

褐色細胞腫・パラグングリオーマ に対する¹³¹I MIBG治療

北海道大学病院 核医学診療科
北海道大学医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室

渡邊史郎

褐色細胞腫・パラグングリオーマに対する核医学治療として、2021年に日本で¹³¹I MIBG治療が承認された。褐色細胞腫は副腎髄質から、パラグングリオーマは副腎以外から発生するクロム親和性細胞由来のカテコラミン産生腫瘍であり、両者を合わせてPPGLと呼ぶ。PPGLは悪性腫瘍の性質に加えてカテコラミン血症に対する治療も必要である。MIBGはノルアドレナリン類似物質でPPGLへ特異的に集積する。¹³¹I MIBG治療は、PPGL選択的にβ線を照射することで、抗腫瘍効果とカテコラミン産生能の低下を得られるが、単回投与では効果が不十分なことが多く複数回投与が必要となる。副作用として骨髄抑制が重要であり、治療毎に評価しなければならない。¹³¹I MIBG治療に際して、¹³¹Iによる被ばくは鉛エプロンでの線量低減効果が弱いため、患者と接する距離や時間に配慮すべきである。PPGLに対する¹³¹I MIBGは臨床的に重要であり、今後の普及や積極的な利用が期待される。

¹³¹I MIBG therapy has been approved in Japan in 2021 for nuclear medicine treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Pheochromocytomas and paragangliomas, together called PPGLs, are neuroendocrine tumors arising from neural crest-derived adrenal or extra-adrenal paraganglia, respectively. ¹³¹I MIBG therapy provides an antitumor effect and a reduction in catecholamine production by selectively beta irradiating PPGL, but single doses are often inadequate and multiple doses are required. The side effect of ¹³¹I MIBG is myelosuppression, which should be evaluated after each treatment. ¹³¹I MIBG treatment for PPGL is clinically important, and its widespread and aggressive use is expected in the future.

はじめに

褐色細胞腫・パラグングリオーマに対する核医学治療として¹³¹I MIBG治療が1980年代から開始され、日本でも自費診療として数施設で行われていた。先進医療や企業治験を経て、2021年9月に富士フィルム富山化学(現PDRファーマ株式会社)が¹³¹I MIBGの製造販売承認を取得し、2022年1月からライアットMIBG-I131静注として販売が開始された。本稿では、¹³¹I MIBG治療について、理解

しておきたい基本事項や治療の実際を解説する。

褐色細胞腫と パラグングリオーマ

褐色細胞腫(Pheochromocytoma : PCC)は副腎髄質に局在するクロム親和性細胞からなるカテコラミンを産生する神経内分泌腫瘍である。また、副腎以外では、交感神経幹の神経節内や血管近傍にある傍神経節組織から褐色細胞腫が生じて、それをパラグングリオーマ(Paraganglioma : PGL)と呼ぶ。副腎髄質由来の褐色細胞

腫と区別するが、両者の病態生理には基本的に違いはない。両者を合わせてPPGLと呼ぶ。PPGLは従来から転移の有無により良性と悪性に区別されていたが、腫瘍の転移率がPCCで10%程度、PGLで40%程度と高頻度であり、また長期間の追跡で転移が高率になることが明らかとなったため、2017年のWHO第4版では、すべてのPPGLは転移する可能性のある非上皮性の悪性腫瘍(肉腫)であると明記された。

PPGLはカテコラミンを過剰に分泌するために高血圧、頻脈、蒼白、頭痛、発汗、動悸、不安感、嘔気や嘔吐などの多

彩な症状が認められ、また高血糖、乳酸アシドーシス、体重減少なども見られる。高血圧を約85%に認めるが、自覚症状や他覚所見が見られない無症候性の症例もある。また、悪性褐色細胞腫の最も多い死因は腫瘍の進行であり、疾患管理における腫瘍制御の重要性はいうまでもないが、カテコラミン過剰分泌に関連する心血管系症状は死亡率の30%を占めるた

め³⁾、PPGLにおいてカテコラミン血症の是正も同様に必要である。PPGLの診断基準を表1に示す。

PPGLの治療は、腫瘍が切除可能な場合には外科的切除が第一選択であるが、転移を有する場合には切除不能であり、腫瘍の根治が極めて困難となる。切除不能のPPGLに対する確実で有効な治療法はなく、本稿での主題である¹³¹I MIBG治療に

加えて、手術による腫瘍の減量手術（デバルキング）、CVD(cyclophosphamide、vincristine、dacarbazine)化学療法、骨転移に対する放射線外照射、ビスフォスフォネートなどを組み合わせる集学的治療が行われる。最近のデータでは分子標的薬であるSunitinibや免疫チェックポイント阻害薬であるPembrolizumabでの有効性が確認されている。また高カテコラミン血症の是正には α β 遮断薬やカテコラミン合成阻害剤であるメチロシンなどの薬物療法が行われている。

表1 褐色細胞腫・パラングリオーマの診断基準(褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン2018)

表は褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン2018(https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001079/4/Pheochromocytoma_paraganglioma.pdf)より抜粋

| |
|--|
| <p>必須項目</p> <p>①副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍^(注1)</p> <p>副項目</p> <p>①病理所見：特徴的な所見^(注2)</p> <p>②生化学所見</p> <p>1) 尿中メタネフリン分画の高値^(注3)</p> <p>2) 尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値^(注3)</p> <p>3) クロニジン試験陽性^(注4)</p> <p>1), 2), 3) のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。</p> <p>③画像所見</p> <p>1) 腫瘍に¹²³I-MIBGの取り込み</p> <p>確実例：1) 必須項目①および副項目①を満たす場合 2) 必須項目①および副項目②と③を満たす場合</p> <p>ほぼ確実例：必須項目①および副項目② - 1) を満たす場合</p> <p>疑い例：1) 必須項目①および副項目② - 2) または② - 3) を満たす場合 2) 必須項目①および副項目③を満たす場合</p> <p>除外項目：偽性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫</p> <p><small>注1</small>：現在、過去の時期を問わない。</p> <p><small>注2</small>：腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA染色陽性であること。パラングリオーマ疑いで副項目②が陰性の場合はDBH染色が陽性であること。</p> <p><small>注3</small>：基準値上限の3倍以上を陽性とする。尿中メタネフリン分画はメタネフリン、ノルメタネフリンの少なくともいずれかの高値。偽陽性や偽陰性があるため反復測定が推奨される。</p> <p><small>注4</small>：ノルアドレナリン高値例のみ該当。負荷後に前値の1/2以上あるいは500 pg/m L以上の場合を陽性とする。</p> <p>DBH：dopamine β -hydroxylase.</p> |
|--|

MIBG (meta-iodobenzylguanidine)

MIBGは1981年にミシガン大グループのWielandらにより開発されたグアニジン誘導体で、分子構造がノルアドレナリンと似ているため、その体内動態もよく似ている(図1)。Norepinephrine transporterであるuptake-1によりクロム親和性細胞に取り込まれて、シナプス小胞内に貯められる(図2)。通常、ノルアドレナリンは代謝酵素により分解されるが、MIBGは代謝されない。MIBGは褐色細胞腫やパラングリオーマといった神経堤細胞由来の腫瘍へ特異的に取り込まれる。

¹³¹I MIBGを用いた治療は、この性質を利用し、腫瘍細胞内にターゲティングされた¹³¹Iからの β 線によって内部照射を行う。¹³¹Iは半減期が約8日の β 線放出核種であり、腫瘍細胞に照射された β 線がDNA損傷を引き起こすことによって抗腫瘍効果を発揮する。¹³¹Iの放出する β 線の主なエネルギーは606keV、組織中での飛程は約2.0mmである。飛程が比較的短いため、周辺の正常組織への障害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射線照射が可能となる。さらにMIBGは特にカテコラミン産生能が高い腫瘍細胞へ選択的に集積するため、¹³¹I MIBG治療はカテコラミン血症の改善にも有効である。¹³¹I MIBGを経静脈性に投与した場合、その放射能の50%は投与24時間で尿中に排出され、48時間までに70~90%は尿中へ排出される。

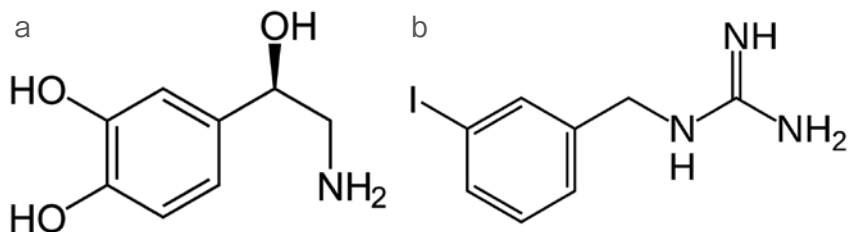


図1 a ノルアドレナリン b MIBGの構造式 (図はノルアドレナリン：<https://en.wikipedia.org/wiki/Norepinephrine>、MIBG：<https://en.wikipedia.org/wiki/lobenguane>より抜粋)