

《原 著》

¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) シンチグラム 早期像による褐色細胞腫の診断

石川 演美* 武田 徹* 呉 勁* 越後 純子*
板井 悠二*

要旨 ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine), 111 MBq によるシンチグラム 6 時間早期像を撮像し、褐色細胞腫の診断能について検討した。組織病理学的に診断された褐色細胞腫 9 例では全例に集積し、局在診断、質的診断に有用であった。しかし皮質腺腫と診断された 1 例にも偽陽性を認めた。検出された最小のものは直径 3 cm であった。肝の集積残存は腫瘍の解剖学的位置関係の理解に有用であった。褐色細胞腫の術後経過観察の 5 例では 3 例に骨、頸部、副腎への転移・再発を診断することができた。発作性または動揺性高血圧のため、異所性褐色細胞腫を疑われた 10 例では異常所見はなかった。正常副腎への集積は 45% に見られた。これらの結果から ¹²³I-MIBG シンチグラフィ早期像は精細な画像が得られるため腫瘍の内部状態や肝との位置関係を知ることができ、さらに短時間で結果をだすことが可能で、臨床的に有用性が高いと結論された。

(核医学 32: 659-665, 1995)

I. はじめに

Wieland らによって開発された ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) は褐色細胞腫イメージング剤として米国および日本において多施設による臨床試験が行われ、検出感度、特異性とも高く、すぐれたシンチグラフィ剤であることが認められている¹⁻³⁾。この撮像は一般に ¹³¹I-MIBG を静脈内投与して 48 時間後または 72 時間後に行われており、バックグラウンドが低く、組織特異性の高いシンチグラムが得られている。しかし ¹³¹I の物理的特性のため投与量が制限され、そのエネルギーも高いため、画質は満足できるものではない。こ

れに対して ¹²³I にて標識された MIBG は、心筋交感神経機能イメージング剤として開発されたが⁴, neural crest tumor に対してもよく集積し、¹³¹I-MIBG に比して画質は良好で、診断能の向上が報告されている^{4,5)}。しかし ¹²³I-MIBG シンチグラムは 6-10 mCi (222-370 MBq) の比較的多い量が投与され、撮像時間も 24 時間以降になされている⁶⁾。

当施設には紹介により県内各所の遠方から検査に来院する例も多く、MIBG シンチグラフィを受診当日だけで完了させることは被検者の負担軽減として有意義と考えられた。著者らは被曝線量低減のためさらに少ない投与量を用いて ¹²³I-MIBG シンチグラム早期像を撮像し、それによる褐色細胞腫の診断能について検討を行った。

II. 対象と方法

1992 年 3 月から 1993 年 10 月までの間に当施設で心筋障害および褐色細胞腫をうたがわれて

* 筑波大学臨床医学系

受付：6 年 12 月 19 日

最終稿受付：7 年 6 月 6 日

別刷請求先：茨城県稲敷郡阿見町阿見 (☎ 300-03)

茨城県立医療大学

石川 演美

^{123}I -MIBG シンチグラフィが行われた 25 例を対象とした。年齢は 18 歳から 77 歳 (平均年齢 47.5 歳), 男性 10 例, 女性 15 例であった。これを ① 群: CT, MRI などの画像診断にて副腎部およびその近傍に腫瘍が証明されている 10 例, ② 群: 褐色細胞腫の術後経過観察されている 5 例, ③ 群: 発作性または動揺性高血圧症があり, 画像診断で腫瘍は証明されていないが異所性褐色細胞腫を疑われた 10 例, に分けた。腫瘍を認められていた ① 群はすべて手術がなされ, 組織病理学的診断では 9 例が褐色細胞腫 (年齢: 24–77 歳, 平均年齢 56.8 歳, 右 5 例, 左 4 例), 1 例は皮質腺腫であった。褐色細胞腫のうちの 1 例は右副腎褐色細胞腫で肝右葉を圧排し発育していた (症例 1) (Fig. 1)。また副腎近傍に 2 例の副腎外性褐色細胞腫を認めた (症例 4, 6)。MEN (multiple endocrine neoplasia) type 2 の症例はなかった。③ 群は発作性高血圧症または動揺性高血圧症の患者で, 年齢分布は 18–72 歳 (平均年齢 40.2 歳), 男性 4 例, 女性 6 例で, 全例とも最高血圧 160–220 mmHg と高く, 同時に 3 例は頻脈を, 2 例は頭痛を訴えていた。8 例は血中, 尿中カテコラミン値が測定され, うち 4 例には異常高値が認められた。この群では全例で超音波検査または CT 検査を受けていたが, 副腎部には腫瘍を指摘されなかった。

シンチグラフィの方法は ^{123}I -MIBG (ミオ MIBG-I 123 注射液, 第一 RI 研究所), 約 111 MBq を静脈内投与し, 6 時間早期像および/または 24 時間後に全身像および腹部背面像を撮像した。① 群のうち 2 例は 24 時間像のみを撮像した。撮像には MEP (中エネルギー用, 平行型) コリメータを装着したシンチカメラ ZLC 7500 (シーメンス社製) を使用し, 全身像は 20 cm/分のワンパスで, スポット像では 350 k counts を収集した。

原則として前日と当日にルゴール液を経口投与して甲状腺ブロックを行った。

シンチグラムの読影は, 各症例について臨床症状および CT などの画像診断の結果を参照したうえで, 核医学認定医 2 名の合意によって行われた。

腫瘍集積の程度はサクラ濃度計 (PDA-65) を使用して, スポット撮像フィルム上の腫瘍部と, 肝およびバックグラウンドとして腰椎部の濃度を測定した。腫瘍内集積が不均一であったものでは最も濃度の高い部位を測定した。濃度測定範囲は

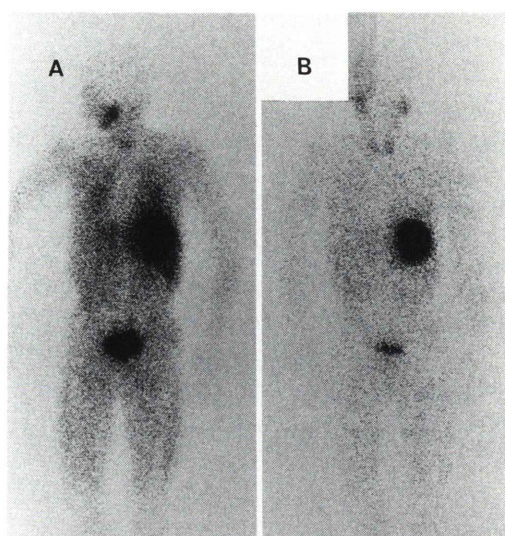
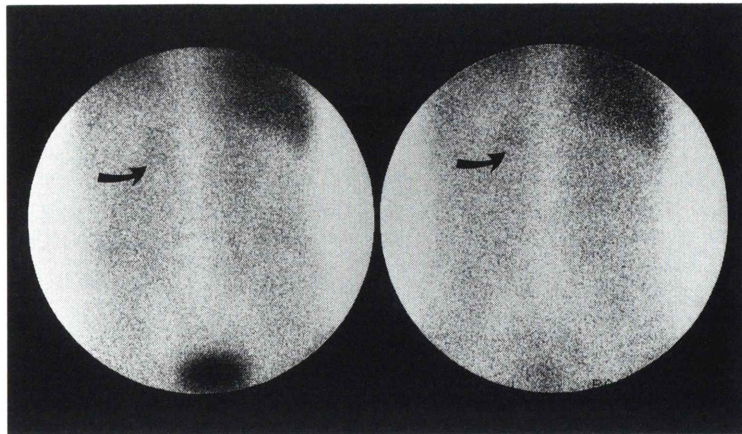


Fig. 1 (case 1). A posterior images of a patient with pheochromocytoma 6 hr (A) and 24 hr (B) after administration of ^{123}I -MIBG (111 MBq). The contrast of the lesion increased in the 24-hr image.

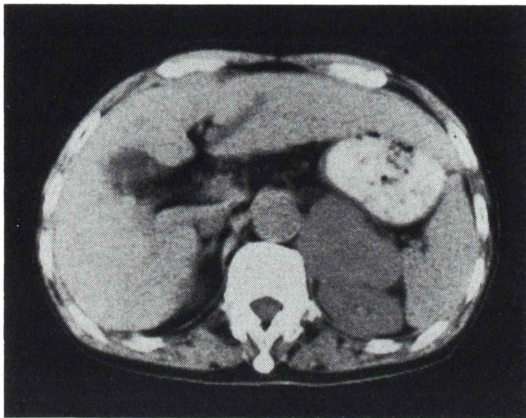
Table 1 ^{123}I -MIBG uptake in pheochromocytomas

case no.	case		mass size (cm)	density ratio of	
	age	sex		mass/liver	mass/LS
1	68	m	6.0 ϕ	2.7	11.9
*				9.0	26.9
2	62	f	5.5 ϕ	1.1	14.1
*				1.7	21.3
3	62	f	12.0 ϕ	2.9	18.3
*				9.2	23.0
4 #	24	m	6.5 \times 5.5	2.7	7.9
5 *	40	f	4.0 \times 5.0	1.2	6.9
6 #*	66	m	6.0 ϕ	4.8	15.2
7	34	f	3.0 ϕ	0.8	10.8
8	57	f	3.0 ϕ	0.5	7.9
9	77	m	6.0 \times 4.0	0.3	3.9
*				0.4	4.5

* 24-hr image, # extraadrenal, LS; lumbar spine



A



B

Fig. 2 (case 9). A posterior image obtained at 6 hours (A, left) and 24 hours (A, right) of a patient with pheochromocytoma revealed faint uptake in the lesion which was verified with a CT scan without a contrast agent (B).

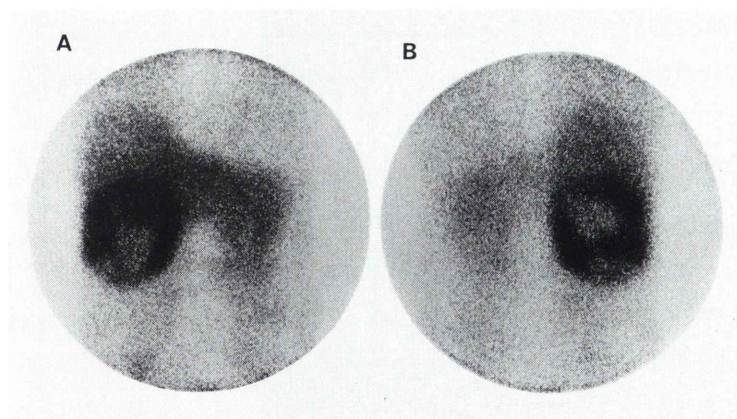


Fig. 3 (case 3). Anterior (A) and posterior (B) images of pheochromocytoma with cystic changes obtained in a 62-year-old female having palpitations, headache and hypertension (240/160).

0.00-4.00 で、フィルターはニュートラルを使用した。腫瘍と肝の集積濃度の比較では腫瘍/肝の濃度比の $\pm 20\%$ 以内のものを肝と同等の集積として検討した。また③群については正常副腎部への集積を注意して観察した。

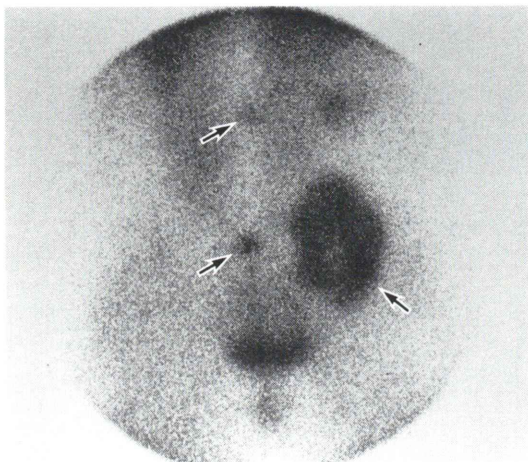
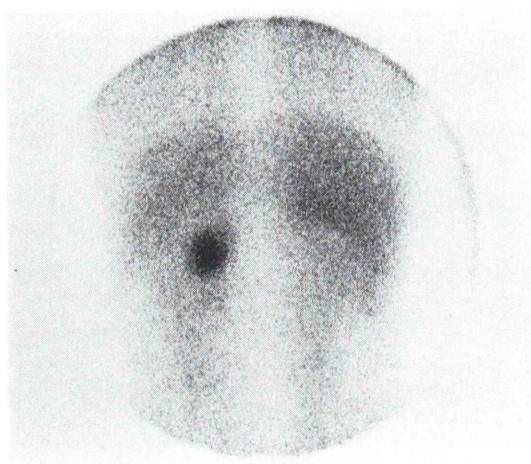


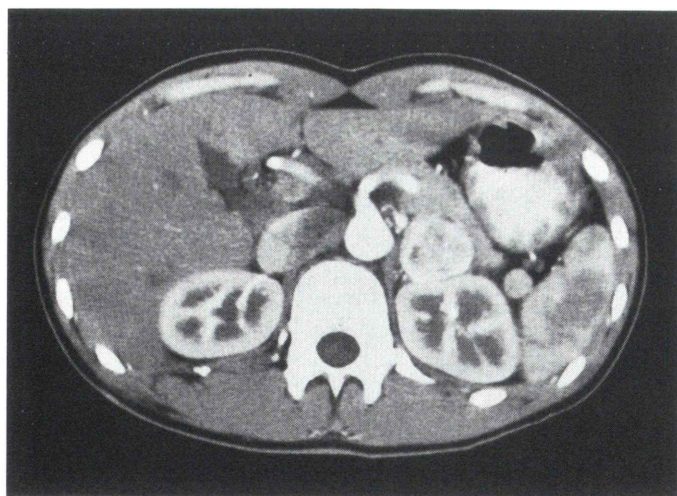
Fig. 4 This 37-year-old female with malignant pheochromocytoma had been suffering for 5 years. Her 6-hour posterior image using ^{123}I -MIBG showed these multiple bony metastases (arrows; the lumbar spine, the sacrum and the iliac bone).

III. 結 果

まず、シンチグラム 6 時間早期像の画質については、全例に明瞭な肝臓および膀胱への集積が、また唾液腺、甲状腺、心臓に軽度ないし中等度の集積が認められた。全身バックグラウンドは軽度であったが、身体の前縁は明瞭であり、腫瘍集積がある場合にその位置関係をよく理解することができた (Fig. 1)。24 時間像では全身バックグラウンドは著しく減少し、腫瘍部のコントラストはさらに明瞭となる例が多かった。肝の集積が褐色細



5A



5B

Fig. 5 A 6-hour image using ^{123}I -MIBG revealed intense accumulation in the tumor mass and faint uptake in the liver. This patient had an operation for pheochromocytoma of the right adrenal gland 5 year earlier. A CT scan at arterial phase with good enhancement showed a tumor mass in the left adrenal gland.

胞腫の診断に支障を与えた例はなかった。

①群で病理組織学的に褐色細胞腫と診断された症例のうち6時間早期像が撮像された7例の腫瘍／腰椎濃度比は平均10.7, 腫瘍／肝濃度比は平均1.6で, 肝臓よりも濃度が高かったもの3例, 同等のもの2例, 低かったもの2例であった (Table 1). 集積濃度が肝よりも低かった2例のうち1例は直径3.0 cmの比較的小さな右副腎部の腫瘍 (症例8) で, 肝下方に淡い集積が確認できた. 他の1例は6.0×4.0 cmの左副腎腫瘍例 (症例9) で, 腫瘍／肝濃度比0.3のごく淡い集積であった. 本症例は24時間像でも腫瘍／肝濃度比の増強は見られなかった (Fig. 2). 最大の腫瘍であった症例3ではCT像で嚢腫状であったが, シンチグラムでも腫瘍中央部の集積は少なく, 被膜内側に沿った強い集積が認められ, CT像とよく一致した像を呈した (Fig. 3).

また24時間像の得られた6例の腫瘍／腰椎濃度比の平均は16.3, 腫瘍／肝濃度比の平均は4.4で, 6時間像に比してコントラストは著しく上昇し, シンチグラムとしては24時間像が優位であった。

シンチグラムの視覚的診断では, ①群の9例の褐色細胞腫の全例が陽性であった. 集積の少なかった症例9はCT診断および臨床所見を参照して陽性と診断した. 最小の腫瘍は直径3.0 cmであった. 摘出標本の病理組織学的診断で典型的な皮質腺腫と診断された1例 (43歳の女性. 症状なく, 健康診断で右副腎腫瘍を指摘された. 直径2.5 cmの充実性腫瘍) に部分的な軽度の集積を認めた. ②群の術後経過観察中の5例では, そのうち3例に異常集積を認めた. 1例は悪性褐色細胞腫の例で, 腰椎, 仙椎および腸骨への集積が認められた (Fig. 4). 3年前にMEN type 2aにて甲状腺全摘と左副腎腫瘍切除をうけた72歳の男性では頸部に小さなhot spotを認めた. 超音波検査の結果, 直径7 mmのリンパ節が1個認められ, 局所再発と診断された. 5年前に左側副腎部褐色細胞腫の切除を受けた19歳の男性では対側副腎部腫瘍が検出され, 本検査によって再発と診断され

た (Fig. 5). また③群の発作性および動揺性高血圧症から異所性褐色細胞腫を疑われた10例では全身像, 腹部および骨盤部ともに明らかな集積像を呈した症例はなかった. これらはすべてその後の経過観察でも確定された例はなく, さらに経過観察中である. この群において正常副腎への集積を視覚的に検討した結果, 20副腎のうち9副腎にきわめて淡い集積を認めた.

IV. 考 察

褐色細胞腫は, その大多数は副腎部にあるため, 一般にその特徴的な臨床症状, 血中・尿中カテコラミン測定およびCTやMRIなどの画像診断によって比較的容易に診断される⁸⁾. しかし副腎外に発生する異所性褐色細胞腫の頻度もかなり高く, 20%以上に見られている^{6,7)}. また, その分布は頭蓋底から骨盤底まで広い範囲にわたっている⁸⁾. これらはCTなどの画像診断のみでは局在診断, 質的診断ともに難しく, また転移を有する悪性褐色細胞腫の診断も困難である. 褐色細胞腫における核医学診断の目的は組織特異性による組織型の推定, 悪性転移巣の診断および異所性腺腫の検索にあると考えられる. MIBGを用いたシンチグラフィはこれらの条件を満たしており, 褐色細胞腫の第一選択の診断法として推奨されている^{6,7)}. 本研究にて行われた ^{123}I -MIBGシンチグラフィは ^{131}I -MIBGの場合に比べ, 撮像までの時間が著しく短いため腫瘍集積性が劣ることが危惧されたが, 集積を示した多くの症例ではいずれも約6時間早期像において明らかな集積を示した. また症例9のように6時間像と24時間像でコントラストの増強がみられない症例があることも認められた. またその形態的狀態, 肝との位置関係なども鮮明に識別することができた. しかし平均値では24時間像の腫瘍／肝の濃度比は6時間像の2.8倍に改善するため, 6時間早期像で腫瘍集積が明らかでなかった場合には24時間像がさらに診断能を向上させる可能性はあると考えられた.

Mozleyらは褐色細胞腫24症例に ^{123}I -MIBGを10 mCi (370 MBq) 投与し, 18時間像を撮って肝集

積と腫瘍集積を比較しているが、今回検討した 111 MBq, 6 時間早期像でもほぼ同様の成績であった⁶⁾。したがって、6 時間早期像でも十分な診断能を有すると思われた。しかしながら ^{123}I -MIBG を用いた場合には、褐色細胞腫を持たない例にも高頻度に副腎部への集積が認められている^{4,6)}。本検討においても③群で検討した結果、20 副腎のうち 9 副腎にきわめて淡い集積を認めた。正常副腎集積の除外診断は CT や MRI などの画像診断を併用することによって容易で、この点からも画像診断は褐色細胞腫に不可欠なものと考えられている^{7,8)}。さらに、 ^{131}I -MIBG で検出できず、 ^{123}I -MIBG で診断可能となった褐色細胞腫例もいくつか報告されており、 ^{123}I -MIBG の優位性を支持する文献は MIBG シンチグラムの初期より見られている^{4,5,9,10)}。

異所性褐色細胞腫は副腎近傍の 2 例を検討できたが、ともに明らかな集積像を呈し、診断に有用であった。

今回の検討の中に、直径 2.5 cm の皮質腺腫が明らかな集積を示し、偽陽性例と判断された 1 例を認めた。CT とシンチグラフィとの所見では腫瘤の形状と集積像に乖離が見られた。摘出標本の chromogranin 染色にても髄質には異常所見を指摘されず、組織病理学診断では一般的な皮質腺腫であった。皮質腺腫への MIBG の集積 (偽陽性) については報告が少なく、その原因については明らかにされていない^{10,11)}。また直径 6 cm の大きな褐色細胞腫であるにもかかわらず、ごく僅かの集積しか認められなかった症例 9 の摘出標本の組織病理学的検索では顆粒細胞に乏しく悪性の可能性を指摘された。Verchik らは ^{131}I -MIBG の低集積の原因を MIBG の早い集積と早い回転によるとしているが、本例では 6 時間早期像でも集積はきわめて低く、24 時間像でも集積増加は見られず、本質的に集積能は低かったと考えられた⁷⁾。本症例の血中アドレナリン 20 pg/ml, ノルアドレナリン 430 pg/ml, 尿中アドレナリン 6.1 pg/ml, ノルアドレナリン 1,112 pg/ml, VMA 417 で軽度の異常高値であった。しかし血・尿中カテコラミン値

と MIBG の集積性はカテコラミンが周期的に放出されるため一致しないとする報告も見られる⁹⁾。

褐色細胞腫の局在診断を CT, MRI および MIBG シンチグラムで検討した Maurea らの結果では、術前診断では CT, MRI が優れていたのに対し、術後再発診断には CT より MRI および MIBG シンチグラムが優れていると結論しているが、とくに、MIBG シンチグラムは術後の再発診断に特徴があり、かつ、特異性が高いことを特筆している¹²⁾。本検討でも悪性褐色細胞腫の術後経過観察群 5 例中 3 例に異常集積があり、転移、再発と診断された。転移・再発は副腎や甲状腺以外の部位に多発性に起こる場合が多いが⁸⁾、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィはこれらにおいても高い有用性が認められており、本症の経過観察においても必須の検査と考えられた。

Lynn らは ^{123}I -MIBG, 10 mCi (370 MBq) による被曝線量を計算し、臨床上当たな投与量としているが、本検討ではその三分の一の量であり、小児の場合でも安全に行える量と考えられた⁹⁾。

V. まとめ

^{123}I -MIBG, 111 MBq を使用したシンチグラム 6 時間早期像は褐色細胞腫に良好な集積を示し、そのシンチグラムは明瞭で腫瘤の位置関係の把握に優れていた。また、転移・再発の局在診断に優れていた。したがって褐色細胞腫の核医学診断に ^{123}I -MIBG 早期像を用いた診断は検査時間の短縮および被曝線量の低減が可能で、診断能に優れており、臨床的有用性が高いと結論された。

文 献

- 1) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{131}I -iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 21: 349-353, 1980
- 2) Shapiro B, Copp JL, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 26: 576-585, 1985
- 3) 和泉元衛, 掛園布美子, 永山雄二, 桐山 健,

- 横山直方, 山下俊一, 他: ^{131}I -meta iodo benzyl-guanidine (^{131}I -MIBG)シンチグラフィの集計報告. 核医学 **23**: 145–152, 1986
- 4) 池窪勝治, 日野 恵, 大塚博幸, 伊藤秀臣, 山口晴司, 壇 芳之, 他: ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる neural crest tumor の検出. 核医学 **31**: 1357–1364, 1994
- 5) Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, et al: Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m- ^{123}I iodobenzyl-guanidine: Concise communication. J Nucl Med **25**: 436–440, 1984
- 6) Mozley DM, Kim CK, Mohsin J, Jatlow A, Gosfield III E, Alavi A: The efficacy of iodine-123 MIBG as a screening test for pheochromocytoma. J Nucl Med **35**: 1138–1144, 1994
- 7) Velchik MG, Alavi A, Kressel HY, Engelman K: Localization of pheochromocytoma: MIBG, CT, and MRI correlation. J Nucl Med **30**: 328–336, 1989
- 8) van Gils APG, van Erkel AR, Falke THM, Pauwels EKJ: Magnetic resonance imaging or metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the demonstration of paragangliomas? Eur J Nucl Med **21**: 239–253, 1994
- 9) Shulkin BL, Shapiro B, Francis IR, Dorr R, Shen SW, Cisson JC: Primary extraadrenal pheochromocytoma positive I-123 MIBG imaging with negative I-123 MIBG imaging. Clin Nucl Med **11**: 851–854, 1986
- 10) Troncone L, Rufini V, Montemaggi P, Danza FM, Lasorella A, Mastrangelo R: The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG). Eur J Nucl Med **16**: 325–335, 1990
- 11) Horne T, Glaser B, Krausz Y, Rubinger D, Britton K: Unusual causes of I-131 metaiodobenzylguanidine uptake in non-neural crest tissue. Clin Nucl Med **16**: 239–242, 1991
- 12) Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumeh SS, Begley MG, Linehan WM, et al: Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. J Nucl Med **34**: 173–179, 1993

Summary

The Efficacy of Early ^{123}I -MIBG Scintigraphy for Pheochromocytoma Diagnosis

Nobuyoshi ISHIKAWA, Tohoru TAKEDA, Jin WU, Junko ECHIGO and Yuji ITAI

Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Early scintigraphy, that obtained 6 hours after intravenous administration of a low dose of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (111 MBq) was evaluated for diagnostic efficacy. The accumulation of ^{123}I -MIBG in the tumor masses of nine patients with pheochromocytoma and one patient with cortical adenoma were noted.

The smallest pheochromocytoma visualized was 3 cm in diameter. The hepatic uptake of this radiolabeled compound was helpful to understand the anatomical position of the abnormal uptake. Three of five

postoperative cases of pheochromocytoma showed uptake in the metastasis in the skeleton or recurrences in the neck or contralateral adrenal gland.

No ectopic pheochromocytoma was found in the pelvic cavity. Faint accumulation in the normal medulla was noted in 45% of the cases. The present results demonstrate that superior images can be obtained in scintigrams takes 6 hours after administration of a lower dose of ^{123}I -MIBG.

Key words: ^{123}I -MIBG, ^{131}I -MIBG, Pheochromocytoma.