

《原 著》

 ^{99m}Tc -リン酸化合物における骨外集積像

竹林 茂生* 小野 慈* 小田切邦雄* 中森 昭敏*
 朝倉 浩一* 松井 謙吾* 田中 利彦** 及川 裕望**
 山本 洋一**

要旨 ^{99m}Tc -リン酸化合物による骨外集積は、種々の病態、疾患で観察され、骨シンチグラムの読影上の知識として必要であるとともに、 ^{99m}Tc -リン酸化合物の集積機序を推定する手がかりとしても興味がもたれている。

3,160例の骨シンチグラムより、骨外集積を示した77例について検討した。腫瘍には28例、非腫瘍には43例、病態不明には6例観察され、骨外集積部位に石灰化が確認されたのは15例であった。

非腫瘍では四肢浮腫19例、正常乳房15例、化骨性筋炎4例等に観察された。

腫瘍のうち悪性は癌性胸水9例、乳癌7例、肺癌3例、胃癌2例等であり、悪性腫瘍の骨シンチグラフィー施行2,350例の内27例に観察された。腺癌はその内63%を占めていた。

^{99m}Tc -リン酸化合物の骨外集積機序に関しては、Caとの関連について考察を加えた。

I. はじめに

^{99m}Tc -リン酸化合物による骨外集積像は、種々の病態、疾患で観察され、骨シンチグラムの読影上の知識として必要であるとともに、 ^{99m}Tc -リン酸化合物の集積機序を推定する手がかりとしても、興味がもたれている。

Berg ら¹⁾の乳癌への ^{99m}Tc -Diphosphonate集積の報告以来、すでに各種の病態で症例報告がなされているが、今回われわれも自験例に検討を加え報告する。

II. 対象、方法

昭和51年より昭和55年までの4年間に施行された骨シンチグラフィー3,160例より、心筋、脳、尿路病変および手術巣への集積を除外した骨外集

積について検討した。骨シンチグラフィー施行症例は、悪性腫瘍2,350例、良性骨疾患690例、その他120例であり、悪性腫瘍では乳癌が714例と最も多く、次いで泌尿器系の癌352例、肺癌340例であった。組織別では腺癌が最も多く、扁平上皮癌の約1.7倍を占めていた。

使用した核種は ^{99m}Tc -pyrophosphate、 ^{99m}Tc -diphosphonate、あるいは ^{99m}Tc -methylene diphosphonate(以下、 ^{99m}Tc -MDPと略す)であり、10~20 mCi 静注後3~6時間でスキャナー(JSS-351, BSW IIB-520)あるいはシンチカメラ(GCA-102, LFOV)にて撮像した。

また、 ^{99m}Tc -リン酸塩の骨外集積の程度として、近接の骨の集積度に近い集積をもつものを+2、それよりも低いものを+1、高いものを+3として分類した。

III. 結 果

骨シンチグラフィー施行3,160例より、77例(2.4%)の骨外集積が観察された。77例の骨外集積を分類すると、腫瘍への集積は28例、非腫瘍への集積は43例、病態不明が6例であった(Table 1)。

* 横浜市立大学医学部放射線医学教室

** 神奈川県立成人病センター放射線科

受付：56年3月19日

最終稿受付：56年6月5日

別刷請求先：横浜市南区浦舟町3-46 (番232)

横浜市立大学医学部病院放射線医学教室

竹林 茂生

Table 1 Extraskeletal accumulation of ^{99m}Tc -Phosphate complexes.

Calcifications were identified in microscopic section (*), and low kilovoltage radiograph of autopsy specimen of the mass (**).

	No. of cases	No. of Identified calcifications
MALIGNANT NEOPLASMS	27	7
pleural effusion	9	0
breast cancer	7	3 (1)*
lung cancer	3	0
gastric cancer	2	2
neuroblastoma	1	1
liver metastasis from gastric cancer	1	0
lung metastasis from uterus cancer	1	0
abdominal wall metastasis from lung cancer	1	1 (1)**
myosarcoma	1	0
lymphoma	1	0
BENIGN NEOPLASM	1	1
myoma uteri	1	1
NON-NEOPLASTIC CONDITIONS	43	5
edema in extremity	19	0
normal breast	15	0
myositis ossificans	4	4
radiation pneumonitis	3	0
myositis ossificans progressiva	1	1
amyloid deposits in skin	1	0
UNKNOWN CAUSES	6	2
in liver	2	0
in neck	1	1
in abdomen	1	1
in forearm	1	0
in leg	1	0
TOTAL	77 cases	15 cases

骨外集積を呈した腫瘍のうち悪性は27例あり、悪性腫瘍の骨シンチグラフィー施行2,350例の1.1%を占めていた。癌性胸水9例、乳癌7例、肺癌3例、胃癌2例、神経芽細胞腫、胃癌の肝転移、子宮癌の肺転移、肺癌の腹壁転移、筋肉腫、およびリンパ腫のそれぞれ1例に骨外集積が観察された。

良性腫瘍は子宮筋腫の1例であった。

Table 2 Degree of extraskeletal accumulation of ^{99m}Tc -phosphate complexes.

	1+	2+	3+
MALIGNANT NEOPLASMS			
pleural effusion	9	0	0
breast cancer	1	4	2
lung cancer	0	3	0
gastric cancer	0	1	1
neuroblastoma	0	1	0
liver metastasis from gastric cancer	0	1	0
lung metastasis from uterus cancer	0	1	0
abdominal wall metastasis from lung cancer	1	0	0
myosarcoma	0	1	0
lymphoma	1	0	0
BENIGN NEOPLASM			
myoma uteri	0	0	1
NON-NEOPLASTIC CONDITIONS			
edema in extremity	19	0	0
normal breast	15	0	0
myositis ossificans	0	1	3
radiation pneumonitis	3	0	0
myositis ossificans progressiva	0	1	0
amyloid deposits in skin	1	0	0
UNKNOWN CAUSES			
in liver	1	1	0
in neck	0	1	0
in abdomen	0	0	1
in forearm	0	1	0
in leg	1	0	0
TOTAL	52	17	8

腫瘍以外への集積には四肢浮腫19例、正常乳房15例、化骨性筋炎4例、放射線肺炎3例、進行性化骨性筋炎、および皮膚アミロイド沈着症に1例ずつ認められた。

その他、透析を施行している慢性腎不全の症例、および肺癌の症例の1例ずつに、びまん性肝集積像が観察され、また子宮癌の症例の側頸部、および乳癌の症例の左腹部における石灰化への集積、さらに乳癌の症例の浮腫の認められない前腕への集積が観察されたが、いずれの症例も精査されておらず病態不明とした。また、骨髄腫の症例で下腿に集積像が観察されたが、剖検所見にても腫瘍浸潤、あるいはアミロイド沈着等の異常は認められず病態不明に加えた。

骨外集積箇所に石灰化が観察された症例は15例

あり (Table 1), 腫瘍では乳癌 3 例, 胃癌 2 例, 神経芽細胞腫 1 例, 肺癌の腹壁転移 1 例, 子宮筋腫 1 例に認められ, 非腫瘍では化骨性筋炎 4 例, 進行性化骨性筋炎 1 例に, さらに病態不明の集積では頸部と左腹部に 1 例ずつ石灰化が認められた。なお, これらのうち乳癌 1 例は病理組織検査によって, 肺癌の腹壁転移例は剖検時に摘出した腫瘍の軟線撮影によって, はじめて微小石灰化が確認できた。

骨外集積を示した悪性腫瘍を組織型で分類すると, 腺癌 17 例, 扁平上皮癌 6 例, 未分化癌 1 例, その他 3 例となる。胃癌の 2 例は, ともに粘液腺癌であり, いわゆる印環細胞が認められた。

また, それぞれの骨外集積の程度を分類すると Table 2 に示したごとく, +1 は 52 例, +2 は 17 例, +3 は 8 例に観察された。癌性胸水, 四肢乳腫, 正常乳房, および放射線肺炎の集積度はすべて +1 であった。乳癌では +1 の集積度は 1 例のみで,

残り 6 例は +2 以上を示し, 肺癌の 3 例はともに +2 であった。また, 化骨性筋炎では +2 が 1 例で, +3 の集積度が 3 例にみられた。

IV. 症 例

[症例 1] 51歳, 女性. 左乳癌.

術前骨転移検索の目的で施行された骨シンチグラムにて, 左乳房に ^{99m}Tc-MDP の骨外集積像が観察される (Fig. 1a). この集積像はマンモグラムでの腫瘍と一致している (Fig. 1b). この症例ではマンモグラムにおいても, 光学顕微鏡での組織学的検索においても, 石灰化像は認められなかった。

[症例 2] 59歳, 女性. 胃癌術後再発.

局所再発をきたした粘液腺癌の症例である。^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラム前面像にて上腹部正中に骨外集積像が観察され (Fig. 2a), 右側面像ではこの集積像が前方に位置して認められる (Fig. 2b). 胃 X 線検査にて石灰化を併なった腫瘍



(a)



(b)

Fig. 1 Case 1. Fifty one year-old female with the left breast cancer. ^{99m}Tc-MDP bone scan (a) reveals extraosseous accumulation in the left breast, corresponding with the mass seen in the mammogram (b). In this case, no calcification was identified either in the mammogram or on histological examination.

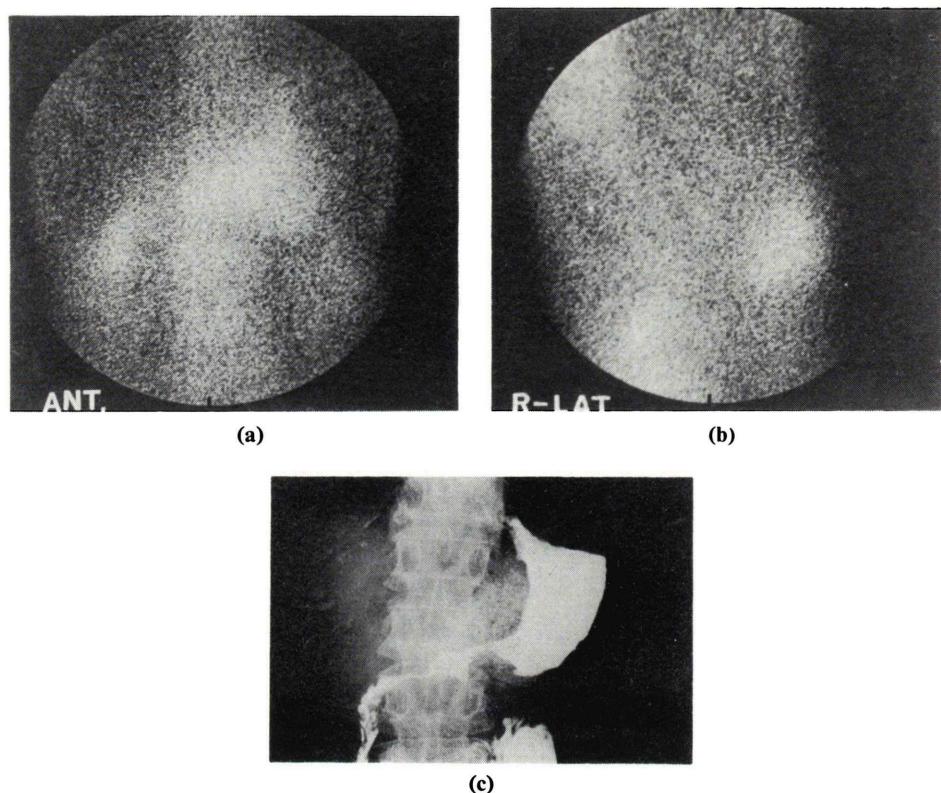


Fig. 2 Case 2. Fifty nine year-old female who had local recurrence of adenomucinous gastric cancer. ^{99m}Tc -MDP bone scan (a, b) reveals extraosseous uptake in antero-median portion of upper abdomen. Barium examination of residual stomach (c) demonstrates the rigidity of both lesser and greater curvatures with calcifications outside of the gastric lumen. The extraosseous uptake corresponds with the calcified mass.

陰影が観察され (Fig. 2c) 骨外集積部と一致している所見を認めた。この異常集積が遊離したテクネチウムの胃内集積でない事は、甲状腺等に集積が見られなかった事から理解し得る。

[症例 3] 67歳、男性。肺癌腹壁転移。

肺扁平上皮癌の左腹壁転移例である。左腹壁腫瘍へ放射線 1200rad を照射した時の ^{99m}Tc -MDP の骨シンチグラム後面像では、側腹部集積に左右差を認め、左側腹部に淡い骨外集積像を認めた (Fig. 3a)。腹部 CT 像では腫瘍の中心部に低濃度領域があり、中心壊死の可能性が示唆されたが石灰化は観察されなかつた (Fig. 3b)。しかし 1カ月後、剖検時に摘除した腫瘍の軟線撮影像には、微小石

灰像が確認された (Fig. 3c)。

[症例 4] 53歳、女性。子宮筋腫。

乳癌の骨転移検索の目的で施行した骨シンチグラムにて、膀胱上方に円形の ^{99m}Tc -MDP 集積像が観察された (Fig. 4a)。骨盤 CT 像では、この集積像に一致する腫瘍が子宮より突出した像として観察された (Fig. 4b)。子宮とともに腫瘍にも石灰化が認められ、この腫瘍は子宮筋腫と診断された。

[症例 5] 19歳、男性。化骨性筋炎。

頸椎損傷のため、四肢麻痺となった症例である。単純 X 線像では股関節周囲、両大腿軟部組織に著明な石灰化像が認められ (Fig. 5a), ^{99m}Tc -diphosphonate による骨シンチグラムでも、X 線像で

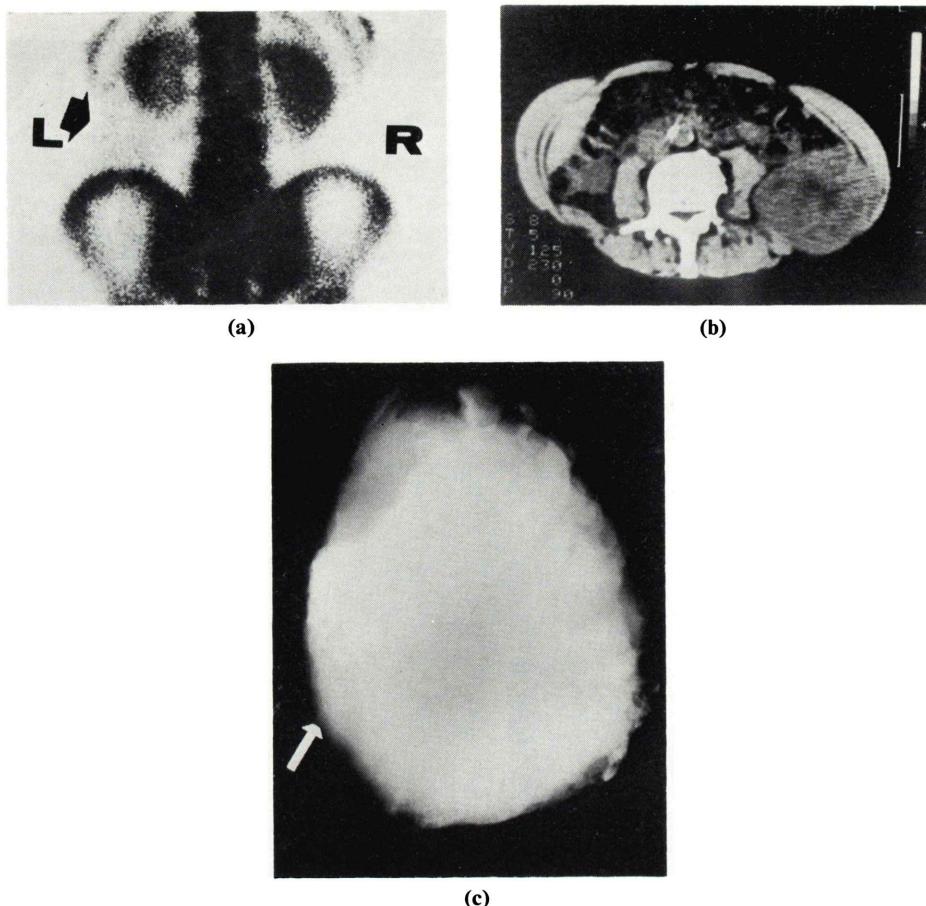


Fig. 3 Case 3. Sixty seven year-old male who had the left abdominal wall metastasis of the squamous cell carcinoma of the lung. ^{99m}Tc-MDP bone scan was performed during irradiation of the metastasis. Posterior scan (a) shows increased accumulation in the left flank. Subsequent CT scan (b) demonstrates large mass with central necrosis, but no calcific density. After one month, the radiograph with soft tissue technique (c) shows fine calcifications (arrow) in the autopsy specimen.

の軟部組織の石灰化に一致した集積像がみられた (Fig. 5b).

V. 考 察

^{99m}Tc リン酸化合物の骨外集積像は、すでに種々の病態で報告されており、腫瘍では乳癌^{1,2)}、肺癌^{2,3)}、神経芽細胞腫^{4,5)}、癌性胸水^{3,6,7)}等でまた腫瘍以外は心筋梗塞⁸⁾、脳梗塞⁹⁾、化骨性筋炎³⁾、Tumoral calcinosis^{10,11)}、正常乳房¹²⁾等での報告がみられる。

胃癌への集積は文献上、Singh ら¹³⁾の報告した一症例のみで今回われわれの報告した 症例の中の胃癌の 2 例は、それに次ぐものである。

骨外集積像は、われわれの症例では 3,160 例中 77 例 (2.4%) に観察されており、決して珍しい現象とはいえない。

骨外集積の内、悪性腫瘍への集積に関しては、悪性腫瘍の骨シンチグラフィー施行 2,350 例中 27 例 (1.1%) に認められた。また、これは全骨外集積 77 例中 35% であり、骨外集積の 87% を占めたと

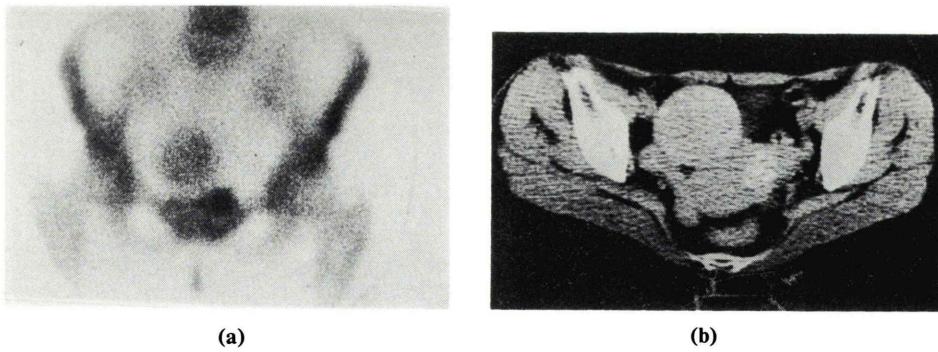


Fig. 4 Case 4. Fifty three year-old female with breast cancer. ^{99m}Tc -MDP bone scan for metastasis survey (a) reveals round radionuclide accumulation above the bladder. CT image (b) demonstrates a round solid mass arising from the uterus. The mass as well as the uterus contains calcific densities. This mass was found to be myoma uteri.

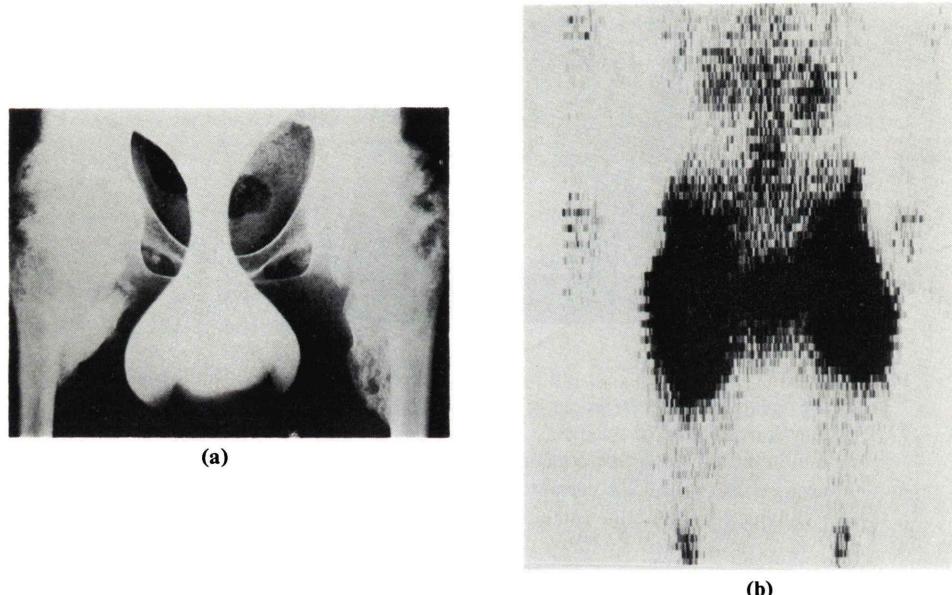


Fig. 5 Case 5. Nineteen year-old male who had tetraplegia due to cervical injury followed by myositis ossificans. Plain radiograph (a) shows marked calcifications in the soft tissue around hip joints. ^{99m}Tc -diphosphonate bone scan (b) reveals massive radionuclide accumulation corresponding to the calcifications in the soft tissue.

する中間ら³⁾の報告、65%を占めたとする Poulose ら¹⁴⁾の報告とは異なり、それ程頻度は高くなかった。組織型を検討すると中間ら³⁾の報告では腺癌が最も多く、61%を占めていた。われわれの症例

においても同様に、腺癌が最も多く63%であり扁平上皮癌の約3倍を占めていた。骨シンチグラフィー施行症例に腺癌が多く、扁平上皮癌の約1.7倍である事を考慮しても、 ^{99m}Tc -リン酸化合物の

腺癌への集積傾向が強い事がうかがえる。胃癌に関しては、われわれ、および Singh ら¹³⁾の症例とも石灰化を併なつた粘液腺癌であり、変性をきたしやすい組織型と^{99m}Tc-リン酸化合物集積との関連が推定される。

^{99m}Tc-リン酸化合物の骨外集積機序については、種々の説があり定説が得られていない。以下、集積機序に関して考察する。

軟部組織の浮腫への^{99m}Tc-リン酸化合物の集積に関しては集積の程度は弱く、この現象は眞の集積増加ではなく細胞外組織への貯留傾向による見かけ上の集積増加と考える。

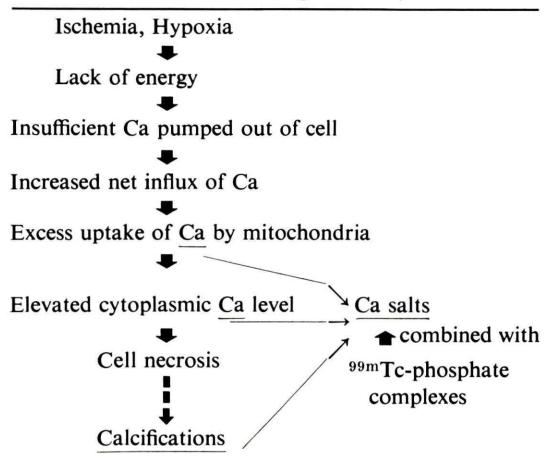
また、正常乳房の集積にしても集積程度は弱く、乳房のために胸部の軟部組織が厚くなりバックグラウンドが増加しているにすぎないと推定する。

さらに、癌性胸水への集積も、われわれの症例では集積の程度は弱く、木田ら⁶⁾、鐘ら⁷⁾の報告のごとく胸膜をとおして血液内の^{99m}Tc-リン酸化合物が胸水中に滲出したためと考えられる。

その他の軟部組織への集積については、われわれは Ca との関連を重視している。われわれの症例では15例(19%)に骨外集積部の石灰化を認めており、そのうち1例は病理標本の軟線撮影、1例は光学顕微鏡での組織学的検索にて微小石灰化が確認された。今回すべての骨外集積例について石灰化の有無を病理標本にて検討できなかったが、病理標本で石灰化がはじめて見つかる症例や¹⁵⁾、われわれの症例のごとく摘出標本の軟線撮影によって、はじめて微小石灰化が確認された例もある。さらに、D'Agostino ら¹⁶⁾の報告のごとく心筋梗塞例で電子顕微鏡にてミトコンドリア内に Ca 塩の沈着が認められた事から、^{99m}Tc-リン酸化合物の集積と Ca 塩との関連が推定されよう¹⁷⁾。

また、Wrogemann ら¹⁸⁾の細胞壊死と Ca に関する研究成果から考察を加えると Table 3 に示すごとく、腫瘍細胞あるいは障害された細胞の一部は低酸素状態によりエネルギーが欠乏し、そのため Ca イオンが細胞外に排出されず、ミトコンドリア、細胞質内に過剰に取り込まれハイドロキシアパタイト等の Ca 塩として貯積される。^{99m}Tc-

Table 3 Proposed mechanism for extraosseous accumulation of ^{99m}Tc-phosphate complexes.
Modified from Wrogemann K, Pena J.¹⁸⁾



リン酸化合物はこれらミトコンドリア、細胞質内の Ca 塩あるいは細胞壊死後生じた石灰化の Ca 塩と結合し、骨外集積像を呈するものと推定される。

一方、^{99m}Tc-リン酸化合物の集積を示した神経芽細胞腫の症例では電子顕微鏡による組織学的検索にても Ca 塩の沈着が確認できなかった例も報告されている⁴⁾。これらの事に関して Zimmer ら¹⁹⁾の acid phosphatase 説も無視し得ない。すなわち、彼らは acid phosphatase の結合基に^{99m}Tc-リン酸化合物が結合し骨外集積を呈するとし、また骨外集積の観察された正常乳房、乳癌組織には acid phosphatase の増加があると述べている¹²⁾。

また、骨外集積は骨シンチグラムの際の副次的所見としてだけではなく、各種の疾患、病態を評価する上でも有用である。例えば、筋肉腫ではガリウムスキャンとともに腫瘍のひろがりの診断として、神経芽細胞腫では治療効果の判定として集積程度の変化を観察する事は必要であろう。さらに、化骨性筋炎ではX線所見ではっきりしない異所性骨化の活動性を判定する手段として有効であり、脳血管障害や脊髄損傷による麻痺患者の化骨性筋炎の早期診断、リハビリテーション等の効果判定に有用である²⁰⁾。

VI. まとめ

^{99m}Tc -リン酸化合物による骨シンチグラフィーを施行した3,160例において、骨外集積を示した77例(2.4%)について検討した。骨外集積を認めた症例は腫瘍28例、非腫瘍43例、その他病態不明6例であった。その内、骨外集積部位に石灰化が確認されたのは15例であった。

腫瘍では悪性腫瘍が27例あり、悪性腫瘍の骨シンチグラフィー施行2,350例の1.1%を占めていた。組織別では腺癌への集積が多く骨外集積を呈した悪性腫瘍の63%を占めていた。

骨外集積の機序に関してはCa塩との関連について考察を加えた。

なお、本論文の要旨は第20回日本核医学会総会にて発表した。

文献

- 1) Berg GR, Kalisher L, Osmond JD, et al: ^{99m}Tc -diphosphonate concentration in primary breast carcinoma. Radiology **109**: 393-394, 1973
- 2) Matsui K, Yamada H, Chiba H: Visualization of soft tissue malignancies by using ^{99m}Tc -pyrophosphate. J Nucl Med **14**: 632-633, 1973
- 3) 中間昌博, 菅原正, 古瀬信, 他: ^{99m}Tc -diphosphonateによる骨外集積について. 日本医学会誌 **37**: 941-948, 1977
- 4) McCartney W, Nusnowitz ML, Reinmann BEF, et al: ^{99m}Tc -diphosphonate uptake in neuroblastoma. Am J Roentgenol **126**: 1077-1081, 1976
- 5) 三好真琴, 鶴海良彦, 鴨井逸馬, 他: Neuroblastomaのbone scintigraphy, とくに骨組織外集積について, その臨床的有用性の検討. 日本医学会誌 **40**: 458-465, 1980
- 6) 木田利之, 大竹良夫, 鈴木晃, 他: 悪性胸水における $^{99m}\text{Tc}-\text{MDP}$ の異常集積の経験. 臨放 **25**: 1207-1210, 1980
- 7) 鐘哲也, 佐々木康夫, 藤後英雄: 悪性胸膜炎における ^{99m}Tc -diphosphonateの胸水への移行(抄録). 核医学 **15**: 1083-1084, 1978
- 8) Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, et al: Detection of acute myocardial infarction in human using ^{99m}Tc -stannous pyrophosphate. J Nucl Med **15**: 531, 1974
- 9) Wenzel WW, Heasty RG: Uptake of ^{99m}Tc -stannous polyphosphate in area of cerebral infarction. J Nucl Med **15**: 207-209, 1974
- 10) Eugenidis N, Locher JT: Tumoral calcinosis imaged by bone scanning. J Nucl Med **18**: 34-35, 1977
- 11) Brown ML, Thrall JH, Cooper RA: Radiography and scintigraphy in tumoral calcinosis. Radiology **124**: 757-758, 1977
- 12) Schmitt GH, Holmes RH, Istiman AT, et al: A proposed mechanism for ^{99m}Tc -labeled pyrophosphate and diphosphate uptake by human breast tissue. Radiology **112**: 733-735, 1974
- 13) Singh A, Rosenbloom M, Usher S, et al: Extraosseous accumulation of ^{99m}Tc -phosphate tracers. J Can Assoc Radiol **28**: 219-221, 1977
- 14) Poulou KP, Reba RC, Eckelman WC, et al: Extraosseous localization of ^{99m}Tc -pyrophosphate. Brit J Radiol **48**: 724-726, 1975.
- 15) Samuels LD: Lung scanning with ^{87}Sr in metastatic osteosarcoma. Am J Roentgenol **104**: 766-769, 1968
- 16) D'Agostino AN, Chiga M: Mitochondrial mineralization in human myocardium. Amer J Clin Path **53**: 820-824, 1970
- 17) Bonte FJ, Parkey RW, Graham KD, et al: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts. Radiology **110**: 473-474, 1974
- 18) Wrongemann K, Pena J: Mitochondrial calcium overload. Lancet **27**: 672-673, 1976
- 19) Zimmer AM, Istiman AT, Holmes RA: Enzymatic inhibition of diphosphonate: A proposed mechanism tissue uptake: J Nucl Med **16**: 352-356, 1975
- 20) 伊藤利之, 佐鹿博信: 異所性骨化の発生機序. 総合リハ, **12**: 1021-1029, 1977

Summary

Extraosseous Accumulation of ^{99m}Tc -Phosphate Complexes

Shigeo TAKEBAYASHI*, Yoshimi ONO*, Kunio ODAGIRI*, Akitoshi NAKAMORI*, Koichi ASAKURA*, Kengo MATSUI*, Toshihiko TANAKA**, Yubo OIKAWA** and Yoichi YAMAMOTO**

*Department of Radiology, School of Medicine, Yokohama City University

**Department of Radiology, Kanagawa-ken Seijin-byo Center

Bone scans with ^{99m}Tc -phosphate complexes of 3160 cases, including 2350 cases of malignant neoplasms, were reviewed to analyse extraosseous accumulation. Seventy seven cases demonstrated abnormal extraosseous accumulation. Twenty eight cases were neoplasms (malignant pleural effusion, breast cancers, lung cancers, gastric cancers, etc.). Forty three cases were non-neoplastic conditions (edema in extremities, normal breasts, myositis ossificans, etc.). And the remainder were of unknown pathological causes. The tracers accumulation in the lesions with calcifications were

observed in 15 cases.

All neoplasms with the tracers accumulation were malignant, except for one case of myoma uteri. Sixty three per cents of malignant neoplasms with extraosseous uptake were noted as adenocarcinomas histologically.

Possible mechanism of extraosseous accumulation of the tracers was discussed.

Key words: Bone scintigraphy, Extraosseous accumulation, ^{99m}Tc -phosphate complexes, Calcification, Calcium.