

《原 著》

前立腺癌の骨転移における Early Whole Body
骨シンチグラフィの有用性について

大塚 信昭* 福永 仁夫* 古川 洋二** 田中 啓幹**

要旨 25例の前立腺癌患者(骨転移15例, 骨転移なし10例)に, ^{99m}Tc -HMDPによる投与後の5分目に前面および後面の全身像を得る Early whole body 骨シンチグラフィを施行し, 3時間後の通常の骨シンチグラフィ所見と比較し, 骨転移診断におけるその有用性を検討した. 通常の骨シンチグラフィ上, 下部腰椎に集積亢進がみられるが, Early whole body 骨シンチグラフィ上異常を認めない症例では骨 X 線上 spondylosis deformance などの老人性骨変化が観察された. 多発性骨転移例においては Early whole body 骨シンチグラフィも通常の骨シンチグラフィの双方に多発性の異常集積が認められた. また, Super bone scan を呈した症例は Early whole body 骨シンチグラフィにてもすでに軀幹骨への高集積を認めた. なお, 多発性骨転移例9例における治療前後の経過を Early whole body 骨シンチグラフィと腫瘍マーカー(prostatic specific antigen, γ -seminal protein, prostatic acid phosphatase)の変動から検討すると進行例4例中3例では Early whole body 骨シンチグラフィ上の集積亢進と新たな hot spots の出現と腫瘍マーカーの上昇を認め, 改善例5例では集積の低下, 腫瘍マーカーの低下, 正常化を認めた.

(核医学 31: 541-550, 1994)

1. はじめに

骨転移はすべての進行した末期の悪性腫瘍で生じうるが, 特に前立腺癌は高率に骨転移をおこすことが知られている. 周知のように, ^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチグラフィは骨転移診断の感度に優れている¹⁻³⁾. しかし, 骨折などの良性骨疾患でも陽性に描出されるため, 骨転移診断において偽陽性の結果をきたす可能性がある. また, 前立腺癌は主として高齢者に好発するため, 老人性変化に基づく骨退行性疾患を合併しやすく, シンチグラフィ上骨転移との鑑別が問題となること

が多い. さらに, 骨転移巣への骨シンチグラフィ製剤の集積が腫瘍細胞に特異的に集積するものでないため, 治療効果の評価や経過観察において骨シンチグラフィ単独では判定に苦慮する場合を時に経験することがあるのが現状である^{4,5)}. ^{99m}Tc 標識リン酸化合物は, 幼若な骨組織つまり骨新生が盛んな部位, hydroxyapatite 結晶や osteoid の増加している部位へ集積亢進を示すほか, 豊富な血流が存在する部位にも高集積を示すことが知られている⁶⁾. 今回, われわれは前立腺癌患者を対象に ^{99m}Tc 標識リン酸化合物の投与5分後に全身像骨シンチグラフィ(Early Whole Body 骨シンチグラフィ, 以下 EWB 骨シンチ)を得るとともに3時間後に通常の骨シンチグラフィ(Routine 骨シンチグラフィ, 以下 R 骨シンチ)を得て, 両者を比較し, EWB 骨シンチの骨転移診断ならびに治療効果の判定における有用性を検討したので報告する,

* 川崎医科大学核医学科

** 同 泌尿器科

受付: 5年12月21日

最終稿受付: 6年3月16日

別刷請求先: 倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学科

大塚 信昭

II. 対象と方法

対象は組織学的に前立腺癌と診断された 25 例 (骨転移なし 10 例, 平均年齢 72.1 歳 (57-86 歳)) と骨転移例 15 例, 平均年齢 68.9 歳 (56-84 歳)) である。

骨シンチグラフィは, シンチレーションカメラには日立社製 GAMMA VIEW D を用い, ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) の 740 MBq を投与後, その 5 分目および 3 時間目に全身骨の前後像の撮像を行い, 診断に供した。なお, コリメータには平衡多孔コリメータを用い, 良好なイメージを得るため検出器をできるだけ検者と接近させた。なお Early whole body bone scintigraphy に要する時間は 1 分間 50 cm のスピードで

1 m 80 cm スキャンするため平均 8 分である。

なお多発性骨転移例 9 例については, 治療前後の経過を EWB 骨シンチで検討するとともに前立腺癌の腫瘍マーカーである prostatic specific antigen (PA), γ -seminoprotein (γ -sem) および prostatic acid phosphatase (PAP) の血中濃度の変動と併せて検討した。

III. 結 果

前立腺癌 25 例における early whole body 骨シンチグラフィ (EWB 骨シンチ) と通常の骨シンチグラフィ (R 骨シンチ) および骨 X 線像との対比を Table 1 に示す。R 骨シンチでは下部腰椎に集積亢進がみられた例は EWB 骨シンチでは異常集積を認めず, 骨 X 線像では spondylolysis

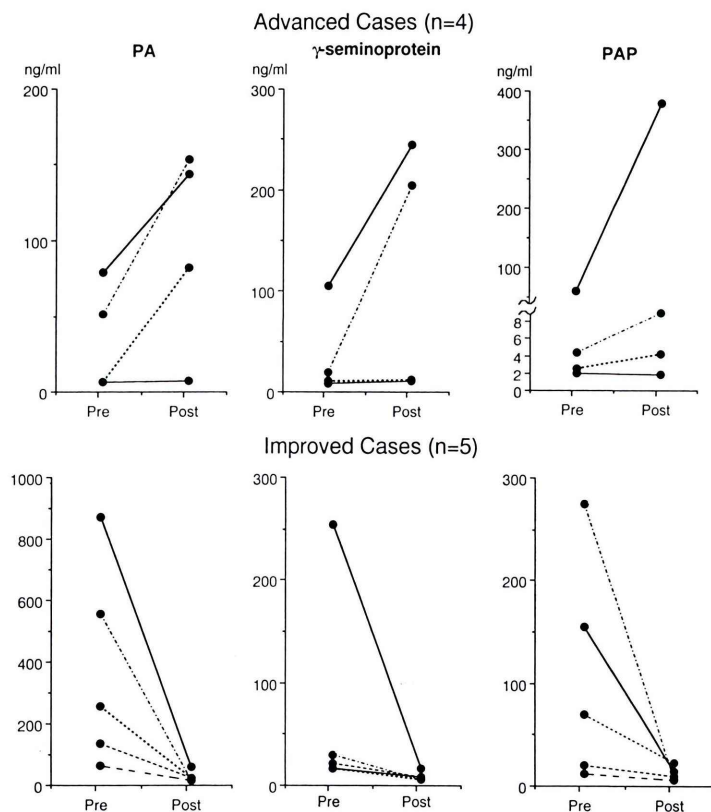


Fig. 1 Result of early whole body scintigraphic findings and changes of tumor markers level.

Table 1 Early whole body and routine bone scintigraphies and roentgenographic findings

Case	Age	Early whole body bone scintigraphy	Routine bone scintigraphy	Bone x-p
1 K.Y.	60	n.p.	n.p.	—
2 O.T.	69	n.p.	n.p.	—
3 M.T.	72	n.p.	n.p.	—
4 O.T.	57	n.p.	rt shoulder	osteoarthritis
5 H.T.	85	n.p.	rt shoulder	osteoarthritis
6 I.M.	71	n.p.	rib	unclear
7 M.T.	86	n.p.	L ₁	comp. fracture
8 O.K.	79	n.p.	L ₅	spondylosis deformance
9 M.K.	74	n.p.	L ₃ , lower thoracic spine	spondylosis deformance
10 K.J.	68	n.p.	L _{3,4}	spondylosis deformance
11 H.K.	62	high bone uptake	super bone scan	mainly osteosclerotic changes
12 O.H.	60	high bone uptake	super bone scan	mainly osteosclerotic changes
13 S.I.	71	high bone uptake	super bone scan	mainly osteosclerotic changes
14 N.T.	84	hot spot (rt shoulder)	hot spot (rt shoulder)	osteosclerotic change
15 K.T.	68	hot spots (rt shoulder, pelvis)	hot spots (rt shoulder, pelvis)	osteosclerotic changes
16 U.S.	61	hot spots (lumbar spines, pelvis)	hot spots (lumbar spines, pelvis)	osteosclerotic changes
17 F.A.	68	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	mainly osteosclerotic changes
18 N.M.	66	hot spots (skull, rib, thoracic spines)	hot spots (skull, rib, thoracic spines)	mainly osteosclerotic changes
19 S.M.	68	hot spots (pelvis, rt lt femur)	hot spots (pelvis, rt lt femur)	mainly osteosclerotic changes
20 F.U.	70	hot spots (thoracic and lumbar spines, pelvis, rib)	hot spots (thoracic and lumbar spines, pelvis, rib)	mainly osteosclerotic changes
21 Y.H.	78	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	mainly osteosclerotic changes
22 K.A.	56	hot spots (rt shoulder, ribs, thoracic and lumbar spines)	hot spots (rt shoulder, ribs, thoracic and lumbar spines)	mainly osteosclerotic changes
23 S.Y.	84	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines)	mainly osteosclerotic changes
24 K.K.	64	hot spots (ribs, thoracic and lumbar spines, pelvis, femur)	hot spots (rib, thoracic and lumbar spines, pelvis, femur)	mainly osteosclerotic changes
25 F.T.	73	hot spots (ribs, cervical, thoracic and lumbar spines, pelvis)	hot spots (ribs, cervical, thoracic and lumbar spines, pelvis)	mainly osteosclerotic changes

deformance などの老人性骨変化が観察された。多発性骨転移例においては EWB 骨シンチと R 骨シンチの双方に多発性の異常集積が認められた。super bone scan を呈した症例では EWB 骨シンチで一見正常な骨イメージが得られた。

なお、多発性骨転移例 9 例における治療前後の経過を EWB 骨シンチと腫瘍マーカー (PA, γ -sem と PAP) の変動から検討すると、進行例 4 例中 3 例では EWB 骨シンチ上の集積亢進、新たな hot spots の出現と腫瘍マーカーの上昇を認めたが残りの 1 例は明らかな腫瘍マーカーの変動を認めなかった。一方、改善例 5 例では EWB 骨シンチ上集積低下、腫瘍マーカーの低下や正常化を認めた (Fig. 1)。

IV. 症例呈示

症例 1 (case No. 13) : 71 歳 (Fig. 2)

約 5 年前に前立腺癌と診断される。初診時に骨

転移 (腰椎) を認めるもののホルモン療法等にてコントロールされていた。最近腫瘍マーカー (PA, γ -sem と PAP) の上昇を認めたため、骨シンチグラフィが施行された。EWB 骨シンチにて全身骨への高集積を認め、R 骨シンチにて super bone scan を呈した。

症例 2 (case No. 16) : 61 歳 (Fig. 3)

初診時に多発性骨転移 (腰椎および骨盤) と診断されたが、ホルモン療法にて腰痛などの症状はコントロールされていた。最近再び腰痛が出現したため、1992 年 8 月 19 日に骨シンチグラフィが施行された。EWB 骨シンチ上、腰椎と骨盤に多発性の異常集積を認め、血中 PA 48.0 ng/ml, γ -sem 15.0 ng/ml と PAP 3.8 ng/ml も高値を示した。その後、化学療法を施行したが、1993 年 1 月 27 日の EWB 骨シンチでは明らかな増悪を認め、腫瘍マーカー (PA 140.0 ng/ml, γ -sem 200.0 ng/ml と PAP 8.4 ng/ml) はさらに上昇を示した。

Super Bone Scan

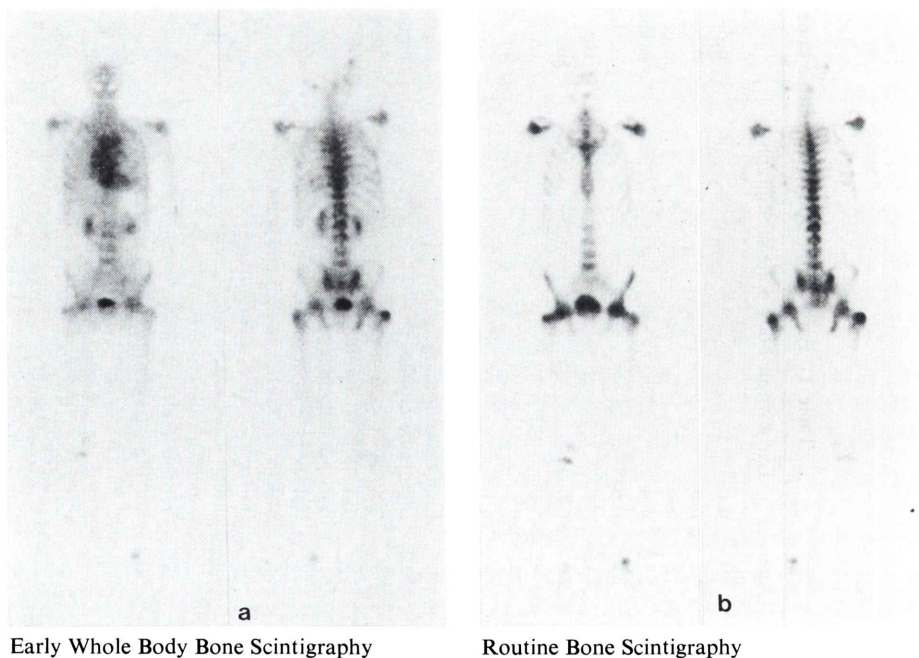


Fig. 2 a: Early whole body bone scintigraphy: high bone uptake is noted in the whole skeleton.
b: Routine bone scintigraphy shows super bone scan.

Advanced case

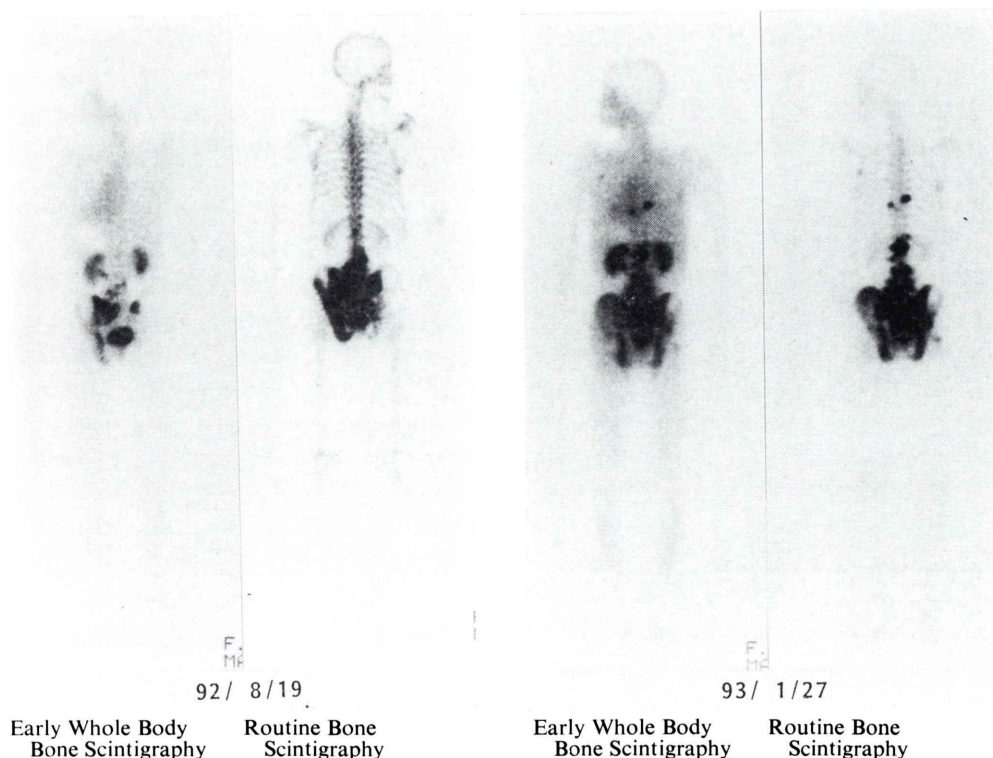


Fig. 3 Advanced case: Early whole body bone scintigraphy shows new hot spots in the rib, thoracic vertebrae, lumbar vertebrae, pelvis and right femur.

症例 3 (case No. 17) : 68 歳 (Fig. 4)

1993 年 5 月 26 日の初診時の骨シンチグラフィにて多発性の異常集積を認める。化学療法後の骨シンチグラフィ (1993 年 8 月 18 日) の R 骨シンチでは治療前後で変化を認めなかったが, EWB 骨シンチでは全身骨への集積が亢進しており増悪と診断された。腫瘍マーカーについては, PA が 76.0 から 140.0 ng/ml, γ -sem 100.0 から 240.0 ng/ml, PAP も 53.0 から 370.0 ng/ml と上昇を示した。

症例 4 (case No. 25) : 73 歳 (Fig. 5)

初診時の骨シンチグラフィでは多発性の異常集積を認めるが, 化学療法とホルモン療法にて異常集積がほとんど消失した。EWB 骨シンチは経過観察中における活動性の骨転移の発見に有用であった。腫瘍マーカーも急激な低下を示した。

症例 5 (case No. 11) : 62 歳 (Fig. 6)

初診時の骨シンチグラフィでは super bone scan を認める。腫瘍マーカー (PA 240.0 ng/ml, γ -sem 250.0 ng/ml と PAP 64.8 ng/ml) も高値であった。Combined chemotherapy 終了後の 5 か月目の R 骨シンチでは super bone scan に変化はみられないものの, EWB 骨シンチでは全身骨への集積が低下し, むしろ background の上昇を認め, 改善と診断された。腫瘍マーカー (PA 9.5 ng/ml, γ -sem 12.0 ng/ml と PAP 18.5 ng/ml) も低下した。

V. 考 案

前立腺癌はしばしば多発性骨転移をきたすことが知られている。その検出には ^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチグラフィが広く用いられている¹⁻³⁾。また, 前立腺癌は多発性骨転移例でも化

Advanced case

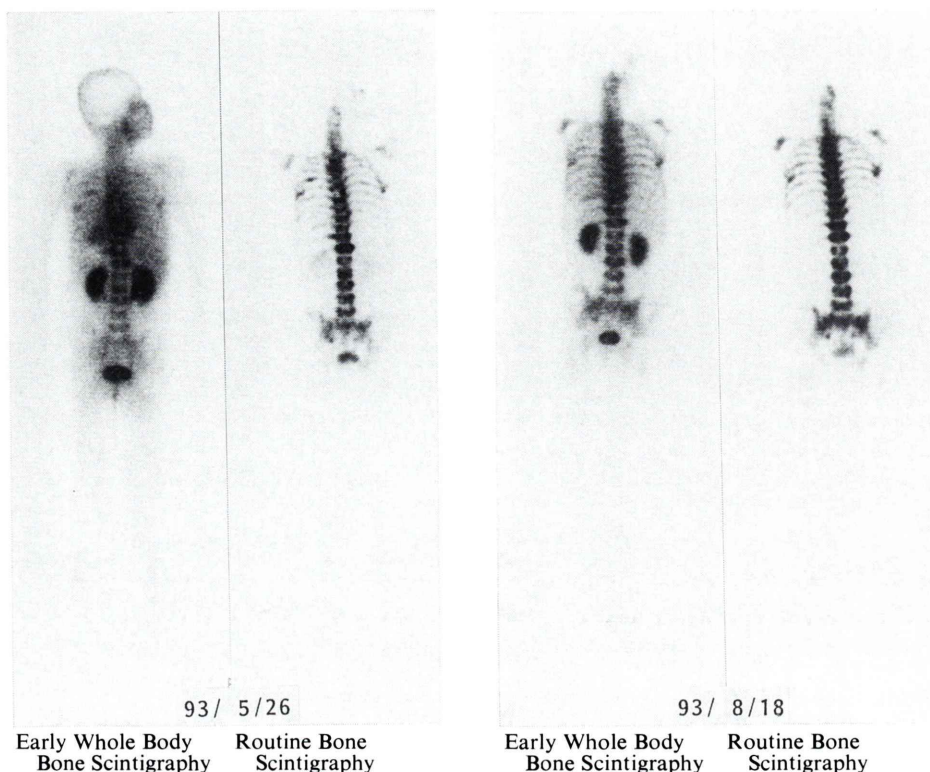


Fig. 4 Advanced case: Early whole body bone scintigraphy shows high bone uptake compared with the previous scan, while routine bone scintigraphy demonstrates no change.

学療法が著効する例も多く、そのため治療後の経過観察もきわめて重要である⁴⁾。^{99m}Tc 標識リン酸化合物の骨への集積機序として、骨新生に伴い増加した類骨で新たに形成された hydroxyapatite 結晶の表面に化学的に吸着されるほか、局所の血流増加がその集積を促進させる可能性が考えられている⁶⁾。最近、血流動態 (血管像)、局所血流量 (プール像) および骨代謝 (後期像) をそれぞれ表す 3 相骨シンチグラフィが急性骨髄炎や骨折などの予後判定や治療効果判定に用いられている⁷⁻¹²⁾。また、3 相骨シンチグラフィによる骨腫瘍の良性と悪性の鑑別の試みもなされている¹³⁾。しかし、これらの報告は主として局所病変骨の検討である。全身骨に浸潤する前立腺癌の骨転移例においては 3 相骨シンチグラフィは十分な情報を与えるか否

かは不明である。そこで今回われわれは局所血流量をある程度反映すると考えられる投与 5 分後の早期に全身像を撮像し、通常の骨シンチグラフィと対比させ、全身骨転移に対する治療効果の評価などの検討を行った。その結果、骨転移例は全例早期の全身像にて異常集積を示し、前立腺癌患者に合併しやすい老人性骨疾患とは明らかに異なる所見を呈し、両者の鑑別が可能であった。治療後の経過観察例において EWB 骨シンチと腫瘍マーカーの対比を施行したところ、新たな hot spots の出現例の 4 例のうち 3 例では腫瘍マーカーの上昇を認めたが EWB 骨シンチ上の増悪のみで腫瘍マーカーの変動を認めない 1 例を認め、一方 EWB 骨シンチ上 hot spot の消失や改善を認めた例では腫瘍マーカーの改善を全例認めた。特に super bone

Improved case

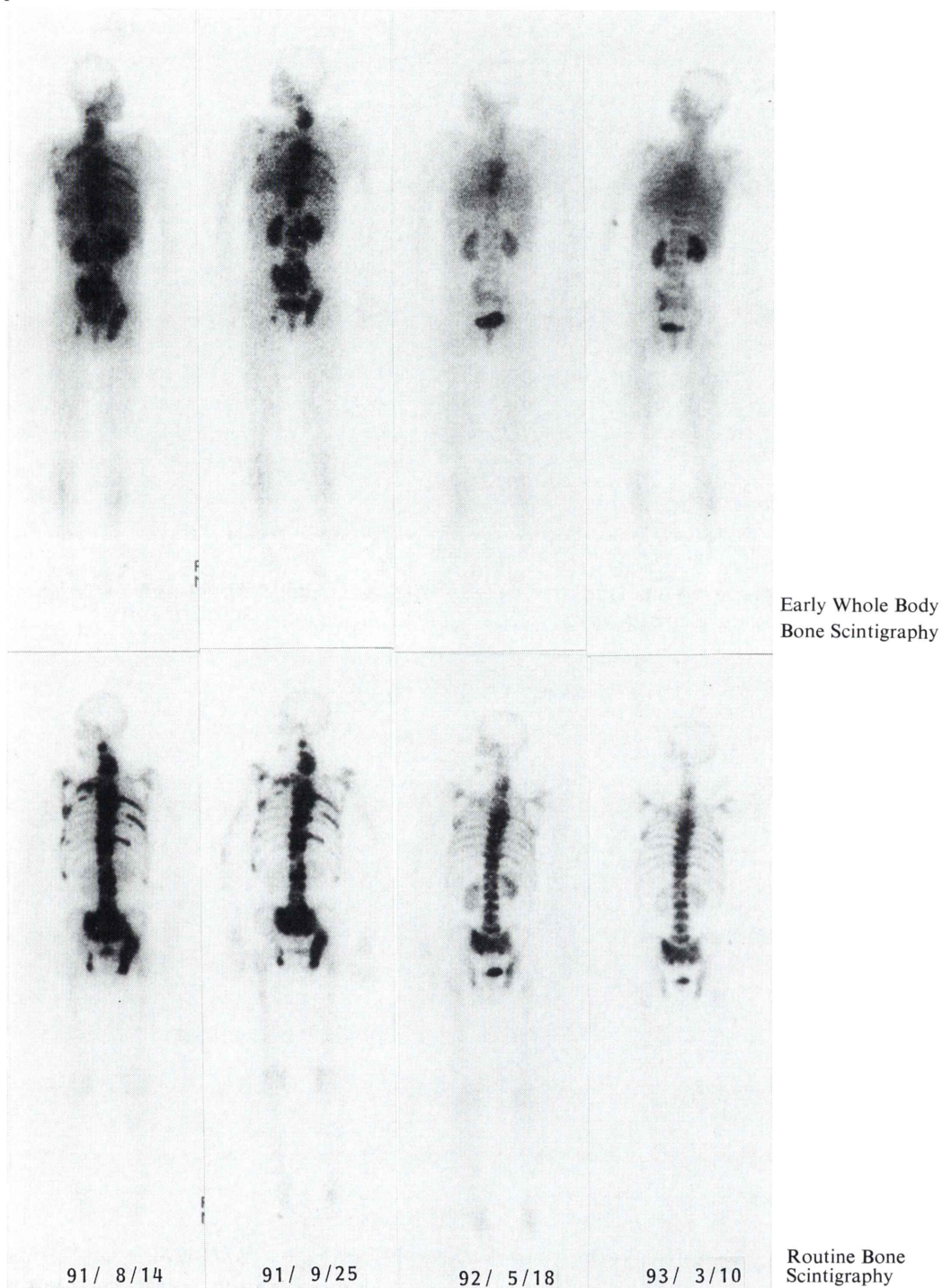


Fig. 5 Improved case: Both early whole body bone scintigraphy and routine bone scintigraphy show the effects of hormone and chemotherapy for bone metastases using serial scintigraphy.

Improved case

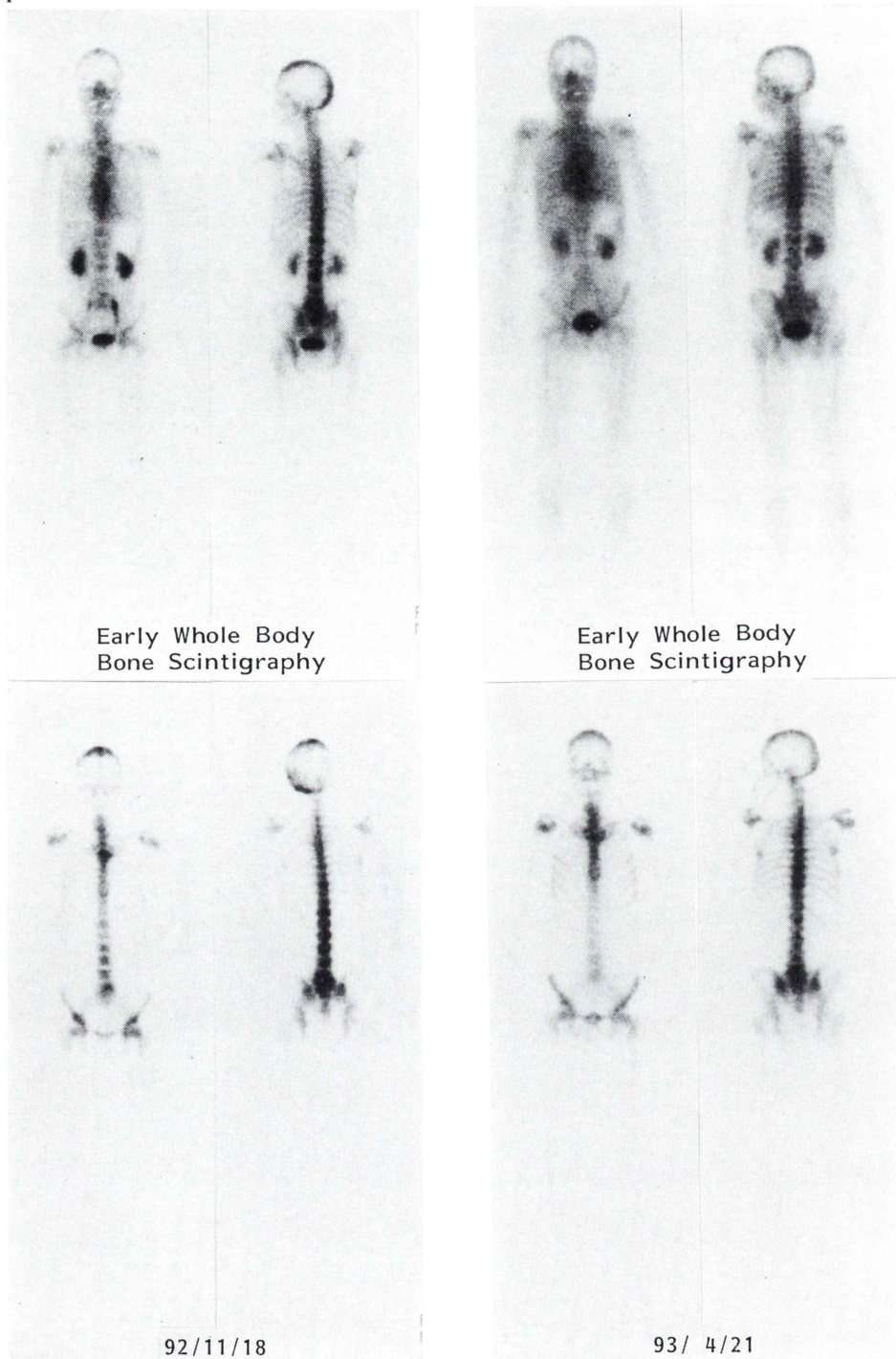


Fig. 6 Improved case: Routine bone scintigraphy shows super bone scan, and apparent change is not noted in the previous scans. However, early whole body bone scintigraphy shows high background activity compared with the previous scan. From the result of this early whole body bone scintigraphy, we assessed the effect of treatment for bone metastases.

scan 例については治療後の R 骨シンチではほとんど変化を認めない例でも EWB 骨シンチでは、骨への集積が低下するとともに background の上昇を認め、R 骨シンチでは明らかな改善がみられなかったのに対し、EWB 骨シンチの有用性が認められた。近年、前立腺癌骨転移例の治療後の経過観察に定量的骨シンチグラフィが施行されている¹⁴⁾。しかし、現在主として行われている定量的骨シンチグラフィは投与量に対する投与 3 時間後の total body retention を算出する方法であり、化学療法による腎機能の低下の影響などの問題点が存在する¹⁵⁾。その点、EWB 骨シンチは単に局所 pool 像の有無を検討したものであるが、非常に簡便な方法である。骨シンチグラフィによる骨転移の治療効果の評価において問題となるのは骨転移巣が改善した例であっても、治療初期には病巣の増悪として観察される“flare”現象の存在である。この現象は治癒反応の一部とみなされ、新生骨内の hydroxyapatite の turn-over の増加と腫瘍破壊に伴う炎症反応による血流増加に基づくものと考えられている¹⁶⁾。したがって、EWB 骨シンチではより明瞭に“flare”を把握できるものと期待されたが、今回の対象例では flare 現象を示した症例はなく、治療により EWB 骨シンチの改善と腫瘍マーカーの低下が認められた。われわれは治療後の骨シンチグラフィによる経過観察を主として 3~5 か月毎に施行しているが、EWB 骨シンチを併用すればより多くの情報が得られるものと思われる。しかし、同じ泌尿器科領域の悪性腫瘍で膀胱癌の骨転移は溶骨性骨転移およびおしなべて同部は Hypovascular になると考えられるため、本法が骨転移に役立つとは考えられず、さらなる検討が必要である。以上、EWB 骨シンチは前立腺癌患者に合併する老人性骨病変と骨転移を鑑別することが可能で、また治療効果の判定に有用な簡単な方法であり、今後広く使用されることが望まれる。

文 献

- 1) Osmond JD, Pendergrass HP, Potsaid MS: Accuracy of ^{99m}Tc-diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **125**: 972-977, 1975
- 2) 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
- 3) Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC: Solitary abnormalities in bone scan of patients with extraosseous malignancies. *Radiology* **121**: 663-667, 1976
- 4) 大塚信昭, 伊藤安彦, 森田陸司, 米田正也, 村中明, 齊藤典章, 他: 前立腺癌骨転移例における Hormone 療法, 化学療法の骨シンチグラフィによる評価. *川崎医学会誌* **9** (2): 165-173, 1983
- 5) Otsuka N, Fukunaga M, Sone T, Yoneda M, Saito N, Tanaka H, et al: The usefulness of bone-marrow scintigraphy in the detection of bone metastasis from prostatic cancer. *Eur J Nucl Med* **11**: 319-322, 1985
- 6) Galasko CSB: The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone Joint Surg* **57** (B): 353-359, 1975
- 7) 牧野直樹, 石垣武男, 佐久間貞行, 高松浩一, 角田賢二, 中村蓼吾: キーンバック病における 3 フェーズ骨シンチグラフィの有用性について. *核医学* **29**: 1419-1427, 1992
- 8) 牧野直樹, 石垣武男, 高松浩一, 角田賢二, 今枝敏彦, 中村蓼吾: 手関節舟状骨骨折における三相 (3 フェーズ) 骨シンチグラフィの有用性について. *核医学* **30**: 1063-1073, 1993
- 9) Demangeat J-L, Constantinesco A, Brunot B, Foucher G, Farcot J-M: Three-Phase Bone Scanning in Reflex Sympathetic Dystrophy of the Hand. *J Nucl Med* **29**: 26-32, 1988
- 10) Hansen ES, Hjortdal VE, Noer I, Holm IE, Ewald H, Bünger C: Three-Phase [^{99m}Tc]Diphosphonate Scintimetry in Septic and Nonseptic Arthritis of the Immature Knee: An Experimental Investigation in Dogs. *Journal of Orthopaedic Research* **7**: 543-549, 1989
- 11) Al-Rowaih A, Wingstrand H, Lindstrand A, Björkengren A, Thorngren K-G, Gustafson T: Three-Phase scintimetry in osteonecrosis of the knee. *Acta Orthop Scand* **61** (2): 120-127, 1990
- 12) Shin W-J, Purcell M: Diabetic Charcot Joint Mimicking Acute Osteomyelitis in Radiography and Three-Phase Radionuclide Bone Imaging Study. *Radiation Medicine* **9** (1): 47-49, 1991

- 13) Gandsman EJ, McCullough RW: Dynamic Bone Imaging in the Differential Diagnosis of Skeletal Lesions. *Nucl Med Biol* 17 (6): 533-541, 1990
- 14) Grob JC, Lallot C, Methlin G, Bollack C: Quantitative bone scintigraphy: Usefulness in the survey of patients treated for bone metastasis of prostatic cancer. *Eur J Urol* 15: 193-195, 1988
- 15) 大塚信昭, 福永仁夫, 森田浩一, 小野志磨人, 永井清久, 友光達志, 他: 前立腺癌の骨転移における定量的骨シンチグラフィの有用性について. 骨転移病態・診断・治療 8 (1): 103-106, 1991
- 16) Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL: The Flare Phenomenon on Radionuclide Bone Scan in Metastatic Prostate Cancer. *AJR* 142: 773-776, 1984

Summary

The Usefulness of Early Whole Body Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastasis from Prostatic Cancer

Nobuaki OTSUKA*, Masao FUKUNAGA*, Yohji FURUKAWA**
and Hiroyoshi TANAKA**

*Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology,

**Department of Urology, Kawasaki Medical School

Early whole body bone scintigraphy was performed on 25 patients with prostatic cancer (15 cases with bone metastases and 10 cases without bone metastasis) to obtain anterior and posterior whole body images five minutes after administration of ^{99m}Tc -HMDP. The results were compared with the findings of routine bone scintigraphy after three hours, and the usefulness of the above method for the diagnosis of bone metastasis from prostatic cancer was evaluated. In cases in which increased activity was found in the upper and lower lumbar vertebrae by routine bone scintigraphy but no abnormality was seen by early whole body bone scintigraphy, senile degenerative bone changes such as spondylosis deformans were observed by bone radiography. In cases with multiple bone metastases, abnormal multiple accumulations were found by both early whole body bone scintigraphy and routine bone scintigraphy. In

addition, in cases showing super bone scan, high accumulation in the skeletal system had already been detected by early whole body bone scintigraphy. When the courses before and after treatment in nine cases of multiple bone metastases were passaged from the results of early whole body bone scintigraphy and from changes in tumor markers (prostatic specific antigen, γ -seminal protein and prostatic acid phosphatase), increased activity and the appearance of new hot spots as well as an increase in tumor markers were detected by early whole body scintigraphy in three of the four advanced cases, whereas decreased accumulations and a decrease in and normalization of tumor markers were observed in five improved cases.

Key words: Early whole body bone scintigraphy, Prostatic cancer, Bone metastasis.