

## 6 わが国の褐色細胞腫対策 PHEO-J

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 成瀬光栄

### 臨床医のための Point

- ① PHEO-J はわが国の褐色細胞腫対策の包括的取り組みである。
- ② PHEO-J は疾患登録、病理組織中央解析に加え、遺伝子解析による原因解明を目標としている。

### ● はじめに

褐色細胞腫は内分泌性高血圧の代表的疾患の一つである。その約 90% は完治するが、残り 10% は悪性で、有効な早期診断法、治療法が未確立な難治性疾患である。医学的にも医療面からも今後解決すべき様々な課題があり、系統的かつ継続性のある取り組みが必要である。国際的には米国 National Institutes of Health (NIH) のグループが中心となり Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization (PRESSOR) として活動しているが、医療環境は各国で大きく異なることから、やはりわが国独自の組織をもつことが望ましい。

筆者らは日本内分泌学会の臨床重要課題検討委員会および厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班との共同でその対策を進めており、その活動 PHEO-J について解説する<sup>1-5)</sup>。

### ● PHEO-J

関連診療科の医師とともに「PHEO ワーキンググループ」をつくり、その後、日本内分泌学会臨床重要課題 ([http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho\\_juyo/index.html](http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html), 2011 年 12 月現在) 検討委員会、さらに厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班として、次に記載する包括的な取り組み「pheochromocytoma in Japan (PHEO-J)」(図 1) を構築し現在に至っている。

### ● PHEO Symposium(公開シンポジウム)

褐色細胞腫に関する最新情報の提供を目的として、毎年 12 月に公開シンポジウムが開催されてきた。これまで 4 回開催されており、2011 年 12 月には日米患者会のパートナーシップ推進を目的とする合同シンポジウムを予定している。患者とその家族のみならず、一般市民への疾患の啓発が重要である。

### ● PHEO Survey(全国疫学調査)

一次調査約 65%、二次調査約 85% の高い回収

率を得て、褐色細胞腫の推定患者数が約 2,900 人、そのうち、約 11% が悪性褐色細胞腫であることを明らかにした。家族性、両側性、副腎外性などはいずれも約 10% であった。1999 年の「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の報告の約 3 倍で、診断数の増加が明らかである。

### ● PHEO Net(医師の全国情報交換メーリングリスト)

褐色細胞腫の専門医は多くない。しかも内科のみならず放射線科・核医学、泌尿器科、内分泌外科、病理、腫瘍内科、緩和ケアなど、様々な診療科の助言が必要な局面も少なくない。このため各分野の専門家、褐色細胞腫の診療に従事している医師などが参加した情報交換メーリングリストを構築した(運用は国立病院機構京都医療センター医療情報部北岡有喜部長の協力による)。症例の診断や治療、集会の情報提供など、多様な目的で活用されており、現在約 100 名の医師が登録している。

### ● PHEO Guideline/Criteria(診療指針・診断基準)

典型的な褐色細胞腫の診断は容易であるが、近年は非典型例も多数経験される。そこで研究班では「褐色細胞腫の診断基準(案)」と「悪性褐色細胞腫の診断基準(案)」を作成した。また褐色細胞腫(特に悪性褐色細胞腫)は希少疾患であるため、治療に関する臨床研究は乏しく、EBM の提唱も困難である。研究班では診療水準の標準化を目的として「褐色細胞腫診療指針 2010」を作成し、全国に 2,000 部以上配布するとともに、現在「褐色細胞腫診療指針 2011」として改訂中である。

### ● PHEO Registry(疾患登録)

褐色細胞腫は当初良性と思われても、1~20 年後に遠隔転移や局所再発が出現する例がある。このため、すべての症例の長期経過観察が必要であるが、患者も担当医も移動があり、通常の診療体

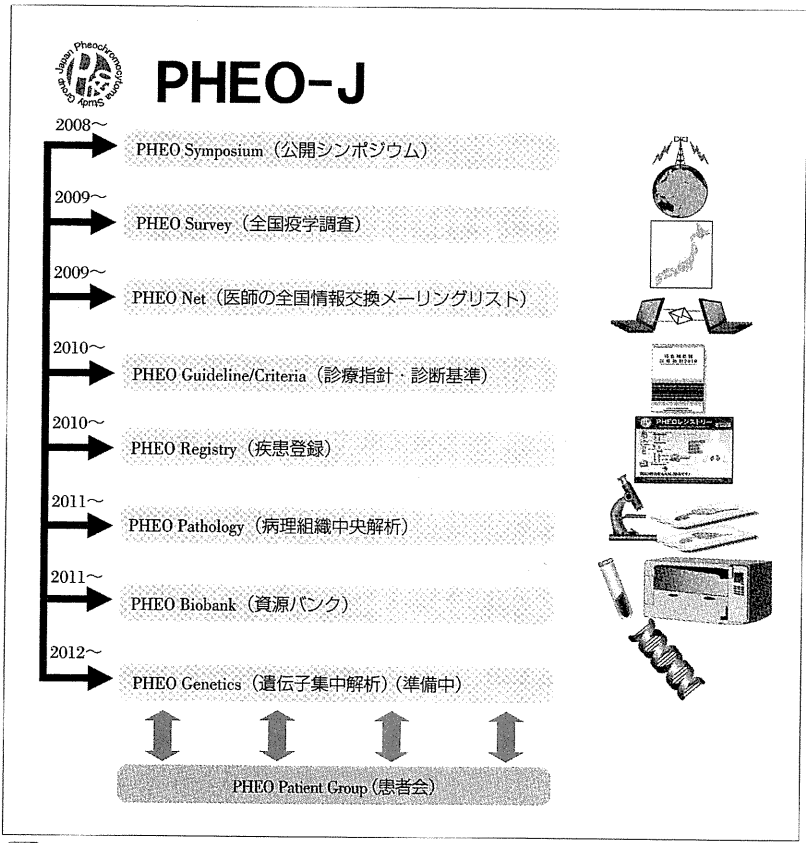


図1 わが国の褐色細胞腫に対する包括的取り組み(PHEO-J)

系では追跡が困難である。そこで、全国疫学調査の結果を基盤にWEBを活用した疾患レジストリーを構築した。2011年11月現在、約800例が登録され、今後定期的な一斉調査を予定している。世界でも例のない褐色細胞腫のデータベースである。

● PHEO Pathology(病理組織中央解析)

褐色細胞腫の良・悪性の病理診断は困難とされている。しかしながら、病理所見のスコア化による予後の予測が試みられている(ThompsonによるPASS, KimuraによるGAPP)。そこで、全国の施設に手術例の未染色標本の提出に協力いただき、内分泌病理専門医による中央解析の体制を構築した。現在、標本の収集ならびに解析が鋭意進められている。

● PHEO Biobank(資源バンク)

希少疾患の集中的な原因解明を目的とする資源

バンクの取り組みが進められている。研究班では褐色細胞腫をはじめとして種々の副腎難治性疾患の資源をバンク化する活動を始めており、独立行政法人医薬基盤研究所の難病資源バンク事業と協力して試料の収集を開始している。血清、血漿検体からゲノム、組織までその対象を拡大していく予定である。

● PHEO Genetics(遺伝子集中解析)

褐色細胞腫の約25%に遺伝的背景があると報告されている。RET, VHL, NF1などに加えて、近年はSDHB, SDHDなどのコハク酸脱水素酵素サブユニットを構成する遺伝子変異が注目されている。系統的、包括的な解析に加えて、解析結果の臨床への還元へのメリットとデメリットに関しても、より長期的視点での対策が期待される。

● まとめ

悪性褐色細胞腫は内分泌分野における難治性疾

患の代表である。その診療水準の向上には、系統的、長期的、全国的な取り組みが重要で PHEO-J はその核になると考えている。今後も多くの先生方の協力がわが国の難治性疾患克服研究事業の拡充が期待される。

#### ● 文献

- 1) 成瀬光栄, 他: 褐色細胞腫の診断における問題点, 血圧 2005; 12: 765-769.
- 2) 成瀬光栄, 他: 内分泌性高血圧症の病態と診断の up to

date: 褐色細胞腫の診断と治療 update. 日本内科学会雑誌 2006; 95: 650-655.

- 3) 成瀬光栄: 第 VII 章 副腎および関連疾患 D 褐色細胞腫, 成瀬光栄, 他(編): 内分泌代謝専門医ガイドブック, 改訂第 2 版, 診断と治療社, 2007; 200.
- 4) 成瀬光栄, 他: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成 21 年度研究報告書, 2010; 3-23.
- 5) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班編: 褐色細胞腫診療指針 2010. (2011 年に一部改変); 14-16.

## Hypertensive crisis due to contrast-enhanced computed tomography in a patient with malignant pheochromocytoma

Sachiko Nakano · Yoshito Tsushima  
Ayako Taketomi-Takahashi · Tetsuya Higuchi  
Makoto Amanuma · Noboru Oriuchi · Keigo Endo

Received: November 16, 2010 / Accepted: February 6, 2011  
© Japan Radiological Society 2011

**Abstract** A 63-year-old man underwent computed tomography (CT) using intravenous low-osmolar iodine contrast medium (LOCM) 6 days after undergoing high-dose  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy for metastatic pheochromocytoma. Immediately after the CT examination, his blood pressure increased to 260/160 mmHg (from 179/101 mmHg before the examination). Phentolamine mesilate was administered, and the blood pressure rapidly went back to normal. Although hypertensive crisis after administration of LOCM is rare, this case suggests that high-dose  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy may be a risk factor for hypertensive crisis after administration of intravenous LOCM.

**Key words** Pheochromocytoma · Hypertensive crisis · Low-osmolar iodine contrast media ·  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy

### Introduction

Pheochromocytoma/paraganglioma is a catecholamine-producing neuroendocrine tumor that arises from chromaffin cells.<sup>1</sup> Although computed tomography (CT) is commonly used to localize pheochromocytoma, contrast-enhanced CT is often not performed because there were some reports during the 1960s and 1970s that administration of iodine contrast media induced hypertensive crisis.<sup>2,3</sup> To the best of our knowledge, there was

only one case report in the English literature in which hypertensive crisis was suspected to be induced by an intravenous administration of iodine contrast media for CT examination.<sup>4</sup> In that case, the CT examination was performed using ionic high-osmolar contrast medium (HOCM), and the patient had received glucagon, which is known to be a potent inducer of catecholamine release.

In recent years, nonionic low osmolar contrast medium (LOCM) is used for most contrast-enhanced CT. Bessell-Browne and O'Malley<sup>5</sup> retrospectively reviewed 25 patients of pheochromocytoma/paraganglioma who were given nonionic LOCM for CT examination and reported that no adverse events occurred in association with that administration. They concluded that intravenous nonionic LOCM for CT examination is a safe practice for patients with pheochromocytoma and related tumors, even without  $\alpha$ -blocking medication.

We herein report a case of malignant pheochromocytoma in which a hypertensive crisis occurred immediately after contrast-enhanced CT using nonionic LOCM.

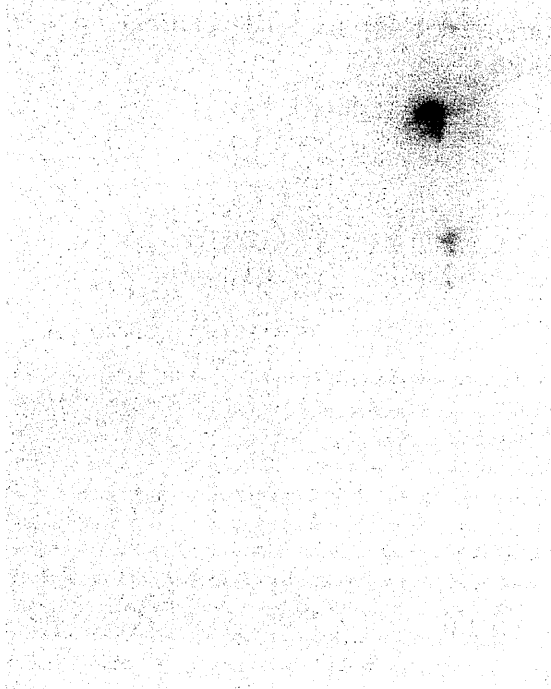
### Case report

A 63-year-old man underwent extirpation of a right adrenal pheochromocytoma. Three years after the surgery, multiple hepatic and bone metastases were diagnosed.  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy revealed obvious uptake in the hepatic and bone lesions, and he was referred for high-dose  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy.

For high-dose  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy, 7.4 GBq of  $^{131}\text{I}$ -MIBG was administered from a central venous catheter that was inserted in the right subclavian vein. The patient was hospitalized in a lead-shielded room for 4 days until

S. Nakano (✉) · Y. Tsushima · A. Taketomi-Takahashi · T. Higuchi · M. Amanuma · N. Oriuchi · K. Endo  
Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine,  
Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi,  
Gunma 371-8511, Japan  
Tel. +81-27-220-8401; Fax +81-27-220-8409  
e-mail: be\_shappy@yahoo.co.jp

**Fig. 1.**  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) scintigraphy image. There were multiple areas of abnormal uptake in the liver and bones



the radiation flux was  $<30 \mu\text{Sv/h}$  (1 m distance). Three days after injection of  $^{123}\text{I}$ -MIBG,  $^{123}\text{I}$ -MIBG whole-body scintigraphy was performed (Fig. 1). Until this time, his blood pressure was consist. at 100–120/80–90 mmHg.

On the sixth day after the treatment, the patient complained of abdominal pain, and his blood pressure was found to be elevated (179/101 mmHg). Acute coronary artery disease was not likely as shown on electrocardiography and echocardiography. Abdominal ultrasonography and non-contrast-enhanced body CT were performed, but the cause of abdominal pain was still unclear. The possibility of acute aortic or superior mesenteric artery dissection was considered, and contrast-enhanced CT was performed using 100 ml of intravenous nonionic LOCM (Iopamidol, Iopamiron 370; Bayer Yakuhin, Tokyo, Japan) after informed consent about the possibility of hypertensive crisis was obtained from the patient. Prepared to administer phentolamine mesilate (Regitin 10 mg; Novartis Pharma, Tokyo, Japan) if necessary, we carefully observed the patient during and after CT examination. Immediately after the CT examination, his blood pressure further increased to 60/160 mmHg, and he began to complain of a severe

headache. Administration of phentolamine mesilate was begun immediately, and he became normotensive. There were no significant abnormalities on the contrast-enhanced CT scans, and morphine hydrochloride was used for pain control. Two days after the CT examination, his abdominal pain was completely resolved.

Before high dose  $^{123}\text{I}$ -MIBG therapy, his plasma norepinephrine level was 0.65 ng/ml (normal 0.156 ng/ml), and the plasma epinephrine level was 0.03 ng/ml (normal 0.094–0.322 ng/ml). On the sixth day after therapy, the day that abdominal pain occurred and just before the enhanced CT examination, these levels were somewhat elevated (1.52 ng/ml and 0.17 ng/ml, respectively). Three months after the therapy, the norepinephrine and epinephrine levels returned to approximately where they were before therapy (0.54 ng/ml and 0.02 ng/ml, respectively).

### Discussion

Although contrast enhancement can further increase both the sensitivity and specificity of CT when examining various types of pheochromocytoma/paraganglioma,<sup>6</sup> ionic HO CM induces hypertension crisis in patients with pheochromocytoma. There were some reports during the 1960s and 1970s of hypertensive crisis after intravenous or intraarterial administration of HO CM in patients with pheochromocytoma and related diseases.<sup>2,3</sup> Raisanen et al.<sup>7</sup> examined 12 control subjects and eight patients with pheochromocytomas who underwent contrast-enhanced CT. They reported that there were no differences in the mean catecholamine response before and after injection of ionic HO CM, although in five patients with pheochromocytoma the plasma norepinephrine increased after injection. Based on these previous reports, in Japan the use of iodine contrast medium for CT examinations has been considered contraindicated.

In recent years, however, nonionic LOCM has replaced HO CM for contrast-enhanced CT. Baid et al.<sup>8</sup> reported that intravenous LOCM had no appreciable effect on norepinephrine or epinephrine release in patients with various types of pheochromocytoma. They concluded that use of intravenous LOCM for CT examination is safe in patients with pheochromocytoma and that there is no need for  $\alpha$ - or  $\beta$ -adrenergic blockade.

In our case, a hypertensive crisis occurred after intravenous administration of nonionic LOCM for CT examination. However, before contrast-enhanced CT was performed, his blood pressure was somewhat elevated.

It has been suggested that lysis of tumor cells due to  $^{123}\text{I}$ -MIBG therapy may lead to the release of intracel-

lular catecholamines.<sup>9</sup> Okazawa et al.<sup>10</sup> reported that a patient treated with <sup>131</sup>I-MIBG therapy developed hypertensive crisis. One week after treatment, the serum epinephrine and norepinephrine levels in this patient rose to five times higher than that before therapy and stayed elevated until 8 weeks after therapy. The patient was hypertensive during this period of elevated catecholamines. In our case, on the sixth day after therapy the plasma norepinephrine and epinephrine levels were somewhat elevated. After high-dose <sup>131</sup>I-MIBG therapy, the tumor cells would have been partially damaged, and administration of LOCM may stimulate additional catecholamine release from the already fragile tumor cells. Unfortunately, the serum catecholamine level was not measured immediately after CT examination. However, because a severe headache presented immediately after administration of LOCM along with further increased blood pressure, we suspected that administration of LOCM triggered additional catecholamine release, resulting in a hypertensive crisis.

We suspect that patients who have recently received high-dose <sup>131</sup>I-MIBG therapy may be at high risk for hypertensive crisis due to iodine contrast media, even when LOCM is used.

## References

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
2. Rossi P, Young IS, Panke WF. Techniques, usefulness, and hazards of arteriography of pheochromocytoma: review of 99 cases. *JAMA* 1968;205:547–53.
3. Gold RE, Wisinger BM, Geraci AR, Heinz LM. Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma. *Radiology* 1972;102:579–80.
4. Geelhoed GW. CAT scans and catecholamines. *Surgery* 1980;87:719–20.
5. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:970–4.
6. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–91.
7. Raisanen J, Shapiro B, Glazer GM, Desai S, Sisson JC. Plasma catecholamines in pheochromocytoma: effect of urographic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:43–6.
8. Baird SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009;150:27–33.
9. Sakahara H, Endo K, Saga T, Hosono M, Kobayashi H, Konishi J. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 1994;8:133–7.
10. Okazawa H, Endo K, Saga T, Watanabe Y, Nakai T, Kasagi K, et al. Therapy of malignant pheochromocytoma using I-131 metaiodobenzylguanidine: report of a case. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1990;50:286–94.

悪性褐色細胞腫の内照射療法  
現状から今後の発展性

吉永恵一郎 志賀 哲 玉木長良

金原出版

## 悪性褐色細胞腫の内照射療法

### 現状から今後の発展性

吉永恵一郎\*1 志賀 哲\*2 玉木長良\*2

#### ■ はじめに

<sup>131</sup>I 標識 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) による内照射療法は 1984 年に開始され褐色細胞腫、傍神経節腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経芽細胞腫など悪性神経内分泌腫瘍で外科的切除不能な場合に腫瘍から放出されるカテコールアミンによる高血圧・動悸・発汗などの諸症状および骨転移による疼痛などの緩和効果と腫瘍縮小を目的に欧州・北米などで使用されている。<sup>131</sup>I-MIBG はグアナチジン類似体で腫瘍を含む神経外胚葉組織に受動的拡散と uptake-1 により選択的に集積する。<sup>131</sup>I から放出される β 線により抗腫瘍作用が生じる。

<sup>131</sup>I-MIBG の 1 回投与量は通常 100 ~ 300mCi であり、静脈内投与を行う。治療効果が期待できる場合は 6 週間以上間隔を空けて追加の治療を実施する。副作用としては骨髄抑制が認められ、治療回数および総投与量は骨髄機能に規定されることが多い。治療後の 5 年生存率は 50% 程度と報告されている。近年米国にて大量の MIBG 治療が開始され予後改善につながる可能性が期待されている。

本邦でも 1990 年代から臨床応用が開始され、日本核医学会分科会、腫瘍・免疫核医学研究会では 2008 年度にガイドライン案を制定し、<sup>131</sup>I-MIBG を

用いた適正な治療が可能になることを目的とした試みを開始している。

本総説では悪性褐色細胞腫を中心とし <sup>131</sup>I-MIBG 治療に関し治療効果などを概説し、さらに今後の発展性について言及していく。

#### ● 悪性神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍は副腎髄質・傍神経節などに存在するクロム親和性細胞由来の腫瘍である。そのため NE を代表とするカテコールアミンを産生することが多い<sup>1)</sup>。神経内分泌腫瘍には褐色細胞腫(傍神経節腫:副腎外の交感神経節由来)、甲状腺髄様癌、小児における神経芽細胞腫が含まれる。本総説ではわが国において <sup>131</sup>I-MIBG の主な治療対象となっている悪性褐色細胞腫(悪性傍神経節腫)について概説していく。

褐色細胞腫自体の発症頻度は高血圧患者の 0.1 ~ 0.6%、剖検報告で 0.05% 程度とされている<sup>2) 3)</sup>。平成 21 年度の厚生労働省研究班の疫学調査によると褐色細胞腫はわが国で 3,030 例と報告されている。

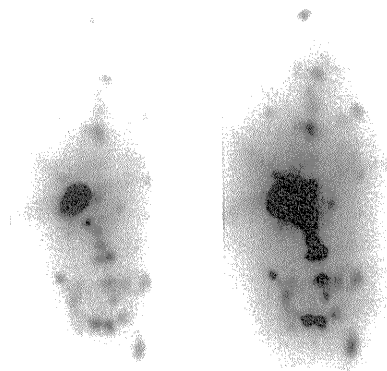
副腎外に転移病変を来す悪性褐色細胞腫の発生頻度は一般的には褐色細胞腫のうち 10% 程度といわれている<sup>1)</sup>。上述の厚生労働省研究班報告でも悪

\*1 K. Yoshinaga 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター 細胞・分子イメージング部門光生物学分野

\*2 T. Shiga, N. Tamaki 同 核医学分野

[索引用語: meta-iodobenzylguanidine (MIBG), neuroectodermal tumors, 放射線治療]





A

B

図1 悪性傍神経節腫  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療後の全身像

A 正面像 B 背面像 正面像で肺、肝臓、骨の転移病変に投与薬剤の集積を認める。

性症例は10.9%であり、画像診断の発達した今日でも悪性例の発症頻度はやはり10%程度であることが示されている。ただし、副腎内に限局している場合は悪性化するリスクは低く5%未満とされている。転移病変は一般的に骨、肝臓、肺、リンパ節に出現する(図1)<sup>4) 5)</sup>。現状では褐色細胞腫として診断した時点で悪性化を予測する特異的なマーカーは確立されていない。腫瘍サイズが大きい場合(>5cm)、副腎外に腫瘍が存在する場合、血中・尿中カテコールアミン・dihydroxyphenylalanineの上昇が認められる場合は転移病変が出現してくるリスクが高い<sup>2) 6)</sup>。近年、傍神経節腫における遺伝子変異が悪性例に関連があることが報告されている。なかでもミトコンドリア内膜に存在するTCA回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットとコードする遺伝子であるSDHB変異による傍神経節腫では70%程度が悪性であることが報

告され新たなマーカーとして確立されつつある<sup>7) 8)</sup>。

悪性褐色細胞腫の診断確定時からの5年生存率は外科手術、化学療法、MIBG治療を含めた包括的な治療を実施された場合50%程度と報告されている<sup>9) 10)</sup>。一方、肝臓・肺などの実質臓器への転移病変例では5年未満の生命予後となることが多いと報告されている<sup>11)</sup>。褐色細胞腫切除後の5年生存率は95%以上と良好であることを考慮すると悪性褐色細胞腫の予後は不良であり、早期に診断を行い適切な治療を実施する体制を確立していくことが望まれる。

## ② 悪性褐色細胞腫の治療

悪性褐色細胞腫を含む悪性内分泌腫瘍の生命予後を改善する治療もしくは寛解導入を行う確立された治療は存在しないのが現状である<sup>1)</sup>。まず第一に可能な限り外科的に転移病変を切除し、腫瘍massを減少させることが推奨される。化学療法(CVD療法:cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)に関しては約50%の症例で腫瘍サイズの減少と症状の改善が得られるものの、効果は通常短期間に留まることが報告されている<sup>12)</sup>。このような現状のなか $^{131}\text{I}$ -MIBG治療は単一の治療としては外科切除に次いで最も有効な治療と期待されている<sup>1)</sup>。

### 1) 放射性医薬品 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG)

MIBGはbenzylグループのbretyliumとguanethidineグループのguanethidineが組み合わさった構造をしている(図2)。MIBGはNEと類似の構造でNEと同様にuptake 1および能動輸送の機序で交感神経終末に取り込まれ、カテコールアミン貯留顆粒および副腎髄質細胞に集積する。しかしNEとは異なりいったん集積するとそれ以上は代謝されない。また交感神経終末でNEとしての作用を発揮することもない<sup>13)</sup>。

$^{131}\text{I}$ -MIBGから放出される放射線の90%は $\beta$ 線であり、この $\beta$ 線により治療効果が発揮される。なお、 $\beta$ 線の組織への飛程距離は0.5mmである<sup>5) 14)</sup>。

### 2) $^{131}\text{I}$ -MIBGの治療適応

表1に記載した悪性神経内分泌腫瘍のうち、 $^{131}\text{I}$ -MIBGあるいは $^{123}\text{I}$ -MIBGの診断用スキャンにて転移病変部位にMIBGが集積することが確認出来た場合、治療効果が期待できるものとし治療の適応と一

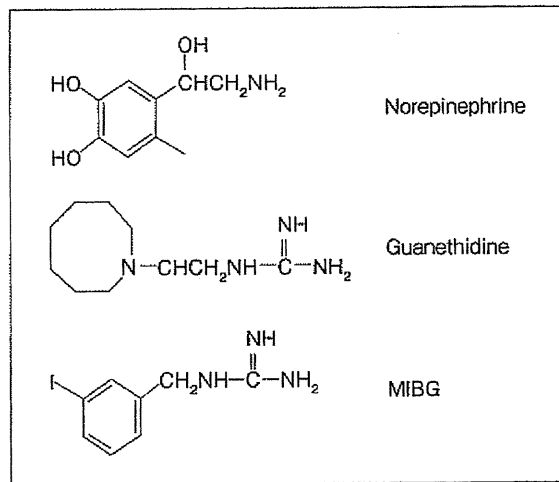


図2 <sup>131</sup>I-MIBGの化学構造式

表1 <sup>131</sup>I-MIBG治療の適応と禁忌

適応	絶対的禁忌	相対的禁忌
手術不能な褐色細胞腫	妊娠中：授乳中	隔離による医療行為が困難
手術不能な傍神経節腫	期待余命3カ月未満（ただし骨転移によるコントロール困難な疼痛緩和に関しては治療検討）	尿汚染管理が不可能
手術不能なカルチノイド	腎不全：透析必要な場合	腎機能の急速な悪化：GFR < 30mL/min
Stage III or IV神経芽細胞腫		以前の治療により骨髄抑制が進行 and/or 腎機能障害が存在
転移性 or 再発性髄様癌		骨髄機能抑制 WBC < 3000/μL 血小板 < 10万/μL

般的には言われている<sup>14)</sup>。

一方、<sup>131</sup>I-MIBG治療の禁忌であるが2008年度に改訂された欧州核医学会のガイドラインから骨髄抑制が絶対的禁忌から相対的禁忌に変更となった(表1)。化学療法時の骨髄機能抑制に対する支持療法の進展に伴い対応が容易となった現状を考慮した変更と思われる。

他の治療と<sup>131</sup>I-MIBG治療が若干異なる点は隔離による医療行為の実施についても可能か治療前に評価する必要があることである。治療の実際に関しては後述するが、<sup>131</sup>I-MIBG投与後、通常5～7日は放射性同位元素治療病室に隔離となる。この間に自立して身の回りのことを行うことが必要となる。この点は甲状腺疾患に対する内照射療法の実施経験がある核医学医・放射線科医には認識されているが、実

際に治療を依頼してくる内科医・外科医・泌尿器科医にはあまり知られていないのが現状であり、治療を検討する場合に臨床的に重要なポイントである。

### 3) わが国における<sup>131</sup>I-MIBG治療

わが国においては現在北海道大学病院、群馬大学付属病院、金沢大学付属病院、鹿児島大学付属病院(2011年3月現在)で<sup>131</sup>I-MIBG治療が実施されている。治療は各施設の放射性同位元素治療病室を利用して実施されている。

<sup>131</sup>I-MIBGは現在国内では治療薬剤として製造・販売がなされていない。そのため欧州の放射性医薬品製造企業から治療を希望する患者さんによる個人輸入として薬剤を入手している<sup>15)</sup>。

各治療施設とも倫理委員会にて承認をうけ治療を実施している(図3)。

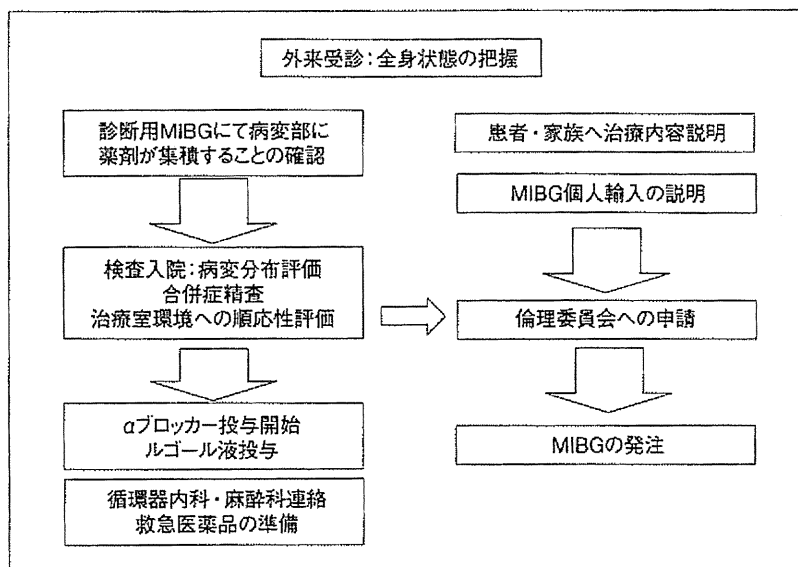


図3  $^{131}\text{I}$ -MIBG の治療の準備

表2 MIBG の集積を低下させる可能性のある薬剤および食品

集積阻害機序	薬剤および食品
Uptake 1 の阻害	三環系抗うつ薬 ラベタロール
交感神経系終末への競合	サルブタモール (気管支拡張薬) カテコールアミン
集積および貯留抑制	ラベタロール
機序不明	カルシウム拮抗薬
機序不明	カフェイン含有食品・飲料 例) 茶・コーヒー・紅茶・チョコレートなど チラミン含有食品・飲料 例) 納豆, チーズ, ワイン, ヴァニラアイスクリームなど

#### 4) $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療準備

$^{131}\text{I}$ -MIBG 治療に先立ち、治療期間中の個室隔離への順応が可能であるか、血圧変動・コントロール状況の確認など治療に際し重要な情報をえることを目的として検査入院を行うことを日本核医学会のガイドライン案では推奨している (図3)。

$^{131}\text{I}$ -MIBG の治療に際しては甲状腺への被曝を予防する目的でヨウ化カリウム (ルゴール液 1.5ml/日, 1日3回, 1回10滴) を治療24~48時間前から経口内服開始し、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 投与後10~15日間投与

を行う<sup>14)</sup>。

数多くの薬剤がMIBGの取り込みあるいは停留を阻害することが報告されており注意を要する (表2)。三環系抗うつ薬・labetalolはMIBGの取り込みを阻害するため、治療前に休薬することが望ましい。しかし、カテコールアミン放出による高血圧が存在する場合、例え薬剤の集積が低下しても降圧剤に関しては継続すべきである (表2)<sup>14)</sup>。また食品、飲料などではカフェイン<sup>15)</sup> およびチラミン含有食品 (発酵食品: 納豆, チーズなど) を24時間前から摂取中止とする<sup>16)</sup>。

またカテコールアミン産生腫瘍では高血圧発作などが発生する可能性があるため<sup>17)</sup>、院内の麻酔科・循環器科と血行動態が不安定となった場合の対応策を検討しておくことも重要である。

#### 5) <sup>131</sup>I-MIBG 投与

<sup>131</sup>I-MIBG は生理食塩水あるいはブドウ糖液 100mL に溶解し、45 分から 4 時間かけて静脈内へ緩徐に点滴投与する。当院では生理食塩液 100mL へ溶解し 1 時間で投与を実施している。

心電図モニターおよび血圧のモニターは必須であり、特にカテコールアミン産生腫瘍では治療が刺激となり NE を中心としたホルモンが放出される可能性があるため頻繁なバイタルサインの check が必要である。当院では医療従事者の被曝を避けるため、あらかじめ自動血圧計による計測を患者さんへ指導し、患者さん自身で定時的に血圧を計測するようにしている。

放射性同位元素治療病室での個室隔離は通常 5 日～7 日前後である。薬剤が良好に集積している場合は隔離期間が長くなる傾向にある。個室隔離が終了した後、<sup>131</sup>I-MIBG の全身像を撮像し、薬剤が病変部位に集積していることを確認する (図 1)。

<sup>131</sup>I-MIBG の 1 回投与量は施設により異なるが、通常 100mCi から 300mCi となっている<sup>14)</sup>。投与量は患者の病態あるいは治療施設の認可基準に即して決定されるものである。当施設では 150mCi の投与を基準とし、骨髄抑制や腎機能障害が存在する場合は適宜 100mCi まで減量している。

今回の治療までの間隔に関して定説はないが、最低 6 週間以上空けて施行することが推奨されている<sup>18)</sup>。

#### 6) 治療に伴う副作用

##### (1) <sup>131</sup>I-MIBG 投与後早期に出現する副作用

投与開始から 5 日間程度放射線宿酔による嘔気・嘔吐が出現する。嘔気に対しては制吐薬のメクロプラミド・ドンペリドンがカテコールアミンを放出する作用があるため褐色細胞腫では投与できない<sup>18)</sup>。そのため嘔気には 5-HT<sub>3</sub> アンタゴニストで対処することになる。嘔気・嘔吐があると甲状腺ブロックのためのヨウ化カリウム内服が不可能になることを考慮し当院では 5-HT<sub>3</sub> アンタゴニストを用い積極的な治療を行うようにしている。現時点では保険適応外使用となっており、今後適応の拡大が望まれる。

一時的な骨髄機能抑制が<sup>131</sup>I-MIBG 投与後 4 週から 6 週にかけて出現する。4 週から 6 週の骨髄機能抑制のピークから改善傾向を示すまでは注意深く経過を観察する必要がある。多発性骨転移が存在する場合、薬剤が骨髄へ集積するため、骨髄機能低下がより高度になる傾向がある<sup>14)</sup>。

カテコールアミン放出による高血圧緊急症が起こりうる可能性があるが、実際に出現する頻度としてはまれと言われている。またカテコールアミン放出による起立性低血圧も認められることがあり、転倒などに注意を要する。

##### (2) 晩期に出現する副作用

骨髄機能低下の進行を認める場合が多く認められる<sup>14)</sup>。通常初回治療では問題とならないが、治療回数が増加するに伴い進行し、追加治療の可否を規定する最も重要な因子となる。なかでも血小板減少が追加治療を規定するケースが多い。

### ④ 治療成績

116 例の治療成績についてまとめた Loh らの報告によると腫瘍の消失を認めたものは 4%、腫瘍径が 50% 以上低下した部分寛解が 26%、stable disease が 57%、悪化が 13%とされている<sup>19)</sup>。腫瘍径の縮小を認めたものは 30%であるが、疾患の進行を抑制できたものが 87%であり、疾患の進行速度が他の悪性腫瘍に比較し、緩徐であることを考慮すると本治療の目標は疾患の進行抑制にある可能性が考えられる。また腫瘍径からは寛解の基準にいたらずとも約 80%で自覚症状の改善が得られていることも報告されている<sup>20) 21)</sup>。Loh らは治療後の経過についても検討しており、治療で反応があった群では平均生存期間が 23.2 カ月、反応の無かった群では平均生存期間が 14.3 カ月であったと報告している<sup>19)</sup>。Mukherjee らは治療後長期の経過観察を施行し、治療例の 5 年生存率は 85%、10 年生存率が 70%と報告している<sup>22)</sup>。<sup>131</sup>I-MIBG 治療が生存率の改善に寄与しているか検討するためにはランダムイズドトリアルが必要であるが、臨床実施は困難でこれまでもそのような検討はない。悪性褐色細胞腫の 5 年生存率が 50%未満である<sup>9) 10)</sup>ことを考慮すると、生存率の改善に寄与している可能性も考えられる。

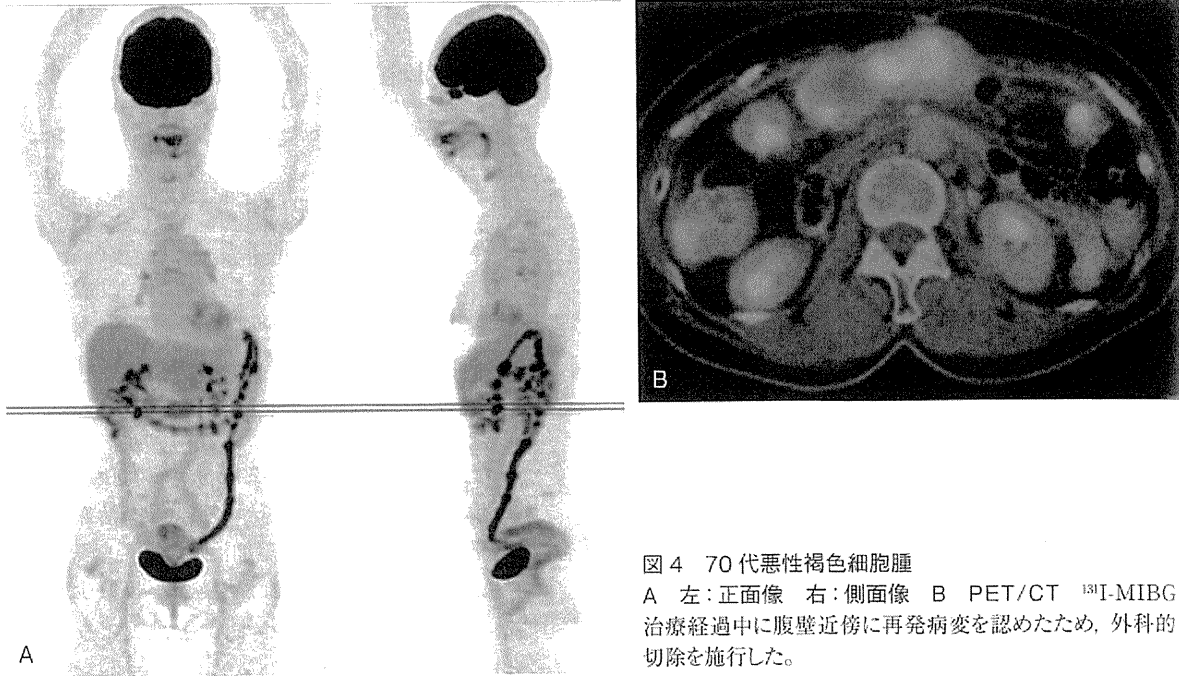


図4 70代悪性褐色細胞腫  
A 左:正面像 右:側面像 B PET/CT  $^{131}\text{I}$ -MIBG  
治療経過中に腹壁近傍に再発病変を認めたため、外科的  
切除を施行した。

$^{131}\text{I}$ -MIBGの投与量を増やし治療効果向上を目指す試みも行われている。Goniasらは50例の悪性褐色細胞腫および悪性傍神経節腫を対象に中央値818mCi(12mCi/kg)による $^{131}\text{I}$ -MIBGを実施している<sup>23)</sup>。解析可能な49例の5年生存率は64%であり、従来一般的な報告の50%を上回る成績を得ている。一方、投与量の増加に伴う骨髄抑制も高度になることから自家骨髄移植による骨髄サポートを行い治療を施行している。また一方で投与量を増加させても治療反応が悪い患者群も存在することが報告されており、この治療プロトコルについては今後さらなる検討が必要と思われる。

#### ④ 北海道大学病院における $^{131}\text{I}$ -MIBG治療

北海道大学病院核医学診療科では1999年から $^{131}\text{I}$ -MIBG治療を開始し、これまで17名の患者に合計60回治療を実施してきた。悪性褐色細胞腫9例、悪性傍神経節腫5例、甲状腺髄様癌2例、カルチノイド1例で平均年齢は $50.4 \pm 3.95$ 歳、治療回数は平均 $3.4 \pm 2.0$ 回、総投与量の平均が $458 \pm 267\text{mCi}$

である。当院では年余にわたり繰り返し治療を実施していることが特徴と考える。当院に紹介された時点で転移病変が進行している症例が多いことから、寛解に至った症例は認めないが平均治療回数3.4回が示すように疾患の病状の進展を抑制している可能性が考えられる。Goniasの報告から総投与量を増加することで治療効果が期待できるため、当院では繰り返し治療を行い、進行の抑制を目指している。

#### ⑤ $^{131}\text{I}$ -MIBG治療を中心とした包括的な治療

$^{131}\text{I}$ -MIBG治療は寛解を目指す治療ではないこと、および進行した症例ではADL、生命に重大な影響を及ぼす局所病変の出現が治療経過中に認めることがありうる(図4)。各病態に応じ、外科切除、放射線外照射療法を適宜組み合わせることで包括的に患者ケアを行うことが必要である。

#### ■ ま と め

悪性神経内分泌腫瘍の治療として $^{131}\text{I}$ -MIBGが

応用され約 20 年が経過し、疾病の進行抑制や自覚症状の軽減効果が明らかになってきた。現在、日本核医学会腫瘍・免疫核医学研究会では治療例のデータベースを作成中であり、わが国における治療成績について検討を開始している。今後の課題として <sup>131</sup>I-MIBG の投与量、投与間隔に関して、最も効果的なプロトコルを作成するために検討が必要である。

## 文 献

- 1) Pacak K et al : Pheochromocytoma : recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3 : 92-102, 2007
- 2) Lenders JW et al : Pheochromocytoma. Lancet 366 : 665-675, 2005
- 3) Young WF : Endocrine hypertension : then and now. Endocr Pract 16 : 888-902, 2010
- 4) Inoue T et al : Whole-body iodine-131 metaiodobenzylguanidine imaging for detection of bone metastases in patients with paraganglioma : comparison with bone scintigraphy. Ann Nucl Med 21 : 307-310, 2007
- 5) Scholz T et al : Clinical review : current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 92 : 1217-1225, 2007
- 6) Ayala-Ramirez M et al : Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas : primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. J Clin Endocrinol Metab 96 : 717-725, 2011
- 7) Schimke RN et al : Paraganglioma, neuroblastoma, and a sdhb mutation : resolution of a 30-year-old mystery. Am J Med Genet A 152A : 1531-1535, 2010
- 8) Amar L et al : Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol 23 : 8812-8818, 2005
- 9) Adler JT et al : Pheochromocytoma : current approaches and future directions. Oncologist 13 : 779-793, 2008
- 10) Eisenhofer G et al : Malignant pheochromocytoma : current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer 11 : 423-436, 2004
- 11) John H et al : Pheochromocytomas : can malignant potential be predicted? Urology 53 : 679-683, 1999
- 12) Averbuch SD et al : Malignant pheochromocytoma : effective treatment with a combination of cyclo-

phosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109 : 267-273, 1988

- 13) Wieland DM et al : Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents : adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med 21 : 349-353, 1980
- 14) Giammarile F et al : Eanm procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mibg) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35 : 1039-1047, 2008
- 15) Nakajo M et al : Guideline draft of appropriate use of i-131 mibg for internal radiotherapy of neuroendocrine tumors. Kaku Igaku 45 : 1-40, 2008
- 16) Cook LK : Pheochromocytoma. Am J Nurs 109 : 50-53, 2009
- 17) Yoshinaga K et al : A serial echocardiographic observation of acute heart injury associated with pheochromocytoma crisis. Int J Cardiol 66 : 199-202, 1998
- 18) Guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30 : BP23-26, 2003
- 19) Loh KC et al : The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mibg) : a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 20 : 648-658, 1997
- 20) Shapiro B et al : Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. Trends Endocrinol Metab 12 : 469-475, 2001
- 21) Sisson JC : Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Ann N Y Acad Sci 970 : 54-60, 2002
- 22) Mukherjee JJ et al : Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) i-meta-iodobenzylguanidine [(131) i-mibg]. Clin Endocrinol (Oxf) 55 : 47-60, 2001
- 23) Gonias S et al : Phase ii study of high-dose [<sup>131</sup>I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 27 : 4162-4168, 2009

## Summary

<sup>131</sup>I Meta-iodobenzylguanitidine therapy for malignant pheochromocytoma : current status to future directions

Meta-iodobenzylguanitidine (MIBG) is a noradrenalin analogue and is concentrated in chromaffin storage granules. Therapeutic application of <sup>131</sup>I-MIBG

was introduced in 1984 and has employed in patients with malignant pheochromocytoma, paraganglioma, and neuroblastoma. In Japan,  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy was begun in 1990, and we are now conducting this treatment in 4 university hospitals including Hokkaido, Gunma, Kanazawa and Kagoshima universities.  $^{131}\text{I}$ -MIBG has not shown tumor remission but many of patients at least have improved their symptom.  $^{131}\text{I}$ -MIBG may also improve their survivals.

$^{131}\text{I}$ -MIBG therapy is considered to be a valuable treatment of malignant pheochromocytoma. However, there has been no randomized clinical trial to evaluate

clinical efficacy and no standard therapeutic regimes. We should evaluate the efficacy and establish therapeutic regimes in the future.

In the present review, we will overview the present status of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy.

*Keiichiro Yoshinaga et al*

*Department of Photobiology Division of Molecular/  
Cellular Imaging*

*Hokkaido University Graduate School of Medicine  
School of Medicine*

# Low-dose $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma

Daiki Kayano, Junichi Taki, Makoto Fukuoka, Hiroshi Wakabayashi, Anri Inaki, Ayane Nakamura and Seigo Kinuya

**Objective** We assessed the lesion detectability of low-dose diagnostic  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) whole-body scans obtained at 6 and 24 h compared with posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG whole-body scans in malignant pheochromocytoma and paraganglioma.

**Methods** Scintigrams obtained in 15 patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma were retrospectively analyzed. Diagnostic scans were performed with 111 MBq of  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Therapeutic doses of  $^{131}\text{I}$ -MIBG (5.55–7.40 GBq) were administered and whole-body scans were obtained at 2–5 days after  $^{131}\text{I}$ -MIBG administrations. We compared the number of lesions and the lesion-to-referent count ratios at 6 and 24 h of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and at 2–5 days of  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

**Results** In comparison with the 6-h images of  $^{123}\text{I}$ -MIBG, the 24-h images of  $^{123}\text{I}$ -MIBG could detect more lesions in eight patients. Posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans revealed new lesions in eight patients compared with the 24-h images of  $^{123}\text{I}$ -MIBG. The lesion-to-referent count ratios at 6 and 24 h of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and at 3 days of  $^{131}\text{I}$ -MIBG were increasing at later scanning time. There were significant

differences in the lesion-to-referent count ratios between 6 and 24 h of  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $P = 0.031$ ), 6 h of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and 3 days of  $^{131}\text{I}$ -MIBG ( $P = 0.020$ ), and 24 h of  $^{123}\text{I}$ -MIBG and 3 days of  $^{131}\text{I}$ -MIBG ( $P = 0.018$ ).

**Conclusion** Low-dose diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG whole-body scan is inferior to posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG whole-body scan in malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Considering the scan timing of  $^{123}\text{I}$ -MIBG, 6-h images might have no superiority compared with 24-h images. *Nucl Med Commun* 32:941–946 © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Nuclear Medicine Communications 2011, 32:941–946

**Keywords:**  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , pheochromocytoma, paraganglioma, metaiodobenzylguanidine

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Ishikawa, Japan

Correspondence Daiki Kayano, Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920 8641, Japan  
Tel: +81 76 265 2333; fax: +81 76 234 4257;  
e-mail: kayano@nmd.m.kanazawa-u.ac.jp

Received 23 May 2011 Revised 23 June 2011 Accepted 25 June 2011

## Introduction

Metaiodobenzylguanidine (MIBG), which can be labeled with either  $^{131}\text{I}$  or  $^{123}\text{I}$ , mimics the neurotransmitter norepinephrine and specifically targets malignant cells of the sympathetic nervous system [1,2]. Since  $^{131}\text{I}$ -MIBG was reported to visualize tumors of the adrenal medulla in the early 1980s [3,4],  $^{131}\text{I}$ -MIBG and  $^{123}\text{I}$ -MIBG have been widely used for detecting lesions in patients with malignant neuroendocrine tumors, such as malignant pheochromocytomas, malignant paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, carcinoid tumors, and neuroblastomas [5–9].  $^{123}\text{I}$ -MIBG has superiority over  $^{131}\text{I}$ -MIBG with diagnostic use, because the  $\gamma$ -ray energy of  $^{123}\text{I}$  (159 keV) befits the image quality and lesion detectability for scintigraphy compared with that of  $^{131}\text{I}$  (364 keV) [10–12]. Moreover,  $^{123}\text{I}$  offers favorable dosimetry compared with  $^{131}\text{I}$  because of their  $\gamma$ -ray energies and their half-lives ( $^{123}\text{I}$ : 13.13 h,  $^{131}\text{I}$ : 8.04 days) [13].

It has been reported that other imaging modalities may be useful in detecting neuroendocrine tumors. Many

studies that compared  $^{123}\text{I}$ -MIBG with  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) positron emission tomography (PET) or  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/computed tomography (CT) have been reported. These studies did not show good concordance [14–17], and therefore  $^{123}\text{I}$ -MIBG and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET would possess complementary roles.  $^{18}\text{F}$ -3,4-dihydroxy-phenylalanine PET,  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamine PET, and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA peptides PET might be preferred in comparison with  $^{123}\text{I}$ -MIBG [17,18]. However, the evidence for these radiopharmaceuticals is insufficient and these have not become widely used yet.

As a prelude to  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy,  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy is essential for the confirmation of MIBG accumulation to lesions. After  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy, posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG scintigraphy is routinely used to assess tumor uptake rather than lesion detectability. Lesional detectability of  $^{123}\text{I}$ -MIBG scans was not always the same as that of posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans. Campbell *et al.* [19] reported a case in which the posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG image depicted more metastatic lesions compared with the  $^{131}\text{I}$ -MIBG



Table 1 Clinical characteristics and protocol of  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine therapy

Patient number	Age	Sex	Diagnosis	$^{131}\text{I}$ -MIBG	
				Dose (GBq)	Scanning time (days)
1	43	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	5
2	46	Male	Malignant paraganglioma	7.4	5
3	78	Female	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
4	76	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	4
5	52	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	5
6	63	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
7	45	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
8	75	Male	Malignant pheochromocytoma	5.55	2
9	61	Male	Malignant paraganglioma	7.4	3
10	69	Male	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
11	60	Female	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
12	37	Female	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
13	54	Female	Malignant paraganglioma	7.4	3
14	39	Female	Malignant pheochromocytoma	7.4	3
15	58	Female	Malignant pheochromocytoma	7.4	3

MIBG, metaiodobenzylguanidine.

diagnostic scan and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scan in a patient with malignant pheochromocytoma. Fukuoka *et al.* [20] demonstrated that 3-day images of posttherapeutic  $^{131}\text{I}$ -MIBG had superiority over 6-h images of low-dose diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG in patients with malignant pheochromocytomas, malignant paragangliomas, and neuroblastomas. Considering the lesion-to-background count ratios of  $^{123}\text{I}$ -MIBG images, 6-h images would be inferior to 24-h images in detecting lesions. To our knowledge, most previous studies evaluated scintigrams only by visual assessment, and there is no literature that reports the quantitative analysis of the image based on the count density and the lesion detectability between 6 and 24-h scans of diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG and posttherapeutic  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans.

In this study, we compared low-dose diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG scans obtained at 6 h, at 24 h, and posttreatment  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans by visual and quantitative methods in detecting lesions of malignant pheochromocytoma and paraganglioma; we then evaluated the validity of the dose and the scanning time of  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy.

## Methods

### Patients

We studied 15 consecutive patients who underwent first  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy for adult malignant pheochromocytoma and paraganglioma between March 2005 and 2010. The patients consisted of nine men and six women, and the age range was 37–78 years (mean = 57.1 years). Twelve had malignant pheochromocytomas and three patients had malignant paragangliomas (Table 1). In all patients, we confirmed MIBG accumulations in the primary or metastatic lesions with diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy before  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy.

### Low-dose diagnostic $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine scintigraphy

We performed  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy after intravenous injection of 111 MBq of  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Fujifilm RI Pharma Co., Ltd., Japan), using a dual-head gamma camera equip-

ped with a low-medium-energy general-purpose collimator (Toshiba E-cam, Tokyo, Japan or Siemens Medical Solutions, Symbia, Germany), specifically designed for reduced scatter and septal penetration of the small fraction of  $^{123}\text{I}$  high-energy photons. The activity of  $^{123}\text{I}$ -MIBG was assayed by the supplier to become 111 MBq at noon of the administration day. In this study, the dose of  $^{123}\text{I}$ -MIBG was relatively low compared with the standard dose of  $^{123}\text{I}$ -MIBG in Western countries, which was approved up to 400 MBq [13,21], as only 111 MBq of  $^{123}\text{I}$ -MIBG had been available for adults due to Japanese regulations until October 2010. Whole-body scans were obtained at 6 and 24 h after  $^{123}\text{I}$ -MIBG administration with 15 cm/min of scanning speed on a photo peak of 159 keV with a 15% window.

### $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine therapy and posttherapeutic scintigraphy

$^{131}\text{I}$ -MIBG therapy was performed 2–21 days (mean = 11.9 days) after diagnostic  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy. To prevent thyroidal uptake of free iodine, oral administration of 200 mg of potassium iodide was commenced, 1 day before  $^{131}\text{I}$ -MIBG administration and continued for up to 10 days posttherapy. We intravenously administered 5.55–7.4 GBq (mean = 7.28 GBq) of  $^{131}\text{I}$ -MIBG through fixed peripheral venous lines for approximately an hour using a lead-shielded infusion pump with monitoring vital signs for more than 6 h from the beginning of  $^{131}\text{I}$ -MIBG administration. All patients were treated in the isolation room until radiation decreased to less than 30  $\mu\text{Sv/h}$  at 1 m. All therapies were well tolerated. A whole-body scan with therapeutic dose of  $^{131}\text{I}$ -MIBG was obtained once at 2–5 days (mean = 3.4 days) after injection with 15 cm/min of scanning speed on a photo peak of 364 keV with a 15% window, using a high-energy collimator. Table 1 shows the dosage and the scanning time of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy.

### Visual evaluation

Two experienced nuclear medicine physicians of our institution, who were blinded to the findings of the other

imaging modalities, evaluated the accumulations of 6 and 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG and a posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG image. They interpreted all foci except for physiological accumulation as abnormal uptake and defined their anatomical location. Diffuse accumulation at nasal cavity, salivary glands, thyroid, myocardium, liver, and bladder were considered as physiological uptake. When small lesions or low MIBG uptake lesions are overlapped with physiological (e.g. liver) uptake, some lesions might be undetected. When their interpretation was discordant, they obtained consensus after conference. To compare the lesion detectability of 6- and 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG with a posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG image, we investigated the difference in the number of detected lesions in the following four sites: bone, lungs, liver, and others.

**Quantitative evaluation**

As a quantitative evaluation, we used the uptake ratio. On anterior and posterior images at 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG, a target region of interest (ROI) was set manually by tracing the margin of the most intense lesion and a referential ROI and a background ROI were set on the left thigh and the background. The same ROIs were used on each image at 6 h of <sup>123</sup>I-MIBG and at 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG. In cases in which metastatic lesions existed in the left thigh, the right thigh was used as a referential ROI. The uptake ratio was calculated with each mean ROI count by the following formula: uptake ratio = (target ROI – background ROI)/(referential ROI – background ROI). We compared the uptake ratios at 6 and 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG and at 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG. To standardize the scanning time, we evaluated 10 patients whose <sup>131</sup>I-MIBG scans were obtained at 3 days after <sup>131</sup>I-MIBG therapies.

**Statistical analysis**

The paired *t*-test was used for the analysis of the sequential changes of the uptake ratios between 6 and 24 h after <sup>123</sup>I-MIBG injections and 3 days after <sup>131</sup>I-MIBG administrations. A *P* value of less than 0.05 was considered as a significant difference.

**Results**

A total of 96 and 106 lesions were identified with 6- and 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG, respectively. <sup>131</sup>I-MIBG posttreatment scans detected 170 lesions. Table 2 summarizes visual analyses. In comparison with the 6-h images of <sup>123</sup>I-MIBG, the 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG could detect more lesions in eight (53%) of 15 patients. In all patients, the 6-h images of <sup>123</sup>I-MIBG had no advantage compared with the 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG in detecting lesions. In comparison between diagnostic <sup>123</sup>I-MIBG scans and posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG scans, posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG scans had better lesional detectability than diagnostic <sup>123</sup>I-MIBG scans in eight (53%) of 15 patients. <sup>123</sup>I-MIBG scans were not superior to <sup>131</sup>I-MIBG scans in any cases. Table 3 shows the number of detected lesions in bone, lungs, liver, and

**Table 2** The number of lesions on diagnostic <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans (6 and 24 h) and posttreatment <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans (2–5 days)

Patient number	<sup>123</sup> I-MIBG		<sup>131</sup> I-MIBG
	6 h	24 h	2–5 days
1	9	10	10
2	5	5	5
3	7	7	14
4	10	10	13
5	1	1	1
6	3	3	9
7	5	6	6
8	3	4	6
9	23	24	45
10	1	2	2
11	6	6	6
12	0	1	1
13	1	1	4
14	6	9	17
15	16	17	31
Total	96	106	170

MIBG, metaiodobenzylguanidine.

**Table 3** The number of lesions detected in bone, lung, liver, and others with diagnostic <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans and posttreatment <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans

	Bone	Lung	Liver	Others	Total
<sup>123</sup> I-MIBG scan (n)	64	9	15	18	106
<sup>131</sup> I-MIBG scan (n)	115	14	17	24	170

MIBG, metaiodobenzylguanidine.

others with diagnostic <sup>123</sup>I-MIBG scans and posttherapeutic <sup>131</sup>I-MIBG scans. <sup>123</sup>I-MIBG scans could detect lesions in 56% (64/115) of bone metastases, 64% (9/14) of lung metastases, 88% (15/17) of liver metastases, 75% (18/24) of metastases in others, and 62% (106/170) of all lesions compared with posttherapeutic <sup>131</sup>I-MIBG scans.

Figure 1 shows time-course changes of uptake ratios in 10 patients whose <sup>131</sup>I-MIBG scans were obtained at 3 days after <sup>131</sup>I-MIBG therapies. The uptake ratios were higher at a later scanning time. There were significant differences in the uptake ratios between 6 and 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG (*P* = 0.031), 6 h of <sup>123</sup>I-MIBG and 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG (*P* = 0.020), and 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG and 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG (*P* = 0.018).

Figures 2 and 3 show the representative scans of <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>131</sup>I-MIBG. In Fig. 2, the 24-h image of <sup>123</sup>I-MIBG excelled in the lesion detectability compared with the 6-h image of <sup>123</sup>I-MIBG. The number of lesions between <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>131</sup>I-MIBG was the same. However, the lesion was better visualized in the <sup>131</sup>I-MIBG image than in the <sup>123</sup>I-MIBG image, which was confirmed by the quantitative analysis using uptake ratios. Figure 3 shows that <sup>131</sup>I-MIBG was superior to <sup>123</sup>I-MIBG in both visual and quantitative assessment.

**Discussion**

In this study, we demonstrated with visual and quantitative methods that low-dose <sup>123</sup>I-MIBG (111 MBq)

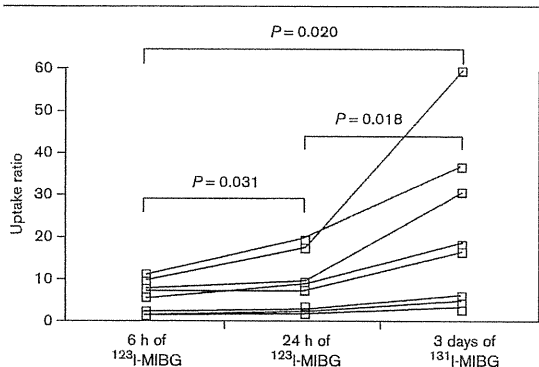
scans were not suitable for detecting lesions compared with posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG scans.

Our results were likely due to at least two reasons. First, the diagnostic dose of <sup>123</sup>I-MIBG was significantly lower compared with the therapeutic dose of <sup>131</sup>I-MIBG. In the report by Ali *et al.* [22], the combination of the modern

γ camera with a low-energy collimator and <sup>123</sup>I imaging showed a count rate of up to 20-fold greater compared with an equivalent activity of <sup>131</sup>I, because of the characteristics of <sup>123</sup>I and <sup>131</sup>I. Therefore, a dose of 185 MBq of <sup>123</sup>I was equivalent to almost 3.7 GBq of <sup>131</sup>I in image quality in patients with thyroid cancer. Iwano *et al.* [23] reported that the diagnostic scan with 37 MBq of <sup>123</sup>I was not always predictive of subsequent therapeutic <sup>131</sup>I uptake in detecting residual thyroid tissue and metastases of differentiated thyroid cancer. Donahue *et al.* [24] concluded that posttreatment <sup>131</sup>I whole-body scans provided incremental clinically relevant information in addition to pretreatment <sup>123</sup>I whole-body scans in 10% of patients with differentiated thyroid cancer. Considering the same pharmaceutical kinetics of <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>131</sup>I-MIBG, a diagnostic dose of <sup>123</sup>I-MIBG was assumed to be equal in imaging quality to a 20-fold greater <sup>131</sup>I-MIBG dose. In our study, the doses of <sup>123</sup>I-MIBG (111 MBq) were less than one-fiftieth of the doses of <sup>131</sup>I-MIBG (5.55–7.4 GBq). To improve the lesion detectability with <sup>123</sup>I-MIBG, the dose of <sup>123</sup>I-MIBG should be increased. Considering that the standard doses of <sup>131</sup>I-MIBG therapy for malignant pheochromocytoma and paraganglioma are more than 7.4 GBq [25–27], more than 370 MBq of <sup>123</sup>I-MIBG might be desirable to detect lesions of malignant pheochromocytoma and paraganglioma.

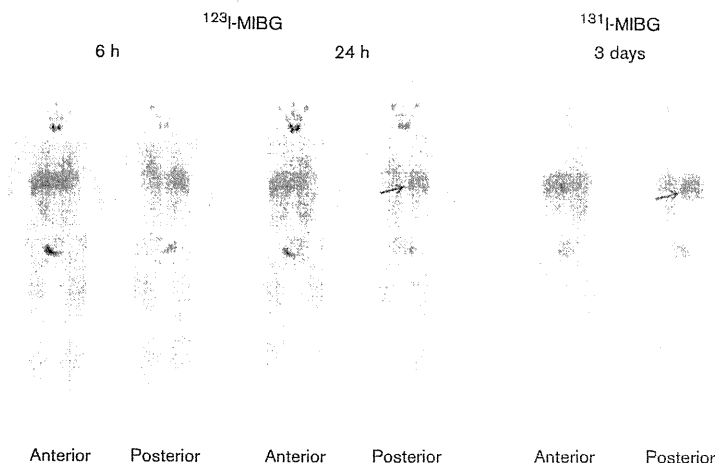
Another likely reason for our results was the difference of scanning time after MIBG injections between <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>131</sup>I-MIBG. In this study, the 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG could detect more lesions than the 6-h images of

Fig. 1



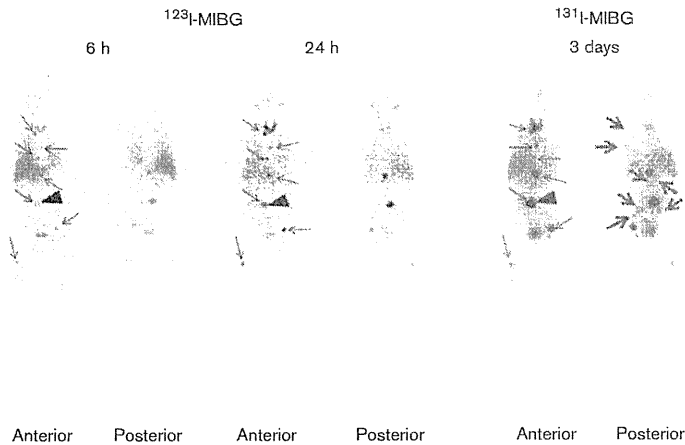
Time-course changes of uptake ratios. The uptake ratios are higher at later scanning time. As no abnormal accumulation is detected on the 6-h image of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in patient number 12 in Tables 1 and 2, the paired *t*-tests are performed among nine patients between 6 and 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG and between 6 h of <sup>123</sup>I-MIBG and 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG and among 10 patients between 24 h of <sup>123</sup>I-MIBG and 3 days of <sup>131</sup>I-MIBG.

Fig. 2



A 37-year-old woman with pheochromocytoma, patient number 12 in Tables 1 and 2. No abnormal accumulation is seen on the 6 h image of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). The 24-h image of <sup>123</sup>I-MIBG can identify a faint accumulation in the right mid abdomen and the 3-day image of <sup>131</sup>I-MIBG can identify a strong accumulation in the same lesion (arrows). No additional uptake is detected on the 3-day image of <sup>131</sup>I-MIBG. Uptake ratios of the right mid abdomen lesion are 3.55 and 5.80 on the 24-h image of <sup>123</sup>I-MIBG and the 3-day image of <sup>131</sup>I-MIBG. The uptake ratio of the 6-h image of <sup>123</sup>I-MIBG cannot be calculated because no lesional uptake is detected on the 6-h image of <sup>123</sup>I-MIBG.

Fig. 3



A 78-year-old woman with pheochromocytoma, patient number 3 in Tables 1 and 2. A total of seven lesions are detected in the bone with the 6 and 24-h images of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG, narrow arrows on each anterior image of <sup>123</sup>I-MIBG). Same lesions are detected (narrow arrows on the anterior image of <sup>131</sup>I-MIBG) and seven new lesions can be identified with the 3-day image of <sup>131</sup>I-MIBG (wide arrows on the posterior image of <sup>131</sup>I-MIBG). The uptake ratios of the lumbar spine (arrow heads on each anterior image of <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>131</sup>I-MIBG) are 5.33, 9.21, and 27.07 on each image.

<sup>123</sup>I-MIBG in eight (53%) of 15 patients. Furthermore, the 2–5-day images of <sup>131</sup>I-MIBG were superior to the 24-h images of <sup>123</sup>I-MIBG in eight (53%) of 15 patients. As shown in Fig. 1, we demonstrated that the lesion-to-referent count ratios increased at later scanning time. These results indicated that early scan timing after <sup>123</sup>I-MIBG injection was not recommended. The European Association of Nuclear Medicine guidelines suggest that scanning with <sup>123</sup>I-MIBG is performed between 20 and 24 h after injection and selected delayed images (never later than day 2) might be useful in the event of equivocal findings on day 1 [13,28]. In contrast, the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare established that <sup>123</sup>I-MIBG scanning was performed at 24 h after injection, and additional images might be obtained at 6 or 48 h after administration if needed. Our results indicated that 6-h images after <sup>123</sup>I-MIBG injection would not be necessary. Even if small lesions or low-uptake lesions are located in or near the kidneys and excretory route that may be masked by uptake in these areas, 6-h images may not aid the visualization of lesions because physiological uptake of MIBG is more intense in early images than in late images.

Diagnostic scintigraphy with low-dose <sup>123</sup>I-MIBG has limitations in detecting lesions of malignant pheochromocytoma and malignant paraganglioma. The possible discrepancy between low-dose diagnostic <sup>123</sup>I-MIBG and posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG scans should be taken into account when developing a treatment plan. An <sup>131</sup>I-MIBG posttreatment scan might provide us with more clinical information in patients with malignant pheochromocytoma and malignant paraganglioma. We recommended that patients who had

small lesions that were not detected with a low-dose <sup>123</sup>I-MIBG scan but confirmed with other imaging modalities, such as CT and magnetic resonance imaging, be considered for <sup>131</sup>I-MIBG therapy if their primary lesion that had been surgically excised had accumulated MIBG.

Our study had some limitations. One limitation was that the dose of <sup>123</sup>I-MIBG of our study was lower than that of the standard dose of <sup>123</sup>I-MIBG in Western countries. Another limitation was that the scanning speed of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy was higher than that recommended by European Association of Nuclear Medicine guidelines (15 cm/min compared with the guidance of 5 cm/min) [13]. The low-dose and the fast scanning speed of <sup>123</sup>I-MIBG would decrease the signal-to-noise ratio compared with the high-dose and the slow scanning speed. Those would result in the reduction of not only the lesional detectability of visual evaluation but also the uptake ratio of quantitative evaluation of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy. In this study, we did not evaluate the detectability of single photon emission computed tomography/CT. This is now becoming popular as a daily practice. This would certainly enhance the detection of the lesion with in the areas of physiological uptake (e.g. liver) and the lesion that overlapped on the physiological uptake (e.g. bladder) on planar whole-body imaging.

**Conclusion**

In conclusion, a low-dose diagnostic <sup>123</sup>I-MIBG scan has limitations compared with posttreatment <sup>131</sup>I-MIBG scan. Compared with a 24-h image of <sup>123</sup>I-MIBG, a 6-h image of <sup>123</sup>I-MIBG has no advantage in detecting lesions