

《原 著》

骨シンチグラフィーによる肺癌骨転移の検討

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*** 松田 実*** 岡本 信洋****
 鍋島 秀雄**** 土井 修***** 小松原良雄***** 石上 重行***

要旨 肺癌 148 例に 248 回の骨スキャンを行い、44 例(29.7%)に骨転移がみられた。治療前の肺癌 69 例中骨転移を認めたのは 12 例(17.4%)であるが、骨スキャン施行前に決めた臨床病期が I, II および III であった 58 例中 6 例(10.3%)において骨スキャンにより骨転移が検出されて病期 IV に改められ、骨スキャンが臨床病期の決定に役立つことを明らかにした。

治療前の骨スキャンが陰性で、追跡検査した 48 例中 8 例において(このうち 7 例では治療後 16か月以内に)その後の骨スキャンで骨転移が検出された。このうち 2 例では X 線検査では明らかでなく骨穿刺細胞診などで転移が確認された。すなわち肺癌の治療開始後 1~2 年以内に骨スキャンで骨転移の検出されることが多い。

その他、骨スキャンで骨転移の検出された症例の予後、骨転移部位の分布などについても検討した。

I. はじめに

肺癌は現段階では診断されたときすでに転移していることが多い、これが肺癌の予後の不良である一因と考えられている。したがって不顕性の転移を検出することは肺癌例における治療法の選択と予後の判定にとって重要である。肺癌の血行転移は肺、肝、脳、骨、副腎、腎などにみられるが、中でも頻度の高い肝、脳、および骨の転移をしらべるためにそれぞれ超音波、CT、アイソトープなどの検査が行われる。このうち ^{99m}Tc 磷酸化合物を用いた骨スキャンは X 線検査より感度がすぐれ、容易に全身をしらべることができるので転移性骨

腫瘍の検査として広く用いられている。今回われわれは肺癌の臨床病期診断、予後の判定などにおける骨スキャンの臨床的意義について検討した。

II. 対象および方法

昭和 50 年 1 月より昭和 53 年 7 月までの 3 年半の間に骨スキャンを施行した肺癌例 148 例をその後さらに 2 年間追跡し、この 5 年半の間に 248 回の骨スキャンを行った。対象とした肺癌 148 例中、男性 114 例、女性 34 例で年齢は 33 歳から 80 歳、平均 61 歳である。またこの 148 例中、90 例は生検、手術あるいは剖検による組織学的検査により、58 例は喀痰、気管支擦過細胞診あるいは、経皮的穿刺細胞診により原発性肺癌と確定診断された。

骨スキャンは、 ^{99m}Tc ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (日本メディフィジックス社) あるいは ^{99m}Tc methylene diphosphonate (RCC, 科研化学扱い) の 10~15 mCi を静注し、4~6 時間後に、東芝 202 型あるいは日立 ガンマビューア H カメラおよび付属の全身スキャナ装置を用い正面および背面の全身スキャナを行い、さらに軸幹の各部を

* 大阪府立成人病センター・アイソトープ診療科
 ** 同 放射線診断科
 *** 同 内科
 **** 同 外科
 ***** 同 整形外科

受付：57 年 3 月 30 日

最終稿受付：57 年 10 月 4 日

別刷請求先：大阪市東成区中道 1-3-3 (番 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

スポットで撮像した。また全身スキャンで異常をみとめた部位についてもスポット撮像を加えて詳細にしらべた。骨スキャンで異常集積を示した部位についてはX線検査を行って骨転移による集積か否かをしらべ、X線検査で明らかでない場合には追跡検査した。またX線検査では明らかでないが、集積を示した部位の疼痛が放射線治療で軽快した場合などは骨転移による集積とした。

III. 成 績

1. 骨スキャンの成績

対象とした肺癌148例中、骨スキャンで異常集積をみとめたのは74例であった(Table 1)。このうち骨転移による異常集積は44例(29.7%)である。骨転移が疑われたが確認できなかったものが7例(4.7%)、骨転移以外の原因による異常集積は23例(15.5%)で外傷性骨折、骨関節炎などによるものであった。術後に行った骨スキャンで明らかに手術のためと考えられる肋骨への集積はこの中には含まれていない。

骨転移による異常集積を示した44例中2例において、いわゆる cold lesion がみられた。いずれも腺癌で、1例は仙腸関節部、他の1例は胸骨体の一部で後者は類円形の cold area の周囲が輪状の hot zone によりとりかこまれていた。

疼痛を訴える部位にX線検査で骨転移と考えられる溶骨像がみられるのに骨スキャンではその部に異常集積をみとめない例、すなわち骨スキャンの偽陰性例は4例(2.7%)であった。1例は腰椎、3例は上部肋骨で、肋骨に転移のあった2例では原発腫瘍の放射線治療中に骨スキャンが行われ、その肋骨の部分も照射野に含まれていたために偽陰性になったものと考えられる。

2. 癌の組織型と骨転移

肺癌でその組織型と骨転移の関係をみるとTable 2のごとく、骨転移は腺癌71例中29例(40.8%)、扁平上皮癌31例中8例(25.8%)、小細胞癌32例中8例(25.0%)、大細胞癌14例中3例(21.4%)に認められた。すなわち骨転移は腺癌で最も高率で、他はほぼ同率であった。

Table 1 Results of bone scans of lung cancer

Abnormal bone scan	74	
Bone metastasis, confirmed	44 (29.7%)	
Bone metastasis, suspected	7 (4.7%)	
No malignant lesion	23 (15.5%)	
Normal bone scan	74	
Bone metastasis with X-ray survey	4 (2.7%)	
Total	148	

Table 2 Correlation of the bone metastasis and pathological classification of lung cancer

No. cases	Bone metastasis	
	Confirmed	Suspected
Adenocarcinoma	71	29 (40.8%) 5 (7.0%)
Squamous carcinoma	31	8 (25.8%) 0
Small cell carcinoma	32	8 (25.0%) 1 (3.1%)
Large cell carcinoma	14	3 (21.4%) 1 (7.1%)
Total	148	48 (32.4%) 7 (4.7%)

3. 臨床病期決定における骨スキャンの意義

骨スキャンを行った148例中、治療前にスキャンした69例について、骨スキャン以外の検査成績より、決めた臨床病期(日本肺癌学会取扱い規約による)と骨スキャンにより判明した骨転移との関係を調べた成績をTable 3に示す。I期39例中4例、II期7例中0、III期12例中2例、IV期11例中6例にそれぞれ骨スキャンにより骨転移が発見された。すなわちI、IIおよびIII期の合計58例中6例(10.3%)において、骨スキャンの成績によりIV期と再分類された。

4. 経過観察例

肺癌の手術後にはじめて骨スキャンを行った33例中骨転移を認めたのは10例であったが、このうち7例では術後1年以内の検査で骨転移が検出された。

治療前に施行した骨スキャンあるいは治療後はじめての骨スキャン陰性で、その後、骨スキャンで1~5回、追跡検査したのは48例である。このうち生存例は17例で手術後28~84か月(平均53か月)になるが術後の骨スキャンで陽性となった例はない。死亡例31例のうち追跡検査中に骨スキャンが陽性となり骨転移が確認されたのは8例で

Table 3 Contribution of bone scan to staging of lung cancer

Stage before bone scan	No. cases	Bone metastasis detected with bone scan	
		Confirmed	Suspected
I	39	4*(10.3%)	1 (2.6%)
II	7	0	1 (14.3%)
III	12	2*(16.7%)	0
IV	11	6 (54.5%)	3 (27.3%)
Total	69	12 (17.4%)	5 (7.2%)

*Six cases were classified as Stage I and III before bone scan, but found to be in Stage IV due to their positive scan.

Table 4 Follow up of patients without bone metastasis before therapy

Operation	No. cases	Bone metastasis was detected during follow up
Curative	16	1
Relative curative	7	2
Non curative	9	3
Probe thoracotomy	2	
Not operated	14	2
Total	48	8

ある。これを手術の根治度別にみると Table 4 のごとくである。またこの 8 例の手術根治度、組織型および最後の陰性スキャンと最初の陽性スキャンが行われた時期を治療後の月数で表わしたもの を Table 5 に示す。8 例中 7 例で治療後 16か月以内に骨転移が検出されている。これらの成績をみると肺癌の治療後に骨スキャンで骨転移の検出される例では、治癒手術例を除いて、治療後 1~2 年以内に検出される場合が多い。

5. 骨転移例の生存期間

骨スキャンの偽陰性例を除く 144 例中生死をたしかめ得たのは 142 例である。昭和 55 年 7 月現在の生存者は 25 例で、この中には骨転移のみられたものはない。死亡例は 117 例でこのうち他病死のあきらかな 2 例を除く 115 例のうち骨転移のたしかめられたもの 43 例、疑われたものが 7 例である。これらの例で骨スキャンにより骨転移が検出されてから、死亡までの月数を調べると骨転移の 43 例中骨スキャン後 6 か月以内に 28 例 (65%)、12 か月以内に 39 例 (91%) が死亡し、1 年以上生存した 4 例は、それぞれ 14~17 か月後に死亡している。一方、死亡例で骨転移のみられなかった 65 例では、最初の骨スキャンから 6 か月以内に 29 例 (45%)、12 か月以内に 44 例 (68%) が死亡している。

6. 骨転移巣の分布

骨スキャンにより検出された骨転移巣の分布を調べた。すなわち、全身の骨を Table 6 のように分けて、転移巣の頻度分布を示した。同一部位に複数ヶの転移巣をみとめた場合には一つとして数えた。またこれらを軸骨格 (脊柱、頭蓋骨、胸骨、肋骨) と肢骨格に分けると 96 病巣のうち軸骨格 54 (56%)、肢骨格 42 (44%) であった。

IV. 考 案

骨スキャンは転移性骨腫瘍についても検出感度がすぐれていますが、骨スキャンで異常集積をみとめた場合、X 線検査で明らかでなくても骨転移を否定しえないが、一方特異性に乏しく偽陽性率の高いことが難点である。骨スキャン陽性のすべての

Table 5 Cases of bone metastasis detected during follow up

Case	Operation	Pathological classification	Interval from negative to positive scan	
TT	Curative	Squamous carcinoma	40~45	
KM	Relative curative	Adenocarcinoma	4~12	months after therapy
NY	"	"	0~16	
TK	Non curative	"	0~11	
KY	"	"	0~11	
TT	"	Large cell carcinoma	12~15	
MM	Not operated	Adenocarcinoma	3~10	
OK	"	"	0~13	

Table 6 Distribution of bone metastases at each site in 48 positive cases

Site of bone metastasis	No. of bone metastasis
Skull	4
Cervical spine	6
Thoracic spine	13
Clavicula	1
Sternum	3
Rib	18
Lumbar spine	10
Scapula	7
Upper extremity, Humerus	5
" distal from elbow	1
Pelvis	13
Lower extremity, Femur	11
" distal from knee	4
Total	96

症例に生検あるいは試験穿刺を行って組織診あるいは細胞診で確診をすることは実際の臨床では困難な場合が多い。またこれらの症例を長く追跡できれば確診できるであろうが、骨転移例の余命が短いため確診しえないままに終わる例があり、われわれはこれを骨転移疑例とした。

肺癌における骨転移の頻度については、剖検あるいはX線検査で調べた報告が多い^{1~13)}(Table 7)。剖検によると14.4~39.5%, X線では12.5~14.4%と報ぜられている。剖検では全身の骨について調べることは難かしい。またX線検査では骨転移が生じても脱灰が30~50%に達するまで明らかにならないといわれ^{14,15)}、また骨スキャンで異常集積をみとめてからX線検査で異常所見がみられるようになるまでの期間は Greenberg ら¹⁵⁾によれば34~146日と報ぜられている。すなわち転移性骨腫瘍の検出感度は骨スキャンが最もすぐれ、肺癌の場合の骨転移の陽性率は45~64%^{16~18)}という報告がある。しかしX線検査や骨スキャンで調べた骨転移の陽性率は、当然その症例の病状の進展の程度と関係があるものと考えられる。われわれの症例の骨転移陽性率は、全症例では32.4%であるが、治療前に骨スキャンを行った69例では12例(17.4%), 骨スキャン後2か月以内に死亡した40例では15例(37.5%)であった。

Table 7 Frequency of bone metastasis in lung cancer

Author	Year	No. of cases	Method	Positive rate
Hubeny	1940	150	autopsy	24.0%
Ochsner	1941	3,047	"	21.3
Abrams	1950	160	"	32.5
Budinger	1958	250	"	31.2
Warren	1964	368	"	14.4
Clain	1965	3,071	autopsy and X-survey	10.9
Ishikawa	1967	118	autopsy	29.0
Zschoch	1967	1,176	"	35.8
Deeley	1969	647	"	39.5
Rimondi	1969	5,140	"	19
Rimondi	1969	4,436	X-survey	14.4
Kanno	1972	815	"	12.5
Napoli	1973	110	autopsy	34.5
Shirazi	1974	264	bone scan	45
Fletcher	1975	41	"	46.3
Tofe	1975	230	"	64
Kimoto	1978	335	X-survey	13.1

肺癌のstagingにおける骨スキャンの意義に関しては、Shirazi ら¹⁹⁾および小山田ら²⁰⁾の報告がある。われわれが治療前の肺癌症例で、骨スキャン以外の検査成績から決めた臨床病期I~IIIの58例中6例(10.3%)において骨スキャンの結果骨転移のあることが明らかとなり病期IVと正しく診断され(Table 3), 治療法の選択に役立って居り、前記の2報告と比べると少なくはあるが、骨スキャンが肺癌の病期診断において意義のあることを示す成績と考えられる。

次に肺癌例の治療後の追跡中における骨スキャンの意義についての検討であるが、われわれが術後にはじめて骨スキャンを行って骨転移をみとめた10例中7例では術後1年以内に検出された。また初回の骨スキャンが陰性で、追跡中に陽性となり骨転移の確認された8例中、7例は治療後16か月以内に骨スキャンで検出されている(Table 5)。これらの成績をみると、治癒手術以外の場合は、治療後、1~2年の間は、半年ごとに骨スキャンを検査することによりX線検査で異常所見が出現する以前に骨転移を検出できる場合があるものと考えられる。われわれの症例KMでは術前および術後4か月の骨スキャンは陰性で、術後1年目

の骨スキャンで異常集積をみとめたがこの時点ではX線検査で未だ異常所見をみとめなかつたので異常集積のみられた右肩胛骨の穿刺細胞診を行い、骨転移であることを確認して放射線および化学療法を行い骨転移検出後17か月間生存した。症例NYも術後16か月目の骨スキャンで胸椎に異常集積をみとめたがX線検査では異常は明らかでなく、その後の追跡検査で骨転移が明らかとなつた。Baumら²¹⁾は骨スキャンにより、X線検査で異常所見の出現する以前に骨転移を診断し、放射線治療を行うことにより骨転移の治療効果を高めうると報じている。しかし肺癌では骨転移のある場合の予後は不良であるので、乳癌や前立腺癌のように骨転移に対する治療効果を長期間にわたって観察しうる例は少ない。

次に骨スキャンで骨転移の検出された肺癌43症例の余命をみると、陽性骨スキャンから6か月以内に65%，1年以内に91%が死亡している。一方、死亡例中、骨スキャン陰性の65例では、初回のスキャンから6か月以内に45%，1年以内に68%が死亡している。すなわち骨転移陽性例の余命は、陰性例に比べ短くGravenstein²²⁾らの報告と同様の成績である。このように骨転移をみとめる肺癌症例の予後は不良である。骨転移自身は死因とは直接的な関係はないが、骨転移は肺の腫瘍の進展度および肝、脳などへの転移など死因となる病変が進んでいることを示すものと考えられる。

骨スキャンは、また骨転移巣の分布を調べるのに、従来のX線検査や剖検よりも適している。すなわち全身スキャン法により容易に全身の骨を検査し、しかも指骨、肋骨などの小さな転移巣も検出することが出来る²³⁾からである。われわれが調べた肺癌の骨転移巣の分布は、軸骨格56%，肢骨格44%で、乳癌に比べると肢骨格へ転移する頻度が高く²⁴⁾、これは肺癌の血行転移が肺静脈系であることによるものと考えられる。また上肢骨の肘関節より末梢および下肢骨の膝関節より末梢への転移は稀とされており、症例報告^{25~27)}されているが、われわれの症例でも下腿骨への転移が4例みとめられたが、上肢骨末梢への転移は少なく、小

細胞癌の1例で第1指末節にみとめられたにすぎない。

V. 結 論

1) 肺癌148例に248回骨スキャンを行い、74例に異常集積をみとめたがこのうち骨転移によるもの44例(29.7%)、骨転移の疑われたもの7例(4.7%)で、他は骨転移以外の原因による集積であった。このうち治療前に骨スキャンを行った69例中12例(17.4%)に、また骨スキャン後2か月以内に死亡した40例中15例(37.5%)にそれぞれ骨転移をみとめた。

2) 治療前の肺癌例で、骨スキャンの検査前に決めた臨床病期が、I, IIおよびIII期であった58例中6例(10.3%)において骨スキャンにより骨転移が検出され病期IVに変更され、骨スキャンが臨床病期の診断と治療法の選択に役立った。

3) 治療前の骨スキャンが陰性の症例48例を骨スキャンで追跡検査した結果8例に骨転移が検出され、そのうち7例では治療後16か月以内に骨スキャンで異常をみとめ、うち2例ではX線検査で異常をみとめず、骨穿刺細胞診および追跡検査で骨転移が認められた。

4) 骨スキャンで骨転移の検出された症例の65%が6か月以内に、91%が1年以内に死亡し、肺癌では骨転移は予後不良の兆であることを示した。

文 献

- Hubeny MJ, Mass M: Roentgenologic aspects of metastases. Radiology 35: 315~321, 1940
- Ochsner A, DeBakey M: Significance of metastasis in primary carcinoma of the lungs. J Thorac Surg 11: 357~387, 1942
- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma, analysis of 1,000 autopsied cases. Cancer 3: 74~85, 1950
- Budinger JM: Untreated bronchogenic carcinoma. Cancer 11: 106~116, 1958
- Warren S, Gates O: Lung cancer and metastasis. Arch. Pathology 78: 467~473, 1964
- Clain A: Secondary malignant disease of bone. Brit J. Cancer 19: 15~29, 1965

- 7) 石川七郎, 末舛恵一, 成毛韶夫, 他:肺癌, 癌の臨床 **13**: 227-238, 1967
- 8) Zschoch H, Kober B: Sektionsstatistische Untersuchungen zur Metastasierung des Bronchial-Karzinoms. Arch. Geschwulstforsch **30**: 126-134, 1967
- 9) Deeley TJ, Line DH: Solitary metastases in carcinoma of the bronchus. Brit J Dis Chest **63**: 150-154, 1969
- 10) Rimondi C, Bernardi L, Cammoranesi L: Le metastasi scheletriche ematogene da cancro broncogeno. G Clin Med **50**: 578-600, 1969
- 11) 菅野 嶽:肺癌の骨, 骨髄転移——特に脊椎静脈, 赤色髓分布との関連——臨床放射線 **17**: 937-948, 1972
- 12) Napoli LD, Hansen HH, Muggia FM, et al: The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. Radiology **108**: 17-21, 1973
- 13) 木本龍也, 中田 肇, 大野正人:肺癌の骨転移——X線所見について——肺癌 **18**: 31-37, 1978
- 14) Borak J: Relationship between the clinical and roentgenological findings in bone metastases. Surg Gynecol Obst **75**: 599-604, 1942
- 15) Greenberg EJ, Weber DA, Pochaczewsky R, et al: Detection of neoplastic bone lesions by quantitative scanning and radiography. J Nucl Med **9**: 613-620, 1968
- 16) Shirazi PH, Rayudu GVS, Fordham EW: F-18 bone scanning: Review of indications and results of 1500 scans. Radiology **112**: 361-368, 1974
- 17) Fletcher JW, Solaric-George E, Henry RE, et al: Radioisotopic detection of osseous metastases. Arch Intern Med **135**: 553-557, 1975
- 18) 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
- 19) Shirazi PH, Stern AJ, Sidell MS, et al: Bone scanning in the staging and management of bronchogenic carcinoma; review of 206 cases. J Nucl Med **14**: 451, 1973
- 20) 小山田日吉丸:肺腺癌患者の臨床病期分類と全身骨シンチグラム. 核医学 **15**: 79-84, 1978
- 21) Baum S, Davenport JH, Silver L: Response to radiation therapy of osseous lesions detected on radioisotope bone scans. Amer J Roentgenol **105**: 137-141, 1969
- 22) Gravenstein S, Peltz MA, Pories W: How ominous is an abnormal scan in bronchogenic carcinoma? JAMA **241**: 2523-2524, 1979
- 23) 中野俊一, 長谷川義尚, 小松原良雄, 他: ^{99m}Tc-EHDP と全身カメラによる転移性骨腫瘍の骨スキャニング. 核医学 **14**: 233-241, 1977
- 24) 中野俊一, 長谷川義尚, 梶田明義: Studies on the metastatic bone tumor (1) the distribution of metastatic bone sites. 核医学 **16**: 494, 1979
- 25) Mulvey RB: Peripheral bone metastases. Amer J Roentgenol, Rad Therapy and Nuclear Med **91**: 155-160, 1964
- 26) Trachtenberg AS, Roswit B: Bronchogenic carcinoma metastatic to the hand. Amer J Roentgenol, Rad Therapy and Nuclear Med **85**: 886-890, 1961
- 27) Hammer B, Gollmann G: Phalangenmetastasen bei Bronchuskarzinom. Munch Med Wschr **2**: 61-64, 1972

Summary

Clinical Studies on the Detection of Bone Metastasis in Lung Cancer by Bone Scintigraphy

Syunichi NAKANO*, Yoshihisa HASEGAWA*, Akiyoshi KAJITA**,
 Shinichiro NAKAMURA***, Takeshi HORAI***, Harumichi IKEGAMI***,
 Minoru MATUDA***, Nobuhiro OKAMOTO****, Hideo NABESHIMA****,
 Osamu Dori****, Yoshio KOMATUBARA***** and Shigeyuki ISHIGAMI***

**Department of Nuclear Medicine, **Department of Radiology,
 Department of Internal Medicine, *Department of Surgery,
 *****Department of Orthopedics, The Center for Adult Diseases, Osaka*

The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of bone scan to detect bone metastasis in lung cancer. Two hundred and forty-eight scans were performed on 148 patients using Tc-99m EHDP or Tc-99m MDP. Out of 74 patients with abnormal accumulations, 44 were attributed to bone metastasis, 23 to non-tumor conditions on bone, and 7 were suspected of bone metastasis but could not be confirmed. The bone metastasis was detected in 12 (17.4%) of 69 patients who were scanned before therapy, and in 15 (37.5%) of 40 patients who died within 2 months after bone scan.

Among 58 patients whose clinical stage was classified as I, II, and III before bone scan, 6 were found to be in stage IV due to their positive scan.

Forty-eight patients whose scans before therapy were negative, were followed up with the scan.

During the course 8 cases turned positive, and in 7 of them the interval from the first negative to positive scan was shorter than 16 months. Two of them showed no abnormal findings on X-ray survey but one revealed metastasis by aspiration cytological examination of bone and the other by follow-up X-ray surveys.

Out of 43 patients who were detected bone metastasis with bone scan, 28 died within 6 months and the additional 11 died within a year after the detection.

In conclusion, the bone scan is found to be useful to decide the initial clinical stage of the patients with lung cancer, to predict their prognosis and to follow-up them.

Key words: Bone scintigraphy, Lung cancer, Staging, Follow-up.