

## 特集 小児腹部腫瘍の画像診断と放射線治療

### 3. 小児腹部腫瘍の核医学診断

奥山智緒, 牛嶋 陽, 西村恒彦

京都府立医科大学 放射線医学教室

#### *Nuclear Medicine for Pediatric Abdominal Tumors*

Chio Okuyama, Yo Ushijima, Tsunehiko Nishimura

*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

#### Abstract

The peculiar roles and utility of nuclear medicine for the clinical pediatric oncology are described. The advantage of nuclear medicine is that the accumulations reflect the tumor characteristics and that a single administration can examine the whole body. For tumor imaging, there are some specific and non-specific tracers. Radioactive-iodine-labeled metaiodobenzylguanidine (MIBG) visualizes neuroblastoma with very high specificity.  $^{131}\text{I}$  ( $^{123}\text{I}$ )-MIBG scintigraphy is very useful for the diagnosis, staging, the monitoring during and after the treatment of neuroblastomas.

$^{67}\text{Ga}$  scintigraphy and  $^{201}\text{Tl}$  are the representative non-specific tumor imaging tracers. These tracers and some specific tracers are also introduced.

**Keywords :** Pediatrics, Abdominal tumors, Scintigraphy, MIBG scintigraphy

#### はじめに

小児腫瘍の臨床において、正確かつ迅速に診断を下す目的の上で画像診断の果たす役割は極めて重要である。一般に核医学イメージは、他の形態学的画像診断法に比べて分解能に劣り、小病変の検出は困難である。しかし、一方で核医学検査では腫瘍の生物学的特性を画像化している点が大きな特徴である。小児固形腫瘍として最も頻度の高い神経芽細胞腫においては、Metaiodobenzylguanidine (MIBG) が腫瘍細胞内に特異的に取り込まれるため、その診断、病巣の把握に有用である。1回の放射性医薬品の投与により全身の検索が容易に施行可能であるため、病期診断にも適する。腫瘍シンチ剤にはその他に、 $^{67}\text{Ga}$  citrate ( $^{67}\text{Ga}$ ) や  $^{201}\text{TlCl}$  ( $^{201}\text{Tl}$ ) など、腫瘍非特異性のものもあり、さまざまの

腫瘍において核医学検査が施行される。本稿では、 $^{131}\text{I}$  ( $^{123}\text{I}$ )-MIBGシンチグラフィを中心に各種シンチグラフィ製剤の特徴を説明し、小児の腹部腫瘍に対する核医学検査の有用性と適切な検査の選択法について述べる。

#### $^{131}\text{I}$ -MIBG ・ $^{123}\text{I}$ -MIBG

MIBGは、グアナチジンの誘導体であり、ノルエピネフリンと同様にナトリウム依存性のUptake-1により交感神経終末に取り込まれる<sup>1)</sup>。神経芽細胞腫内においては、同様の機序で取り込まれたのち神経内分泌顆粒内や細胞内に貯留し優れた検出精度 (sensitivity 70~95%, specificity 95~100%) を有する<sup>2)</sup>。

$^{131}\text{I}$ -MIBGの場合は、10~40MBqを静注し1日後と2日後に撮像をする。 $^{123}\text{I}$ 製剤を用いる場合には、37~111MBqを静注し、24時間以内

に撮像するのが通常である。甲状腺の被曝を防ぐためにルゴールによる前投薬を行う。

神経芽細胞腫は副腎や全身のあらゆる交感神経節から発生し、骨、骨髄、肝、皮膚などに高率に転移を有する。近年は、乳児マス・スクリーニングの普及により無症状の時期に発見される症例が全体の6割以上を占めている。本疾患が疑われた場合、通常は胸部単純X線写真や腹部超音波により原発腫瘍が同定される。原発腫瘍が同定されなかった場合の検索や、転移巣の検索にシンチグラフィの果たす役割が大きい (Fig.1, 2)。また、本疾患は通常、尿中VMAやHVAの上昇により容易に診断されるが、マーカーの上昇が見られないことがあり、MIBGの集積が診断に結びつく場合もある。

神経芽細胞腫の骨転移の検索には他の腫瘍と同様に骨シンチが使用されることも多いが、骨シンチでは骨皮質の転移しか捉えられないため骨髄転移を検出することはできず (Fig.3)、MIBGシンチの併用により骨髄転移と骨転移の

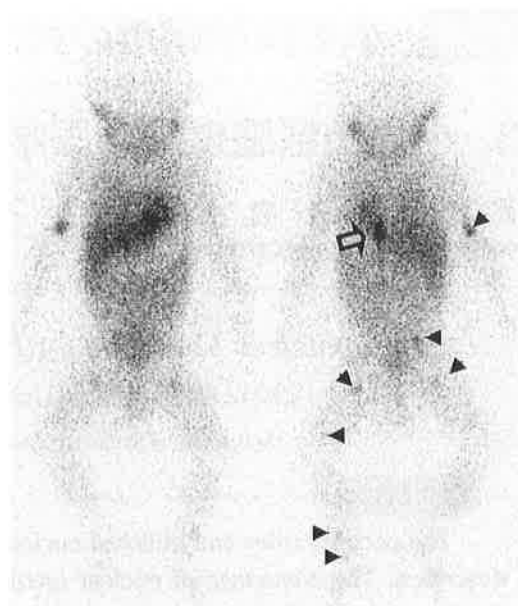


Fig.1 A case of neuroblastoma discovered by mass screening (a 1-year-old girl)  
 $^{123}\text{I}$ -MIBG demonstrates mediastinal tumor (open arrow) and some skeletal lesions (arrowheads).

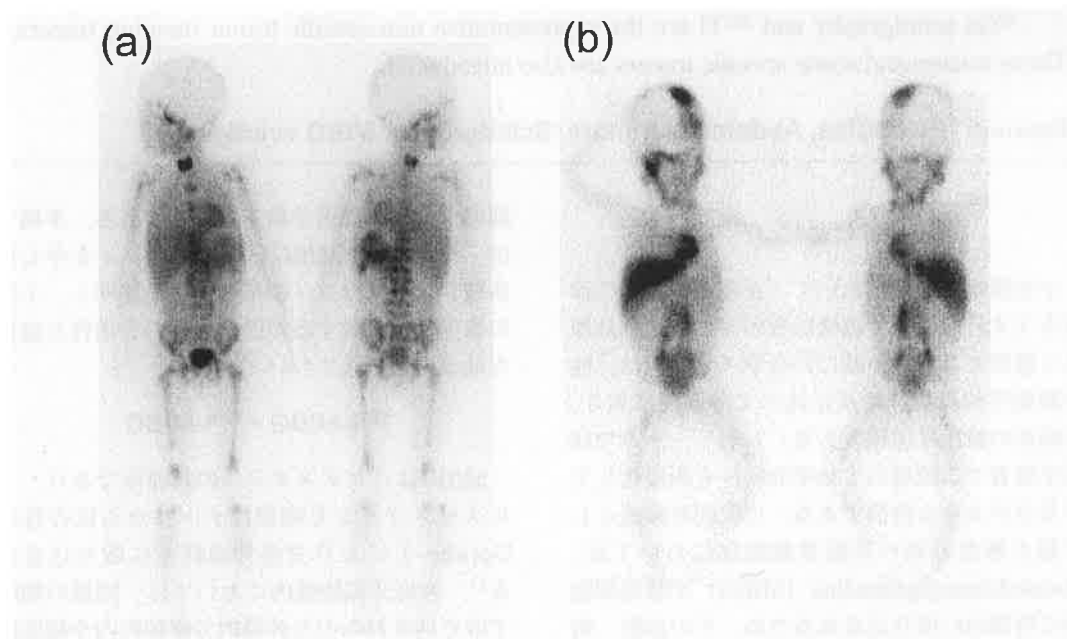


Fig.2 Two cases of advanced neuroblastomas of a 4-year-old girl (a) and an 11-month-old girl  
a :  $^{123}\text{I}$ -MIBG demonstrates a large primary tumor originating from the left adrenal gland, and diffuse bone marrow metastases.  
b :  $^{123}\text{I}$ -MIBG shows not only a small accumulation in the primary tumor originating in the right adrenal gland but also multiple abnormal accumulations in the skull, orbits, and other skeletal lesions of the lower extremities and left supraclavicular and paraaortic lymph node metastases.

鑑別が可能となる<sup>3)</sup>。病期診断には初めにMIBGを施行し、異常が見られた場合に骨シンチを追加することが望ましい。

MIBGは腫瘍細胞への特異的な集積機序を有しているため、集積が治療による変化を受けにくく、治療効果を正確に反映して描出されることも特徴である<sup>4)</sup>。化学療法に対する反応性は腫瘍マーカーと同様に集積程度や範囲の変化として現れ、反応性をみると同時に病変部位の把握が可能である。骨・骨髄病変はときに治癒後も癒痕、出血などを残し、MRIや骨シンチで異常所見が残存することもあるが<sup>5)</sup>、MIBGでは偽陽性を呈することはない。また、治療後の経過観察においても再発病変を鋭敏に検出できる (Fig.4)。筆者らは、腫瘍マーカーが正常値を示しMIBGで検出できた再発を複数経験しており、定期的なMIBGでの経過観察が重要であると考えている。

MIBGシンチグラフィは、神経芽細胞腫以外に褐色細胞腫やパラガングリオーマ、カルチノイド、甲状腺髄様癌などにも集積し、MEN-II型などの遺伝性疾患での全身検索にも有用と考えられている<sup>6)</sup>が、現在日本において、腫瘍シンチ剤としては<sup>131</sup>I-MIBGのみが保険適応となっており<sup>123</sup>I-MIBGの適応は認可されていない。<sup>131</sup>I製剤は半減期が8日と長く、 $\gamma$ 線のみならず $\beta$ 線を放出するために被曝量が多いこ

とに加え、 $\gamma$ 線のエネルギーが高く、投与可能量が少ないために得られる画質が<sup>123</sup>I製剤と比べるとはるかに劣っている (Fig.5)。小児患者

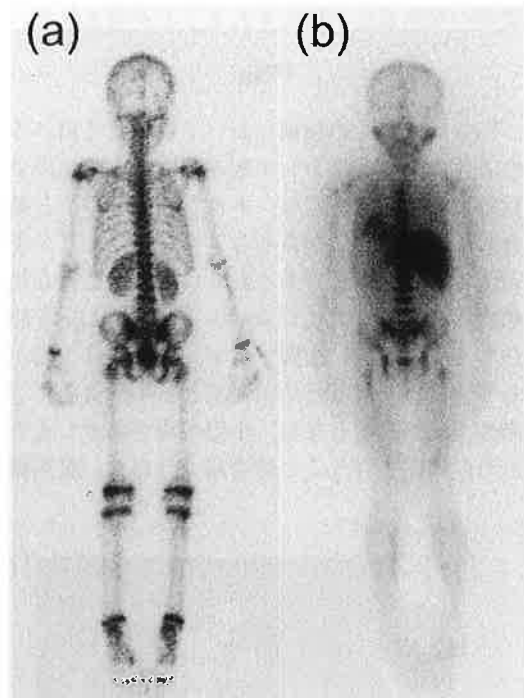


Fig.3 Diffuse bone marrow relapse of neuroblastoma of a 7-year-old boy

Bone scan (a) shows an almost normal image, while abnormal visualization of the diffuse bone marrow is seen on <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy (b).

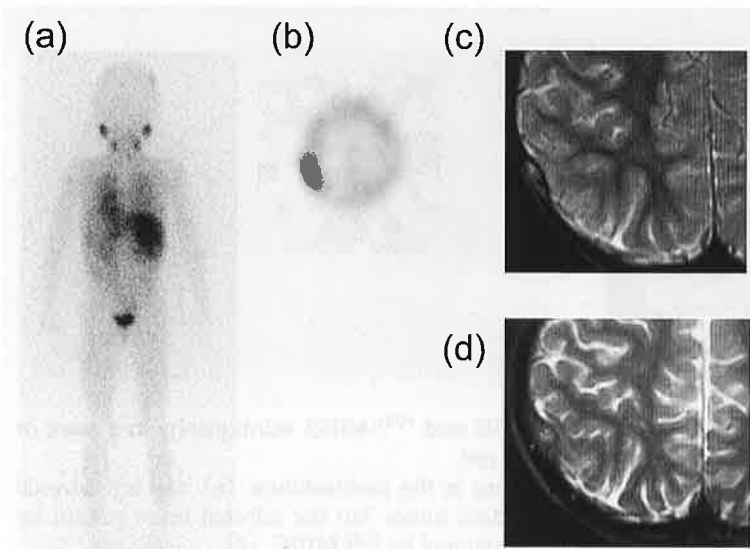


Fig.4 Relapse of neuroblastoma in the skull of a 4-year-old girl

A follow-up <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy reveals abnormal accumulation in the head (a: whole body image, b: SPECT). Biochemical markers were within normal limits, and abnormality could not be easily detected by MRI T2WI (c) at the same time. One month later, the tumor was detected in the following MRI T2WI (d).

の被曝量軽減，検出能の向上のためには $^{123}\text{I}$ 製剤が適するが，多くの施設において保険請求上の都合で $^{131}\text{I}$ 製剤がやむなく用いられている現状は残念であり，患児のために一日も早く $^{123}\text{I}$ 製剤の保険適応が拡大されることが望まれる。

$^{67}\text{Ga}$

$^{67}\text{Ga}$ は，多くの腫瘍において最もよく用いられる代表的な腫瘍シンチ製剤である。生体内では鉄と似た動態を示し，トランスフェリンと結合して腫瘍細胞に存在するトランスフェリン受容体に結合すると考えられているが，正確な集積機序は解明されていない。37~111MBqを静注し2~3日後に撮像するが，本製剤は大腸から分泌排泄されるため前処置として撮像前に下剤や浣腸が必要となる。小児の場合必ずしもそれら前処置を行うことは容易ではなく，腹部腫

瘍の精査の場合，それらの生理的分布の影響を軽減するためにはSPECT撮像を追加することが望ましい。

本剤は，腫瘍においては非特異的にさまざまな腫瘍に集積し，腫瘍以外にも炎症巣にも高いsensitivityを有している。一般的には良性腫瘍には集積せず，分化度の高いものよりも未分化なものとの親和性が高い。臨床的に最も有用性が高いのは悪性リンパ腫であり，70~90%以上の陽性率を有する<sup>7)</sup>。その集積は特異的に強く，全身を一度に検索できるため病期診断，治療効果判定，経過観察に有用である (Fig.6)。

その他の疾患に対しては，軟部肉腫への集積が70~90%程度，神経芽細胞腫の検出率は50%以下，Wilms腫瘍では50%程度で，肝芽腫や奇形腫などには通常集積しない<sup>8)</sup>。また，筆者らは小児腎細胞癌での陽性例 (Fig.7)，腭芽腫で

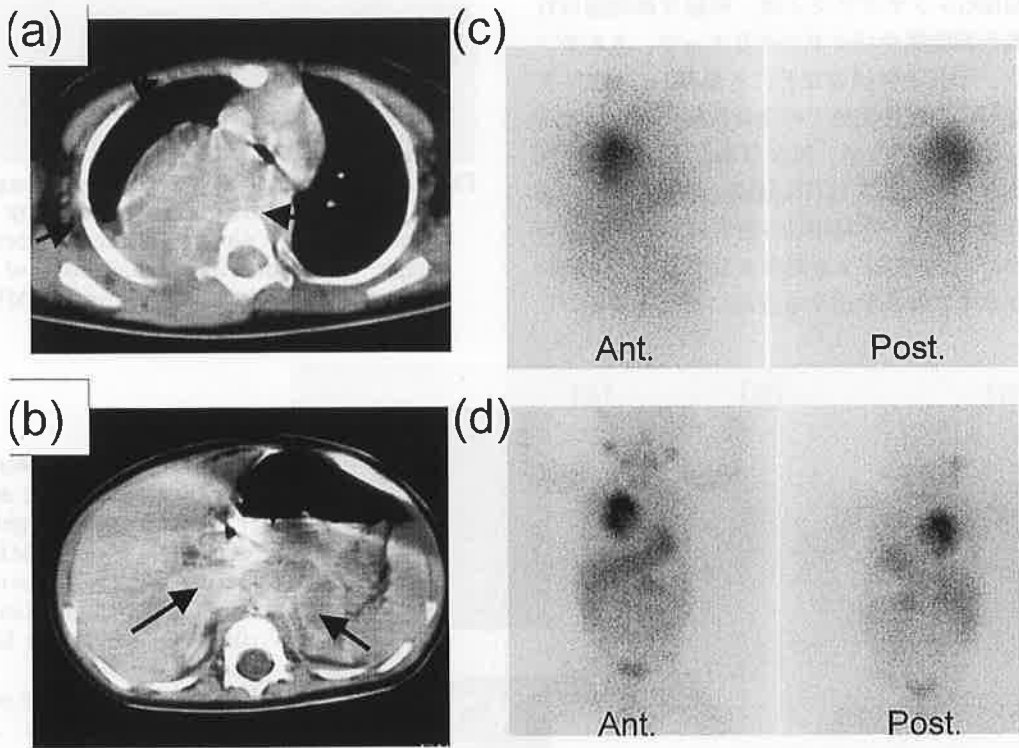


Fig.5 Comparison of the images between  $^{131}\text{I}$ -MIBG and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in a case of multicentric neuroblastoma of an 8-year-old girl

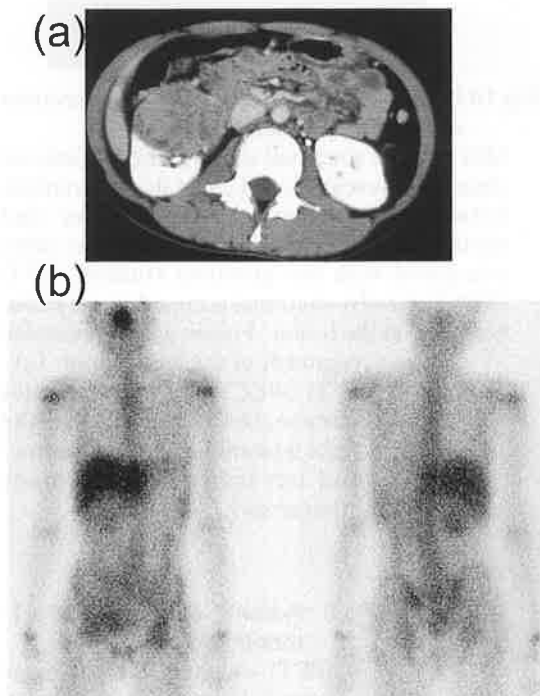
The patient has two big neuroblastomas originating in the mediastinum (a) and left adrenal gland (b).  $^{131}\text{I}$ -MIBG demonstrates the mediastinal tumor but the adrenal mass cannot be detected (c), while both tumors are clearly demonstrated by  $^{123}\text{I}$ -MIBG (d).

の陽性例，肝未分化肉腫での偽陰性例を経験している。

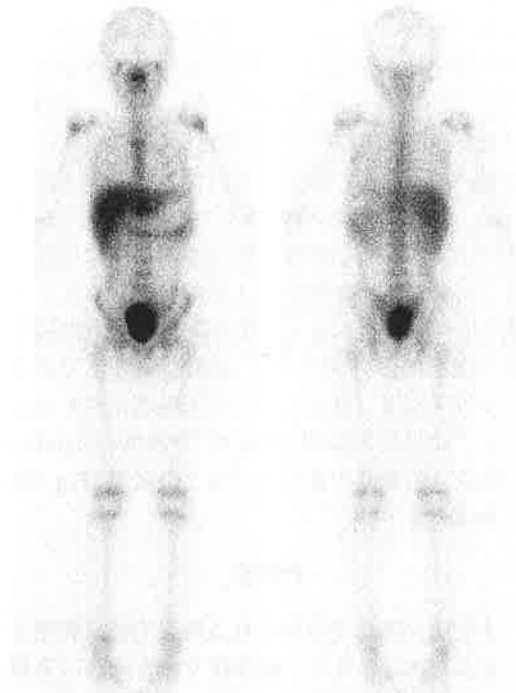
$^{67}\text{Ga}$ の生体内での動態には前述のようにトランスフェリンが関与するため，輸血や鉄剤の投与により血中のトランスフェリンが鉄で飽和されている状態（低UIBC血症）では腫瘍への集積を示さないことがある<sup>9)</sup>。 $^{67}\text{Ga}$ 陽性の腫瘍の治療効果判定や経過観察に再度 $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィが施行されるが，肝集積が低下し腎臓や骨の集積が亢進している場合には低UIBC血症が考えられ，腫瘍の集積を評価できなくなることを認識しておかねばならない（Fig.8）。

### $^{201}\text{Tl}$

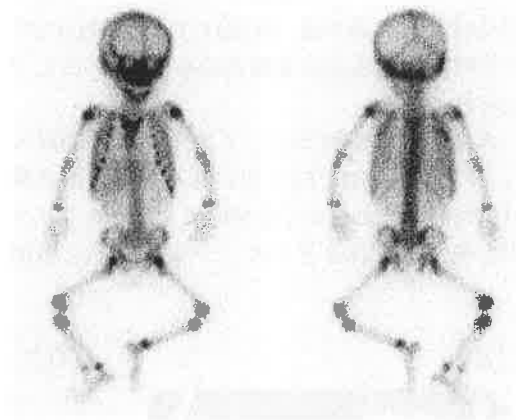
$^{201}\text{Tl}$ は， $\text{K}^+$ と類似の挙動を示し， $\text{Na-K ATPase}$ により能動的に腫瘍内に入ると考えられているが，他に，血流や $\text{Ca}$ チャンネル，細胞膜透過性などさまざまな要素が集積に影響を及ぼすとされる<sup>10)</sup>。 $37\sim 111\text{MBq}$ を静注し，投与5～10分後の早期像と3～4時間後の後期像



**Fig.7**  $^{67}\text{Ga}$  scintigrams of renal cell carcinoma in a 12-year-old girl  
 $^{67}\text{Ga}$  accumulates in the renal mass.



**Fig.6** A case of lymphoma of a 9-year-old boy  
 $^{67}\text{Ga}$  scintigram shows an apparent accumulation in the pelvis.



**Fig.8**  $^{67}\text{Ga}$  scintigrams of a case of lymphoma during the chemotherapy (a 3-year-old boy)

He has a large tumor in the upper abdomen.  $^{67}\text{Ga}$  shows no accumulation in the tumor. Moreover the scintigram shows remarkably decreased accumulation in the liver, spleen, lachrymal glands, and salivary glands and increased uptake in the bones and both kidneys is faintly visualized. His UIBC was very low because of transfusion.

を撮像する。早期像においては炎症巣や良性病変にも集積しうるが、後期像でも集積が残存するのは悪性病変が多く、肺腫瘍や骨軟部腫瘍における検討が多くなされている<sup>11)</sup>。本剤は肝臓、腎臓や腸管への生理的分布が強いうえ、 $\gamma$ 線のエネルギーが低く体内での吸収が大きいいため、腹部腫瘍の精査のためにはSPECTが必要である。また、腸管への分布は血流に依存するため検査前に3時間以上の絶食を行うことが望ましい。小児においても脳腫瘍や骨軟部腫瘍での検討が多いが<sup>12,13)</sup>、適切な条件下で検査を施行すれば、腹部においても腫瘍集積を確認でき、良悪性の鑑別 (Fig.9) や腫瘍のviabilityの検査、治療後の癒痕と再発との鑑別 (Fig.10) に有用である。

その他

小児腹部腫瘍で用いられる特異的腫瘍製剤としてはMIBG以外に、血管腫や血管肉腫に集積する<sup>99m</sup>Tc-RBCや<sup>99m</sup>Tc-HSA (D) (Fig.11) がよく知られており<sup>14)</sup>、肝腫瘍や後腹膜腫瘍に用いられることがある。また、mesoblastic nephromaに<sup>99m</sup>Tc-DMSAが集積し<sup>15)</sup>、肝臓の限局性結節性過形成 (FNH) には<sup>99m</sup>Tc-PMTや<sup>99m</sup>Tc-Sn-colloidの集積がみられる<sup>16)</sup> ことが知られている。

非特異的腫瘍製剤としては<sup>67</sup>Gaや<sup>201</sup>Tl以外に、<sup>99m</sup>Tc-MIBIが時に用いられる。本剤は膜電位勾配にしたがって受動的にミトコンドリア内に取り込まれるとされ、分布は<sup>201</sup>Tlと類似

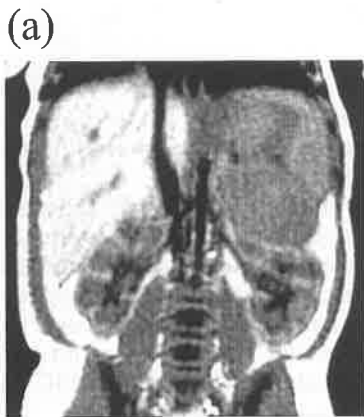


Fig.9 Adrenal carcinoma of a 7-month-old boy

MRI T1 weighted coronal image shows a large mass on the left kidney (a), and <sup>201</sup>Tl SPECT demonstrates abnormal accumulation (b).

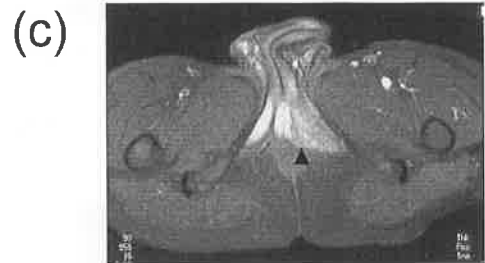
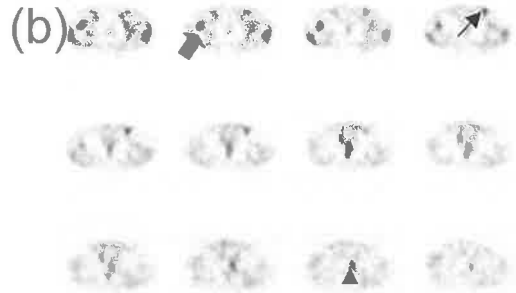
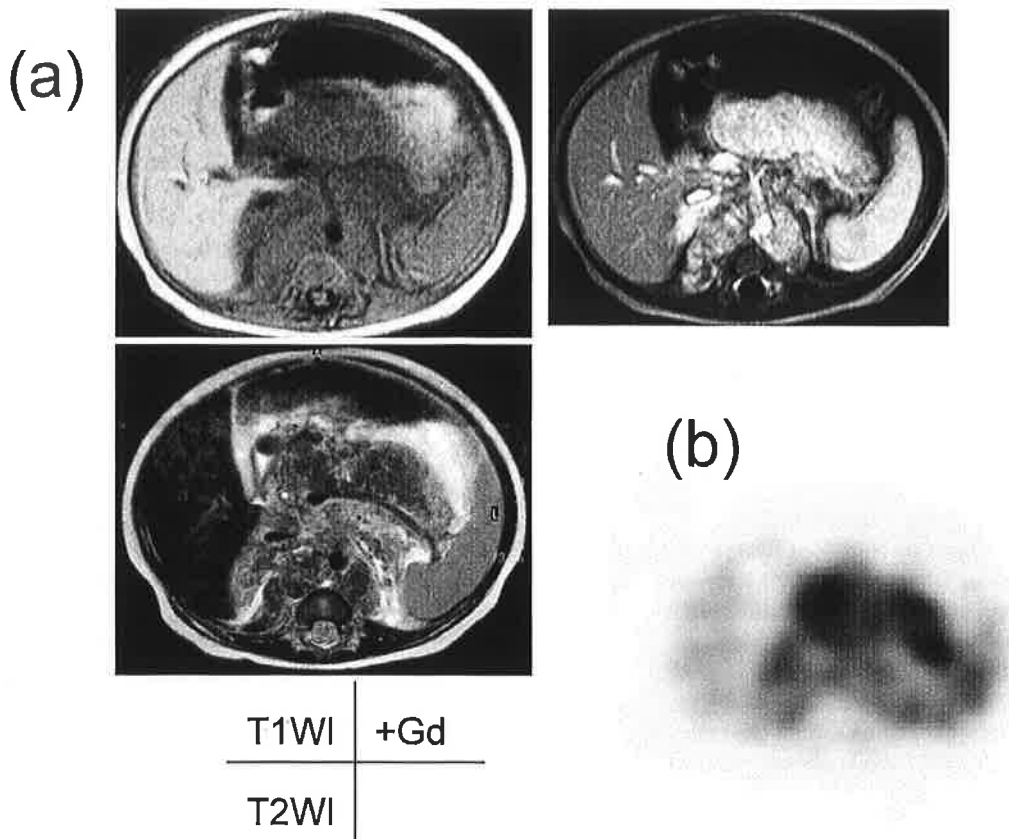


Fig.10 Local recurrence of rhabdomyosarcoma of an 11-year-old boy

MRI showed abnormal signal in the left internal obturator muscle (a), but could not differentiate between post-treatment-granulation and recurrence, because no change was seen compared with the previous studies. <sup>201</sup>Tl SPECT showed abnormal accumulation (arrow-head) (b) at the lesion. Follow up MRI revealed regrowth of the local tumor (c). <sup>201</sup>Tl SPECT also demonstrates unexpected metastases in the right femoral bone (thick arrow) and left inguinal lymph node (thin arrow).



**Fig.11 A huge hemangioma in the retroperitoneum of an 8-month-old boy**

The MRI (a) shows a large tumor, which shows low signal on T1WI, low and high signals on T2WI, and good enhancement.  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA (D) SPECT (b) shows intense accumulation corresponding with the tumor.

している。抗癌剤の多剤耐性に関与するP糖蛋白により細胞外に汲み出されるとされており、腫瘍の抗癌剤耐性を画像化する製剤として成人の肺癌や骨軟部腫瘍での研究が進められている<sup>17,18)</sup>。小児腫瘍での報告は少なく腹部の生理的分布が多いため読影には細心の注意が必要であるが、各種腫瘍の治療効果予測の判定材料として期待される<sup>19)</sup>。

#### おわりに

核医学検査は、空間分解能がCT, MRIと比べて低く、正確な病変部の指摘や進展範囲の診断が容易ではない。小児の被曝に対する警戒心も強く敬遠されることも多いようであるが、疾患によっては感度や特異性が非常に高く、簡便

に全身像が得られるため、適応を正しく選んで用いることで臨床的に価値の高い検査となる。

#### ●文献

- 1) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, et al: Radiolabeled adrenergic neuron blocking agent: adrenomedullary imaging with [ $^{131}\text{I}$ ]-iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349-353.
- 2) Shulkin BL, Shapiro B: Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. J Nucl Med 1998; 39: 679-688.
- 3) 奥山智緒, 牛嶋陽, 杉原洋樹, 他:  $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィを用いた神経芽細胞腫の診断-病期分類のための撮像方法の検討-. 核医学1998; 35: 835-842.
- 4) Maurea S, Lastoria S, Caracó C, et al: Iodine-

- 131-MIBG imaging to monitor chemotherapy response in advanced neuroblastoma: Comparison with laboratory analysis. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 1429-1435.
- 5) Tanabe M, Takahashi H, Ohnuma N, et al : Evaluation of bone marrow metastasis of neuroblastoma and changes after chemotherapy by MRI. *Med Pediatr Oncol* 1993 ; 21 : 54-59.
  - 6) Moll LV, McEwan AC, Shapiro B, et al : Iodine-131 MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumors other than pheochromocytoma and neuroblastoma. *J Nucl Med* 1987 ; 28 : 979-988.
  - 7) McLaughlin AF, Magee MA, Israel O, et al : Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1990 ; 16 : 755-771.
  - 8) Edeling CJ : Ga-67 imaging in pediatric oncology. *Clin Nucl Med* 1983 ; 8 : 205-209.
  - 9) Roswig DM, Spencer RP : Decreased hepatic concentration of radiogallium-<sup>67</sup>Ga. *Semin Nucl Med* 1984 ; 14 : 57-58.
  - 10) 利波紀久 : 腫瘍のタリウム診断. *核医学* 1993 ; 30 : 449-455.
  - 11) Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, et al : Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* 1989 ; 30 : 997-1004.
  - 12) Nadel HR : Thallium-201 for oncological imaging in children. *Semin Nucl Med* 1993 ; 23 : 243-254.
  - 13) Howman-Giles R, Uren RF, Shaw PJ : Thallium-201 scintigraphy in pediatric soft tissue tumors. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 1372-1376.
  - 14) Murata Y, Yamada I, Umehara I, et al : The use of three-phase scintigraphy for diagnosing hemangiomas of the extremities. A clinical evaluation. *Clin Nucl Med* 1997 ; 22 : 372-375.
  - 15) Cowling MG, Dicks- Mireaux C, Gordon I : A Further diagnostic test in neonatal / infant solid renal mass : two cases of mesoblastic nephroma showing uptake of Tc-99m-DMSA. *Clin Radiol* 1993 ; 47 : 259-261.
  - 16) D' Souza VJ, Sumner TE, Watson NE, et al : Focal nodular hyperplasia of the liver imaging by differing modalities. *Pediatr Radiol* 1983 ; 13 : 77-81.
  - 17) Taki J, Sumiya H, Asada N, et al : Assessment of P-glycoprotein in patients with malignant bone and soft tissue tumors using technetium-99m MIBI scintigraphy. *J Nucl Med* 1998 ; 39 : 1179-1184.
  - 18) Luker GD, Fracasso PM, Tobkin J, et al : Modulation of the multidrug resistance P-glycoprotein : Detection with Tc-99m sestamibi *in vivo*. *J Nucl Med* 1998 ; 38 : 369-372.
  - 19) Burak Z, Yüksel DA, tingül N, et al : The role of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-sestamibi scintigraphy in the staging and prediction of the therapeutic response of stage IV neuroblastoma : Comparison with <sup>131</sup>I-MIBG and <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1999 ; 20 : 991-1000.