特集

▶PET/SPECTが支える診断・治療選択の最前線

MIBGセラノスティクスの実際：褐色細胞腫・パラガングリオーマおよび神経芽腫における診断から治療まで

山田理紗

PDRファーマ株式会社 製品戦略部 オンコロジー・TRTグループ

Key Words

◉セラノスティクス　◉MIBG　◉核医学治療
◉褐色細胞腫・パラガングリオーマ　◉神経芽腫

3-ヨードベンジルグアニジン（MIBG）は、^{123}I標識体による画像診断と^{131}I標識体による核医学治療を共通の分子基盤で結ぶ、代表的なセラノスティクスの一つである。本稿では、MIBGを用いた褐色細胞腫・パラガングリオーマおよび神経芽腫の診断と、ライアットMIBG-I131静注による治療の概要、臨床成績、安全性ならびに実施上の留意点について概説する。

はじめに

核医学領域において、診断（diagnostics）と治療（therapeutics）を共通する分子標的、またはリガンドを利用して結び付けるセラノスティクス（theranostics）は、近年の治療用放射性医薬品の発展とともに注目を集めている。その代表例がMIBG（3-ヨードベンジルグアニジン）を用いた診断（^{123}I）と治療（^{131}I）である。

MIBGはノルアドレナリンの生理的アナログであり、主としてノルアドレナリントランスポーターを介して交感神経由来の腫瘍細胞に選択的に取り込まれる特性を持つ。本稿では、^{123}I-MIBGシンチグラフィによる診断から^{131}I-MIBGによる治療（以下、^{131}I-MIBG治療）について概説する。さらに、褐色細胞腫・パラガングリオーマ（以下、PPGL）および神経芽腫における臨床的有用性、安全性および実臨床での運用上の留意点について整理する。

^{123}I-MIBGシンチグラフィの概要

ミオMIBG®-I123注射液による^{123}I-MIBGシンチグラフィは、交感神経系腫瘍に対する機能画像診断として長年臨床で用いられてきた。MIBGはノルアドレナリンと同様に、血中から受動拡散ならびにuptake-1を介して腫瘍細胞に取り込まれるため、形態評価に留まらず、腫瘍の機能的特性を反映した評価が可能である。

PPGLでは原発巣の局在診断に加えて転移巣の検出にも用いられ、CT・MRIによる形態評価と相補的な情報を提供する。また、^{123}I-MIBGは神経芽腫のおよそ90%に特異的に集積するとされており、病期診断には必須の画像検査となっている[1]。さらに重要な点として、^{123}I-MIBGの集積は、治療選択を検討するうえで重要な情報となる。すなわち、MIBG集積陽性であることは^{131}I-MIBG治療を検討するための前提であり、診断と治療がシームレスに連結されている点が本モダリティの特徴である。

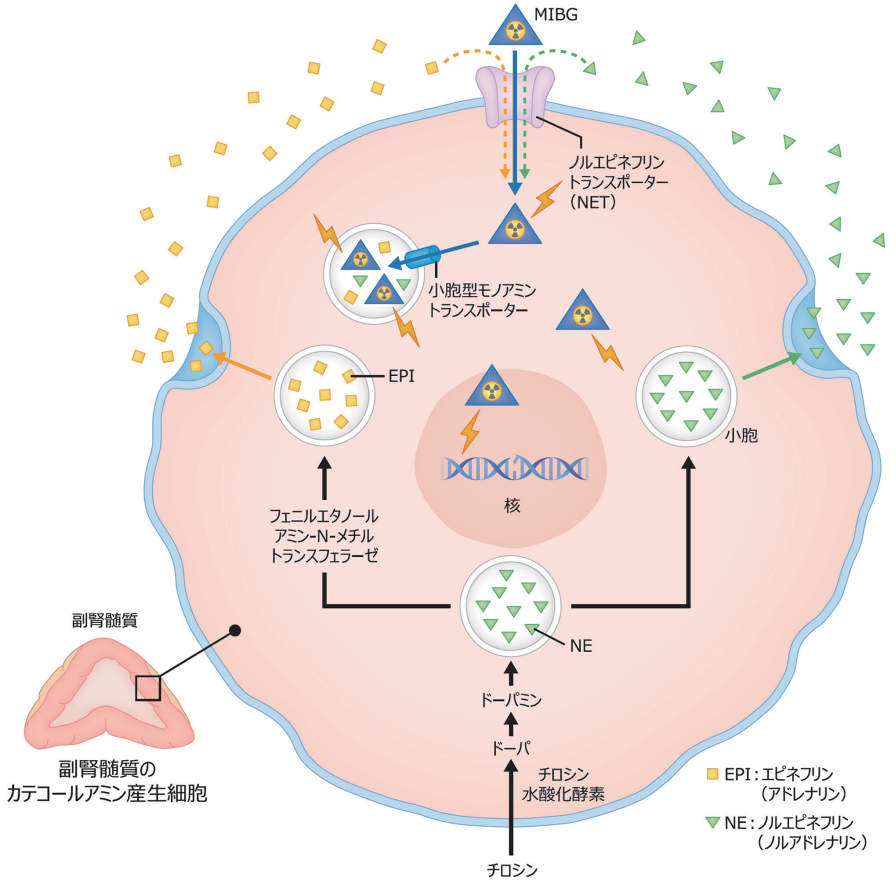


図1 ^{131}I-MIBGの取り込みとβ線による細胞傷害の模式図

^{131}I-MIBG治療の概要

ライアットMIBG-I131静注（以下、本剤）による^{131}I-MIBG治療は、腫瘍細胞内に取り込まれた^{131}Iがβ線を放出することで、腫瘍内部から細胞傷害を引き起こす内照射療法である（**図1**）。外照射と異なり、MIBGを取り込む腫瘍に対して選択的に内照射を行うことができる点が特徴である。本剤は本邦において2021年9月に「MIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」、2025年9月に「MIBG 集積陽性の神経芽腫」に対する効能または効果を取得し、保険診療下での使用が可能となった。

投与に際しては、遊離した放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを抑制するため、本剤投与前からヨウ素剤による甲状腺ブロックを実施する必要がある。また、放射線宿酔対策として5-HT_3受容体拮抗薬を中心とした制吐剤の使用が推奨されるが、PPGLにおいてドパミン受容体拮抗薬は高血圧クリーゼ誘発の懸念があることから注意を要する[2)]。

さらに、^{131}Iはβ線だけでなくγ線も放出するため、投与後は患者から放出される放射線量が退出基準を満たすまで、放射線治療病室での入院管理が必要となる。退出に際しては、患者の体表面から1 mの位置における1 cm線量当量率が30 μSv/h以下であることを確認する必要がある。医療従事者の被ばく低減、投与量の確認、線量管理および汚染防止など、厳格な放射線防護体制の下で実施される必要がある。したがって、核医学診療を担当する医師のみならず、診療科医師、診療放射線技師、看護師を含む多職種連携が不可欠である（**図2**）。

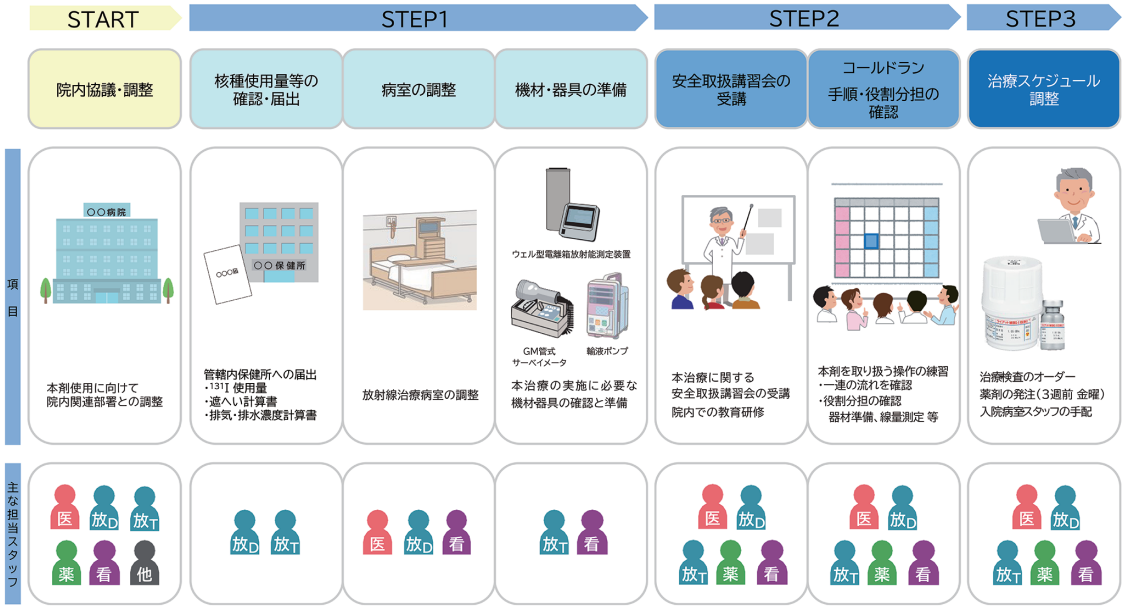


図2 ^{131}I-MIBG治療開始までの流れ

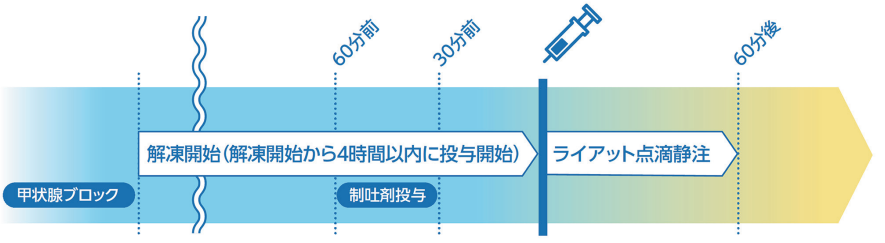


図3 ^{131}I-MIBG投与スケジュールの一例

PPGLに対するMIBG治療

PPGLはカテコールアミン産生を特徴とする神経内分泌腫瘍であり、局所病変に対しては外科的切除が第一選択とされる。しかし、治癒切除不能例、遠隔転移例、再発例などの難治性症例では根治が困難であり、症状コントロールと疾患進行抑制が治療目標となる。

^{131}I-MIBG治療は、MIBG集積陽性の治癒切除不能なPPGLに対する治療選択肢の一つであり、1回あたり5.55～7.4 GBqを約1時間かけて点滴静注し(**図3**)、有効であれば継続した複数回の投与がガイドラインで提案されている治療法である[2]。国内臨床試験では、尿中カテコールアミン値の低下が示されており、カテコールアミン過剰に伴う症状(高血圧、動悸、頭痛など)の改善が期待される。一方、安全性の観点では骨髄抑制(リンパ球減少、血小板減少)や悪心などの副作用が認められることがあるため、投与前後の血液学的モニタリングが不可欠である。また、治療中の血圧変動などPPGL特有のリスクにも注意が必要である。

国内第Ⅱ相試験(P-1614-21)[3]は、^{123}I-MIBG集積陽性の難治性PPGLを対象に、本剤7.4 GBqを1時間かけて単回投与し、有効性・安全性を評価した多施設共同単群非盲検試験である。主要評価項目である尿中カテコールアミン類(アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン、ノルメタネフリン)の奏効率は23.5%(4/17例、90%信頼区間:8.5、46.1)であ

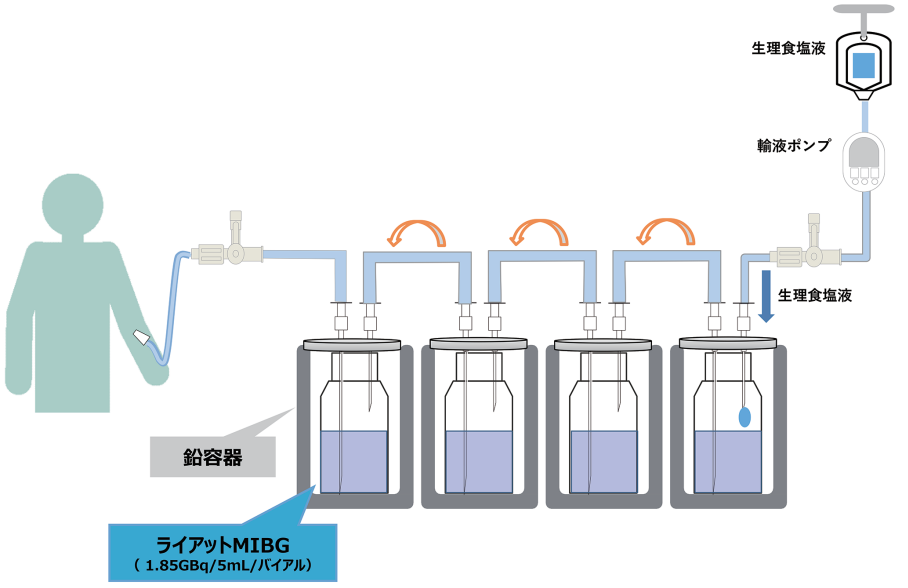


図4 ^{131}I-MIBG投与方法の一例

り、奏効率の閾値を5%とした正確な二項検定において高い奏効率が認められた（p＝0.009）。安全性については、本剤が投与された16例全例に副作用が認められ、主な副作用はリンパ球数減少（81.3%）、悪心（68.8%）、血小板数減少（62.5%）であった。

単回投与後に尿中カテコールアミン類の低下が確認されており、^{131}I-MIBG治療は、カテコールアミン過剰に起因する症状・合併症リスクの是正（症状コントロール）を目的とした治療選択肢の一つに位置付けられている。患者の全身状態、治療後の経過観察を踏まえ、3ヵ月から1年間隔で繰り返し投与を検討し得る点も長期的なマネジメントにおいて特徴的である。

神経芽腫に対するMIBG治療

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で脳腫瘍についで発生頻度が高く、リスク分類に基づく集学的治療が標準である。低・中リスク症例は比較的良好な治療成績が得られる一方、高リスク症例では化学療法、手術、放射線治療、造血幹細胞移植を組み合わせた集学的治療が行われる。^{131}I-MIBG治療は、高リスク症例における治療選択肢の一つとして、単独あるいは大量化学療法との併用が提案されている[1)]。

^{131}I-MIBG治療はMIBG集積陽性例が適応となる治療であり、1回あたり296～666 MBq/kgを約1～4時間かけて点滴静注し（**図4**）、444 MBq/kgを超えて投与する場合は造血幹細胞移植を含めた治療計画が前提となる。

医師主導国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（先進医療B、特定臨床研究、jRCTs041180030）[4)]では、小児高リスク神経芽腫を対象に、^{131}I-MIBG治療と単回大量化学療法（HDC）および造血幹細胞移植（HSCT）との組み合わせ療法の安全性・有効性が評価された。患者8例（初発6例、第一再発2例、年齢中央値4歳）に、^{131}I-MIBG 666 MBq/kgが1時間かけて静注された。主要評価項目である用量制限毒性（DLT）は全症例で認められず、^{131}I-MIBG投与に起因するHDCおよびHSCTの延期も認められなかった。有効性について、RECIST規準（Ver.1.1）による判定は、登録時に画像上で病変を確認できずに評価されなかった1例を除き、7例で安定（SD）であった。^{123}I-MIBGシンチグラフィによる判定では、完全奏効（CR）が5例、SDが3例であり、同評価法に基づく奏効率は62.5%（95%信頼区間：24.5、91.5）であった。登録からHSCT後4週間までの評価期間（観察期間中央値60日、範囲：45～86日）において、

増悪または死亡は認められなかった。安全性については、^{131}I-MIBGが投与された全症例に有害事象が認められ、主な有害事象は下痢、骨髄抑制、食欲不振、発熱、嘔吐であった。より長期の観察では、観察期間中央値1.6年（範囲：0.5～2.5年）において死亡は認められず、骨髄抑制以外にGrade 4以上の有害事象は認められなかった。また、金沢大学における再発高リスク神経芽腫を対象とした後方視的検討[5]では、^{131}I-MIBG治療を含む集学的治療を受けた患者集団において、5年全生存率41％±8％が報告された。

PPGLと同様、放射線治療病室への入院が必要となるため、患者が1人で甲状腺ブロックの薬を服用できるか、治療病室で安全に過ごすことができるか、食事や排泄ができるかといった小児患者特有の治療実施上の適応を確認する必要がある。加えて、治療病室での生活や家族との接触制限に伴う心理的負担に配慮し、治療前から患者および家族に具体的な説明を行うとともに、必要な支援方法を検討することが重要である。

神経芽腫に対する^{131}I-MIBG治療は、サルベージ治療に加えて、初発高リスク群の治療戦略への組み込みや、他治療への橋渡しとしての活用が検討されている[1]。また、放射線増感化学療法や免疫療法（抗GD2抗体）と組み合わせて用いられる可能性も考えられている[6]。

おわりに

MIBGを用いた診断から治療までの一貫したアプローチは、核医学の特性を最大限に活かした医療であり、PPGLおよび神経芽腫において重要な役割を担う。^{131}I-MIBG治療は、腫瘍のMIBG集積という機能的特性に基づく選択的治療であり、PPGLにおけるカテコールアミン過剰への対応ならびにPPGLおよび神経芽腫における病変制御を目的とした治療選択肢の一つである。

一方で、本治療は副作用への対応に加えて、放射線防護および放射線治療病室を含む実施体制の整備が必要となる。診療科医師、核医学診療を担当する医師、診療放射線技師、看護師、薬剤師などによる多職種連携が不可欠である。

今後、臨床経験とエビデンスの蓄積、施設間での運用経験の共有および専門人材の育成を通じて、MIBGセラノスティクスの治療戦略上の位置付けが、いっそう明確になることが期待される。

参考文献

1）一般社団法人日本小児血液・がん学会 編者. 小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン2026年版
2）一般社団法人日本内分泌学会監修．褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2025
3）承認時評価資料: 国内第Ⅱ相臨床試験［P-1614-21］
4）Kuroda R et al: Phase I/II clinical trial of high-dose [131 I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 49: 1574-83, 2022
5）Wakabayashi H et al：High-dose ^{131}I-metaiodobenzylguanidine therapy in relapsed high-risk neuroblastoma: a descriptive analysis of clinical outcomes and associated factors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 53: 5251-62, 2026
6）Vu HMC et al：Clinical applications and future directions of Iodine-131 - Metaiodobenzylguanidine therapy in neuroblastoma: from salvage treatment to frontline integration. Ann Nucl Med 40: 248-63, 2026