgを超えるような動悸を伴う発作が1日2~3回おこるようになり、約2週間持続したが、発作が出現しても自然消退するか、あるいは $\alpha$ -blockerであるレジチンの投与で直ちに改善した。そのほかに



A



B



C



D

Fig. 3 MRI. A: T1-weighted image before treatment with <sup>131</sup>I-MIBG. B: T2-weighted image before treatment with <sup>131</sup>I-MIBG. C: T1-weighted image 3 months after treatment with <sup>131</sup>I-MIBG. D: T2-weighted image 3 months after treatment with <sup>131</sup>I-MIBG. T1-weighted images show that the intensity of hepatic metastasis has decreased gradually (Fig. 3A and 3C). T2-weighted images show that the signal intensity of hepatic metastasis is high. This lesion includes air-fluid level maybe due to intratumoral hemorrhage (Fig. 3B and 3D).

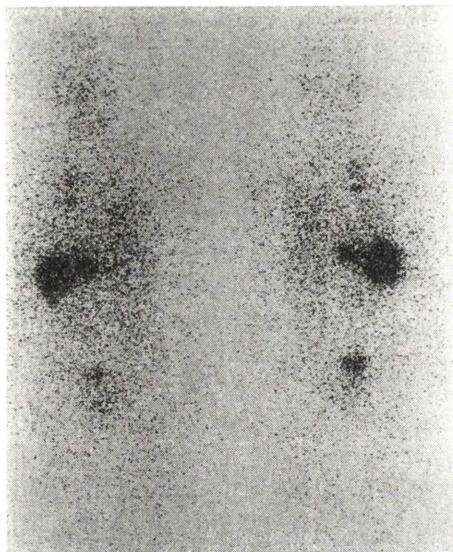


Fig. 4 Whole body scintigram before 3.7 GBq  $^{131}\text{I}$ -MIBG treatment. Scintigram shows remarkable accumulation of  $^{131}\text{I}$ -MIBG in the liver and lung.

は全身倦怠感や食欲低下などもほとんどなく、全身状態は良好に経過した。

投与10日後の $^{131}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィで、治療前のシンチグラフィと同様、肺と肝の転移巣に著明な集積が認められた(Fig. 5)。治療後の胸部単純X線撮影で、肺の転移巣の大きさや、性状にはほとんど変化は認められなかった(Fig. 1B, C)。肝の転移巣については、単純CT(Fig. 2B, C)とMRI(Fig. 3C, D)でその経過を見た。単純CTでは大きさはむしろ増大しているように見えるが内部は次第に低濃度となった。MRI上ではT1強調画像で明らかに腫瘍内部の信号強度が次第に低下した。これらの変化は、腫瘍内部の壊死性変化を表していると思われた。

血中および尿中のカテコールアミンの推移は、 $^{131}\text{I}$ -MIBGによる治療直後はいずれもむしろ高値を示しているが、次第に低下し2か月後には治療前よりも低値になった(Fig. 6)。なお、当施設におけるカテコールアミンの正常値は、血中のアドレナリンは0.04–0.24 pmol/ml、ノルアドレナリンは0.94–3.37 pmol/mlであり、尿中のアドレナ

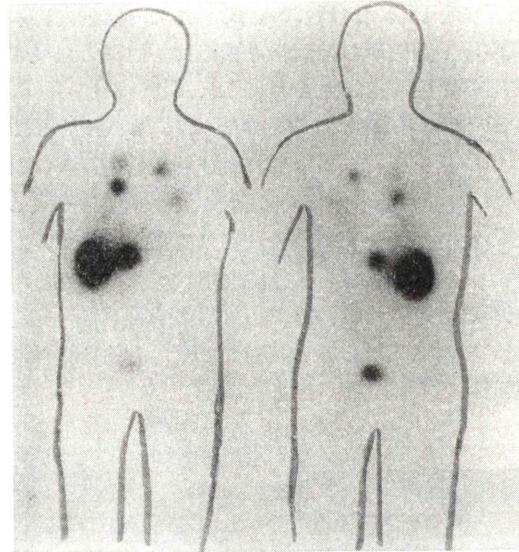


Fig. 5 Whole body scintigram ten days after 3.7 GBq  $^{131}\text{I}$ -MIBG treatment. Scintigram shows remarkable accumulation of  $^{131}\text{I}$ -MIBG in lung and liver.

リンは11–106 nmol/day、ノルアドレナリンは204–953 nmol/dayで、尿量に応じて単位の変換を行った。 $^{131}\text{I}$ -MIBG投与約1か月頃には、高血圧発作も消失し、全身状態も良好であったため軽快退院となり、以後外来にて経過観察している。

### III. 考 察

悪性褐色細胞腫に対する $^{131}\text{I}$ -MIBGによる治療例において、一部の症例では腫瘍の縮小、カテコールアミン濃度の低下などの有用例も報告されている<sup>6,7)</sup>。われわれが経験した症例は肺と肝に転移をきたした悪性褐色細胞腫であり、2か月間経過観察している現段階では肺への多発転移巣については画像上、ほとんど変化を認めなかった。肝内転移巣については縮小傾向は認められないものの、明らかな腫瘍内部の壊死性変化を認めた。また、血中および尿中カテコールアミン値が、 $^{131}\text{I}$ -MIBG投与直後に投与前より著明に上昇し、次第に低下傾向を示し、2か月後には投与前より低値を示すという経過をたどった。この点については岡沢ら<sup>7)</sup>が述べているように、 $^{131}\text{I}$ -MIBG治

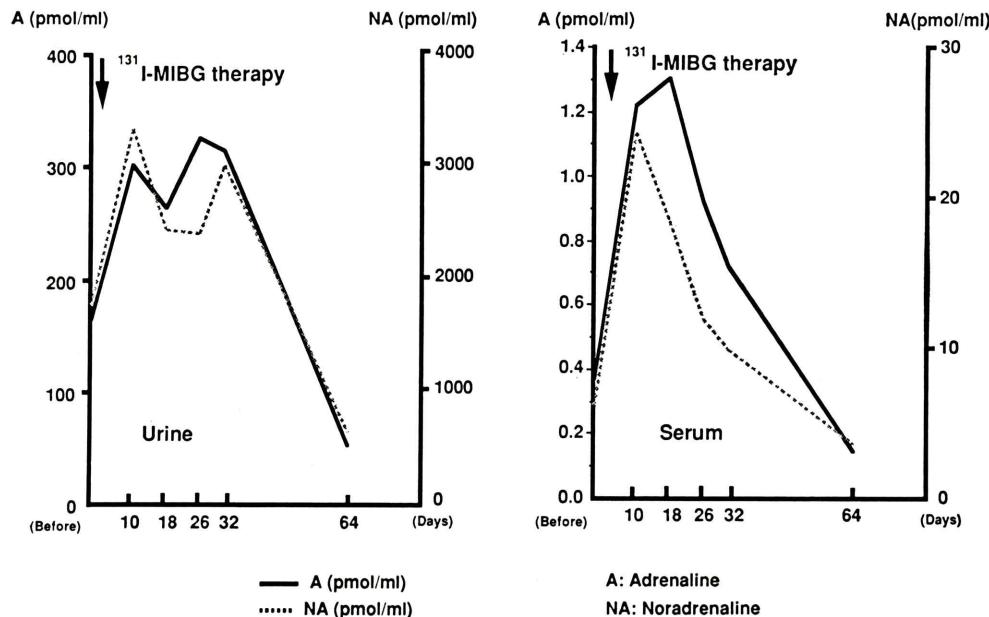


Fig. 6 Serum and urinary level of catecholamine. The level of catecholamine elevates immediately after treatment with  $^{131}\text{I}$ -MIBG, but it decreases gradually.

療により腫瘍組織が傷害を受け、組織内のカテコールアミンが遊離し、血中へ放出されたと考えるのが適当と思われた。本例でも投与後しばらくして高血圧発作が出現するようになったが、これは一時的なカテコールアミン濃度上昇によると思われる。また、肝内転移巣の壊死性変化が認められ、MIBG 治療によるものではなく腫瘍増大に伴う内部崩壊によるものと考えることもできるが、カテコールアミン値の推移とあわせて考慮すると、MIBG 治療による腫瘍組織の破壊によると考えるのが妥当と思われた。このように、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による治療が奏効した場合、腫瘍組織の崩壊によりカテコールアミンが放出され、一過性のクリーゼとよべる病態となりうる可能性があり、厳重な注意が必要であろう。

本症例の場合は、肺および肝に多数の転移巣が存在したため、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による腫瘍への放射線吸収線量を推定できなかった。しかし、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による全身に対する吸収線量については、約 0.22 rad/mCi とされており<sup>3)</sup>、本例の場合は

22 cGy (22 rad) 程度と推定される。しかし、投与後白血球減少などの骨髄抑制所見は見られなかつた。また、本症例では、自覚症状の改善、画像上で腫瘍内部の壊死性変化、カテコールアミン値の低下を見たことから考えて、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 投与は有効であったと考えられる。しかしながら、肺および肝内の転移巣の大きさは縮小しておらず、血中および尿中カテコールアミン値は治療前に比べ低下したもの、なお正常値以上であることより、これらの転移巣が再燃する可能性があり、画像やカテコールアミン値で経過観察しながら 2 回目の $^{131}\text{I}$ -MIBG 投与も検討していく必要があろう。

悪性褐色細胞腫に対する $^{131}\text{I}$ -MIBG 大量投与による治療は、確認した範囲で本邦ではこれまで 5 例を数えるのみで、しかも Sipple 症候群で転移を伴う悪性例はきわめて珍しく、貴重な症例といえよう。

#### IV. 結語

Sipple 症候群における悪性褐色細胞腫の肺、肝

への転移に対し、<sup>131</sup>I-MIBG 3.7 GBq の投与を行い、肝転移巣の著明な壞死性変化を認めた。また、<sup>131</sup>I-MIBG 治療後高血圧発作が出現したが、これは治療により腫瘍組織が崩壊してカテコールアミンが放出されたものと思われ、カテコールアミン値の低下とともに症状は改善した。

なお、<sup>131</sup>I-MIBG は朝日第一ラジオアイソトープ研究所より提供を受けた。

### 文 献

- 1) 高田育子、藤井正樹、楊 忠和、小泉 满、筒井一成、遠藤啓吾、他：<sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィ、MRI の有用性を示した副腎外褐色細胞腫の1例. 放臨 33:1051-1054, 1988
- 2) Houefnagel 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

- 3) McDougall IR: Malignant Pheochromocytoma Treated by <sup>131</sup>I-MIBG. J Nucl Med 25: 249-251, 1984
- 4) Barry LS, Shaio WS, James CS, Brahm S: Iodine-131 MIBG Scintigraphy of the Extremities in Metastatic Pheochromocytoma and Neuroblastoma. J Nucl Med 28: 315-318, 1987
- 5) Jean LB, Denis G, Olivier LF, Catherine C, Leandre P, Jean CB, et al: Therapeutic Effectiveness of Iodine-131 MIBG Metastasis of a Non-secreting Paraganglioma. J Nucl Med 29: 2008-2013, 1988
- 6) 中條政敬、篠原慎治：<sup>131</sup>I-MIBGによる褐色細胞腫および神経芽細胞腫の診療. 臨放 32: 461-470, 1987
- 7) 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 (3): 286-294, 1990
- 8) Thomas JM, Michael CT, Donald WW, James CS, Brahm S: Metabolism of Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine in Patients with Metastatic Pheochromocytoma. J Nucl Med 27: 33-44, 1986

### Summary

#### Radiation Therapy of Sipple Syndrome Using Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine

Mitsuhiro FURUSAWA\*, Osamu SHIMOMURA\*, Seiji TOMIGUCHI\*, Yoshihisa HIROTA\*, Mutsumasa TAKAHASHI\*, Jyoji YAMAUCHI\*\*, Daisuke IWAKO\*\* and Tatsuo SATOH\*\*

\*Department of Radiology, \*\*Third Department of Internal Medicine,  
Kumamoto University School of Medicine

A 40-year-old female who had lung and liver metastases from malignant pheochromocytoma was treated with 3.7 GBq <sup>131</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine). After the treatment, <sup>131</sup>I-MIBG showed increased uptake in the metastatic lesions of the lung and liver. The size of tumor was no significant change on CT and MRI, but the intensity of liver metastases decreased gradually on MRI. Prior to

the treatment, the levels of adrenaline and noradrenaline were high. One to three days after treatment, the level of these laboratory data further increased, but they gradually decreased in 1 to 3 months. These changes may be due to necrosis of tumor tissue.

**Key words:** <sup>131</sup>I-MIBG, Sipple syndrome, Catecholamine.