

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2014

課題番号：22390230

研究課題名(和文) 悪性神経内分泌腫瘍に対する分子生物学的・組織学的特徴に基づいた集学的内照射療法

研究課題名(英文) Targeted radionuclide therapy for malignant neuroendocrine tumors based on biological and pathohistological characteristics

研究代表者

絹谷 清剛 (Kinuya, Seigo)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20281024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：悪性神経内分泌腫瘍に対してI-131 MIBG内照射療法を実践した。成人例の60%強に客観的効果が得られた。初回治療反応例、複数回投与で生命予後改善が期待できた。化学療法不応性神経芽腫では、大投与量と骨髄サポートでCRが期待できた。治療時大投与量I-131 MIBGシンチグラフィ後期像の診断能が最善であり、SPECT撮影により病巣部位診断改善が得られた。治療効果増強に関する検討では、神経芽腫細胞に対してカフェイン併用時のI-131 MIBG殺細胞効果と相相互作用を検討した。カフェインを負荷し細胞数を測定したところ、カフェイン投与で、全実験群に有意に差を認めた。

研究成果の概要(英文)：Targeted radiotherapy with I-131 MIBG was conducted for patients with malignant neuroendocrine tumors. Objective response was observed approximately 60% of adult cases. Responders to the first treatment tended to have good prognosis. In addition, repeated treatments were likely related with good prognosis. High dose treatment followed by bone marrow support may induce complete remission in patients with neuroblastoma refractory to chemotherapy. Diagnostic performance was best with scintigrams of therapeutic doses of I-131 MIBG at late time points. SPECT acquisition further improved diagnosis of lesion location. Caffeine may intensify the efficacy of I-131 MIBG therapy although further investigation is required.

研究分野：核医学

キーワード：内照射療法 放射性医薬品 内用療法 悪性神経内分泌腫瘍 褐色細胞腫 神経芽腫 I-131 MIBG

1. 研究開始当初の背景

褐色細胞腫、神経芽細胞腫に代表される神経内分泌腫瘍は、局所浸潤が強く、遠隔転移を有するいわゆる悪性腫瘍としての発生が少なからず認められる。褐色細胞腫の発育は一般に緩徐ではあるが、遠隔転移や局所再発を繰り返す予後不良の疾患である。他の悪性腫瘍の場合と同様に、転移巣に伴う諸症状（骨転移性疼痛、各臓器転移による臓器不全、脳転移による神経症状など）に加え、分泌されたカテコールアミンによる高血圧発作、糖尿病、頭痛などの症状を誘発する。1歳以降に発生した神経芽腫は、化学療法後に再発を繰り返し多くが死に至る著しく予後不良である。これらの患者においては、多剤併用化学療法、外照射放射線治療が行われるが、多くの場合無効であり、予後改善に繋がる決定的な治療法がまだ確立されていない。

¹³¹I-MIBGは、ノルエピネフリン類似の体内挙動を示す。神経内分泌腫瘍のMIBG摂取能を利用したアイソトープ治療（内照射療法）が、化学療法・外照射放射線治療無効例に対する治療として本邦では約10年前から継続して試みられている。本治療には放射線管理などに高度の専門性が必要であるため、国内で施行しているのは申請者の施設を含め実質上3施設のみである。特に、小児患者を受け入れているのは申請者の施設のみである。これまで、神経芽細胞腫びまん性骨髄浸潤の患児で完全緩解が得られ、多くの褐色細胞腫患者で腫瘍縮小効果や症状緩和効果が認められた一方で、比較的大きな腫瘍を形成した進行症例では十分な治療効果が得られないことが多い。国内、海外の他施設における結果もほぼ同様であり、効果改善策の開発が急務である。

2. 研究の目的

神経内分泌腫瘍が¹³¹I-MIBG摂取能を示すことから、これを用いた内照射療法が、化学療法・外照射放射線治療無効例に対する治療として限られた施設で試みられている。申請者の施設で多くの褐色細胞腫患者で腫瘍縮小効果や高度な症状緩和効果が認められた一方で、比較的大きな腫瘍を形成した進行症例では十分な治療効果が得られないことを多々経験する。この主因として、腫瘍組織における放射線線量分布の照射線量の絶対的不足とこれらの腫瘍の放射線感受性が必ずしも高くないことが考えられ、有効な治療効果を得るためには、改善手法が必須であると考えられるが、現状では有用な方法は確立されていない。近年、神経内分泌腫瘍細胞の分子生物学的特徴が種々明らかになりつつある。本研究はこれらの新しい知見に基づいて、効果的な内照射療法効果増強法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) I-131 MIBG 内照射療法の実践

医師主導臨床試験として、患者をエントリーし、治療を実施する。対象は、悪性褐色細胞腫等の悪性神経内分泌腫瘍の診断がついており、手術切除が不能な患者である。成人例においては、200 mCi (7.4 GBq) を標準投与量として行う。小児神経芽腫においては、自己末梢血幹細胞等の骨髄サポートが確保されている場合には、大投与量 15-18 mCi/kg を主として用いるが、そうでない場合には、骨髄非破壊的投与量である 10 mCi/kg を設定する。治療は、放射線治療病室で行う。治療の安全性、有効性を評価する。

(2) MIBG シンチグラフィの診断精度検証

シンチグラフィの診断精度は、放射性医薬品投与量、撮像時間、撮像手法などによって影響を受ける。前項の治療対象患者において、診断能の評価を行い、適切な条件を検討する。

(3) 治療効果増強に関する検討

神経芽細胞腫由来細胞株SK-N-SH細胞に対してプリンアルカロイドの1種であるカフェイン併用時のI-131 MIBG殺細胞効果と相互作用を検討する。電離放射線によりDNA障害を受けた細胞は、checkpoint遺伝子の作用により細胞周期停止を起こす。カフェインはG2/M期停止を阻害し放射線障害の増感作用を示すことが知られている。試験管内において、カフェインを種々の濃度で細胞に負荷し、その影響を観察する。

4. 研究成果

1. 治療安全性と効果

合計 96 例に I-131 MIBG 内照射療法を行った。内訳は神経芽腫小児 42 例、甲状腺腫瘍 1 例、悪性褐色細胞腫/傍神経節腫 53 例である。神経芽腫の多くは内照射療法後に大量化学療法を経て幹細胞移植・骨髄移植などの骨髄サポートが必要である大投与量 (15-18 mCi/kg) で行った。成人例は標準投与量の 7.4 GBq (200 mCi) 投与で行った。投与時に数日間制吐剤を用いることにより放射線宿酔による消化器症状は、容易にコントロール可能であった。遊離 I-131 による放射性唾液腺炎の発現を少数の小児例で認めた。これらの結果から、標準投与量における治療の安全性が確認された。また、骨髄サポートが必要な小児での大投与量による治療でも、放射線治療病室において安全に可能であり、治療病室からの退出後の治療に支障とならないことが示された。

成人例において、CR は 1 例も認められなかったものの、腫瘍マーカーあるいは腫瘍サイズにおける評価で PR + SD は 60% 強の患者にみられ、本治療で一定の奏功が得られることが

示された。初回治療時に腫瘍マーカー減少、腫瘍サイズ縮小が見られる症例は予後がよいことが判明した。また、複数回投与により生命予後改善が期待できるであろうことが示唆された。

小児神経芽腫においては、大投与量に骨髄サポートを組み合わせることによってCRも期待できる治療であることが示された。本治療対象患児が化学療法抵抗性となっていることを考えると、この結果は本治療の有効性を示すものであると考える。

2. MIBGシンチグラフィの診断精度の検討
検査時の低投与量(111 MBq)のI-123 MIBGシンチグラフィと、治療時の大投与量(7.4 GBq)のI-131 MIBGシンチグラフィの投与後3日後(早期像)と7日後(後期像) SPECT断像撮影像を比較した。病巣検出能は、治療時大投与量I-131 MIBGシンチグラフィが有意に良好であり、特に後期像が優れていることが判明した。また、SPECT撮影を追加することにより、病巣部位診断改善が得られると共に、病巣集積と生理的集積の鑑別に有用であることが示された。この結果は、治療時I-131 MIBGシンチグラフィでは投与量が多いため、病巣シグナルが多いこと、後期像ではバックグラウンド放射能クリアランスにより病巣対バックグラウンドコントラストが改善するためと考えられる。

3. 治療効果増強に関する検討

SK-N-SH細胞に対してカフェイン併用時のI-131 MIBG殺細胞効果と相互作用を検討した。カフェインを0.1~40mMで負荷し、3、6、24、48時間後に細胞数を測定した。カフェイン投与後、全実験群において分散分析で有意に差を認め(P<.0001)。負荷群では対照群に比べ有意な細胞数の低下を認めた。また、カフェイン負荷時によってI-131 MIBG摂取率低下が確認された。I-131 MIBG単独の投与1時間後、非投与群と投与群の間で有意な細胞数の差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

1. Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Therapy for Neuroblastoma: Reports So Far and Future Perspective. Scientific World Journal. 2015;2015:189135. Epub 2015 Mar 22. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/189135>. (査読有)
2. Kinuya S, Yoshinaga K, Higuchi T, Jinguji M, Kurihara H, Kawamoto H. Draft guidelines regarding appropriate use of (131)I-MIBG radiotherapy for neuroendocrine tumors: Guideline Drafting Committee for Radiotherapy with (131)I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine. Ann Nucl Med. 2015 Mar 14. Doi: 10.1007/s12149-015-0960-z. (査読有)
3. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguji M, Higuchi T, Kayano D, Fukuoka M, Inaki A, Toratani A, Okamoto S, Shiga T, Ito YM, Nakajo M, Nakajo M, Kinuya S. Effects and safety of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicenter observational registry. Endocr J. 2014;61(12):1171-80. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0211. (査読有)
4. Kinuya S, Kuwabara Y, Inoue K, Sakamoto S, Shimosegawa E, Takeoka K, Takeda Y, Toyama H, Niio Y, Nishiyama Y, Yoshinaga K, Yoshimura M. Nuclear medicine practice in Japan: a report of the seventh nationwide survey in 2012. Ann Nucl Med. 2014 Dec;28(10):1032-8. doi: 10.1007/s12149-014-0893-y. (査読有)
5. Kobayashi M, Wakabayashi H, Kojima H, Konishi T, Okuda K, Yoneyama H, Kayano D, Tobisaka M, Tsushima H, Onoguchi M, Kawai K, Kinuya S. Prototype imaging protocols for monitoring the efficacy of iodine-131 ablation in differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med. 2013 Sep-Dec;16(3):175-80. doi: 10.1967/s002449910094. (査読有)
6. Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, Nakamura A, Kayano D, Fukuoka M, Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Prognostic values of initial responses to low-dose (131)I-MIBG therapy in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Nucl Med. 2013 Nov;27(9):839-46. doi: 10.1007/s12149-013-0755-z. (査読有)
7. 絹谷清剛. アイソトープ内用療法(内照射療法)の進むべき方向. 癌と化学療法. 2013;40:133-138. (査読無)
8. Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Hagsawa S, Sugita K, Arisaka O, Inaki A, Wakabayashi H, Nakamura A,

- Fukuoka M, Kayano D, Kinuya S. I-131-Metaiodobenzylguanidine therapy with allogeneic cord blood stem cell transplantation for recurrent neuroblastoma. *Ital J Pediatr*. 2012 Oct 15;38:53. doi: 10.1186/1824-7288-38-53. (査読有)
9. 絹谷清剛. 褐色細胞腫の核医学画像診断. *医学のあゆみ*. 2012;240:147-152. (査読無)
 10. Kayano D, Taki J, Fukuoka M, Wakabayashi H, Inaki A, Nakamura A, Kinuya S. Low-dose (123)I-metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to (131)I-metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Nucl Med Commun*. 2011 Oct;32(10):941-6. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834a4445. (査読有)
 11. Wakabayashi H, Nakajima K, Fukuoka M, Inaki A, Nakamura A, Kayano D, Kinuya S. Double-phase (131)I whole body scan and (131)I SPECT-CT images in patients with differentiated thyroid cancer: their effectiveness for accurate identification. *Ann Nucl Med*. 2011 Nov;25(9):609-15. doi: 10.1007/s12149-011-0513-z. (査読有)
 12. Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, Kinuya S. Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I-131 MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2011 Jan;36(1):1-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181feeb5e. (査読有)
 13. 滝 淳一、萱野大樹、福岡 誠、絹谷清剛. 神経芽腫に対する 131I-MIBG 内用療法. *Pharma Medica* 2011;29:67-71. (査読無)
- [学会発表](計 25 件)
1. Kinuya S. Toward individualized evidence based medicine. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology. 2014 年 9 月 23 日 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
 2. Wakabayashi H, Inaki A, Kayano D, Matsuo S, Takamura T, Kinuya S, Kunita Y. Repeated low dose I-131 MIBG therapy for a malignant pheochromocytoma patient with catecholamine cardiomyopathy. International Symposium on Pheochromocytoma and Paraganglioma. 2014 年 9 月 19 日 国立京都国際会館(京都府・京都市)
 3. Kinuya S. Targeted radionuclide therapy for malignant neuroendocrine tumors: Current status and future perspective in Japan. International Symposium on Pheochromocytoma and Paraganglioma. 2014 年 9 月 19 日 国立京都国際会館(京都府・京都市)
 4. 萱野大樹、絹谷清剛. 「教えて！小児がんの最新治療」I-131-MIBG 内用療法. 第 18 回公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウム(第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、第 11 回小児がん看護学会との共同開催) 2013 年 12 月 1 日 ヒルトン福岡シーホーク(福岡県・福岡市)
 5. 萱野大樹、稲木杏吏、若林大志、赤谷憲一、福岡 誠、絹谷清剛. RI 内用療法の今後の展開「I-131-MIBG」第 53 回第 53 回日本核医学会総会 2013 年 11 月 10 日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
 6. 絹谷清剛. これからの 10 年間の核医学の動向「内用療法は発展します」第 33 回日本核医学技術学会学術総会 2013 年 11 月 10 日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
 7. 若林大志、萱野大樹、稲木杏吏、滝 淳一、福岡 誠、絹谷清剛、小林正和、柴和弘. 神経芽腫内照射療法におけるカフェイン併用抗腫瘍効果の基礎的検討. 第 53 回日本核医学会総会 2013 年 11 月 9 日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
 8. Kinuya S. Targeted radionuclide therapy with 131I-MIBG for malignant neuroendocrine tumors: institutional experience for 12 years. 2013 Conference of the Federation of Asia Society for Molecular Imaging. 2013 年 10 月 26 日 Taipei(台湾)
 9. 若林大志、萱野大樹、稲木杏吏、滝 淳一、福岡 誠、絹谷清剛、小林正和、柴和弘. 神経芽腫の I-131 MIBG 療法におけるカフェイン併用抗腫瘍効果の基礎的検討. 第 77 回日本核医学会中部地方会 2013 年 6 月 29 日 金沢大学(石川県・金沢市)
 10. Kinuya S. Nuclear medicine is targeted radionuclide theranostics. Cross-Strait and International Conference of Therapeutic Nuclear

- Medicine. 2013年4月20日 Changhua (台湾)
11. 絹谷清剛. 神経芽腫のI-131 MIBG内照射療法. 第27回日本がん看護学会学術集会 2013年2月17日. 石川県立音楽堂 (石川県・金沢市)
 12. Wakabayashi H, Kinuya S. The prognostic value of hormonal responses after initial low dose I-131 MIBG therapy in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. 2012年10月29日. Milan (イタリア)
 13. Kinuya S. Targeted radionuclide therapy as an ideal form of theranostics. The 11th Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine. 2012年10月25日. Mugunghwa (韓国)
 14. 萱野大樹, 絹谷清剛. 悪性褐色細胞腫および悪性傍神経節腫患者におけるI-123 MIBG SPECT/CTの最適撮像次期の検討. 第52回日本核医学会学術総会. 2012年10月12日. ロイトン札幌 (北海道・札幌市)
 15. 絹谷清剛. 放射線治療における最近の話題: アイソトープ内用療法. 第13回臨床腫瘍夏期セミナー. 2012年7月12日. 東商ホール (千代田区・東京都)
 16. Kayano D, Kinuya S. Comparison of 6, 24, and 48 hours of I-123 MIBG SPECT/CT in malignant pheochromocytoma and paraganglioma. 59th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting. 2012年6月12日 Miami (米国)
 17. 絹谷清剛. アイソトープ内用療法: 最近の変化と将来. 第42回多摩核医学技術検討会. 2012年5月29日 立川グランドホテル (東京都・立川市)
 18. 萱野大樹. 褐色細胞腫, 傍神経節腫が疑われる症例でのI-123 MIBGシンチグラフィ. 第85回日本内分泌学会学術総会 2012年4月21日 名古屋国際会議場 愛知県・名古屋市)
 19. 萱野大樹, 絹谷清剛. 悪性褐色細胞腫における診断的I-123 MIBGシンチと治療時I-131 MIBGシンチの比較. 第84回日本内分泌学会総会. 2011年4月21日. 神戸コンベンションセンター (兵庫県・神戸市)
 20. Kinuya S. A clinician's demand on targeted radionuclide therapy. PACIFICHEM 2010. 2010年12月17日. Honolulu (米国)
 21. 絹谷清剛, 中條政敬, 織内昇, 吉永恵一郎. 国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する131I-MIBG内用療法の実態: 131I-MIBG内照射療法検討委員会報告. 2010年11月11日. 大宮ソニックシティ (埼玉県・大宮市)
 22. 絹谷清剛. 神経芽腫の131I-MIBG内用療法. 第50回日本核医学会学術総会. 2010年11月11日. 大宮ソニックシティ (埼玉県・大宮市)
 23. Kayano D, Inaki A, Nakamura A, Wakabayashi H, Fukuoka M, Mochizuki T, Taki J, Kinuya S. Low dose I-123 MIBG diagnostic scan is inferior to I-131 MIBG post-treatment scan in detection of neuroblastoma. Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine 2010. 2010年6月7日. Salt Lake City (米国).
 24. Kayano D, Inaki A, Nakamura A, Wakabayashi H, Fukuoka M, Mochizuki T, Taki J, Kinuya S. Diagnostic scan with low dose I-123 MIBG is inferior to I-131 MIBG post-treatment scan in malignant pheochromocytoma and malignant paraganglioma. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. 2010年10月11日. Vienna (オーストリア)
 25. 萱野大樹, 稲木杏吏, 中村文音, 若林大志, 福岡誠, 望月孝史, 絹谷清剛. 悪性神経内分泌腫瘍患者における診断的I-123 MIBGシンチと治療量I-131 MIBGシンチの比較. 第47回腫瘍免疫核医学研究会. 2010年5月8日. タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)
- [図書](計1件)
 絹谷清剛. 内分泌画像検査・診断マニュアル (編集 成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒) 診断と治療社 2011年, 235ページ
- [産業財産権]
 出願状況 (計0件)
 取得状況 (計0件)
- [その他]
 ホームページ等
<http://nucmed.w3.kanazawa-u.ac.jp/>
6. 研究組織
 (1)研究代表者
 絹谷清剛 (KINUYA SEIGO)
 金沢大学・医学系・教授
 研究者番号: 20281024
- (2)研究協力者
 萱野大樹 (KAYANO DAIKI)
 金沢大学・大学病院・助教
 研究者番号: 10547152

稲木 杏吏 (INAKI ANRI)
金沢大学・医学系・助教
研究者番号：40645131

若林 大志 (WAKABAYASHI HIROSHI)
金沢大学・大学病院・助教
研究者番号：60622818