

## 2. 難治性褐色細胞腫における <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の現状と展望 —— 先進医療から企業治験へ

朝永 博康 / 樋口 徹也 / 対馬 義人 群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学

難治性の褐色細胞腫に対する標準的治療は定まっておらず、<sup>131</sup>I- 標識 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 内照射療法 (以下, MIBG 療法) は, シクロホスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン併用療法 (以下, CVD 療法) と並ぶ治療選択肢の一つである。放射性薬剤を用いた治療であるため, 治療後は退出基準を満たすまで放射線治療病室 (以下, RI 病室) で過ごす必要があり, activities of daily living (ADL) の自立している患者が対象となる。重度の副作用は少なく比較的安全に行える治療であり, 完治に至ることはまれだが, 病状の軽減および進行を抑制する効果が期待できる治療である。しかしながら, 本邦では保険適用外の治療であり, 海外から患者自身が薬剤を個人輸入し自由診療で治療が行われていたが, 治療費が高額となる (施設や投与量, 為替相場によっても異なるが, おおむね 100 万~200 万円の自己負担) ことが問題であった。この状況を打開するため, わが国での MIBG 療法の保険適用に向けて臨床試験が進行中である。先進医療としての臨床研究が 2018 年に終了し, 現在はこれに引き続いて企業治験である第 II 相臨床試験が行われている段階である。本稿では, MIBG 療法の現状から現在進行中の企業治験の話題を中心に, 今後の展望を交えて解説する。

### 難治性褐色細胞腫と <sup>131</sup>I-MIBG 療法

褐色細胞腫 (パラガングリオーマを含む) は, 外科的切除が第一選択であるが, 切除困難な例や, 外科的切除を行っても根治に至らなかった例は予後不良であり, 悪性褐色細胞腫の診断確定からの 5 年生存率は 60% 程度と報告されている<sup>1)</sup>。特に, 肝臓や肺などの実質臓器に遠隔転移を来した例は予後が悪い<sup>2)</sup>。初発時に原発巣の高度な局所進展を有する例, 外科的切除後に再発を来した例, 初発時に遠隔転移を認める例, 外科的切除後に遠隔転移を生じた例で, かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものは難治性褐色細胞腫とされる。これら難治性褐色細胞腫に対する標準的治療は存在しないが, CVD 療法は 2012 年 10 月より保険適用となっており, 国内では比較的普及している。CVD 療法は, 約 50% の症例で腫瘍サイズ縮小の効果が得られる一方, 治療効果は短期間にとどまることが多いと報告されており<sup>3)</sup>, 効果が得られなくなった症例に対して他治療を検討せざるを得ない状況も多い。ラジオ波による焼灼術, 経皮的血管塞栓術が検討されることもあるが, これらは局所制御が目的である。標的アイソトープ治療の一つである MIBG 療法は, 欧米では 1980 年代から行われており<sup>4)</sup>, わが国でも 1990 年代から臨床応用が開始され, 日本核医学会の分科会である腫瘍免疫核医学研

究会からは「神経内分泌腫瘍に対する<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 (2014 年改訂)」として, 治療管理のための手引きがまとめられている<sup>5)</sup>。MIBG 療法に関して最近行われたメタ解析では, CR 3%, PR 27%, SD 52%, PD 18% と報告されており<sup>6)</sup>, 82% の症例では少なくとも病勢進行抑制の効果が得られている。生存期間に関しては, MIBG 治療で反応を認めた群では平均生存期間が 23.2 か月, 反応を認めなかった群では 14.3 か月であったとの報告がある<sup>7)</sup>。また, MIBG 療法は CVD 療法よりも低侵襲であり, 有害事象の頻度および重症度においても優位と考えられ, さらには theranostics\* (therapeutics + diagnosis) として, 治療用の<sup>131</sup>I-MIBG 製剤の投与に引き続いてシンチグラフィを撮像することにより, 内照射治療と画像診断を同時に行うことが可能という強みも持っている。しかしながら, MIBG 療法は核医学治療病室での入院治療が必要となるため, 現状では難治性褐色細胞腫に対する MIBG 療法が可能な施設は, 国内では非常に限られている (北海道大学病院, 金沢大学附属病院, 群馬大学医学部附属病院, 鹿児島大学病院)。さらに, 褐色細胞腫の治療に用いることができる高用量の治療用<sup>131</sup>I-MIBG 製剤は, 本邦では薬機法未承認であるため, 治療を希望する患者は褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ, 神経芽腫, 甲状腺髄様癌およびカルチノイドの治療を効能とする医薬品として, 諸外国で承認された