

《原 著》

原発性肝細胞癌の骨転移検出における骨、ガリウム および肝・胆道シンチグラフィの意義

田原 隆* 一矢 有一* 桑原 康雄* 大塚 誠*
増田 康治*

要旨 原発性肝細胞癌の骨転移 15 例 33 病巣を対象に、骨転移の検出における骨、ガリウムならびに肝・胆道シンチグラフィの意義を検討した。病巣別検出率は、骨シンチグラフィ 32/33 (97%), ガリウムシンチグラフィ 18/21 (86%), 肝・胆道シンチグラフィ 9/12 (75%), 骨 X 線検査 29/33 (88%) であり、骨シンチグラフィが最も優れていた。原発性肝細胞癌の骨転移検出には、他臓器悪性腫瘍の場合と同様、骨シンチグラフィと、臨床症状も加味して、骨 X 線検査を組み合わせるのが有用であった。骨シンチグラフィ所見の内訳についてみると、病巣が欠損像あるいは混合像として描出されたものが、13/33 (39%) で高率にあり、原発性肝細胞癌の骨転移の特徴と考えられた。

I. はじめに

剖検の統計によれば、原発性肝細胞癌の肝外転移の頻度は 62-91% と高く、肺、所属リンパ節、副腎、骨などに多いとされている¹⁻⁸⁾。そのうちの骨転移の頻度は、1.6-15.8% と決して稀なものではない。骨転移が初発症状となって発見された原発性肝細胞癌の症例報告も散見される⁹⁻¹¹⁾。さらに近年、肝細胞癌に対して、肝切除術、動脈塞栓術、化学療法と、種々の治療がなされるようになって、以前に比べると予後も良くなってきており、生存中にみられる骨転移の頻度も増加していくと考えられる。

今回、われわれは原発性肝細胞癌の骨転移巣検出における、骨、ガリウムおよび肝胆道シンチグラフィの意義について検討した。

II. 対 象

対象は、原発性肝細胞癌の骨転移 15 例 33 病巣

である。原発性肝細胞癌の診断は、5 例は剖検により、6 例は骨転移巣の生検により、残り 4 例は肝血管造影により診断した。なお、^{99m}Tc-phytate による肝シンチグラフィは、15 例全例に施行しており、14 例で肝内占拠性病変を認めた。

骨転移の診断に関しては、11 例 17 病巣は、生検あるいは剖検による組織学的診断例であるが、残りは骨 X 線検査ならびに臨床経過による臨床診断例である。骨転移の部位は、頭蓋骨 7 部位、脊椎骨 9 部位、肋骨 10 部位、胸骨 2 部位、骨盤骨 4 部位、大腿骨 1 部位であった。なお、15 例中 9 例では、骨転移による症状が、初発症状であった。

III. 方 法

骨 X 線検査と骨シンチグラフィは、15 例全例に施行した。ガリウムならびに肝・胆道シンチグラフィは、それぞれ 10 例、6 例に行った。骨シンチグラフィは ^{99m}Tc-methylene diphosphonate (MDP) 15 mCi を使用し、3 時間後に撮像した。ガリウムシンチグラフィは ⁶⁷Ga-citrate 3 mCi を使用し、72 時間後に撮像した。肝・胆道シンチグラフィは、^{99m}Tc-parabutyl IDA (3 例), ^{99m}Tc-diethyl IDA (2 例), ^{99m}Tc-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (PMT) (1 例) 5 mCi を使用し、静注後 0-120 分ま

* 九州大学医学部放射線科

受付：63年4月5日

最終稿受付：63年7月27日

別刷請求先：福岡市東区馬出 3-1-1 (番号 812)

九州大学医学部放射線科

田 原 隆

で、経時に撮像した。検出器は、東芝製 GCA 401 または Searle 製 LFOV 型ガンマカメラを用いた。

検討は、おののの病巣別に、骨 X 線検査、骨、ガリウムならびに肝・胆道シンチグラフィ所見について、陽性、陰性の別を判定した。さらに、骨シンチグラムの異常像は、

陽性像 (hot): 正常骨よりも高い集積

欠損像 (cold): 正常骨よりも低い集積

混合像 (mixed): 陽性像と欠損像の混在の 3 つに分類した。

IV. 結 果

1. 各検査の病巣別検出率 (Table 1)

骨 X 線検査では、33 病巣中 29 病巣 (88%) に異常がみられた。その所見は、全て溶骨性変化であった。そのうち 15 病巣 (45%) は膨張性の発育を示し、腫瘍形成を認めた。

骨シンチグラフィでは、33 病巣中 32 病巣 (97%) に異常がみられ、4 検査中で最も高い検出率であった (Table 2)。偽陰性であった 1 病巣は、胸壁腫瘍を形成した 6 × 7 cm の肋骨病変であった (症例 1)。異常所見の内訳は、陽性像 19 病巣 (58%), 混合像 10 病巣 (30%), 欠損像 3 病巣 (9%) であった。転移巣の部位別にみると、脊椎骨では、他の部位に比し、陽性像の占める割合が高い傾向にあった。

ガリウムシンチグラフィでは、21 病巣中 18 病巣 (86%) に、また肝・胆道シンチグラフィでは、12 病巣中 9 病巣 (75%) に異常集積を認めた。

Table 1 Positive rates for lesions

	Number of lesions	Positive	Negative
Bone X-ray	33	29 (88%)	4 (12%)
Bone scintigraphy	33	32 (97%)	1 (3%)
Gallium scintigraphy	21	18 (86%)	3 (14%)
Hepatobiliary scintigraphy	12	9 (75%)	3 (25%)

Table 2 Findings on bone scintigraphy

Site	Scintigraphy				Total	
	Positive			Negative		
	Hot	Mixed	Cold			
Head	4	3	0	0	7	
Spine	7	2	0	0	9	
Rib	5	2	2	1	10	
Sternum	1	0	1	0	2	
Pelvis	1	3	0	0	4	
Femur	1	0	0	0	1	
Total	19 (58%)	10 (30%)	3 (9%)	1 (3%)	33 (100%)	

4 検査のうち、いずれか 1 つ以上の検査で偽陰性であった 8 病巣を Table 3 に示す。骨 X 線検査で検出できず、骨シンチグラフィで検出できたものが 4 病巣であった。骨シンチグラフィで検出できなかった 1 病巣は、骨 X 線検査およびガリウムシンチグラフィで検出できた。骨シンチグラフィと骨 X 線検査とを組み合わせると、全病巣が検出できた。ガリウムシンチグラフィ、あるいは肝・胆道シンチグラフィのみで検出された病巣はなかった。

Table 3 False negative lesions

Lesions	Location	X-ray	Bone scintigraphy	Gallium scintigraphy	Hepatobiliary scintigraphy
1	skull	—	+	—	—
2	rib	—	+	—	—
3	spine	—	+	—	—
4	rib	—	+	—	—
5	rib	+	—	+	—
6	rib	+	+	+	—
7	rib	+	+	+	—
8	pelvis	+	+	+	—

+ : positive, - : negative

Table 4 Comparison of bone X-ray and bone scintigraphy (15 cases, 33 lesions)

X-ray	Scintigraphy				
	Positive			Negative	Total
	Hot	Mixed	Cold		
Expansile growth	1	10	3	1	15
Non-expansile growth	14	0	0	0	14
Negative	4	0	0	0	4
Total	19	10	3	1	33

Table 5 Comparison of bone and gallium scintigraphy (10 cases, 18 lesions)

Gallium	Bone				
	Positive			Negative	Total
	Hot	Mixed	Cold		
Positive	7	5	2	1	15
Negative	3	0	0	0	3
Total	10	5	2	1	18

2. 骨シンチグラフィと骨X線検査との比較 (Table 4)

骨X線検査にて膨張性の発育を示し、腫瘍形成を認めた15病巣の骨シンチグラフィ所見についてみると、陽性像1病巣(7%)、混合像10病巣(67%)、欠損像3病巣(20%)、偽陰性1病巣(7%)であり、陽性像の占める割合が低かった。それに対して、X線検査で膨張性の発育を示していなかった14病巣および偽陰性であった4病巣は、骨シンチグラフィでは全て陽性像として描出された。

3. 骨シンチグラフィとガリウムシンチグラフィとの比較 (Table 5)

骨シンチグラフィで、混合像の7病巣と欠損像の2病巣は、ガリウムシンチグラフィでは、いずれも異常集積がみられた。また、骨シンチグラフィで偽陰性であった1病巣にも、著明なガリウムの集積がみられた。一方、ガリウムシンチグラフィで偽陰性であった3病巣は、骨シンチグラフィではいずれも陽性像に描出された。

V. 症例

【症例1】 65歳、男性。

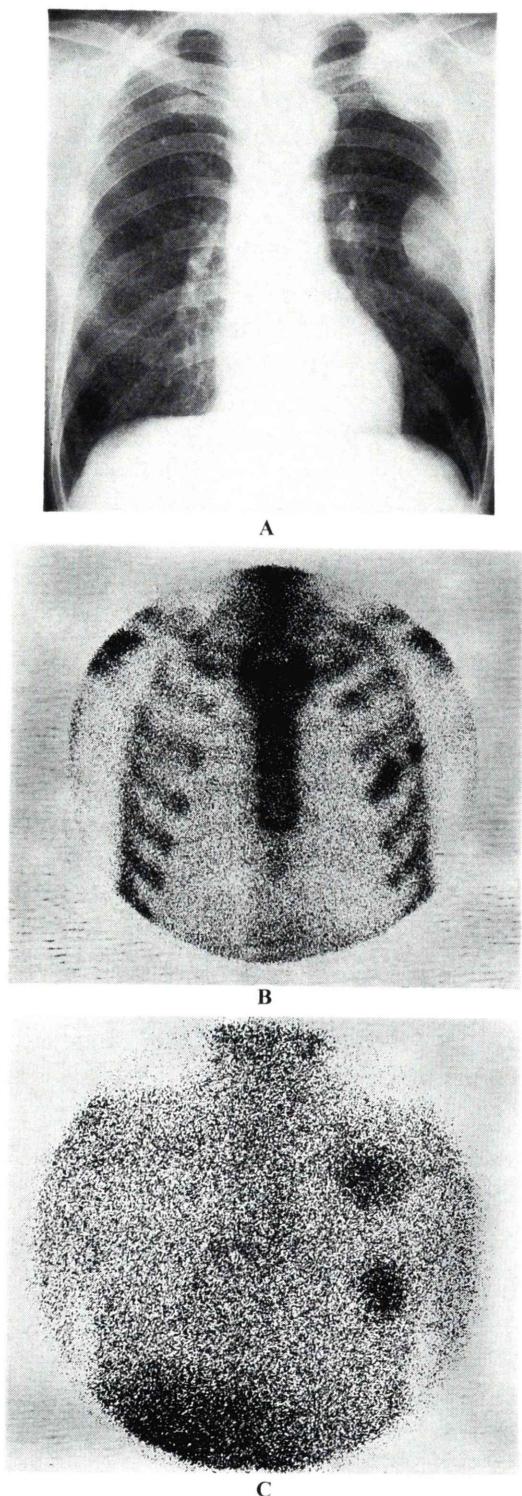
4か月前より左胸壁腫瘤が出現した。CEAは3.2 ng/mlと軽度上昇していたが、AFPは4.2 ng/mlと陰性であった。胸部X線写真(Fig. 1A)では、左第2、4肋骨の骨破壊像とそれに伴う腫瘍形成を認めた。骨シンチグラフィ(Fig. 1B)では、左第4肋骨に中心部の欠損像とその周辺部のRI集積増加の混合像を認めたが、左第2肋骨には異常を指摘できなかった。ガリウムシンチグラフィ(Fig. 1C)では、胸部X線写真にみられた2つの腫瘍影に一致して著明な集積を認めた。左第4肋骨の腫瘍の生検にて、原発性肝細胞癌の骨転移と診断した。

【症例2】 57歳、男性。

3か月前より、両側季肋部痛、上腹部痛があった。AFPは254 ng/mlと上昇していた。^{99m}Tc-phytateによる肝シンチグラフィでは、肝右葉上部に欠損像を認めた。血管造影所見より、原発性肝細胞癌と診断した。胸部X線写真では、右第8肋骨、左第9肋骨に溶骨性変化を認め、また肺野には肺転移による多数の小結節影を認めた。骨X線検査にて左大腿骨近位部にも溶骨性の変化を認めた。骨シンチグラフィ(Fig. 2A)では、右第8肋骨、左第9肋骨、左大腿骨近位部に陽性像を認めた。ガリウムシンチグラフィ(Fig. 2B)では、上記3か所の骨病変以外にも、肝の原発巣への集積もみられた。^{99m}Tc-PMTによる肝・胆道シンチグラフィ(Fig. 2C)では、左大腿骨近位部には異常集積を認めるが、2か所の肋骨病変には、明らかな集積はなかった。なお、120分後の像で肝の原発巣への集積もみられた。

VI. 考案

悪性腫瘍の骨転移の検索に、^{99m}Tc標識リン酸化合物による骨シンチグラフィは、非特異的ではあるが、きわめて鋭敏な検査法として高く評価されている^{12,13}。悪性腫瘍の骨転移に対する検査と



しては、骨シンチグラフィで全身骨の検索を行い、異常部位が見つかれば、その部の骨X線撮影を行い、性状診断をする方法が一般的である。また、稀ではあるが、非常に急速に進行する例や、逆に非常にゆっくりと進行するようなものでは、骨シンチグラフィで偽陰性となることがあるので¹⁴⁾、症状がある場合には、たとえ骨シンチグラフィで陰性であってもその部のX線検査を追加することも広く行われている。

今回の結果は、原発性肝細胞癌の骨転移の検出に関しても、その考え方は上記のままでよいことを示すものであった。すなわち、骨シンチグラフィは、33病巣中32病巣(97%)と、きわめて高い検出率を示し、スクリーニング検査として優れていることが示された。また、骨シンチグラフィで偽陰性であった1病巣では、腫瘍形成がみられ、臨床症状からチェックできており、骨転移の検出という点に関していえば、骨シンチグラフィと骨X線検査との組み合わせで十分であることを示すものであった。

しかしながら、今回の検討で得られた骨シンチグラフィ所見は、他の悪性腫瘍の場合と大きく異なっていた。骨シンチグラフィでは、病巣部はRI集積増加(陽性像)として描出されることが普通であり、欠損像、あるいは陽性像と欠損像との混合像として描出されることは稀である^{15~24)}。しかしながら、今回の原発性肝細胞癌の骨転移においては、欠損像または混合像として描出されたものが、33病巣中13病巣(39%)と高率にみられた。欠損像を呈することが多い腫瘍として、肺パンコスト腫瘍²³⁾や軟部組織腫瘍²⁴⁾に隣接する部の骨病変が報告されているが、今回検討した肝細胞癌の骨転移においても、同様の特徴がみられた。

骨シンチグラフィで、骨転移巣が欠損像として

Fig. 1 Case 1. 65 y.o., male. Chest X-ray (A) showed two lytic foci in the ribs leading to a mass formation. On bone scintigram (B) one lesion was demonstrated as marginal radionuclide uptake with a cold area in the central portion, and the other was not detected. Gallium-67 citrate (C) accumulated in the both lesions.

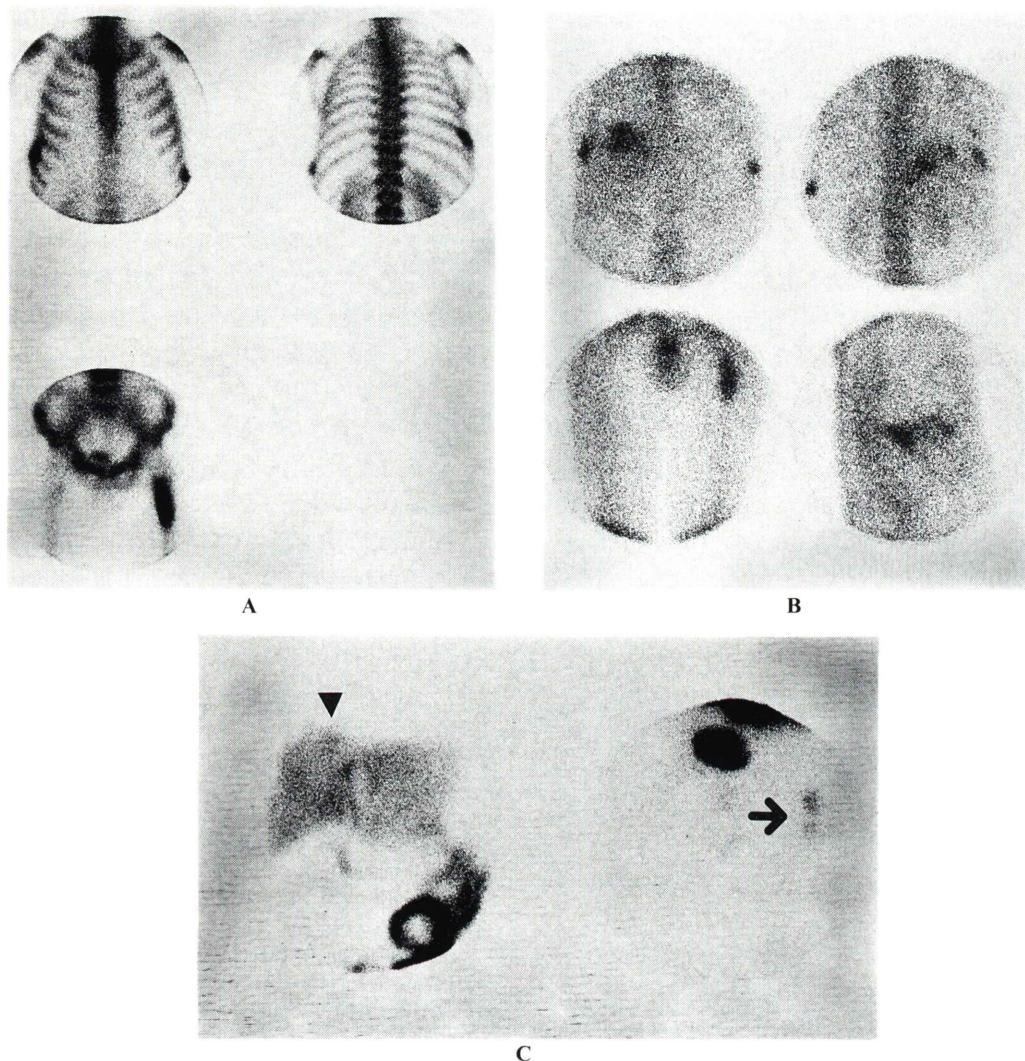


Fig. 2 Case 2. 57 y.o., male. Bone scintigram (A) showed three areas of abnormal uptake in the ribs and the femur. Gallium-67 scintigram (B) demonstrated abnormal uptake in the three metastatic foci and also the primary lesion in the liver. In hepatobiliary scintigram (C) only the metastatic lesion in the femur (arrow) was demonstrated; however the two foci in the ribs were not detected. Accumulation in the primary site (arrow head) was also noted faintly.

描出される機序としては、溶骨性の骨転移において、骨組織が腫瘍組織により置換されて、正常の骨組織が全く消失、または著しく減少した結果によると考えられており、大きな骨病変で見られるとされている^{15,22)}。また、血流障害が関与しているとの報告もある。一方、原発性肝細胞癌の骨転

移は、溶骨性で破壊性の変化が強く、膨張性の発育を示すことも多いとされている²⁵⁾。今回の検討でも、全て溶骨性の変化であり、そのうちの半数近くは膨張性に発育したものであった。骨シンチグラフィ所見についてみると、骨X線写真で膨張性の発育を示した15病巣では、混合像、欠損

像または偽陰性が14病巣を占めており、陽性像は1病巣のみであった。それに対して、骨X線検査で膨張性の発育を示さないものや、全く異常を認めない病巣では、全て陽性像として描出された。したがって、今回の骨シンチグラム所見は、先に述べた原発性肝細胞癌の骨転移の特徴が、反映した結果と考えられる。また、転移巣の部位別にみると、脊椎では、他の部位に比べて、陽性像の占める割合が高い傾向にあった。このことは、脊椎部は血流が豊富な場所であるので¹⁵⁾、欠損像となりにくいのかもしれない。いずれにしてもこのように、原発性肝細胞癌の骨転移は、欠損像や混合型として描出される頻度が高く、陽性像の場合に比べると、所見が軽微なことが多い。このことを知っておくことは、臨床上重要であり、原発性肝細胞癌患者における骨シンチグラフィの判定にあたっては、軽微な変化にも十分注意してチェックする必要があることを意味している。

ガリウムシンチグラフィは、主として悪性リンパ腫、悪性黒色腫、膿瘍などの病巣の拡がり、転移巣の検出、治療効果の判定に用いられている。原発性肝細胞癌に関しては、検出率の向上や、質的診断への補助として利用されることがあり、またその転移巣の検出にも、有用であるとの報告もある²⁶⁻³⁰⁾。

今回の検討でみると、ガリウムシンチグラフィによる骨転移の検出率は、骨シンチグラフィに比べて劣っており、また、ガリウムシンチグラフィのみで検出できた病巣もなかった。このことから、ガリウムシンチグラフィは、骨転移検出の目的でルーチンに行う必要はないと考えられた。

しかしながら、骨シンチグラフィで欠損像や混合像として描出された病巣に限ってみると、ガリウムシンチグラフィでは、全病巣に異常集積がみられた。このことは、ガリウムシンチグラフィは、骨シンチグラフィと比べると、腫瘍が大きいもので検出率が高いことを示すものであり、このような病巣では、病巣範囲の決定には、病巣を陽性描画するガリウムシンチグラフィが有用であろう。

肝・胆道シンチグラフィ用製剤は、肝実質細胞

に取り込まれ、経時的に胆道を介して腸管に排出される。原発性肝細胞癌では、原発巣のみならず、転移巣へも集積することがある³¹⁻³⁴⁾。本薬剤が集積するためには、肝細胞癌がビリルビン産生能を有し、薬剤の取り込みが行われ、かつ、排泄路の障害または消失があることが必要であり³⁴⁾、したがって全ての病巣に本薬剤が集積するわけではない。今回の検討でみると、肝胆道シンチグラフィによる骨転移巣の検出率は、12病巣中9病巣(75%)と、他の検査に比べて低かった。このことから、骨転移の検出の目的でルーチンに行う意義はないと考えられた。しかしながら、本検査は質的診断ができるところに意義がある。今回の症例には含まれていなかったが、例えば圧迫骨折などで、単純骨X線検査では、骨転移か、単なる骨折のみかの判定が困難な場合や、重複癌症例における骨転移巣が、どちらの癌からの転移であるかの決定などの目的には、有用な検査法であろう。

文献

- 1) 森 亘：ヘパトームの転移に関する研究——特に肝硬変との関係に就いて——。日病会誌 **45**: 224-236, 1956
- 2) MacDonald RA: Primary carcinoma of the liver —Clinicopathologic study of one hundred case—. Arch Int Med **99**: 266-279, 1957
- 3) Kay CF: Primary hepatic cancer—Review of 96 cases—. Arch Int Med **113**: 46-53, 1964
- 4) Patton RB, Horn RC Jr: Primary liver carcinoma —Autopsy study of 60 cases—. Cancer **17**: 757-768, 1964
- 5) 荒木嘉隆、宮崎達男：原発性肝癌——日本人肝癌の臨床統計的研究——。日本臨床 **32**: 903-911, 1974
- 6) 山口竜介：原発性肝癌の病理形態学的研究——肝細胞癌の転移について——。久留米医誌 **41**: 947-970, 1978
- 7) 前山 巖：剖検例における癌の骨転移の頻度、整形外科 **20**: 1105-1114, 1969
- 8) 石津弘視、安室芳樹、藤田峻作、他：原発性肝細胞癌剖検例の臨床病理学的検討——とくに骨転移例を中心——。肝臓 **17**: 47-53, 1976
- 9) Reichbach EJ, Levinson JD, Fagin RR: Unusual osseous metastases of hepatoma. JAMA **213**: 2078-2079, 1970
- 10) 蓮尾金博、中田 肇、大野正人、他：肋骨転移により発見された肝細胞癌の2例。癌の臨床 **24**: 1238-1240, 1978

- 11) 井上修一, 渡辺 廉, 山田暢夫, 他: 左脛骨転移で発見された肝細胞癌. 日消病会誌 **79**: 2145-2149, 1982
- 12) Pistenma DA, McDougall IR, Kriss JP: Screening for bone metastases. Are only scans necessary? JAMA **231**: 46-50, 1975
- 13) Citrin DL, Bessent RG, Greig WR: A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99m Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases. Clin Radiol **28**: 107-117, 1977
- 14) Charles ND, Sklaroff DM, Young I: A critical analysis of strontium bone scanning for detection of metastatic cancer. AJR **96**: 647-656, 1966
- 15) Georgen TG, Alazraki WP, Halpern SE, et al: "Cold" bone lesions: A newly recognized phenomenon of bone imaging. J Nucl Med **15**: 1120-1124, 1974
- 16) Thrupkaew AK, Henkin RE, Quinn JL: False negative bone scans in disseminated metastatic disease. Radiology **113**: 383-386, 1974
- 17) 浜本 研, 藤田 秀, 高坂唯子, 他: 99m Tc 標識ビロ燐酸による骨シンチグラフィの臨床検討. 核医学 **11**: 637-645, 1974
- 18) Sy WM, Westring DW, Weinberger G: "Cold" lesions on bone imaging. J Nucl Med **16**: 1013-1016, 1975
- 19) 利波紀久: 骨スキャンニングで興味ある所見を呈した転移性骨腫瘍例. 核医学 **13**: 57-60, 1976
- 20) 森田一徳, 鶴海良彦, 伸山 親, 他: 骨シンチグラフィにおいて興味ある所見を呈した肺癌の骨転移の2症例. 臨床放射線 **22**: 57-60, 1976
- 21) 角 文明, 中島哲夫, 砂倉瑞良, 他: 骨スキャン上欠損像を呈した骨病変. 核医学 **17**: 655-664, 1980
- 22) 仏坂博正, 藤村憲治: 骨シンチグラフィにおける"Cold" lesion の臨床的検討——特に転移性骨腫瘍について——. 核医学 **17**: 901-909, 1980
- 23) 藤村憲治: 骨シンチグラフィによる肺癌骨転移の臨床的研究——第3報 Pancoast's Tumorにおける骨シンチグラフィとX線写真での骨病変検出能の評価——. 日本医放会誌 **39**: 984-992, 1979
- 24) 奥山武雄, 鈴木 均, 渋谷 均, 他: 骨隣接部軟部腫瘍における骨シンチグラフィ (99m Tc-diphosphonate) 所見の観察. 核医学 **15**: 569-576, 1978
- 25) 黒岡信幸, 徳元善明, 伊藤淳子, 他: 原発性肝癌骨転移の2例. 臨床放射線 **29**: 131-134, 1984
- 26) Suzuki T, Honjo I, Hamamoto K, et al: Positive scintiphotography of cancer of the liver with 67 Ga-citrate. AJR **113**: 92-103, 1971
- 27) Lomas F, Dibos PE, Wagner HN: Increased specificity of the liver scanning with the use of 67 Ga-citrate. N Eng J Med **286**: 1323-1329, 1972
- 28) Levin J, Kew MC: Gallium-67-citrate scanning in primary cancer of the liver: Diagnostic value in the presence of cirrhosis and relation to alpha-fetoprotein. J Nucl Med **16**: 949-951, 1975
- 29) 綾部善治, 鶴海良彦, 鴨井逸馬, 他: 肝細胞癌のスクリーニング検査としての肝シンチグラフィと腫瘍シンチグラフィの臨床的評価. 核医学 **18**: 41-48, 1981
- 30) 金子邦之, 伸山 親, 中田 肇, 他: 肝癌の肝外性転移に対する 67 Ga シンチグラフィの意義. 臨床放射線 **28**: 1067-1070, 1983
- 31) Joseph AA, Lull RJ, Anderson JH, et al: Hepatoma visualization with Tc-99m pyridoxyliden glutamate. J Nucl Med **21**: 747-749, 1980
- 32) Shoop JD: Functional hepatoma demonstrated with rose bengal scanning. AJR **107**: 51-53, 1969
- 33) Cannon JR Jr: Uptake of Tc-99m PIPIDA in pulmonary metastases from a hepatoma. Clin Nucl Med **5**: 22-24, 1980
- 34) 安永忠正, 広田嘉久, 上野助義, 他: 肝細胞癌およびその転移巣における 99m Tc-HIDA シンチグラフィーの臨床的意義. 核医学 **19**: 523-528, 1982

Summary

Comparison of Bone, Gallium and Hepatobiliary Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Hepatoma

Takashi TAHARA, Yuichi ICHIYA, Yasuo KUWABARA,
Makoto OTSUKA and Kouji MASUDA

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Bone (BS), Gallium (GS) and hepatobiliary scintigraphy (HS), and bone X-ray (BX) were compared in the detection of bone metastases in hepatoma. In fifteen patients with hepatoma the 33 metastatic bone lesions were studied. BS, GS, HS and BX were performed in 15, 10, 6 and 15 patients, respectively. Sensitivity was 32/33 (97%) on BS, 18/21 (86%) on GS, 9/12 (75%) on HS, and 29/33 (88%) on BX; BS had the highest sensitivity in the 4 modalities. A lesion missed by BS was in the rib with an expansile growth and clinically noted as a large mass on the chest wall, and was detected by BX and GS. Four lesions missed by BX were

detected by BS. All lesions were detected by combination of BS and BX, and combination of these two were useful in the survey of bone metastases. As for the findings of BS, thirteen out of 33 lesions (39%) were demonstrated as cold or mixed lesions; especially in the 15 lesions with expansile growth, fourteen were delineated as cold or mixed, and only one was delineated as hot. High incidence of cold or mixed lesions on BS was a characteristic finding in the metastases from hepatoma.

Key words: Hepatoma, Bone metastasis, Bone scintigraphy, Gallium scintigraphy, Hepatobiliary scintigraphy.