

《原 著》

胃 癌 の 骨 転 移

—骨シンチグラフィーによる臨床的検討—

瀬戸 幹人* 利波 紀久* 小泉 潔* 須井 修*
久田 欣一*

要旨 骨転移という観点からは、その頻度が低い印象を受けるために注目され難い胃癌の骨スキャン施行例60例を検討し、胃癌の臨床的諸因子と骨転移率について興味ある結果を得た。

結果は25%(15/60)に骨転移を認めたが、隆起性胃癌、上皮内癌と漿膜浸潤のない進行癌、領域リンパ節転移が原発巣から3cm以内のN₁までのもの、高分化腺癌、乳頭状腺癌には骨転移を認めず、体部占拠癌、近接臓器浸潤のある進行癌では骨転移率が高かった。

骨転移例15例中3例に骨スキャン上も臨床的にも非常に類似した特徴を示したび慢性骨転移例を認めた。

骨転移は幽門部癌で認めず体部癌では骨転移率が有意に高いこと、骨転移率と肝転移率はほぼ同率であり両者に明確な相関がなく、骨転移例の69%は肝転移を認めない事実より、骨転移様式に従来の門脈型以外に、脊椎静脈叢の関与する非門脈経路の存在を新たに推察した。

I. はじめに

胃癌は骨転移という観点からはその頻度が低いために注目され難いが、わが国の悪性腫瘍死亡率では近年減少傾向にあるとはいうものの第1位であり、骨転移率は低いものの骨転移総数においては、肺癌・乳癌・前立腺癌と同様に重要視されねばならず^{1,2)}、胃癌の骨転移に関する検討は非常に価値があると思われる。

消化器癌全般にわたる骨スキャンによる骨転移に関する報告はすでにみられるが³⁾、胃癌に関する詳細な検討報告はない。本論文では胃癌患者における^{99m}Tc-燐酸化合物による骨シンチグラフィーを検討し、臨床的諸因子と合わせて考察し、胃癌の骨転移の特徴を明らかにすることを目的とした。

* 金沢大学医学部核医学教室

受付：57年10月25日

最終稿受付：57年4月19日

別刷請求先：金沢市宝町13-1（番号920）

金沢大学医学部核医学教室

瀬戸 幹人

II. 対象および方法

1974年から1981年までの間に金沢大学付属病院で、^{99m}Tc-diphosphonate、^{99m}Tc-MDP、または^{99m}Tc-HMDPを20~30mCi(0.74~1.14GBq)静注による骨スキャンを施行した胃癌60例を対象とした。撮像には東芝 GCA 401、Ohio Nuclear Sigma41 OS、日立 RC-1C-1635LDを用い全身の局所撮像を行なった。

年齢、性別、TNM分類、組織型、Borrmann分類、早期胃癌分類、胃癌占拠部位、肝転移肺転移の有無、予後、骨X線写真所見、血清アルカリフェオスマーカーゼ値、骨転移部位の諸因子と骨転移率について検討した。

骨転移の有無の判定は、骨スキャン所見に加えて、骨X線写真所見、剖検、臨床経過をも参考とした。

III. 結 果

骨スキャンを施行した胃癌60例中15例(25%)に骨転移を認めた。

1. 年齢別、性別検討 (Table 1)

男性では 27% (10/37), 女性では 22% (5/23) に骨転移が見られた。

男性では年齢別骨転移率に有意差は認めなかつたが、女性では骨転移陽性例中 80% (4/5) が 30代、40代の比較的若年者であった。

骨転移陽性群と陰性群の平均年齢は、男性では 54.2 歳と 56.7 歳で差はなく、女性では陽性群 49.7 歳で陰性群 58.4 歳であったが、統計的有意差は認めなかった。

また骨転移例の男女の平均年齢にも統計的有意差を認めなかった。

年代別骨転移率は、20 歳代が 50% (男 100%,

女 0%), 30 歳代が 50% (男 33%, 女 67%), 40 歳代が 36% (男 40%, 女 33%), 50 歳代が 14%, 60 歳代 16%, 70 歳代 25% であり、若年層で高率であったが、統計的有意差は認めなかった。

2. Borrmann 分類および早期胃癌分類別検討 (Table 2)

進行癌では 24% (10/41) に骨転移を認め、Borrmann I 型では 2 例とも骨転移はなく、II 型は 10% (1/10), III 型は 21% (4/19), IV 型は 50% (5/10) に骨転移を認め、IV 型は II 型に比して骨転移率は有意に高かった ($p < 0.05$)。早期胃癌では 30% (3/10) に骨転移を認めたが、分類的に有意性を論ずることはできなかった。

Table 1 Results of bone metastases regarding age and sex

Age	Bone metastases (+)		Bone metastases (-)		No. of patients	Rate of bone Metastases
	Male	Female	Male	Female		
21-30	1	0	0	1	2	0.50
31-40	1	2	2	1	6	0.50
41-50	2	2	3	4	11	0.36
51-60	2	0	10	2	14	0.14
61-70	3	0	8	8	19	0.16
71-80	1	1	3	3	8	0.25
Total	10	5	27	18	60	0.25
Mean age	54.2*	49.7**	57.6	58.4***		

* VS. ** N.S. *** VS. *** N.S.

Table 2 Results of bone metastases regarding the classification of Borrmann and early gastric cancer

Advanced cancer	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of bone metastases
Borrmann I	0	2	2	0.00*
	1	9	10	0.10**
	4	15	19	0.21***
	5	5	10	0.50****
Early gastric Cancer IIc	2	4	6	0.33
	0	1	1	
	1	1	2	0.50
	0	1	1	
	2	7	9	0.22
Total	15	45	60	0.25

** vs. ****p<0.05, others N.S.

Table 3 Results of bone metastases regarding the sites of primary tumor

Site of the primary tumor	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of bone metastases
C	2	6	8	0.25
M	6	6	12	0.50*
A	0	12	12	0.00**
M+A	3	4	7	0.43
M+A+C	1	3	4	0.25
M+C	1	0	1	
Unknown	2	14	16	0.13
Total	15	45	60	0.25

C: Cardia, M: Medium, A: Antrum

* vs. ** p<0.01

Table 4 Results of bone metastases regarding primary tumor in TNM classification

Primary tumor	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of Bone metastases
PTis	0	2	2	0.00
PT ₀	0	0	0	0.00
PT ₁	3	3	6	0.50
PT ₂	0	8	8	0.00*
PT ₃	2	12	14	0.14
PT ₄	5	7	12	0.42**
PTx	5	13	18	0.28
Total	15	45	60	0.25

* vs. ** p<0.05, others N.S.

Table 5 Regional lymphnode metastases and bone metastases

	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of bone metastases
N ₀	0	6	6	0.00
N ₁	0	5	5	0.00
N ₂	5	9	14	0.27
N ₃	2	11	13	0.15
Nx	8	14	22	0.36
Total	15	45	60	0.25

Table 6 Liver metastases and bone metastases

	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of bone metastases
Liver metastases				
(+)	4	12	16	0.25*
(-)	9	23	32	0.28**
Unknown	2	10	12	0.17
Total	15	45	60	0.25

* v.s. ** N.S. ($\chi^2=0.0527$)

3. 胃癌発生部位別検討 (Table 3)

胃体部 (M) に限局する癌では 50% (6/12) と高率に骨転移を認めたのに対して、幽門部 (A) に限局する癌12例はすべて骨転移を認めなかつた($p<0.01$).

4. TNM 分類との関係 (Table 4)

早期胃癌では粘膜あるいは粘膜下層に浸潤のある PT₁ が 50% (3/6) に骨転移を認め、上皮内癌 (PTis) 2 例は骨転移を認めなかつた。

Table 7 Results of bone metastases regarding histological grades

Grade	Bone metastases (+)	Bone metastases (-)	No. of patients	Rate of bone metastases
G ₁	0	4	4	0.00
G ₂	2	6	8	0.25
G ₃	8	19	27	0.30
Gx	5	16	21	0.24
Total	15	45	60	0.25

Table 8 Results of bone metastases regarding histology

	Bone metastases (+)	No. of patients	Rate of bone metastases
Tubular	4	5	0.44
Signet ring cell	2	9	0.22
Papillary	0	4	0.00
Poorly differentiated	3	12	0.20
Mucinous	1	1	0.50
Unknown	5	14	0.26
Total	15	45	0.25

Table 9 Distribution of the sites of bone metastases

	Solitary	Localized	Multiple	Diffuse	Total
Cases No.	2	3	7	3	15
Skull			2		2
Th spine		1	5		6
L spine	2		5		7
Sternum			1		1
Pelvis			7		7
Rib		1	5		6
Upper ext			2		2
Lower ext			4		4
C spine		1	3		4
Scapula			1		1

進行癌では近接他臓器まで浸潤のある PT₄ は 42% (5/12) と骨転移率が高く、進行癌中でも漿膜に達しない PT₂ では骨転移を認めず (0/18), 統計的に有意差があった ($p<0.05$). 漿膜浸潤があっても近接他臓器までは浸潤の波及しない PT₃ では骨転移率は 14% (2/14) と比較的低値であるが、PT₄ との有意差は認めなかつた。

5. 領域リンパ節転移との関係 (Table 5)

領域リンパ節転移の有無が判明した38例中、リ

ンパ節転移のない N₀ 6 例と、原発巣から 3 cm 以内のリンパ節転移のある N₁ 5 例では骨転移は認めなかった。原発巣から 3 cm 以上のリンパ節転移のある N₂ では 27% (5/14), 傍大動脈リンパ節転移のある N₃ では 15% (2/13) に骨転移を認めたが、N₀~N₁ との有意差はなかった。領域リンパ節転移の範囲を定めることが不能であった Nx は 36% (8/22) に骨転移を認めた。

6. 肝転移との関係 (Table 6)

肝スキャン、超音波、CT、手術時所見等による肝転移率は 33% (16/48) であった。肝転移陽性群と陰性群での骨転移率はそれぞれ 25% (4/16) と 28% (9/32) であり差はなかった。また骨転移陽性例中に肝転移陰性例は 69% (9/13) あり、肝転移と骨転移の間に明確な関係は見られなかった。

7. 組織学的分化度との関係 (Table 7)

低分化型腺癌 (G₃) では 30% (8/27), 中等度分化型 (G₂) では 25% (2/8) に骨転移を認めたが、高分化型 (G₁) は全例に骨転移は存在しなかった。

8. 組織型との関係 (Table 8)

管状腺癌の骨転移率は 44% (4/9) であったが、乳頭状腺癌には骨転移は認めなかった (0/4)。

9. 骨転移部位の分布と広がり (Table 9)

骨転移が 1 つの骨に限局するもの (Solitary) が 2 例、骨格の 1 領域に限局するもの (Localized) が 3 例、骨転移が骨格の多領域にわたり多発するもの (Multiple) が 7 例、び漫性に軸幹骨に骨転移があるもの (Diffuse) が 3 例であり、多発性骨転移病巣が多く見られた。

骨転移部位では骨盤と腰椎が多く 47% (7/15) であり、多発性骨転移例は全例骨盤転移を認めた。次いで胸椎、肋骨が 40% (6/15) で、下肢、頸椎は 27% (4/15)、上肢骨、頭蓋は 13% (2/15)、肩甲骨、胸骨は 7% (1/15) であった。

10. 血清アルカリフォスファターゼとの関係

1976 年以前の旧測定法による血清アルカリフォスファターゼ平均値は、骨転移陽性群が 21.9 U/dl、骨転移陰性群 2.8 U/dl であり、それ以後の新測定法による平均値は骨転移陽性群が 1257.8 U/dl に対して骨転移陰性群が 235.4 U/dl でいずれも骨転

移陽性群が有意の高値を示した ($p < 0.01$)。骨転移陽性群ではアルカリフォスファターゼが正常範囲内であったものはわずかに 2 例であり、び漫性骨転移例中に著高値を示すものもあった。

11. X 線写真所見との関係

骨転移例 15 例中、目的とする部位の骨 X 線写真が満足に得られたものは 9 例のみであるが、これらの骨転移部の X 線写真所見は、骨硬化型を主とするものが 4 例、骨溶解型 2 例、混合型 1 例、X 線写真上所見のないものが 2 例であった。

12. 骨転移例の予後

骨転移例中予後が判明した 9 例では、骨スキャン施行時からの平均予後は 3.2 か月であった。

IV. 考 察

胃癌の骨転移は従来稀なものとして現在までまとまつた記載は殆んどなく、剖検あるいは X 線写真所見による骨転移の報告は散見されるが⁴⁾、骨スキャンによる胃癌骨転移について論じたものは見られず、消化器癌全般にわたる骨スキャン上の骨転移に関する報告があるのみであり³⁾、それによる骨転移率は 38% でわれわれの 25% より高率であるが、この相違は胃癌全例に骨スキャンが施行されるわけではなく、臨床的に骨転移の可能性が疑われる症例をより選択的にスキャンを施行するかどうかの施設間の相違であろう。

剖検、X 線写真による胃癌骨転移率の報告は、1.3% から 20% の範囲にあるが^{1,3,4)}、宮内らの如く好発部位の骨から多数の標本を作りて精査した結果は 30.8% の高率であり¹⁾、われわれの結果もむしろ胃癌骨転移は想像以上に多いという考え方の裏付けになると思う。

従来胃癌の骨転移は女性に多く、年齢が若い程度度は高いと言われたが⁵⁾、われわれの結果ではむしろ女性の方が骨転移率はやや低く、性差に明らかな有意差は認めなかった。女性の骨転移例は 1 例を除いてすべて 50 歳以下の比較的若年者であったことは興味深いが、骨転移例の平均年齢で男女間に有意差を認めるには到らなかった。

Borrmann 分類、早期胃癌分類、占拠部位別、

TNM 分類による骨転移率はわれわれの報告が初めてであるため、われわれの結果に基づいて考察せざるを得ない。

原発病巣の深達度が PT₀ から PT₄ へと増すにつれて骨転移率は必ずしも高くはならなかつたが、漿膜に達しない進行癌 (PT₂) では骨転移を認めず、近接他臓器に浸潤のある PT₄ の骨転移率とに有意差を認めた ($p < 0.05$)。また PT_{is} と PT₁ の骨転移率に有意差は認めなかつたが、早期胃癌でも骨転移は存在することがわかつた。

占拠部位別では幽門部癌に骨転移を認めず体部癌で骨転移率が有意に高い事実について、骨の静脈系の解剖学的関係の関与を推察した。すなわち幽門部では胃冠状静脈から門脈への経路のみであるが、体部では門脈への経路に加えて胃冠状静脈

から食道静脈さらに奇静脉を経るものがあり、奇静脉の一部が肋間静脈を経て脊椎静脈叢と交通を持つことが骨転移に関係するのではないかと思われる。しかしながらこの仮説からは憲門部癌が体部癌よりさらに骨転移率が高くなると考えられるが、われわれの結果では体部 50% に対し憲門部 25% であり、この点においてはわれわれの仮説を断定するには困難であると思われた。

消化器癌の血行転移は Walther の門脈型に属し、肝、肺、全身の臓器へ転移すると考えられているが、胃切後再発死亡例の剖検所見から 17 例中 4 例に肝転移を認めず骨転移をみたという宮永らの報告があり⁶⁾、われわれの結果では肝転移率は 33% (16/48) で以外と低く骨転移率とほぼ同率であり、また肝転移を認めない骨転移陽性例が 69% (9/13) 存在した事実からも、非門脈経由の骨転移を新たに推測したい。特にび漫性骨転移例においては、全椎体に一様な転移像を認めるため、肝、肺のフィルターを経由せず直接脊椎静脈叢を経由する転移である可能性がある。

直腸癌では骨転移の機序に脊椎静脈叢の関与が推測されているが⁷⁾、われわれは胃癌においてもこれを示唆する事実を強調したい。

V. 症例呈示(び漫性骨転移例について)

われわれが経験したび漫性骨転移 3 例中 2 例を供覧する (Fig. 1, 2).

この骨スキャン上の特徴は、軸幹骨への RI 摂取がび漫性に一様に増加しており、四肢骨および頭蓋では放射能は少なく、四肢末端骨放射能が極めて低いことである。また広汎な骨転移への RI 摂取によって、腎描画がほとんど見られない。骨 X 線写真では骨硬化性変化が見られ、臨床的には 3 例すべて血清アルカリファイオスターゼが著高を示し、肝・肺転移は見られない。いずれも体部占拠の印環細胞癌で、平均年齢は 37 歳で若年であり、全例 DIC を発症している。以上が臨床的共通点であるが、1 例は早期胃癌であった。

この病型は、腫瘍増殖様式が原発巣および転移巣においてび漫性浸潤傾向が結節性増殖よりも圧

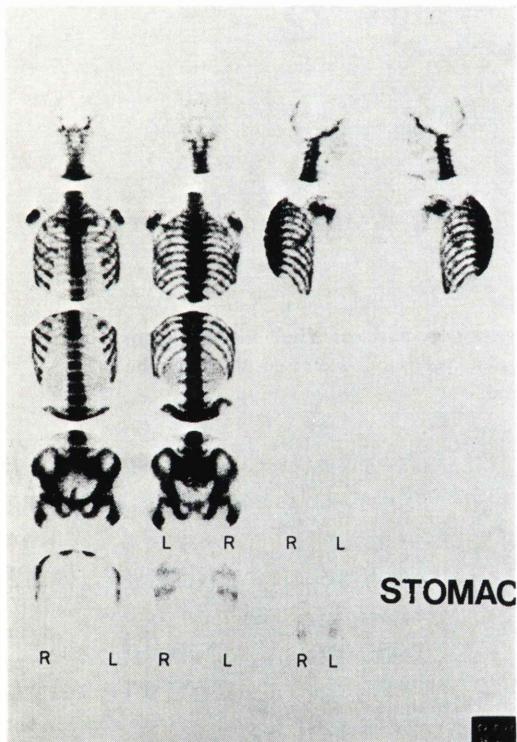


Fig. 1 A 30-year-old man with diffuse bone metastases. The bone scintigram shows diffusely increased uptake on the spines, pelvis, ribs, and sternum, and decreased uptake on the extremities and the skull. The kidneys are not clearly visualized.

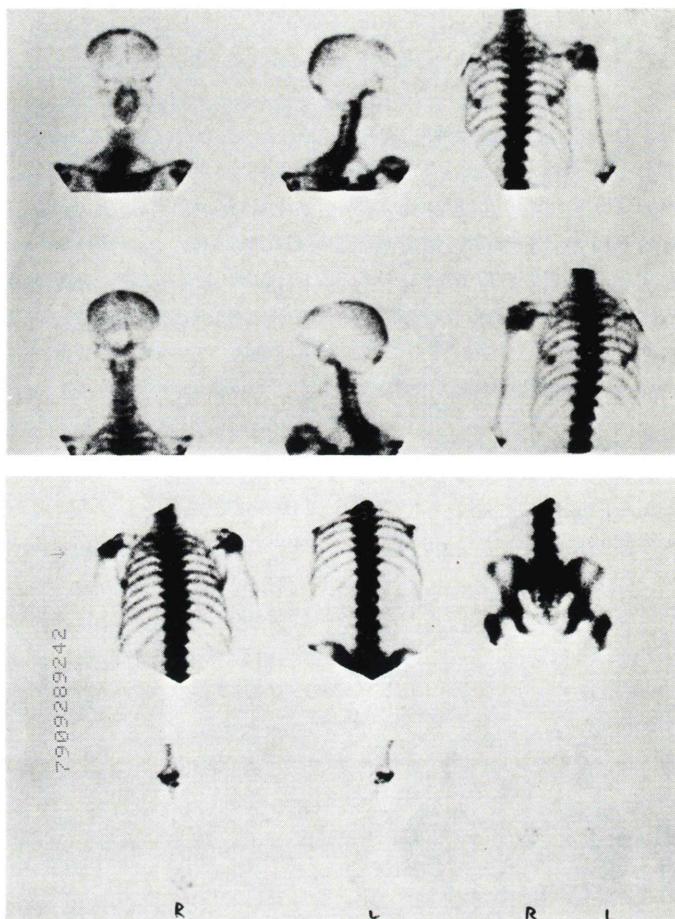


Fig. 2 (a), (b) A 50-year-old woman with diffuse bone metastases. The bone scintigram shows diffusely increased uptake on the spine, pelvis and decreased uptake on the extremities. The kidneys are non-visualized.

倒的に優位であり, Jarno の “diffusely infiltrative carcinoma”, あるいは Ming の “infiltrative carcinoma”, あるいは林らの “播種性骨髓癌症”⁸⁾に属するものと思われる。

この種の特徴ある骨スキャン上の転移型は、長管骨よりも扁平骨が好発で、赤色髓の分布と関連深いと思われる⁹⁾。

VI. 結 論

(1) 胃癌の骨転移率は 25%で、30歳代、40歳代に高く、女性では比較的若年者が多いが、平均年齢に男女間の有意差はなかった。

(2) 進行癌・早期胃癌のいずれも隆起性胃癌は骨転移を認めず、Borrmann IV 型では骨転移率は有意に高かった。

(3) 幽門部占拠癌では骨転移は認めず、体部占拠癌の骨転移率は有意に高い。

(4) 上皮内癌 (PTis) には骨転移は認めないが、粘膜か粘膜下層におよぶ早期胃癌 (PT₁) では骨転移を認める例があった。

近接他臓器浸潤のある PT₄ は骨転移率が有意に高かった。

(5) 領域リンパ節転移がない (N₀) か原発巣から 3 cm 以内のリンパ節転移のあるもの (N₁) では骨

転移は認めなかった。

(6) 組織学的に高分化腺癌では骨転移を認めず、中分化型で25%，低分化型で30%に骨転移を認めたが、有意差はなかった。

(7) 乳頭状腺癌は骨転移ではなく、管状腺癌の骨転移率は高かったが、有意差は認めない。

(8) 骨転移の好発部位は骨盤、椎骨、肋骨であったが、軸幹骨を主とするび漫性骨転移例を骨転移15例中3例に認めた。

(9) 骨転移例の血清アルカリフォスファターゼは有意な高値を示した。

(10) 肝転移率と骨転移率に著差はなく、骨転移例の69%は肝転移を認めず、骨転移機序に非門脈循環経路の関与が推察された。

(11) 骨転移例の平均予後は3.2か月であった。

文 献

- 前山 巍：剖検例における癌の骨転移の頻度。整形外科 **20**: 1105-1114, 1969

- Tofe, AJ, Francis, MD, Harvey, WJ: Correlation of Neoplasms with Incidence and Localization of Skeletal Metastases: An Analysis of 1,355 Diphosphonate Bone Scans. J Nucl Med **16**: 986-989, 1975
- 佛坂博正、藤村憲治：骨シンチグラフィによる消化器癌骨転移の臨床的検討。核医学 **18**: 591-599, 1981
- 土屋好吉、高橋孝文、鈴木豊二、他：胃癌の骨転移。日本医事新報 **1667**: 8-13, 1956
- 高松 倖、他：若年者胃癌の臨床病理学考察。癌の臨床 **16**: 910-918, 1970
- 宮永忠彦、平山廉三、浅野寛一、他：胃切除術後再発死亡例の剖検所見からみた胃癌の再発形式と治療の反省。癌の臨床 **23**: 1397-1403, 1977
- Batson, OV: The Vertebral Vein System as a Mechanism for the Spread of Metastases. Am J Radiology **48**: 715-718, 1942
- 林 英夫、春山春枝、江村芳文、他：播種性骨髓癌症—転移癌の一病例としての考察ならびにmicroangiographic hemolytic anemia または disseminated intravascular coagulationとの関連について—癌の臨床 **25**: 329-343, 1979
- Birla RK, Bowden L: Solitary Bony Metastasis as the First Sign of Malignant Gastric Tumor of its Recurrence. Ann Surg **182**: 45-49, 1975

Summary

Bone Metastases from Gastric Cancer —Clinical Evaluation on Bone Scintigram—

Mikito SETO, Norihisa TONAMI, Kiyoshi KOIZUMI,
Osamu SUI and Kinichi HISADA

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

We have studied bone scintigrams in 60 patients with gastric cancer. Of these 60 patients, bone metastases were found in 15 patients (25%). There were no evidence of bone metastases in polypoid lesions, cancers of the antrum, carcinomas in situ, advanced cancers without invasion to serosa, cancer with N₀ or N₁ regional lymph node metastases, highly differentiated adenocarcinomas and papillary adenocarcinomas. On the contrary, high rates of bone metastases were seen in cancers of the corpus, advanced cancers with invasion to neighbouring structures and tubular adenocarcinomas.

Of these 15 patients with bone metastasis, 3 patients showed very similar clinical features and the findings of "diffuse bone metastases on bone

scintigrams."

Cancer of the antrum showed high rates of liver metastases, while cancers of the corpus showed high rates of bone metastases.

Sixty percent of the patients with bone metastases did not have liver metastases and there seemed to be no significant relationship between liver metastases and bone metastases. From these results we suppose that non-portal tract through the vertebral venous plexus instead of portal tract may be the other route of bone metastases from gastric cancer.

Key words: bone scintigraphy, bone metastases, gastric cancer.