

¹³¹I-MIBG シンチグラフィによる褐色細胞腫の診断的価値

筑波大学臨床医学系泌尿器科教室 (主任: 小磯謙吉教授)

宮永 直人, 服部 一紀, 白岩 浩志

樋之津史郎, 根本 良介, 小磯 謙吉

筑波大学臨床医学系放射線科教室 (主任: 秋貞雅祥教授)

武田 徹, 石川 演美

DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA BY ¹³¹I-MIBG SCINTIGRAPHY

Naoto Miyanaga, Kazunori Hattori, Hiroshi Shiraiwa,
Shiro Hinotsu, Ryosuke Nemoto and Kenkichi Koiso

From the Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Tohru Takeda and Nobuyoshi Ishikawa

From the Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Between February, 1984, and June, 1988, ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) scintigraphy was performed on 48 patients with suspected pheochromocytoma at our hospital. Whole body image and/or spot images were obtained 24, 48 and 72 hours after injection of 0.5 mCi of ¹³¹I-MIBG. In 10 of 12 patients with surgically proven pheochromocytoma, ¹³¹I-MIBG was accumulated in the primary and metastatic tumor. ¹³¹I-MIBG scintigraphy was negative in 2 patients. One case of renal cyst had the accumulation of ¹³¹I-MIBG but the disease could be confirmed. By ¹³¹I-MIBG scintigraphy sensitivity was 83% (10/12), and specificity was 97% (35/36). Heart intensity was much higher in patients with nonpheochromocytoma than those with pheochromocytoma. Thus ¹³¹I-MIBG scintigraphy proved to be safe, non-invasive and specific in the diagnosis of pheochromocytoma.

(Acta Urol. Jpn. 36: 105-108, 1990)

Key words: Pheochromocytoma, ¹³¹I-MIBG

緒 言

近年、副腎腫瘍の局在診断は超音波検査、CT スキャンなどの画像診断法の普及により著しく向上している¹⁾。しかし褐色細胞腫については異所性あるいは多発性に発生する例や遠隔転移をきたす悪性例もあり、より特異的で、かつ全身を検索できる画像診断法の出現が切望されていた。

1980年に Wieland ら²⁾により¹³¹I-MIBG が報告された。本剤は交感神経遮断性降圧剤である guanethidine のアナログであり、生体内ではノルエピネフリンを貯蔵する顆粒にその類似物として取り込まれる。したがって褐色細胞腫をはじめとした neural crest 由来の腫瘍にも集積し、これらの疾患の画期的な診断法として注目されている。

今回われわれは褐色細胞腫の疑われた症例に ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine シンチグラフィ (¹³¹I-MIBG シンチグラフィ) を施行し、その臨床的有用性を検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1984年2月より1988年6月までの4年4カ月の間に筑波大学附属病院で褐色細胞腫を疑われた48例に対して ¹³¹I-MIBG シンチグラフィを施行した。これらの症例は高血圧の精査を理由に当院を受診した患者で、病歴、臨床症状などから褐色細胞腫が疑われ、内分泌学的検査結果の如何にかかわらず本検査を施行した。検査に際しては、遊離した ¹³¹I の甲状腺集積を避ける目的で検査の3日前より10日間、ルゴール氏液を経

口投与した。検査は 0.5 mCi (成人) の ^{131}I -MIBG を静注し、24 時間、48 時間および 72 時間後に撮像した。使用した装置は中エネルギー用平行型コーリメーターを装着した島津サークル LFOV で、全身およびスポットで撮像した。 ^{131}I -MIBG の集積は腫瘍部以外では特に心臓への集積についても検討した。

結 果

褐色細胞腫を疑われた48例の ^{131}I -MIBG シンチグラフィ施行例のうち11例が陽性所見を示した。手術摘出標本により組織学的に褐色細胞腫と確認された12例のうち、悪性1例を含む10例が陽性で、sensitivity は83% (10/12), specificity は97% (35/36) であった。 ^{131}I -MIBG シンチグラフィで陽性所見を示しながらも、他の諸検査で褐色細胞腫として最終診断できなかった症例が1例あり、現在外来にて経過観察中である。なお、 ^{131}I -MIBG を投与した全例で特に副作用は認められなかった。

一方、 ^{131}I -MIBG シンチグラフィが陰性であったにもかかわらず、CT、超音波や内分泌学的検査から褐色細胞腫が強く疑われ、腫瘍摘出術の結果、褐色細胞腫と確認された症例が2例あった。これらを含めた12例全例の一覧を Table 1 に示す。

^{131}I -MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫10例の病型を分類すると頭痛、動悸、高血圧等の症状が発作的に認められたもの8例、持続的に認められたもの1例(症例8)で、他の1例(症例1)は他疾患の精査中に偶然に発見された無症候性の症例であった。カテコールアミンの分泌はエピネフリン優位型5例、ノルエピネフリン優位型5例であった。腫瘍の発生部位は9例が副腎性で1例が副腎外の後腹膜腔に発生した

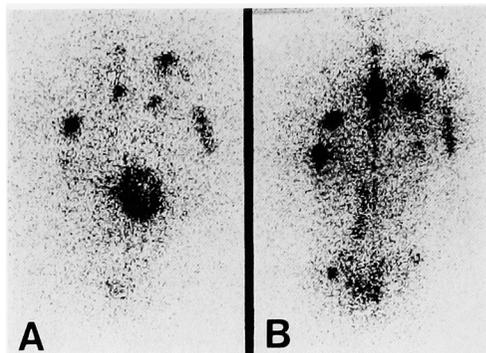


Fig. 1. ^{131}I -MIBG whole body scintigrams (A: before therapy, B: after adrenalectomy and chemotherapy) show multiple abnormal accumulation of radioactivity.

ものである。腫瘍の大きさを平均腫瘍径 $((L+D)/2)$ で求めると最小 2.2 cm, 最大 11.5 cm で、平均 5.5 cm であった。

一方、陰性所見を示した2例はいずれもノルエピネフリン優位型の異所性腫瘍で、1例は後腹膜腔、他の1例は直腸原発であった。平均腫瘍径はそれぞれ 4.5 cm と 6.0 cm であった。

つぎに ^{131}I -MIBG シンチグラフィが特に有用であった症例を供覧する。

症例7: 26歳男性。頭痛を主訴として来院、収縮期血圧が 200 mmHg 以上の高血圧を認めたため褐色細胞腫を疑い、 ^{131}I -MIBG シンチグラフィを行った。左上腹部に小児頭大の集積像を認めた以外に、下部頸椎、中部胸椎、左右の肋骨、左肩関節、左上腕にも集積像が認められた (Fig. 1-A)。左副腎原発の悪性褐色細胞腫およびその多発性骨転移と診断し、Keiser

Table 1. Surgical data and ^{131}I -MIBG findings in patients with pheochromocytoma

No.	Age	Sex	Site of lesion	Weight (g)	Size (mm)	^{131}I -MIBG	Serum (ng/ml)		Urine ($\mu\text{g}/\text{day}$)	
							Epi	NE	Epi	NE
1	62	M	lt. adrenal	165		+	0.04	1.33	22.2	637.0
2	62	M	lt. adrenal	748	150×140×80	+	0.25	0.21	116.0	201.0
3	78	F	rt. adrenal	80	70×55×40	+	0.01	2.40	9.0	174.0
4	40	M	rt. adrenal	18	35×35×30	+	0.47	0.78	353.0	257.0
5	22	M	rt. adrenal	28	30×25×25	+	0.58	0.34	53.9	134.4
6	40	M	lt. adrenal	18	50×15×15	+	0.04	0.32	17.6	95.0
7	56	M	lt. adrenal	104	70×50×35	+	0.28	0.19	344.0	130.0
8	26	M	lt. adrenal	450	150×70×70	+	0.01	26.00	7.0	1,422.0
9	41	F	rectum	—	60×60×60	—	0.01	21.00	0.6	7,383.5
10	52	F	rt. adrenal	15	30×30×20	+	1.50	0.79	592.0	291.2
11	19	M	retroperitoneum	40	50×40×25	—	0.03	1.10	—	—
12	53	M	retroperitoneum	—	22×22×18	+	0.02	3.90	3.8	1,970.0
Normal limit							<0.10	<0.40	<10.0	<90.0

ら⁹⁾のレジメによる cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine を併用した化学療法を4クール施行した。効果判定は NC であった。1986年12月左副腎・腎全摘術を行った。術後さらに1クールの化学療法を追加し、骨転移病変に対しては48 Gy のX線照射を行った。1987年4月、局所の疼痛、高カルシウム血症が著明となり再度入院し、さらに4クールの化学療法を行った。この時点での¹³¹I-MIBG シンチグラフィでは、左副腎の原発巣は摘出されているが治療前と比較して転位巣への集積が増加しており、新たな集積を下部腰椎と右腸骨に認めた (Fig. 1-B)。化学療法による治療の限界と考え、¹³¹I-MIBG による内照射を予定したが1988年7月死亡した。本症例では初診時の診断のみならず、その後の治療効果判定、経過観察にも有用であった。

¹³¹I-MIBG の心臓への集積は、無作為に選んだ非褐色細胞腫10例と褐色細胞腫8例について48時間後の全身像で検討した。非褐色細胞腫の全例が心臓への集積を認めたのに対して、MIBG シンチで陽性を示した褐色細胞腫6例では全例、集積を認めなかった (Table 2)。

Table 2. Heart intensity (HI) of ¹³¹I-MIBG

	MIBG	HI (48 h)
Nonpheochromocytoma	-	10/10
Pheochromocytoma	-	1/2
	+	0/6

考 察

¹³¹I-MIBG シンチグラフィが褐色細胞腫の診断方法として優れていることはすでに諸施設から報告されており⁴⁻⁶⁾、Shapiro ら⁴⁾は400例の褐色細胞腫が疑われた症例について検討し sensitivity 87.4%, specificity 98.9%と述べている。本邦では和泉ら⁵⁾が全国の66施設からの集計を行い、褐色細胞腫の確診例75例において sensitivity 93%, specificity 100%と報告している。われわれの成績でも sensitivity 83% (10/12), specificity 97% (35/36) であり、諸家の報告とはほぼ一致していた。¹³¹I より半減期が短い ¹²³I を用いることで、より優れた画像がえられることから⁶⁾、sensitivity を向上させる方法として今後検討されるべき核種であると思われる。

¹³¹I-MIBG はノルエピネフリンと類似した構造を有し、生体内ではノルエピネフリンと同様の機序 (Na dependent) により副腎髄質や交感神経末端に集積する⁹⁾。したがって交感神経に富む心臓へも ¹³¹I-MIBG

が取り込まれ、心臓が描出される場合は血中カテコールアミン濃度と逆相関するとされている^{10,11)}。われわれの成績も同じ傾向を示しており、心臓への取り込みの有無が画像診断の際に参考となりえると思われた。

腫瘍に ¹³¹I-MIBG が集積するか否かは、単に腫瘍の大きさだけでなく、カテコールアミン産生腫瘍としての活性も関与していると考えられる。しかし、われわれの偽陰性例2例は大きさ、血中および尿中カテコールアミン濃度などの点で陽性例との間に差を認めなかった。2例とも持続性型で副腎外に発生した異所性のものであったが、¹³¹I-MIBG の取り込みとの関連については今後の検討を待ちたい。Bomanjis ら¹²⁾は組織学的検討を行い、血中や尿中のカテコールアミン濃度よりも、腫瘍における細胞あたりの神経分泌顆粒の数のほうが MIBG の集積を反映するとしている。

¹³¹I-MIBG シンチグラフィは疾患特異性が比較的高く、安全、非侵襲性で褐色細胞腫の診断にきわめて有用と思われた。症例2はすでに矢崎ら¹³⁾が報告しているように、当初は CT で多胞性腎嚢胞と診断されたが、超音波検査で副腎腫瘍が疑われ ¹³¹I-MIBG シンチグラフィにて褐色細胞腫と診断された症例である。

¹³¹I-MIBG の今後としては、Sisson ら¹⁴⁾が報告しているように悪性褐色細胞腫に対する内照射に期待できる。しかし本邦ではアイソトープに関する諸規制のため、実用まで時間を要すると思われる。一方、診断面においては他の報告⁵⁾にもみられるように神経芽細胞腫や甲状腺髄様癌など他疾患への応用も検討されている。

結 語

1. ¹³¹I-MIBG シンチグラフィにより、組織学的に確認された褐色細胞腫12例のうち10例で陽性所見を得た。
2. ¹³¹I-MIBG シンチグラフィは疾患特異性が比較的高く、安全、非侵襲性で褐色細胞腫の診断にきわめて有用と思われた。

本論文の要旨は、第7回日本画像医学会で報告した。

稿を終るにあたり、症例の収集に協力して頂いた代謝内科、代謝外科、腎臓内科グループの先生方に深謝致します。

文 献

- 1) 島居 徹, 菊池孝治, 佐藤 健, 桐山 功, 石川 悟, 根本良介, 小磯謙吉, 黒崎喜久: 超音波検査による副腎腫瘍の描出能と画像の性状—CT, 副腎シンチとの比較. 日泌尿会誌 80: 1031-1036,

- 1989
- 2) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP and Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] Iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 21: 349-353, 1980
 - 3) Keiser HR, Goldstein DS, Wade J L, Douglas FL and Averbuch SD: Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* 7 (Suppl 1): 18-24, 1985
 - 4) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J and Beirwaltes WH: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 26: 576-585, 1985
 - 5) 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, 森本勲夫, 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: ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) シンチ グラフイーの集計報告. *核医学* 23: 145-152, 1986
 - 6) Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, Meyers LJ, Glowniak JV and Beierwaltes WH: Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[¹²³I] Iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* 25: 436-440, 1984
 - 7) 武島 仁, 友政 宏, 吉井慎一, 島居 徹, 近藤福次, 石川博通, 小磯謙吉: 褐色細胞腫患者の診断および術前管理について. *日泌尿会誌* 78: 117-123, 1987
 - 8) 入江 伸, 大橋輝久, 古川雅人, 大橋洋三, 東條俊司, 大森弘之, 平木祥夫, 青野 要: 褐色細胞腫における ¹³¹I-MIBG の臨床的検討. *日泌尿会誌* 78: 1077-1083, 1987
 - 9) Tobes MC, Jaques S Jr, Wieland DM and Sisson JC: Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 26: 897-907, 1985
 - 10) 中條政敬, 篠原慎治: ¹³¹I-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
 - 11) Nakajo M, Shapiro B, Gpowniak J, Sisson JC and Beierwaltes WH: Inverse relationship between cardiac accumulation of meta-[¹³¹I] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) and circulating catecholamines in suspected pheochromocytoma. *J Nucl Med* 24: 1127-1134, 1983
 - 12) Bomanji J, Levison DA, Flatman WD, Horne T, Bouloux PM-G, Ross G, Britton KE and Besser GM: Uptake of iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas and neuroblastomas: a histopathological comparison. *J Nucl Med* 28: 973-978, 1987
 - 13) Yazaki T, Uchida K, Kaneko S, Tomomasa H, Ishikawa H, Kanoh S, Koiso K and Ishikawa N: Usefulness of scintigraphic imaging using ¹³¹ iodine-metaiodobenzylguanidine in localization of a symptomatic pheochromocytoma. *J Urol* 134: 107-109, 1985
 - 14) Sisson JC: Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 24: 197-206, 1984

(Received on May 16, 1989)
(Accepted on July 31, 1989)