

《原 著》

放射線治療の骨シンチグラムに及ぼす影響について

角 文明* 中島 哲夫* 砂倉 瑞良* 石原 明德**
佐々木康人*** 永井輝夫****

要旨 骨スキャンは骨組織の局所機能を反映するもので、局所機能の亢進した部位は陽性像として、著しく低下した部位は欠損像としてみとめられる。過去に胸椎か腰椎が照射野に含まれる放射線治療を受けた67例の99mTcスキャンについて、椎骨への放射能集積と照射から骨スキャン実施までの期間および受けた照射線量との関係を検討した。照射線量が5,000 rad以上でかつ照射終了後3か月以上経過した場合に高頻度に椎骨への放射能集積が減少した。このことから照射後の骨スキャンにみられる骨への放射能集積減少は照射がひきおこす後期反応に基づく骨の局所機能低下に由来すると考えられた。⁶⁷Ga クエン酸による腫瘍スキャンの放射能集積についても同様に検討したところ、放射能集積は照射開始後早期に減少していることが多く、1,000 rad以下の低線量でもみとめられた。これは⁶⁷Ga クエン酸が骨組織ではなく放射線感受性のより高い骨髄の造血系細胞により集積することを推論させた。

I. はじめに

骨スキャンは1942年に Treadwell¹⁾が Ca 類似物質である ⁸⁹Sr が骨腫瘍に異常に多く集積したとの報告に端を発し、以後各種の放射性医薬品がこの目的に使用された。1971年に Subramanian²⁾が ^{99m}Tc 標識リン酸化合物 (triphosphate) を用いて骨シンチグラムを行って以来、^{99m}Tc 標識骨スキャン用放射性医薬品が次々と開発された。現在では良好な像と非特異的ではあるが早い病期に異常陽性所見が出現することにより、骨シンチグラムは骨疾患の検索に不可欠の検査となっており、

特に転移性骨腫瘍のスクリーニング検査としての有用性がみとめられている^{3,4)}。骨スキャンが呈する異常所見は当初、陽性像のみと考えられていたが、明らかに病変があるにもかかわらず周辺の正常骨組織と同じ集積を示す場合 (false negative) や⁵⁾、むしろ放射能集積の減少をみとめる欠損像を呈する場合がある^{6,7)}。骨スキャン上、放射能集積の欠損像としてみとめられた症例について、欠損像に一致して X 線写真上腫瘍を確認したもののや、手術または剖検時に腫瘍が骨組織に置き換っていた症例についてはまとめて別に報告した⁸⁾が、放射線治療の目的で照射を受けた症例のうち、照射野に含まれる骨組織の放射能集積が照射野に含まれない正常骨組織に比べて著しく低下する場合のあることが知られている。今回、この放射線治療のための照射が骨スキャンの放射能集積に及ぼす影響について、照射から骨スキャン実施までの期間ならびに照射線量と放射能集積との関係を検討した。

II. 対象と方法

当センター開設(昭和51年11月)以来、昭和54年10月までに骨スキャンを行った症例のうち、それ

* 埼玉県がんセンター放射線部
(現在群馬県立ガンセンター麻酔科)

** 埼玉県立がんセンター病理部
(現在三重大学医学部病理学教室)

*** 聖マリアンナ医科大学第三内科
(現在東邦大学医学部放射線科教室)

**** 群馬大学医学部放射線科

受付: 56年12月23日

最終稿受付: 57年4月14日

別刷請求先: 埼玉県北足立郡伊奈町大字小室 818

(☎ 362)

埼玉県立がんセンター放射線部

角 文明

以前に放射線治療の目的で放射線照射を受け、照射野内に胸椎または腰椎の一部が含まれている67例を対象とした。電子線による照射を受けた例は除外した。骨スキャンののべ件数は99件である。67症例はいずれも悪性腫瘍を原発巣に有しており、その原疾患の内訳を Table 1 に示した (Table 1)。

Table 1

Primary disease	No. of cases
Lung cancer	42
Esophageal cancer	5
Malignant lymphoma	4
Seminoma	2
Malignant thymoma	2
Prostate cancer	2
Thyroid cancer	1
Tongue cancer	1
Neuroblastoma	1
Wilms' tumor	1
Hypernephroma	1
Rhabdomyosarcoma	1
Cervical cancer	1
Breast cancer	1
Unknown etiology	1
total	67

また ^{67}Ga クエン酸による腫瘍スキャン (以下 Ga スキャン) が照射後実施された31症例については、同じ部位への Ga の集積を比較検討した。使用した装置は Searl 製 LFOV型ガンマカメラ、マイクロドットイメージャおよびマルチフォーマットカメラで骨スキャンは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Methylene Diphosphonate (MDP) または Ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) 約 10 m Ci を静脈内投与後 3~4 時間より撮像を開始した。前後面の全身像をスキャンスピード 32 cm/分で撮り、胸部と腹部はそれぞれ前後画像を局所像として撮像したが、骨スキャンの放射能集積の判定には後面全身像を用い、一部の症例では後面局所像とガンマカメラに接続したシンチパック 200 から得られるプロフィール表

Table 2 Results of Bone Scans

Accumulation of Radioactivity	No. of scans
Decreased uptake	34
Equivocal uptake	29
Equilibrated uptake	27
Increased uptake	1
Undetermined	8
total	99

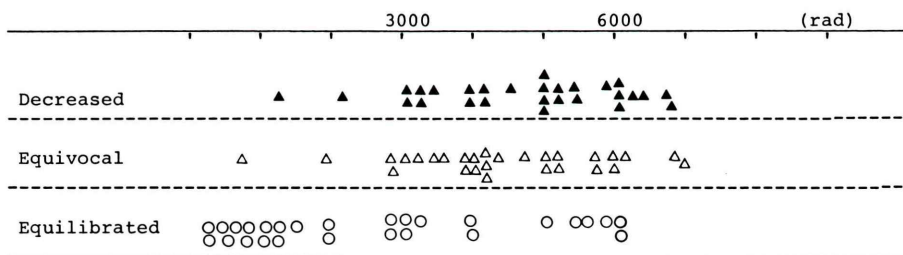


Fig. 1 Correlation between Irradiation Dose and Uptake of Radioactivity.

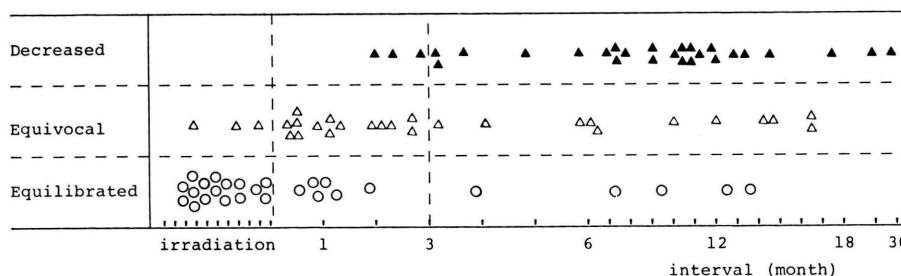


Fig. 2 Correlation between Interval and Bone Scans.

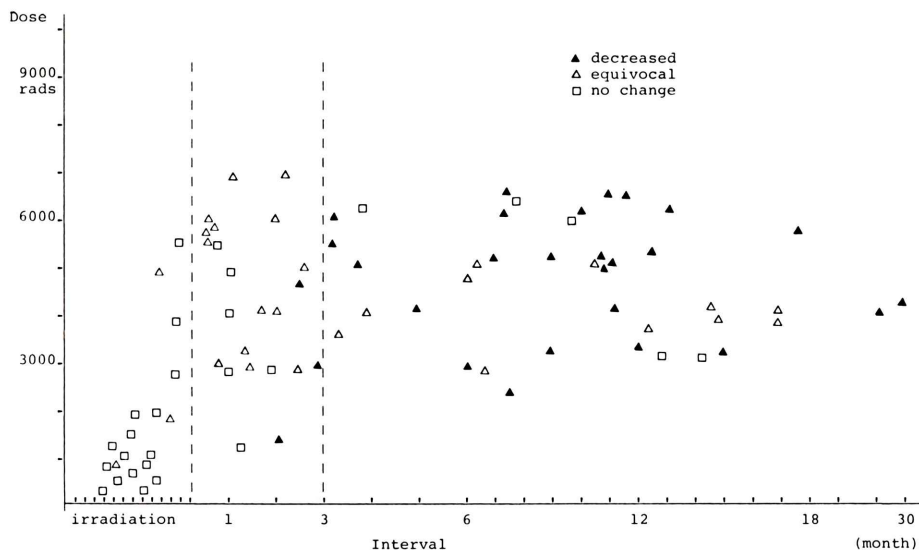


Fig. 3 Correlation among Irradiation Dose, Interval and Uptake on Bone Scans.

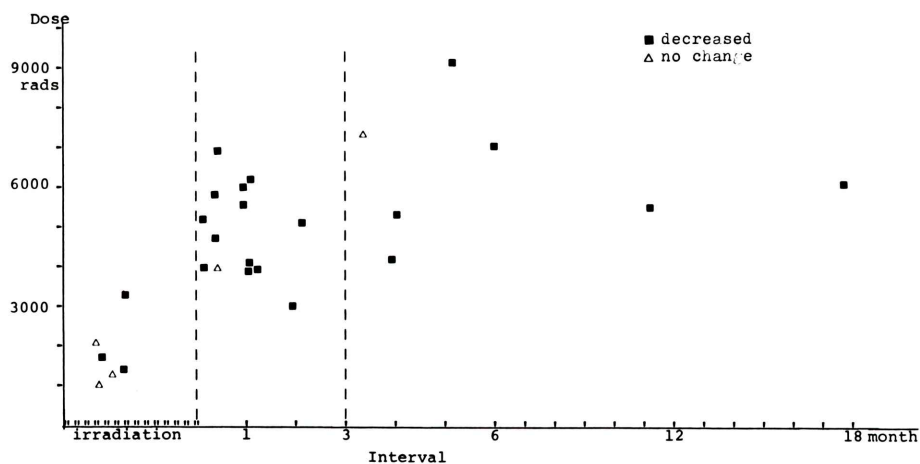


Fig. 4 Correlation among Irradiation Dose, Interval and Uptake on Ga scans.

示を参考にした。Ga スキャンは ^{67}Ga クエン酸約 2 mCi を静注後 3 日目に撮像した。これも前後面の全身像を撮ったが、判定には後面像を用いた。照射装置は東芝リニアアクセラレーター LMR-15 を用い、1 門または対向 2 門照射を受けている。

骨スキャンの判定は、照射野内の椎骨への放射能集積が他の正常椎骨に比べて著しく減少している場合と照射前に骨スキャンを行っている場合は照射前の骨スキャンの集積より明らかに低下して

Table 3 Results of Ga-67 citrate Scans

Accumulation of radioactivity	No. of scans
Decreased uptake	22
Equilibrated uptake	5
Increased uptake	0
Undetermined	4
total	31

る場合を“decreased”，変化のないものを“equilibrated”，やや減少しているが判定に迷うものを

“equivocal”とした。“increased”は照射野に一致した胸椎または腰椎の放射能集積が増加した場合や照射前の骨スキャンと比べて照射野内の椎骨に陽性像が出現した場合を含めた。多発性の陽性所見のために判定困難な場合は“undetermined”とした。

III. 結 果

99件の骨スキャン中，“undetermined”は8件で、残り91スキャン中，“decreased”は34件(37

%), “equivocal”と“equilibrated”はそれぞれ29件(32%), 27件(30%)で、1件が“increased”であった(Table 2). 照射線量と骨スキャンの放射能集積の関係は Fig. 1 の如くで, “decreased”であった28件の骨スキャン中26件が3,000 rads以上の線量を照射されているが, これは3,000 rads以上照射を受けた61件の43%にすぎず, 57%の37件は“equivocal”か“equilibrated”を示した. 照射からの期間と放射能集積の関係は Fig. 2 に示すが, “decreased”を示した28件の骨スキャンのうち25件

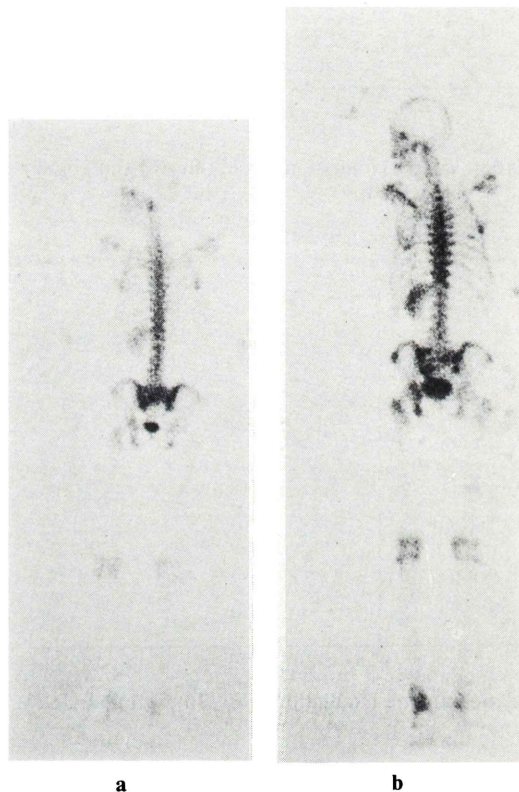


Fig. 5 Seminoma

- a. The posterior view of bone scan, taken 19 months after irradiation of 3,000 rads for the paraaortic metastasis, shows little decreased in accumulation of radioactivity in the lumbar spines. Loss of accumulation of radioactivity in the right kidney is due to right nephrectomy.
- b. The bone scan taken 8 months after next irradiation to paraaortic region, which was performed 21 months following the first irradiation, shows decreased deposit of radioactivity in the entire lumbar spines. Several areas of increased accumulation of radioactivity are seen in the pelvic bones and right hip joint. The left foot also shows increased radioactivity.

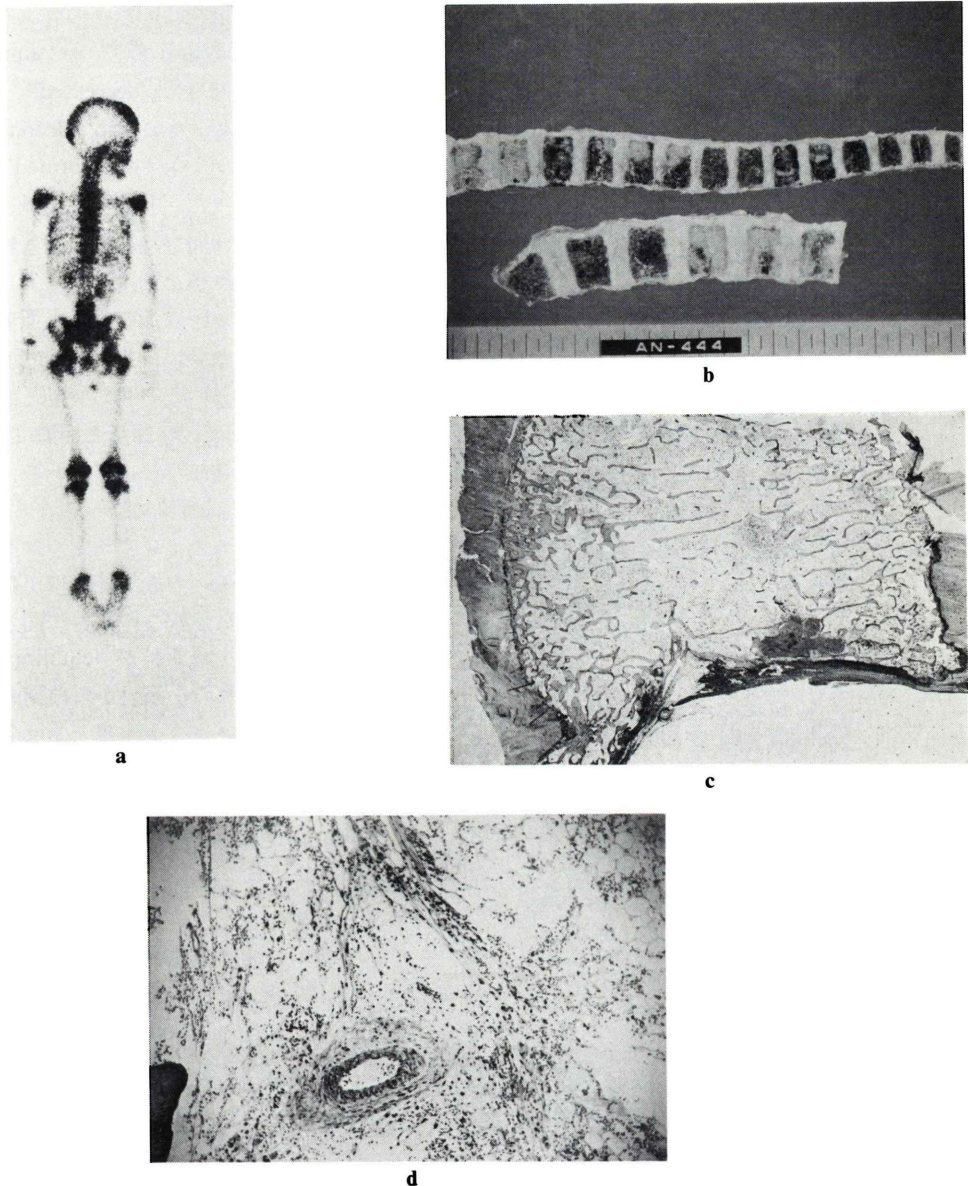


Fig. 6 Neuroblastoma

- a. The posterior view of bone scan, which was performed 11 months after irradiation of 3,800 rads to the abdomen involving lower thoracic and whole lumbar spines, shows apparent decrease of accumulation of radioactivity in the spines corresponding to irradiation field.
- b. The macroscopic observation of thoracic and lumbar spines shows fatty degeneration from 11 thoracic spine to third lumbar spine. Metastatic lesions are seen in the second, third, 6, 7, 8 and 9th thoracic spines.
- c. Histology of second lumbar spine at necropsy shows decreased normal bone tissue. Metastatic change is seen in the lower portion.
- d. The microscopic examination shows fatty tissue instead of normal bone tissue. The fibrotic tissue is noted around the vessel.

(90%)は照射終了後3か月以上経過していた。これは3か月以上経過して実施された41件の61%に相当する。3か月以内に骨スキャンが実施された42件のうち“decreased”を示したのは3件(8%)であった。ただし、1か月以上の間隔をおいて同じ部位に重複照射を行った7症例はこれらの図の対象からは除外した。

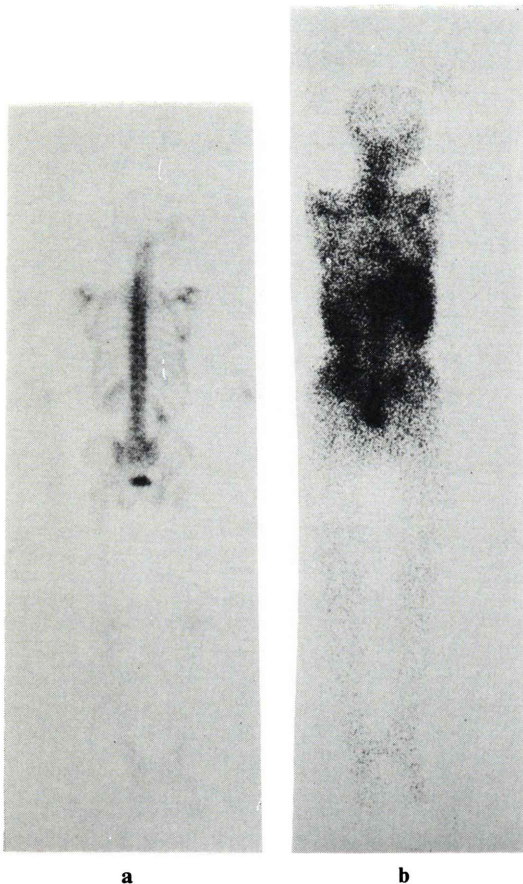


Fig. 7 Lung cancer

- The posterior view of the bone scan, which was performed during irradiation therapy, shows mildly increased accumulation of radioactivity in the thoracic spines corresponding to the irradiation field.
- The posterior view of the scan using Ga-67 citrate performed during irradiation therapy shows clear-cut decrease of accumulation of radioactivity in the thoracic spines corresponding to the irradiation field.

12例では照射後2回以上の骨スキャンを行ったが、1回目が“equivocal”か“equilibrated”であったものが2回目に“decreased”となった場合が8例にみられた。その逆に“decreased”から2回目に“equivocal”や“equilibrated”に回復をみせたものはなかった。Fig. 3は横軸に照射から骨スキャンまでの期間を、縦軸に照射線量を取り、各骨スキャンの集積を判定しプロットしたものであるが、3,000 rads以上の線量を照射され、照射後3か月以上経過して行われた39件の骨スキャンのうち24件(62%)が“decreased”を示した。さらに5,000 rads以上の線量を照射された後3か月以上経過した21件の骨スキャンのうち16件(76%)が“decreased”を示した。

31件のGa スキャンの判定では4件が胸腰椎を含む骨組織全汎への放射能集積がほとんどなく判定不能であった。残りの27件に関する判定は22件が“decreased”で5件が“equilibrated”であった(Table 3)。これらを照射からの期間を横軸に線量を縦軸にとりプロットするとFig. 4の如くとなり、照射線量は3,000 rads以下でも6件中3件が“decreased”を示し、3か月以内のGa スキャン20件のうち16件(80%)が“decreased”を示した(Fig. 4)。これは骨スキャンよりもGa スキャンの方が早い時期に少ない線量を受けただけで胸椎や腰椎への放射能集積が低下することを示している。

骨スキャンで“increased”を示した1例は照射開始後5日目で、1,000 rads照射時に行った骨スキャンであった。

代表的症例を掲げる。

[症例1 M.Y. セミノーマ 32歳 男]

右睪丸腫瘍にて右除睪術を施行した後、セミノーマの診断を受け旁大動脈領域への照射を受けた。3,000 radsの照射終了1年7か月後に骨スキャンを行ったが、腰椎部の放射能集積は“equivocal”と判定された。さらに3,050 rads追加照射を受けた後、8か月後に実施された骨スキャンでは腰椎への集積は明らかに低下した(Fig. 5-a, b)。

[症例2 K.K. 神経芽細胞腫 6歳 女]

持続的発熱を主訴とし、腹部X線写真で右上

腹部に石灰化を伴う腫瘤をみとめた。手術の結果、右副腎の神経芽細胞腫の組織診断を得た。術後照射として対向2門により総線量 3,800 rads を受けた。11か月経過した時点での骨スキャンでは、照射部位に含まれる下部胸椎と上部腰椎の放射能集積が著しく低下していた (Fig. 6-a)。骨スキャン施行より10日目に死亡し得られた剖検所見では第11, 12胸椎と第1~3腰椎は膠様骨髄化し骨細胞が極度に減少し、間質には脂肪と線維化がみられた。血管壁は肥厚し、血管周囲には線維化がみとめられた (Fig. 6-b, c, d)。

〔症例3: U.T. 肺癌 75歳 男〕

右中間気管支の閉塞があり、気管支鏡検査で扁平上皮癌と診断され、腫瘤と縦隔に照射された。照射開始後5日目、1,000 rads 受けた時点で骨スキャンを実施したところ、照射野に含まれる胸椎は全体に放射能集積が増強していた。また9日目、1,600 rads 照射された時点で Ga スキャンを行ったが、照射野に一致する胸椎部への放射能集積は著しく減少していた (Fig. 7-a, b)。

IV. 考 察

放射線治療のための照射を受けた後骨スキャンを実施した症例について、照射野内に含まれる椎骨への放射能集積を検討した。83件中28件 (34%) が “decreased” を示し、3,000 rads 以上照射された61件中26件 (43%) および照射終了後3か月以上経過して実施された41件中25件 (61%) が “decreased” を示した。一方、3,000 rads 以上の線量をうけ3か月以上経過した後実施された骨スキャン39件のうち24件 (61%) が “decreased” を示したが、同じく3か月以上経過したうち5,000 rads 以上の線量を受けた21件中 “decreased” を示したのは16件 (76%) であった。このことから3,000 rads 以下の線量または照射終了後3か月以内に実施された骨スキャンでは放射能集積低下を示すものは少なく、一定以上の線量を照射された後3か月以上経過した場合に集積低下が高頻度に認められることがわかる。3か月以上経過した場合は照射された線量が多くなる方が更に高頻度となる。また放

射能集積低下を示した6歳の神経芽細胞腫の1例の剖検所見では骨りょうが著しく減少し脂肪細胞に置き換え、血管壁が肥厚し血管周囲には線維化がみられた。

組織の放射線感受性は組織母細胞の感受性と間質組織の感受性とに分けて考えることができる。組織への放射線照射の影響には早期反応と後期反応があるが、早期反応は照射を受けた実質細胞 (母細胞) の直接的反応によるもので、後期反応は毛細血管など間質結合組織への影響に基づく反応であるといわれている。骨組織では母細胞の放射線感受性は極めて低く血管分布も乏しい。したがって少線量の放射線照射を受けた場合の変化は乏しく、早期反応として認められることは少なく、5,000 rad 以上の多線量照射で後期障害が現われるとされている⁹⁾。今回の結果は骨組織の放射線感受性とよく相関した。また今回の症例中、2回以上骨スキャンを実施した例で、一旦低下した放射能集積が回復をみせたものはなかった。また照射が極く早期に骨へ与える影響として炎症性変化にもとづく反応が想定され、骨スキャンでの放射能集積が増加することが予想されたが、明らかに増加とみとめたものは一件だけであった。しかし僅かな集積増加を判定することは今回の方法では困難であり、この推論を否定することはできないと考える。

一方、照射された椎骨への ⁶⁷Ga クエン酸の集積低下は照射期間中や照射終了後早期にすでに現われることが示された。またそれは低線量の照射でも発現した。これは骨の放射線感受性と一致しない。しかし骨髄内の造血系細胞は細胞として極めて高い放射線感受性を有しており、造血細胞の早期にみられる一過性の減少は 100 rad でみとめられ、300 rad では不可逆的な再生不能に陥いる⁹⁾といわれる。骨スキャンと比べて Ga スキャンでの集積減少が著しく早期に出現し、かつ低線量で発現するのは ⁶⁷Ga クエン酸が放射線感受性の高い骨髄細胞により集積することを示唆している。

今回の結果は骨スキャンにおける放射能集積低下が放射線照射に対する骨組織の後期反応によっ

てひきおこされることを推論させる。骨スキャン上の陽性像は骨組織の生理的機能の局所的亢進を反映するものであり、骨スキャンは病的組織に特異的に集まる放射能“magic bullet”をトレーサーとする検査ではない¹⁰⁾。したがって局所機能の不活性化により集積は低下する。骨組織の局所機能は骨細胞の量や血管分布と十分な血流が維持された上で、これに加わる物理的または化学的刺激によって左右される。腫瘍組織が骨組織にとってかわることにより骨スキャン上欠損像を呈することは別に報告したが、放射線治療のための照射を受けた骨も 5,000 rad 以上の線量を受け 3 か月以上経過した場合は骨スキャン上高率に放射能集積低下を示した。これは照射による後期障害による骨の機能低下を表わしていると推定される。

本論文の要旨は第19回日本核医学会総会(1979年, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Treadwell A DE G, Low-Beer BVA, et al: Metabolic studies on neopls, of bone with the aid of radioactive strontium. *Am J of Medical Science*, **204**: 521-530, 1942
- 2) Subramanian G, McAfee JG: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging: *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 3) 小山田日吉丸, 折井弘武, 田部井敏夫, 他: ^{99m}Tc-燐酸化合物による全身骨シンチグラム——数種の^{99m}Tc-燐酸化合物についての臨床的見地からの比較と問題点および転移性骨腫瘍の検出について——. *核医学* **12**: 273-287, 1975
- 4) 角 文明, 中島哲夫, 佐々木康人, 他: 肺癌骨転移巣の早期検出に対する骨スキャンの有用性. 第37回日本医学放射線学会総会, 1978
- 5) 小泉 潔, 利波紀久, 久田欣一: 多発性骨髄腫10例における ^{99m}Tc-diphosphonate による骨スキャン所見の検討. *核医学* **15**: 553-559, 1978
- 6) Georgen TG, Alazraki NP, Halpern SE, et al: Cold bone lesions; a newly recognized phenomenon of bone imaging. *J Nucl Med* **15**: 1120-1124, 1974
- 7) Sy WM, Westring DW, et al: Cold lesion on bone imaging. *N Nucl Med* **16**: 1013-1016, 1975
- 8) 角 文明, 中島哲夫, 佐々木康人, 他: 骨スキャン上欠損像を呈した骨病変. *核医学* **17**: 655-664, 1980
- 9) 池田道雄: 臨床における基本的事項, 現代産科婦人科大系. 第13巻G, 倉智敬一, 坂元正一, 鈴木雅洲編集, 中山書店, 東京, 1972, p 241-261
- 10) Wagner HN Jr: *Radiopharmaceuticals*, Subramanian G, Rhodes DA, Cooper JF, Sodd BJ eds. *The Society of Nuclear Medicine*, New York, 1975, p. xiii-xv

Summary

The Effect of Radiation Therapy on Bone Scintigraphy

Bunmei KADO*, Tetsuo NAKAJIMA*, Mizuyoshi SAKURA*, Akinori ISHIHARA**,
Yasuhito SASAKI***, Teruo NAGAI****

** Division of Radiology, Saitama Cancer Center*

*** Division of Pathology, Saitama Cancer Center*

****Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine*

***** Department of Radiology, Gunma University School of Medicine*

With the purpose to evaluate effect of radiation therapy on bone scintigraphy, ninety nine bone scans and Ga-67 citrate tumor scans were performed on 67 patients, including 42 with lung cancer, 5 with esophageal cancer, 4 malignant lymphoma and 15 with other malignancy. The spinal uptake of Tc-99m diphosphonate and Ga-67 citrate were evaluated during or after radiation therapy involving thoracic and lumbar spines. The correlation among the spinal uptake of radioactivity in the radiation field, the irradiation dose and the interval after radiotherapy was investigated. The results revealed that 34 of 99 bone scans (34%) showed "decreased" radioactivity in the irradiated spines. Twenty six of 41 bone scans (63%) performed more than three months after radiotherapy showed "decreased" spinal uptake. Among the same 41 bone scans, 16 of 21 bone scans (76%) taken in patients who

received more than 5000 rads showed "decreased" spinal uptake. The decreased spinal uptake was irreversible. Eight cases changed to "decreased" from "equilibrated" during follow up study after radiotherapy. Twenty two of 31 cases (71%) with Ga tumor scans, which were performed in the earlier periods and with less dose of radiotherapy as compared with bone scans, showed "decreased" spinal uptake, which suggests impaired Ga-67 uptake by the bone marrow rather than the spinal bone. The factors causing decreased uptake of radioactivity in bone scan after irradiation were discussed in view of irradiation effect on bone tissue. The discrepancy of uptake of radioactivity between bone scan and Ga tumor scan was also discussed reviewing difference of radiation effect on bone and bone marrow cells.

Key words: Bone Scan, Irradiation therapy
⁶⁷Ga scan, cold bone lesion, ^{99m}Tc diphosphonate.