

特集 神経芽腫の画像診断と治療効果判定

3. ^{123}I -MIBGで神経芽腫を追う

内山眞幸, 野澤久美子¹⁾, 小熊栄二¹⁾

東京慈恵会医科大学 放射線医学講座, 埼玉県立小児医療センター 放射線科¹⁾

Search for neuroblastoma with ^{123}I -MIBG

Mayuki Uchiyama, Kumiko Nozawa¹⁾, Eiji Oguma¹⁾

Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

Department of Radiology, Saitama Children's Medical Center¹⁾

Abstract

Neuroblastoma is a frequent tumor of childhood and remains a leading cause of death despite treatment intensification. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy is a highly sensitive and specific method for diagnosing, staging and monitoring response to therapy. A common metastatic site of neuroblastoma is bone. It has been observed on MIBG and MRI that in the early stage, bone marrow metastases are nodular, and along with progress of the disease, they become diffuse and invade the bone cortex. The combination of MIBG and methylene diphosphonate (MDP) bone scan is useful to make a differential diagnosis between bone marrow metastasis and bone marrow and cortex metastasis. Our assessment is that the lesion with MIBG positive and MDP negative is bone marrow metastasis and that with MIBG positive and MDP positive is bone marrow and cortex metastasis. MRI or other diagnostic tools are highly sensitive to detect bone metastasis, but it is not so easy to prove disappearance of bone metastasis in the whole skeletal system including carpal and tarsal bones. MIBG scintigraphy is valuable for monitoring the response to treatment and detecting early relapse, especially in the whole skeletal system.

Keywords : Neuroblastoma, ^{123}I -MIBG scintigraphy, Bone scan

はじめに

腫瘍科から画像診断に求められる重要な要素に、正確な広がり診断すなわちここまで腫瘍が存在すると明示することであり、化学療法を中心とした切除を伴わない治療に対し、残存腫瘍の有無とその局在部位を簡潔かつ正確に伝えることがある。“どこまでであるのか”“消えたか”“残っているか”, 要求は明白であるが、個々の症例で回答には難渋する。

小児固形悪性腫瘍として最も多い神経芽腫は、

腫瘍経過中に腫瘍細胞の分化・退縮が起こり、腫瘍の自然退縮が見られる一方、近年の治療の進歩にかかわらず予後不良な疾患でもある。危険因子は、年齢、組織学的分類、遺伝子診断に加え、病期がある。病期分類は治療方針の決定と予後の把握に重要である。尿中バニルマンデル酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA) による乳児マススクリーニングが多くの自治体で取りやめとなった現在、放射線科で診断対象となる症例はほぼ全て、神経芽腫国際病期分類 International Neuroblastoma Staging System (INSS) で stage3 以上であり、75%

以上を stage 4 症例が占める。CT, MRI などでも軟部腫瘍が消失しなくとも viable cell の消失と判断されれば治療を終了することは多くの症例で行われることであり、神経芽腫 stage 4 症例で最も多い転移巣である骨・骨髄転移では MRI で腫瘍の消失を判断するには限界がある。よって腫瘍マーカーとともに、腫瘍に特異的に集積し炎症や術後性変化による影響を受けない MIBG (meta-iodobenzylguanidine) シンチグラフィは重視される検査法である。

筆者は小児核医学の仕事を、長年核医学読影に携わせて頂いている埼玉県立小児医療センターで主に行っている。供覧する症例は埼玉県立小児医療センターにて精査加療されており、放射線科部長小熊栄二先生のご厚意により提示させて頂く。

放射性ヨード標識 MIBG シンチグラフィ

MIBG はノルエピネフリン (NE) の類似物質で、交感神経終末で NE 同様に摂取・貯留・放出を示す降圧剤グアナチジン系をヒントに 1980 年 Wieland¹⁾ らにより交感神経末端や副腎髄質を画像化する製剤として開発された。副腎髄質や交感神経終末での取り込みには神経特異的でナトリウム依存性、高親和性、低容量、飽和性、ウパイン感受性、エネルギー依存性の uptake-1 と受動拡散があるが、ほとんどが神経特異的な uptake-1 で取り込まれる。細胞内に入った MIBG は次に副腎髄質ではクロマフィン貯留顆粒に、交感神経終末では NE 貯留小胞の神経分泌顆粒に入り、開孔分泌により放出され、一部は再び uptake-1 を介し取り込まれる。生体に対しての薬理作用はなく、monoamine oxidase (MAO)・cathchol-o-methyltransferase (COMT) による代謝も受けず大部分は未変化体の状態で排泄される²⁻⁴⁾。123I, 131I にて標識された放射性医薬品は心筋の交感神経機能評価に用いられる⁵⁾。また神経堤腫瘍すなわち Amine Precursor Uptake and Decarboxylation のメカニズムを有し神経分泌顆粒があると考えられる APUDoma と呼ばれる腫瘍への特異的集積を示し腫瘍シンチグラフィとして有用である²⁾。なかでも神経芽細胞腫と褐色細胞腫が主な適応である。腫瘍での集積程度は分泌顆粒小胞量を反映するが⁶⁾、神経芽腫では分泌顆粒小胞内のみならず小胞外にも多くの量が貯留すること

が観察されている⁷⁾。検出効率が良く、SPECT 撮像の追加も症例により必要とするため、123I-MIBG が検査に適する。既に多くの施設が神経芽腫診断薬として 123I-MIBG を使用しているが、現時点では β 線放出核種である 131I-MIBG のみが保険承認されている。神経芽腫に対する 123I-MIBG 検査は再度の治験が終了し、保険承認にようやくこぎつける段階まできている。同時に、131I-MIBG の内照射療法製剤としての保険承認が待たれる。

1. 123I-MIBG シンチグラフィ検査法

123I-MIBG 静注後 15 分目に心筋交感神経機能評価目的に胸部正面像、左前斜位 45° を撮像、このときは寝かせずに撮像可能である。心/上縦隔カウント比を算出し、6 時間後及び 24 時間後乳児では寝かせて全身像、スポット撮影、必要に応じ SPECT 撮影を行う。幼児ではモニターでビデオを見せ、動かないように説明することで覚醒での検査が可能である。MIBG 使用時の甲状腺ヨードブロックは静注 2 日前から 4 日間、ルゴール乳児 2 滴/日、幼児 5 滴/日、学童 10 滴/日を目安に投与している。ヨードブロックの必要性については、サイクロトロン技術進歩に伴い 131I の混入はなく、標識されていない 123I の存在もほぼないと考え、成人ではヨードブロックは中止しているが、小児においては成人に比し甲状腺の放射線感受性が高く、わずかでも避けられる不必要な被ばくは回避する努力を続けている。腫瘍シンチグラフィとしての MIBG 撮像は 6 時間、24 時間、48 時間が検討されている。早期像の有用性を指摘している報告もあり⁸⁾、他施設からの読影依頼で送られてきた画像で 6 時間像では描出された転移巣が 24 時間像で不明瞭になった症例の経験から、6 時間、24 時間の 2 回が妥当と判断している。以前はマスキングでの神経芽腫発見例に対し、外来で病期分類のための検査を施行することが多く、60 例の画像比較を行い 6 時間像が転移巣の描出能において 24 時間像を上回らず、外来での 6 時間後の撮像は負担が大きいため、割愛していた。現在は全例が stage 3 以上であり、入院後に病期分類検査をする例がほとんどとなり、6 時間後、24 時間後撮影を当院では施行している。Fig.1 に 7 ヶ月にて発症した傍脊椎原発の神経芽腫症例を示す。123I-MIBG SPECT

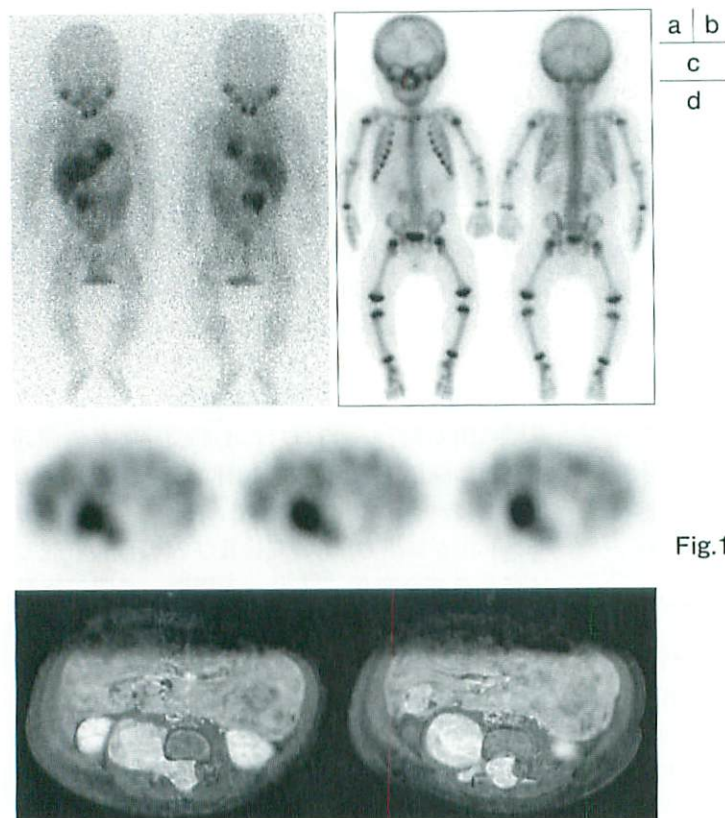


Fig.1 Neuroblastoma in paraspinal region in a 7-month-old boy

- a : ^{123}I -MIBG whole body scan.
Abnormal accumulation is seen in paraspinal region.
b : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan. There is no evidence of bone metastasis.
c : ^{123}I -MIBG SPECT.
d : MRI. SPECT shows same shape of tumor.

画像で腫瘍の形態は明瞭である。

小児例ではまず問題とならないが、MIBGの生理的集積・腫瘍への集積は種々の薬剤の影響を受ける。三環系抗うつ薬、交感神経作動薬、カルシウム拮抗薬⁹⁾などは少なくとも検査1週間前より中止する必要がある。

2. ^{123}I -MIBGシンチグラフィの画像評価

読影に際しては、生理的体内動態の理解が必要である。交感神経終末に集積するため心筋・唾液腺・涙腺の描出が、カテコールアミン代謝排泄経路として肝臓・消化管・腎臓・膀胱の描出がある。静注後5～8時間以内の早期像では肺野のびまん性集積・腎集積が目立ち、24時間以降では肺・腎の集積は低下するが、消化管の描出に注意する必要がある。正常副腎はplanar像では20%、SPECTではほぼ全例描出される²⁻⁴⁾。その他の生理的集積部位としては鼻根部があり、脾臓、子宮⁴⁾への集積報告もある。特に気をつけるべき生理的集積部位に褐色脂肪細胞¹⁰⁾がある。若年者の僧帽筋、

広背筋に沿って集積があり、冬季での描出率が高い、よって同一症例を経過観察する場合でも描出されたり、されなかったりする。生理的集積以外の陽性描画が腫瘍の存在部位となる。

^{123}I -MIBGの分解能についてであるが、7mmのリンパ節転移、軟部腫瘍が容易に指摘できる症例はある。放射性医薬品の特徴のひとつに、無担体か高比放射能で極めて微量なため、薬理作用を無視できる点がある。粒子数で他の画像診断造影剤と比較すると、核医学検査での通常量は、MRI造影剤Gd-DTPAの $1/10^6$ 、CTのヨード系造影剤の $1/10^8$ 以下である。よって、多臓器不全があろうと安全に検査が行える一面、大きな腫瘍や多発転移があると、小腫瘍への核種集積量が減少し、可視でなくなることがある。また治療効果判定では、通常化学療法1コース後レジメンの有効性を見る目的でCT、MIBGシンチグラフィ、必要に応じてMRI・骨シンチグラフィを施行し、縮小率、集積の変化を見、さらに3・5コース後に判定を加えていく。MIBGでは化学療法の影響や、その効果で

主病変への集積が下がり、小腫瘍への集積度が相対的に上昇し、化学療法1コース後の方が治療前より転移描出数が多くなる場合もあるので注意が必要である。また主病変が大きく、転移巣が多いと、生理的集積が著しく低下する。

生理的集積を示さない骨、皮膚・軟部組織の転移の描出能及び治療効果判定での集積変化を見るには適した検査方法である。しかし肝転移に関しては生理的集積があるため、転移があることは指摘できても、この転移が消失したか否かは言及できない。

神経芽腫骨転移の特徴

INSS分類でも、原発がstage 1または2の限局性腫瘍で、転移が肝、皮膚または骨髄のみのstage 4Sがある。骨皮質転移は予後不良因子と考えられる。神経芽腫の骨転移は他の悪性腫瘍に比較し、特徴ある進展があると考えられる。金川ら¹¹⁾はMRIによる検討で骨転移の特徴として、結節性に生じた骨髄転移がびまん性の骨髄病変となり、さらに進行して骨転移を引き起こすとしている。1997年より¹²³I-MIBG及び骨シンチグラフィにて神経芽腫を追跡し、同様に考える。病理分類での骨梁間型浸潤がかなり進行し、骨皮質を破壊していると考えられる。また、左右対称性に転移分布を来す点も特徴的である。長管骨左右対称性転移のみならず、頭蓋骨の正中に転移が見られる症例も複数経験する。左右対称性に骨転移が生じる他の疾患には、網膜芽腫、胎児性横紋筋肉腫がある。眼窩周囲は骨転移の好発部位であり、眼球突出での発見例もよく経験する。腓骨、橈骨、尺骨、踵骨などの足根骨、手根骨にまで骨転移を認める症例も稀ではない。

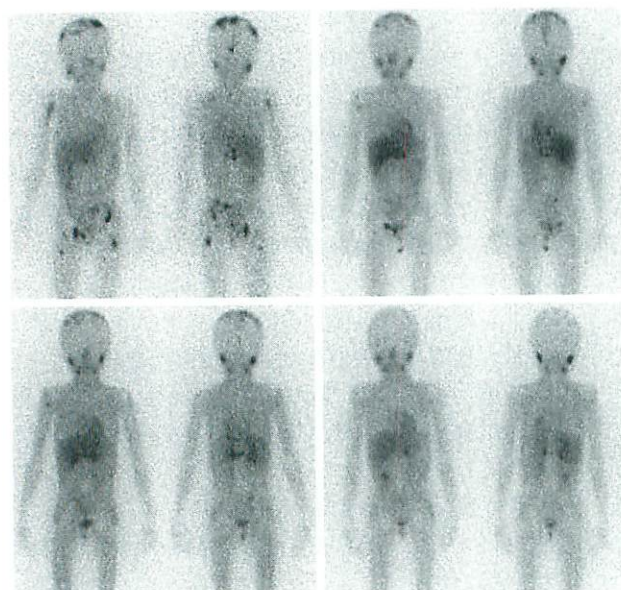
骨髄転移までであるのか、骨皮質に転移が至るかは、画像診断としても言及したい点である。核医学領域では骨に¹²³I-MIBG集積があり、骨シンチグラフィにて異常がなければ、骨髄転移、骨シンチグラフィにて異常があれば、骨皮質に至る転移としている。MIBGシンチグラフィのみで陽性所見を示した症例は骨シンチグラフィで陽性とした症例よりも予後が良好であったとの報告もあり¹²⁾、MIBG陽性・骨シンチグラフィ陰性の集積の乖離は骨髄転移を示唆するとの考えは支持され

ている^{8, 11, 12)}。留意すべきは、骨シンチグラフィの読影が、小児の正常像を見慣れていない場合、難しいと考えるべきことである。びまん性広範囲の異常集積、範囲の小さな溶骨性変化のみで周囲の高集積像を欠く場合は時として見落とす可能性がある。また成長線近傍の異常集積は判読を慎重にすべきである。通常の神経芽腫の治療プロトコルにステロイドはないが、難治重症例ではステロイドが使用される場合がある。ステロイドが使用された場合、長管骨の成長線集積に変化が生じ、成長線から骨幹部に向かって集積が充進し、成長線正常集積が不明瞭になる。これを新たな骨皮質転移としてはならない。

骨皮質転移治療効果判定については、成人では、6ヵ月といったある程度の期間の後に治療効果を画像診断で判定することは可能であるが、短期間の治療効果判定として、画像診断で行うことには様々な問題点がある。一般的には骨転移の治癒過程は溶骨型病変では骨硬化が辺縁に生じ、その後正常化する。造骨型では濃度が減少して正常化する。しかし治癒過程の骨硬化と癌による造骨は区別が付きにくい場合もある。このことは単純X線写真、CTでの観察で言えることだが、腫瘍に集積しているのではなく、骨の代謝を見ている骨シンチグラフィでは治癒過程での骨新生による集積増強が持続する場合がある。小児では骨回転が速く、确实である。そのため、化学療法1コース後、3週間の間隔で、骨シンチグラフィにおいて骨皮質転移の明らかな改善を指摘することも可能である。よって骨シンチグラフィを骨皮質転移の早期治療効果判定に利用する。

Fig.2に4歳時発症、7歳時に多発骨髄骨皮質転移にて再燃した症例を呈示する。超大量化学療法、外照射が施行されたが、病巣は消失しなかった。過去4年分の治療歴とMIBG像を比較し、骨髄移植が有効であった事を確認し、骨髄移植が再発後1年8ヵ月後に施行され、その後病巣は消失した。

Fig.3に2歳発症の神経芽腫stage 4症例を呈示する。骨シンチにてほぼ全ての骨皮質転移を認め、化学療法が開始された。転移のため、長管骨の成長線は同定できなくなっている。初回検査より6週後の骨シンチグラフィにて明らかな骨皮質転移の改善がある。成長線も同定できるようになった。



a	b
c	d

Fig.2

Multiple recurrence of neuroblastoma in bones in a 7-year-old girl

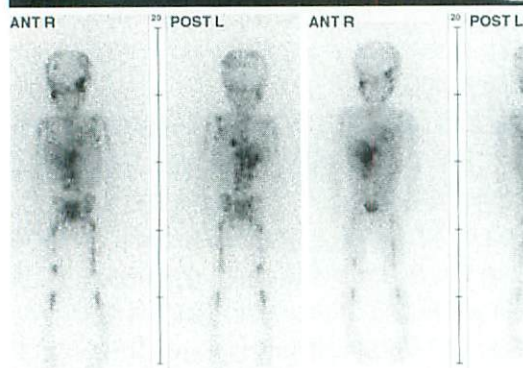
a-d : ^{123}I -MIBG whole body scan

a : Re-staging study

b : At 1 year and 6 months after recurrence

c : At 1 year and 8 months after recurrence. Residual bone metastases are seen in skull. After this study, bone marrow transplantation was given.

d : At 1 year and 10 months after recurrence. Residual bone metastases have disappeared.



a	b	c
d	e	

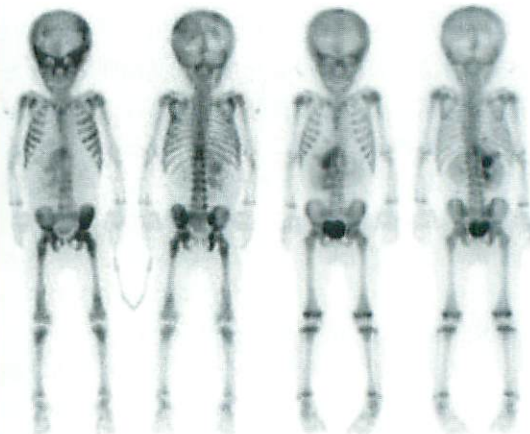


Fig.3

Neuroblastoma in right adrenal gland with multiple bone metastases and multiple lymph node metastases in a 2-year-old girl

a : MRI shows right adrenal neuroblastoma with multiple lymph node metastases and bone metastases in skull.

b, c : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan.

b : Whole skeletal metastases are seen before therapy. Growth lines are not seen due to metastases.

c : Reduction of bone cortex metastases is seen 6 weeks after initial study. Growth lines have become normal in appearance.

d, e : ^{123}I -MIBG whole body scan.

d : Abnormal accumulation is seen in abdomen and almost whole skeletal system.

e : Residual bone marrow metastases are seen.

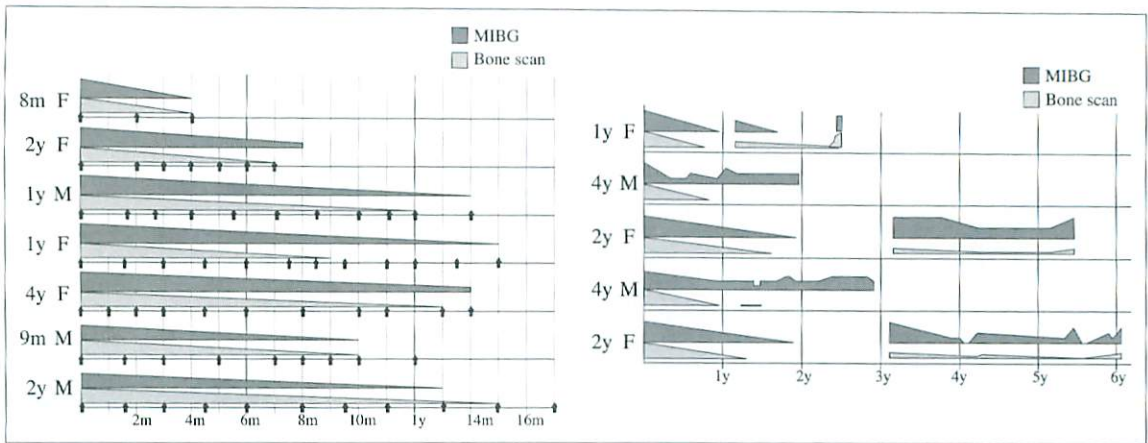


Fig.4 Follow-up study of ^{123}I -MIBG and bone scan

Abnormal findings have pointed out with time. In nine patients, abnormal findings have disappeared in bone scan faster than in ^{123}I -MIBG scan.

骨転移の治療経過

骨転移の治療経過を見ていると、興味深いことに会う。予後不良因子である骨皮質転移が化学療法に対し、比較的速く反応するが、その後がっちり骨髄に浸潤した骨髄転移の消失が遅れ、難渋する症例をよく経験する。埼玉県立小児医療センターにて核医学検査読影を担当させて頂いていたが、2年から6年3ヵ月経過観察した骨髄及び骨皮質転移を有する12例で、 ^{123}I -MIBGシンチグラフィ及び骨シンチグラフィで骨転移治療効果の検討を行った。Fig.4に12例の ^{123}I -MIBGシンチグラフィ及び骨シンチグラフィ異常所見の多寡を経時的にグラフにしている。骨シンチグラフィでの初回異常所見消失は治療開始後4ヵ月から1年10ヵ月で認められたが、骨シンチグラフィの異常所見消失が、 ^{123}I -MIBGの異常所見消失に先んじていた症例が9例、 ^{123}I -MIBGの骨病変消失が先んじていた症例が1例、同時に消失した症例が2例であった。繰り返すが、骨シンチグラフィは骨の造骨性変化を見ているものであり、腫瘍シンチグラフィではない。よって治療に対する骨新生も陽性描画されるため、腫瘍消失に所見の消失は遅れる。この中には、 ^{123}I -MIBGでの骨髄異常集積が消失することなく他界された2例を含み、この2例とも一旦は骨シンチグラフィで異常所見は消失し、 ^{123}I -MIBGの骨髄集積所見が残存した期間は1年3ヵ月及び2年

1ヵ月であった。また3例で、骨病変が骨シンチグラフィにて先に消失し、遅れて ^{123}I -MIBG骨髄異常集積が消失したが、治療開始時から1年3ヵ月から3年3ヵ月で骨髄骨皮質転移所見がともに再燃し、治療開始から2年7ヵ月から6年3ヵ月で骨髄骨皮質転移共に消失せず、他界されている。

この骨皮質転移所見が骨髄転移消失に先んじて見られる傾向は、神経芽腫の骨転移の特徴を裏付けるものと考えられる。

MIBGの特異度が高い故の落とし穴

MIBGは神経分泌顆粒に集積するため、特異度は高い。腫瘍での集積程度は分泌顆粒小胞量を反映している。同時に神経分泌顆粒を有さない他の悪性腫瘍が存在していても集積はない。Fig.5に11ヵ月にて発症し、埼玉県立小児医療センターにて加療された神経芽腫stage 4症例を供覧する。初発時、後縦隔原発、腹腔内多発リンパ節転移、肝転移、ほぼ全身の骨髄骨皮質転移を認めた。腫瘍生検、大量化学療法、放射線外照射、骨髄移植が施行され、後縦隔の腫瘍の消失はなかったが、安定した状態が経過した。8歳時に後縦隔腫瘍増大があり、CT、MRI、核医学検査が施行された。後縦隔腫瘍へのMIBGの集積は全く見られず、骨シンチグラフィでは腫瘍浸潤部位は完全欠損となり、速度の速い溶骨性変化を示す。病理では悪性神経鞘腫に近い像に変異しており、神経分泌顆粒を有

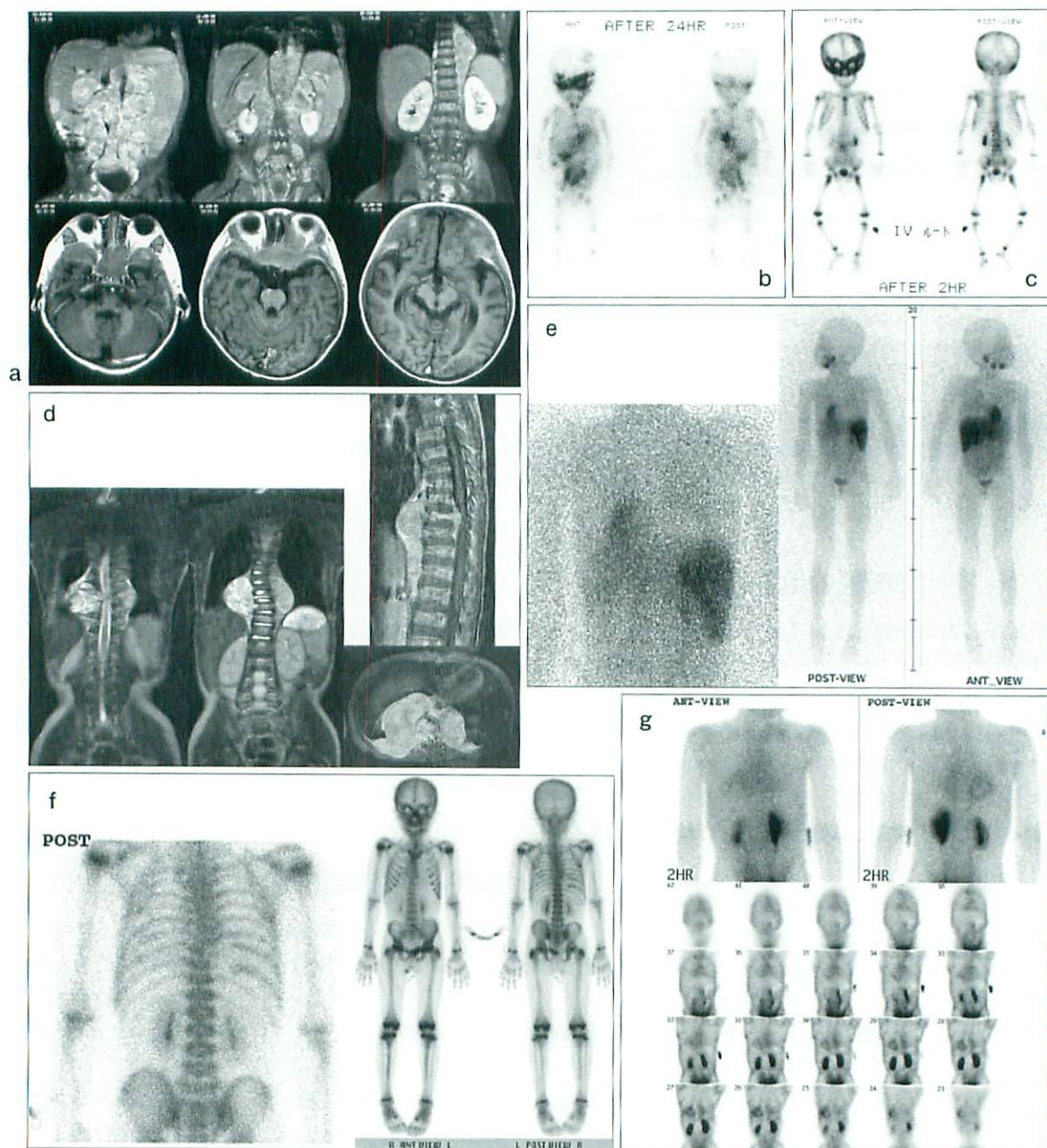


Fig.5 Neuroblastoma in posterior mediastinum and retroperitoneal region with multiple lymph node metastases and multiple bone metastases in an 11 month-old boy

- a : MRI shows multiple tumor in abdomen and skull.
- b : ^{123}I -MIBG scan shows posterior mediastinum, abdomen and almost whole skeletal system.
- c : Bone scan shows multilocular bone cortex metastases in sternum skull, whole thoracic and lumbar spine, whole pelvis, both femurs, left tibia, and left scapula.
- d : Posterior mediastinal tumor shows growth at 8 years. MRI shows posterior mediastinal tumor with invasion to thoracic spine.
- e : ^{123}I -MIBG scan does not show abnormal finding.
- f : Bone scan shows defect in Th9, Th10 and right 9th and 10th ribs.
- g : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA shows abnormal accumulation in posterior mediastinal tumor.

さない腫瘍となった。よって腫瘍の明らかな再燃があっても、MIBGの集積は見られない。腎機能評価の目的で施行された ^{99m}Tc -DTPA腎動態シンチグラフィの、静注後2時間での撮像で、この腫瘍へのDTPA集積が見られた。DTPAは神経鞘腫、神経線維腫に集積する。

通常MIBGは炎症性変化には集積しないが、放射性肝臓炎への集積は経験する。

治療へ

本邦で ^{131}I -MIBGを内照射療法に使用できる施設はごく限られる。本邦で神経芽腫への治療を行っている施設は現在金沢大学だけである。非密封放射線同位元素管理病棟への入院が必要となるため、普及は困難が予測される。

現在骨転移疼痛緩和薬 ^{89}Sr が保険承認され、広く用いられるようになった。SrはCaの同族体で骨転移部位での造骨活性によるコラーゲンの合成とミネラル化に依存して集積する。骨シンチグラフィと同様、腫瘍そのものに集積しているわけではない。本治療は小児での安全性は証明されていないが、それ以前に骨髄を広範に進展する神経芽腫の骨転移では適さない治療法と考える。

^{123}I -MIBGを外科手術のナビゲーションに使用している施設もある。術前に ^{123}I -MIBGを静注し、開腹後に指向性の高いプローブにて ^{123}I -MIBGの存在部位を確認し、手術を行う。

最後に

病変部位を指摘できる画像診断の役割はやはり大きい。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィと骨シンチグラフィの比較は、特徴ある進展を示す神経芽腫骨転移の浸潤範囲の同定、治療効果判定に特に有用である。それぞれの画像評価には、生理的集積、小児の正常像の熟知、腫瘍性変化以外の所見の把握が必要であり、施行されている治療法を把握し、その有効性を検証しながら、将来につなげていく必要がある。交感神経系腫瘍に対する第Ⅲ相多施設臨床試験報告¹³⁾が2000年に出たが、保険承認に至らず、昨年より神経芽腫において再度の治験が施行された。 ^{123}I -MIBGの神経芽腫に対する保険承認がようやく目前にきている。

●文献

- 1) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, et al : Radiolabeled adrenergic neuron blocking agent : Adrenomedullary imaging with [^{131}I] iodobenzylguanidine. J Nucl Med, 1980 ; 21 : 349-353.
- 2) 中條政敬：放射性ヨード標識MIBGシンチグラフィ、最新臨床核医学第3版、久田欣一、佐々木康人、小西淳二、他編。東京、金原出版、2000、p545-549.
- 3) 中條政敬： ^{123}I -MIBGとは、心臓病診療ブラクティス10、心臓核医学を活かす、玉木長良編。東京、文光堂、1996、p240-244.
- 4) 奥山智緒、牛嶋 陽、西村恒彦：腫瘍シンチとしてのMIBGシンチグラフィ。核医学技術、2001 ; 21 : 11-20.
- 5) Sisson JC, Lynch JJ, Johnson LL, et al : Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neuron in the heart. Am Heart J 1988 ; 116 : 67-76.
- 6) Bomanji J, Levison DA, Flatman WD, et al : Uptake of iodine-123-MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas and neuroblastoma : Histopathological comparison. J Nucl Med 1987 ; 28 : 973-978.
- 7) Smets LA, Losenberg C, Janssen M, et al : Active uptake and extravesicular storage of metaiodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells. Cancer Research 1989 ; 49 : 2941-2944.
- 8) 奥山智緒、牛嶋 陽、杉原洋樹、他： ^{123}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.
- 9) Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al : A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled metaiodobenzylguanidine (MIBG). Nucl Med Commun 1992 ; 13 : 513-521.
- 10) Okuyama C, Ushijima Y, Nakamura T, et al : ^{123}I - or ^{125}I -metaiodobenzylguanidine visualization of brown adipose tissue. J Nucl Med 2002 ; 43 : 1234-1240.
- 11) 金川公夫、西山章次、越野 司、他：神経芽細胞腫骨髄転移のMR imaging。日本医放会誌 1996 ; 56 : 368-372.
- 12) Labreuve de Cervens C, Hartman O, Bonnin F, et al : What is the prognostic value of osteomedullary uptake on MIBG scan in neuroblastoma patients under one year of age? Med Pediatr Oncol 1994 ; 22 : 107-114.
- 13) 石井勝己、久保敦司、日下部きよ子、他：交感神経系腫瘍の局在診断における ^{123}I -MIBGシンチグラフィの臨床的有用性の検討-第Ⅲ相多施設臨床試験報告-。核医学 2000 ; 37 : 43-57.