

《原 著》

前立腺癌患者の全身骨シンチグラフィによる骨転移巣の
広がり と RIA 測定による血中 PAP 値との相関について

木田 利之* 樋口 義典*

要旨 病理組織学的に前立腺癌と確診された13例について Tc-99m-MDP による全身骨スキャンを行い、得たスキャンを4色カラー処理して骨転移巣の広がりを定量評価した。この評価に基づいて、骨転移進展度を4つ(0度～3度)に分類した。そして、この骨転移進展度と血中 PAP, AcP および AIP との相関について検討した。その結果は次の通りである。

- 1) 前立腺癌骨転移例の全身骨シンチグラフィによる骨転移巣の広がり と血中 PAP 値との相関をみたところ、比較的良い相関($r=0.81$)を認めた。
- 2) 骨転移進展度と PAP との関係では、0, 1 度では著明な上昇は認めなかったが、2, 3 度と進展度が増すにつれて、PAP の著明な上昇を認め、AcP もややその傾向を認めた。
- 3) このことから PAP 値は前立腺癌の骨転移巣の広がりの程度を知る上に良い指標になると思われる。

I. はじめに

前立腺癌は多くの悪性腫瘍の中でも最も骨転移を起こしやすい特徴をもっている疾患の一つである。この骨転移の検索には、比較的早期に診断可能な Tc-99m-標識燐酸化合物による全身骨シンチグラフィが広く応用されていることは周知の事実である。一方、1938年 Gutman らりが、前立腺癌骨転移患者で総酸フォスファターゼ (AcP) 活性が著しく高いことを確認して以来、この酵素活性測定が前立腺癌の診断・治療効果の判定に利用されてきたが、この酵素活性測定には臓器特異性がなないので、特に前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) 測定のために、種々の酵素活性測定法が考案されたが、まだ実用上不十分であった。

最近になり、免疫学的方法に基づいた高感度で、しかも臓器特異性の高い PAP 測定法が開発された。われわれは、先に榮研の開発²⁾した RIA kit

(PAP ‘榮研’) を使用して、その基礎的および臨床的検討を行った結果、本キットは、前立腺癌診断のスクリーニングとして、日常臨床検査に十分用い得る方法であることを報告した³⁾。

今回は、前立腺癌患者の全身骨シンチグラフィによる骨転移巣の広がり と血中 PAP 値 との相関について検討したので報告する。

II. 対象および方法

検索対象は、病理組織学的に前立腺癌と確診された13例で、年齢分布は49～85歳、平均71歳である。なお、症例1～10は未治療例、症例11は抗男性ホルモン療法ならびに経尿道的前立腺切除術を、症例12, 13はそれに加え睾丸摘出術を受けている症例である。正常群として、背部痛、腰痛等を訴え、他科より骨シンチを依頼された患者の中、レ線像および骨シンチで異常を認めなかった10例、すべて男子、平均年齢は72.7歳を選んだ (Table 1)。

方法は、全身骨スキャン直前に採血し、PAP ‘榮研’ RIA kit により血中 PAP 値を測定した。全身骨スキャンは、Tc-99m-MDP 10 mCi 静注、3時間後に東芝製全身ガンマカメラ (マイクロドット・イメージア付) により、1:7の縮少率で

* 福島県立医科大学放射線科

受付: 56年1月28日

最終稿受付: 56年4月9日

別刷請求先: 福島県福島市杉妻町4番45号 (☎ 960)

福島県立医科大学放射線科学教室

木田 利之

正面および背面より全身像を撮像した。次に、得られた全身骨シンチグラムを、画像解析ならびに定量化するために、日立製 FVC-203 形カラービデオサブトラクション装置を利用して、全身骨シンチグラムの4色カラー処理(黄、赤、緑、青)を行い、内蔵せるプラニメーターにより各色調面積比百分率を測定した。黄色が RI 集積の最も多い部位を示し、次いで赤、緑の順で、青はバックグラウンド(BG)を示す。定量評価に際しては BG である青を差引いた値を 100% として、黄、赤、緑の面積比を求め、骨転移巣の広がりやを定量評価し、血中 PAP 値との相関について検討した。さらに、PAP を測定した同一血清について、AcP、アルカリフォスファターゼ (AIP) も測定し比較検討した。

III. 結 果

Fig. 1 (a, b) は、明らかに骨転移を認めた症例の単色像と4色カラー処理像である。このように4色カラー処理像では、病巣部位は黄または赤として表現され、一方正常部位は緑として表現されることが多いので、黄+赤の面積比と血中 PAP 値との相関をみることにした。また、骨転移巣が

正面像または背面像のいずれに多く分布しているかは症例により異なるので、正面像+背面像の黄+赤の面積比の平均値でみるのが妥当であると考え、その結果をヒストグラムで表わしたのが Fig. 2 である。正常群では、黄+赤は $29.5 \pm 5.5\%$ で、緑は $70.5 \pm 5.5\%$ であったので、この値を70歳代の正常値として比較した。前立腺癌群の平均値は、黄+赤は $40.35 \pm 10.4\%$ 、緑は $59.7 \pm 10.4\%$ で、正常値と比較すると、1%の危険率で有意差を認めた。また各症例ごとに比較してみると当然のことながら骨転移を認めなかった9, 10, 11, 13を除いては、いずれも有意差を認めた。

そこで、黄+赤の面積比と血中 PAP 値との相関をみたところ (Fig. 3)、正面像では $r=0.80$ 、背面像では $r=0.76$ の相関を認め、また正面像+背面像の平均値では $r=0.81$ と比較的良好な相関を認めた。さらに、PAP と AcP および AIP との相関をみると、それぞれ $r=0.78$, $r=0.42$ で、AcP の方が良好な相関を認めた (Fig. 3)。

全身骨シンチグラムの色調面積比の結果より、前立腺癌の骨転移進展度を次のように分類してみた (Table 2)。すなわち、黄+赤の面積比が29%以下を0度、30~39%を第1度、40~49%を第2度、

Table 1 Clinical and laboratory data in 13 patients with prostatic Cancer of this study

No.	Patient	Age	PAP (ng/ml)	ACP (KA. U)	ALP (KA. U)	Pi (mEq/l)	Ca (mEq/l)	Control Group			
								Case No.	Name	Age	Sex
1	J.T.	75	181	145.0	14.8	2.9	4.3	1	N.S.	69	m
2	S.G.	77	156	39.2	23.3	4.0	4.5	2	S.S.	75	m
3	I.F.	57	105	12.2	15.0	2.7	4.5	3	S.M.	79	m
4	Y.K.	81	74	10.7	14.6	3.2	4.2	4	M.W.	71	m
5	K.K.	71	67.5	11.4	23.6	2.3	4.3	5	M.S.	70	m
6	F.K.	77	58	11.6	12.0	1.9	4.3	6	O.K.	71	m
7	W.Y.	71	49	7.1	32.3	2.5	4.5	7	S.J.	73	m
8	A.Y.	68	16.7	7.9	9.4	3.0	4.7	8	M.K.	78	m
9	M.S.	85	4.2	2.1	4.5	2.7	4.6	9	A.M.	70	m
10	A.M.	70	3.35	1.9	4.6	2.1	4.5	10	A.C.	71	m
11	H.J.	70	3.24	2.4	5.0	3.0	4.8				
12	A.K.	49	1.9	2.7	21.6	2.3	5.0				
13	A.C.	71	0.5	1.8	7.9	2.5	4.2				
Mean Value		71	55.4	19.7	14.5	2.7	4.5	Mean Yrs. 72.7			

Normal Range PAP: 3 ng/ml, 3 ng/ml >, ACP: 1-5 KA. U, ALP: 3.5-9.0 KA. U, Pi: 2.5-4.5 mEq/l, Ca: 4.5-5.7 mEq/l

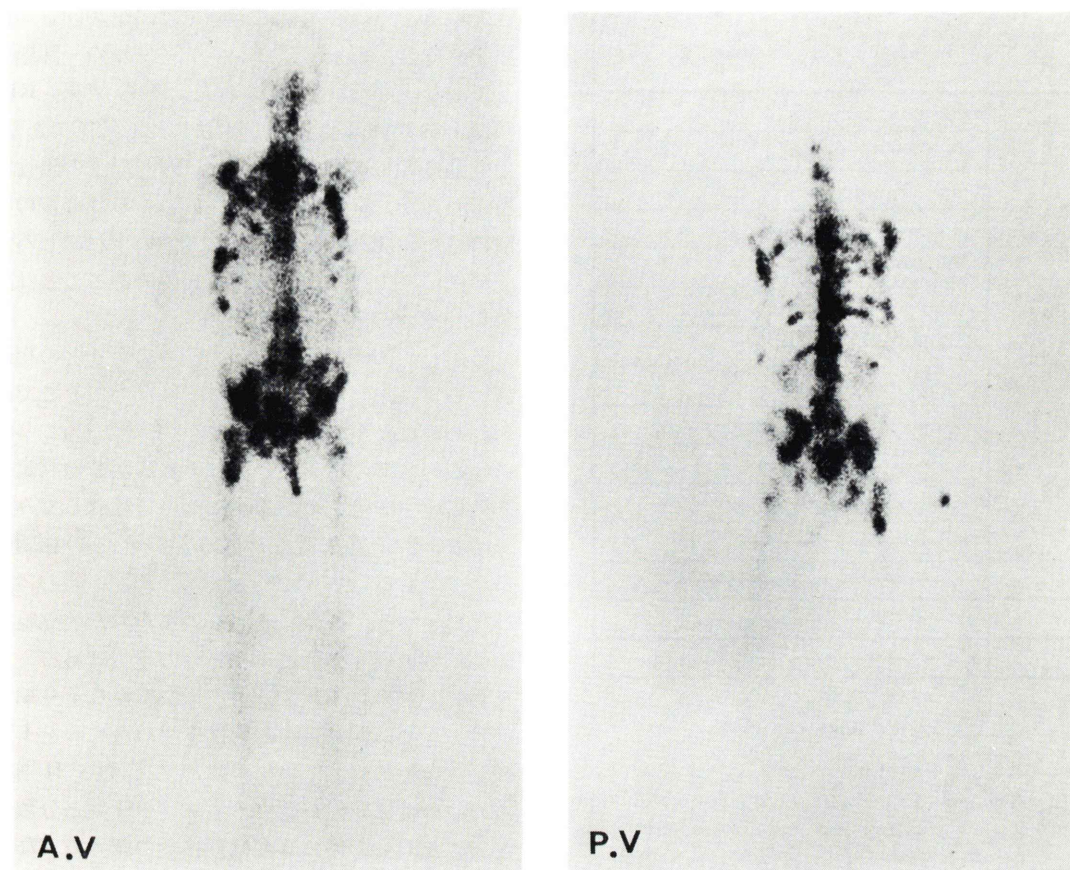


Fig. 1a Monochrome whole body bone scan of a patient with multiple bone metastases of prostatic cancer.

Table 2 Grade classification of the expansion of bone metastases

Grade	Area % (Y+R*)	Number of cases
0	29%>	4
I	30~39%	1
II	40~49%	4
III	50%<	4
Total		13

*Y: Yellow R: Red

50%以上を第3度とした。この分類に従って PAP, AcP および AIP との関係を見ると、0, 1 度では PAP 値の著明な上昇は認めなかったが、2, 3 度と進展度が増すに従い、PAP 値の著明な上昇を認め、AcP もややその傾向を認めた (Fig. 4)。

最後に、特徴的な症例の4色カラー処理像を供覧する。

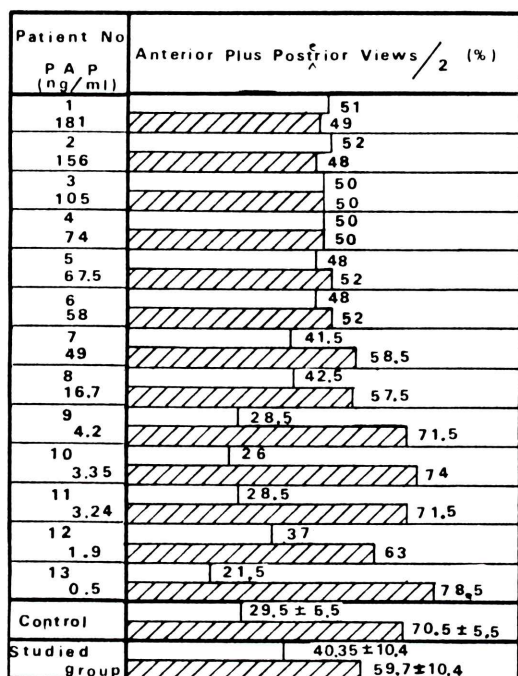
Fig. 5 は、13 症例中骨シンチグラムで最も骨転移の多かった症例のもので、PAP 値は 156 ng/ml であった。

Fig. 6 は、PAP 値 181 ng/ml と最高値を示した症例のものである。

Fig. 7 は、明らかに骨転移があったにもかかわらず、PAP 値が 1.9 ng/ml と正常値を示した症例のものである。

IV. 考 案

前立腺癌は、乳癌とともに最も骨転移をきたし易い悪性腫瘍の一つであることは、一般に広く知



Yellow plus red
Green

Fig. 2 Average area percentages of color distribution (yellow plus red and green) of anterior plus posterior views.

られているところである。すなわち、永田ら⁴⁾は、前立腺癌剖検 300 例で転移を認めなかったのは 61 例 (20.3%) で、なんらかの転移を認めたのは 239 例 (79.7%) で、その約 2/3 に骨転移がみられたとしている。また骨シンチグラムからみた前立腺癌の骨転移率でも、入倉ら⁵⁾の 68.9%、利波ら⁶⁾の 67%、仏坂ら⁷⁾の 68% とほぼ同率で、比較的高率に骨転移がみられることを示している。

一方、Gutman ら⁸⁾により、前立腺癌骨転移例に AcP 活性が高くなることが報告されて以来、この酵素活性測定が前立腺癌の診断・治療効果の判定に利用されてきたが、前立腺癌の診断には、とくに前立腺に臓器特異性のある前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) の測定が必要であった。幸い、最近になり RIA 法による PAP 測定法が考案され、前立腺癌の診断に大いに利用されるようになって

きている。その有用性については、第 20 回日本核医学会総会においてラウンドテーブルの一課題として取り上げられ報告⁹⁾された。その結果、RIA 法による PAP 測定法は酵素法に比し敏感であり、前立腺癌 Stage II 以上であれば 90% 以上の陽性率を示したが、Stage I の診断については今後の検討に待たねばならないであろう。いずれにしろ骨転移例については、PAP 値高値であることは認められている。

しかし、PAP 値と骨転移巣の広がりとの相関については未だ検討がなされていない。そこで、われわれは血中 PAP 値を測定することにより、骨転移の有無の診断ならびにその広がり判定がどの程度まで可能であるかについて検討してみた。つまり、PAP 値と骨転移巣の広がりとの相関についてである。

従来までも、骨シンチグラムからみた前立腺癌の骨転移進展度の分類についての報告はある。すなわち、三木ら⁹⁾は、変化を認めぬものを 0 期、骨盤、脊椎のどちらかに変化を認めるものを I 期、骨盤、脊椎の両方に変化を認めるものを II 期、その他の骨に変化を認めるものを III 期と分類した。また入倉ら¹⁰⁾は 0 期は転移巣の認められないもの、I 期は骨盤骨、腰椎に転移巣のあるもの、II 期は I 期よりさらに胸部にまで転移巣の広がっているもの、III 期は II 期より頭蓋骨または下肢への病巣の広がり加わっているもの、IV 期は頭蓋骨より下肢に至るほとんど全身に転移巣の分布しているものとしている。一応もっともな分類であるが、これは恐らく前立腺癌病巣に近い骨に転移するであろうという考えに基づいて行われたものであろう。しかし癌である以上、どこへでもアトランダムに転移するものと思われ、このような分類に無理があり、实际的ではない。むしろ、骨シンチグラム上で認められた異常集積部位の面積を測定し、全体に対する骨転移巣の面積比から骨転移進展度を分類することが最も妥当であると考えた。

しからば、骨転移巣の面積比をどのようにして算出したら良いかが問題である。これについては、

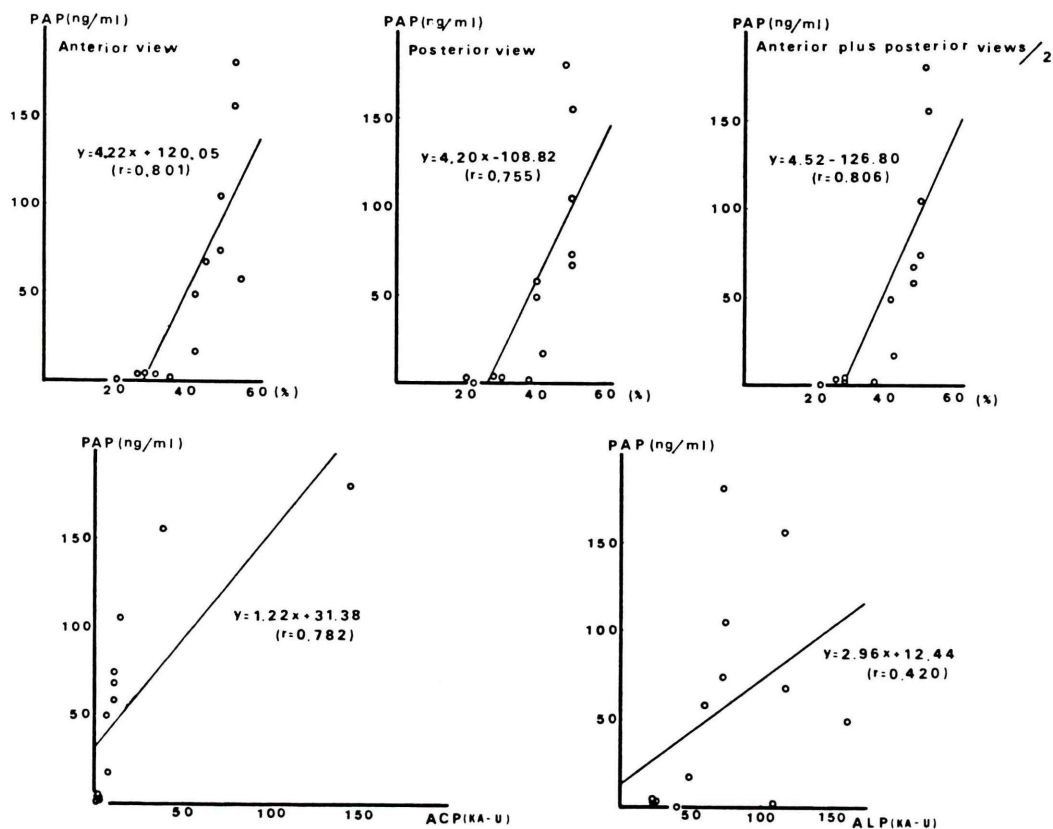


Fig. 3 Correlation between the extent of bone metastases of prostatic cancer and PAP levels (upper row).

Correlation of PAP with AcP and with AIP (lower row).

すでにわれわれは骨代謝性疾患である腎性骨異常症の全身骨シンチグラムについてカラーテレビジョンディスプレイによる画像解析ならびに定量化を試み¹¹⁾, ある程度満足した結果を得たのでこの方法を採用した。

本法は単色全身骨シンチグラムの4色カラー処理(黄, 赤, 緑, 青)を行い, 各色調面積比をプランメータにより測定し, 定量評価を行う方法¹²⁾であるが, Fig. 1 (a, b) に示す如く, 骨転移巣部位は黄および赤として, また正常部位は緑として表現されることが多いため, 定量評価に際しては, まず BG である青を差引いた値を100%として, 黄, 赤, 緑のそれぞれの面積比を求め, さらに正面像および背面像における黄+赤の面積比を算出

した。しかし, 実際に各症例について検討してみると, 骨転移巣が正面像または背面像のいずれに多く分布しているかは, 症例によりまちまちであるので, 正面像+背面像における黄+赤の面積比の平均値で検討するのが最も妥当であると考え, これについて検討した。

正常群では黄+赤は $29.5 \pm 5.5\%$ であったのに対して, 前立腺癌群の平均値は $40.35 \pm 10.4\%$, 両者間には, 1%の危険率で有意差を認めた (Welch 検定法)。各症例ごとの正常値との比較では, 全身骨シンチグラムで骨転移を認めた症例は, いずれも有意差を認めた。すなわち, 本法の定量評価は正しいことを証明している。

本法で得られた黄+赤の面積比と血中 PAP 値

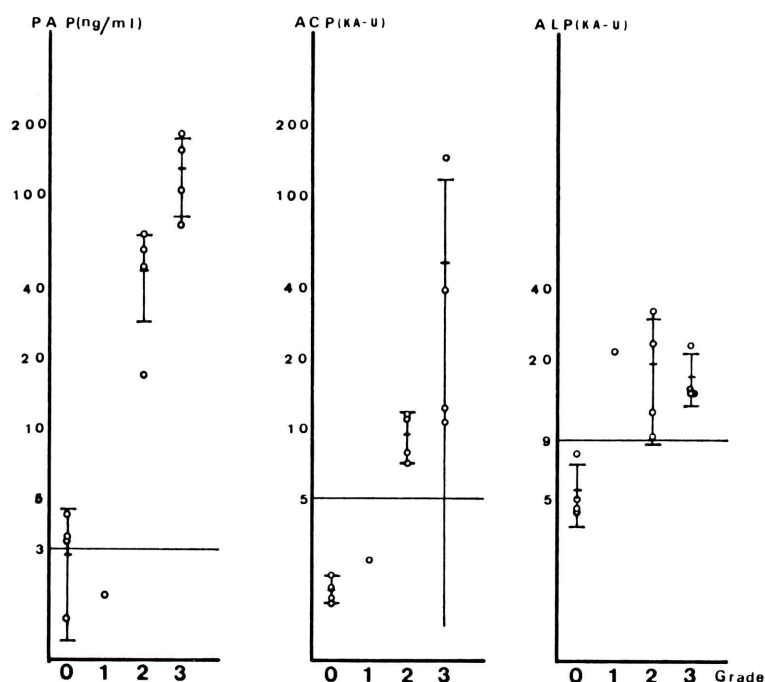


Fig. 4 Relationship between PAP, AcP or ALP, and the expansion grades of bone metastases.

との相関をみると、正面像では $r=0.80$ 、背面像では $r=0.76$ であったが、正面像+背面像の平均値では $r=0.81$ と比較的良い相関を認めた。このことは癌の骨転移巣の定量評価に際しては、正面像または背面像を別々に評価するよりも、正面像+背面像の平均値で検討するのが妥当であることを示唆している。このように **PAP** 値と骨転移巣の有無の間には比較的良い相関がみられたので、それでは **PAP** 値と骨転移進展度との間にはどのような相関があるかについて検討してみた。われわれは、骨転移進展を黄+赤の面積比から便宜上、70歳代の正常値はほぼ29%以下であるのでこれを0度、30~39%を第1度、40~49%を第2度、50%以上を第3度として、**PAP** 値との関係について検討した。この進展度分類によると、明らかに進展度が増すにつれて、**PAP** 値の著明な上昇を認めた。第1度の症例が1例と少なく今後症例を増し検討せねばならないが、少なくとも第2、3度においては骨転移巣の拡大の程度を予想できると思われ、**PAP** 測定は非常に有用な方法と考える。た

だ、症例12は、骨シンチグラムで転移を認めたにもかかわらず、**PAP** 値が 1.9 ng/ml と正常であったが、この症例は、**PAP** 測定時にはすでに抗男性ホルモン療法、経尿道的前立腺切除術ならびに睾丸摘出術を受けた後であったためと考えている。

V. 結 語

- 1) 前立腺癌骨転移例の全身骨シンチグラフィによる骨転移巣の広がり と 血中 **PAP** 値との相関をみたところ、比較的良い相関 ($r=0.81$) を認めた。
- 2) 骨転移進展度と **PAP** との関係では、0, 1度では著明な上昇は認めなかったが、2, 3度と進展度が増すにつれて、**PAP** の著明な上昇を認め、**AcP** もややその傾向を認めた。
- 3) このことから **PAP** 値は前立腺癌の骨転移巣の広がり の程度を知る上に良い指標になると思われる。

本論文の要旨は、第20回日本核医学会総会において報告した。

PAP '栄研' kit をご提供下さいました、栄研化学株式会社 に深謝致します。

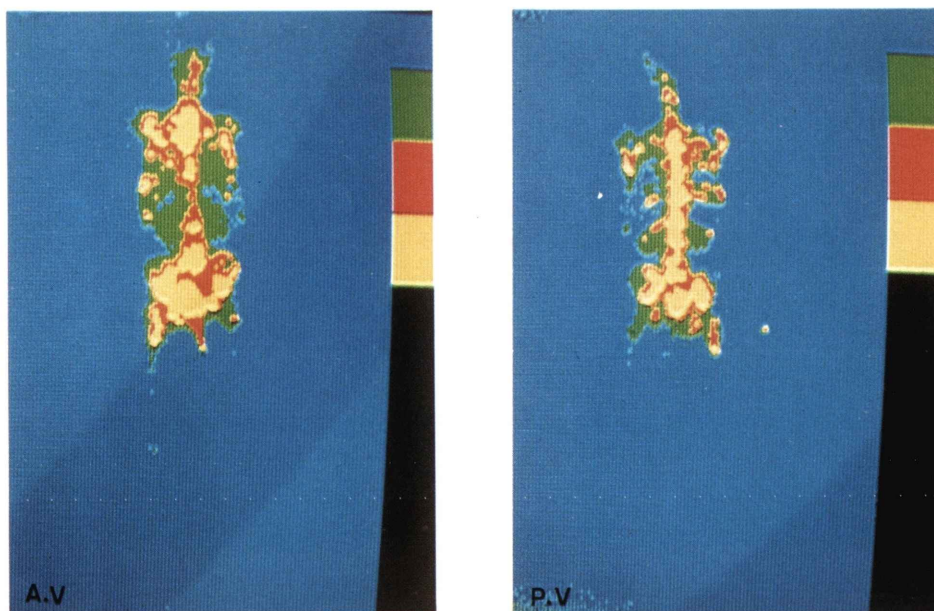


Fig. 1b 4 color processed whole body bone scan of the same patient.

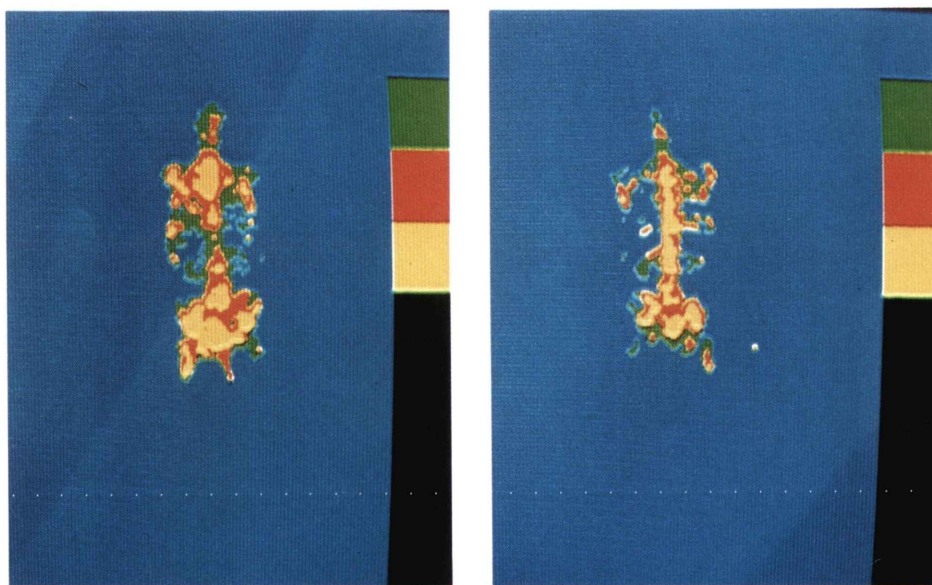


Fig. 5 Color processed whole body bone scan of a patient with the severest bone metastases.

Case No. 2. S. G. (77 Yrs)
 Yellow Red: 52%
 Green : 48%
 PAP : 156 ng/ml

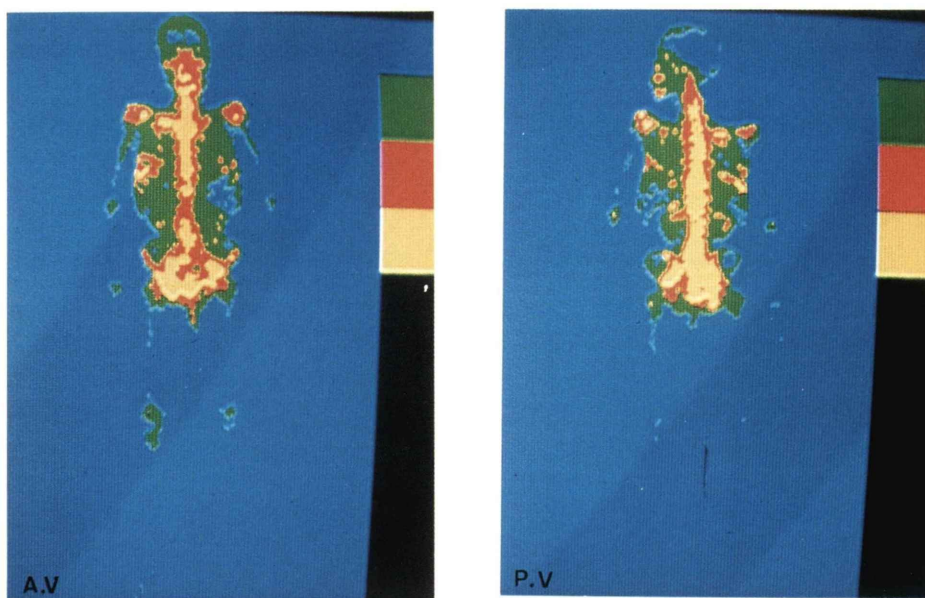


Fig. 6 Color processed whole body bone scan of a patient with the highest PAP levels.

Case No. 1. J. T. (75 Yrs)

Yellow Red: 51%

Green : 49%

PAP : 181 ng/ml

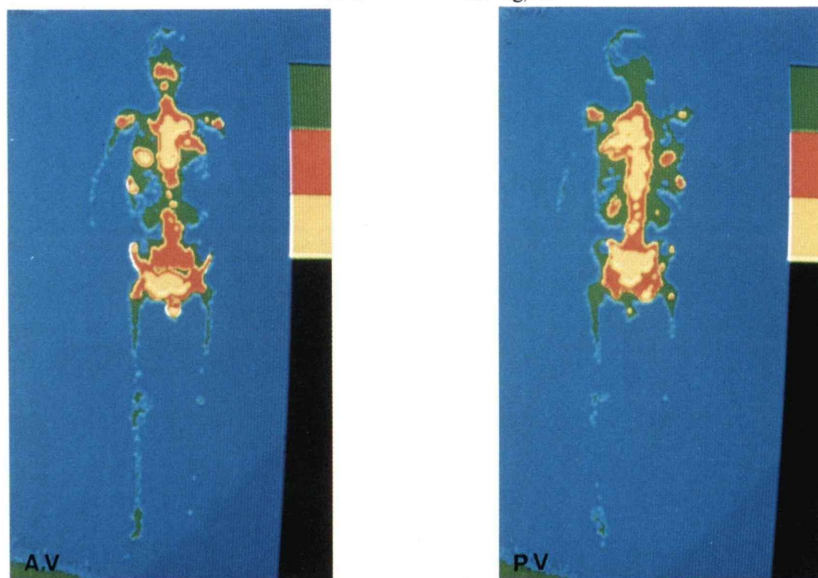


Fig. 7 Color processed whole body bone scan of a patient with bone metastases, but with normal PAP levels.

Case No. 12. A. K. (49 Yrs)

Yellow Red: 37%

Green : 63%

PAP : 1.9 ng/ml

文 献

- 1) Gutman AB, Gutman EB: An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* **17**: 473-478, 1938
- 2) 森川惇二, 中村雅行, 森 一泰, 他: ラジオイムノアッセイによるヒト前立腺酸性ホスファターゼの定量法の開発. *Radioisotopes* **29**: 175-179, 1980
- 3) 樋口義典, 木田利之: PAP '栄研' の基礎的および臨床的検討. 核医学に投稿中
- 4) 永田 均, 佐々木信之, 池田嘉之, 他: 前立腺癌の転移について—本邦剖検例 300 例の統計的観察—. *西日泌* **38**: 164, 1976
- 5) 入倉英雄: ^{99m}Tc -Pyrophosphate スキャンによる前立腺癌からの骨転移の診断. *慈医誌* **90**: 103-114, 1975
- 6) 利波紀久, 上野泰一, 杉原政美, 他: 肺癌, 乳癌, 前立腺癌患者の ^{99m}Tc -diphosphonate 骨シンチグラフィの検討. *核医学* **14**: 527, 1977
- 7) 佛坂博正, 藤村憲治, 山崎浩蔵: 骨シンチグラフィによる前立腺癌骨転移の臨床的検討. *核医学* **17**: 297-302, 1980
- 8) 第 20 回日本核医学会総会. ラウンドテーブル (Prostatic Acid Phosphatase) *核医学* **17**: 1174-1176, 1980
- 9) 三木 誠, 町田豊平, 入倉英雄, 他: 前立腺癌骨転移診断法としての ^{99m}Tc -Sn-Polyphosphate および ^{99m}Tc -Sn-Pyrophosphate による骨 scintigraphy の評価. *日泌尿会誌* **65**: 147-157, 1974
- 10) 入倉英雄, 千葉一夫, 松井謙吾, 他: 高齢者の骨シンチグラム (3) 前立腺癌の 17 症例の骨シンチグラムと X 線像の比較および検討. *核医学* **11**: 97-109, 1974
- 11) 木田利之, 成田 滋: 腎性骨異栄養症における全身骨シンチグラフィの画像解析および定量化の試み. *核医学* **15**: 1191-1196, 1978
- 12) 木田利之, 成田 滋, 佐藤久夫: カラーテレビジョンディスプレイによる腎性骨異栄養症の全身骨シンチグラフィの画像解析および定量化. *映像情報* **10**: 306-308, 1978

Summary

Correlation between Extent of Metastatic Lesions in Whole Body Bone Scintigraphy of Patients with Prostatic Cancer and Prostatic Acid Phosphatase (PAP) in Blood by PAP RIA Kit "EIKEN"

Toshiyuki KIDA and Yoshisuke HIGUCHI

Department of Radiology, Fukushima Medical College, Fukushima

Whole body bone scintigraphy of thirteen patients who were pathohistologically confirmed prostatic cancer was processed by four colors, and then the extent of bone metastases was estimated quantitatively. On the basis of this estimation, the grade of the expansion of bone metastases was classified into 4 grades (0, 1, 2, and 3 grades).

And then, correlations of the expansion of bone metastases with PAP, AcP and AIP levels in blood were investigated.

The results are as follows:

1) Correlation between the extent of bone metastases and PAP levels was relatively high ($r=0.81$).

2) As for the relation between the expansion grade of bone metastases and PAP levels, the levels did not increase in 0 and 1 grades, but markedly increased in 2 and 3 grades. AcP also showed a little similar tendency.

3) In the correlation of PAP with AcP and with AIP, AcP ($r=0.78$) was higher than AIP ($r=0.42$).

4) Therefore, PAP levels seem to be a good index of the extent of bone metastases in prostatic cancer

Key words: Prostatic cancer, PAP RIA Kit "EIKEN", Whole body bone scintigraphy, ^{99m}Tc -MDP