

《原 著》

クエン酸ガリウム (Ga-67) シンチグラフィによる
転移性骨腫瘍の描出能

小泉 潔* 内山 暁* 荒木 力* 日原 敏彦*
尾形 均* 門澤 秀一* 可知 謙治* 松迫 正樹*

要旨 クエン酸ガリウム (Ga-67) を用いた腫瘍シンチグラフィにおいて、Tc-99m MDP 骨シンチグラフィにて指摘されている転移性骨腫瘍の描出能に関して、良性骨病変を対照として検討を加えた。各種悪性腫瘍の骨転移巣 47 病巣中 23 病巣 49% にガリウムの高度集積を認めた。それに対して、加齢性変化あるいは外傷性疾患などの良性骨病変においては、71 病巣中ガリウムの高度集積を認めたのは 7 病巣 10% のみであり、その大部分は骨折・骨切断後状態であった。骨転移巣のガリウム集積性と原発巣のガリウム親和性とは必ずしも相関せず、したがって、骨転移巣のガリウム集積機序は、骨転移巣における腫瘍組織（腫瘍細胞）への集積のみならず反応性の骨自体への集積も推察された。

I. はじめに

クエン酸ガリウム (Ga-67) を用いた腫瘍シンチグラフィは悪性腫瘍の病巣範囲決定や治療効果判定によく利用されている検査法であり、それに対して、骨シンチグラフィは悪性腫瘍の骨転移の検索によく利用されている。したがって、悪性腫瘍の患者においては、この両者の検査はほぼ同じ時期に行われることが多く、その場合、ガリウムスキャンをよく見ると、骨スキャンにおいて指摘されている骨転移巣と思われる部位にある程度ガリウムも集積している例に遭遇する場合がある。限られた疾患の骨転移巣に対するガリウムスキャンの検出能に関する報告はあるが^{1,2)}、今回、総括的にかつ骨スキャンとの対比で検討を加え、さらに、良性骨病変を対照としてガリウムスキャンによる骨転移巣の描出能に関して比較検討を加えたので報告する。

II. 対象と方法

対象としたのは昭和 61 年 1 月より 63 年 6 月までの間に山梨医科大学付属病院において骨スキャンを施行された症例のうち、スキャン所見、骨 X 線所見、および臨床所見などより悪性腫瘍の骨転移と診断されたもので、骨スキャン施行の前後 2 週間以内にガリウムスキャンも施行されている例 34 例を対象とした。対照として、骨スキャンにて異常を指摘されたが、スキャン所見、骨 X 線所見、および臨床所見などより、良性骨病変と診断された症例 41 例 (71 病巣) においても病巣へのガリウム集積性を検討した。

悪性腫瘍の骨転移例は多発性転移例（数えきれない転移を有する例）と数える転移を有する例（単発性あるいは多発性でも約 5 か所以下の転移を有する例）に区分して検討を加えた。

判定方法は、骨スキャンにおいて異常を呈した部位が、ガリウムスキャンにおいても異常を呈するかどうかをつぎの三段階に分類判定した。

集積陰性：ガリウムの異常集積なし

軽度集積：骨スキャンを参照すると同一部位にガリウムも淡く集積

高度集積：ガリウムスキャンのみでも異常集積を指摘

* 山梨医科大学放射線科

受付：63 年 10 月 14 日

最終稿受付：63 年 12 月 12 日

別刷請求先：山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

(☎ 409-38)

山梨医科大学放射線科

小 泉 潔

多発性骨転移例においては、全体として骨転移巣の描出能に関し、骨スキャンとガリウムスキャンとでどちらが優れていたかを検討した。

未治療例あるいは再発例で、腫瘍の存在が確認されている症例において、原発巣へのガリウム集積の有無と骨転移巣へのガリウム集積の有無との関連性を検討した。その場合、多発性骨転移例はそのうちの1転移巣でもガリウムの集積を認めた場合を骨転移巣へのガリウム集積例と判定した。

骨スキャンは、Tc-99m MDP あるいは HMDP 20 mCi 静注投与約3時間後、低エネルギー用コリメータを装着した東芝製ガンマカメラ GCA-401-5 を用い全身および局所スポット像を撮った。ガリウムスキャンは、クエン酸ガリウム (Ga-67) 3 mCi 静注投与約72時間後、中エネルギー用コリメータを装着した同ガンマカメラを用い全身および局所スポット像を撮った。

III. 結 果

数えうる骨転移巣を有する例において、骨転移巣へのガリウム集積の程度を Table 1 に示した。肺癌症例が多く、24 病巣中 10 病巣 42% において高度集積を認めた。その他の悪性腫瘍に関しては、その病巣数は必ずしも多くないが、食道癌 3 病巣すべて、悪性リンパ腫 2 病巣すべてに高度集積を認めた。それに対し、甲状腺癌(分化型)や乳癌の骨転移巣はガリウムの高度集積病巣は見られなかった。全体として、骨転移巣 47 病巣中 23 病巣 49% に高度集積を認めたのに対し、17 病巣 36% は集積陰性であった。なお、今回検討した中に、肺癌、肝癌、原発不明癌の各 1 病巣ずつに骨スキャン所見欠損像を認め、いずれもガリウムの高度集積像を示した。

それに対して、良性骨病変におけるガリウムの

Table 1 Detectability of bone metastases by Ga-67 scan in patients with countable bone metastases

Primary cancers	Number of lesions	Ga-67 uptake		
		Negative	Faint	Apparent
Lung ca.	24	10	4	10
Maxillary ca.	4	2	0	2
Esophageal ca.	3	0	0	3
Thyroid ca.	3	2	1	0
Breast ca.	3	1	2	0
Malig. lymphoma	2	0	0	2
Hepatocellular ca.	2	1	0	1
Primary unknown ca.	6	1	0	5
Total	47	17	7	23

Table 2 Detectability of benign bone lesions by Ga-67 scan

Benign bone lesions	Number of lesions	Ga-67 uptake		
		Negative	Faint	Apparent
Trauma of rib	28	22	6	0
Spondylosis deformans	15	13	2	0
Fracture/Osteotomy	10	3	1	6
Compression fracture of spine	8	7	1	0
Arthrosis deformans	5	2	2	1
Radiation bone necrosis	1	0	1	0
Other benign lesions	4	4	0	0
Total	71	51	13	7

Table 3 Comparison of efficacy of visualization between Ga-67 scan and Tc-99m MDP scan in patients with multiple bone metastases

Primary cancers	Number of patients	Scan more striking		
		Ga<MDP	Ga=MDP	Ga>MDP
Lung ca.	3	3	0	0
Prostatic ca.	3	3	0	0
Malig. lymphoma	2	1	1	0
Breast ca.	2	1	0	1
Gastric ca.	1	1	0	0
Total	11	9	1	1

Table 4 Relation between Ga-67 uptake in the primary tumors and that in the bone metastases

Uptake in the primary tumors	Uptake in the bone metastases	
	Positive	Negative
Positive	9	5
Negative	5	2

(Number of patients)

集積率を Table 2 に示した。全体として、71 病巣中 7 病巣 10% に高度集積を認めたのみであり、51 病巣 72% は集積陰性であった。しかしながら、良性病変といえども、骨折・骨切断後状態においては、10 病巣中 6 病巣 60% に高度集積を認めた。他に変形性骨関節症の 1 病巣においても高度集積が見られた。肋骨打撲、変形性脊椎症、脊椎圧迫骨折などにおいては、軽度ながらガリウムの集積する例も存在した。

多発性骨転移を有する症例において、全体として骨転移巣の描出能に関し、骨スキャンとガリウムスキャンとでどちらが優れていたかの検討結果を Table 3 に示した。病巣の検出能と集積程度を総合して、ガリウムスキャンの方が骨スキャンより明らかに優れていた乳癌の 1 例と両者がほぼ同等であった悪性リンパ腫の 1 例を除いて、全 11 例中 9 例 82% は骨スキャンの方が優れていた。

未治療あるいは再発例で、腫瘍の存在が確認されている症例において、原発巣へのガリウム集積の有無と骨転移巣へのガリウム集積の有無との関連性の検討結果を Table 4 に示した。対象となった全 21 例のうち、14 例は原発巣へガリウムが

集積していたが、原発巣のガリウム親和性にもかかわらず骨転移巣にガリウムの集積しない例が 5 例あった。逆に原発巣にガリウムの集積が見られなかったのは 7 例あったが、それにもかかわらず骨転移巣にガリウムの集積した例がそのうち 5 例存在していた。

IV. 症 例

代表的な症例を次に示す。

症例 1 肺扁平上皮癌の 68 歳男性である。Fig. 1 左図の骨スキャンに示されたように上部胸椎に異常集積が見られ、骨 X 線所見に異常がないにもかかわらず骨痛強く、増悪傾向にあるため、骨転移巣と判断した。右図に示したガリウムスキャンでも、同部に強い集積が見られ、高度集積と判定した。なお、本例は未治療の原発巣にはガリウムの集積は見られなかった。

症例 2 胃癌の 57 歳男性である。Fig. 2 左図の骨スキャンに示されているように多発性骨転移は明らかである。右図のガリウムスキャンにおいても、丹念に見ると、矢印に示したように、淡い異常集積が見られているが、全体として骨スキャンの方が骨転移の描出能は優れている。本例も未治療であるが、原発巣へはガリウムの集積は見られていない。

症例 3 肝細胞癌の 56 歳男性。Fig. 3 左図の骨スキャンでは、仙骨に欠損像を認める。右図のガリウムスキャンでは仙骨左半側に高度の集積と右半側に点状集積を認めた。骨 X 線写真上骨融解巣を認め、また、同部の疼痛が強いため骨転移巣

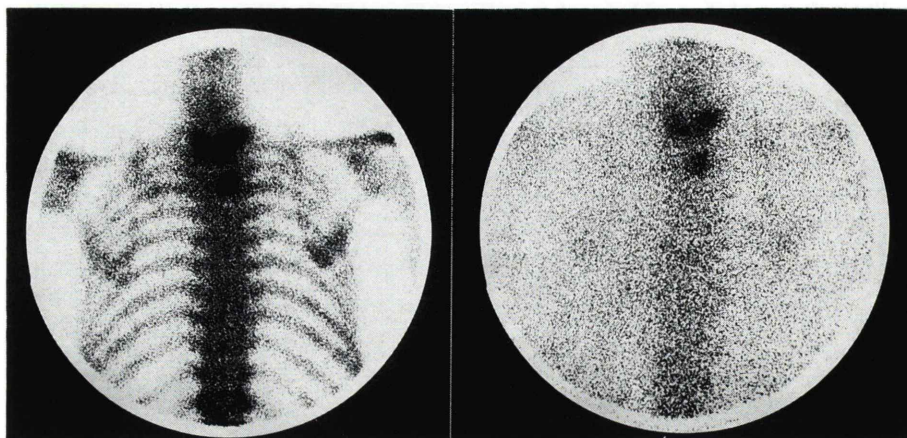


Fig. 1 Case 1. Bone scan (left) in a patient with squamous cell carcinoma of the lung revealed bone metastasis in the upper thoracic spine. Ga-67 scan (right) also showed apparent uptake in the lesion.

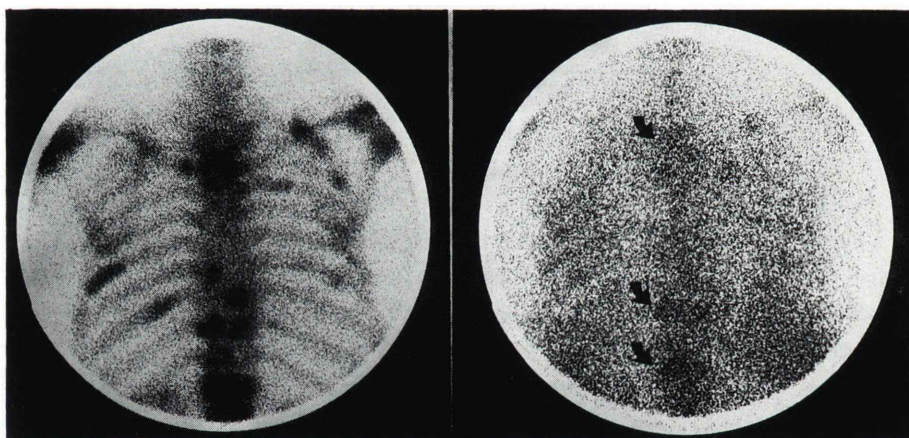


Fig. 2 Case 2. Bone scan (left) in a patient with gastric cancer revealed multiple bone metastases. Ga-67 scan (right) showed faint and less uptake in the lesions.

と判定した。本例では、肝内の原発巣へもガリウムの強い集積を認めている。

症例 4 腎癌術後例の 64 歳女性。Fig. 4 左図のように左下部肋骨に連続する点状集積が見られた。既往歴を見ると、詳細は不明だが、4 か月前の検査中に心停止をきたし、心マッサージを受け、以来同部に痛みがあり、骨 X 線写真上骨折線が確認されている。右図のガリウムスキャンでは、矢印に示したように、高度集積が見られた。

症例 5 子宮頸癌の 70 歳女性。Fig. 5 左図の

骨スキャン、および、骨 X 線写真上骨粗鬆症による腰椎圧迫骨折と判定した。右図のガリウムスキャンでは、矢印に示したように淡いながら軽度の集積が見られた。

V. 考 察

乳癌¹⁾ やユーイング肉腫²⁾ の骨転移に対するガリウムスキャンの有用性に関する報告があり、後者では 13 病巣中 8 病巣 62% という数字を挙げ、ガリウムスキャンにおいても骨転移巣がよく描出

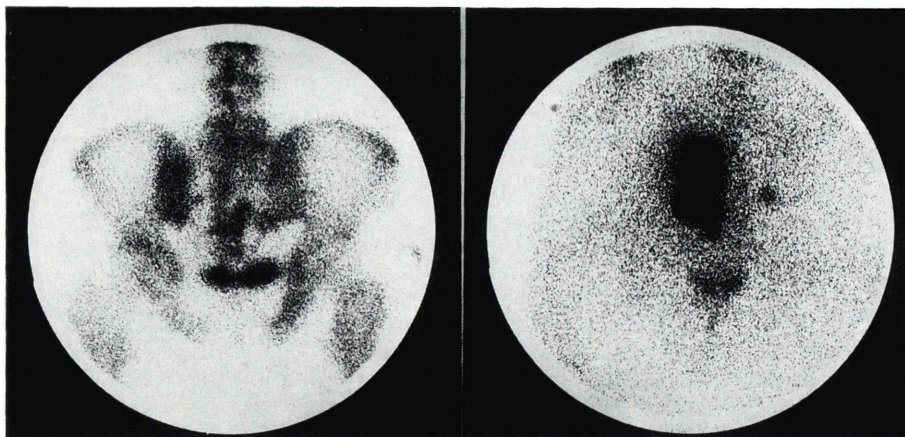


Fig. 3 Case 3. Bone scan (left) in a patient with hepatocellular carcinoma revealed cold area in the sacral bone. Ga-67 scan (right) showed apparent uptake in the lesion.

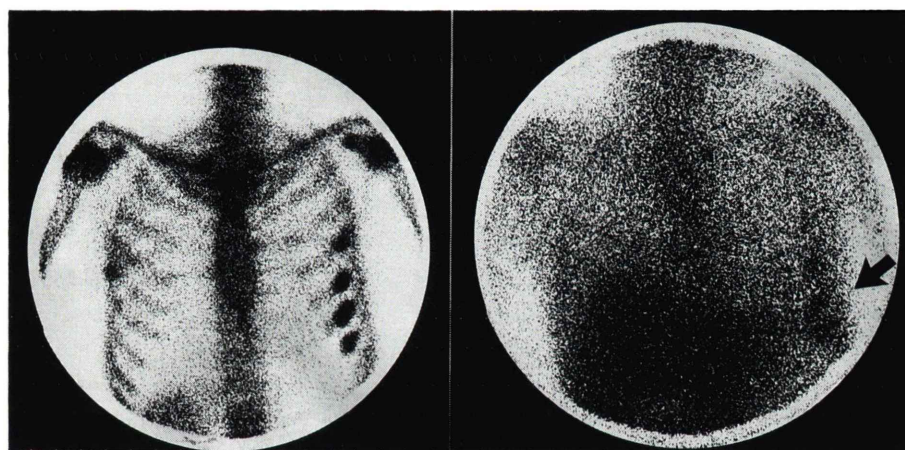


Fig. 4 Case 4. Bone scan (left) in a patient with costal fracture due to cardiac massage revealed multiple hot spots in the ribs. Ga-67 scan (right) showed apparent uptake in the lesions.

されることを述べている。今回の検討では各種悪性腫瘍の骨転移全体として 47 病巣中 23 病巣 49% にガリウムの高度集積を認めた。この数値は、あくまで骨スキャンにて異常のあった例のみを対象としたものであり、骨スキャン所見陰性であるような初期の骨転移巣は含まれておらず、したがって、ガリウムスキャンによる真の骨転移巣検出率ではない。当然のことに、骨スキャン陰性、ガリウムスキャン陽性の例は理論的にあり得るが、このような例は今回の検討から除外されている。た

だ、今回の検討においても、多発性骨転移例でガリウムスキャンの方が骨スキャンよりも明らかに描出能が優れていた乳癌の 1 例において、骨スキャン陰性、ガリウムスキャン陽性の骨転移巣の存在が示唆されている。本検討の主眼のひとつは骨スキャンで異常を呈した骨転移巣がガリウムスキャンでも異常を呈し得るかという点であり、かなりの割合で骨転移巣がガリウムスキャンによっても検出されることが示された。

良性骨病変においても、全 71 病巣中 7 病巣 10%

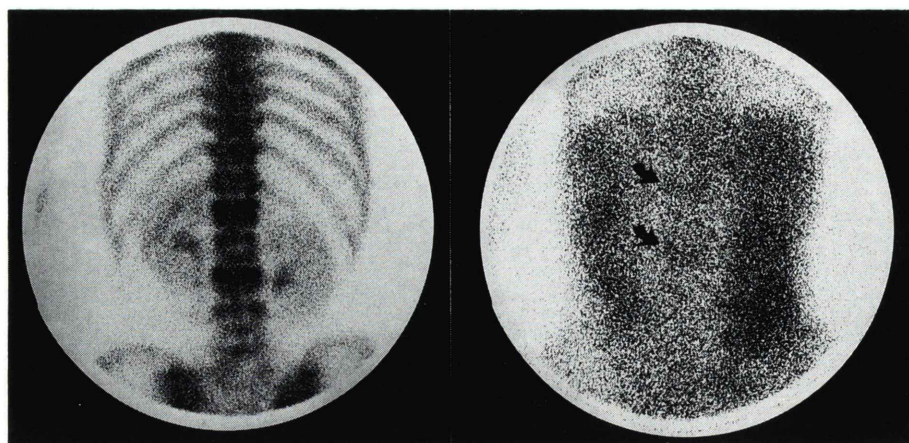


Fig. 5 Case 5. Bone scan (left) in a patient with compression fracture due to osteoporosis revealed linear uptake in the lumbar spines. Ga-67 scan (right) showed faint uptake in the lesions.

にガリウムの高度集積を認めたが、この中には、骨髄炎の症例は含まれておらず、同疾患ではガリウムスキャンの検出率がかなり高いことが知られている点³⁾、この数値は Table 2 に示した加齢性変化や外傷性疾患などに限った場合と考えるべきである。その他の良性骨病変あるいは良性骨腫瘍、たとえば、巨細胞腫¹⁾、内軟骨腫症¹⁾、好酸性肉芽腫^{1,4,5)}、類骨腫⁴⁾、ゴージェ病⁴⁾、ペー ジェット病⁴⁾、線維性骨異栄養症^{5,6)}、ストレス骨折⁷⁾ などでもガリウムの集積が見られたとの報告がある。

各種骨病変におけるガリウム集積機序を推察するに際して、解剖学的にどの部位にガリウムが集積しているかを考えると、A) 骨ミネラルへの集積、B) 骨髄への集積、C) 腫瘍細胞への集積などが挙げられる⁸⁾。ガリウムとくに⁷²Ga は当初骨スキャン用剤として使われていたが、それはキャリアのガリウムが含まれていたためであり、⁶⁷Ga あるいは⁶⁸Ga でも非放射性ガリウムを加えて投与すると、骨が明瞭に描出されることが知られている^{9,10)}。現在市販されているクエン酸ガリウム(⁶⁷Ga) は、キャリアフリーではあるが、高鉄血症例ではガリウムは骨自体に集積することが示唆されている⁸⁾、若年者では相対的に骨髄より骨へのガリウム集積が高く¹¹⁾、骨成長板が著明に描出されるこ

と¹²⁾が知られている。したがって、変形性脊椎症、変形性骨関節症、肋骨打撲などにおいては、骨ミネラルにガリウムが集積した可能性が示唆される。

今回の検討では、骨折や骨切断後においてガリウムの高度集積を認めた。これらの病変では、造骨細胞のみならず、破骨細胞の活動性の亢進が知られ、破骨細胞の核内にガリウムが集積するという機序¹³⁾で説明できる。さらに、ガリウムの集積機序として、局所血流および血管透過性の亢進も考えられ¹⁴⁾、骨折修復機転における局所血流増加状態もこの集積に関与しているものと考えられる。

骨転移巣にガリウムが高度に集積する機序を推定すると、まず骨転移巣内の腫瘍細胞あるいは腫瘍組織自体にガリウムが集積する可能性を指摘できる。これは症例 3 で示した肝細胞癌などのガリウム親和性の高い腫瘍で、その骨転移巣が完全に腫瘍組織で置換している例などが挙げられる。この場合、骨スキャン上骨転移巣は欠損像を呈するのかもしれない。それに対し、原発巣自体にガリウムが集積しないにもかかわらず、骨転移巣に集積した例は、ガリウムの集積部位として、骨ミネラルが考えられ、これは前述したように、破骨細胞がその集積に関与するのではないかと推測される。

VI. 結 語

ガリウムスキャンによる悪性腫瘍の骨転移巣あるいは良性骨病変の描出能を検討した結果、次の結論を得た。

- 1) 各種悪性腫瘍の骨転移巣 47 病巣中 23 病巣 49% にガリウムの高度集積を認めた。
- 2) 骨スキャン上欠損像を呈した肺癌、肝癌、原発不明癌の骨転移巣は、いずれもガリウムの高度集積を認めた。
- 3) 加齢性変化あるいは外傷性疾患などの良性骨病変 71 病巣中ガリウムの高度集積を認めたのは 7 病巣 10% のみであり、その大部分は骨折・骨切断後状態であった。
- 4) 多発性骨転移巣の描出は、骨スキャンの方が優れていた。
- 5) 原発巣のガリウム親和性と骨転移巣のガリウム集積性とは必ずしも関連しなかった。

文 献

- 1) Okuyama S, Ito Y, Awano T, et al: Prospect of ⁶⁷Ga scanning in bone neoplasms. *Radiology* **106**: 123-128, 1973
- 2) Bekerman C: Childhood Malignancies. In: Gallium-67 Imaging. Hoffer PB, Bekerman C, Henkin RE, eds, John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 139-152
- 3) Staab EV, McCartney WH: Role of gallium-67 in inflammatory disease. *Semin Nucl Med* **8**: 219-234, 1978
- 4) Rosental L, Lisbona R: Role of Radionuclide Imaging in Benign Bone and Joint Diseases of Orthopedic Interest. In: Nuclear Medicine Annual 1980. Freeman LM, Weissmann HS, eds, Raven Press, New York, 1980, pp. 267-301
- 5) Edeling CJ: Tumor visualization using gallium-67 scintigraphy in children. *Radiology* **127**: 727-731, 1978
- 6) Creagh MF, Nunan TO: Positive gallium-67 citrate uptake in a patient with polyostotic fibrous dysplasia. *Clin Nucl Med* **13**: 241-242, 1988
- 7) Marta JB, Williams HJ, Smookler RA: Gallium-67 uptake in a stress fracture. *J Nucl Med* **23**: 271-272, 1982
- 8) Lentle BC, Penny H, Ensslen R: A generalized increase in uptake of gallium-67 in bone. *Semin Nucl Med* **14**: 143-145, 1984
- 9) Hayes RL, Carlton JE, Byrd BL: Bone scanning with gallium-68: A carrier effect. *J Nucl Med* **6**: 605-610, 1965
- 10) Brunner HD, Hayes RL, Perkinson Jr JD: Preliminary data on gallium-67. *Radiology* **61**: 602-613, 1953
- 11) Nelson B, Hayes RL, Edwards CL, et al: Distribution of gallium in human tissues after intravenous administration. *J Nucl Med* **13**: 92-100, 1972
- 12) Larson SM, Hoffer PB: Normal Pattern of Localization. In: Gallium-67 Imaging. Hoffer PB, Bekerman C, Henkin RE, eds, John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 23-38
- 13) Mills BG, Masuoka LS, Graham Jr CC, et al: Gallium-67 citrate localization in osteoclast nuclei of Paget's disease of bone. *J Nucl Med* **29**: 1083-1087, 1988
- 14) Tsan MF, Scheffel U: Mechanism of gallium-67 accumulation in tumors. *J Nucl Med* **27**: 1215-1219, 1986

Summary

Detectability of Metastatic Bone Tumor by Ga-67 Scintigraphy

Kiyoshi KOIZUMI, Guio UCHIYAMA, Tsutomu ARAKI, Toshihiko HIHARA,
Hitoshi OGATA, Shuichi MONZAWA, Kenji KACHI and Masaki MATSUSAKO

Department of Radiology, Yamanashi Medical School

Ga-67 scintigrams in patients with malignant diseases sometimes reveal uptake of the tracer in the bone metastases. Detectability of Ga-67 scintigraphy for metastatic bone tumors and benign bone lesions was compared with that of Tc-99m bone scintigraphy. Countable bone metastases detected by bone scintigraphy were evaluated whether the lesion showed apparent, faint, or negative Ga-67 uptake. Of 47 lesions 23 (49%) showed apparent uptake and 17 (36%) showed negative uptake. On the other hand, of 71 benign bone lesions, only 7 (10%), mostly fracture/osteotomy, showed apparent uptake of the tracer. Uptake in the other benign lesions such as trauma of the ribs, spondylosis deformans, and arthrosis deformans was rather faint. In patients with multiple bone metastases, 9 patients (82%) out of 11 showed more prominent abnormal findings in

Tc-99m MDP bone scintigraphy than in Ga-67 scintigraphy; that is, Ga-67 scintigraphy was not able to reveal all metastatic bone lesions. In patients with untreated or recurrent tumors, relation between Ga-67 uptake in the tumors and that in the bone metastases was evaluated. Of 7 patients with negative Ga-67 uptake in the primary tumors, 5 showed positive Ga-67 uptake in the bone metastases; that is, there seemed to be little relation between Ga-67 affinity to the primary tumors and that to the bone metastases. Mechanisms of the Ga-67 uptake in the bone metastases were discussed. Not only the tumor cells or tissues in the bone metastases but also bone mineral or osteoclasts might be the deposition sites of Ga-67.

Key words: Ga-67 scan, Bone metastasis, Bone scan, Benign bone lesion.