

High-dose ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kayano, Daiki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066104

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【受賞研究紹介】

久田賞 (Annals of Nuclear Medicine 賞)2021 金賞
日本における高リスク神経芽腫に対する高用量¹³¹I-metaiodobenzylguanidine 治療萱 野 大 樹
金沢大学附属病院 核医学診療科High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients
with high-risk neuroblastoma in Japan

Daiki Kayano

はじめに

神経芽腫は小児期悪性腫瘍の中で白血病、脳腫瘍に次いで多い疾患であり、臨床的・生物学的特徴に基づき、低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類されている。このうち高リスク群神経芽腫は強力な集学的治療が行われるにもかかわらず長期予後は不良であり、特に難治性または再発性神経芽腫では5年全生存率が20%未満と極めて予後不良である¹⁾。

ノルアドレナリンの類似物質であるmetaiodobenzylguanidine (MIBG) は、神経芽腫や褐色細胞腫といった神経内分泌系腫瘍に特異的に集積する性質を有する。殺細胞作用を有するβ線を放出する放射性ヨウ素¹³¹I(¹³¹I)を標識した¹³¹I標識MIBG(¹³¹I-MIBG)は、神経芽腫や褐色細胞腫に対する治療に用いられている²⁾。近年、神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG治療(MIBG治療)では、444MBq/kg以上の¹³¹I-MIBGを投与する高用量MIBG治療が欧米を中心に一般的となっているが、本治療成績や予後因子に関する研究は数少ない。

本研究では、高リスク神経芽腫に対する高用量MIBG治療の長期予後と予後因子について検討した。また、本研究論文執筆時点では、本邦で高用量MIBG治療を施行可能な施設は金沢大学附属病院のみであったため、本研究結果は、本邦における神経芽腫患者に対するMIBG治療の総括と言える。

方 法

1. 対象

2008年9月から2013年9月までに金沢大学附属病院で高用量MIBG治療が施行された、以下の6基準全てを満たす神経芽腫患者を対象とした。(1)Children's

Oncology Groupリスク分類および国際神経芽腫病期分類における高リスク神経芽腫、(2)従来の治療に対して難治または再発した神経芽腫、(3)MIBG治療前4週間以内に¹²³I-MIBGシンチグラフィで1箇所以上のMIBG集積陽性病変あり、(4)MIBG治療後に幹細胞移植が可能、(5)全身状態が維持されている、(6)期待余命3ヶ月以上。

2. MIBG治療

ヨウ化カリウムによる甲状腺ブロックを行った上で、放射線治療病室にて444-666MBq/kgの¹³¹I-MIBGを1時間以上かけて静脈内投与した。¹³¹I-MIBG投与4日後に、病巣へのMIBG集積を確認するために、シンチグラムを得た。本治療対象となる患者の大部分が金沢大学以外の病院からの紹介であるため、MIBG治療後の追加治療は紹介元施設において各施設の治療ガイドラインに則って行われた。

3. 経過観察

2013年、2015年、2018年の計3回、紹介元病院へ調査票を郵送することにより、初期治療効果、生存率、予後因子、毒性について評価した。また、毒性の一部については当院電子カルテも参照にした。

初期治療効果の評価には、尿中VMA・HVA、CT・MRIによるRECIST判定、¹²³I-MIBGシンチグラフィを用いた。

予後因子の評価として、性別、MIBG治療時状態(年齢、初発からMIBG治療までの期間、難治性か再発性か、疼痛の有無、VMA/HVA上昇の有無)、MIBG治療後の幹細胞移植の有無、初期治療効果が予後に与える

影響を調べた。また、MIBG集積病変の広がり の指標として、MIBG治療前4週間以内に施行された¹²³I-MIBGシンチグラフィのCurieスコア(MIBG集積病変の集積部位、量に応じて0~30点にスコア化)を算出し、予後との相関も調べた^{3),4)}。

血液毒性/非血液毒性は、MIBG治療後3ヶ月以内または幹細胞移植前までに生じた毒性について、CTCAE4.0に則り調べた。

4. 統計解析

生存解析にKaplan-Meier法を用い、予後因子解析として単変量Cox比例ハザード解析を用いた。統計解析はJMP Ver.13.2.1(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を使用し、 p 値<0.05を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象期間中に20例の高用量MIBG治療が施行された。紹介元病院からの調査票が得られなかった1例を除いた19例(男性11例、女性9例)で解析を行った。MIBG治療時年齢、初発からMIBG治療までの期間、

Curieスコア、MIBG投与量の中央値(範囲)はそれぞれ7.9歳(2.5-17.7歳)、3.5年(0.6-6.9年)、16(1-25)、666MBq/kg(444-666MBq/kg)であった。

2. 初期治療効果

CR3例、PR2例、SD10例、PD3例、評価不能1例であり、19例中5例(26%)で良好な治療効果が得られた。

3. 生存率、予後因子

初発時およびMIBG治療時からの観察期間の中央値(範囲)は、6.5年(2.7-13.4年)、1.4年(0.1-8.9年)であった。初発時からの5年無増悪生存率と5年全生存率は21%と68%、MIBG治療時からの5年無増悪生存率と5年全生存率は16%と42%であった。単変量Cox比例ハザード解析では、無増悪生存期間および全生存期間における有意な予後良好因子として、初発からMIBG治療までの期間が3年未満($p=0.008$, $p=0.012$)、MIBG治療時に疼痛なし($p=0.011$, $p=0.008$)、MIBG治療時の尿中VMA・HVA正常($p=0.034$, $p=0.029$)、Curieスコア16以下($p=0.038$, $p=0.003$)、初期治療効果良好($p=0.009$, $p=0.007$)が挙げられた。

Prognostic factors of EFS and OS

Variables	EFS		OS	
	HR (CI)	<i>p</i>	HR (CI)	<i>p</i>
Sex (M / F)	0.60 (0.21-1.69)	n.s.	0.38 (0.11-1.19)	n.s.
At I-131 MIBG therapy				
Age (≥ 8 years)	2.57 (0.94-7.35)	n.s.	2.24 (0.85 - 7.45)	n.s.
Diagnosis to MIBG therapy (≥ 3 years)	4.49 (1.46-16.84)	0.008	5.23 (1.39 - 34.01)	0.012
Refractory / Relapsed	0.57 (0.19-1.56)	n.s.	0.50 (0.13 - 1.54)	n.s.
Pain (yes / no)	5.86 (1.52-24.15)	0.011	6.70 (1.69 - 28.30)	0.008
VMA and/or HVA elevation (yes / no)	3.34 (1.09-12.52)	0.034	4.64 (1.16 - 31.42)	0.029
Curie score (<16)	0.33 (0.11-0.94)	0.038	0.16 (0.03-0.55)	0.003
MIBG dose (≥ 555 MBq/kg)	0.98 (0.34-3.50)	n.s.	1.82 (0.48 - 11.88)	n.s.
After I-131 MIBG therapy				
auto-SCT / allo-SCT	0.59 (0.16-1.76)	n.s.	0.58 (0.12 - 1.91)	n.s.
Overall initial response (CR and PR)	0.21 (0.05-0.69)	0.009	0.11 (0.01 - 0.60)	0.007

HRs and *p* values were calculated by the Univariate Cox proportional hazards analysis.
 HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval, *p* *p* vale, n.s. not significant,
 auto-SCT autologous-stem-cell transplantation, allo-SCT allogenic-stem-cell-transplantation

4. 毒性

血液毒性としては、MIBG治療後3ヶ月以内もしくは幹細胞移植施行前までに、グレード3または4の貧血、好中球減少、血小板減少をそれぞれ10例(53%)、19例(100%)、19例(100%)に認めた。また、17例(89%)でMIBG治療後に幹細胞移植が施行された。

非血液毒性としては、グレード3の食欲不振と悪心を認めた1例を除いて、グレード3以上の重篤な非血液毒性は認めなかった。

考 察

MIBG治療は難治性または再発性の高リスク神経芽腫治療に用いられており、近年は444MBq/kg以上の高放射エネルギーの¹³¹I-MIBGを投与する、いわゆる高用量MIBG治療が主流となっている。本研究では、難治性または再発性の高リスク神経芽腫に対する高用量MIBG治療において、19例中5例(26%)で治療効果が得られ、5年無増悪生存率と5年全生存率は16%と42%であった。これらの結果は、欧米のこれまでの高用量MIBG治療に関する報告とほぼ同等の結果であった⁵⁻⁷⁾。また、日本小児がん研究グループ神経芽腫委員会が施行した初発高リスク神経芽腫に対する治療プロトコル(JN-H-07)の第II相試験では、推定5年無増悪生存率と推定5年全生存率が28%、44%と報告されている⁸⁾。JN-H-07試験が初発高リスク神経芽腫を対象としているのと比較して、本研究では高リスク群の中でも特に予後の悪い難治性または再発性の高リスク神経芽腫を対象としているにもかかわらずJN-H-07試験に大きく劣らない結果が得られた。この点からは、MIBG治療の予後改善効果を示している可能性があるが、さらなる検討が望まれる。

本研究では、MIBG治療の予後良好因子として、MIBG治療時に疼痛なし、MIBG治療時の尿中VMA・HVA正常、Curieスコア16以下などが挙げられたが、これらの結果からは、良好な生存期間を得るためには、集学的治療によって可能な限り腫瘍量を減らし、かつ、可能な限り早期にMIBG治療を実施することが望ましいことが示唆された。

本研究からは、MIBG治療は高リスク神経芽腫に対する治療選択肢の1つとして有用な可能性が示唆される。しかしながら、高リスク神経芽腫においては、

MIBG治療を含めた集学的治療を用いても未だに治療効果は十分に満足できるものとは言えず、さらなる治療効果の改善が望まれる。今後も、高リスク神経芽腫の予後改善を目的として、より効果的なMIBG治療、核医学治療の開発・発展に努めたい。

謝 辞

最後に、今回の受賞にあたり、ご指導いただきました金沢大学核医学絹谷清剛教授をはじめ教室の先生方、MIBG治療時に看護、補助をしてくださった金沢大学附属病院東2病棟のスタッフの皆様がこの場を借りて深く感謝申し上げます。また、今回の寄稿の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会の皆様にご礼を申し上げます。

文 献

- 1) Mueller S, Matthay KK. Neuroblastoma: biology and staging. *Curr Oncol Rep* 11(6): 431-438, 2009
- 2) Kayano D, Kinuya S. Current Consensus on I-131 MIBG Therapy. *Nucl Med Mol Imaging* 52(4): 254-265, 2018
- 3) Ady N, Zucker JM, Asselain B, et al. A new ¹²³I-MIBG whole body scan scoring method-application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer* 31A(2): 256-261, 1995
- 4) Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, et al. Criteria for evaluation of disease extent by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 102(9): 1319-1326, 2010
- 5) Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma: reports so far and future perspective. *Sci World J* 2015: 189135, 2015
- 6) Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 25(9): 1054-1060, 2007
- 7) Modak S, Zanzonico P, Carrasquillo JA, et al. Arsenic Trioxide as a Radiation Sensitizer for ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine Therapy: Results of a Phase II Study. *J Nucl Med* 57(2): 231-237, 2016
- 8) Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, et al. Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol* 23(5): 965-973, 2018