

《原 著》

¹³¹I-meta iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) シンチグラフィーの集計報告

和泉 元衛*	掛園布美子*	永山 雄二*	桐山 健*
横山 直方*	山下 俊一*	森田 茂樹*	平湯 秀司*
久保 一郎*	大財 茂*	岡本 純明*	森本 眞夫*
長瀧 重信*	本保善一郎**	木下 博史**	計屋 慧實**
中條 政敬***	小嶋 正治****		

要旨 最近 Beierwaltes らがノルアドレナリンの誘導体 ¹³¹I-meta iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG, Fig. 1) を用いた褐色細胞腫のシンチグラフィーを報告し、その後このシンチグラフィーが臨床的に非常に有用であると報告されている。著者らは入院中の Sipple 症候群の患者の再手術適応には ¹³¹I-MIBG による検査が不可欠であったため、少量の ¹³¹I-MIBG を合成して検査したところ非常に良好な結果を得た。その結果を発表したところ日本各地から問い合わせがあり、依頼に応じて各施設に発送していたが、現在 66 施設から 261 例の結果の報告を頂いたのでまとめて報告した。

褐色細胞腫 75 例中 69 例 (92%) に、また Sipple 症候群 8 例 全例 (100%) に腫瘍に一致して ¹³¹I-MIBG の異常集積がみられた。神経芽細胞腫は再発例等含め、15 例中 10 例 (66.7%) に ¹³¹I-MIBG が取り込まれた。甲状腺髓様癌は Sipple 症候群、再発例等含め 12 例中 6 例 (50%) に ¹³¹I-MIBG が取り込まれた。一方、他の高血圧患者 61 例全例に ¹³¹I-MIBG の取り込みはみられなかった。

以上の結果から、¹³¹I-MIBG シンチグラフィーは褐色細胞腫のみならず、神経芽細胞腫、甲状腺髓様癌のすぐれた局在診断法であることが判明した。

I. はじめに

最近 Beierwaltes らがノルアドレナリンの誘導体 (¹³¹I-MIBG) Fig. 1 を用いた褐色細胞腫のシンチグラフィーを報告し、その後このシンチグラフィーが臨床的に非常に有用であると報告されている^{1,2)}。

本邦においてこのシンチグラフィーの臨床利用

が強く望まれていたが、われわれも肺への転移巣が、褐色細胞腫、髓様癌いずれかによるか、その判断が非常に困難な Sipple 症候群患者に ¹³¹I-MIBG シンチグラフィーを施行したいと思っていたところ、友人のフランス Tours 医学研究所の Baulieu 先生より MIBG を入手する機会を得た。

入手した MIBG を ¹³¹I で標識し、上記患者に投与したところ後述のごとく肺の転移巣に明らか

* 長崎大学医学部第一内科

** 同 放射線科

*** 鹿児島大学医学部放射線科

**** 九州大学薬学部

受付：60年 8月 2日

最終稿受付：60年 10月 30日

別刷請求先：長崎市坂本町 7-1 (番 852)

長崎大学医学部第一内科

和 泉 元 衛



NOREPINEPHRINE · ¹³¹I-m-IODOBENZYLGUANIDINE
(¹³¹I-MIBG)

Fig. 1 Chemical structure of ¹³¹I-MIBG.

な取り込みが見られ、肺の転移巣が褐色細胞腫であることが判明し、この¹³¹I-MIBGシンチグラフィーが臨床的に有用であることがうかがえた。そこで、この¹³¹I-MIBGが本邦で合成されることを強く望み、九州大学の小嶋正治教授、当時Beierwaltesのもとから帰国された鹿児島大学の中條政敬講師、第一ラジオアイソotopeにご協力を願ってMIBGの開発が行われた。

その結果、昭和58年夏から少量ではあるが¹³¹I-MIBGが合成され、臨床応用できるようになり、当教室でさらに2例の褐色細胞腫に応用し、その結果をまとめて報告したところ、日本各地から問い合わせがあり、依頼に応じて各施設に発送していたが、現在、66施設から261例の結果の報告を頂いたのでまとめて報告する。

II. ¹³¹I-MIBGシンチグラム

当教室で行った初期のシンチグラムをFigs. 2, 3, 4に示した。

Figure 2は前述のSipple症候群のシンチグラムで右の対照(本態性高血圧症)に比較して明ら

かに肺への異常取り込みが見られ、さらに、肝への転移巣にも取り込まれていた。髄様癌の残存が考えられる甲状腺には取り込みは見られなかった。

Figure 3は副腎左の褐色細胞腫患者のシンチグラムである。腫瘍に一致して明らかな¹³¹I-MIBGの集積が見られる。

Figure 4は副腎外褐色細胞腫の例で中央にみられるごとく、下腹部右に¹³¹I-MIBGの異常集積が見られる。右に示す¹³¹I-Adosterolシンチグラムでは正常の副腎が描出されている。

¹³¹I-MIBGシンチグラフィーの方法は、ルゴール30滴で甲状腺をブロックし、¹³¹I-MIBG 0.5 mCi(約2.5 mCi/mg)を静注し1日、2日、5日目にシンチグラフィーを施行した。いずれの日にも明瞭な取り込みが見られた。

III. ¹³¹I-MIBGの集計

本邦で¹³¹I-MIBGシンチグラフィーは66施設(Table 6)で行われた。各施設から頂いた報告は、昭和60年3月23日現在261例で、褐色細胞腫の確診および疑診例ならびにSipple症候群計157例、

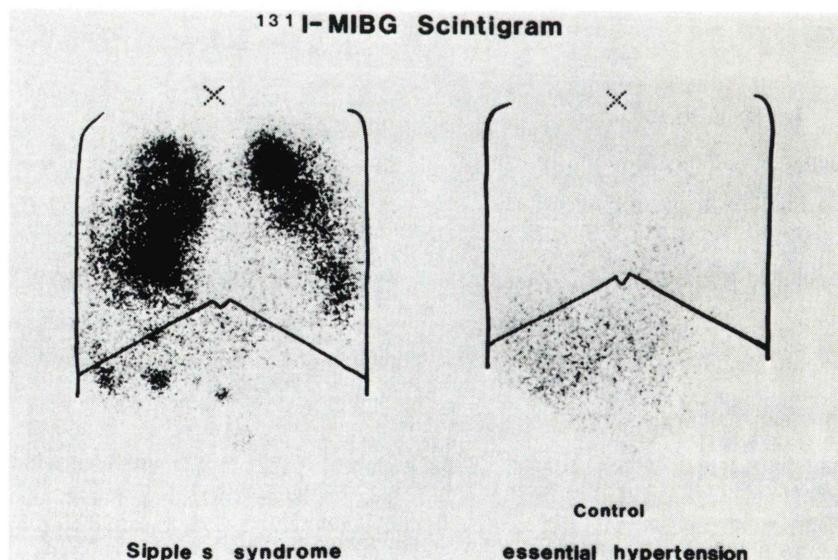


Fig. 2 ¹³¹I-MIBG scintigram of a patient with Sipple's syndrome who had pulmonary and liver metastases (on the left). As control, ¹²⁵I-MIBG scintigram of a patient with essential hypertension (on the right).

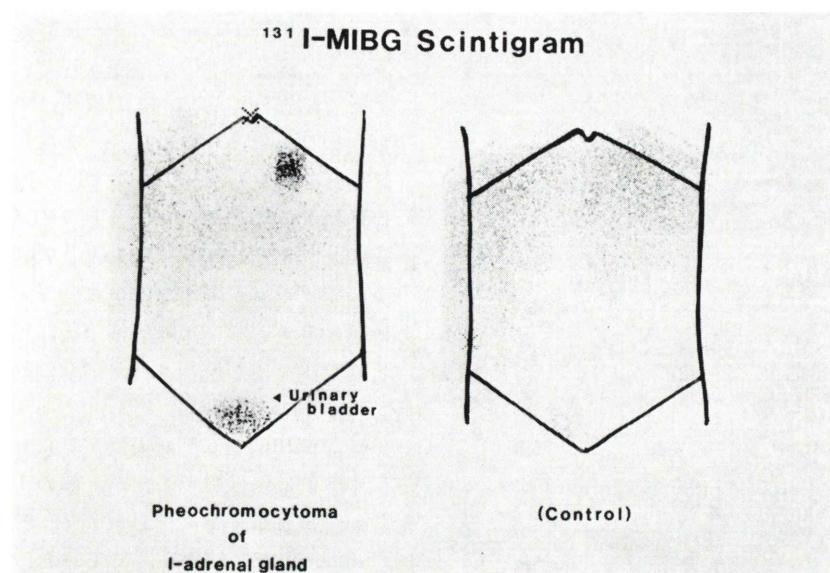


Fig. 3 ¹³¹I-MIBG scintigram of a patient with a pheochromocytoma of the left adrenal (on the left). As control, ¹³¹I-MIBG scintigram of a patient with essential hypertension (on the right).

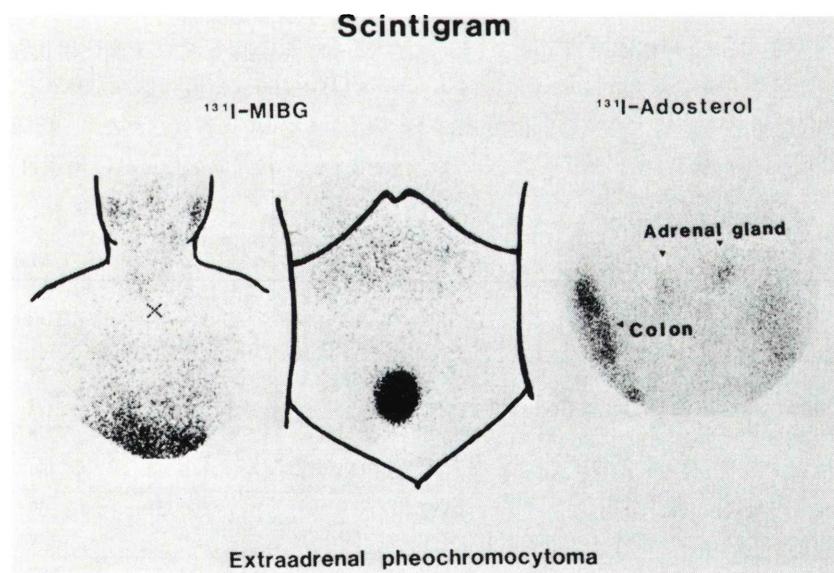


Fig. 4 ¹³¹I-MIBG scintigrams of a patient with extra-adrenal pheochromocytoma (on the left and middle) and ¹³¹I-adosterol scintigram (on the right).

Table 1 Summary of ^{131}I -MIBG scintigraphy
Mar. 23, 1985

	Number of patients
Confirmed pheochromocytoma	82
Suspected „	67
Sipple's syndrome	8
Subtotal	157
Confirmed neuroblastoma	16
Suspected „	2
Von Recklinghausen	2
Ganglioneuroma	1
Subtotal	21
Confirmed medullary carcinoma	8
Suspected „	1
Subtotal	9
Other hypertension	61
Other adrenal tumors	8
Other diseases	5
Subtotal	74
Total	261

神経芽細胞腫の確診および疑診例等16例、甲状腺髓様癌確診、疑診9例、その他の高血圧疾患等65例であった(Table 1)。

(1) 褐色細胞腫

褐色細胞腫の ^{131}I -MIBG 陽性率を Table 2 に示した。確診例は尿中、血中カテコールアミンが著明に増加し、CT、血管造影等で腫瘍の部位が確認されたか、または、手術で診断の確定した例で

ある。疑診例は症状から褐色細胞腫が疑われたが、尿中、血中カテコールアミンは軽度の増加しか見られず、腫瘍の部位は確認されていない例である。

確診例75例中69例(92.0%)に ^{131}I -MIBG が腫瘍に明らかに取り込まれた。術後、再発例1例も ^{131}I -MIBG シンチグラムは陽性であった。Sipple 症候群8例中全例(100%)に ^{131}I -MIBG の異常集積を認めた。疑診例67例中7例に ^{131}I -MIBG シンチグラムが陽性で褐色細胞腫と診断された。確診例6例について腫瘍摘出後、 ^{131}I -MIBG シンチグラフィーが施行されたが全例陰性であった。

(2) 神経芽細胞腫

確診例10例中6例に陽性が見られた。再発例4例中3例に陽性を示したが、他の1例は再発部に放射線療法がすでに行われた後であった。Ganglioneuroma 1例は陽性であった。まとめると神経芽細胞腫15例中10例(66.7%)に陽性像が見られた(Table 3)。

術後2例に ^{131}I -MIBG シンチグラフィーを施行し、いずれも陰性であった。疑診例2例中1例に陽性像が見られた。

(3) 甲状腺髓様癌

Sipple 症候群6例中3例に甲状腺髓様癌部に ^{131}I -MIBG の異常取り込みが見られた。このうち1例は Lancet に報告された³⁾。髓様癌確診例3例中2例に陽性像が見られ、術後再発例3例中1

Table 2 ^{131}I -MIBG scintigraphy of pheochromocytoma

Mar. 23, 1985

	^{131}I -MIBG scintigram		Total
	Positive	Negative	
Confirmed pheochromocytoma	69 (92.0%)	6	75
Confirmed pheochromocytoma (recurrence)	1		1
Sipple's syndrome	8 (100%)		8
Subtotal	78 (92.9%)	6	84
Suspected pheochromocytoma	6	60 (2*)	67
Confirmed pheochromocytoma (operated)		6	6
Total	85	72	157

Note: Confirmed case: markedly increased urinary and serum catecholamines and confirmed localization of tumor

Suspected case: slightly increased urinary and serum catecholamines

*very slight accumulation of ^{131}I -MIBG by both adrenal glands

Table 3 ¹³¹I-MIBG scintigraphy of neuroblastoma

Mar. 23, 1985

	Positive	Negative	Total
Confirmed neuroblastoma	6	4	10
Confirmed neuroblastoma (recurrence)	3	1	4
Ganglioneuroma	1		1
Subtotal	10 (66.7%)	5	15
Confirmed neuroblastoma (operated)		2	2
Suspected neuroblastoma	1	1	2
Von Recklinghausen		2	2
Total	11	10	21

*after radiation therapy

Table 4 ¹³¹I-MIBG scintigraphy of medullary carcinoma

Mar. 23, 1985

	Positive	Negative	Total
Sipple's syndrome	3	3	6
Confirmed medullary carcinoma	2	1	3
Confirmed medullary carcinoma (recurrence)	1	2	3
Subtotal	6 (50.0%)	6	12
Suspected medullary carcinoma		1	1
Sipple's syndrome (operated)		2	2
Total	6	9	15

Table 5 ¹³¹I-MIBG scintigraphy of other disease
Mar. 23, 1985

	Positive	Negative	Total
Other hypertensive patients	61 (*13)	61	
Other adrenal tumors	8	8	
Other diseases	5	5	
Total	74	74	

*very slight accumulation of ¹³¹I-MIBG by normal adrenal glands

例に陽性像が見られた。まとめると、髓様癌12例中6例(50%)に陽性が見られた。Sipple症候群の髓様癌摘出後の2例では陰性であった(Table 4)。

(4) 他の疾患

褐色細胞腫以外の高血圧疾患者61例に¹³¹I-MIBGシンチグラフィーを行ったが、全例陰性であった。その中で13例において、両側副腎にシンチグラム上ごく軽度の集積像が見られた(Table 5, Table 5の*印に示す)。褐色細胞腫以外の副腎腫

瘍8例、その他の疾患5例いずれも陰性であった。

(5) 副作用

¹³¹I-MIBGシンチグラフィーを行った261例について副作用調査を行ったが、全例に副作用は認められなかった。

IV. 考 案

Beierwaltesらは、数年来褐色細胞腫に特異的に集積する放射性化合物の開発を試みてきた^{4~6}。その結果、前述のノルアドレナリン誘導体である¹³¹I-meta iodobenzylguanidine(¹³¹I-MIBG)を用いた褐色細胞腫のシンチグラフィーが非常にすぐれた局在診断法であると見いだした¹。

今回の本邦における¹³¹I-MIBGシンチグラフィーの集計では、84例の褐色細胞腫中78例(92.9%)と非常に高い陽性率を示し、褐色細胞腫の局在診断として非常にすぐれていることが判明した。Beierwaltesらのその後の集計でも73例中

Table 6

愛知医科大学	放射線科	島根医科大学	放射線科
秋田県立脳血管研究センター	神経内科	昭和大学	内第放
愛媛大医学	放射線科	葉波京京	第二射
大分医大医学	放射線科	慈恵子	放
大分県立病院	第二内科	会	放
大阪市立大医学	第一内科	医	放
大阪阪大医学	第一内科	科	放
鷹揚腎研究所	放射線科	大	放
岡山大医学	泌尿器科	病	放
鹿児島大医学	核医学	病	放
金沢大医学	核医学	病	放
金川崎医科大	放射線科	門	放
北岐里大医学	放射線科	古	放
九州市大医学	放射線科	屋	放
京都都立医科大	放射線科	市	放
杏林大医学	放射線科	駿	放
熊本大医学	放射線科	河	放
熊本大医学	代謝	大	放
久留米大医学	第三内科	松	放
慶應大医学	放射線科	松	放
神戸市立中央市民病院	核医学	庫	放
国立岩国病院	外	島	放
国立国府台病院	放射線科	福	放
国立佐賀病院	内	島	放
国立循環器病センター	核医学(RI)	北	放
国立長崎中央病院	内	三宮	放
国立名古屋病院	内	山	放
産業医科大学	第一内科	山	放
自衛隊中央病院	内	横	放

(アイウエオ順)

67例(92%)に陽性像がみられており、本邦の結果と一致していた⁷⁾。

¹³¹I-MIBG が褐色細胞腫に取り込まれる機序として、その構造がノルアドレナリンと類似しているため、副腎髓質のカテコールアミン uptake の機序と同様な機序が考えられている。その根拠の一つとして、ノルアドレナリンの uptake を抑制するレセルビン、三環系抗うつ剤は、¹³¹I-MIBG の集積も同様に抑制した。一方、ノルアドレナリンの uptake を抑制しないフェノオキシベンザミン、プロプラノールは、¹³¹I-MIBG の取り込みを抑制しなかった¹⁾。さらに、犬の実験において取り込

まれた ¹³¹I-MIBG は、副腎髓質の chromaffin storage guanules の中に存在した⁸⁾。

神經芽細胞腫 15 例中 (Ganglioneuroma 1 例を含む) 10 例 (66.7%) に ¹³¹I-MIBG 陽性像が得られ、神經芽細胞腫の局在診断にも臨床的に有用であることが示唆された。同様に神經芽細胞腫⁹⁾、Paraganglinoma¹⁰⁾ の ¹³¹I-MIBG の集積像が報告されている。これら組織では、カテコールアミンの代謝産物が認められ、電顕でカテコールアミン storage guanules などが見られ、カテコールアミンの分泌は稀であるが、uptake があるものと思われる。

甲状腺髓様癌 12 例中 6 例 (50%) に ¹³¹I-MIBG の集積を認めた。これまでに、髓様癌の ¹³¹I-MIBG 関性像の報告はなく、本邦におけるこの結果は世界で初めてのことであり、非常に興味ある事実である。¹³¹I-MIBG シンチグラフィーが甲状腺髓様癌の局在診断にも利用され得ることを示唆する結果である。¹³¹I-MIBG の集積の機序は不明であるが、髓様癌が Neuroectodermal origin とすれば神経芽細胞腫、Paraganglinoma への取り込み機序と同様な機序が存在する可能性がある。事実、甲状腺髓様癌組織内にカテコールアミンが高濃度であったという発表がある¹¹⁾。褐色細胞腫以外の高血圧疾患患者 56 例中全例が ¹³¹I-MIBG シンチグラムでは陰性で、false positive 例は認められず本法は、すぐれた褐色細胞腫のシンチグラフィーである。しかしながら、13 例に両側副腎にごく軽度の ¹³¹I-MIBG の集積が見られた。Nakajo らも正常副腎の 20% 以下ではあるが同様な取り込みを報告している¹²⁾。

副腎髓質をはじめ、正常交感神経組織はカテコールアミンを uptake するので ¹³¹I-MIBG が取り込まれることは予想されるが、¹³¹I-MIBG の量が少なければ正常組織は描出されにくく、異常に発育した褐色細胞腫、神経芽細胞腫等では集積像が認められると思われる。

褐色細胞腫、神経芽細胞腫、甲状腺髓様癌に ¹³¹I-MIBG が特異的に取り込まれることから、¹³¹I-MIBG を用いた放射線療法が期待される。Sisson らは 5 例の悪性褐色細胞腫患者に 3-10 か月ごとに 1 回 97-197 mCi 投与し、2 例に自覚、他覚所見の改善が見られ、腫瘍の大きさは約 30% に減少したと報告している¹³⁾。本邦では、治療に必要な十分量の ¹³¹I-MIBG が産生されていないため治療経験はないが、今後ぜひ取り入れるべき治療方法である。

V. まとめ

以上、当教室における ¹³¹I-MIBG シンチグラム紹介、ならびに本邦におけるシンチグラフィーの集計結果を述べた。¹³¹I-MIBG シンチグラフ

ィーは、褐色細胞腫のみならず神経芽細胞腫、甲状腺髓様癌のすぐれた局在診断法であることが判明した。

稿を終わるにあたり、今回の集計にご協力いただいた 66 施設 (Table 6) の研究協力機関に深謝いたします。また、¹³¹I-MIBG の作製にご尽力いただいた第一ラジオアイソトープ社に感謝いたします。

文 献

- 1) Sisson JC, Frager MS, Valk TW, et al: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med* **305**: 12-17, 1981
- 2) Valk TW, Frager MS, Gross MD, et al: Spectrum of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia. *Ann Intern Med* **94**: 762-767, 1981
- 3) Endo K, Shiomi K, Kasagi K, et al: 1984 Imaging of medullary thyroid cancer with ¹³¹I-MIBG. *Lancet* **I**: 233, 1984
- 4) Ice RD, Wieland DM, Beierwaltes WH, et al: Concentration of dopamine analogues in the adrenal medulla. *J Nucl Med* **16**: 1147-1151, 1975
- 5) Morales JO, Beierwaltes WH, Counsell RE, et al: The concentration of radioactivity from labeled epinephrine and precursors in the dog adrenal medulla. *J Nucl Med* **8**: 800-809, 1967
- 6) Weiland DM, Swanson DP, Brown LE, et al: Imaging the adrenal medulla with a I-131-labeled antiadrenergic agent. *J Nucl Med* **20**: 155-158, 1979
- 7) 中條政敬、島袋国定、篠原慎治、他：褐色細胞腫および交感神経親和性製剤 ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) の使用経験について。核医学 **21**: 1042, 1984
- 8) Wieland DM, Brown LE, Tobes MC, et al: Imaging the primate adrenal medulla with [¹³¹I] and [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine: Concise communication. *J Nucl Med* **22**: 358-364, 1981
- 9) Kimming B, Brandeis WE, Eisenhut M, et al: Scintigraphy of a neuroblastoma with ¹³¹I-metabolonbenzylguanidine. *J Nucl Med* **25**: 773-775, 1984
- 10) Smit AJ, Essen LH, Hollema H, et al: Meta-[¹³¹I] iodobenzylguanidine uptake in a nonsecreting paraganglioma. *J Nucl Med* **25**: 984-986, 1984
- 11) 佐藤幸示、筒井一哉、鴨井久司、他：甲状腺髓様癌のカテコラミン産生。日本内分泌学会雑誌 **61**: 341, 1985 (第 58 回 日本内分泌学会学術総会抄録)
- 12) Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al: The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[¹³¹I] iodobenzylguanidine (¹³¹I-

- MIBG) in man: Evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* **24**: 672-682, 1983
 13) Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, et al: Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* **25**: 197-206, 1984

Summary

Clinical Applications of ^{131}I -Meta Iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) Scintigraphy in Japan

Motomori IZUMI*, Fumiko KAKEZONO*, Yuji NAGAYAMA*, Takeshi KIRIYAMA*, Naokata YOKOYAMA*, Shunichi YAMASHITA*, Shigeki MORITA*, Hideji HIRAYU*, Ichiro KUBO*, Shigeru OHTAKARA*, Sumiaki OKAMOTO*, Isao MORIMOTO*, Shigenobu NAGATAKI*, Zenichiro HONPO**, Masataka NAKAJYO*** and Masaharu KOJIMA****

*The First Department of Internal Medicine,

**Department of Radiology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

***Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

****Faculty of Pharmacology, Kyushu University, Fukuoka

Since Beierwaltes et al initially described a scintigraphy of pheochromocytomas using ^{131}I -meta iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG), it has subsequently been reported that ^{131}I -MIBG scintigraphy is useful for localization of pheochromocytomas. We had a patient with Sipple's syndrome who had pulmonary metastases and persistent hypertension after removal of a pheochromocytoma of an adrenal. ^{131}I -MIBG scintigraphy was performed on this patient and the pulmonary metastases were subsequently found to be malignant pheochromocytoma. Since the time this case was reported, we have received numerous requests for ^{131}I -MIBG from many places throughout Japan. We have sent ^{131}I -MIBG in response to these requests and ^{131}I -MIBG scintigraphy has been performed on 261 patients at 66 different locations. There were 75 patients with pheochromocytoma and 69 (92%) showed an abnormal

accumulation of ^{131}I -MIBG in the tumor. All 8 Sipple's syndrome patients (100%) had positive ^{131}I -MIBG scintigrams. Positive scintigrams were observed in 10 of 15 patients (66.7%) with neuroblastoma, and in 6 of 12 patients (50%) who had medullary carcinoma of the thyroid. On the other hand, 61 hypertensive patients without clinical or biochemical manifestations of pheochromocytoma showed no abnormal accumulation of ^{131}I -MIBG, so it appears that there were no false negative scintigrams.

These results indicate that ^{131}I -MIBG scintigraphy is clinically useful for the localization of not only pheochromocytomas but also for neuroblastomas and medullary carcinomas.

Key words: Pheochromocytoma, Medullary thyroid carcinoma, Neuroblastoma, ^{131}I -MIBG scintigraphy.