

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

研究成果の概要（和文）：¹³¹I-MIBG 内用療法の治療効果を、他の有効な治療法のない悪性神経内分泌腫瘍患者において高めることを目的とした。担癌マウスにおいて投与ルートの検討を行った結果、体腔内播種した状況では、体腔内投与の有効性が確認された。臨床では、従来国内で行われていなかった、全身線量計算を元にした大投与量内用療法の意義を示した。正確な部位同定と線量計算のため、シンチグラム断層撮影（SPECT）情報と CT 情報の融合像での病巣評価を行い、高精度で可能であることを確認した。

研究成果の概要（英文）: This study aimed to enhance therapeutic efficacy of targeted radionuclide therapy with ¹³¹I-MIBG for malignant refractory neuroendocrine tumors. Locoregional administration of ¹³¹I-MIBG was found to better prolong survival of mice with disseminated tumors than systemic administration. Feasibility of high-dose therapy based on dosimetric analysis was determined firstly in Japan. Fusion images of single photon emission computed tomography (SPECT) and x-ray CT enabled precise detection of lesions and provided information for accurate dosimetry.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
年度			
年度			
総計	8,900,000	2,670,000	11,570,000

研究分野：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. 研究開始当初の背景

褐色細胞腫、傍神経節腫、神経芽細胞腫、カルチノイド、膵内分泌腫瘍などの神経内分泌腫瘍は多くの場合、原発巣の対処で治療が望めるが、局所浸潤が強く、遠隔転移を有するいわゆる悪性神経内分泌腫瘍としての発生が少なからず認められる。悪性例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、無効であることが多く、決定的な治

療法がまだ確立されていないのが現状である。

ノルエピネフリン類似体である ¹³¹I-MIBG による内用療法は、他に有効な治療法のない悪性神経内分泌腫瘍患者における治療選択肢のひとつであり、国内では申請者の施設を含め 4 施設でのみ行われている。本内用療法で一定の腫瘍縮小効果や高度な症状緩和効果が認められる一方で、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。

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る。何らかの方策による、治療効果増強が急務である。

2. 研究の目的

内用療法の治療効果増強の方向としては、他の治療との併用、投与量増加が考えられる。内用療法の副作用決定臓器は骨髄である。近年用いられ始めた血管新生阻害療法の多くは骨髄毒性を有しない。血管新生阻害療法は腫瘍組織増殖抑制・転移抑制・休眠状態誘導を目的としたものであるため、腫瘍のより効果的除去には殺細胞効果を有する治療との組み合わせが必要である。一般的に内用療法における病巣線量は、腫瘍径が小さい方が良好である。したがって、血管新生阻害療法で腫瘍径を限定した状態に、内用療法による殺細胞効果を添加することによって治療効果増強が期待できる。また、腫瘍が体腔内に存在する場合には、放射性医薬品の局所投与が線量増強に望ましいであろう。 ^{131}I -MIBG は2000 強の小分子であるため体腔内から循環系への吸収がより迅速に生じる可能性があるため、その検証を行う。

内用療法は、副作用に対して安全域を大きくとった投与量で行われるのが一般的である。線量計算をすることにより骨髄耐用線量まで投与量を増加させることにより、腫瘍線量増強と治療効果改善が期待できる。

腫瘍線量計算には、集積部位の正確な同定とその定量が必須である。従来の平面シンチグラフィでは、その正確な情報を得ること困難である。断層シンチグラフィ SPECT/CT 複合画像の意義を検討する。

3. 研究の方法

神経芽細胞腫細胞 (SK-N-SH) の皮下移植モデル、腹腔内播種モデルにおいて、 ^{131}I -MIBG の体内分布・腫瘍集積性を確認する。治療効果を実験動物の生存期間で評価する。治療毒性は末梢血球数、体重変動で評価する。

臨床例において、全身放射能の経時的クリアランス情報を対外計測で得る。得られた情報から MIRD 法を用いた線量計算を基に、大投与治療の設定を行う。

生活の自立していない小児例における大投与内用療法は、内用療法治療室での隔離期間中の介護には非常に困難を伴う。両親・配偶者などによる介護補助が必要であると、介護者被曝線量の増加を招き、許容線量(介護者被曝 5mSv)を超えることが危惧される。それを解消するため、治療室と隣接した家族待機室の間にテレビカメラを介した双方向のコミュニケーションシステムを構築し、実際の治療に用いることが可能か、また、介護者

被ばくを十分に低い状況に抑制したまま安全な治療実施が可能か否か検証した。

4. 研究成果

静脈内投与では、播種腫瘍への ^{131}I -MIBG 集積は投与3時間後において1.22%ID/gに過ぎないのに対し、腹腔内投与では投与2時間後に35.9%ID/gと非常に高度の集積を示した。55.5 MBqの投与による治療後のマウス平均生存期間は、未治療群の59.3日に対し静脈内投与では60.6日と改善が得られなかったが、腹腔内投与では94.7日と有意に改善された。この投与量における腫瘍線量は、静脈内投与では450 cGy、腹腔内投与では4140 cGyであった。主要臓器において治療効果比で約4-14倍の差が確認された。両群で治療後の体重変化に有意差は認められないため、毒性には差がないものと考えられる。このことは、全身主要臓器の線量に大きな差がみられないことからサポートされることである。

SPECT/CT 複合装置 (シーメンス、シンビア T6) で、SPECT と CT の融合画像を作成した。また、SPECT と CT の単独装置の画像をソフトウェアを用いた融合を試みたところ、精度良く融合可能であった。

^{131}I -MIBG 内用療法の副作用決定臓器である骨髄の耐用線量 2 Gy を用い最大耐用投与量決定を試みた。一般に β 線核種の内用療法における骨髄線量は全身線量に等価と考えられるため、標準投与量での全身クリアランスカーブを複数の症例において求め、得られたクリアランスを MIRD 法に外挿し全身線量を産出したところ、成人において 200 mCi 投与で 1 Gy 前後の値が得られた。本院における ^{131}I 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での治療が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 相当の投与量が求められることがあるが、この場合の線量は 2 Gy 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。

両親・配偶者などによる治療病室での介護補助が必要であると、治療室ベッドサイドに長時間滞在することは介護者被曝線量の増加を招き、許容線量(介護者被曝 5mSv)を超えることが危惧される。

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各々0.108mSv、0.188 mSv と許容線量を

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。

研究期間中のべ治療数は、成人 23 例、小児 16 例であった。

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 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., *Clinical Nuclear Medicine*, 36(2010), 1-7, 査読有

② 絹谷清剛、米山達也、萱野大樹、若林大志、稲木杏里、中村文音、松尾信郎、悪性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBG内照射療法、*内分泌外科*, 25(2009), 183-190, 査読無

③ 絹谷清剛、米山達也、萱野大樹、若林大志、稲木杏里、中村文音、松尾信郎、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

④ 絹谷清剛、内照射療法の最近の話題：メタストロン・ゼヴァリン・甲状腺癌、*日本放射線技術学会雑誌*、65(2009), 659-667、査読無

⑤ Ogawa, K., Kawashima, H., Kinuya, S., Shiba, K., Onoguchi, M., Kimura, H., Hashimoto, K., Odani, A., Saji, H., Preparation and evaluation of ^{186/188}Re-labeled antibody (A7) for radioimmunotherapy with rhenium(I) tricarbonyl core as a chelate site, *Annals of Nuclear Medicine*, 23(2009), 843-848, 査読有

⑥ Ogawa, K., Shiba, K., Akhter, N., Yoshimoto, M., Washiyama, K., Kinuya, S., Kawai, K., Mori, H., Evaluation of radioiodinated vesamicol analogs for sigma receptor imaging in tumor and radionuclide receptor therapy, *Cancer Science*, 100(2009), 2188-2192, 査読有

⑦ Yagi, Y., Fushida, S., Harada, S., Tsukada, T., Kinoshita, J., Oyama, K., Fujita, H., Ninomiya, I., Fujimura, T., Kayahara, M., Kinuya, S., Yashiro, M., Hirakawa, K., Ohta, T., Biodistribution of humanized anti-VEGF monoclonal antibody/bevacizumab on peritoneal

metastatic models with subcutaneous xenograft of gastric cancer in mice, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 66(2009), 745-753, 査読有

⑧ 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, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 36(2008), 186-188, 査読有

⑨ 絹谷清剛、米山達也、萱野大樹、松尾信郎、若林大志、稲木杏里、中村文音、悪性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBG内照射療法、*Urology Review*, 6(2008), 96-100, 査読無

[学会発表] (計 25 件)

① 若林大志、萱野大樹、福岡 誠、稲木杏里、中村文音、絹谷清剛、再発または進行性神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG内照射療法の中間報告、第49回日本核医学会学術総会、2009年10月5日、旭川グランドホテル(北海道)

② 萱野大樹、稲木杏里、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5月15日、ソニックシティ(埼玉県)

③ 中村文音、萱野大樹、若林大志、稲木杏里、米山達也、松尾信郎、絹谷清剛、甲状腺癌内照射療法におけるSPECT/CTの初期経験、第44回腫瘍・免疫核医学研究会、2008年5月15日、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一例、第43回腫瘍・免疫核医学研究会、2007年5月11日、タワーホール船堀(東京都)

[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、診断と治療社、褐色細胞腫診療マニュアル(成瀬光栄、平田結喜緒 編)、2008年、80頁-87頁

② Kinuya, S., Nova Publishers, *New Research on Angiogenesis Inhibitors*, 2007年、77頁-98頁

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) 連携研究者

川井 恵一 (KAWAI KEIICHI)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号：30204663
(H19: 研究分担者)

吉本 光喜 (YOSHIMOTO MITSUYOSHI)
国立がん研究センター・研究員
研究者番号：00345638
(H19: 研究分担者)

鷺山 幸信 (WASHIYAMA KOSHIN)
金沢大学・保健学系・助教
研究者番号：80313675
(H19: 研究分担者)

小川 数馬 (OGAWA KAZUMA)
金沢大学・薬学系・准教授
研究番号：30347471
(H19: 研究分担者)