褐色細胞腫における ^{131}I -MIBGの臨床的検討

岡山大学泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

入江 伸 大橋 輝久 古川 雅人
大橋 洋三 東條 俊司 大森 弘之

岡山大学医学部放射線医学教室 (主任: 青野 要教授)

平木 祥夫 青野 要

CLINICAL STUDY OF ^{131}I -META-IODOBENZYLGUANIDINE ON PHEOCHROMOCYTOMA

Shin Irie, Teruhisa Ohashi, Masato Furukawa, Yozo Ohashi,
Shunji Tohjoh and Hiroyuki Ohmori
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. H. Ohmori)
Yoshio Hiraki and Kaname Aono
Department of Radiology, Okayama University, Medical School

The ^{131}I meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) was used for the scintigraphy of adrenal medulla and this was applied to examine 8 patients with pheochromocytoma and 7 patients with hypertension.

The ^{131}I -MIBG is an analogue of guanethidine, metabolized and straged in the same way as adrenaline (or catecholamine), and this indicates ^{131}I -MIBG is a suitable radioactive nuclide for the imaging of the adrenal medulla.

Used methods were as follows; Rugol G was given orally for three days, 0.5mCi of ^{131}I -MIBG was injected intravenously on the fourth day, then whole body and adrenal scintigraphy were taken at 24, 48 and 72hours after injection, respectively. Liver scintigraphy was also taken at 72hours after injection.

Six of 6 cases (100%) in which pheochromocytomas were confirmed by operation, showed high intake of ^{131}I -MIBG in the adrenal gland, especially in one case, metastasis to the paraaortic lymphnodes was detected clearly.

Our study showed the usefulness of the subtraction scan which was obtained by using liver scintigraphy (taken at 72h. after injection of ^{131}I -MIBG). Computer processed images obtained by changing gains at several levels were also useful to get better understandings.

No side effect was observed in this study. Control of the blood pressure is possible in this method by use of and/or blockers.

For the diagnosis and localization of pheochromocytoma, the ^{131}I -MIBG adrenal scintigraphy will be a principal method in the future by its safety, specificity and non-invasivity.

要旨: ^{131}I meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) を用い、8例の pheochromocytoma 及び7例のその他の高血圧症患者に対し副腎髄質シンチを行なった。 ^{131}I -MIBG は、guanethidine の analogue であり、adrenaline と uptake, strage で同じ mechanism を有し、adrenal medulla を image する物質である。

検査方法は、 ^{131}I -MIBG 投与3日前よりルゴール氏液を内服させ、0.5mCi の ^{131}I -MIBG を静注し、その後24, 48, 72時間後に全身及び局所の scan を行なうものである。

結果は、scintigraphy 上、手術的に確認された pheocromocytoma 6例で全例(100%)に high uptake が認められ、うち1例では paraaortic lymphnode metastasis を clear に描出しえた。我々の経験では、72時間後の撮影に肝シンチを併用し subtraction を行なうこと、及び computer processing によるレベリング処理を行なうことが、解像力をより上昇させるものと考えられた。

副作用は1例もなく、 α あるいは β -blocker により血圧を control しながらの画像診断が可能であり、安全性、特異性が高く、かつ非侵襲的であることから、 ^{131}I -MIBG シンチは、将来的には褐色細胞腫局在診断の first choice になるものと考えられた。

緒 言

褐色細胞腫に対する局在診断法としては、従来、後腹膜気腹法、大動脈造影、静脈血サンプリング、CT、副腎皮質シンチ、超音波断層法などの検査が用いられてきた。しかし、いずれの検査法を用いても、特に副腎外発生例、再発症例に対しては局在診断が困難であることは稀ではなく、また悪性褐色細胞腫の転移部位の検索についても、より特異性の高い検査法の開発が待たれた。1979年および1980年に Wieland ら¹⁾²⁾が、はじめて adrenaline 作動性物質の¹³¹I による標識化について発表し、次いで1981年 Sisson ら³⁾によって、このような物質の1種である¹³¹I-meta-benzylguanidine (¹³¹I-MIBG)を用いて8例の褐色細胞腫の副腎髓質シンチを行ない、うち1例では直径0.2cmのtumorまで描出し、100%の正診率を得たことが報告された。

今回、我々は、8例の褐色細胞腫と生化学的に再発が強く疑われる症例、および7例の軽度の尿中 catecholamine 高値を認めた高血圧症例に¹³¹I-MIBGによる副腎髓質シンチを行なう機会を得たので報告する。

症例ならびに方法

方法：¹³¹I-MIBGの構造式をFig. 1に示す。MIBGはanti-adrenergic agentであるguanetidineのanalogueであり、Nakajo ら⁴⁾によれば noradrenaline と uptake, strage において同じ mechanism をもつと報告されている。

方法については、まず¹³¹I-MIBG注射3日前より、甲状腺への¹³¹Iの集積をblockするため5日間連日ルゴール氏液を5滴、朝・夕内服させる。¹³¹I-MIBGを10

Fig. 1 Chemical structure of ¹³¹I metaiodobenzyl-guanidine

μCi/kg 体重、総量として0.4~0.5mCi 静注する。注射後24, 48, 72時間後に東芝 Gamma camera GCA401にてanteriorおよびposterior sideよりwhole bodyはそれぞれ15分、spotはそれぞれ5分間adrenophoto scanningを行なった。また72時間後のscanningに際しては、^{99m}Tc-DMSAによるrenophoto scanningあるいは^{99m}Tc-phytateによるhepatophoto scanningを併用し、腎あるいは肝イメージを消失させ、明瞭な副腎髓質イメージを得られるようにした。尚、subtraction処理にはHigh energy collimeter 東芝 RDH-632および島津 scintipac 1200を用いて行なった。

症例：概略をTable 1, 2に示す。Table 1は褐色細胞腫が組織学的に確認された症例であり、Table 2は持続性あるいは発作性の高血圧を認め、かつ血中あるいは尿中 catecholamine のある程度の高値を認めたものの、¹³¹I-MIBGシンチ、CT他にて褐色細胞腫の存在が否定された症例である。

Table 1 Summary of patients with pheochromocytoma

Case No.	Age	Sex	Plasma level		Urinary excretion		MIBG Scinti.	Tumor Location	Tumor Weight
			Ad. (ng/ml)	Norad. (ng/ml)	Ad. (μg/day)	Norad. (μg/day)			
1	36	F	0.04	2.00	20.5	878	+	Lt.A.	75g
2	46	M	0.06	2.70	19.5	843	+	Lt.A.	35
3	72	F	0.44	2.50	28.8	556	+	Rt.A.	-
4	55	M	(-)	(-)	16.2	2600	+	Lt.A.&L.N.	474,24
5	47	F	0.05	0.63	375.3	1741	+	Lt.A.	120
6	45	M	1.12	6.01	935.7	2900	+	Lt.A.	51
7*	57	M	0.02	1.05	8.0	228	-	-	-
8**	55	F	0.02	1.20	4.3	361	?		
Normal limit			<0.10	<0.40	<10	<90			

*Pheo. (lt. adrena) post ope.

**Highly susp. of pheo. recurrent

Table 2 Summary of patients with other hypertension

Case No.	Age	Sex	Plasma level		Urinary excretion		MIBG Scinti.	
			Ad. (ng/ml)	Norad.	Ad. (μg/day)	Norad.		
9	37	F	0.03	0.51	17.9-	22.3	128-201	-
10	26	M	0.03	0.11	12.0-	16.7	59-331	-
11	59	F	0.02	1.10	17.4-	28.4	65- 70	-
12	49	M	0.18	1.09	209.3-	658.8	85-170	-
13*	52	M	0.01	0.50	1.7-	7.3	137-676	+
14	66	F	0.01	0.22	2.1-	4.1	199-292	-
15	22	M	0.04	0.19	7.3-	101.5	46-218	-
Normal limit			<0.10	<0.40	<10		<90	

* Cushing's syndrome due to huge nodular hyperplasia

Fig. 2 Case 1

A : CT scan shows large mass in lt. adrenal gland.
B : ¹³¹I-MIBG scinti. shows high uptake lesion in lt. adrenal gland.

成 績

Fig. 2は case 1の腹部 CT および¹³¹I-MIBG シンチ 48時間後の像である。CT で認められる左腎上部の直径8cm の tumor が¹³¹I-MIBG シンチ48時間後で明瞭に描出されている。

Fig. 3は case 4の腹部 CT および¹³¹I-MIBG シンチ 72時間後に肝シンチを併用し subtractionを行なった像である。腹部 CT で左腎上部の cystic mass および大動脈左側に直径3cm の mass を認め褐色細胞腫の転移が疑われていた。¹³¹I-MIBG に肝シンチを併用し subtractionをおこなうと CT で示した 2つの mass に一致する部に高い集積がみられ、大動脈左側の mass は褐色細胞腫の転移と判定した。この症例は手

Fig. 3 Case 4

A : CT scan shows large cystic mass in lt. adrenal gland. B : Computer processed ¹³¹I-MIBG image shows two high uptake lesion (lt. adrenal gland and paraaortic lymphnode).

B

Fig. 4 Case 8

Computer processed ^{131}I -MIBG image shows high uptake lesion over the lt. lobe of the liver (posterior view).

術的に褐色細胞腫を摘出し得たが、他に2つの直径0.5 cmのリンパ節転移が確認された。位置的には直径3 cmの転移巣に非常に近接しており、そのため、大きな転移巣の高い集積像にはばまれて確認できなかったものとする。

Case 8は昭和52年、両側副腎褐色細胞腫にて両側副腎全摘、昭和57年、右副腎への再発を認め右副腎摘出術を行なった症例である。今回、高血圧および尿中 catecholamine の高値を認め、再々発を強く疑い、 ^{131}I -MIBG シンチを行なった。Fig. 4は ^{131}I -MIBG シンチ72時間後に肝シンチを併用し subtractionを行なった像である。subtractionを行なうと肝左葉上方に ^{131}I -MIBG の高い集積が認められるものの、タリウムによる心筋 scan を併用した subtraction ではこの集積は消失し、同部の CT でも明らかな tumor は認められず、この集積は心へのものであると判定した。

Case 13は Cushing disease (Huge nodular hyperplasia) の患者であるが、血圧、尿中 noradrenaline の高値を認めたため念のため ^{131}I -MIBG シンチを行なった。Fig. 5は副腎皮質シンチおよび ^{131}I -MIBG シンチ72時間後に肝シンチを併用し subtractionを行なった像である。副腎皮質シンチではいわゆる head light sign を認め、また ^{131}I -MIBG シンチでは右副腎に高い集積像を認めた。この症例は両側副腎全摘を行なったが、組織学的には褐色細胞腫の component はなく、ま

Fig. 5 Case 13

A: ^{131}I -Adsterol scinti. shows head light sign (posterior view). B: Computer processed ^{131}I -MIBG image shows high uptake lesion in lt. adrenal gland (posterior view).

Fig. 6 Case 9 and 10

A: ^{131}I -MIBG scinti. shows low uptake in salivary gland, liver and bladder in case 9. B: ^{131}I -MIBG scinti. shows low uptake in liver and bladder in case 10.

た組織内濃度も右側は adrenaline $1.78\mu\text{g/g.t.w.}$, noradrenaline $0.764\mu\text{g/g.t.w.}$, 左側は adrenaline $0.247\mu\text{g/g.t.w.}$, noradrenaline $0.041\mu\text{g/g.t.w.}$ と右副腎が左副腎より高値ではあるものの褐色細胞腫の組織内濃度としては非常に低値であり、褐色細胞腫の存在は否定された。しかし、この症例は3週間前に ^{131}I -adsterolによる副腎皮質シンチをうけており、そのisotopeの残存による集積と考えられた。

Fig. 6は、case 9, 10であり、いずれも高血圧および脳出血後の患者である。 ^{131}I -MIBGシンチはいずれも24時間後の像であるが、case 9では唾液腺、肝、膀胱に、case 10では肝、膀胱に軽度の集積はあるものの、異常集積像はないと判定した。ただ従来のadrenophoto-scanningではcatecholamine産生能の弱い腫瘍では描出が不十分な恐れがあり、より感度をあげる必要がある。そのため前述したsubtraction処理に加えて、副腎、交感神経節以外の非特異的集積像を除くためのleveling処理が必要となってくる。著者らは、leveling処理でlower limitを10~40%まで漸増することにより、その集積像がcatecholamine産生腫瘍であるかどうかを判定しているが、症例が少なく今後さらに検討を重ねてゆく予定である。

考 察

褐色細胞腫においては、従来の報告⁵⁾⁶⁾にもみられるように、副腎外発生例および悪性褐色細胞腫で転移を有する例を合わせると約10%とされている。副腎原発褐色細胞腫は比較的大小の大きい例が多く、CT、超音波などで十分確認可能であるが、副腎外発生例、転移を有する症例はsizeも小さい例が多く、その局在診断は困難であることが少なくなかった。我々が今回 ^{131}I -MIBGを使用した症例は、褐色細胞腫症例では1例は転移を有する悪性褐色細胞腫であったものの、すべて副腎原発例であり、sizeも大きい症例であったが、その使用した印象を述べてみたい。

Wielandら²⁾のtissue concentration studyは、 ^{125}I -MIBG, ^{125}I -para IBG (I-PIBG), ^{125}I -ortho IBGの3者をdogを用いて比較しているが、adrenal medullaへの集積で ^{125}I -MIBGおよび ^{125}I -PIBGがすぐれ、thyroidおよびliverへの集積は、 ^{125}I -MIBGが最も低い結果となっており、このことがMIBGとPIBGにおいてimagingに差をうむ結果であると述べている。またheart, liverにおいては2時間をすぎるとその集積は問題にならないと述べているものの、case 6およびその他の褐色細胞腫術後で血中、尿中catecholemin

が正常値をとっている状態で ^{131}I -MIBGシンチを行った症例では、heart, liver、特にheartに高い集積が認められた。Nakajoら⁷⁾はMIBGのheartへの集積と血中、尿中adrenaline, noradrenalineの値は反比例の関係にあると述べているが、術後症例では特にheartへの集積が高い傾向が強く、ヒトにおいてはactivityの高い褐色細胞腫が存在しない場合は、その臓器のvolumeとvascularityが集積に強く影響するものと考えられた。

その他の部位で正常人において高い集積が認められるのは、唾液腺と膀胱だが、膀胱においては ^{131}I -MIBGの尿中排泄が静注後24時間で65%と高値であるため高い集積が認められるものであり、膀胱に褐色細胞腫の存在が強く疑われる場合は、特に24時間後の撮影においては、導尿後の撮影が必要であると考ええる。

またWielandら⁸⁾は、reserpine, phenoxybenzamine(POB), propranololを用いてdrug interventionについて言及しているが、reserpine投与群ではcontrol群と比較し、3日後のadrenal medullaへのconcentrationでは1割程度に低下していたのに対し、POBおよびpropranolol投与群ではcontrol群と3日後のconcentrationにおいて全く差がみられないという結果であり、褐色細胞腫に対し高血圧のcontrolを行ないながら安全に検査しうる点を強調している。我々も、褐色細胞腫を手術的に確認した症例ではすべて α -blockerであるprazosinあるいは α , β -blockerであるラベタロールを撮影中も投与していたがimagingについては全く問題を感じなかった。

悪性褐色細胞腫の描出については、Cordesら⁹⁾, Fischerら¹⁰⁾, Sissonら³⁾が報告しているが、Fischerら¹⁰⁾, Sissonら³⁾は悪性褐色細胞腫およびその転移巣についても十分描出されたと報告しているものの、Cordesら⁹⁾は血中noradrenalineの著明高値を認めた未分化な転移性paraganglioma症例で、原発巣、転移巣とも描出が全くみられなかったとし、臨床化学的にはcatecholamine産生腫瘍の存在が証明されているものの、 ^{131}I -MIBGシンチで集積が認められない場合、腫瘍の悪性度について情報も得られるであろうと報告している。我々の示したcase 4では、転移巣は認められたものの比較的分化度の高い褐色細胞腫であり、原発巣、転移巣とも十分な ^{131}I -MIBGの集積がみられていた。またLynnら¹¹⁾, Suttonら¹²⁾は、 ^{131}I -MIBGを悪性褐色細胞腫の骨転移巣に対する治療に用いることを報告しており、今後、悪性褐色細胞腫のみならずMEN

type IIなども含め治療応用の可能性があるものと考ええる。

肝シンチあるいは腎シンチの併用については、Sissonら⁹⁾が臨床例の報告で最初に使用しているが、我々の経験では¹³¹I-MIBGシンチでより高い集積の得られるliver imageをsubtractionできる肝シンチ併用が非常に有用であると考ええる。この理由として、我々の症例の検討によると、¹³¹I-MIBGによるliver imageは24時間をすぎると急速に減少するといわれているにもかかわらず、個人差により72時間後でも残存する症例もあり、この場合もし右副腎原発褐色細胞腫で活性の低い例ならば確定診断が困難な場合が考えられる。またback groundにuptakeされた非特異的なimageを副腎外褐色細胞腫と誤診する場合もあるので、我々は前述したごとく、肝シンチによるimageをsubtractionし、さらにcomputer processingによるleveling処理について検討している。ただ、computer processingによる診断に際し注意べきはcase 13でもみられたように、¹³¹I-MIBGシンチの前に¹³¹I-Adsterolシンチを行なった場合、Adsterolが副腎皮質に長期に残存するため、感度よくするためのcomputer processingが副腎皮質に残存したわずかな¹³¹Iをチェックし副腎原発褐色細胞腫と診断する場合もあり得ることで、今後scanningする上での留意点といえる。しかし、この肝シンチのsubtraction methodの有用性は、副腎原発褐色細胞腫であっても悪性を全面的に否定できない場合に発揮され则认为る。さらには悪性褐色細胞腫および副腎外発生が疑われる場合は、斜位、側面像も併用し、3次元的にあるいはsingle photon emission CT (SPECT)を用いて腫瘍の位置の把握につとめることが重要と考える。

Lynnら¹¹⁾¹³⁾は¹²³I-MIBGと¹³¹I-MIBGを比較し、¹²³I-MIBGの方がより小さな病巣まで描出され、また正常副腎髄質も描出し得る点を長所としてあげている。しかし、¹³¹I-MIBGに比べ半減期が短いため、back groundの放射能が十分低くなっている72時間後では撮影できないと述べている。¹²³I-MIBGと¹³¹I-MIBGの比較検討、さらには前述した悪性褐色細胞腫の治療に関し半減期の短い¹²³Iを大量反復投与する点に関しては、今後の報告が待たれるところである。

以上述べたように、¹³¹I-MIBGは尚いくつかの問題点はあるものの、安全でかつ多数例の報告¹⁴⁾¹⁵⁾においても90%以上の特異性を示しており、また非侵襲的であるという点から、将来的には、まず¹³¹I-MIBGが褐色

細胞腫の局在診断に対する検査法としてはfirst choiceに、また再発のmonitoringに非常に有用であると考えられた。

結 語

15例の褐色細胞腫及びその疑い症例に¹³¹I-MIBGシンチを施行し検討を行なった。また、¹³¹I-MIBGシンチの利点、注意点、及び将来の展望について考察を加えた。

稿を終えるにあたり、¹³¹I-MIBGを提供していただいた長崎大学医学部第1内科長瀧重信教授ならびに第一ラジオアイソトープ研究所に感謝いたします。

尚、本論文の要旨は、第37回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した。

文 献

- 1) Wieland, D.M., Swanson, D.P., Brown, L.E. and Beierwaltes, W.H.: Imaging the adrenal medulla with a I-131-labeled antiadrenergic agent. J. Nucl. Med., 20, 155—158, 1979.
- 2) Wieland, D.M., Wu, J., Brown, L.E., Mangner, T.J., Swanson, D.P. and Beierwaltes, W.H.: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agent: Adrenomedullary imaging with ¹³¹I-iodobenzylguanidine. J. Nucl. med., 21, 349—353, 1980.
- 3) Sisson, J.C., Frager, M.S., Valk, T.W., Gross, M.D., Swanson, D.P., Wieland, D.M., Tobes, M.C., Beierwaltes, W.H. and Thompson, N.W.: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. N. Engl. J. Med., 305, 12—17, 1981.
- 4) Nakajo, M., Shapiro, B., Copp, J., Kalff, V., Gross, M.D., Sisson, J.C. and Beierwaltes, W.H.: The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-I-131 iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man. Evaluation by scintigraphy. J. Nucl. Med., 24, 672—682, 1983.
- 5) 森岡政明, 東条俊司, 武田克治, 光畑直喜, 赤枝輝明, 大橋輝久, 松村陽右, 大森弘之: 褐色細胞腫21症例の臨床的検討. ホと臨床, 31, 565—570, 1983.
- 6) 渡辺 決, 斎藤雅人, 猪狩大陸, 棚橋善克, 原田一哉: 褐色細胞腫の外科的検討(I). 日泌尿会誌, 66, 418—426, 1975.
- 7) Nakajo, M., Shapiro, B., Glowinski, J., Sisson, J.C. and Beierwaltes, W.H.: Inverse relationship between cardiac accumulation of me ta-¹³¹I iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. J. Nucl. Med., 24, 1127—1134, 1983.

- 8) Wieland, D.M., Brown, L.E., Tobes, M.C., Rogers, W.L., Marsh, D.D., Mangner, T.J., Swanson, D.P. and Beierwaltes, W.H.: Imaging the primate adrenal medulla with ^{123}I and ^{131}I metaiodobenzylguanidine: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 22, 358—364, 1981.
- 9) Cordes, U., Hahn, K., Eisner, D., Weigand, H., Gunther, R., Braun, B., Hey, O., Rothmund, M., Lenner, V., Lorenz, J., Bohl, J., Strobach, H. and Beyer, J.: Szintigraphie adrenerger Tumorein mit ^{131}I -meta-Benzylguanidin. *Disch. Med. Wschr.*, 107, 1349—1352, 1982.
- 10) Fischer, M., Winterberg, B. and Vetter, H.: Nebennierenmarksintigraphie. *Nuc. Compact.*, 26, 13, 1982.
- 11) Lynn, M.D., Shapiro, B., Sisson, J.C., Swanson, D.P., Mangner, T.J., Wieland, D.M., Meyers, L. J., Glowniak, J.V. and Beierwaltes, W.H.: Portroyal of pheochromocytoma and normal human adrenal meddula by m- ^{123}I iodobenzylguanidine. Concise communication. *J. Nucl. M ed.*, 25, 436—440, 1984.
- 12) Sutton, H., Wyeth, P., Allen, A.P., Thurtle, O. A., Hames, T.K., Cawley, M.I.D. and Ackery, D.: Dissemianted malignant pheochromocytoma localization with iodine-131-labeled meta-iodobenzylguanidine. *British. Medical. J.*, 285, 1153—1154, 1982.
- 13) Lynn, M.D., Shapiro, B. and Sisson, J.C.: Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: Improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology*, 156, 789—792, 1985.
- 14) 和泉元衛: ^{131}I -Meta iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) シンチグラフィー. *ホと臨床*, 34(増刊), 84—93, 1986.
- 15) Chatal, J.F. and Charbonnel, B.: Comparison of iodobenzylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol.*, 61, 769—772, 1985.

(1986年 8 月25日受付)