

《原 著》

腎細胞癌における ^{67}Ga -citrate 断層シンチグラフィの意義

川村 寿一* 伊藤 坦* 飛田 重収一* 吉田 修*
 藤田 透** 鳥塚 莞爾**

要旨 腎細胞癌56症例に ^{67}Ga -citrate 断層シンチグラフィを施行し、患腎への Ga 集積の有無と血液生化学的検査所見や予後との関係について検討した。

1. 28 例に Ga の取り込みを認め (Ga (+) 群), 25 例に取り込みがなく (Ga (-) 群), 3 例は Ga の取り込みの有無の判定が困難であった (Ga (±) 群)。
2. Ga (+) 群の特徴として high grade, high stage のものが多く, 血液生化学的検査項目のうち, 赤沈, CRP, 血清 α_2 グロブリン, フェリチン, 銅に異常値を認めた。
3. 肺転移巣の Ga 陽性例は, 17 例中 11 例 (64.7%) であったが, Ga (+) 群に限ると, 13 例中 11 例 (84.6%) となった。
4. 予後について, Ga (+) 群は 2~60 か月の follow up で, 28 例中 18 例 (64.3%) が死亡し, 癌なし生存 7 例 (25%), 癌あり生存 3 例 (10.7%), 3 年生存率 21.0% であった。一方, Ga (-), (±) 群は 3~41 か月の follow up で, 28 例中 4 例 (14.3%) が死亡し, 癌なし生存が 20 例 (71.4%), 癌あり生存が 4 例, (14.3%), 3 年生存率 78.8% はであった。このように腎細胞癌に対する Ga シンチグラフィは, sensitivity は低いが specificity は高いといえる。

I. はじめに

一般に, Ga シンチグラム上, 腎細胞癌に Ga が取り込まれて「hot spot」として描出されることは少なく, 多数例の review¹⁾ から, 本腫瘍は Ga シンチグラフィの適応の上からは「余り有用でないグループ」に入っている。著者ら²⁾ は不明熱に対する全身検索中に左腎に Ga の集積を認め, これを契機にして腎細胞癌の発見できた症例を経験し, 以来本腫瘍における Ga シンチグラフィの有用性を再検討してきた。Ga 取り込みの頻度は 66% 前後で, 決して高い sensitivity とはいえないが, 本腫瘍のもつ生物学的悪性度を反映する血液生化学的パラメータや腫瘍の組織学的悪性度, 病

理的伸展度との関係から, specificity は高く, Ga シンチグラム陽性所見をもって, その病勢と予後をうらなうのに有用であることを示した^{3,4)}。

今回, 腎細胞癌の Ga シンチグラフィ施行例について, Ga の取り込みのある症例とない症例がほぼ同数になったので, Ga 取り込みの有無と本腫瘍の stage, grade 血液生化学所見あるいは生存率, 予後との関係をしらべたので報告する。

II. 対象ならびに方法

対象症例は1979年10月~1984年9月までの5年間に経験された腎細胞癌56症例である。52例は根治的腎摘出術にて, 4例は剖検にて腫瘍の組織学的診断がついている。性別は男46例, 女10例, 年齢は34~75歳 (平均60歳), 患側は右29例, 左27例であった。

各症例について, 臨床的病理的伸展度 (stage) と摘出腎の組織学的悪性度 (grade) を Holland⁵⁾ と Skinner ら⁶⁾ の方法によりそれぞれ診断した。また本腫瘍に特異的ではないが, 予後や病勢の進

* 京都大学医学部泌尿器科

** 同 放射線核医学科

受付: 59年10月4日

最終稿受付: 60年1月21日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町54 (☎606)

京都大学医学部泌尿器科

川 村 寿 一

行に関係深い血液生化学所見のうち、赤沈(1時間値)、CRP、血清蛋白 α_2 グロブリン分画、血清フェリチン、血清銅、LDH、アルカリフォスファターゼの各値を抜きだした。予後については Kaplan Meier 法⁷⁾により生存率を算出した。これら検査項目を次に述べる Ga シンチグラム上、Ga 取り込みの有無の所見別に検討した。

Ga 断層シンチグラム(以下 Ga シンチグラムとする)は、⁶⁷Ga-citrate 3 mCi を肘静脈より投与し、72時間後に(RI)多面断層スキャナ PHO/CON (Searle Radiographics 社製)により、走査速度 700 cm/min、2 cm 間隔(スライス数:12)の前額断層像として撮影した。Ga シンチグラムの所見は患腎腫瘍部分に Ga の取り込みの認められる場合を positive accumulation (Ga (+) 群)、認められない場合を negative accumulation (Ga (-) 群)、患腎への取り込みの有無が肝イメージや腸管への Ga 排泄像と区別できない場合を equivocal (Ga (±) 群)として3段階に評価した。以下、Ga (±) 群は3例と少数であったので Ga (-) 群と合わせて1群とし Ga (+) 群と比較した。

各測定値の正常値は、赤沈(赤血球沈降速度)1時間値は Westergren 法により男 1~7 mm、女 3~11 mm で、11 mm 以下を正常範囲とした。CRP (C-reactive protein) は抗 CRP 血清による毛細管沈降反応により測定し、正常は(-)。血清蛋白分画はセルロースアセテート膜法により測定され α_2 グロブリン分画は血清総蛋白の 6~11%。血清フェリチンは2抗体 RIA 法により測定し、男 79 ± 38 ng/ml、女 46 ± 23 ng/ml、150 ng/ml 以下を正常範囲とした。血清銅(Cu)は電極法(バックプロイン)により測定し、正常範囲は $77 \sim 136$ μ g/100 ml である。血清 LDH、アルカリフォスファターゼは Autoanalyzer 法(日立 726)により測定され、正常域はそれぞれ 40~125 IU/L、25~75 IU/L である。

III. 成 績

Ga シンチグラム所見として Ga (+) 群が28例、Ga (-) 群が25例、Ga (±) 群が3例であった。

Table 1 ⁶⁷Ga-citrate scan in renal cell carcinoma (n=56)

⁶⁷ Ga scan	No. of patients	Age (yrs)	Sex male/female	Tumor side right/left
Positive	28	60.4 \pm 7.7	25/3	16/12
Negative and equivocal	28	60.0 \pm 10.2	21/7	13/15

(Mean \pm S.D.)

Table 2 Relationship between gallium uptake by the kidney and clinicopathological stage and histological grade of renal cell carcinoma

⁶⁷ Ga scan	Stage				Grade			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Positive	—	3	8	17	—	2	20	6
Negative and equivocal	7	11	4	6	2	20	6	—

以下、Ga (+) 群と Ga (±) と Ga (-) 群を合わせた2群に分けて検査項目を比較する。Table 1 にはこれら2群の年齢、性別、患側の背景を掲げる。まず両群間で大差はみられない。

腎細胞癌の stage, grade とは Table 2 に示すごとく、stage があがるにつれて Ga (+) 群が増加し、grade についても Ga (+) 群で、grade III が、Ga (-) 群で grade II が多い結果が得られた。

Figure 1 に Ga シンチグラム所見別に、赤沈、CRP、 α_2 グロブリン値を掲げた。Ga (+) 群に有意に赤沈の亢進 ($p < 0.001$)、CRP の陽性度の増加 ($p < 0.001$)、 α_2 グロブリンの増加 ($p < 0.01$) を認めた。

Figure 2 の左に血清フェリチン(対数目盛でプット)右に血清銅を掲げた。Ga (+) 群で有意にロフェリチンの増加 ($p < 0.01$)、銅の増加 ($p < 0.001$) を示した。

Figure 3 は LDH (左)、アルカリフォスファターゼ(右)を示すが、これらの値については両群で有意差は認められなかった。

Table 3 は単純に両群の予後を比較したものである。Ga (+) 群では28例中18例(64.3%)が死亡し、10例(35.7%)が生存しているが、癌なしは

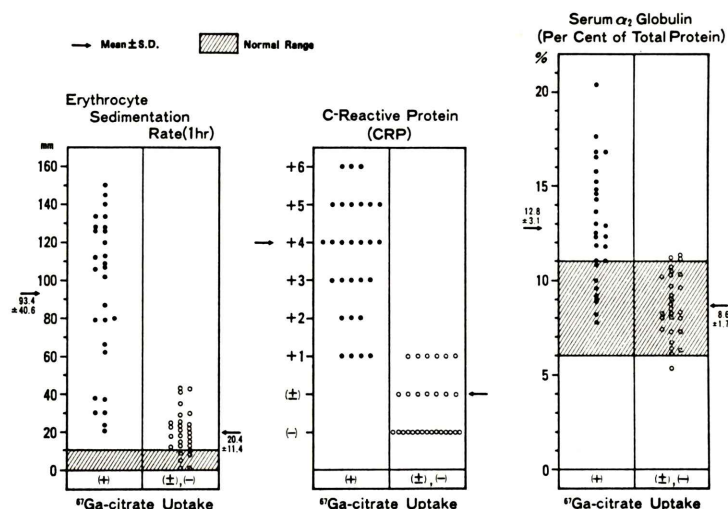


Fig. 1 Erythrocyte sedimentation rate (left), CRP (middle) and serum α_2 globulin (right) in patients with renal cell carcinoma according to findings of positive or equivocal/negative uptake by diseased kidney on Ga-67 scan.

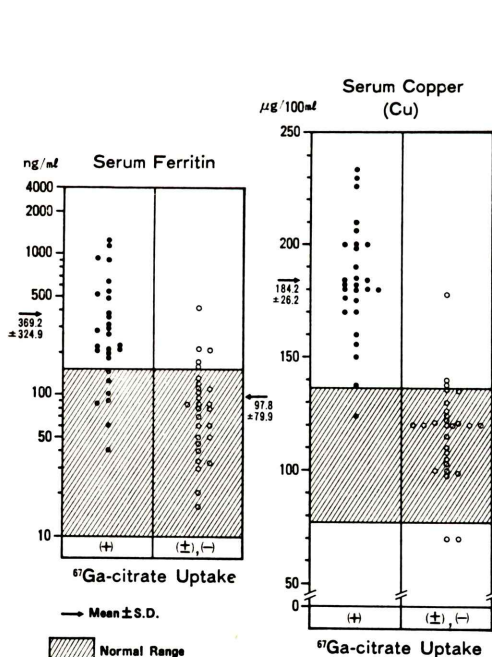


Fig. 2 Serum ferritin (left) and serum copper (right) in patients with renal cell carcinoma according to findings of positive or equivocal/negative uptake by diseased kidney on Ga-67 scan.

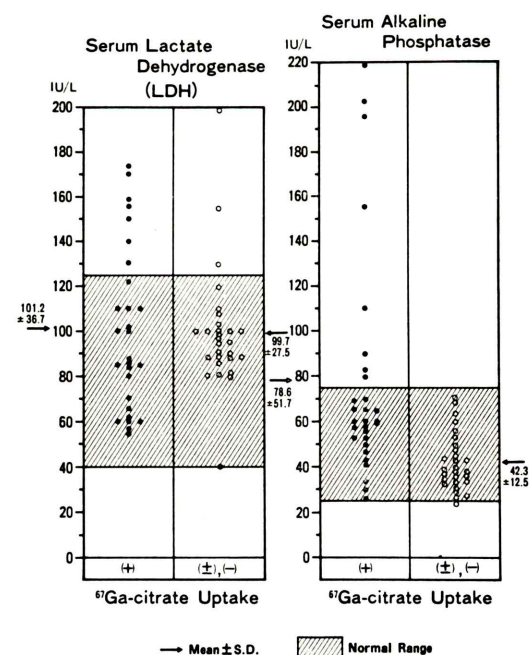


Fig. 3 Serum lactate dehydrogenase (left) and serum alkaline phosphatase (right) in patients with renal cell carcinoma according to findings of positive or equivocal/negative uptake by diseased kidney on Ga-67 scan.

Table 3 Comparison of survival time in the gallium-positive and the gallium-negative or equivocal patients

⁶⁷ Ga scan	No. of patients	Alive (%)		Dead (%)	Survival in months (Range)
		Tumor free	With tumor		
Positive	28	7 (25)	3 (10.7)	18 (64.3)	14 (2-60)
Negative and equivocal	28	20 (71.4)	4 (14.3)	4 (14.3)	19 (3-41)

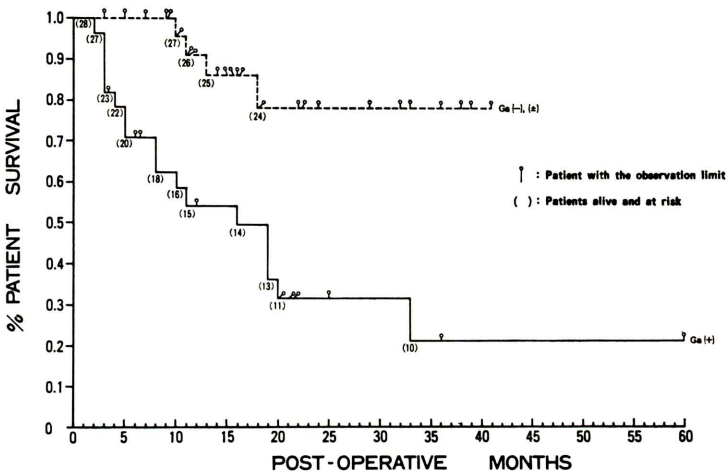


Fig. 4 Kaplan-Meier estimate of survival rate of patients with renal cell carcinoma according to findings of positive or equivocal/negative uptake by diseased kidney on Ga-67 scan. Number of patients surviving at various follow-up intervals is indicated for each curve.

7 例 (25%) にすぎない。一方, Ga (-), (±) 群では, 28 例中死亡は 4 例 (14.3%) のみで, 24 例 (85.7%) が生存し, その大部分の 20 例 (71.4%) が癌なしの状態である。平均生存期間は両群で差は認められないが, これは観察期間が Ga (+) 群で 2~60 か月, Ga (-), (±) 群が 3~41 か月と後者で短いことを反映したものと思われる。

Figure 4 は両群で生存率を比較したもので, 明らかに Ga (+) 群の予後が悪いことが示されている。Ga (+) 群では 1 年 54.2%, 2 年 31.6%, 3 年 21% に対して, Ga (-), (±) 群では 1 年 91%, 2 年 78.8%, 3 年 78.8% である。

Ga シンチグラフィ施行時, すでに転移が認められた場合転移巣の Ga 陽性率について検討した (Table 4)。肺転移巣については 17 例中 11 例 (64.7%) に Ga 集積が認められ, 患腎 Ga (+) 群

Table 4 Gallium uptake by the metastatic sites in renal cell carcinoma

Metastatic sites	No. of patients	Positive Ga-uptake	Renal cell carcinoma	
			Ga (+)	Ga (-), (±)
Lung	17	11*	13	4
Bone	6	2*	4	2
Liver	3	0	3	—
Brain	1	1	1	—

*All Ga-positive patients belong to the Ga(+) group in the primary lesion.

に限ると, 13 例中 11 例 (84.6%) で, 患腎 Ga (-) 群の 4 例は肺転移巣も negative であった。骨転移巣については 6 例中 2 例に Ga 集積を認め, これは患腎 Ga (+) 4 例中の 2 例に相当する。肝転移巣については患腎 Ga (+) 3 例中 0, また, 脳

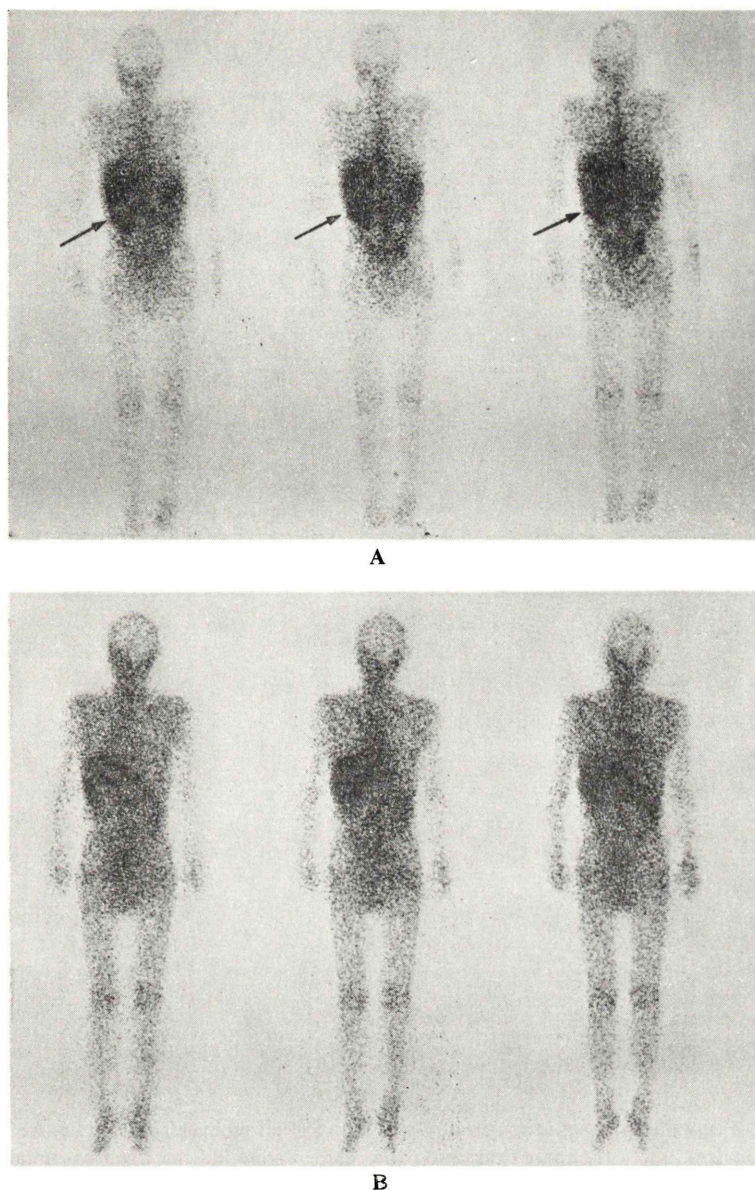


Fig. 5 Frontal tomographic images of Ga-67 scan before (A) and after (B) nephrectomy for right renal cell carcinoma. Although gallium uptake by right kidney (arrow) is obvious in A, right renal image disappears in B (after right nephrectomy).

転移巣については患腎 Ga (+) 1 例に Ga 集積を認めた (後出)。

次に、代表的な Ga (+) 症例のシンチグラムを呈示する。

Figure 5 は 70 歳男、右腎細胞癌症例の腎摘出前

(A) と後 (B) の Ga シンチグラムである。体の正中面よりやや背側寄りの 3 スライスである。右腎の Ga 集積像は肝イメージと一部重なっているが、断層像により区別される。術後はもちろん右腎 Ga 陰影は消失している。本症例は赤沈 127 mm,

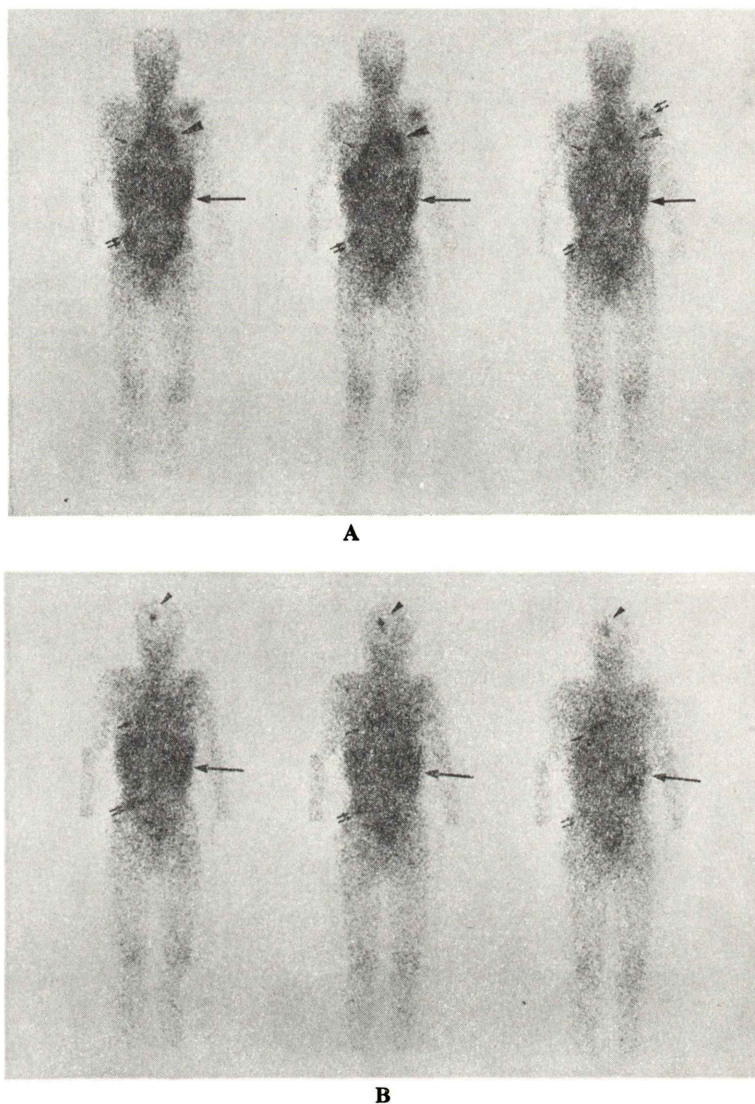


Fig. 6 Frontal tomographic images of Ga-67 scan for left renal cell carcinoma. A: Three slices anteriorly apart from midplane. Large arrow indicates gallium uptake by left kidney. Small arrow and arrow head indicate pulmonary metastatic lesions and two portions of double arrows bone metastatic lesions. B: Three slices posteriorly apart from midplane. Large arrow indicates gallium uptake by left kidney and small one pulmonary metastatic lesions. Arrow head indicates cerebral metastatic lesion and double arrows pelvic bone metastases.

CRP+5, 血清フェリチン 1,250 ng/ml, 血清銅 200 μ g/100 ml, stage II, grade III で, 術後18か月に癌死した。

Figure 6 は54歳男, 左腎細胞癌症例のGaシンチ

グラムで, 正中面よりやや前寄りの3スライス(A)ではGa集積は原発巣(大矢印)のほか, 肺転移巣に2か所(小矢印, 矢頭)と左上腕骨頭部と右腸骨(2重矢印)にも認められる。さらに, 背側

よりの3スライス(B)では脳転移巣(小矢頭), 肺転移巣(小矢印), 腸骨転移巣(2重矢印)にGa集積がみられる。本症例は赤沈 117.5 mm, CRP+3, α_2 グロブリン15.8%, 血清フェリチン 205 ng/ml, 血清銅 156 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 腫瘍の grade IV にて, 術後2か月の早い経過で死の転帰をとった。

IV. 考 案

腎細胞癌へのGaシンチグラフィの適応については腎原発巣に対してはあまり有用でないといわれ^{1,8)}, むしろ腎への転移性腫瘍⁹⁾や腎細胞癌の他臓器転移巣¹⁰⁾の描出にすぐれていると報告されている。著者らの経験でも腎原発巣へのGa取り込み率は, 前回66.7%(15例中10例³⁾, 30例中20例⁴⁾), 今回50%と決して高くない。しかし, 転移巣については, 肺病巣の描出は高頻度に, しかも原発巣のGa(+)群にのみ認められた。他臓器については, まだ症例数が少なく, なんともいえない。このGa(+)群の特徴として, high stage, high grade のものが多く, 血液生化学所見も異常値を示すものが多いことから, 患腎へのGa取り込みは何か本腫瘍のもつ生物学的悪性度を反映するものではないかと考える。このことは今回, Table 3,

Fig. 4 に示されたごとく, Ga(+)群の予後がきわめて悪いことからもうなずけるところである。

腎細胞癌には, 特異的な腫瘍マーカーというべきものはないが, その異常値から予後をうらなうことのできるいくつかの血液生化学的検査項目¹¹⁻¹⁴⁾がある。著者らが今までに検討してきた赤沈, CRP, α_2 グロブリン, フェリチン, LDH, アルカリフォスファターゼのほかに今回, 血清銅を取りあげた。血清銅は血液網内系悪性腫瘍において高値をとることが知られているが, 固型癌についてはあまり報告がない。その血中レベルの上昇の意義づけは今後の検討に待つとして, 腎細胞癌において明らかに高いグループと正常グループにわかれ, 腎摘出後, 前者について血清レベルは正常範囲にもどり, 転移巣の悪化例や腎摘出が不可能な例で高値が持続したり, 癌の再発例で再上昇することが観察されている。血清銅レベルの推移からも本腫瘍の病勢を把握できるものと考えている。

^{67}Ga -citrate の腫瘍への取り込みのメカニズムについては不明であるが, 通常, 投与されたGaの12%位が24時間以内に腎より排泄され, 24時間以降は肝と腸管が主なるGaの排泄経路となる。

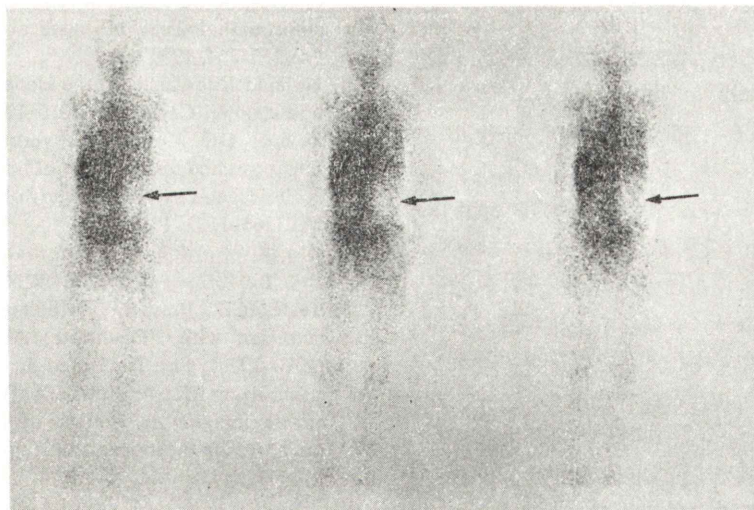


Fig. 7 Frontal tomographic images of Ga-67 scan after left renal arterial embolization for renal cell carcinoma. Arrow indicates photon-deficient area in left renal region.

したがって、48～72時間後の Ga シンチグラム上、腎への集積はみられない。Ga の腎集積の原因として、炎症、腎機能低下、肝機能障害などが考えられているが、本腫瘍に腎盂腎炎など炎症所見の合併は少ない。腫瘍による腎盂腎杯の圧排変形、水腎症性変化にみられることもあるが、実際、摘出腎の組織学的所見としてリンパ球の浸潤巣はあっても好中球など炎症細胞の集まりをみることは少ない。腎機能障害については大部分の症例で対側腎機能がほぼ正常であり、このための Ga 集積は考えにくい。例えば Fig. 7 のごとく腫瘍側の腎動脈塞栓術をあらかじめ施行して、腎血流を消失させておくと、対側腎機能が良好な限り Ga の集積は認められず、むしろ光子欠損像としてうつることが多い。また、Alazraki ら¹⁵⁾、陣之内ら¹⁶⁾は肝障害、ことに肝硬変時の Ga の腎への取り込み増加を指摘している。Ga (+) 群について、LDH、アルカリフォスファターゼのほかに、GOT と GPT をしらべてみたが異常値はみつからなかった。しかし、肝細胞障害という点について、今後検討される余地はあると思われる。

このようにみえてくると、術前の Ga (+) 群については腫瘍の悪性度が高く、予後も悪いので、第 1 に根治的手術が望まれる。すでに転移巣があっても事情が許せば原発巣の摘出がなされるが、術後は十分な観察と患者家族への病状の悪さを説明し、患者の「Quality of life」の向上に努めるようにできる。Ga (-) 群については、予後は一般に良好といえるが、経過中に転移巣が出現する症例ももちろんみられる。しかし、病勢の進行はゆるやかで、いわゆる腎細胞癌の「slow growth タイプ」に属するものと思われる。現在、原発巣に対する手術療法以外に有効な治療手段のない本腫瘍において、肺を中心とした転移巣に対する対策もない状態である。あらかじめ Ga 取り込みの有無を知ることによって今後の病勢の進展具合が予測され、医者側でも患者家族側でも、いろいろ心構えができるものと思われる。

V. 結 語

56例の腎細胞癌に対する Ga シンチグラフィの有用性を再検討したところ、Ga (+) 群と Ga (-), (±) 群が相半ばした。Ga (+) 群には high stage, high grade の症例が多く、本腫瘍に非特異的ではあるが血液生化学検査所見に異常値を示す例が多く、生存率からみた予後も悪かった。転移巣の Ga 集積については肺転移巣に陽性率が高く、かつ Ga (+) 群に限られていた。このように、Ga シンチグラフィは腎細胞癌に対する診断上、sensitivity は低い、specificity にはずれていえる。

文 献

- 1) Hoffer P: Status of gallium-67 in tumor detection. J Nucl Med 21: 394-398, 1980
- 2) Kawamura J, Itoh H, Yoshida O, et al: "Hot spot" on Ga-67-citrate scan in a case of renal cell carcinoma. Clin Nucl Med 5: 471-472, 1980
- 3) 川村寿一, 伊藤 坦, 吉田 修, 他: 腎細胞癌における ^{99m}Tc-DMSA 腎, ^{99m}Tc-MDP 骨, ⁶⁷Ga-citrate 腫瘍シンチグラフィ, ことに Ga シンチグラフィの有用性の検討. 核医学 19: 357-368, 1982
- 4) Kawamura J, Itoh H, Yoshida O, et al: "Hot spot" on Ga-67-citrate scan in renal cell carcinoma and clinicopathological, biochemical correlation. Urol 24: 250-254, 1984
- 5) Holland JM: Cancer of the kidney. Natural history and staging. Cancer 32: 1030-1042, 1973
- 6) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 28: 1165-1177, 1971
- 7) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学——生命表法の解説——. 蟹書房, 東京, 1980, pp. 90-94
- 8) Teates CD, Bray ST, Williamson BRJ: Tumor detection with ⁶⁷Ga-citrate: A literature survey (1970-1978). Clin Nucl Med 3: 456-460, 1978
- 9) Sauerbrunn BJL, Andrews GA, Hübner KF: Ga-67 citrate imaging in tumors of the genitourinary tract: Report of cooperative study. J Nucl Med 19: 470-475, 1978
- 10) Miyamae T, Kan M, Fujioka M, et al: ⁶⁷Ga-citrate scanning in hypernephroma. Clin Nucl Med 3: 225-228, 1978
- 11) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床的研究——特に

- 生体側の因子を中心に——. 日泌尿会誌 **64**: 195–216, 1973
- 12) Ochsner MG, Brannan W, Pond HS III, et al: Renal cell carcinoma; Review of 26 years of experience at the Ochsner Clinic. J Urol **110**: 643–645, 1973
- 13) 岩崎卓夫, 川村寿一, 吉田 修: 腎癌の臨床——臨床症状, 臨床検査成績と予後との関係, および転移を有する症例について——. 泌尿紀要 **26**: 273–283, 1980
- 14) Hop WCJ, van der Werf-Messing BHP: Prognostic indexes for renal cell carcinoma. Europ J Cancer **16**: 833–840, 1980
- 15) Alazraki N, Sterkel B, Taylor A: Renal gallium accumulation in the absence of renal pathology in patients with severe hepatocellular disease. Clin Nucl Med **8**: 200–204, 1983
- 16) 陣之内正史, 星 博昭, 小野誠治, 他: ガリウムシンチグラフィにおける腎集積例の検討. 核医学 **21**: 419–425, 1984

Summary

Significance of Ga-67-citrate Tomographic Scan in Renal Cell Carcinoma

Juichi KAWAMURA*, Hitoshi ITOH*, Shuichi HIDA*, Osamu YOSHIDA*,
Toru FUJITA** and Kanji TORIZUKA**

**Department of Urology, **Department of Nuclear Medicine,
Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto*

Although an application of the Ga-67 citrate scan to renal cell carcinoma is limited because of the relatively poor gallium uptake by the primary renal tumors, remarkable Ga uptake has been noted in some cases of patients with renal cell carcinoma. This study clarifies the characteristics of Ga uptake by the diseased kidney in relation to the tumor stage and grade, clinical laboratory data and prognosis.

A frontal tomographic whole body scan using Ga-67 citrate was performed on 56 patients with renal cell carcinoma successively confirmed by operation and autopsy. Positive Ga uptake by the kidney in 28 patients (50%) correlated well to the clinicopathologically higher grade and stage of the tumor and with abnormal values in prognostic indexes in the blood such as erythrocyte sedimentation rate, CRP, α_2 globulin, ferritin and copper. Gallium uptake by the pulmonary metastatic lesions was found in 11 out of 17 cases and all

cases with positive uptake by the pulmonary metastatic lesions belonged to the Ga positive group.

During the follow-up period of 2 to 60 months, 10 patients are alive (7 without tumor, 3 with tumor) and 18 died in the Ga positive group, while in the Ga negative/equivocal groups during the follow-up period of 3 to 41 months, 4 patients died and 24 are alive (20 without tumor, 4 with tumor). Average 3-year survival rate was 21.0% in the Ga positive group, while 78.8% in the Ga negative/equivocal groups.

Thus, since the sensitivity of Ga-67 scan is low but the specificity is high, the positive Ga uptake is indicative of an ominous clinical course and shorter survival in patients with renal cell carcinoma.

Key words: Renal cell carcinoma, ^{67}Ga -citrate scan, Ga positive uptake, Prognostic indexes.