

前立腺癌の骨転移に対する骨スキャン

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

松浦 健・金子 茂男・井口 正典・南 光二

門脇 照雄・秋山 隆弘・八竹 直・栗田 孝

THE USE OF BONE SCANNING IN THE DETECTION OF
SKELETAL METASTASIS FROM PROSTATIC CARCINOMATakeshi MATSUURA, Shigeo KANEKO, Masanori IGUCHI,
Koji MINAMI, Teruo KADOWAKI, Takahiro AKIYAMA,
Sunao YACHIKU and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine, Osaka

(Director: Prof. T. Kurita)

Ten patients with histological proof of prostatic carcinoma were scanned with ^{99m}Tc -EHDP and the results were compared with conventional x-ray bone survey. The ^{99m}Tc -EHDP scan was more sensitive and more lesions were determined than roentgen studies in the detection of skeletal metastasis. In addition, incidental intracranial lesion and urinary tract pathology have been visualized on bone scanning. Scanning with ^{99m}Tc -EHDP is considered to be the most effective diagnostic procedure for determining the presence and the extent of skeletal metastasis from prostatic carcinoma.

最近の放射線核医学の進歩により、悪性腫瘍の骨転移の診断が容易にしかも確実になった。われわれは、10例の前立腺癌患者に ^{67}Ga -citrate および ^{99m}Tc -EHDP による全身骨スキャンを施行し、 ^{99m}Tc -EHDP によるスキャンが、レ線学的検査および ^{67}Ga スキャンより骨転移の検査法として、はるかにすぐれたものと思われる結果を得たので若干の考察を加え報告する。

対象および検査方法

手術または生検で組織学的に前立腺癌と診断された10症例に ^{99m}Tc -EHDP (^{99m}Tc -labeled disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate) による骨スキャンを施行した。患者の年齢は61歳より86歳で平均72.5歳、60歳台4例、70歳台4例、80歳台2例である。 ^{99m}Tc -EHDP を10~18 mCi 静注し、3~4時間後、全身骨スキャン (Picker Dyna Camera 3C/12, Omniview) および γ カメラ (Toshiba Gammacamera Model GCA-202) により骨撮影をおこなった。これとほぼ同時期にレ線による全身骨撮影をおこない、また血中アルカリフォスファターゼ (ALP)、総酸フォ

スファターゼ (TSAP)、前立腺性酸フォスファターゼ (PSAP) を測定し、さらに2例に ^{67}Ga -citrate による骨スキャンを施行し比較した。また1例に骨生検を施行し、2例については期間をおいて3回の ^{99m}Tc -EHDP による骨スキャンをおこない経過観察し、その1例に剖検を施行することができた。その他前立腺肥大症2例、腎細胞癌2例、睾丸腫瘍1例についても骨スキャンをおこない比較検討した。

成 績

10例の前立腺癌患者の成績は一括して表示する (Table 1, Fig. 1)。

^{99m}Tc -EHDP による骨スキャンでは、10例中6例 (60%) に異常を認めた。合計14回のスキャンで異常集積部位は74カ所あり、比較的高頻度に見られるのは、腰椎5例、骨盤4例、肋骨3例、胸椎3例などであった (Table 2)。特異な例として、症例1で脳内に異常集積がみられ、症例8では左尿路に尿流障害を示す像がみられた。なお ^{99m}Tc -EHDP による副作用は認められなかった。

Table 1. Summary of ten cases with prostatic carcinoma.

Case	Age	ALP	TSAP	PSAP	Number of increased activity detected with ^{99m}Tc -EHDP scan										^{67}Ga scan	metastatic lesions detected with bone survey
					brain	skull	rib	S-C joint	scapula	C spine	Th spine	L spine	pelvis	femur		
1	M.J.	1	71	↑	↑↑	↑↑									(-)	rt.6th rib
		2		↑	→	→									*	rt.5th & 6th rib
		3		↑	→	→									*	rt.5th & 6th rib, skull
2	N.K.		72	↑	→	→									L ₅	L ₅
3	A.M.		67	→	→	→									*	(-)
4	K.S.	1	66	↑	→	→										(-)
		2		↑↑	→	→									*	L ₅ , pelvis
		3		↑↑	→	→										L ₄₋₅ , pelvis
5	T.S.		78	→	→	→									*	(-)
6	S.T.		69	→	→	→									*	(-)
7	S.I.		75	→	↑	↑									*	(-)
8	Y.Y.		80	→	↑	↑									*	(-)
9	M.K.		86	→	→	↑									*	pelvis
10	T.Y.		61	→	→	→									*	(-)

↑: increased, →: normal range

S-C joint: sternoclavicular joint

(-): negative

^{67}Ga -citrate スキャンは症例1および2に施行した。症例1では ^{99m}Tc スキャンで陽性であった肋骨、肩甲骨、頸椎、腰椎は ^{67}Ga スキャンでは陰性であった。症例2では、 ^{99m}Tc スキャンで肋骨、肩甲骨、胸椎、腰椎に陽性で、 ^{67}Ga スキャンでは第5腰椎のみ陽性、他は陰性であった。

全身骨線では、4例(40%)の腰椎、骨盤、肋骨、頭蓋骨に異常所見が認められたが、いずれも ^{99m}Tc スキャンで陽性の部位である(Table 2)。いっぽう ^{99m}Tc スキャン陽性であって線陰性は、症例1の肩甲骨、頸椎、胸椎、腰椎、症例2の肋骨、肩甲骨、胸椎、症例3の大腿骨、症例4の頭蓋骨、肋骨、胸鎖関節、肩

甲骨、頸椎、胸椎、症例8の腰椎、骨盤、症例9の腰椎であった。

ALP 3例(30%)、TSAP 3例(30%)、PSAP 4例(40%)に高値が認められた。ALP 高値の3例はすべて ^{99m}Tc スキャン陽性であるが、 ^{99m}Tc スキャン陽

Table 2. Distribution of abnormal skeletal areas detected with ^{99m}Tc -EHDP scan and bone survey.

	^{99m}Tc -EHDP scan (Case)	bone survey (Case)
L spine	5	2
pelvis	4	2
rib	3	1
Th spine	3	0
skull	2	1
C spine	2	0
Femur	1	0
S-C joint	1	0

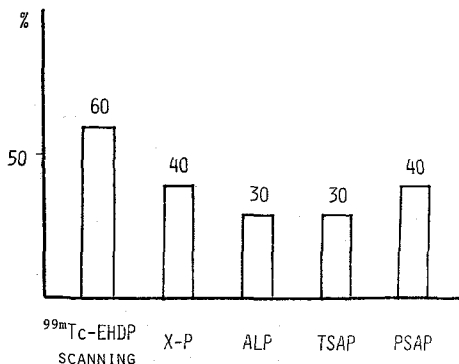


Fig. 1. Incidence of abnormalities of the patients with prostatic carcinoma.

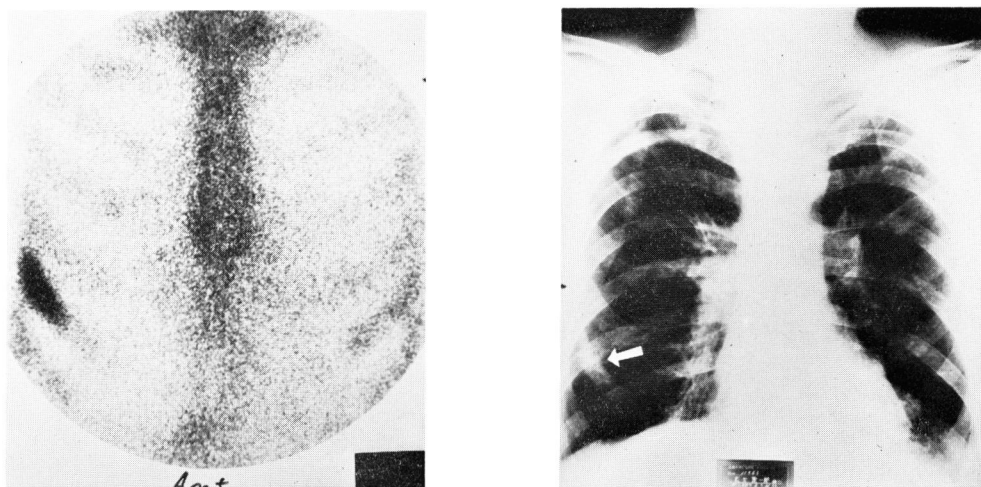


Fig. 2. Comparison of scintigraphy and radiography of case 1.

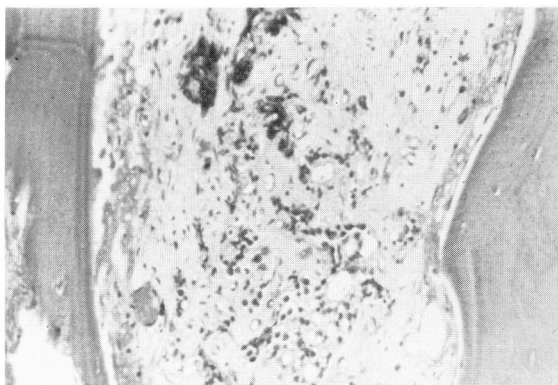


Fig. 3. Microscopic findings of case 1. Biopsy of rt. 6th rib (HE $\times 40$)—Cells with hyperchromatic nucleus and clear cytoplasm are noted to invade into bone marrow, showing typical findings of metastasis of prostatic carcinoma.

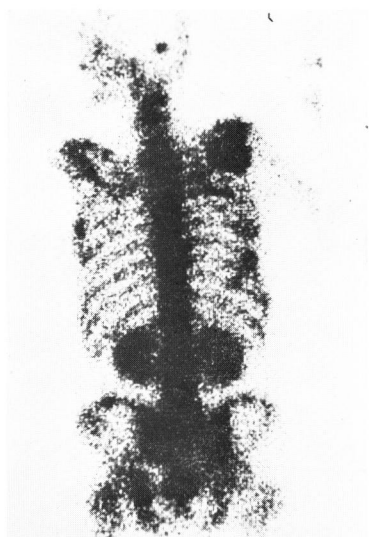


Fig. 4. Bone scintigraphy of case 1—Multiple bone metastasis and intracranial lesion.

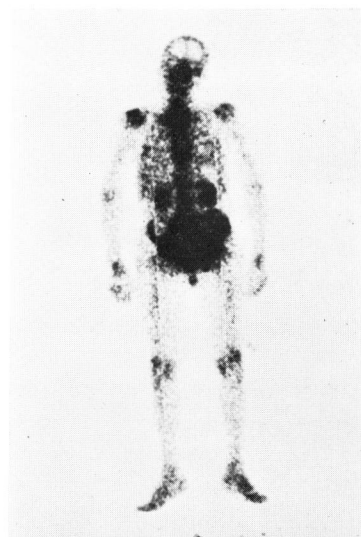


Fig. 5. Bone scintigraphy of case 4—Multiple bone metastasis.

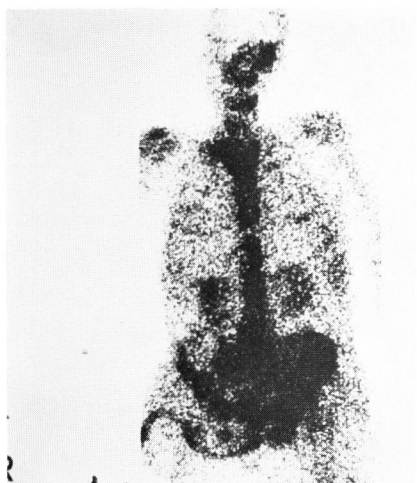


Fig. 6. Bone scintigraphy of case 4—Multiple bone metastasis.

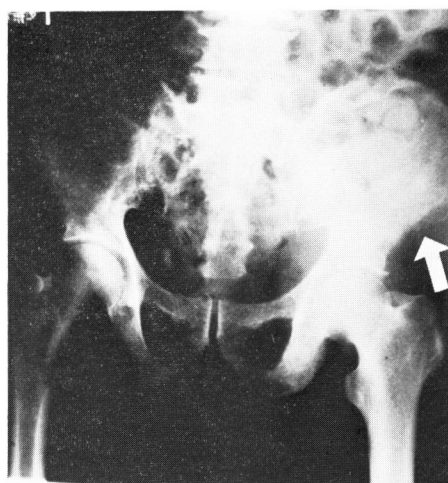


Fig. 7. Radiography of case 4—Osteoblastic and osteolytic (arrow) changes of pelvis and lumbar spine.

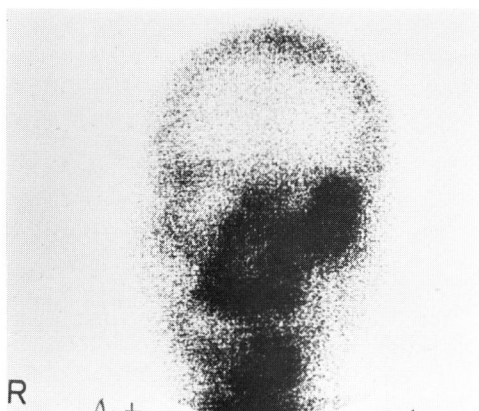


Fig. 8. Bone scintigraphy of case 4 (1976. 5. 18.)—Increased radioactivity in lt. orbit.



Fig. 9. Bone scintigraphy of case 4 ((1976. 7. 9.)—Multiple metastasis to skull.

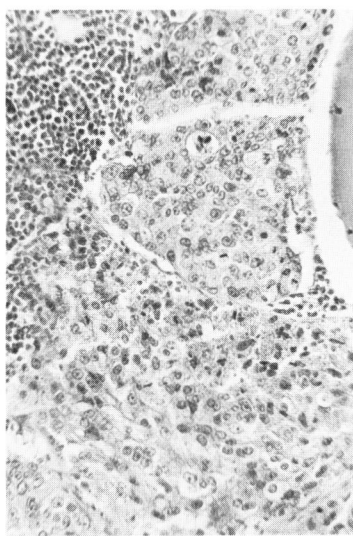
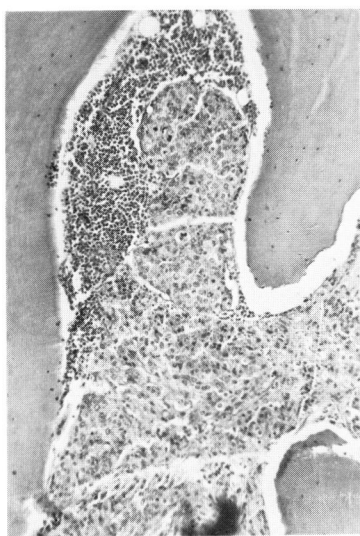


Fig. 10. Microscopic findings of case 4 (iliac bone. HE $\times 40$, $\times 200$)—Infiltration of cancer cells into bone marrow.

性の6例では3例はALPは正常であった。PSAPが高い4例中3例に ^{99m}Tc スキャンで骨異常があった。

前立腺癌患者以外の症例は、 ^{99m}Tc スキャンはすべて正常であったが、レ線により睾丸腫瘍の患者1例の恥骨1カ所および腎細胞癌患者1例の橈骨2カ所に骨融解性所見が認められた。次に代表的な症例を供覧する。

症例1 M.J. 71歳、男。

本症例は腰痛、排尿困難を主訴とし、前立腺生検により診断が確定した。ALP (90 IU), TSAP (73.5 K-AU), PSAP (64.1 K-AU) の高値があり、骨転移が強く疑われたが、 ^{67}Ga スキャンでは異常集積部位を認めず、1975.12.4.の ^{99m}Tc スキャンで骨に多発性の異常集積を認めた。このうちレ線で異常を認めたのは、右第6肋骨のみで (Fig. 2), 生検により組織学的に典型的な前立腺癌の骨転移像を示した (Fig. 3)。除睾術 (1975.12.8.) および抗男性ホルモン療法を施行しながら、1976.5.4.および1976.6.23.の2回にわたり ^{99m}Tc スキャンをおこなった結果、異常集積部位が増加してきているが、このうちレ線で異常所見と一致するのは、肋骨と頭蓋骨のみで、いずれも ^{99m}Tc スキャンより異常所見出現の時期がおくれている。また頭蓋内に異常集積を認めた第2回のスキャン (1976.5.) の頃より、しばしば強度の頭痛を訴えており、現在のところ乳頭浮腫などの頭蓋内圧亢進症状は認めていないが、脳転移がきわめて疑わしい (Fig. 4)。

症例4 K.S. 66歳、男。

本症例は、数年来前立腺癌のホルモン療法および除睾術を受けていたが、左下肢痛および運動障害が最近強度となった。1976.2.10.の ^{99m}Tc スキャンで、とくに左骨盤に異常集積 (Fig. 5) が認められたが、レ線像では骨盤部に異常を認めることができなかった。ALP (120 IU) は高値を示したが、TSAP (2.0 K-AU), PSAP (0.6 K-AU) は正常であった。1976.5.18., 1976.7.9.のスキャンでは、異常集積部位は、さらに肩甲骨、肋骨から頭蓋骨などへと増加しているが (Fig. 6), レ線で異常所見を示してきたのは骨盤、腰椎のみで、骨融解性変化と骨造成性変化がまじっている (Fig. 7)。2回目のスキャンで左眼窩に異常集積が認められ (Fig. 8), その時点では、眼科的に転移を思わせる所見はなかったが、1976.6.初めより左眼瞼に浮腫が出現し、6月末より眼球突出が著明となり、眼球の外側への運動制限および複視も出現し、さらに8月初めよりスキャンと一致して頭頂骨の膨隆が出現し、眼窩、頭頂骨への転移はほぼ確実と思われた (Fig. 9)。本症例は、前立腺凍結手術を施行し、ホルモン療法に

より経過観察していたが、全身状態は徐々に悪化し死亡した。剖検では頭部の解剖は施行することはできなかったが、左骨盤、脊椎、胸鎖関節、肋骨に沿った壁側胸膜にも転移が認められ、 ^{99m}Tc スキャンの異常集積部位とよく一致した。そのほか骨盤内、肝、肺にも転移が認められた。Fig. 10 は腸骨の組織像で、核の異型性が強く、細胞質の明るい癌細胞の骨髓内への浸潤を認め、細胞分裂像もみられる。

考 察

悪性腫瘍の骨転移巣の発見には、従来よりX線撮影によるbone surveyがおこなわれているが、この方法では断層撮影を併用しても、骨病変が40~75%進行しないと発見がむずかしいとされている^{1,2,3)}。しかし、1964年のCharlesら⁴⁾の報告以来、RIによる腫瘍の骨転移の早期発見は有効な検査方法として認められるようになった。当初使用された核種は、 ^{85}Sr , ^{87m}Sr , ^{18}F , ^{67}Ga などであったが、それぞれの核種で、製法、エネルギー、半減期、被曝線量、骨以外の部位への分布、得られる画質などの点で一長一短があり、必ずしも満足なものではなかった。しかし、1971年にSubramanianら⁵⁾により ^{99m}Tc -tripolyphosphateによる骨スキャンが報告されてから、 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物が骨スキャンに適しているとして、前立腺癌、乳癌など種々の悪性腫瘍の骨転移の診断に多く使用されるようになった。しかし、骨スキャンに使用される薬剤は、血流が多く、代謝の盛んな部分に多くとり込まれるため、異常像として描出されるのは、腫瘍の骨転移に特異的でなく、炎症、骨折も含まれ、false positiveもあるが、これらは、病歴、臨床データ、単純レ線、生検などにより、ある程度鑑別可能と考えられる。

^{99m}Tc はpolyphosphate, pyrophosphate⁶⁾, diphosphonate⁷⁾にラベルして使用され、われわれの使用している ^{99m}Tc -diphosphonateは、Silbersteinら⁸⁾, Krishnamurthyら⁹⁾によると、血中からの消失はbiexponential typeを示し、Exponent Iは骨へのとり込み、Exponent IIは尿中排泄を示すとされている。また静注後4時間で、33.8%が尿中に排泄され、血中に7%, 骨およびその他の組織に59.2%の活性が認められる⁹⁾。diphosphonateの骨へのとり込みは、骨のhydroxyapatite crystalと化学的に結合し、chemisorptionといわれる機構でおこなわれている¹⁰⁾。また、尿中排泄が多いため、腎が良く描写され、腎尿路の病変が発見される場合もある^{11,12)}。われわれの症例8でも、左腎尿管の放射能活性が強く、尿流障害が

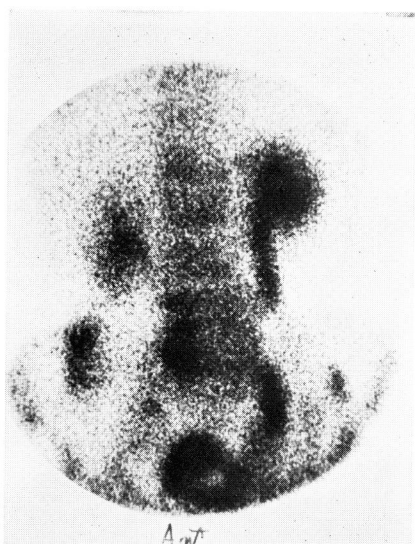


Fig. 11. Bone scintigraphy of case 8—Increased radioactivity in lt. kidney and ureter. Lumbar spine and bilateral iliac wing also show abnormal uptake.

示された (Fig. 11). しかし、尿中排泄が多いと膀胱内の放射能活性が高くなり、骨盤像と重なるため、骨スキャンの直前に排尿が導尿、または留置カテーテルを挿入して骨盤の病変をみおとさないようにしなければならない。

骨スキャンでは、病変部に異常集積が認められ、正常部位との差が明らかになるため、視覚的に病変部の発見が容易である。異常部位は、スキャンの方向を考慮し、左右差を比較して決定するが、このさい ^{99m}Tc -diphosphonate は静注 4 時間後に腰椎と腎がほぼ同じ放射能活性を示す²⁾ことも参考となる。しかし、骨病変が広範におよぶ場合、腎機能が正常でも腎の放射能活性は低くなるため、腎と腰椎の放射能活性の比を考慮する必要がある。

われわれの症例 1 にみられたような、 ^{99m}Tc -EHDP による脳内病変の発見の報告⁹⁾もあるが、すべての脳内病変の発見に有用かどうかは確定されておらず、今後の検討が望まれる。

前立腺癌の骨転移はおおむね骨造形成性であるから、早期に発見することが可能と考えられるが、これに反し、Osmond ら²⁾の指摘するように、骨融解性病変は、骨スキャンよりレ線で最初に発見されることが多い。われわれの睾丸腫瘍および腎細胞癌の患者においても、レ線で骨融解性病変を認めたが、 ^{99m}Tc -EHDP による骨スキャンは正常であった。

前立腺癌患者に ^{99m}Tc 標識リン酸化合物を使用して骨スキャンをおこなった報告をみると、入倉¹³⁾は、45

例に ^{99m}Tc -polyphosphate または pyrophosphate で骨スキャンを施行し、レ線、ALP、ACP と比較している。スキャンの異常は 31 例 (68.9%) で、腰椎 25 例、骨盤 20 例、肋骨 20 例、胸椎 18 例の順に異常が多い。レ線では 28 例 (62.2%) に異常を認め、ALP 22 例 (48.9%)、ACP 20 例 (44.4%) で高値を示した。また Tofe ら¹⁴⁾は 191 例に ^{99m}Tc -EHDP でスキャンをおこない、119 例 (62%) に異常を認め、部位別には、脊椎 71 例 (60%)、骨盤 68 例 (57%)、胸郭 60 例 (50%)、四肢 45 例 (38%)、頭蓋骨 17 例 (14%) の順に多かったと報告し、いずれの報告においても、骨転移巣の発見に骨スキャンの臨床的価値を認めており、異常頻度、異常部位ともわれわれの結果とほぼ一致している。また Brian ら¹⁵⁾は、100 例に ^{99m}Tc -polyphosphate で骨スキャンを施行し、最初にスキャン陽性、レ線正常の 12 例を経過観察中、7 例でスキャン陽性の部位におくれてレ線でも異常所見が出現したと報告しており、われわれの経過観察した 2 例でも、最初スキャン陽性で、のちにレ線で異常所見が出現した部位が 5 カ所認められた。

^{99m}Tc 標識リン酸化合物は、従来の核種と比べた報告によっても、骨異常部位の発見、画質の良さ、簡便な製法、検査時間の短縮、被曝線量の軽減などの点ですぐれており^{8,11,16,17)}、なかでも ^{99m}Tc -diphosphonate による骨スキャンが最も良いとされている¹⁸⁻²⁰⁾。

高安ら²¹⁾は 29 例の前立腺癌患者の剖検中 18 例 (62%) に骨転移を認め、部位は多い順に腰椎 11 例、骨盤 8 例、肋骨 5 例、頭蓋骨 4 例、胸骨 3 例と報告している。われわれの結果もふくめ、種々の報告の骨スキャンによる異常部位と、剖検による転移部位が一致する傾向にあることは、骨スキャンによる骨転移診断の有効性を支持するものである。したがって骨スキャン、とくに ^{99m}Tc -diphosphonate による骨スキャンは、前立腺癌の早期骨転移を発見する有力な検査方法と考えられ、治療方針の決定、治療効果および予後の判定に関しても重要な情報が得られ、推奨されうものと思われる。

結 語

10 例の前立腺癌患者に ^{99m}Tc -EHDP による全身骨スキャンを施行し、骨転移巣を発見するすぐれた検査法であると思われる結果を得たので若干の考察を加え報告した。

本論文の要旨は第 74 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Bachman, A. L. and Sproul, E. L.: Bull. N. Y. Acad. Med., **31**: 146, 1955.
- 2) Osmond, J. D. et al.: Am. J. Roentgenol., **125**: 972, 1975.
- 3) Felix, E. L. et al.: Surg. Gynecol. Obstet., **141**: 867, 1975.
- 4) Charkes, N. D. and Sklaroff, D. M.: J. Nucl. Med., **5**: 168, 1964.
- 5) Subramanian, G. and McAfee, J. G.: Radiology, **99**: 192, 1971.
- 6) Perez, R. et al.: J. Nucl. Med., **13**: 788, 1972.
- 7) Castronovo, F. P. and Callahan, R. J.: J. Nucl. Med., **13**: 823, 1972.
- 8) Silberstein, E. B. et al.: Radiology, **107**: 551, 1973.
- 9) Krishnamurthy, G. T. et al.: J. Nucl. Med., **15**: 848, 1974.
- 10) Francis, M. D. et al.: Science, **165**: 1264, 1969.
- 11) Pendergrass, H. P. et al.: Radiology, **107**: 557, 1973.
- 12) Vieras, F. and Boyd, C. M.: J. Nucl. Med., **16**: 1109, 1975.
- 13) 入倉英雄：慈医誌, **90**: 103, 1975.
- 14) Tofe, A. J. et al.: J. Nucl. Med., **16**: 986, 1975.
- 15) Brian, C. et al.: Brit. J. Urol., **46**: 543, 1974.
- 16) Littenberg, R. L. et al.: Surg. Gynecol. Obstet., **137**: 424, 1973.
- 17) Anderton, N. S. et al.: Am. J. Roentgenol., **124**: 625, 1975.
- 18) Dunson, G. L. et al.: Drug Intelligence, **7**: 470, 1973.
- 19) Sarafini, A. N. et al.: J. Nucl. Med., **15**: 1101, 1974.
- 20) Lundell, G. et al.: Acta Radiolog., **14**: 333, 1975.
- 21) 高安久雄・ほか：日泌尿会誌, **61**: 1097, 1970.
(1976年10月18日受付)