

《ノート》

## 神経芽細胞腫における I-131-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) シンチグラフィの臨床知見

Clinical Experience of Scintigraphy with I-131-metaiodobenzylguanidine in Neuroblastoma

塚本江利子\* 伊藤 和夫\* 中駄 邦博\* 藤森 研司\*  
古館 正従\* 齊藤知保子\*\*

Eriko TSUKAMOTO\*, Kazuo ITOH\*, Kunihiro NAKADA\*, Kenji FUJIMORI\*,  
Masayori FURUDATE\* and Chihoko SAITO\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Medical School

\*\*Department of Radiology, Sapporo General Hospital

### I. 緒 言

神経芽細胞腫は小児における悪性固形腫瘍のなかで最も発生頻度の高い腫瘍<sup>1)</sup>であり、現在その診断は VMA によるマスキングを始めてとして CT, その他の画像診断によって行われている<sup>2,3)</sup>。しかし、転移を持つ症例においてはいくつかの診断手段を組み合わせなければその正確な拡がりを把握することが困難なことが多い。しかも治療にあたっては腫瘍の拡がりによる病期の把握は重要である<sup>4,5)</sup>。I-131-metaiodobenzylguanidine (以下 MIBG) は褐色細胞腫の局在診断用剤として高い診断率をもつことが知られている<sup>6)</sup>が、神経芽細胞腫にも転移を含め特異的に集積することがいくつか報告されている<sup>7-9)</sup>。

今回、われわれは 7 名の小児に MIBG シンチグラフィを施行する機会を得たので神経芽細胞腫

における MIBG の意義について検討した。

### II. 対象および方法

対象は Table 1 にその臨床所見を示した。その内訳は、神経芽細胞腫の術後で再発および転移を疑われた症例 4 例、腹部に神経芽細胞腫を疑わせる腫瘍を持つ症例が 3 例である。年齢は 1 歳から 14 歳まで分布しており、男子 2 例、女子 5 例であった。

MIBG は体重に応じて 100~500  $\mu$ Ci をゆっくりと静注後、48 時間後に全身撮像し、さらに CT で腫瘍を認めた部位のスポット撮像を施行した。症例によっては、全身スキャンで腫瘍への集積を疑われた部位や 72 時間後の撮像を追加した。全身撮像は wholebody scanner (SCC 1050W) または gamma camera ( $\Sigma$ 410S), スポット撮像は  $\Sigma$ 410S を使い、高エネルギー用コリメータを使用した。スポット撮像は 1 画像 100 K count または 10~15 分の収集をした。3 症例に対しては治療の経過を追って、2 回以上の検査を施行した。

**Key words:** Neuroblastoma, VMA, Storage granule, I-131-metaiodobenzylguanidine.

\* 北海道大学医学部核医学講座

\*\* 市立札幌病院放射線科

受付: 61 年 2 月 17 日

最終稿受付: 61 年 2 月 17 日

別刷請求先: 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (☎060)

北海道大学医学部核医学講座

塚本 江利子

Table 1 Correlation between scintigraphic findings and other findings

| Patients  | Sex/Age | Prior Therapy     | Urinary CA VMA | Scintigraphy |  | Extension of tumor                |    | Histology    |
|---|---------|-------------------|----------------|--------------|--|-----------------------------------|----|--------------|
|   |         |                   |                | n            | Tumor  | CT scan                           | BM |              |
| Patients suspected recurrence of neuroblastoma          |         |                   |                |              |  |                                   |    |              |
| 1. A.N.   | 16/F    | Op, Rad,<br>Chemo | 7.0<br>(-)     | 1            | Negative   | Negative                          | -  | Neurob*      |
| 2. M.M.   | 9/F     | Rad,<br>Chemo     | 4.5<br>(-)     | 1            | Negative   | Rt Shoulder                       | -  | Neuroe       |
| 3. O.T.*  | 10/F    | Chemo             | 50.3<br>(+)    | 4            | Skull<br>Liver<br>Paraaorta<br>Bone Marrow                             | Skull<br>Liver<br>Paraaorta       |    | Neurob       |
| 4. T.Y.   | 8/F     | Op, Rad,<br>Chemo | 2.6<br>(-)     | 2            | Negative   | Pancreas                          | +  | Neurob       |
| Patients with abdominal mass suspected of neuroblastoma |         |                   |                |              |  |                                   |    |              |
| 5. K.Y.   | 11/M    | None              | 28.9<br>(+)    | 2            | Rt ADG<br>Skull<br>Paraaorta<br>Bone Marrow                            | Rt ADG<br>Skull<br>Paraaorta      |    | Neurob       |
| 6. T.I.   | 1/F     | None              | 2.7<br>(-)     | 1            | Negative   | Intra PV                          | -  | Rhabdo       |
| 7. N.K.   | 11 M/M  | Chemo             | 63.6<br>(+)    | 2            | Rt ADG (?)<br>Skull<br>Orbita<br>Liver<br>Paraaorta (?)<br>Bone Marrow | Rt ADG (?)<br><br>Orbita<br>Liver |    | not obtained |

Abbreviation; CA: catecholamine, VMA: vanillylmandelic acid (mg/day), n: number of scintigraphy,

BM: bone marrow invasion, Op: operation, Rad: radiation, Chemo: chemotherapy, Neurob: neuroblastoma, Neuroe: neuroepithelioma, Rhabdo: rhabdomyosarcoma, ADG: adrenal gland, PV: pelvis.

Note; \*: biopsy of lymph node below diaphragm

\*\* : recurrence 9 years after the initial treatment

### III. 結 果

再発症例 1 例と右副腎原発の神経芽細胞腫初発例 1 例, および肝と眼窩部に腫瘤を認めた 1 例において転移を含めた腫瘍の陽性描出を認めた (Table 1, case No. 3, 5, 7). この 3 例においては CT スキャンで認められた腫瘤すべてに集積を認めたほか, 骨髄転移の描出も認めた. また, この 2 例において, 治療の経過を追って施行した 2 回目以降の MIBG スキャンでは集積の範囲や程度に変化を認め, 治療効果を示唆する所見が得られた (Table 1, case No. 3, 5).

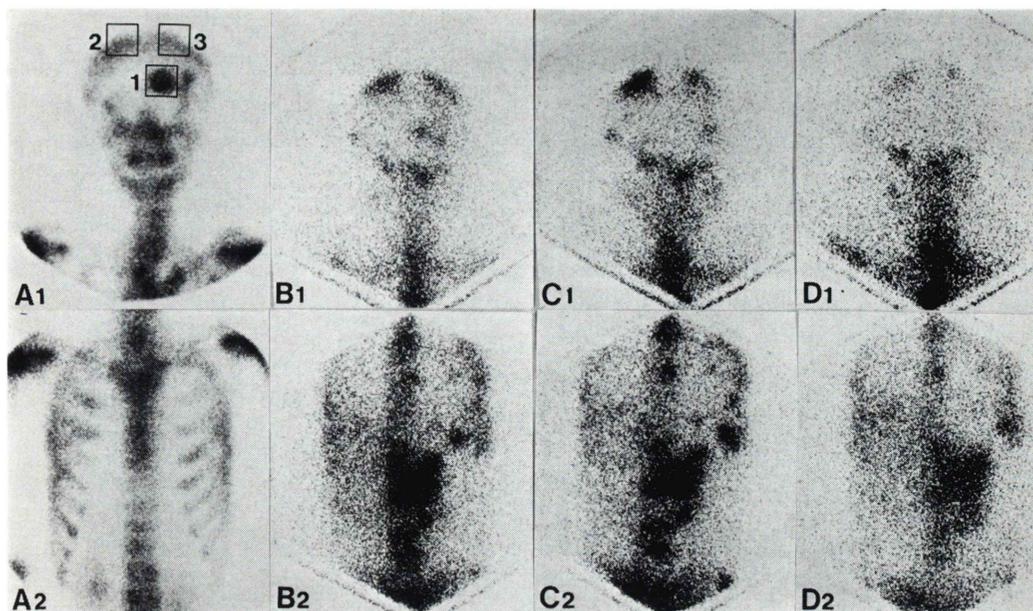
陰性例においては, 1 例は神経芽細胞腫ではな

いことが証明されたが (Table 1, case No. 6), 他の 3 例では検査前または検査後に神経芽細胞腫と病理組織診断された腫瘤を持っていた (Table 2, case No. 1, 2, 4). これらの症例では VMA が陰性で本検査施行前に化学療法と放射線療法をうけていた. また, このうち 1 例において心臓における著明な集積を認めた.

以下に代表的な症例を呈示する.

#### 症例 1 (Fig. 1, Table 1, case No. 3)

10歳, 女子. 生後 5 か月にて神経芽細胞腫と診断され, 開腹手術をうけたが, 切除不能. 化学療法および放射線療法にて 1 年後治癒と判定された. ところが, 10年後, 発熱を認め, 当院小児科を受

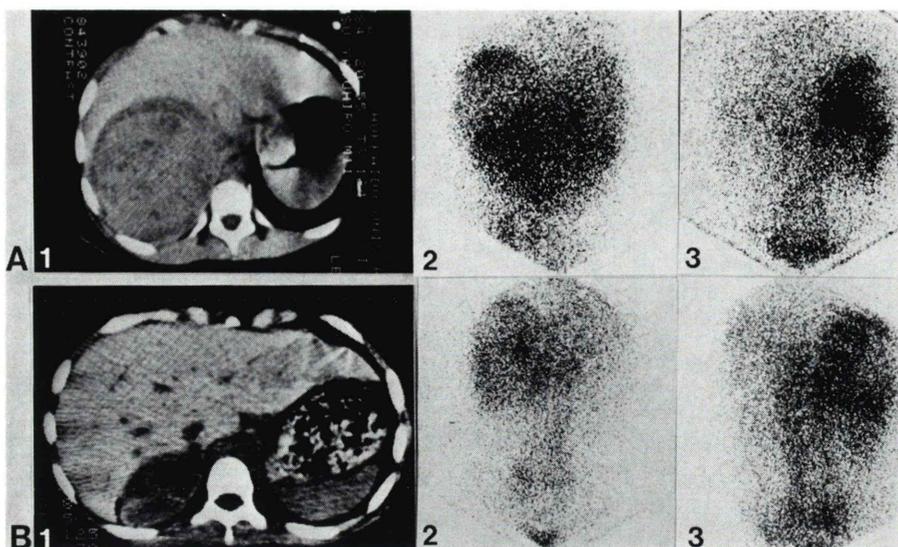


**Fig. 1** Case No. 3 O.T., 10 years, female.  
 A: bone scintigraphy before therapy  
 1: head, anterior, 2: chest, anterior  
 B: MIBG scintigraphy before therapy  
 1: head, anterior, 2: abdomenn, anterior  
 C: MIBG scintigraphy after chemotherapy and radiation (1: 3,250 rad,  
 2: 2,000 rad, 3: 2,000 rad)  
 1: head, anterior, 2: abdomen, anterior  
 D: MIBG scintigraphy after chemotherapy and radiation (1: 5,050 rad,  
 2: 4,400 rad, 3: 4,500 rad)  
 1: head, anterior, 2: abdomen, anterior  
 Note that three lesions in the head shows less MIBG uptake after radiation.

診した。CT スキャンで頭蓋骨，肝，傍大動脈部に腫瘍があり，骨髓穿刺にてプソイドロゼット細胞を認めたため，神経芽細胞腫の再発と診断された。MIBG シンチグラフィに先だて行われた骨スキャンでは頭蓋骨に3か所の異常集積が認められた。MIBG シンチグラフィにては頭蓋骨，肝，傍大動脈部，骨髓に異常集積を認めた。その後，施行された化学療法および放射線療法の経過を追って，MIBG シンチグラフィが繰り返された。しかし，Fig. 1 のように放射線療法を施行した頭蓋骨は集積低下を認めたが，他の部位には変化を認めなかった。頭蓋骨の腫瘍は CT スキャンでも縮小を認めた。

**症例 2 (Fig. 2, Table 1, case No. 5)**

11歳，男子。生来，著患なく経過。発熱，全身倦怠感にて某医受診し，腹部腫瘍を指摘された。CT スキャンにて右副腎腫瘍と傍大動脈部に腫瘍を認めた。骨髓穿刺にてプソイドロゼット細胞を認め，VMA は 28.9 mg/day と高値を示したため，神経芽細胞腫が疑われた。I-131-MIBG シンチグラフィでは頭蓋骨，右副腎，傍大動脈部，骨髓に集積が認められた。化学療法後に再度施行された MIBG シンチグラフィでは右副腎腫瘍の縮小が確認された。この後，摘出された右副腎腫瘍の病理組織診断は神経芽細胞腫であった。



**Fig. 2** Case No. 5 K.Y., 11 years, male.

A: Before chemotherapy

1: CT scan, upper abdomen, 2: MIBG scintigraphy, abdomen, anterior, 3: MIBG scintigraphy, abdomen, posterior

B: After chemotherapy

1: CT scan, upper abdomen, 2: MIBG scintigraphy, abdomen, anterior, 3: MIBG scintigraphy, abdomen, posterior

Note that right adrenal tumor in the CT scan corresponds to marked MIBG concentration in the upper abdomen. Both CT scan and MIBG scintigraphy show decrease in size of the tumor after chemotherapy.



**Fig. 3** Case No. 4 T.Y., 8 years, female.

A: CT scan, upper abdomen

B: MIBG scintigraphy, face and chest, anterior

C: MIBG scintigraphy, abdomen, anterior

Note that no definite abnormal MIBG concentration in the abdomen in spite of tumor invasion to the pancreas body that CT scan shows. MIBG scintigraphy shows marked MIBG concentration in the heart.

### 症例 3 (Fig. 3, Table 1, case No. 4)

8歳, 女子. 腹部膨満, 腹痛を主訴として某医受診. CT スキャンにて左副腎の腫瘍および腓体部への浸潤を認めた. 化学療法の後手術を施行したが, 腓への浸潤はとりきれず, 手術後, 放射線療法を施行した. この時の腫瘍の病理組織診断は神経芽細胞腫であった. Fig. 3 に放射線治療後の CT スキャンを示したが, 腓体部の腫瘍は残存している. MIBG シンチグラフィでは腫瘍への集積は認められず, 心臓部への強い集積が認められた. この時, 術前高値であった VMA は正常値となっていたが, 血中カテコールアミンは測定されていない. なお, 腓体部の腫瘍はその後 1 年たった現在徐々に縮小しつつある.

## IV. 考 察

神経芽細胞腫は褐色細胞腫と発生学的に同じ neural crest 由来の腫瘍である<sup>10</sup>. 1979年にMIBGが開発<sup>11,12</sup>されて以来, MIBGによる褐色細胞腫の診断については多くの報告がなされており, その有用性についてはほぼ確立されている<sup>13-15</sup>. 神経芽細胞腫においては1982年のShapiroらによる最初の試み<sup>16</sup>以来, 欧米のいくつかの施設で, その臨床的意義が検討されてきた<sup>17,18</sup>. 症例数において褐色細胞腫ほどの報告がなく, その診断率などの検討はおくれているが, 神経芽細胞腫でも腫瘍の陽性描出が得られ, しかも他の診断手段で知り得なかった情報を得られることがあるという点はほとんどの報告<sup>7-9,17,18</sup>で一致した結論である. 今回のわれわれの経験でも3例に腫瘍の陽性描出が認められ, そのうち1例ではCTスキャンや骨髄穿刺で得られなかった部位の腫瘍描出が認められた. また, 2例において行われた治療前後の検査では治療の効果をみることができた. このことは, MIBGが神経芽細胞腫の診断のみならず, 経過観察にも有用であることを示唆する.

しかし, 今回, われわれの経験で認められたように神経芽細胞腫が存在していながらその陽性描出が認められない例が少なくないことがいくつかの報告で指摘されている. このような症例では本

報告と同じようにVMAが低値で化学療法や放射線療法が施行されていた<sup>17,18</sup>. この理由は明らかではないが, MIBGの集積機序がおもに褐色細胞腫や神経芽細胞腫で認められる貯蔵顆粒内への取り込みによる<sup>19,20</sup>ことと神経芽細胞腫では貯蔵顆粒内においてVMAが産生されることを考慮に入れるならば, 以下の推定が考えられる. VMAの低下例では, 1) 顆粒の数が少ないためMIBGの取り込みが絶対的に少ない, 2) 顆粒内でのVMA産生が低下しており, 同時にMIBGの摂取する能力も低下している. その結果としてVMA低値例では腫瘍が存在していてもMIBGによる腫瘍の陽性描出が得られないと考えられるのである. この推定を支持するものとして治療前の神経芽細胞腫例についてはVMA値が低いほど腫瘍の顆粒の数が少ないことが報告されている<sup>21</sup>. しかも顆粒が多いほど腫瘍は分化しており, 予後がよいことがいわれている. 最近, Buckらは神経芽細胞腫の3つのcell lineを使い, それぞれのMIBGのuptakeを調べ, その1つのみに特異的にMIBGのuptakeがあるのを発見した<sup>22</sup>. そして, 彼らはこの取り込みの違いを細胞の成熟度の違いによると推定している. このことは, 前述のわれわれの推定を支持する. しかし, このことは治療前の神経芽細胞腫にいえることであり, 治療に伴って観察されたMIBGの集積の低下が腫瘍細胞あるいは病巣のいかなる病態と関連して捉えることができるのかは不明で, 今後検討していくべき臨床的に重要な課題と考える.

また, 今回の経験では1例に強い心臓の描出が認められた. Nakajoらは血中カテコールアミンと心臓へのMIBGの集積との間に逆比例の関係があることを報告している<sup>23</sup>が, この症例では血中カテコールアミンが測定されておらず, その心臓描出との関係は不明である. また, Nakajoらは交感神経障害や褐色細胞腫の患者で心臓および肝へのMIBGのuptakeが低下することを報告している<sup>24</sup>. われわれの経験した3例の腫瘍描出例でも, 全例で心臓の描出は認められず, 腫瘍部以外の肝の描出は不良だった.

MIBG は現在、欧米では神経芽細胞腫の診断のみならず、治療への応用が検討され、その効果が期待されている<sup>25,26)</sup>。また、診断においては、I-131 から I-123 への転換がはかられ<sup>27,28)</sup>、より安全で精度の高い結果が得られつつある。このことは現在行われているマスキングで発見された VMA 陽性例に MIBG を施行し、その存在診断とともに局在診断率をも高める可能性があることを示唆する。われわれも今後症例を重ね、神経芽細胞腫における MIBG の臨床的意義を検討する所存である。

## V. 結 語

神経芽細胞腫の原発および再発転移を疑われた小児 7 例に MIBG を施行し、3 例に腫瘍の陽性描出を認めた。このうち 2 例に治療前後で検査を施行し、治療の効果を認めた。このことより MIBG は神経芽細胞腫の経過観察に有用であることが示唆された。また、神経芽細胞腫が存在しているにもかかわらず、陽性描出を認めない症例があり、このような症例では VMA の低値や治療歴を認める傾向があった。

謝辞 本研究にご協力いただいた北海道大学 RI 検査室の技師諸氏にお礼申し上げます。また、本研究に用いた MIBG は長崎大学第一内科長瀧重信教授のご厚意により第一ラジオアイソトープ研究所より供給されたもので、深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍、昭和 58 年登録症例の全国集計結果の報告。日本小児外科学会雑誌 **21**: 117-142, 1985
- 2) Miller JH, Sato JK: Adrenal origin tumors. In *Imaging in Pediatric Oncology* Miller JH, ed Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp. 305-340
- 3) Stark DD, Moss AA, Brasch RC, et al: Neuroblastoma: Diagnostic imaging and staging. *Radiology* **148**: 101-105, 1983
- 4) Kinner-Wilson L, Draper G: Neuroblastoma. Its natural history and prognosis: A study of 487 cases. *Br Med J* **3**: 301-307, 1974
- 5) Thomas PRM, Lee JY, Fineberg BB, et al: An analysis of neuroblastoma at single institution. *Cancer* **53**: 2079-2082, 1984
- 6) McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, et al: Radioiodobenzylguanidine for the scintigraphic localization and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med* **15**: 132-153, 1985
- 7) Hattner RS, Huberty JP, Engelstad BL, et al: Localization of m-iodo(<sup>131</sup>I)benzylguanidine in neuroblastoma. *AJR* **143**: 373-374, 1984
- 8) Kimmig B, Brandeis WE, Eisenhut M, et al: Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **25**: 773-775, 1984
- 9) Hoefnagel CA, Voute PA, de Kraker J, et al: Total-body scintigraphy with <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine for detection of neuroblastoma. *Diagn Imag Clin Med* **54**: 21-27, 1985
- 10) Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* **303**: 436-444, 1980
- 11) Wu JL, Wieland DM, Brown LE, et al: Adrenal imaging with an I-131-p-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **20**: 681, 1979 (abstr)
- 12) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, et al: Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: Adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* **21**: 349-353, 1980
- 13) Sisson JC, Frager MS, Gross MD, et al: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med* **305**: 12-17, 1981
- 14) Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al: The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary agent m[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (131-I-MIBG) in man: Evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* **24**: 672-673, 1983
- 15) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the Locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med*, 1985
- 16) Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH: Experience with the use of <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine for locating pheochromocytomas, in Raynaud C(ed): *Nuclear Medicine and Biology*. Paris, Pergamon, 1982, pp. 1265-1268
- 17) Oneliogetti O, Shapiro B, Sisson JC, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the location of neuroblastoma: Preliminary experience in ten cases. *J Nucl Med* **26**: 736-742, 1985
- 18) Munkner T: <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy of neuroblastomas. *Semin Nucl Med* **15**: 154-160, 1985
- 19) Jacques S, Tobes MC, Sisson JC, et al: Mechanism of uptake of norepinephrine and meta-iodobenzylguanidine into cultured human pheochromocytoma

- cells. *J Nucl Med* **25**: p. 122, 1984 (abstr)
- 20) Tobes MC, Jacques S, Sisson JC: Mechanism of uptake of NE and MIBG into cultured bovine adrenomedullary cells. Evidence for uptake I. *J Nucl Med* **25**: p. 124, 1984 (abstr)
- 21) Romansky SG, Crocker DW, Shaw KNF: Ultrastructural studies on neuroblastoma. Evaluation of cytodifferentiation and correlation of morphology and biochemical and survival data. *Cancer* **42**: 2392-2398, 1978
- 22) Buck J, Bruchelt G, Girgert R, et al: Specific uptake of m-[<sup>125</sup>I]iodobenzylguanidine in the human neuroblastoma cell line SK-N-SH. *Cancer Res* **45**: 6366-6370, 1985
- 23) Nakajo M, Shapiro B, Sisson JC, et al: Inverse relationship between cardiac accumulation of meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J Nucl Med* **24**: 1127-1134, 1983
- 24) Nakajo M, Shimabukuro K, Miyaji N, et al: Rapid clearance of iodine-131 MIBG from the heart and liver of patients with adrenergic dysfunction and pheochromocytoma. *J Nucl Med* **26**: 357-365, 1985
- 25) Shapiro B, Geatti O, Sisson JC, et al: Diagnosis and therapy of neuroblastoma with <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG). *Nucl Med Commun* **6**: 555, 1985 (abstr)
- 26) Senekowitsch R, Bobe W, Mollenstadt S, et al: Tumor uptake and biochemics of <sup>131</sup>I-MIBG in nude mice hosting a human neuroblastoma. *Nucl Med Commun* **6**: 555, 1985 (abstr)
- 27) Wieland DM, Brown LE, Tobes MC, et al: Imaging the primate adrenal medulla with [<sup>123</sup>I] and [<sup>131</sup>I] metaiodobenzylguanidine: Concise communication. *J Nucl Med* **22**: 358-364, 1981
- 28) Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* **25**: 436-440, 1984