

《原 著》

骨転移で検出された癌患者の原発巣の診断

中野 俊一* 長谷川義尚* 井深啓次郎* 橋詰 輝巳*
野口 敦司* 今岡 真義** 小松原良雄***

要旨 昭和 60 年 4 月から平成 3 年 3 月までの 6 年間に骨シンチグラフィを施行した症例のうち骨痛を訴えて受診し、骨シンチグラフィ、骨 X 線検査、骨生検などで転移性骨腫瘍と診断された 27 例(男性 23 例、女性 4 例、年齢 41-79 歳、平均 64.2 歳)の原発巣検索の結果を調べた。20 例では原発巣が明らかとなった。肺癌 9 例、前立腺癌、肝細胞癌各 3 例、腎癌 2 例、甲状腺癌、副腎癌、胸膜中皮腫各 1 例であった。胸部 X 線、喀痰細胞診、腹部超音波検査、前立腺性酸性フォスファターゼ、生検組織診などにより診断の手がかりが得られたが、骨転移の原発が肝臓かどうかの診断には $^{99m}\text{Tc-PMT}$ シンチグラフィが有用であった。7 例では原発巣が不明のままであった。このうち 6 例で転移巣の生検が行われ、腺癌 4 例、未分化癌 2 例であった。死亡例 17 例の平均生存期間は 9.5 か月、生存 4 例、転帰不明 6 例であった。

(核医学 30: 1049-1054, 1993)

I. はじめに

転移巣が最初に検出され、原発巣が明らかでない腺癌および未分化癌症例について原発巣を検索した報告によると原発巣が判明する例は半分以下で、判明した原発巣としては肺、膵、大腸、胃などが多いと報じられている¹⁻⁴⁾。骨転移で検出された患者のみにについて原発巣を検索した報告としては、Simon ら⁵⁾のものがあり、この場合も原発巣の診断できたのは 43% にすぎないが、判明した原発巣としては肺、腎、前立腺、乳房など、骨に転移をきたし易いと考えられている癌が多い。今回、骨痛を訴えて受診し、骨シンチグラフィ、骨 X 線検査、骨生検などにより転移性骨腫瘍と診断された症例の原発巣検索の結果についてレト

ロスペクティブに検討した成績を述べる。

II. 対象および方法

対象は昭和 60 年 4 月から平成 3 年 3 月までの 6 年間に当センターで骨シンチグラフィを施行した症例のうち、骨痛を訴えて受診し骨シンチグラフィ、骨 X 線検査、骨生検などで転移性骨腫瘍と診断された 27 例である。この 27 例のうち男性 23 例、女性 4 例で、年齢は 41 歳ないし 79 歳、平均年齢は 64.2 歳であった。

骨シンチグラフィは $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 約 740 MBq 静注、3 から 4 時間後にガンマカメラで全身スキャンを行い、異常集積が認められる、あるいは疑われる部位についてはスポット撮像を行って詳しく調べた。骨シンチグラフィで検出された骨転移部位は頭蓋骨、頸椎、胸椎、腰椎、骨盤、胸骨、肩甲骨および鎖骨、肋骨、四肢骨、の 9 部位に分けて数えた。

27 例のうち、20 例では骨生検、3 例では骨以外の腫瘍の生検を行って組織学的に検査した。骨生検を行わなかった例では骨 X 線検査により骨病変を確かめた。

* 大阪府立成人病センターアイソトープ診療科

** 同 外科

*** 同 整形外科

受付: 4 年 12 月 22 日

最終稿受付: 5 年 5 月 20 日

別刷請求先: 大阪市東成区中道 1-3-3 (☎ 537)

大阪府立成人病センター

アイソトープ診療科

中 野 俊 一

III. 結 果

27 例のうち 20 例では原発巣が明らかとなった。その 20 例の、年齢、性、骨転移部位数、骨痛の原因と考えられる転移部位、骨転移の生検組織診断、原発巣、初診より原発巣診断までの期間、初診より死亡までの期間（転帰不明のものは最終受診日までの、生存中のものは平成 3 年 12 月末までの期間）を Table 1 に示した。原発巣は肺癌が最も多くて 9 例、ついで前立腺癌および肝細胞癌がそれぞれ 3 例、腎癌 2 例、甲状腺癌、副腎癌、胸膜中皮腫がそれぞれ 1 例であった。骨転移部位数は 6 例では 1 箇所、4 例では 2 箇所、他の 10 例では 3 箇所以上であったが、転移部位と原発巣との間には関係はみられなかった。15 例で骨生検、1 例では硬膜外腫瘍、1 例では背部皮下腫瘍の生検が行われ、その組織診断は腺癌 10 例、肝細胞

癌 3 例、明細胞癌 2 例、未分化癌 1 例、悪性中皮腫 1 例であった。

原発巣検索の手がかりとなった検査と、診断の方法を Table 2 に示す。肺癌の 9 例中 8 例では初診の際のルーチン検査として、あるいはその後の経過観察中に行われた胸部 X 線において異常陰影をみとめ、これについて断層撮影、CT、気管支鏡、喀痰細胞診などの検査により診断された。肺癌の 1 例では喀痰細胞診陽性が手がかりとなり、その後に画像診断で診断された。9 例中 7 例では初診から 1 か月以内に診断されたが、2 例（症例 YK および OK）では最初の胸部 X 線では異常がみられず、それぞれ 3 か月後および 6 か月後の X 線で、はじめて異常をみとめ肺癌と診断された。

前立腺癌の 3 例では前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) が高値を示したため疑われ、このうち 2 例は前立腺生検で確認され、1 例は超音波検

Table 1 Data for 20 patients whose primary tumor site was identified

Patient	Age	Sex	No. of osseous metastasis	Osseous site of presentation	Biopsy diagnosis	Primary site	Months from the initial observation to diagnosis	Survival (Months from the initial observation)
OK	66	F	2	Pelvis	Adenoca.	Lung	6	9
NT	60	M	5	Lumbar spine	Adenoca.	Lung	1	8
MT	60	M	2	l Femur	ND	Lung	1	15
YT	41	F	3	r Humerus	Adenoca.	Lung	1	6
TS	72	M	7	Lumbar spine	ND	Lung	1	3
SF	78	M	1	l Humerus	Adenoca.	Lung	1	12
YK	62	F	4	Thoracic spine	Adenoca.	Lung	3	Alive (11)
NT	68	M	1	Rib	Undiff.ca.*	Lung	1	7
FM	56	M	5	l Femur	Adenoca.**	Lung	1	44
HK	79	M	6	Lumbar spine	ND	Prostate	2	Unclear (2)
FM	71	M	8	Lumbar spine	Adenoca.	Prostate	2	Alive (17)
KM	63	M	3	Lumbar spine	Adenoca.	Prostate	1	Alive (9)
OS	51	M	2	Thoracic spine	Hepatoma	Liver	1	Unclear (6)
FT	53	M	6	Cervical spine	Hepatoma	Liver	1	3
RK	59	M	1	r Humerus	Hepatoma	Liver	1	Unclear (3)
NY	68	M	1	r Clavicle	Clear cell ca.	Kidney	1	16
HN	60	M	1	Sternum	Clear cell ca.	Kidney	1	Unclear (56)
TY	78	M	1	Pelvis	Follicular adenoca.	Thyroid gland	1	9
KY	62	M	5	r Femur	Adenoca.	Adrenal gland	4	4
TY	67	M	2	l Femur	Malignant mesothelioma	Pleura	2	5

*: Biopsy of epidural tumor, **: Biopsy of subcutaneous tumor of back

Adenoca.: Adenocarcinoma, Undiff. ca.: Undifferentiated carcinoma, ND: not done

Table 2 Primary tumor sites and method of diagnosis

Primary cancer site	No. of patients	Examinations that afforded the clue to primary site	Confirmation
Lung cancer	9	Chest radiography (8) Cytology of sputa (1)	Cytology of sputa, laminagraphy, CT and bronchoscopy
Prostate cancer	3	Prostatic acid phosphatase	Biopsy of prostate (2) Sonography (1)
Hepatoma	3	Bone biopsy	Abdominal sonography and CT (3) ^{99m} Tc-PMT scan (2)
Renal cancer	2	Abdominal sonography	Nephrectomy
Thyroid cancer	1	Bone biopsy	Thyroidectomy
Adrenal cancer	1	Autopsy	Autopsy
Pleural malignant mesothelioma	1	Bone biopsy	Resection of chest wall tumor

Table 3 Data for 7 patients whose primary tumor site was not identified

Patient	Age	Sex	No. of osseous metastasis	Osseous site of presentation	Biopsy diagnosis	Survival (Months from the first observation)
IM	72	M	1	Thoracic spine	Adenoca.	8
SM	72	M	1	Thoracic spine	Undiff. ca.*	5
MK	69	M	1	Rib	Adenoca.	Unclear (2)
KS	73	F	2	Thoracic spine	Adenoca.	Unclear (1)
TK	63	M	2	Pelvis	ND	4
KM	68	M	3	Lumbar spine	Undiff. ca.	4
IS	42	M	1	Rib	Adenoca.	Alive (13)

*: Biopsy of subcutaneous tumor of back

Adenoca.: Adenocarcinoma, Undiff. ca.: Undifferentiated carcinoma, ND: not done

査で診断された。肝細胞癌の3例では、骨生検の組織所見と、超音波、CTなどの画像診断により診断された。またこのうち2例では骨シンチグラムの異常集積部位に一致して^{99m}Tc-PMT(^{99m}Tc-pyridoxylmethyl tryptophan)の集積をみとめた。腎癌の2例では超音波検査および骨生検の組織像で診断され、腎摘出術が施行された。甲状腺癌は骨生検の組織所見で疑われ、甲状腺全摘術が行われた。胸膜悪性中皮腫は胸壁腫瘍の摘出術により診断された。また副腎癌の1例は当初から画像診断により副腎および前縦隔に腫瘍があることがわかっていたが、剖検により副腎原発の癌と診断された。

20例のうち、肺癌4例、肝細胞癌2例、腎癌2例、副腎癌1例の合計9例において、⁶⁷Gaシンチグラフィが行われている。6例において骨転移部に集積がみられたが、原発巣に集積のみられたのは肺癌1例と肝細胞癌2例のみであった。肺癌で集積のみられなかった例はいずれも腫瘍が小さく、1例ではX線で腫瘍影がみとめられない時期に検査されていた。肝細胞癌例においては⁶⁷Gaシンチグラムだけをみると肝への集積のため腫瘍は明らかではなかったが、^{99m}Tc-PMTシンチグラムの早期像の欠損影と対比することにより⁶⁷Gaの腫瘍への集積を確認することができた。

つぎに原発巣が不明のままであった7例の臨床

データを Table 3 に示す。骨転移部位の数は 1 箇所 4 例, 2 箇所 2 例, 3 箇所 1 例で, 胸椎と肋骨の転移が多かった。5 例で骨生検, 1 例で背部腫瘍の生検が行われ, その組織診断は腺癌 4 例, 未分化癌 2 例であった。症例 IM は胸椎転移による横断性脊髄麻痺があり, また症例 MK および KS は検査の途中で希望により自宅の近くの病院へ転院したため原発巣検索のための十分な検査が行われていない。その他の例では胸部 X 線および CT, 上部消化管 X 線および内視鏡, 注腸 X 線, 腹部超音波および CT, 前立腺超音波などの検査が行われ, 3 例では ^{67}Ga シンチグラフィも行われたが, いずれも原発巣を明らかにすることができなかった。死亡例の剖検は行われていない。

27 例中生存例 4 例, 転帰不明例 6 例で死亡例 17 例の生存期間は 3 ないし 44 か月, 平均 9.5 か月であった。

IV. 考 案

転移が最初に検出され, 原発巣が明らかでない腺癌あるいは未分化癌の症例について原発巣を検索した報告によると, 対象とした症例が報告によりさまざまではあるが, 原発巣の判明した症例は 26 から 48% にすぎず, 判明した原発巣としては肺癌, 肝癌, 大腸癌, 胃癌などが多い¹⁻⁴⁾。初発症状としては, 頸部その他のリンパ節腫脹, 肺および胸膜転移, 肝ならびに骨転移の症状が主たるものであるが, 骨転移の症状は 16 から 26% においてみられるという^{3,4,6)}。骨転移で検出された癌症例のみについて検討した Simon ら⁵⁾の報告によると, 原発巣の判明したのは 46 例中, 生前に 43%, 剖検も含めると 50% であったという。われわれは骨シンチグラフィを行った症例の中で, 最初に骨痛を訴えて受診し転移性骨腫瘍と診断された 27 症例について調べた結果, 原発巣が判明したのは 20 例 (74%) で, このうち, 初期の検査により 1 か月あるいは 2 か月以内に判明したのは 17 例, その後のフォロー中に判明したのが 2 例, 剖検により診断されたのが 1 例で, ほとんどの例が初期の検査で診断されている。

今回, 検査により判明した原発巣をみると, 肺癌が 9 例と最も多く, 次いで前立腺癌, 肝細胞癌各 3 例, 腎癌 2 例, 甲状腺癌, 副腎癌, 胸膜中皮腫, 各 1 例であった。Simon ら⁵⁾の成績によると判明した原発巣としては肺癌 8 例, 腎癌 7 例, 前立腺癌, 乳癌各 2 例, 甲状腺癌, 肝癌, 卵巣癌, 膀胱癌各 1 例で, 肺癌が最も多いことは, われわれの成績と同様であるが, 腎癌が多く, 乳癌が 2 例あることなど, われわれの症例とやや異なっている。一般に転移で検出された癌症例を精査して判明した原発巣としては, 肝癌, 大腸癌, 胃癌などの消化器癌が多いと報じられているが¹⁻⁴⁾, 骨転移で検出された癌に限ると, 原発巣としては当然, 骨に転移しやすい肺癌, 前立腺癌, 乳癌, 腎癌, 甲状腺癌などが多いものと考えられる。今回, 原発巣が判明したそれぞれの癌の患者数の, 同期間の新発症患者数に対する比をみると, 最も高いのは前立腺癌で 1.9%, ついで腎癌 1.2%, 肺癌 0.7%, 甲状腺癌および肝癌 0.4% の順で, 乳癌は新発症患者数が肺癌について多いにもかかわらず 1 例のみみられなかった。ここで, これらの癌の治療前の臨床病期診断における骨転移の検出頻度についてみると, 前立腺癌 39%⁷⁾, 30%⁸⁾, 肺癌 17%⁹⁾, 16%¹⁰⁾, 腎癌 11%¹¹⁾, 8%¹²⁾, 肝癌 5%¹³⁾, 3%¹⁴⁾, 乳癌 5%¹⁵⁾, 2%¹⁶⁾, 甲状腺乳頭癌では遠隔転移すべてを含めて 4%¹⁷⁾ などと報告されている。すなわち, 前立腺癌, 肺癌および腎癌では原発巣の症状が現れた時点で骨転移の生じている例, さらに骨転移の症状の方が先に現れる例の割合が他の癌に比べて高い。乳癌および甲状腺癌の骨転移検出率は, 剖検時では, 前立腺癌, 肺癌および腎癌と同様に高率であるのに, 治療前の時点で低い理由の一つは, これらの癌では原発癌に気づくのが早いためと考えられる。

原発巣判明症例で原発巣診断の手がかりとなった検査は Table 2 に示したように通常, 用いられている検査であった。この結果からみると, 最初に骨転移で検出された症例で原発巣を検索するために行うべき検査としては, 甲状腺, 乳房, 前立腺の触診, 検尿, 検便, 検血, 血液化学検査, ア

ルファフェクトプロテインならびに前立腺性酸性フォスファターゼなどの腫瘍マーカーの検査, 胸部X線, 喀痰細胞診, 腹部および骨盤腔の超音波検査, 骨シンチグラフィおよび骨生検組織検査などが重要と考えられる。また, 原発巣として肝細胞癌が疑われる場合, ^{99m}Tc -PMTによるシンチグラフィを施行して転移巣にPMTの集積がみとめられれば, 肝細胞癌の転移であることが確かめられる¹⁸⁾ので, 生検の困難な際には, 本法は原発巣の検索に有用であると考えられる。

一方, 原発巣検索における腫瘍シンチグラフィの意義について考えると, 一般には ^{67}Ga シンチグラフィは, 上記の癌の中では肺癌および肝癌の診断に, また ^{201}Tl シンチグラフィは肺癌および甲状腺癌の診断にそれぞれ有用であるが, 転移巣で検出された癌の原発巣は小さいことが多いので, その検出には, より感度の高いX線, CT, 超音波検査などの方が優れていると考えられる。Simonらも ^{67}Ga シンチグラフィは有用ではなかったと報じている⁵⁾。しかし ^{201}Tl -SPECT法は, X線で検出できないような小さい肺癌を診断することができたとの報告¹⁹⁾もあり, 原発巣の検索に期待できる方法であると考えられる。骨シンチグラフィは原発巣検索の目的では有用ではないが, 骨転移のひろがりを調べ, 生検部位および放射線治療の照射部位を決めるなどの目的で有用である。

死亡例17例の平均生存期間は9.5か月であるが, 44か月生存した1例を除くと7.4か月となり, Simonら⁵⁾の症例の平均生存期間8.4か月とほぼ同じであった。

文 献

- 1) Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutt AJ, Hahn RG: Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. *Cancer* **30**: 1469-1472, 1972
- 2) Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA* **241**: 381-383, 1979
- 3) Stewart JF, Tattersall MHN, Woods RL, Fox RM: Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Brit Med J* **1**: 1530-1533, 1979
- 4) Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, Moore RH: Metastatic carcinomas from occult primary tumors. *Ann Surg* **186**: 625-630, 1977
- 5) Simon MA, Bartucci EJ: The Search for the primary tumor in patients with skeletal metastases of unknown origin. *Cancer* **58**: 1088-1095, 1986
- 6) Holmes FF, Fouts TL: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* **26**: 816-820, 1970
- 7) 河合恒雄, 鷲塚 誠, 山内民男, 石橋克夫, 寿美周平, 国保昌紀: 前立腺癌骨転移の実態と治療. 癌と化学療法 **14**: 1704-1709, 1987
- 8) Biersack HJ, Wegner G, Distelmaier W, Krause U: Ossäre Metastasierung des Prostata-karzinoms in Abhängigkeit von Tumorgroße und Geschwulst-differenzierung. *Nucl Med* **19**: 29-32, 1980
- 9) 中野俊一, 長谷川義尚, 梶田明義, 中村慎一郎, 宝来 威, 池上晴道, 他: 骨シンチグラフィによる肺癌骨転移の検討. 核医学 **20**: 37-43, 1983
- 10) 川崎雅之, 原 信之, 一瀬幸人, 本広 昭, 久田友治, 麻生博史, 他: 肺癌骨転移の検討. 肺癌 **30**: 359-364, 1990
- 11) 田中良典, 松本恵一: 腎癌の骨転移, 伊丹康人, 西尾篤人, 福岡久俊編, 整形外科 MOOK 転移性骨腫瘍, 東京, 金原出版株式会社, 1992, pp. 212-220
- 12) Rosen PR, Murphy KG: Bone scintigraphy in the initial staging of patients with renal cell carcinoma. *J Nucl Med* **25**: 289-291, 1984
- 13) Liaw CC, Ng KT, Chen TJ, Liaw YF: Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. *Cancer* **64**: 1753-1757, 1989
- 14) 河 相吉, 播磨敬三, 田中敬正, 明石夕香, 是枝ちづ, 内山正三: 肝細胞癌遠隔転移の臨床的検討. 癌の臨床 **36**: 2012-2016, 1990
- 15) Davies CJ, Griffiths PA, Preston BJ, Morris AH, Elston CW, Blamey RW: Staging breast cancer: role of bone scanning. *Brit Med J* **2**: 603-605, 1977
- 16) 中野俊一, 長谷川義尚: 骨シンチグラフィによる乳がん骨転移の検討, 小山博記監修, 乳がんの診断と治療, 大阪, 医薬ジャーナル社, 1991, pp. 57-63
- 17) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M: Distant metastases in papillary thyroid cancer. *Cancer* **61**: 1-6, 1988
- 18) Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, Hashizume T, Sasaki Y, Imaoka S, et al: Concentration of Tc- 99m Sn-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan, a biliary agent, in distant metastases of hepatomas. *Eur J Nucl Med* **10**: 255-258, 1985
- 19) Tonami N, Yokoyama K, Taki J, Hisada K, Watanabe Y, Takashima T, et al: Thallium-201 SPECT depicts radiologically occult lung cancer. *J Nucl Med* **32**: 2284-2285, 1991

Summary

Survey for Primary Tumor Site in Patients with Initial Clinical Presentation of Bone Metastasis

Shunich NAKANO*, Yoshihisa HASEGAWA*, Keijirou IBUKA*,
Terumi HASHIZUME*, Atsushi NOGUCHI*, Shingi IMAOKA**
and Yoshio KOMATSUBARA***

**Department of Nuclear Medicine, **Department of Surgery,*

****Department of Orthopedic Surgery,*

The Center for Adult Diseases, Osaka

Among the patients who were examined with bone scintigraphy between April 1985 and March 1991, there were 27 patients whose initial clinical manifestation was bone metastasis and who were surveyed for the primary tumor site. The primary tumor site could be identified in 20 patients (74%), consisting of 9 patients with lung cancer, 3 with prostate cancer, 3 with hepatoma, 2 with renal cancer, and one each with thyroid cancer, adrenal cancer, and pleural malignant mesothelioma. In 17 of the 20 patients, the primary site had been detected within two months after presentation. Examinations which were helpful in identifying the primary site included chest radiography, sputum cytology, abdominal sonography, serum prostatic acid phosphatase level and pathologic examination of biopsy specimens.

^{99m}Tc -PMT scintigraphy was useful in the diagnosis of the hepatoma when accumulation was observed at the metastatic sites. In 2 patients, lung cancer had been recognized using follow-up chest radiography 3 and 6 months after presentation, respectively. One patient was diagnosed at autopsy as having adrenal cancer.

In 7 patients the primary site remains unknown. Histology examination of the biopsy specimen performed in 6 of these patients revealed 4 to be adenocarcinoma and 2 undifferentiated carcinoma.

The average survival period of the 17 patients who died was 9.5 months. Four patients are alive, and the outcome in the remaining 6 could not be determined.

Key words: Bone scintigraphy, Bone metastasis, Primary tumor site, ^{99m}Tc -PMT scintigraphy.