

《原 著》

原発性肺癌放射線治療患者におけるガリウムシンチグラフィ —腫瘍縮小効果および予後との関係—

綾部 善治* 一矢 有一* 和田 誠* 桑原 康雄*
桂木 誠* 神宮 賢一* 松浦 啓一*

要旨 放射線治療を行った原発性肺癌 80 例を対象として、⁶⁷Ga シンチグラフィ所見と腫瘍縮小効果および実測生存率との関連性を検討し、治療効果推定因子としての ⁶⁷Ga シンチグラフィの臨床的有用性を評価した結果は次のとおりであった。

1) ⁶⁷Ga 集積程度と腫瘍縮小効果との関係

治療開始時の ⁶⁷Ga 集積が(+)の群で縮小する症例が、また(-)群で不变の症例が多くたが、統計学的には有意差を認めず、腫瘍縮小効果推定の指標には、必ずしも成りえないと思われた。治療開始時および終了後における ⁶⁷Ga 集積の変化も、やはり、指標にはならないと思われた。

2) ⁶⁷Ga 集積程度と実測生存率との関係

治療開始時および終了後の ⁶⁷Ga 集積の状況と両者間での集積の変化を実測生存率と対比検討したが関連性は見られず、予後推定因子としての有用性は証明できなかった。

I. はじめに

⁶⁷Ga-citrate による腫瘍シンチグラフィは、1969 年 Edwards & Hayes の報告¹⁾以来、多くの腫瘍に対する検査手段の一つとして利用されてきた^{2,3)}。しかし、他の検査手技の発達とともに、その臨床的意義の見直し⁴⁾が進んできている。

原発性肺癌に対する ⁶⁷Ga-citrate シンチグラフィの臨床的検討では、肺癌原発巣の検出能が、主として病巣の大きさに依存しており^{5,6)}、炎症巣との鑑別に限界もあり⁷⁾、また、組織型とも関連性がない^{8,9)}、ところから、スクリーニング検査法としては胸部単純 X 線検査より不利である。しかし、肺門や縦隔病巣が疑われる症例¹⁰⁾および遠隔転移の検索⁵⁾等、限定された対象では有用であるとの

評価が大勢をしめできている。治療面では、効果判定や治療に対する感受性を知るのに有用である⁹⁾とされている。治療前の ⁶⁷Ga 集積の強いものほど放射線治療後の生存期間は短い¹¹⁾という意見もあるが、詳細な検討を加えた報告は、われわれの知る限りない。

今回、われわれは放射線治療を行った原発性肺癌の ⁶⁷Ga シンチグラフィが、治療効果判定の指標となるかどうかについて検討したので報告する。

II. 対 象

昭和48年4月より昭和58年3月までの間に九州大学医学部附属病院放射線科にて放射線治療がなされ、放射線治療開始時および終了後に ⁶⁷Ga シンチグラフィを行っていた原発性肺癌80例(男66例、女14例)を対象とした。全て病理学的に確診されている(Table 1)。なお、clinical stage は、UICC 分類(1978)に従った。いずれの症例も治療終了後6か月以上の経過観察期間があり、原発巣に対しては、5,000 rad (50 Gy) (小細胞癌 3,000 rad

* 九州大学医学部放射線科学教室

受付：59年9月4日

最終稿受付：59年9月4日

別刷請求先：福岡市東区馬出3丁目1-1 (番号812)

九州大学医学部放射線科学教室

綾部 善治

Table 1 Cases (1973.4-1983.3)

Histology	Clinical Stage*				Total
	I	II	III	IV	
Squamous cell ca.	2	10	18	3	33
Adenoca.	3	1	7	9	20
Small cell ca.	1	2	10	5	18
Large cell ca.	0	1	6	2	9
Total	6	14	41	19	80

* UICC TNM classification (1978)

(30 Gy) 以上の放射線治療を行っている症例であるが、今回の検討では、化学療法や免疫療法の併用の有無は考慮していない。なお、放射線治療終了日と ^{67}Ga スキャンとの期間は、0~102日(平均18日)であった。

III. 方 法

検査は、 ^{67}Ga -citrate 3 mCi (111 MBq) 静注72時間後に、Searle 製シンチカメラ LFOV(高エネルギー用コリメータ装着) または島津製シンチスキャナー SCC 150S(ハニカムコーンコリメータ装着)により頸部前面および胸部前、後面を撮像した。

検討項目は、原発巣における ^{67}Ga の集積程度および治療前後の経時的变化と、治療による腫瘍の縮小効果、およびその症例の生存期間とである。治療前後における原発巣への ^{67}Ga 集積程度と、放射線治療前後における所見の変化は Table 2 のように分類した。放射線治療による腫瘍縮小効果の判定は、肺癌取扱い規約(昭和57年)¹²⁾の腫瘍効果判定基準に準じ、著効(ほぼ完全に消失)、有効(腫瘍の2方向の径の積が50%以上縮小)、不变(50%以下の縮小および25%以内の増大)に分類した。なお、進行(25%以上の増大)は今回の症例では1例もなかった。

統計学的検討は、Peto らによる logrank test および χ^2 検定を行い、危険率5%以下のものを有意差ありと判定した。

IV. 結 果

1) ^{67}Ga 集積程度と腫瘍縮小効果との関係

i) 治療前における ^{67}Ga 集積程度と腫瘍縮小効果

Table 2 Items of scintigraphic analysis

1. Grading of accumulation
 (卅): ^{67}Ga accumulation higher than normal hepatic activity
 (廿): ^{67}Ga accumulation equal to normal hepatic activity
 (+): ^{67}Ga accumulation lower than normal hepatic activity
 (-): no detectable ^{67}Ga accumulation

2. Interval changes

Increased*, unchanged**, decreased, disappearing

* including newly visualization

** including no detectable ^{67}Ga accumulation before and after radiotherapy

多量の胸水合併例や高度の無気肺例など、病巣の大きさが判定困難であった17例を除く63例について、原発巣における治療前の ^{67}Ga 集積程度と腫瘍の縮小率との関係を Table 3 に示す。 ^{67}Ga シンチグラフィで(卅)の群では縮小する症例が、また(-)群では不变の症例が多い傾向があったが、有意差は見られなかった。なお、(卅)や(廿)の比較的 ^{67}Ga 集積の強い群でも、不变が33%に見られた。

ii) 治療前後における ^{67}Ga 集積程度の経時的变化と腫瘍縮小効果

前述の対象のうち、治療前の ^{67}Ga シンチグラフィで(-)と判定された8例を除く55例について ^{67}Ga 集積の経時的变化と腫瘍縮小効果との関係を Table 4 に示す。 ^{67}Ga 集積の不变群では不变が、減弱群では有効の頻度が比較的高かったが、他の群と比べ有意差は見られなかった。

2) ^{67}Ga 集積程度と生存率の関係

全症例の1年実測生存率は、I期83%，II期65%，III期49%，IV期41%，3年実測生存率は、I期21%，II期15%，III期11%，IV期8%であったが、各 stage 間に有意差は見られなかった(Fig. 1)。組織型と生存率との関係では、腺癌と小細胞癌との間に有意差($p < 0.05$)が見られたが、各組織型ごとに検討を行うには症例数が少ないとともあり、今回は、組織型は考慮せず全ての組織型を一群として取り扱った。なお、clinical stage IV は遠隔転移が予後に大きな影響を及ぼすと考

Table 3 Degrees of ^{67}Ga accumulation before radiotherapy and radiation effects

	^{67}Ga accumulation (%)				Total
	++	+	+	-	
Complete response	8 (32)	4 (24)	3 (23)	1 (13)	16 (25)
Partial response	12 (48)	4 (24)	6 (46)	2 (25)	24 (38)
No change	5 (20)	9 (53)	4 (31)	5 (63)	23 (37)
Total	25	17	13	8	63 (100)

Table 4 Changes of abnormal ^{67}Ga accumulation by radiotherapy and radiation effects

	^{67}Ga accumulation (%)				Total
	Increased	Unchanged	Decreased	Disappearing	
Complete response	2 (33)	1 (13)	5 (23)	7 (37)	15 (27)
Partial response	2 (33)	3 (38)	10 (45)	7 (37)	22 (40)
No change	2 (33)	4 (50)	7 (32)	5 (26)	18 (33)
Total	6	8	22	19	55 (100)

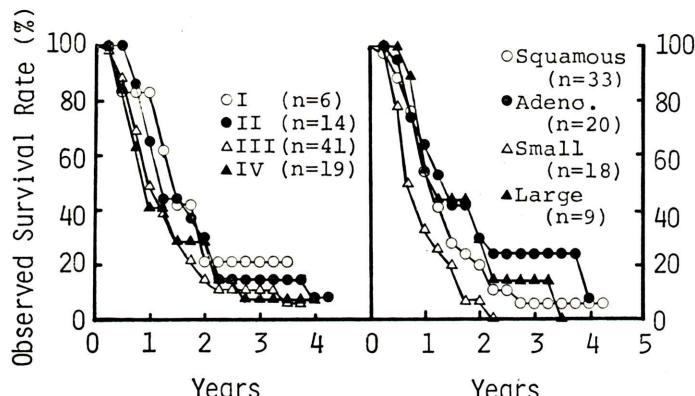


Fig. 1 Survival rates by clinical stage and histology.

えられるので除外し、残りの61例について検討した。

i) 治療前における ^{67}Ga 集積程度と生存率

治療前における ^{67}Ga 集積程度と生存率との関係を Fig. 2 に示す。 ^{67}Ga 集積が (++) の群で生存率がやや低かったが、有意差は見られなかった。

ii) 治療後における ^{67}Ga 集積程度と生存率

治療後における ^{67}Ga の集積程度と生存率との関係を Fig. 3 に示す。各群間に有意差は見られなかった。

iii) 治療前後における ^{67}Ga 集積程度の経時的変化と生存率

^{67}Ga シンチグラフィ所見の経時的変化と生存率との関係を Fig. 4 に示す。各群間に有意差は見られなかった。

V. 考 察

原発性肺癌に対して、 ^{67}Ga -citrate による腫瘍シンチグラフィは常用臨床検査法の 1 つとして用いられてきたが、CT¹³ 等、他の検査手技の利用とともに、その臨床的有用性の再評価が進んできている^{10,14}。

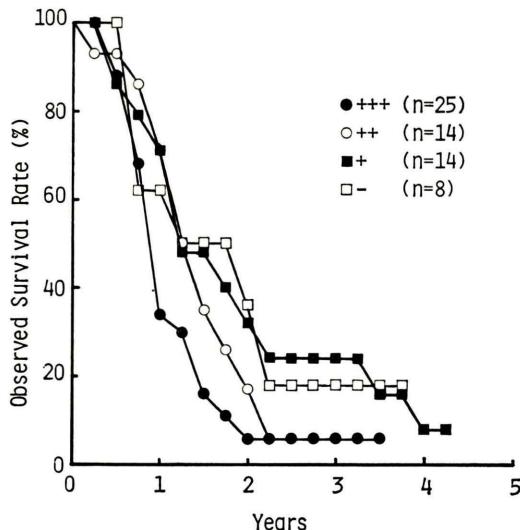


Fig. 2 Degrees of ^{67}Ga accumulation before radiotherapy and survival rates (clinical stage I-III).

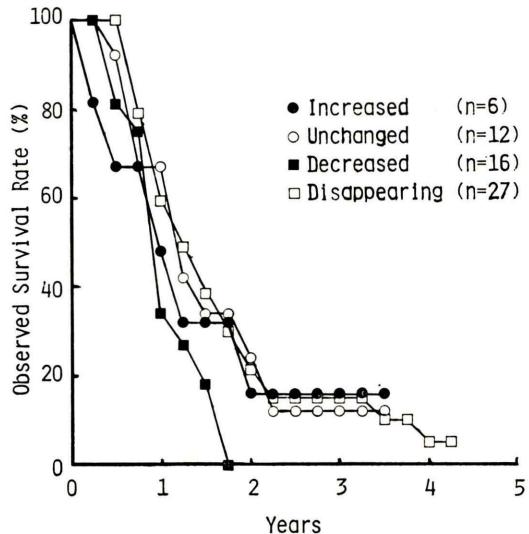


Fig. 4 Changes of abnormal ^{67}Ga accumulation by radiotherapy and survival rates (clinical stage I-III).

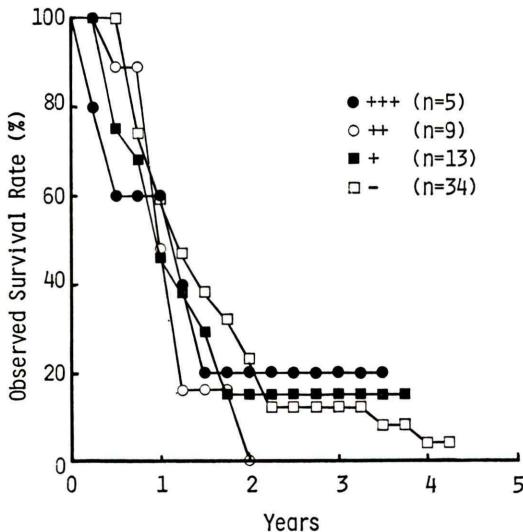


Fig. 3 Degrees of ^{67}Ga accumulation after radiotherapy and survival rates (clinical stage I-III).

本稿では、 ^{67}Ga -citrate シンチグラフィが、放射線治療効果を推定する上での指標となるかどうかを、腫瘍縮小効果および生存率との対比により評価した。

放射線による腫瘍縮小効果と ^{67}Ga 集積程度との関係については、組織像にかかわらず、一般に

^{67}Ga の取り込みの多い症例ほど効果が大きい^{15,16}が、例外的症例もあると報告されている¹⁵。今回の検討でも、 ^{67}Ga 集積が(+)の群で縮小する症例が、(-)群で不変の症例が多い傾向があり(Table 3)，有意差はみられなかったが、従来の報告と同様の傾向が伺われた。このことは、 ^{67}Ga -citrate は、腫瘍の壊死組織ではなく、viable tumor cell に摂取され¹⁷、しかも、増殖率の高い phase の細胞に集積すること¹⁸、一方、細胞の放射線感受性は分裂が速くて盛んなものほど高いことを考えると、 ^{67}Ga 集積の高いものほど、放射線による腫瘍縮小効果も大であろうと容易に推測される。しかし、 ^{67}Ga の集積程度は、腫瘍径とも大きく関係しており^{9,16}、また、集積著明であるのに全く変化を示さない症例も多いことから(Table 3)、腫瘍縮小効果の推定のための指標としての有用性は、少ないとと思われる。

さらに、治療前後における ^{67}Ga 集積程度の変化と腫瘍縮小効果との関係についても検討した。 ^{67}Ga 集積が不变の群で不变が、減弱した群で有効が比較的多かったが、 ^{67}Ga 集積の変化と腫瘍縮小効果とに有意な関連性は見られなかった。ま

た、放射線治療後では、治療による炎症巣など腫瘍以外の ^{67}Ga 集積の可能性もあり⁴⁾、 ^{67}Ga シンチグラフィにおいては癌病巣のみならず、これらの変化も同時に反映していると考えられ、やはり、治療効果推定のための指標としての有用性は低いと思われる。なお、治療後の ^{67}Ga 集積程度を判定する場合には、腫瘍以外の種々の ^{67}Ga 集積の原因の検討も行う必要があり⁴⁾、胸部単純X線写真やCTなども含めての検討が必要と考えられた。

患者の予後を知ることは、臨床上最も重要なことの1つと考えられる。局所の腫瘍縮小効果と予後との関連性については、関連ありとするもの^{19,20)}、あるいはないとする報告²¹⁾があり、いまだ議論されているところであるが、原発巣における、 ^{67}Ga 集積程度と実測生存率との関連性を検討することにより、 ^{67}Ga 集積程度から予後推定が可能かどうかについて評価した。今回の対象の1年および3年実測生存率は、昭和36～56年に、当科で放射線照射を行った肺癌患者の治療成績²²⁾に比べ高かった。その理由として、本検討の対象が、治療後にも ^{67}Ga シンチグラフィを行った症例に限られ、全身状態の悪化等で、治療終了後に検査を行えなかった症例、すなわち予後不良と思われる症例が除外されているということを考慮に入れなければならない。 ^{67}Ga 集積と予後との関係についての報告では、遠隔転移例を含めた報告ではあるが、 ^{67}Ga 集積の強いものほど放射線治療後の生存期間は短い¹¹⁾とされている。今回の検討でも、治療前における ^{67}Ga 集積程度が(+)の群で実測生存率が低い傾向が伺われ同様の結果であったが、有意差は見られなかった(Fig. 2)。 ^{67}Ga の腫瘍内局在が viable tumor cell にあり¹⁷⁾、その中でも増殖率の高い phase の細胞にある¹⁸⁾が、こうした細胞は放射線感受性が高く、かつ、治療効果も大きいと考えられる。しかし、もしも腫瘍細胞が全て死に至らない場合、 ^{67}Ga 集積が強いものほど、腫瘍細胞の発育は早い¹⁶⁾と考えられ、これもまた再発・転移による予後不良に連なるものと思われる。したがって、 ^{67}Ga 集積程度から、腫瘍細胞が死んだのか、あるいは viability が低下し

ているのかの区別ができないのみならず、viable cell があるにもかかわらず異常集積の見られないこともあり²³⁾、たとえ ^{67}Ga 集積程度から viability を推定できたとしても、それが直ちに予後を評価する指標とならないことは、当然とも言えよう。さらに、治療後の ^{67}Ga 集積程度や治療前および治療終了後の ^{67}Ga 集積程度の変化と実測生存率との関連性も検討したが、いずれも明らかな有意差は見られず、この点に関しての ^{67}Ga シンチグラフィの有用性も認められなかつた。

以上より、われわれが今回行った検討方法では ^{67}Ga シンチグラフィの治療効果推定因子としての臨床的有用性を証明することはできなかつた。

本論文の一部は第23回日本核医学会総会(昭和58年9月高槻市)において発表した。

文 献

- 1) Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with ^{67}Ga citrate. J Nucl Med **10**: 103-105, 1969
- 2) Teates CD, Bray ST, Williamson BRJ: Tumor detection with ^{67}Ga -citrate: A literature survey (1970-1978). Clin Nucl Med **12**: 456-460, 1978
- 3) Hoffer P: Status of Gallium-67 in tumor detection. J Nucl Med **21**: 394-398, 1980
- 4) 一矢有一、桑原康雄、綾部善治、他：癌治療効果判定の画像診断、RI 診断の立場から。画像診断 **3**: 609-614, 1983
- 5) DeLand FH, Sauerbrunn BJL, Boyd C, et al: ^{67}Ga -citrate in untreated primary lung cancer: Preliminary report of a cooperative group. J Nucl Med **15**: 408-411, 1974
- 6) Bekerman C, DeMeester TR, Skinner DR: The value of "high-count" ^{67}Ga citrate scans in the staging of lung carcinoma, in: Medical Radio-nuclide Imaging, vol II. Vienna, IAEA, 1976, pp. 351-361
- 7) Siemsen JK, Grebe SF, Waxman AD: The use of Gallium-67 in pulmonary disorders. Semin Nucl Med **8**: 235-249, 1978
- 8) 仲山 親：肺門・縦隔病巣に対する ^{67}Ga シンチグラフィの診断的価値に関する研究。福岡医誌 **71**: 277-288, 1980
- 9) Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD, et al: Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. Semin Nucl Med **10**: 286-301, 1980
- 10) 鴨井逸馬：原発性肺癌に対する ^{67}Ga -citrate シンチ

- グラフィの有用性の検討——手術可能例における評価——. 臨放 **26**: 751-755, 1981
- 11) Higashi T, Nakamura K, Suzuki S, et al: Ga-67 scan as a prognostic indicator in primary lung carcinoma. Clin Nucl Med **7**: 553-557, 1982
- 12) 日本肺癌学会: 肺癌取扱い規約昭和57年4月(改訂第2版), 金原出版株, 東京, 1982 pp. 102-108
- 13) 大塚 誠, 西谷 弘, 松浦啓一, 他: CTスキャンによる肺癌の縦隔および肺門リンパ節転移の診断. 日本医学会誌 **41**: 417-422, 1981
- 14) 一矢有一, 鶴海良彦, 桑原康雄, 他: 肺癌における⁶⁷Ga-ECTの臨床評価——⁶⁷Gaシンチグラフィとの比較検討——. Radioisotopes **31**: 343-349, 1982
- 15) 東 与光, 志村 彰, 閑野政則, 他: 肺癌における⁶⁷Gaの取り込みと放射線治療効果との関係. 核医学 **14**: 710, 1977
- 16) 菅原 正, 中間昌博: 肺癌の増殖率と Ga-citrate 集積. 日本医学会誌 **38**: 547-555, 1978
- 17) Hayes RL, Nelson B, Schwartzendruber DC, et al: Gallium-67 localization in rat and mouse tumors. Science **167**: 289-290, 1970
- 18) Bichel P, Hansen HH: The incorporation of ⁶⁷Ga in normal and malignant cells and its dependence on growth rate. Brit J Radiol **45**: 182-184, 1972
- 19) Salazar OM, Rubin P, Brown JC, et al: Predictors of radiation response in lung cancer. Cancer **37**: 2636-2650, 1976
- 20) Julian D: Tumor regression as a guide to prognosis: a study with experimental animals. Brit J Radiol **50**: 271-279, 1977
- 21) Suit J, Lindberg R, Fletcher GH: Prognostic significance of extent of tumor regression at completion of radiation therapy. Radiology **84**: 1100-1107, 1965
- 22) 松浦啓一, 三好真琴, 神宮賢一: 放射線療法・総合臨牀 **31**: 1828-1832, 1982
- 23) Bitran JD, DeMeester TR, Rezai-Zadeh K, et al: Clinicopathologic correlations demonstrating the failure of ⁶⁷Gallium scanning in determining to radiotherapy. Chest **73**: 356-359, 1978

Summary

Gallium-67 Scintigraphy in Evaluation of Bronchogenic Carcinoma Treated with Radiation —Correlation with Local Effects and Prognosis—

Zenji AYABE, Yuichi ICHIYA, Makoto WADA, Yasuo KUWABARA,
Makoto KATSURAGI, Kenichi JINGU and Keiichi MATSUURA

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Clinical significance of ^{67}Ga -scintigraphy was evaluated as a prognostic factor in 80 patients with bronchogenic carcinomas treated with radiation. ^{67}Ga -scintigraphy was performed before and after radiotherapy, and correlations between these scintigraphic findings and the changes in tumor size or observed survival rates of the patients were investigated. Degrees of ^{67}Ga uptake in primary lesions were classified into 4 grades as ++(uptake higher than the liver), +(uptake equal to the liver), + (uptake lower than the liver), -(no detectable uptake), and interval changes by radiotherapy were classified as "increased", "unchanged", "decreased", and "disappearing". Effects of radiation were evaluated by measurement of tumor sizes on the chest X-ray films and they were classified as "complete response", "partial response", or "no change", based on the General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer (The

Japan Lung Cancer Society, 1982). Static significances were evaluated using logrank and chi-square tests. Measurement of tumor sizes was possible in 63 cases, in which there was no statistically significant correlation between degrees of ^{67}Ga uptake before radiotherapy and effects of radiation. Abnormal uptake of ^{67}Ga was seen in 55 cases of 63 before radiotherapy, and there was no significant correlation between interval changes of ^{67}Ga uptake and effects of radiation in these 55 cases. Correlations between survival rate and degrees of ^{67}Ga uptake before and after radiotherapy were evaluated in 61 cases whose clinical stages were I-III, but they were not statistically significant. Interval changes of ^{67}Ga uptakes by irradiation were not significantly correlated with observed survival rates.

Key words: Lung cancer, ^{67}Ga -scintigraphy, Radionuclide diagnosis, Radiation therapy.