

《短 報》

高カルシウム血症を合併した悪性腫瘍の骨シンチグラフィ

福永 仁夫*	大塚 信昭*	曾根 照喜*	永井 清久*
小野志磨人*	村中 明*	古川 高子*	柳元 真一*
友光 達志*	森田 陸司*		

I. 緒 言

進行した末期の悪性腫瘍では、高カルシウム (Ca) 血症の合併はまれではない¹⁾。この高 Ca 血症を合併する悪性腫瘍 (malignancy associated with hypercalcemia, MAH) の病因は、主として骨吸収の亢進による骨からの Ca 塩の溶出に基づくと考えられる。そこで、MAH 症例に骨シンチグラフィを施行し、骨集積パターンを観察するとともに、高 Ca 血症発現における骨病態を検討した。

II. 対象と方法

昭和59年9月から昭和60年8月までの1年間に本院核医学科で骨シンチグラフィを施行し、同時に高 Ca 血症を呈した悪性腫瘍の17例を対象とした。その内訳は、乳癌4例、肺癌3例、喉頭癌2例、下顎癌、扁桃癌、胆のう癌、肝癌、胃癌、骨髄腫、前立腺癌と腎盂癌の重複癌、前立腺癌と喉頭癌の重複癌のそれぞれ1例であった。

骨シンチグラフィは、以下の方法で行った。つまり、^{99m}Tc-MDP (methylene diphosphonate) の20 mCi を静注投与し、3時間目にシンチカメラ (Hitachi Gamma View D) にて全身骨像を撮像した。撮影条件は胸部前面の計数密度が400 カウント/cm² になるように、スキャン・スピードを設

定した。得られた骨シンチグラムは、局所的な異常集積の有無だけでなく、全身骨への集積の程度を観察した。

血中 Ca 濃度の測定は、真に生理的活性を有する分画、つまりイオン化 Ca について行った。測定装置は、Ca イオン・アナライザー (SERA 250, 堀場製作所) を使用した。正常値は 1.05~1.20 mmol/L に分布し、1.30 mmol/L 以上を高 Ca 血症とした。

III. 結 果

MAH の骨シンチグラムの各パターンを Fig. 1 に示す。骨シンチグラム上、1) 多発性の hot spots を示す、明らかに骨転移が原因と考えられるもの、2) 全身骨、特に脊椎骨への diffuse な RI 集積が増加したもの、3) ほぼ正常な骨イメージ像を示すものに分類された。

前記の骨シンチグラムの各パターンと原発巣との関係を Table 1 に示す。多発性の hot spots を示すものは、乳癌2例、胆のう癌、前立腺癌と腎盂癌の重複癌、前立腺癌と喉頭癌の重複癌の各1例の計5例に認められた。脊椎骨への diffuse な RI 集積が増加したものは、肺癌2例、喉頭癌、扁桃癌、胃癌の各1例の計5例に観察された。正常骨イメージ像を示すものは、乳癌2例、肺癌、喉頭癌、下顎癌、肝癌、骨髄腫の各1例の計7例にみられた。

IV. 考 察

MAH の病因として、Mundy らは MAH を3つの型に分けて論じている²⁾。つまり、1) 血液の

* 川崎医科大学核医学科

受付: 60年10月3日

最終稿受付: 61年2月24日

別刷請求先: 倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学科

福 永 仁 夫

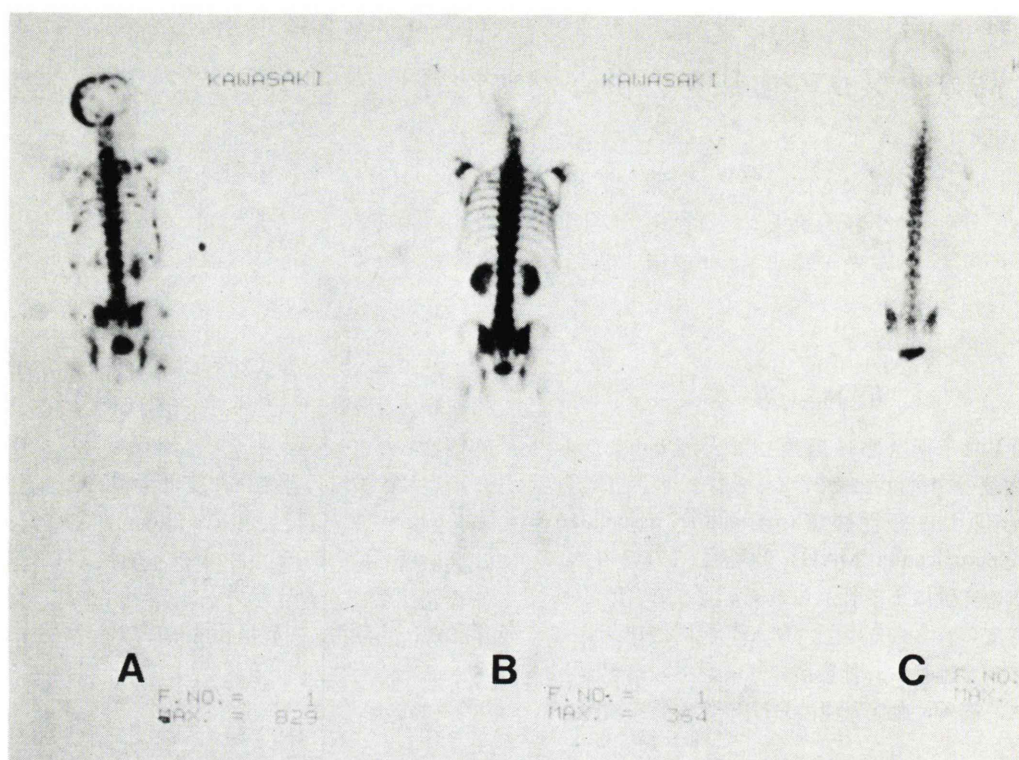


Fig. 1 Bone scintigrams in patients with MAH. A: Multiple hot spots, B: Diffusely increased radionuclide on spine, C: Normal bone image.

Table 1 Relation between various types of bone scintigrams and primary diseases

	Multiple hot spots	Increased RI uptake	No ab- normality
Breast Ca.	2	0	2
Lung Ca.	0	2	1
Larynx Ca.	0	1	1
Mandible Ca.	0	0	1
Tonsil Ca.	0	1	0
Gall Bladder Ca.	1	0	0
Hepatoma	0	0	1
Stomach Ca.	0	1	0
Myeloma	0	0	1
*Prostate & Renal Pelvis Ca.	1	0	0
*Prostate & Larynx Ca.	1	0	0
Total	5	5	7

*Double cancer

悪性腫瘍, 2) 骨転移を伴う固型癌, 3) 骨転移を伴わない固型癌に分類し, それぞれの型に特徴的な腫瘍からの溶骨促進物質の産生を挙げ, これらの物質が osteoclast を活性化し, 骨からの Ca 塩の溶出を促し, 高 Ca 血症をきたすとしている. 例えば, 1) では OAF (osteoclast activating factor) や $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が, 2) では prostaglandin (PG) が, 3) では PG のほか, parathyroid hormone, transforming growth factor, colony stimulating factor などが溶骨促進物質として考えられている³⁻⁹⁾. これら溶骨促進物質が, 局所的あるいは全身骨に作用している状態での骨シンチグラフィの所見は大いに興味がある. 今回, MAH の症例に骨シンチグラフィを施行したところ, 1) 多発性の hot spots を呈したもの, 2) 脊椎骨への RI 集積が diffuse に上昇したもの, 3) 正常な骨イメージを示すものの 3 つのパターンが得られた. 多発

性の hot spots を呈し、X 線上明らかに骨転移が認められるものは、17例中 5 例と少数であり乳癌に多く観察された。残りの12例は、骨シンチグラム上骨転移を示唆される hot spot(s)はなく、1 例の骨髄腫を除き、いわゆる humoral hypercalcemia の可能性が示唆された。^{99m}Tc-リン酸化合物の骨への集積の機序は、いまだ十分に解明されていないが、骨の hydroxyapatite 結晶の表面積の増加に比例して、集積は増加するといわれている¹⁰⁾。したがって、骨形成の増加をきたす状況下では、強く集積することが期待される。一方、多発性骨髄腫のように、OAF の産生による骨吸収の増加のみを示す場合には、集積の低下ないしは正常像を呈することはしばしば経験される¹¹⁾。そこで、MAH の骨シンチグラムを、骨形成と骨吸収の面からと、Mundy らが述べている高 Ca 血症の分類との関係から検討を試みた。多発性の hot spots を呈した MAH は、広範囲な骨転移を示す固型癌の例であり、骨転移部では骨吸収だけでなく反応性に骨形成も亢進している状態にあり、そのために RI が転移部に集積したものと考えられる。他方、局所的な hot spot の所見が見られず、脊椎骨の diffuse な RI 集積の増加を示した症例や正常骨イメージを呈した症例は、1 例の多発性骨髄腫例を除いて、Mundy らがいう骨転移を伴わない固型癌のカテゴリーに入る。このうち、脊椎骨の diffuse な RI 集積の増加を示した症例は、溶骨促進物質が脊椎骨の osteoclast だけでなく osteoblast をも活性化しており、骨吸収、骨形成ともに亢進している coupling の状態にあると考えられる。したがって、骨転移が併存しておれば、骨転移巣も hot に描出されるものと考えられる。これに対して、正常骨イメージを呈したものの骨は、溶骨促進物質が osteoclast の活性化を促進させるが、osteoblast に対しては活性化を伴わない uncoupling な状態が示唆される。そのために、全身骨では骨形成の亢進はみられず、もっぱら骨吸収のみが存在し、骨シンチグラムは正常像を呈したものと解される。したがって、これらの症例では骨転移が存在していても、hot spot としては

描出されない可能性があり、骨転移の共存は100%否定できない。

MAH の高 Ca 血症の原因は骨からの Ca 塩の溶出が主体であるといわれている。この高 Ca 血症の原因が骨転移に基づくものか、あるいは腫瘍からの溶骨促進物質の産生に基づく humoral hypercalcemia によるものかの診断は骨の組織診に依存しているのが現状であるが、侵襲的な検査法である欠点を有する。この点、骨シンチグラフィは簡単に施行でき、しかも全身骨の集積状態を観察できる利点がある。今回のわれわれの経験では多発性の骨転移が高 Ca 血症の原因と考えられた症例は少なく、他は局所的な RI 集積の異常がない、いわゆる humoral hypercalcemia の存在が示唆された。

このように、MAH に骨シンチグラフィを施行することは、MAH の骨病変の状態を知り、高 Ca 血症の病因を解明する上で有用な情報を与えてくれることが示された。

V. 結 語

高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍 17 例に、^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィを施行したところ、次の 3 つの型の骨シンチグラムが得られた。1) 多発性の hot spots を示す骨転移例 5 例、2) 脊椎骨の diffuse な RI 集積の増加を示すもの 5 例、3) 正常骨イメージを示すもの 7 例。2)、3) は 1 例の多発性骨髄腫例を除き、humoral hypercalcemia の存在が示唆された。高 Ca 血症の病因を考える上で、骨シンチグラフィは有用な手段であることが示された。

文 献

- 1) 藤本吉秀, 鈴木秀郎: スクリーニング検査としての血清カルシウム測定の意義. 内科 32: 1028-1035, 1973
- 2) Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, et al: The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. New Engl J Med 310: 1718-1727, 1984
- 3) Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, et al: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor

- in myeloma. *New Engl J Med* **291**: 1041-1046, 1974
- 4) Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, et al: Elevations in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* **60**: 29-33, 1985
 - 5) Robertson RP, Baylink DJ, Metz SA: Plasma prostaglandin E in patients with cancer with and without hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* **43**: 1330-1335, 1976
 - 6) Benson RC, Riggs BL, Pickard BM, et al: Immuno-reactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism. *J Clin Invest* **54**: 175-181, 1974
 - 7) Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, et al: Biochemical evaluation of patients with cancer associated hypercalcemia. Evidence for humoral and nonhumoral groups. *New Engl J Med* **303**: 1377-1383, 1980
 - 8) Todaro GJ, Fryling C, DeLarco JE: Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: Polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* **77**: 5258-5262, 1980
 - 9) Kondo K, Sato K, Ohkawa H, et al: Association of hypercalcemia with tumors producing colony-stimulating factor(s). *Cancer Res* **43**: 2368-2374, 1983
 - 10) Jones GJ, Francis MD, Davis MA: Bone scanning: Radionuclidic reaction mechanisms. *Sem Nucl Med* **6**: 3-18, 1976
 - 11) 山本逸雄: ^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチグラフィの臨床的検討 (II)——原発性骨腫瘍について——. *核医学* **15**: 969-979, 1978

Summary

Bone Scintigraphy in Patients with Malignancy Associated with Hypercalcemia

Masao FUKUNAGA, Nobuaki OTSUKA, Teruki SONE, Kiyohisa NAGAI, Shimato ONO,
Akira MURANAKA, Takako FURUKAWA, Shinichi YANAGIMOTO,
Tatsushi TOMOMITSU and Rikushi MORITA

Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

In 17 patients with malignancy associated with hypercalcemia (MAH), showing more than 1.30 mmol/L of ionized calcium concentration, bone scintigraphy using ^{99m}Tc -MDP was performed to evaluate the bone lesions.

Whole body scintigrams were classified into 3 groups, (1) multiple hot spots, (2) diffusely increased uptake of radioactivity on spine, and (3) normal bone imaging, and the results were studied. Findings of multiple hot spots, indicating bone metastasis, were observed on 5 cases. In the

remaining 12 cases, no focal abnormalities of radioactive accumulation were recognized, and, except 1 case with multiple myeloma, the possibility of so-called humoral hypercalcemia on bone scintigram might be suggested.

It was shown that bone scintigraphy in MAH was interesting and useful method in clarifying the pathogenesis of hypercalcemia.

Key words: Bone scintigraphy, Hypercalcemia, Malignancy, Bone metastasis, Humoral hypercalcemia.