

《原 著》

肺腺癌患者の臨床病期分類と全身骨シンチグラム

小山田 日吉丸* 照 井 頌 二* 江 口 研 二*
 米 山 武 志** 田部井 敏 夫*** 折 井 弘 武****

悪性腫瘍患者の骨転移巣の検索には、 ^{99m}Tc -燐酸化合物による全身骨シンチグラムが大変有用であることは今やよく知られた事実である。

われわれは島津製作所と協同で1972年の暮に全身スキャナを開発してそれを設置したが¹⁾、その時以来 ^{99m}Tc -燐酸化合物を用いての肺癌症例の骨転移巣の検索がわれわれの研究課題の一つとなった。そして、すでに1975年の日本核医学会において、この方法が肺癌の臨床病期の決定に有益な情報を提供しうる可能性があることを示唆してきた。

肺癌を扁平上皮癌、腺癌、未分化癌の3種類に分類した場合、後の2者は比較的早期に遠隔転移を起こし、特に腺癌においては骨転移の頻度が高いとされている。今回、われわれは焦点を肺腺癌症例に絞り、その臨床病期と全身骨シンチグラムの成績について検討を加えたので報告する。

症例と方法

症例は1972年の暮から1976年の9月までの間に

- * 国立がんセンター 放射線診断部
 ** 国立がんセンター 外科
 *** 埼玉がんセンター 内科
 **** 東京都立臨床医学総合研究所
 受付：52年7月25日
 最終稿受付：52年10月28日
 別刷請求先：東京都中央区築地5-1-1 (〒104)
 国立がんセンター放射線診断部
 小山田 日吉丸

国立がんセンター RI 検査室において全身骨シンチグラムを撮った肺腺癌の症例で組織学的に確認された106例である。男が68例でその平均年齢は60.7歳、女が38例で同じく、56.6歳であった。

^{99m}Tc -燐酸化合物としては、はじめ ^{99m}Tc -polyphosphate、ついで ^{99m}Tc -pyrophosphate を使い、そのあと ^{99m}Tc -diphosphonate に変わって現在に至っている。投与量は原則として15 mCi で、静注後2時間して全身スキャナによる全身骨シンチグラム(1/5サイズ)をとり、そのあとは少なくとも脊椎、骨盤を1/1サイズシンチグラムにとるか、シンチカメラで同じ範囲をスポット撮影し、さらに必要があれば別な箇所に対してもシンチカメラによるスポット撮影を行なった。

臨床病期決定は UICC (Union International Contre le Cancer) の病期分類法に従い、初診時に行なった。

結 果

全例106例についての臨床病期分類は Table 1 にみるごとくである。64例(60.4%)が骨シンチグラムに異常集積(陽性像)を示している。しかしこの表には臨床的に病期分類を行なった時点と骨スキャンを行なった時点についての考慮が払われていない。そこで、手術を受けた症例の中で、スキャンが臨床病期決定から3ヵ月以内に行なわれた症例のみをまとめてみると Table 2 のごとくなる。この群では38例中13例がスキャン陽性であった。そして臨床病期 I 期22例についてみると、

Table 1 Total number of the patients with adenocarcinoma of the lung tested by whole body bone scanning.

Clinical stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	44	23
II	9	5
III	53	36
Total	106	64

Table 2 Operated cases, but scan was performed within 3 months following the clinical diagnosis.

Clinical Stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	22	7
II	4	1
III	12	5
Total	38	13

Table 3 Pathological stage classification of the patients classified clinically as Stage I in Table 2.

Pathological Stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	6	0
II	4	1
III	12	6
Total	22	7

Table 4 Operated cases, but scan was performed 4 months or more after the clinical diagnosis.

Clinical Stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	19	14
II	3	3
III	4	4
Total	26	21

Table 5 Patients treated by chemotherapy or irradiation, but scan was performed within 3 months following the clinical diagnosis.

Clinical Stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	1	1
II	1	0
III	18	13
Total	20	14

Table 6 Patients treated by chemotherapy or irradiation, but scan was performed 4 months or more after the clinical diagnosis.

Clinical Stage	No. of Patients	Bone Scan (+)
I	2	1
II	1	1
III	19	14
Total	22	16

陽性例は7例であった。この22例を今度は手術および病理所見に基づく病期分類と比較するとTable 3にみるごとくなる。すなわち、臨床的にI期とみられた22例中、I期に留まるのは6例にすぎず、それらはいずれもシンチグラムの結果が陰性であった。一方II期と変更されたのが4例あり、内1例がスキャン陽性で、III期と訂正された残りの12例についてはその半数の6例に陽性の結果が得られた。

手術例のうち臨床病期決定後4ヵ月またはそれ以上経ってスキャンを施行した症例の臨床病期分類を示したのがTable 4である。この群では臨床病期I期でも19例中14例(73.3%)に陽性像が得られ、II期とIII期では全例陽性と判定された。

一方、化学療法や放射線療法などで治療された患者についても、臨床病期決定からスキャンまでの間隔によって3ヵ月を境にして2群に分類しTable 5, 6に示した。当然のことながら、臨床病期I期の症例はきわめて少ないが、病期決定から3ヵ月以内にスキャンを施行したI期の1例には異常集積像が発見されている。

しかし、骨シンチグラム上の集積像はすべて骨への癌の転移巣を意味しているという訳ではなく、骨折や変形性脊椎症、炎症、ギプス固定などによる骨吸収などが陽性像が呈しうることも周知の事実である。そこでわれわれはfalse positiveをできるだけさけるために肋骨に異常集積を発見した場合(Fig. 1)には極力針生検によって組織像を確認するよう努力している。今までのことろ5例にそのような検査を行ない、その全例に転移巣を確認している(Table 7)。

一方肺腺癌患者の集積像の出現部位は、臨床病

Table 7 Cases of needle biopsy

Name	Age	Sex	No.	Sites of Accumulation	Site of Biopsy	Results of Biopsy	X-P Findings
C.K.	58	F	5686	Skull, ribs cerv. spine thor. spine lumbar spine Pelvic bone	rib	+	-->+
A.W.	44	F	168748	ribs clavicle	rib	+	-->+
M.S.	54	M	184628	ribs cerv. spine thor. spine pelvic bone	rib	+	+
K.U.	63	M	184962	ribs	rib	+	-
S. I.	57	F	192608	rib	rib	+	-

Table 8 The sites of scan-positive in operated cases classified clinically as Stage I.

Site	No. of Patients
Skull	1
Cervical Spine	2
Thoracic Spine	12
Lumbar Spine	11
Rib	9
Pelvic Bone	2
Upper Limb	2
Lower Limb	3

期I期とされた外科治療患者についてみるとTable 8のごとくなる。つまり胸椎、腰椎および肋骨に最もしばしば集積像が出現することがわかる。

考 察

骨のシンチグラムは臨床的には、 ^{85}Sr を用いて区域スキャンを行なっていた時代からすでに骨転移巣の発見にその有用性が高く評価されていた²⁾。それは、当時すでに骨シンチグラムの方がX線写真より早期に病巣の局在を指摘しうる事が判明していたからである。しかしその後半減期の短い $^{87\text{m}}\text{Sr}$ が(一部では ^{18}F も)入手可能になり^{3),4)}、全身スキャンの普及とも相まって全身骨シンチグラムがにわかに注目を浴びてきた。ところがこれら放射性医薬品はやや高価なきらいがあったためSubramanian⁵⁾が1971年に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polyphosphateの骨スキャン剤としての有用性を発表して以来、

その後開発されたいろいろな $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -リン酸化合物と共にそれらはほぼ完全に従来の薬剤にとって替わっている。これらリン酸化合物は、こまかく言えば血中からのクリアランスに多少の差はあるが、どれを用いた場合でも得られた画像は患者側に高度な腎機能障害でもない限り、十分診断に役立つものである。

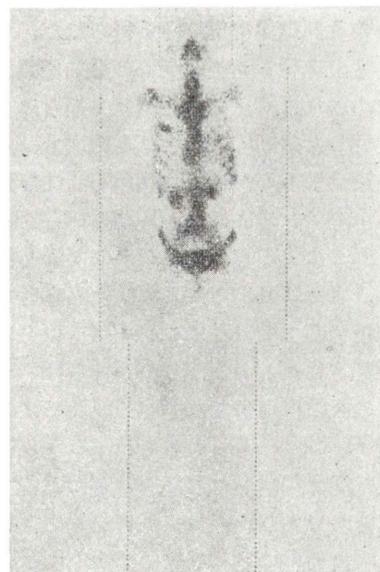


Fig. 1 Whole body bone scintigram showing an abnormal accumulation in the right third rib, which was confirmed as a metastasis by the needle biopsy. K. U., No. 184962: Adenocarcinoma of the lung.

一方、全身骨シンチグラムの鮮明度については、最近徐々に普及しつつある全身カメラによる方が、全身スキャナによるものよりもすぐれていることがわかってきた。しかし全身カメラをもたないわれわれは、その点を捕うべく当初は 1/1 サイズの脊椎シンチグラムで精査を加えていたが、間もなくそれに替わってシンチカメラによる脊椎および肋骨の撮影を全例に追加し、詳しく検討する方法をとるようになって現在に至っている。

Hansen ら⁶⁾は 1972 年にすでに骨シンチグラムの結果が肺癌患者の臨床病期決定に参考になりうると述べている。われわれは対象を肺腺癌にしぼってみたが、臨床病期決定から余り日数の経過しない時点（一応 3 ヶ月をもって限度とした）でシンチグラムをとり、しかも手術によって病理所見に基づく病期分類までできた症例についてやや詳しく検討を行なった。すなわちそのような群では臨床的には I 期とされた 22 例中、手術及び病理所見からも I 期とされたものは 6 例にすぎず、この 6 例はすべて全身骨シンチグラムが陰性であった。一方、II 期および III 期と訂正された 16 例については、その 7 例に異常集積像が得られた。すなわち、もしも全身骨シンチグラムの結果が臨床病期分類に生かされれば、この 7 例は I 期とはされず、もっと進行した病期に分類され、治療もはじめからもっと適切なものが選択された可能性が強い。

McCormick ら⁷⁾によれば、162 例の乳癌患者 72 例に ^{87m}Sr による骨シンチグラムで陽性像を得たという。また Tofe⁸⁾によれば乳癌患者では 67% に、肺癌患者では 64% にシンチグラム上に骨転移巣が発見されたという。しかし彼らはいずれも病期ごとの成績については述べていない。われわれの成績 (Table 1~6) からわかるように骨転移の出現頻度は発病からの経過時間によって違うことは明らかであり、骨シンチグラムによる転移巣の発見率について述べる際には病期についても考慮を払う必要があると考える。

Tofe⁸⁾らは肺癌症例についての骨転移好発部位は胸部、脊椎、四肢骨であったという。一方、われわれの症例のうち臨床病期 I 期で外科的治療を

受けた 41 例についてみると、シンチグラム上の好発部位は胸椎、腰椎、肋骨、四肢骨の順で、それぞれ 12 例、11 例、9 例、5 例であった。もともと胸椎や肋骨は X-P 上に転移巣を発見しにくい部位であることを考えれば、これらの結果は骨シンチグラムの有用性、ひいては病期分類におけるその意義を裏付けているものと思われる。

しかしこの骨シンチグラムは集積像がただちに転移巣を意味していない弱点がある^{9),10)}。したがって転移巣と診断する前にできるだけ集積像の組織診断を確立すべきであるが、すべての集積像に対して生検をするということは実際上不可能である。そこでわれわれは集積像が肋骨に発見された場合にはできるだけその部位の生検をするようにしている。今までのところ、5 例にそのようなことを行ない、全例に癌の転移の確認をしている。疑わしい集積像の場合には適当な間隔での再検も必要である。また集積部位に外照射を行なって疼痛の消失をみた場合には臨床的には有意な所見ととってよいと考えている。

今まで述べてきたように、集積像はシンチグラム上に異常部位を特定することが比較的容易である。しかし転移巣でも時として欠損像となりうることは文献^{11),12)}にもみられる通りで、われわれは ^{99m}Tc -燐酸化合物を用いるようになってから、脊椎に関しては本論文の対象外の 3 例の患者に欠損像を発見した。1 例は転医治療のためその本態は不明であったが、残り 2 例（1 例は肺の小細胞癌、他は食道癌）はいずれも転移巣が異常集積像として描出された中に欠損像が認められたものである。このほか頭蓋骨に大きな転移巣がある時には集積像の中心部が欠損を示している例にしばしば遭遇する。

文献によれば欠損像を示す場合には、ここに述べたごとく周囲が異常集積を示す場合と、はっきりした集積の増加がみられない場合とがある。後者の場合は縮尺像で撮る全身スキャン像のみでは見落とす可能性があり、その場合には 1/1 サイズのシンチグラムが有効である。

欠損像の周囲が集積の増加を示すか、あるいは

正常骨程度の集積を示すかは骨反応の程度によるものと思われる。

ま と め

肺腺癌患者の全身骨シンチグラムを検討し、それは臨床病期の決定に有益であると思われた。

骨シンチグラム上の集積像は直ちに癌の転移を意味しないが、肋骨の集積像についての生検では5例中全例に転移を確認した。

今後は肋骨以外の部位の集積像についても、シンチグラム像や X-P 所見などの推移や剖検所見などともあわせ追求し、その有効性をさらに詳しく検討していきたい。

(本論文の要旨は第16回日本核医学会総会において発表された。また、内容の一部は厚生省がん研究助成金および三井生命厚生事業団成人病研究助成金による)

文 献

- 1) 小山田日吉丸, 河内清光, 石橋弘義他: 実用的な全身スキャナの試作. *Radioisotopes* **23**: 516-522, 1974
- 2) Charkes ND, Sklaroff DM: Early diagnosis of metastatic bone cancer by photoscanning with Strontium-85. *J Nucl Med* **5**: 168-179, 1964
- 3) Myers WG: Radiostrontium-87m. *J Nucl Med* **1**: 125-125, 1960
- 4) Blau M, Nagler W, Bender MA: Flourine-18; A new isotope for bone scanning. *J Ncl Med* **3**: 332-334, 1962
- 5) Subramanian G, McAfee JG: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 6) Hansen HH, Muggia FM: Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and peritoneoscopy. *Cancer* **30**: 1395-1401, 1972
- 7) McCormick JStC, Sumerling MD, Aldrich JE, et al: A review of Strontium 87m scintigraphy in the detection of skeletal metastases from mammary cancer. *Clinical Radiology* **26**: 185-189, 1975
- 8) Tofe AJ, Francis MD, Harvey WJ: Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases; An analysis of 1355 diphosphonate bone scans. *J Nucl Med* **16**: 986-989, 1975
- 9) Thrall JH, Ghaed N, Pinsky SM, et al: Pitfalls in the use of ^{99m}Tc-polyphosphate for bone scanning. *J Nucl Med* **14**: 460-461, 1973
- 10) 小山田日吉丸, 折井弘武, 田部井敏夫他: ^{99m}Tc-磷酸化合物による全身骨シンチグラム. *核医学* **12**: 273-289, 1975
- 11) Goergen TG, Alazraki NP, Halpern SE, et al: "Cold" bone lesions: A Newly recognized phenomenon of bone imaging. *J Nucl Med* **15**: 1120-1124, 1974
- 12) Sy WM, Westring DW, Weinberger G: "Cold" lesions on bone imaging. *J Nucl Med* **16**: 1013-1016, 1975

Summary

Clinical Stage Classification of Adenocarcinoma of the Lung and Whole Body Bone Scintigram

Hiyoshimaru OYAMADA* Shoji TERUI* Kenji EGUCHI*
Takeshi YONEYAMA** Toshio Tabei*** Hirotake ORII****

**Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center*

***Department of Surgery, National Cancer Center*

****Department of Internal Medicine, Saitama Cancer Center*

*****Department of Radiology, Radiobiology and Nuclear Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

One hundred and six patients having adenocarcinoma of the lung were studied by whole body bone scanning with ^{99m}Tc -phosphates in connection with their clinical stages. Abnormal accumulation was found in 64 patients (60.4%). There were 64 patients who received surgical treatment. Among these 64 patients, 38 underwent bone scanning within 3 months after the establishment of their clinical stages. Twenty-two of them were classified as Stage I clinically. Pathological stage classification after the surgery revealed these 22 to be classified into 3 groups; 6 for Pathological Stage I, 4 for Pathological Stage II and 12 for Pathological

Stage III. None of these 6 in Stage I showed abnormal accumulations. However, 1 of 4 in Stage II and 6 of 12 in Stage III were found to have abnormal accumulations. Therefore, if bone scintigrams had been taken into considerations for clinical stage classification, 7 patients would have never been placed into Clinical Stage I, being expected more precise treatment.

The authors recommend application of whole body bone scanning to stage classification of adenocarcinoma of the lung. Needle biopsy is also recommended to confirm the metastasis at the site of radioisotope accumulation in the rib.