

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2009
課題番号：19390317
研究課題名（和文） 悪性神経内分泌腫瘍に対する血管新生阻害下内用療法：基礎研究から臨床応用へ
研究課題名（英文） Targeted radionuclide therapy for malignant neuroendocrine tumors combined with antiangiogenic therapy: from bench to bedside
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

研究代表者の専門分野：核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学、放射性医薬品、内用療法、神経内分泌腫瘍、血管新生阻害

1. 研究計画の概要

本研究は、¹¹³¹I-MIBG 内用療法の治療効果を、他の有効な治療のない悪性神経内分泌腫瘍患者において高めることにある。申請者の施設で多くの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。そこで、血管新生阻害療法で誘導された腫瘍組織増殖抑制・転移抑制・休眠状態に、内用療法による殺細胞効果を添加することによる増強効果を狙った。また、投与ルートの検討を行った。一方で、内用療法が不十分な効果しか得られない理由として、腫瘍線量不足が考えられ、投与量増加がその方向の一つである。従来国内で行われていなかった、大投与量内用療法の意義を検討した。¹³¹I-MIBG 内照射療法の成否は、十分な病巣集積を得ることができるか否かに左右される。したがって、個々の症例における腫瘍線量計算が可能であれば、治療効果判定・推定に重要な情報となる。そのためには、シンチグラムで見られる異常集積部位の正確な部位同定と啓示的な集積量推移の情報と、X線 CT などの形態画像による MIBG 異常集積病巣のサイズ評価を精度良く行うことが必要である。そこで、シンチグラム断層撮影 SPECT 情報と、X線 CT 情報の融合像での病巣評価を行い、高精度でこれが可能であることを確認した。

2. 研究の進捗状況

(1) ¹¹³¹I-MIBG 腹腔内投与の意義を、ヒト神経芽細胞腫株 SK-N-SH 腹腔内播種担癌モデル

で検証した。腹腔内投与で静脈内投与の約 9 倍の腫瘍線量が得られ、マウス平均生存期間は、静脈内投与では改善が得られなかったが、腹腔内投与では有意に改善された。MIBG のような小分子物質においても、体腔内投与の手法が有効であることが初めて示された。

(2) 担癌モデルにおいて血管新生阻害療法を内用療法に組み合わせることにより、マウス平均生存期間の改善が得られた。

(3) 核医学画像の SPECT だけでは部位同定などに限界があるが、CT による解剖学的情報とのフュージョンにより正確な把握が可能であることを示した。

(4) ¹³¹I-MIBG 内照射療法では全身 200 cGy が耐用線量と考えられている。クリアランスを MIRD 法に外挿し全身線量を産出したところ、成人では 200 mCi 投与で 100 cGy 前後の値が得られた。本院における ¹³¹I 一日使用限度量は 460 mCi であるため、最大耐用投与量に近い量の治療を実行可能であることが確認された。一方、小児例では 15-18 mCi/kg 相当の大量投与量では 200 cGy を超える線量となるため、骨髄移植による骨髄サポートを前提とした治療となることが確認された。これらの情報を元に大容量治療を実施した。

(5) 生活が自立していない年少児や、骨転移性疼痛など、生活の中で補助が必要である場合、両親・配偶者などによる治療病室内介護補助が必要となる。直接介護が必要でない時間帯は治療病室の隣室に介護者を待機させ、治療室と隣室を双方向でモニターリングと会話が可能なシステムを構築した。3 歳患児治療時に実際に母親・祖母に治療時看護に

携わっていただいた結果、治療室退出に至るまでの累積被曝線量は許容線量を十分に下回った上で治療遂行が可能であることが実証された。

(6) 悪性神経芽腫のべ9例、悪性褐色細胞腫のべ5例の¹³¹I-MIBG内用療法を施行した。このうち、骨髄サポートを前提とした大投与量を2例で大きなトラブル無く実施可能であった。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

(理由)

実臨床の部分では、研究年度中に大投与量での加療可能な臨床試験プロトコルに改め、その主旨での加療が種々の準備と方策の上で可能であった。特に、介護が必要な患者における治療システムが構築できたことは、以前には放射線管理上の理由で治療不可能であった患者での治療を可能にする道筋ができた点において意義深いことであると考えられる。

一方で、基礎的検討で、有意義な情報を得ることができたものの、進捗が若干不十分であると考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

基礎的検討においては、血管新生阻害療法とMIBG内照射療法の併用手法のみでは、予後不良な悪性内分泌腫瘍患者で大きな効果を得るには不十分であろうと考えるに至っており、一層の効果増強を得るために、近年の悪性神経内分泌腫瘍の分子生物学的知見を元に、集学的な戦略の組み直しを考えている。

また、臨床部分においては、現状で治療そのものの実行は十分に習熟した状態に技術を高めることができたと考えられ、今後よりスムーズに加療可能な治療環境の構築し、患者にプラスとしたいと考えている。

5. 代表的な研究成果

(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20件)

1. 絹谷清剛, (他6名), 131I-MIBGによる悪性褐色細胞腫の内照射療法 Current Therapy, 27(2009), 63-68, 査読無
2. 絹谷清剛, (他6名), 神経芽腫の131I-MIBG内照射療法と必要な画像診断情報 臨床画像, 25(2008), 622-631, 査読無
3. Kizu, H., Takayama, T., Tsushima, H., Noguchi, A., Nakajima, K., Onoguchi, M., Kinuya, S. Localization of metastases from malignant pheochromocytoma in patients undergoing 131I-MIBG therapy

with manually fused 123I-MIBG SPECT and CT images J. Nucl. Med. Technol., 36(2008), 186-188, 査読有

4. 絹谷清剛, (他6名), 悪性褐色細胞腫に対する131I-MIBG内照射療法 内分泌外科, 25(2008), 183-190, 査読無
5. 萱野大樹, 稲木杏史, 中村文音, 若林大志, 米山達也, 絹谷清剛, 三宅秀明, 坂口一彦, 大容量I-131 MIBGによる悪性褐色細胞腫治療の試み 日本内分泌学会雑誌, 85(2008) Suppl. 149-151, 査読有

[学会発表](計28件)

1. 萱野大樹, 稲木杏史, 中村文音, 若林大志, 絹谷清剛, 大容量I-131 MIBGによる悪性褐色細胞腫治療の試み, 第19回臨床内分泌代謝 update, 2009年3月14日, 都市センターホテル(東京都)
2. 若林大志, 稲木杏史, 中村文音, 絹谷清剛, 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する131IMIBG内照射療法の治療効果と副作用. 日本核医学会第68回中部地方会, 2009年2月14日, 名古屋市立大学(愛知県)
3. 萱野大樹, 稲木杏史, 絹谷清剛, 神経芽腫に対する大容量I-131 MIBG治療の試み 第44回腫瘍免疫核医学研究会, 2008年11月15日, 大宮ソニックシティ(埼玉県)
4. 萱野大樹, 若林大志, 米山達也, 絹谷清剛, High-dose MIBG治療を施行した悪性褐色細胞腫の1例, 第43回腫瘍・免疫核医学研究会, 2008年5月11日, タワーホール船堀(東京都)
5. 絹谷清剛, 131I-MIBGによる悪性神経内分泌腫瘍の内用療法ガイドライン, 第47回日本核医学会学術総会, 2007年11月4日, 仙台国際センター(宮城県)

[図書](計2件)

1. 絹谷清剛, 中條政敬, 織内 昇, 吉永恵一郎, 山口敏朗 I-131 MIBG内照射療法—現状とMIBG内照射療法ガイドライン 褐色細胞腫診療マニュアル, 成瀬光栄, 平田結喜緒編集, 診断と治療社, 2008年, p80-86
2. Kinuya S. Combined radioimmunotherapy with antiangiogenic therapy to treat cancer: validation studies in animal models. New Research on Antiangiogenesis Inhibitors, Nova Science Publishers, 2007, 77-98

[その他]

ホームページ

http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med23/home_j.html