

《原 著》

乳癌病期分類および経過観察における骨スキヤンの臨床的検討

洪 誠秀* 磯辺 靖* 岡野 滋樹** 津屋 旭*
 宍戸 文男*** 金田 浩一* 杉山 丈夫* 早川 和重**
 井口 博善* 徳元 善昭**** 高橋 清治***** 野村 悦司*****
 山田 康彦***** 矢部 仁***** 梅垣洋一郎*

要旨 1978年1月から1980年7月までの31か月間に、乳癌患者に施行された骨スキヤン1,122件の陽性率および検出能を解析することにより、乳癌診療における骨スキヤンの位置と役割を検討した。

骨スキヤン陽性率は、治療開始後3か月以内ですでに16.6%もあり、それ以降も経過するに従い上昇した。正確な病期分類、骨転移の早期発見のためには、骨スキヤンはさらに積極的に施行されるべきだと思われた。

検出能を検討した結果 false positive rate は10.2%、false negative rate は1.5%と算出された。この値から、骨スキヤンはあくまでスクリーニングのための検査であり、スキヤン陽性はさらに確認のための検査が必要と思われた。

骨スキヤンは、乳癌病期分類および経過観察において必須のスクリーニング検査であり、治療前および治療後定期的に施行されるべきである。

I. はじめに

^{99m}Tc 標識リン酸化合物を用いた骨スキヤン技術の普及により、骨スキヤンは悪性腫瘍骨転移のスクリーニング検査に有用な方法として確立された¹⁾。

乳癌は悪性腫瘍のなかでもとりわけ骨転移が問題となる疾患であり²⁾、その検索のために骨スキヤンが有用であるとこれまで多くの報告がなされている³⁻⁶⁾。

しかし false positive が多いこと、I期II期等の

比較的早期の癌では転移が少ないこと等の理由から早期のものについては術前や経過観察時のルーチンの骨スキヤンを疑問とする意見も多い⁷⁻¹⁰⁾。

ここ数年間の核医学機器の発達はめざましいものであり、それによって骨スキヤンの検査水準も高度になってきた。

乳癌に対する骨スキヤンの臨床的意義についてはなお議論が多いだけに、ここにあらためて乳癌骨スキヤン成績を解析することは、大いに意味のあることである。

今回われわれは、癌研において乳癌患者に施行された骨スキヤン1,122件(865症例)の陽性率および検出能を解析することにより、乳癌の治療、経過観察における骨スキヤンの位置と役割について検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は1978年1月から1980年7月までの31か月間に骨スキヤンを施行した乳癌患者865例、のべ検査数1,122件である。

* 癌研究会附属病院放射線科

** 神奈川県立子供医療センター放射線科

*** 放射線医学総合研究所臨床研究部

**** 徳島大学医学部放射線科

***** 癌研究会附属病院アイソトープ部

受付：56年7月22日

最終稿受付：57年4月26日

別刷請求先：名古屋市中種区田代町鹿子殿 81-1159

(☎ 464)

愛知県がんセンター放射線科第二部

洪 誠 秀

使用された薬品は $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 、一部に pyrophosphate および diphosphonate が使用された。

検出装置は東芝 GCA-401 型 γ カメラ、撮影は後面より全身スキャン、前面より頭部、胸部および骨盤部をスポットで撮影した。

診断基準は、第 27 回乳癌研究会アンケート調査¹¹⁾と同じく、陽性、疑陽性、陰性の三段階とし、陽性のみを転移ありと診断した。

病期分類は、1975年、乳癌研究会において採択された新 TNM 分類に基づいた¹³⁾。その際の骨病変のチェックは全身骨 X 線検査により行われ、骨スキャン診断は取り入れられていない。

骨スキャン診断の確認は、スキャン前後 1 か月以内の骨単純 X 線検査によったもの 493 件、断層撮影によったもの 4 件、生検によったもの 15 件、剖検によったもの 18 件、臨床症状によったもの 15

件、および 2 か月から 12 か月の経過観察によったもの 110 件であった。

III. 結 果

1. 全集計結果

Table 1 は、病期分類別、初回治療開始後の期間別に示した全スキャンの集計結果である。治療開始前のスキャンは症例が少なかったため 3 か月以内に含めた。

全期間を通じての陽性率は、I 期 32.6% (31/95)、II 期 32.0% (164/512)、III 期 39.4% (109/277)、IV 期 45.5% (20/44)、全体では 35.4% (397/1122) であった。

初回治療開始後の期間別にみると、3 か月以内 16.0% (43/269)、3 か月から 2 年 33.4% (105/314)、2 年から 5 年 48.9% (155/317)、5 年以降 56.3%

Table 1 Incidence of Positive Bone Scans according to the Stage and Periods from initial Therapy

Stage	Periods				
	~3 months	3 m.~2 years.	2~5 y.	5 y.~	Total
	Scan/No. of (+)/Scans (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)
I	1/14 (7.1)	7/24 (29.2)	17/40 (42.0)	6/17 (35.3)	31/95 (32.6)
II	15/129 (11.6)	47/158 (29.8)	62/141 (44.0)	41/82 (50.0)	164/512 (32.0)
III	15/98 (15.3)	29/88 (33.0)	43/75 (57.3)	20/27 (74.1)	109/277 (39.4)
IV	11/25 (44.0)	10/16 (62.5)	0/0 (0)	0/3 (0)	20/44 (45.5)
Unknown	1/3 (33.3)	12/28 (42.9)	33/61 (54.0)	62/100 (62.0)	108/194 (55.7)
Total	43/269 (16.0)	105/314 (33.4)	155/317 (48.9)	129/229 (56.3)	397/1122 (35.4)

Table 2 Incidence of Positive Bone Scans according to the Stage and Periods from initial Therapy at the time of 1st Scan

Stage	Periods				
	3 months	3 m.~2 years.	2~5 y.	5 y.~	Total
	Scan/No. of (+)/Patients (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)	(+)/No. (%)
I	1/14 (7.1)	6/21 (28.6)	3/17 (17.6)	1/9 (11.1)	11/61 (18.0)
II	15/129 (11.6)	38/142 (26.8)	24/80 (30.0)	18/45 (40.0)	94/398 (23.6)
III	15/98 (15.3)	25/77 (32.5)	16/35 (45.7)	9/16 (56.2)	67/223 (30.0)
IV	11/25 (44.0)	8/13 (61.5)	0/0 (0)	0/1 (0)	18/39 (46.2)
Unknown	1/3 (33.3)	11/26 (42.3)	27/52 (51.9)	37/69 (53.6)	76/152 (50.0)
Total	43/269 (16.0)	88/280 (31.4)	70/184 (38.0)	65/140 (46.4)	266/865 (30.7)

(129/229) と経過するに従い陽性率は上昇した。

3 か月以内を病期別にみると、I 期 7.1% (1/14), II 期 11.6% (15/129), III 期 15.3% (15/98), IV 期 44.0% (11/25) となった。I 期 IV 期については症例が少なく検討できないが、II 期 III 期については治療後経過するに従い陽性率は上昇した。

一度スキヤン陽性とされたものは経過観察のため、繰り返し検査されることがあるため反復要因を除く目的で、症例 1 例につき初回のスキヤンのみを集計したのが Table 2 である。Table 2 では第 2 回目以降に陽性になった症例は脱落してしまうが、それでも、陽性率は経過するに従い上昇した。この傾向は II 期 III 期の個々についても同様に見られた。

2. 癌研手術症例を母集団とした集計

Table 2 では、繰り返し検査を除く目的で初回スキヤンのみを集計したが、初回スキヤンの中にもスクリーニング検査以外に臨床症状から骨転移を疑われて精査のためにスキヤンを施行した症例が含まれている。すなわち、抽出に片寄りがある。

乳癌には一体どれだけの頻度で骨転移が見られるのかを知るために、癌研手術症例という限られた母集団での検討を試みた。

癌研での乳癌手術件数は1978年、1979年の2年間で603件であった。その中で、'80年7月までに骨スキヤンを施行している 263 症例を対象として集計したのが Table 3 である。

3 か月以内陽性者は 26 例、13.8% (26/189), これは検査を施行していない例を全て陰性と仮定しても、全母集団の 4.3% (26/603) となった。

また、3 か月以降の検査で陽性となったものが 30 例あり、陽性者は合計 56 例であった。すなわち '80年7月までの、最底 7 か月から最高 31 か月の期間の陽性者は、スキヤン施行例の 21.3% (56/263), スキヤン未施行例を全て陰性と仮定しても全母集団の 9.3% (56/603) となった。

以上のことから、'78年、'79年手術症例の 3 か月以内スキヤン陽性率は、4.3%から13.8%の間にあり、同症例のうち、'80年7月までにスキヤン陽性になったものの割合は、9.3%から21.3%の間

Table 3 Incidence of Positive Bone Scans in 263 Scan performed Cases out of 603 Patients operated in Cancer Institute Hospital at 1978 and 1979

Stage	within 3 months		Total	
	Scan (+)	No. of Patients (%)	Scan (+)	No. of Patients (%)
I	1/ 7	(14.3)	3/ 15	(20.0)
II	9/85	(10.6)	20/122	(16.4)
III	9/78	(11.5)	23/103	(22.3)
IV	7/19	(36.8)	10/ 23	(43.5)
Total	26/189	(13.8)	56/263	(21.3)

Table 4 Efficacy of Bone Scan based on X-ray Diagnosis

Scan Diagnosis	X-ray Diagnosis				Total
	(+)	(±)	Abnormal but no malignancy	(-)	
(+)	218	12	16	56	302
(±)	8	3	8	30	49
(-)	5	3	4	130	142
Total	231	18	28	216	493
False positive rate: 25.9% (56/216)					
False negative rate: 2.2% (5/231)					

Table 5 Efficacy of Bone Scan

Scan Diagnosis	Bone Metastasis		Total
	(+)	(-)	
(+)	317	80	397
(±)	19	93	112
(-)	5	608	613
Total	341	781	1,122
False positive rate: 10.2% (80/781)			
False negative rate: 1.5% (5/341)			

にあるといえる。

3. 骨スキヤンの検出能

1,122件の全骨スキヤンのうち、スキヤン前後 1 か月以内に全身骨または個々のスキヤン陽性部を単純 X 線撮影した 493 件につき、X 線診断が正しいものとして骨スキヤンの検出能を算出した (Table 4)。骨スキヤンで多発例は 1 か所でも X 線

で確認できれば陽性とした。X線診断陰性とは、全身骨X線検査で陽性かまたは、スキャン陽性の場合には陽性部が全てX線検査で陰性の場合とした。

無病誤診率 false positive rate* (以下 FPR) 25.9% (56/216), 有病誤診率 false negative rate* (以下 FNR) 2.2% (5/231) と算出された。

しかし全スキャン1,122件のうち、スキャン前後1か月以内にX線検査されたものはわずか43.9% (493/1122) であり、特にスキャン陰性613件 (Table 5) では23.1% (142/613) と少なかった。スキャン陰性にもっとX線検査を施行していれば、スキャン陰性でX線検査陰性の件数が増え、FPRはもつと低く算出されたと思われる。

また、X線検査にも限界があり、骨転移が全てX線検査で確認されるとは考えられない。

そこで、1980年10月までの最底3か月から最高34か月の観察期間中、単純X線検査以外に、断層撮影、生検や剖検で骨転移の判明しと例、臨床症状から転移としてまちがいないとされた例、および経過観察の後に転移が確認されたもの全てを転移ありとし、いずれにも該当しないものを転移なしとみなして、検出能を算出した (Table 5)。その結果、FPR 10.2% (80/781), FNR 1.5% (5/341) と算出された。

IV. 考 察

1. 治療開始前の骨スキャンについて

初回手術時の骨スキャン陽性率について、これまで Burekett⁹⁾ 14%, Nomura¹⁴⁾ 4%, Clark¹⁵⁾ 11%, Lindholm¹⁶⁾ 9.8%, イギリス8施設、2~20%¹⁷⁾, 第27回乳癌研究会アンケート調査¹¹⁾, 11.8%等の報告がある。今回われわれは3か月以内の陽性率を求めたが、全体で16.0%、癌研手術症例では4.3~13.8%となった。

施設間で陽性率に差があるのは、母集団の違いや、診断基準の差等からくと思われる。

* 本論文では、国際的に広く用いられているとおり、false positive rate とは無病者の母集団のなかで陽性と誤診されたものの割合、false negative rate とは有病者の母集団のなかで陰性と誤診されたものの割合を言う。

病期分類別では、I期7.1%、II期11.6%、III期15.3%、IV期44.0%の陽性率であった。第27回乳癌研究会アンケート調査¹¹⁾では、I期0%、II期6.8%、III期6.5%、IV期51.0%と報告されている。もし骨スキャンの成績を病期分類にとり入れると、II期、III期からIV期へと訂正される症例が少なからずあるということである。少なくともII期以上については骨スキャンは必須の検査である。

I期については今回症例が少なく検討は困難であった。

早期の乳癌は、骨転移が少ないということで術前ルチーンの骨スキャンを疑問とする意見もある^{8,19)}。しかし、例えば Batzelaar ら²⁰⁾は早期乳癌のスキャン陽性率3.2%を低頻度として報告しているが、初期で3%にも陽性が見られるのならむしろ積極的に検査されてよいと思われる。

また、草間²¹⁾のいう癌の時間学の見地からすれば、原発巣の大きさが1cm以下の時点で既に遠隔転移が45%に起こっていると考えられ、早期発見と正確な病期分類のためには、I期といえども積極的に骨スキャンを施行すべきである。

周知のように乳癌は経過の長い疾患である。最近は手術のみならず、放射線、化学療法、ホルモン療法や免疫療法等が積極的に取り入れられてきた。初回治療の方針を総合的に決定するためにも、治療成績の正確な評価のためにも初回治療時の正確な病期分類が必要であり、そのためにも骨スキャンは病期分類の必須条件とされるべきである。

2. 経過観察時の骨スキャンについて

治療後の期間別に陽性率の推移をみると、治療後経過するに従い陽性率は上昇した。

期間を3か月、2年、5年で区切ったが1年ごとに均等に区切ると経過するに従い検査件数が急に減少してしまう。このことは治療後経過するにつれつい油断をしてしまい疑いの強い症例を選択的に検査してきたという傾向をあらわしているものと思われる。

初回スキャンのみの集計でも、経過するに従い症例数は減少するが、陽性率は上昇している。

特に2年から5年、および5年以上経てから、はじめて骨スキヤンを施行し、陽性になる症例がおのおの38.0%、46.4%もいるということは、2年はもちろんのこと、5年以上経過してもなお定期的に、積極的に検査されるべきであるといえる。

乳癌診療において、骨スキヤンは治療前病期分類の必須条件であるとともに、経過観察中も定期的になされるべきである。

3. 骨スキヤンの検出能

検出能の正しい評価は、転移の有無が確実に証明できてはじめて可能である。日常診療ではスキヤン診断を確認できないことが多い。しかし、スキヤン診断と併行して最もよく検査されている骨X線検査の施行された症例についてだけでもよいため、X線診断が正しいものとして骨スキヤンの検出能を求めたのがTable 4である。FPR 25.9%、FNR 2.2%と算出された。

FPRについてOsmondら¹⁸⁾は15%、第27回乳癌研究会アンケート調査¹¹⁾では14.3%と報告している。われわれの25.9%は高すぎる値である。

X線診断に基づいて算出したFPRが高かった原因は、X線検査が施行されたものが特にスキヤン陰性例に少なかった点(この点に関しては既に結果のところでも述べた)およびX線診断の限界が考えられた。X線検査上骨破壊が証明されるためには、周囲に比べ骨塩量の50~70%の減少が必要なためである。すなわちX線検査陰性の中には、実際には転移があっても検出できないものがあるということである。

観察期間中、X線検査とともに何らかの方法で転移の確認されたものを転移あり、いずれの方法でも確認のないものを転移なしとして算出したFPRは10.2%、FNRは1.5%となった(Table 5)。

Table 4から、仮りに骨スキヤン診断に基づき、逆にX線検査のFPR、FNRを算出すると、おのおの3.5%(5/142)、18.5%(56/302)となった。骨スキヤンと骨X線検査を比べると、骨スキヤンはFNRが低く、骨X線検査はFPRが低いというのが特徴といえる。

乳癌のルチーンの骨スキヤンに対し、検出能に問題があるとする意見があるが^{7,9)}、検査法の特徴を十分にわきまえれば問題はない。骨転移のスクリーニングには、まず、多少のfalse positiveがあっても、false negativeの少ない骨スキヤンを施行し、スキヤン陽性はfalse positiveの少ないX線検査で確認するのが現実的な方法であろう。スクリーニング検査でのスキヤン陰性は、FNRの低いことから、確認のため全身X線検査することは意味のないことであり、臨床的に強く疑われる場合のみ限定してよいであろう。

なお今回骨スキヤンfalse negativeの5例(Table 5)は、症状が強くてスキヤンと併行してX線検査を施行した3例と、放射線照射後スキヤン陰性化した2例であり、いずれもスクリーニングのための骨スキヤンではなかった。

スクリーニングのための骨スキヤンは陰性にこそ積極的意味があるのであり、転移のないことを確認する検査と考えるべきである。

4. 乳癌診療における骨スキヤンの位置と役割

今回、3か月以内骨スキヤン陽性率を考察することにより、骨スキヤンは治療前病期分類の必須条件とされるべきと思われた。また、経時的に見たスキヤン陽性率の推移から、経過観察中定期的になされるべきであると思われた。われわれは現実上の問題も考慮し治療開始前および6か月ごとの外来経過観察時に施行することとしている。

また検出能を検討することにより、スクリーニングの骨スキヤン陰性はそのまま転移なしとして差しつかえないが、スキヤン陽性はさらに確認のための検査が必要と思われた。

最近の画像診断の進歩は、乳癌症例の約半数にみられる骨、肝、脳等の遠隔転移の早期診断を可能としつつある。今後更に治療成績を向上させるためには、各病期、病型に応じたきめの細かい治療対策の樹立が肝要と考えられる。かかる見地から、検出能の秀れた検査法の導入と、さらに検出能を向上させるためのefficacyの研究が今後の課題と考えられる。

V. 結 論

乳癌患者に施行された骨スキャン 1,122 件の陽性率および検出能を検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 骨スキャン陽性率は、3 か月以内で 16.6%、その後達過するに従い上昇した。
- 2) 骨スキャンのは false positive rate は 10.2%、false negative rate は 1.5% と算出された。
- 3) 骨スキャンは、乳癌病期分類および経過観察において必須のスクリーニング検査であり、治療前および治療後も定期的に施行されるべきである。
- 4) 骨スキャンはあくまでも骨転移のスクリーニング検査であり、陰性は転移なしとみなして差しつかえないが陽性はさらに確認のための検査が必要である。

文 献

- 1) Subramanian G, JG McAfee: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 2) Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* **3**: 74-85, 1950
- 3) Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner, PT, et al: Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. *N Engl J Med* **297**: 300-303, 1977
- 4) Komaki R, Donegan W, Manoli R, et al: Prognostic value of pretreatment bone scans in breast carcinoma. *Am J Radiol* **132**: 877-871, 1979
- 5) Joo KG, Parthasarathy KL, Bakshi SP, et al: Bone scintigrams: their clinical usefulness in patients with breast carcinoma. *Oncology* **36**: 94-98, 1979
- 6) Barbara JM, Paul DP, Edward BG, et al: Preoperative and follow up bone scans in patients with primary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* **147**: 745-748, 1978
- 7) Khandekar JD: Role of routine bone scans in operable breast cancer: an opposing viewpoint. *Cancer Treat Rep* **63**: 1241-1244, 1979
- 8) Forrest APM, Cant ELM, Roberts MM, et al: Is the investigation of patients with breast cancer for occult metastatic disease worth while? *Br J Surg* **66**: 749-751, 1979
- 9) Burkett FE, Scanlon EF, Garces RM, et al: The value of bone scans in the management of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* **149**: 523-525, 1979
- 10) Lee YTN, Facs MD: Bone scanning in patients with early breast carcinoma: should it be a routine staging procedure? *Cancer* **47**: 486-495, 1981
- 11) 伊藤安彦, 金田浩一, 津屋 旭: 乳癌初回手術時における骨・肝シンチグラフィの評価——第27回乳癌研究会アンケート調査成績より——癌の臨床 **24**: 1113-1121, 1978
- 12) 館野之男, 飯沼 武: 誤診などに関する用語の提案, 医学のあゆみ **97**: 424-426, 1976
- 13) 乳癌研究会編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約, 第4版, 金原出版(株), 東京, 1976, p. 12
- 14) Nomura Y, Kondo H, Yamagata J, et al: Evaluation of liver and bone scanning in patients with early breast cancer, based on results obtained from more advanced cancer patients. *Eur J Cancer* **14**: 1129-1136, 1978
- 15) Clark DG, Painter RW, Sziklas JJ: Indications for bone scans in preoperative evaluation of breast cancer. *Am J Surg* **135**: 667-670, 1978
- 16) Lindholm Å, Lundell L, Mårtensson B, et al: Skeletal scintigraphy in the initial assessment of women with breast cancer. *Acta Chir Scand* **145**: 65-71, 1979
- 17) Roberts M: Bone scanning in breast cancer: preliminary statement by British Breast group on bone scanning. *Br Med J* **2**: 180-181, 1978
- 18) Osmond JD, Pendergrass HP, Potosaid MS: Accuracy of ^{99m}Tc -diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. *Am J Roentg* **125**: 972-975, 1975
- 19) Davies CJ, Griffiths PA, Preston BJ, et al: Staging breast cancer: role of bone scanning. *Br Med J* **2**: 603-605, 1977
- 20) Butzelaar RMJM, Van Dongen JA, Van der Shoot JB, et al: Evaluation of routine preoperative bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* **13**: 19-21, 1977
- 21) 草間 悟: 癌の時間学. 癌の臨床 **27**: 793-799, 1981

Summary

Clinical Evaluation of Pretreatment and Follow-up Bone Scans in Patients with Breast Cancer

Seong Su HONG*, Yasushi ISOBE*, Shigeki OKANO**, Akira TSUYA*,
Fumio SHISHIDO***, Koichi KANETA*, Takeo SUGIYAMA*, Kazushige HAYAKAWA*,
Hiroyoshi IGUCHI*, Yoshiaki TOKUMOTO****, Seiji TAKAHASHI*****,
Etsuji NOMURA*****, Yasuhiko YAMADA*****, Hitoshi YABE*****
and Yoichiro UMEGAKI*

* *Department of Radiology, Cancer Institute Hospital, Tokyo*

** *Department of Radiology, Kanagawa Childrens Medical Center, Kanagawa*

*** *Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba*

**** *Department of Radiology, Tokushima University, Tokushima*

***** *Division of Nuclear Medicine, Cancer Institute Hospital, Tokyo*

Consecutive 1122 bone scans performed on 865 patients with breast cancer during the 31 months from January 1978 to July 1980 were analyzed, and the role of bone scan in the management of breast cancer was examined.

Scan positive rate was 16.6% within 3 months after initial treatment, and gradually increased thereafter. It was considered that bone scanning should be performed more frequently for strict staging or for early detection of bone metastasis.

False positive rate of bone scan was calculated at 10.2%, and false negative rate was 1.5%. Therefore, bone scan may be regarded as a test for

screening, and while negative scans may well be decided as no bone lesions, abnormal scans should be further examined to confirm true diagnosis.

On the understanding of these properties, bone scan is considered as an indispensable tool for staging and follow-up study in patients with breast cancer, and it should be performed before initial treatment and periodically for post-treatment follow-up.

Key words: Bone scintigraphy, Metastatic bone tumor, Breast carcinoma.