

骨転移を合併する前立腺癌にかんする臨床的研究

第3編 ^{85}Sr による骨シンチグラムの診断的価値

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

柏 木 崇

CLINICAL STUDIES ON CARCINOMA OF THE PROSTATE
WITH METASTASIS TO THE BONEPART III. DIAGNOSTIC VALUE OF THE BONE SCINTIGRAM WITH ^{85}Sr

Takashi KASHIWAGI

*From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School**(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M.D.)*

^{85}Sr scintiscanning was applied to 13 cases of prostatic cancer. Radiographic examination showed positive bone lesion in 4, negative in 7, and questionable in 2.

Bone scintigram was more sensitive in detection of bone lesion as judged from such result as positive in 7 and negative in 6.

Bone scintiscanning did not give much trouble to the patients and could be carried out with safe even for the aged patients. Metastatic bone lesion would be correctly diagnosed if x-ray examination, enzymological and radioisotope study were applied together.

緒 言

前立腺癌の予後を左右する因子として遠隔転移，ことに骨転移の有無が重要な役割をもっている。骨転移症例の一般的症状，予後，ならびに酵素学的検索法による骨転移の診断的価値などについては前2編ですでに発表した。このように骨転移の役割が重要であるため，その正確な診断法の開発が待たれるわけである。骨転移の診断にはX線撮影法が不可欠であることはいうにおよばず，最も重要な役割をもっている。しかし部位や病期により細かい骨の病的変化が現われない場合がある。また患者が老人に多く，硬化性変化を主とする老人性骨変化が強いためにX線撮影像のみで診断をする場合，非常に困難なことがしばしばある。このため，骨転移の早期発見とその部位，広がり，大きさの確認，ひいては治療方針の決定，予後判定をじゅうぶんおこなううえに，骨のX線撮影以外に有用な補助的診断法が必要となる。

RI 診断法の進歩によって，最近興味をもたれるようになった骨シンチグラムもX線診断を補う補助診断

法の一つであらう。Bauer (1959)³⁾，Corey (1961)⁴⁾は正常骨に比較して転移性骨疾患では ^{47}Ca uptake が増大することを発見し，そのうえ， ^{85}Sr が骨においてCa 同様の測定値を示すことを認めた。同年，Fleming⁶⁾は ^{85}Sr を用いた photoscanning の方法を発表し，その後 Sklaroff ら¹⁰⁾もこの方法を用い，転移性骨疾患の診断に非常に有力であったと発表している。著者も ^{85}Sr を用いて骨 RI scanning の追試をおこない，有力な補助診断法の一つであるとの成績をえたのでここに報告し，あわせてその診断的価値について考察を加える。

研究材料ならびに研究方法

山口大学泌尿器科において組織学的に前立腺癌の診断が確定した13症例を対象とした。年齢は64才から83才までで，平均年齢71.8才である。そのうちX線撮影像で明らかに骨転移を認めるもの4例，疑いのあるもの2例，認めないもの7例である。上記症例について ^{85}Sr シンチスキャンニングをおこない，その成績をX

線所見ならびに血清 phosphatase と対比して観察した。

著者はつぎの条件で骨スキャンニングをおこなった。
コリメーター：7ホール，皮膚側径 1"φ，crystal

側径 2"φ

焦点距離：10 cm

東芝製 2×2φ NaI crystal

スキャン速度：30～40 cm/min

表示法：カラーシンチグラムと photoscan の併用。

アイソトープ： ^{85}Sr

使用量：100 μCi

投与方法：静脈内注入。

スキャンまでの時間：48～72時間。

体位：仰臥位。

スキャンニングはまず頭部から下肢まで全身の放射線活性部位の検討をおこない主として活性の高い地帯の面スキャンニングをおこなった。診断はすべてカラーシンチグラムと photoscan を併用して判読した。

成 績

骨スキャンニングを実施した13症例を Table 1 に示す。全例とも前立腺生検で組織学的に腺癌であった。また13例中X線撮影像で転移を認めたのは4例，認めないもの7例，疑いのあるもの2例であった。

Table 1. Investigation on bone metastases in available cases.

No.	Age	Roentgenologic bone survey	^{85}Sr scan
1	77	(-)	(-)
2	71	(-)	(-)
3	66	Equivocal	(+)
4	69	Wide-spread metastases	(+)
5	65	Wide-spread metastases	(+)
6	78	(-)	(-)
7	66	(-)	(-)
8	65	(-)	(-)
9	72	Wide-spread metastases	(+)
10	66	(-)	(-)
11	82	(-)	(+)
12	64	Osteoblastic lesions in pelvis	(+)
13	83	Equivocal	(+)

ここに明確な所見を呈したもののうちから2症例を供覧する。

症例3. 66才。骨盤部単純撮影像で，左側の仙腸関節および仙骨に軽度の硬化像を認めるが骨転移と確認はできない (Fig. 1)。しかしシンチグラムでは左右仙腸関節，左恥骨，左大腿骨頭部に明らかな ^{85}Sr の吸収亢

進を認め，転移が確認された (Fig. 2)。血液生化学的検査においても TAP 12.8 u, PAP 7.0 u, AlkP 4.2 u とともに上昇が認められた。

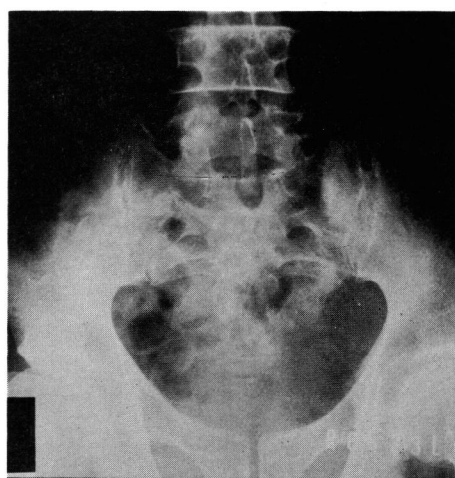


Fig. 1. Case 3. X-ray of the pelvis showed no distinct metastasis.

症例4. 69才。歩行困難を主訴とし来院し，TAP 7.2 u, PAP 2.1 u, AlkP 10.8 u といずれも上昇を示した。骨盤部単純撮影ですでに両側腸骨，坐骨，恥骨，椎体骨に広く骨新生性変化を認めている (Fig. 3)。シンチグラムも骨盤骨全体に著明な ^{85}Sr の吸収亢進を認め，骨転移のひどさを物語っている。この患者はそのご1年未満で死亡している (Fig. 4)。

自験13例のうち，X線所見上明らかな骨形成性転移の証明された4例全例に ^{85}Sr シンチスキャンにおいても異常な ^{85}Sr の集積が認められた。X線上転移の認められなかった7例中，6例はスキャンニングでも正常であったが，1例は明らかな陽性像をシンチグラム上で認めた。転移の疑いをもたれながらX線像で断定できなかった2例は，スキャンニングでは明らかに転移陽性であった。すなわち，X線撮影像で転移が確認されたものが13例中4例，30.7%であったに対し ^{85}Sr スキャンニングでは7例，53.8%に転移が認められたことになる。これを Williamsら¹⁹⁾の成績とあわせて Fig. 5 に示した。

つぎに ^{85}Sr スキャンニングの成績と，血清 phosphatase 値との関係について簡単に述べる。シンチスキャン陽性7例についてみると，TAP は全例 (100%) に，PAP は6例 (85.7%) に，また AlkP は4例 (57.1%) に高値を示した。一方，シンチスキャン陰性6例では TAP 上昇2例 (33.3%)，PAP も2例 (33.3%) となり，AlkP は1例も上昇がみられなかった (Fig. 6)。

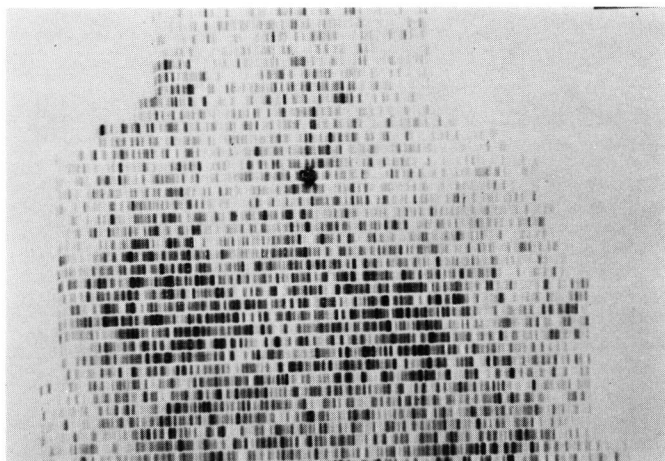


Fig. 2. Case 3. Scintigram.

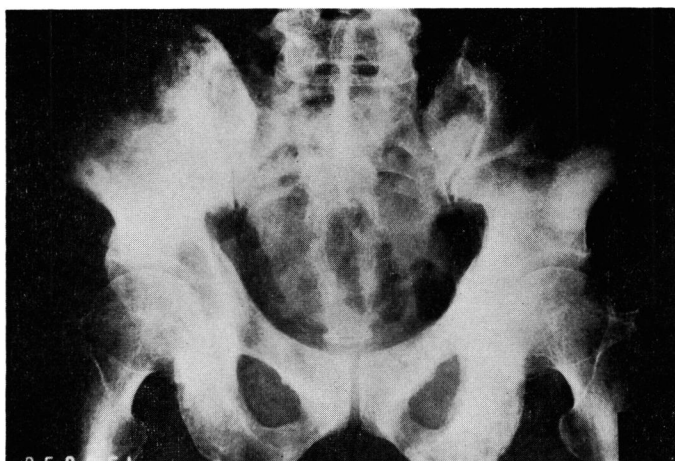


Fig. 3. Case 4. X-ray of the pelvis showed wide-spread distinct metastasis.

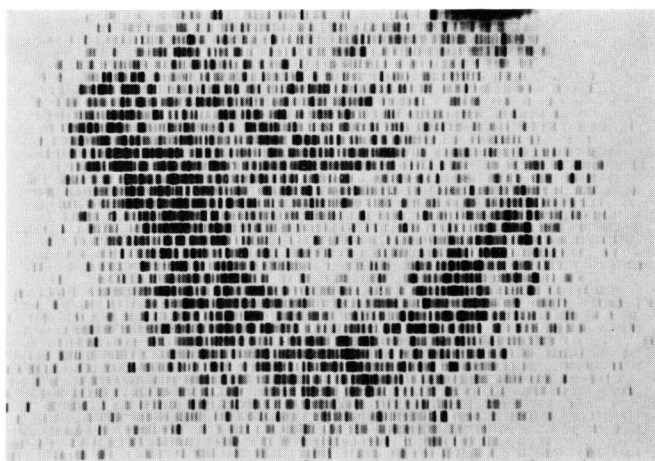
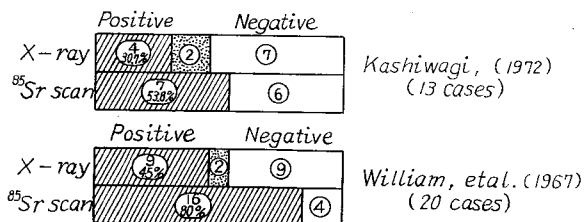
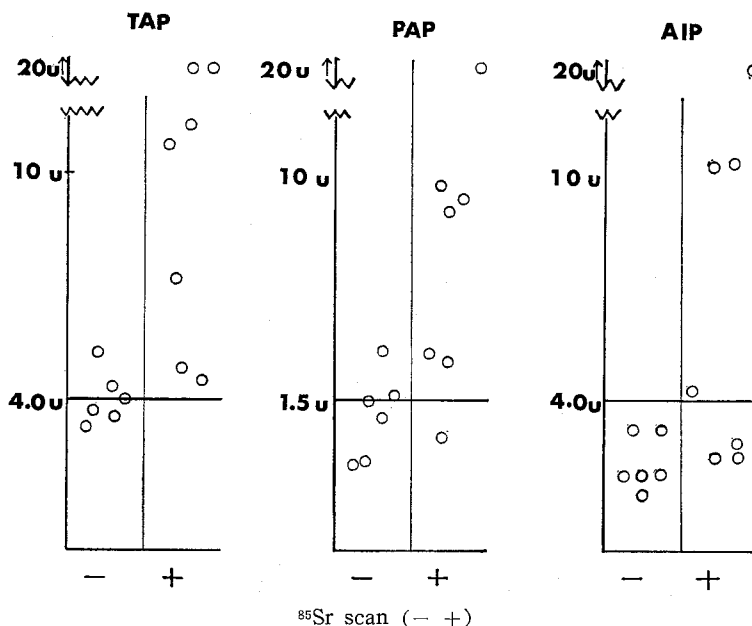


Fig. 4. Case 4. Scintigram.

Fig. 5. Comparison of X-ray and ⁸⁵Sr-scan findings.Fig. 6. Relation between ⁸⁵Sr-scanning and phosphatases.

考 察

前立腺癌骨転移巣の診断には、X線撮影法は必須不可欠の方法である。また、前立腺癌の生物学的特性から、phosphatase 測定もきわめて重要な検査法であることはすでに前編で述べた。しかし、さらに精密な診断を下すための補助的診断法がのぞまれており、著者は⁸⁵Srによる骨シンチグラムの価値について検討を加えたので、ここに若干の考察を試みたい。まず骨の転移性腫瘍に対するシンチグラムの様式について考えてみる。

骨腫瘍のシンチグラムによる診断は、RIの沈着機

序によりつぎの4つに大別できる。

- 1) 向骨性 RI による骨シンチグラム。
- 2) RI コロイドによる骨髄シンチグラム。
- 3) 腫瘍細胞親和性 RI による腫瘍シンチグラム。
- 4) 微小粒子の栓塞による腫瘍血管シンチグラム。

骨腫瘍の発育の過程において骨の新生破壊がおこなわれ、このような部位ではCa, Srなどの元素が多く摂取される。したがって向骨性RIである放射性Ca, Srを静注したのちシンチスキャンニングをおこなうと、骨腫瘍部位をシンチグラム上に陽性に描記することができる。通常Caにはシンチグラムに適するγ線を放

Table 2. Radioisotopes utilized for bone scanning.

Name of RI	Half-life	γ-energy (keV)	Chemical structure	Administration dose	Interval until scanning
⁸⁵ Sr	65 days	513	chloride nitrate	50~100 μCi i.v.	2~4 days
^{87m} Sr	2.8 hrs	388	citrate	1~3 mCi i.v.	~3 hrs
¹⁸ F	1.9 hrs	positron (510)	NaF	1~3 mCi oral or i.v.	~3 hrs

出する RI がないため、放射性ストロンチウムすなわち ^{85}Sr または $^{87\text{m}}\text{Sr}$ が用いられる。ときとして放射性フッ素 ^{18}F が用いられていることがある (Table 2)。

^{85}Sr は半減期が 65 日と長いので骨被曝量 1.6 rad/100 μCi と多く、また γ 線のエネルギーも 513 keV と高いためにシンチグラム検出部を透過する γ 線が多く、シンチグラムの画質低下をきたす欠点がある。しかし、骨沈着以外の ^{85}Sr は 2～5 日で体外に排出されているので、2～5 日後にシンチグラムをおこなうと身体バックグラウンドの少ない骨シンチグラムが得られる。最近では ^{85}Sr に代わるものとして半減期 2.8 時間と短い $^{87\text{m}}\text{Sr}$ が用いられてきた。これは、骨の被曝線量が X 線撮影よりはるかに少ないために良性疾患症例および小児にも使用可能である。しかし、 $^{87\text{m}}\text{Sr}$ は ^{87}Y — $^{87\text{m}}\text{Sr}$ ジェネレーターよりミルキングで得られ、 ^{87}Y の半減期が 80 時間と短かく、また ^{87}Y はサイクロトロンにより製造されるために高価である欠点をもつ。

^{18}F もサイクロトロンを用いて製造され、骨被曝が少なく、バックグラウンドのないシンチグラムが得られるが、装置その他高価である欠点がある。著者は症例が高令者であり、 ^{85}Sr の入手が容易であるためこれを用いて検討をおこなった。

骨髄シンチグラムに利用される RI コロイドとしては ^{198}Au 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ コロイドなどがある。これらのコロイドは赤色骨髄に沈着するため、骨腫瘍部は欠損像として表現される。一般に ^{198}Au コロイドが使用され、転移性骨腫瘍の診断にも意義があると述べられているが^{9),12),17)}、本来は血液疾患による骨髄病変の観察に利用されているものである。

腫瘍親和性 RI としては、近年 ^{67}Ga の特異性がとり上げられている。したがって、本 RI は骨転移のみならず他の転移部位も証明することができる。また、Simon¹⁶⁾ は前立腺癌の骨転移巣の診断に ^{32}P を利用している。

微小粒子の栓塞による腫瘍血管シンチグラムは、 ^{131}I -MAA を血管カテーテルにて注入する方法である。

以上の各方式のうち、RI の入手、操作などの点から今回は ^{85}Sr による骨 mineral scanning をえらび検討を加えた。

^{85}Sr シンチスキャンニングの診断的価値について多くの著者が X 線の検査よりすぐれていると述べている。前立腺癌のみでなく、一般に他の腫瘍の骨転移例をも含めて Sklaroff (1964)¹⁶⁾ は 40 症例中 18 例 (45%) は X 線撮影像およびシンチスキャンニングにおいて陽性であり、これには osteolytic および osteoblastic の症例がともに含まれていた。3 例においては X 線撮影

像では陰性であるが、シンチスキャンでは陽性、別の 3 例は X 線撮影像で陽性であるがシンチスキャン陰性であったとし、この陰性例は 3 例がすべて osteolytic なものであったと報告した。本邦においても渡辺ら (1969)¹⁸⁾ の発表によると、原発性骨腫瘍、悪性腫瘍の骨転移例 41 例、58 病巣において X 線撮影像およびシンチスキャンともに陽性 18 病巣、X 線撮影像陰性でスキャン陽性 6 病巣、X 線撮影像陽性でスキャン陰性 6 病巣であるとし、成績は相半ばしている。一般に骨融解の病巣が主体であっても陽性像を得ることができるとはいえ、骨形成性骨腫瘍ほどの ^{85}Sr の集積は認められないようである。X 線像と ^{85}Sr シンチスキャンの所見の相違について考えるとき、 ^{85}Sr のとり込みに対する骨形成と骨融解の相違が重要問題であろう。X 線像は骨破壊と新生の間の net balance が表現されるので、骨の Ca 含有が 30～50% 以上変動するときはじめて写真上に表現できる。その反面、 ^{85}Sr のとりこみは osteogenesis によるものであり、わずかな変動でも反応するため、X 線像より明確にとらえられると考えられる。前立腺癌の骨転移巣は、X 線像でも特徴づけられているように、その大部分が骨形成性病変であるため、 ^{85}Sr のスキャンニングは診断上有利であると考えられ、Aberle ら (1970)¹¹⁾ も局所の骨形成反応が強ければシンチグラムも強く出ると述べている。

一方、 ^{85}Sr の骨へのとりこみは炎症や良性腫瘍でもあるとされ、井上 (1969)⁹⁾ によると悪性骨腫瘍描写陽性 81% に対して良性骨腫瘍 45% であったとし、有意の差はあるものの ^{85}Sr スキャンニングのみでは、良性、悪性間の絶対的な鑑別的手段に成りえず、骨膜骨髄炎、骨結核などの炎症性疾患にも高いとりこみを認めている。しかし、小野 (1969)²²⁾ は二次性変形性関節症では ^{85}Sr スキャンニングは陰性であると報告しており、この点は、老令の前立腺癌患者でしばしばみられる本症と、骨転移巣との鑑別には有利な成績であるといえよう。

^{85}Sr スキャンニングは前立腺癌の骨転移巣の診断にも貴重な意義をもつことが報告されるようになった。Williams ら (1967)¹⁹⁾ は 20 例の前立腺癌患者において検査をおこない、X 線撮影像では骨転移陽性 45% であるものがシンチスキャンニングでは 80% が陽性であったとしている。また X 線撮影像において陰性であったうちにも 20% にスキャン陽性であったと報告した。Rubin (1969)¹³⁾ はシンチスキャン陽性患者 32 例中 X 線撮影像で異常を認めたもの 18 例 (56%)、骨髄生検で異常を認めたもの 2 例 (7%) であったとし、また Morgan and Mills (1968)¹¹⁾ は 66 症例中異常所見は、

骨シンチ 45例 (68.2%), X線検査 17例 (25.8%), 血清酸 フォスファターゼ 22例 (33.3%), LDH 28例 (42%), 骨髓生検 9例 (14%) にみられたと報告している。Faber ら (1967)⁵⁾ も、異常シンチ像をみとめた32例の前立腺癌患者において、他の検査成績と比較したところ、X線像、SAP 正常が18例 (56%) にもみられ、骨髓生検で陽性はわずか2例 (7%) のみであり、シンチスキャンニングの価値を高くみとめている。Kontturi ら (1971)¹⁰⁾ もX線所見とシンチ像を比較し、X線像で正常であった23例中9例、転移の疑いのある3例のうちの1例において、シンチグラムで転移陽性であったとしている。

著者もわずか13例の経験ではあるが、X線上陰性例中1例、疑いのある2例中2例ともシンチグラムで陽性の成績をえ、診断上有用であると考えた。なお著者の成績ではシンチスキャンニングと血清 TAP, PAP, AlkP との関係はほぼ平行するが、AlkP 正常例3例においてもシンチグラムは陽性であった。

前立腺癌骨転移の診断に対する ⁸⁵Sr シンチスキャンニングの意義については、上述のように多くの報告者^{2,5,11,13,19)} はX線所見、血清酵素学的所見、骨生検所見に比して病変が早くからみとめられ、かつ手技が簡単で患者にあたえる負担も少なく、かつ成績が確実であると述べている。著者もこのことに関しては、他の報告者と同意見であり、かつX線上、骨形成性変化が多くみられる高令者においてはとくにその診断上の欠点を補う有利な点が多いと考えられる。また転移の好発部位がX線像では判別が困難な骨盤骨に多いこともシンチグラムの価値を高めると思われる。以上、前立腺癌骨転移に対する診断上の利点をあげると、1) 骨転移の早期発見、2) 転移巣の部位、拡大の決定、3) 治療効果および経過の判定、4) 予後の判定、となり、以上4つの事項に関してはX線撮影、血清の TAP, PAP, AlkP, LDH の診断的価値にまさるともおとらないものであり、信頼がおける検査法と著者は考える。

しかし、本法もなお検討すべき余地は少なくない。これらの点については、より適当な向骨性 RI の開発、他のシンチスキャンニングとの併用、uptake の数量的処理などを検討し、例数を重ね、かつそれらの経過を追跡する必要がある。これによって、本法の価値はさらに高くなると考えられる。

結 語

第1編では前立腺癌患者における骨転移の有無による生存率を比較し、転移陽性群では予後がきわめて不良であるとのべた。したがって、本

症においては、骨転移の早期発見が望まれるわけで、2編では骨転移と血清 TAP, PAP, AlkP, LDH との関係 および 骨髓液の酵素の重要性について発表した。

本論文ではさらに新たな診断手技として ⁸⁵Sr によるシンチスキャンニングを採用し、つぎのような結果を得た。すなわち、13例の前立腺癌について検討を加えたところ、X線撮影像で陽性4例、陰性7例、疑問2例であったが、骨スキャンニングでは陽性7例、陰性6例の成績がえられ、X線撮影に比較してはるかに鋭敏な検査法であると考ええる。さらに ⁸⁵Sr スキャンニングの価値について若干の文献的考察もところろみ、患者が高令であること、転移好発部位が骨盤骨付近であること、患者にあたえる負担が少ないことなども、本検査法の有利な点であると考えた。

以上第1、2編および第3編をあわせて考えると、骨転移の診断にあたっては、X線、酵素学的診断法、RI 診断法などの有機的な活用法が望まれるわけで、これらの各診断法を総合して判定すればかなり正確な診断が可能であると思われる。しかし、今後さらに症例を重ね、検査法の改良に心をそそぐことが必要と考える。

(稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲くださった恩師酒徳治三郎教授に深謝するとともにご協力いただいた教室員および山口大学放射線科山田典将技官に感謝する。

本稿の要旨は1972年10月、第10回日本癌治療学会の席上で発表した。)

文 献

- 1) Aberle, B. et al.: Urol. int., **25**: 288, 1970.
- 2) 有水 昇・ほか: 日本臨床, **30**: 82, 1972.
- 3) Bauer, G. & Wendeberg, B.: J. Bone & Joint Surg., **41**: 558, 1959.
- 4) Corey, K. R. et al.: Amer. J. Roentgen., **85**: 955, 1961.
- 5) Faber, D. D. et al.: J. Urol., **97**: 526, 1967.
- 6) Fleming, W. H. et al.: Radiology, **77**: 635, 1961.
- 7) 古田敦彦・ほか: 日医放会誌, **29**: 990, 1969.
- 8) 井上駿一: 癌の臨床, **15**: 237, 1969.

- 9) 笈 弘毅：日本臨床，**30**：526，1972.
- 10) Kontturi, M. & Kivinitty, K. : Scand. J. Urol. Nephrol., **5** : 210, 1971.
- 11) Morgan, C. & Mills, P. : Southern Med. J., **61** : 785, 1968.
- 12) 小野 慈・ほか：日医放会誌，**29**：991，1969.
- 13) Rubin, P. : J.A.M.A., **210**: 1079, 1969.
- 14) Simon, N. et al. : J. Urol., **97** : 523, 1967.
- 15) Sklaroff, D. M. & Charkes, N. D. : Radiology, **80** : 270, 1963.
- 16) Sklaroff, D. M. & Charkes, N. D. : J.A.M.A., **188** : 121, 1964.
- 17) 菅野・ほか：臨牀放射線，**14**：800，1969.
- 18) 渡辺克司・ほか：日医放会誌，**29**：990，1969.
- 19) Williams, D. F. & Blachd, W. H. : J. Urol., **97** : 1070, 1967.
- 20) 油井信春・ほか：日医放会誌，**29**：989，1969.
(1972年9月21日特別掲載受付)