

《症例報告》

放射線治療前に骨シンチグラム上正常集積 を示した骨転移巣に生じた "flare"

井上 優介* 大嶽 達* 小山 和行* 百瀬 敏光*
渡辺 俊明* 小坂 昇* 西川 潤一* 佐々木康人*

要旨 悪性腫瘍の骨転移巣の治療後早期に、治療が奏効したと思われるにもかかわらず、骨シンチグラムでは悪化したかのような像を呈することがあり、“flare”として知られている。

今回われわれは、骨シンチグラム上正常集積を示した骨転移巣に放射線治療を行った3例について検討した。治療は奏効したが、治療開始から1か月から3か月後に再検された骨シンチグラムでは、全例に骨転移巣に一致した集積増加が見られた。これは治療前に偽陰性を呈した病巣に生じた、一種の“flare”と考えられた。この集積増加の原因としては、腫瘍の発育が抑えられたことによる修復過程での造骨活性の亢進が考えられたが、治療効果が十分出るまでの骨破壊の進行を見ている可能性も示唆された。

I. はじめに

悪性腫瘍の骨転移に対し、 ^{99m}Tc 標識 methylene diphosphonate (MDP) を用いた骨シンチグラフィは高い感受性をもち、悪性腫瘍の患者の経過観察に欠かせない検査の一つになっている。骨転移巣は通常集積増加域として描出されるが、時に正常集積^{1,2)} や cold lesion^{3,4)} を呈する例に遭遇する。

また、骨シンチは骨転移巣の治療効果を見るためにも利用され^{5~8)}、一般には集積低下を以て治療効果ありと判定される。だが、これについても、治療が奏効したにもかかわらず、かえって取り込みが増加する “flare”^{9~13)} という現象も知られ、その解釈は必ずしも容易ではない。

われわれは、骨シンチ上正常集積を示した骨転移巣に放射線治療を施行した3例を経験したので、これを報告する。

* 東京大学医学部放射線医学教室

受付：2年3月28日

最終稿受付：2年5月21日

別刷請求先：東京都文京区本郷7-3-1 (〒113)

東京大学医学部放射線医学教室

井 上 優 介

II. 対象と方法

対象は、放射線治療開始前1週間以内に施行された骨シンチで正常集積を示したもの、臨床的に骨転移と診断されて放射線治療を行った3例である。骨転移との診断は、2例は単純X線写真で、1例は臨床経過、局所所見およびガリウムシンチをもとにされた。原疾患は食道癌、乳癌、肺癌(扁平上皮癌)各1例であり、これらは病理学的確診を得ている。

骨シンチは治療開始して1か月から3か月で再検し、治療前の所見と肉眼的に比較した。なお、この間に、放射線療法以外に骨シンチ像に影響を与える化学療法などは行われていない。

撮像は、 ^{99m}Tc 標識 MDP 740 MBq (20 mCi) 静注約3時間後、ジェネラルエレクトリック社マクシカメラ500を用いて、1メートル/10分の速度で全身骨の前後像を撮像した。

III. 結 果

放射線治療前には正常集積を示した骨転移巣が、治療後の骨シンチでは全例集積増加を示した。この集積増加は、照射野内で骨転移ありと考えられ

た部位に限局していた。

また、疼痛の消失とその持続、単純X線写真、CT、他部位の放射線感受性から総合的に、3例とも放射線治療は局所療法として有効であったと判断された。

以下に症例を呈示する。

症例1 50歳 女性 乳癌

骨転移、皮膚転移に対し、放射線治療、化学治療を繰り返していた患者である。経過観察中、骨シンチで第3腰椎に集積増加を認め、単純X線写真で溶骨性骨転移と診断された(Fig. 1)が、臨床症状はなかったため、経過を見ていた。その5か月後、叩打痛生じたために再度行った単純X線撮影では、第3腰椎の骨破壊が高度になっており、放射線治療を開始した。しかし、同時期の骨シンチでは同部の集積は正常化していた(Fig. 2)。1か月後に撮影されたCTでは腫瘍による骨組織の広汎な置換が認められている(Fig. 3)。

33 Gy の放射線治療を行い、その後骨破壊は進行せず、治療開始から3か月後の単純X線写真では、軽度の再造骨が観察された。一方、治療開

始2か月後の骨シンチでは、第3腰椎に明らかな集積増加が見られた(Fig. 4)。

症例2 64歳 男性 食道癌

術後5年目に肺転移、縦隔リンパ節転移、肋骨転移認められ、当科に紹介された。第4胸椎に強い叩打痛を認めたが、単純X線写真では骨転移は示唆されず、骨シンチでも正常集積を示した(Fig. 5A)。しかし、限局した強い叩打痛と臨床経過から骨転移と考えられ、放射線治療を開始した。同時期のガリウムシンチで同部に集積増加が見られたことからも、骨転移と判断した(Fig. 6)。

50 Gy の照射を行い、疼痛は消失し、その後再発を見なかった。また、同時に照射した肺転移巣、縦隔リンパ節転移巣、肋骨転移巣は著明な縮小を見た。一方、放射線治療開始3か月後の骨シンチでは第4胸椎に明らかな集積増加が出現していた(Fig. 5B)。

症例3 74歳 男性 肺癌

原発巣に対し放射線治療を行い、腫瘍の縮小を見たが、右鎖骨に骨転移を生じ、36 Gy の照射を

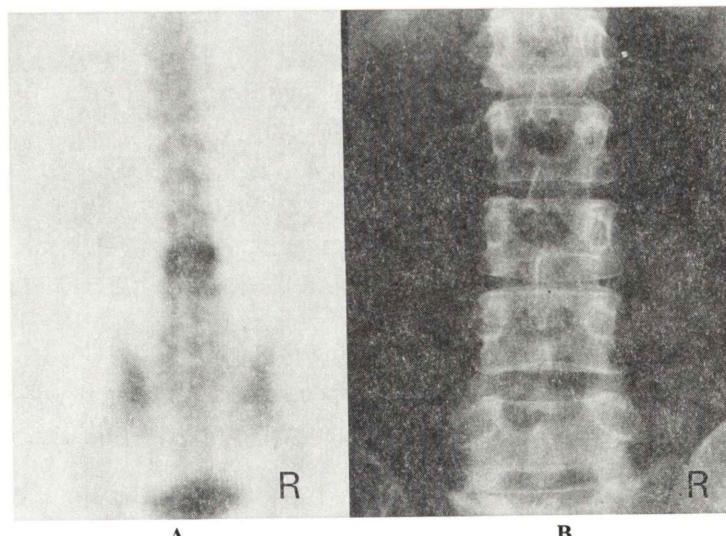


Fig. 1 (case 1) 5 months before irradiation. A. Bone scan showed increased uptake area in the 3rd lumbar vertebra. B. Bone X-P showed mild osteolytic change in the region.

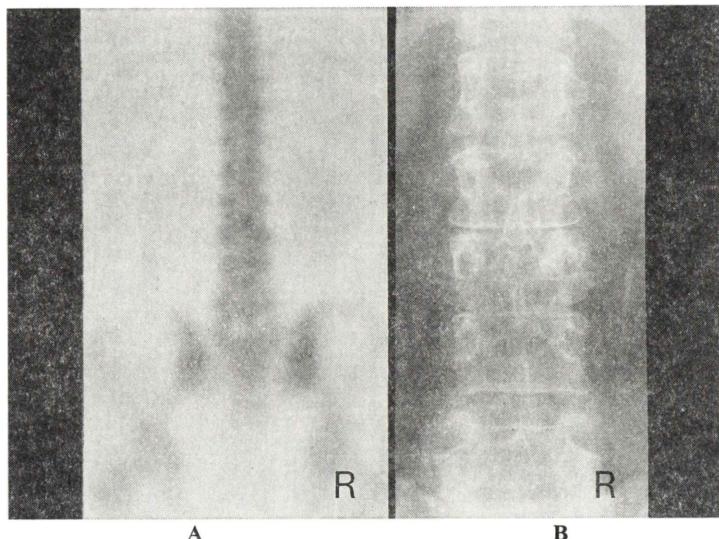


Fig. 2 (case 1) Just before irradiation. A. The tracer uptake of the 3rd lumbar vertebra has turned normal. B. Bone X-P showed progression of the osteolytic lesion.



Fig. 3 (case 1) CT scan showed osteolytic metastasis in the 3rd lumbar vertebral body.

行った。その後、大腿に疼痛を訴えはじめたため単純X線写真を撮影したところ、左大腿骨内側部に9 mm × 5 mmの骨皮質の破壊が認められ、骨転移と診断された。骨シンチを施行したが、同部

に明らかな集積増加は指摘されなかった(Fig. 7)。33 Gyの放射線治療を行い、疼痛は消失した。しかし、治療開始から約1か月後に単純X線写真、骨シンチを再検したところ、単純X線写真上、骨皮質の破壊は14 mm × 7 mmに広がっており、骨シンチでは対応する部位に軽度の集積増加を認めた(Fig. 8)。

本症例は治療開始から約3か月後に単純X線写真を再検したところ、骨破壊は進行しておらず、治療は奏効したと判断された。

IV. 考 察

^{99m}Tc 標識MDPの集積の強さに影響を与える因子としては、局所血流量^{14,15)}、造骨活性¹⁵⁾があげられる。また、腫瘍によって骨組織が広汎に置換され、骨塩量が減少することがcold lesionの主要な成因とされる^{3,4)}ことからわかるように、骨塩量も骨シンチ像の形成に重要な役割を果たす。さらに、集積の強さの他に、病巣の大きさも描出されるか否かに関わっており、1 cm以下程度から骨転移巣の描出は困難になつくるとされる⁸⁾。これらの要因が様々に関与して、骨シンチ像が決

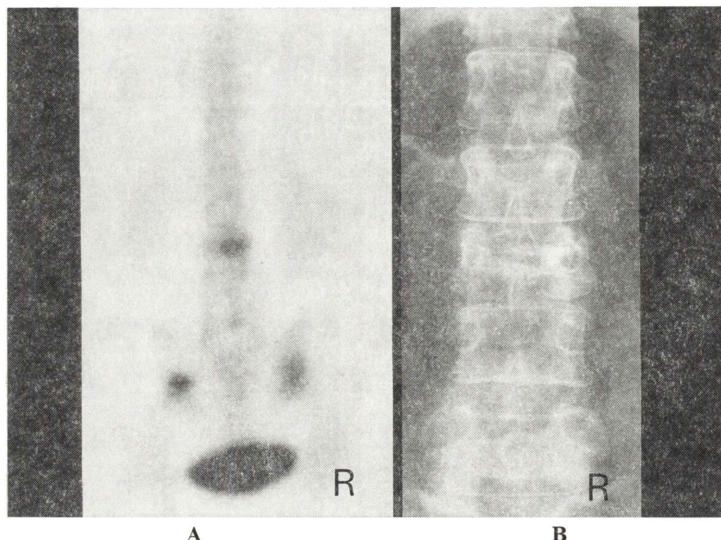


Fig. 4 (case 1) After irradiation. A. The tracer uptake has elevated again. B. Bone X-P showed slight re-ossification.

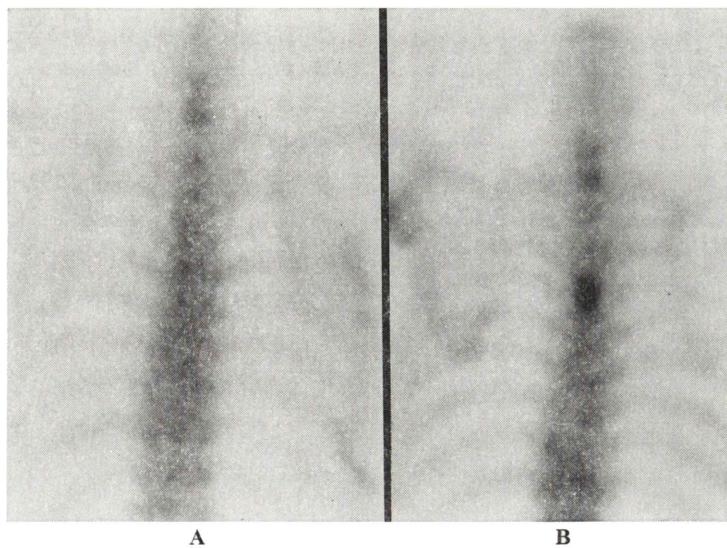


Fig. 5 (case 2) A. Before irradiation, the tracer uptake of the 4th thoracic vertebra was normal. B. 3 months after the start of irradiation, bone scan showed increased uptake area in the same region.

定されるのである。

骨転移巣では一般に腫瘍による骨破壊と、これに伴う反応性の造骨活性の上昇が起き、破骨と造骨の両方が亢進する。すなわち、造骨性病変はも

ちろん、溶骨性病変であっても、造骨活性は上昇しているのであり、骨塩量の減少があっても、それを補って余りあるほどの造骨活性の上昇が起きるために、 ^{99m}Tc 標識MDPの集積が正常より増加

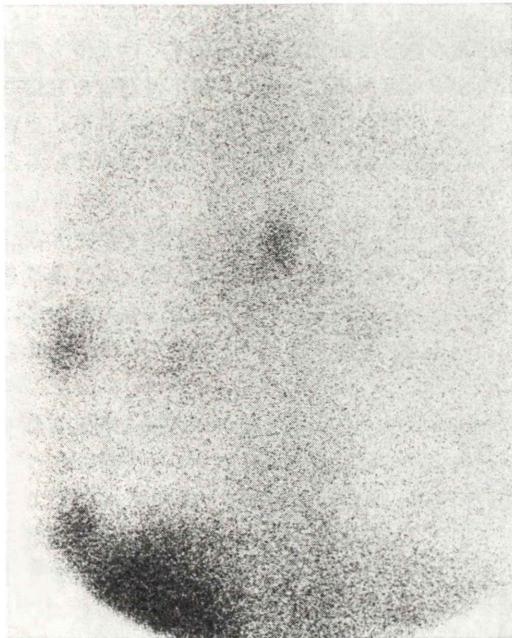


Fig. 6 (case 2) Posterior Ga scan view showed high uptake area corresponding to the site with tapping pain.

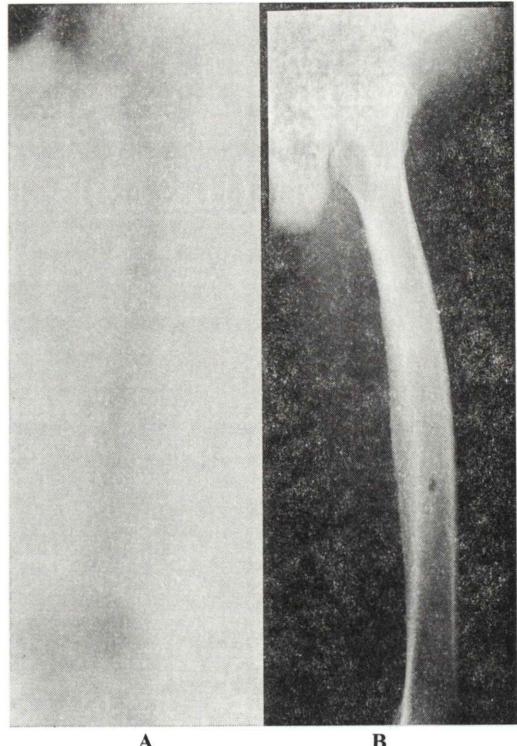


Fig. 7 (case 3) Before irradiation. A. There was no evident abnormality on anterior bone scan view of the left femur. B. Lateral bone X-P view of the same region showed a small osteolytic lesion.

し、骨シンチでは通常陽性像として描出される¹⁶⁾。しかし、骨塩量の減少が著しいと、cold lesionを呈することになる。また、反応性造骨の亢進が弱い場合には、陽性描画されにくくとされる¹⁶⁾。

一方、悪性腫瘍の骨転移巣の治療後早期に、治療が奏効したと思われるにもかかわらず、骨シンチ上では悪化したかのような像を呈することがあり、“flare”として知られている^{9~13)}。乳癌^{9~12)}、前立腺癌¹³⁾の化学療法、内分泌療法で特に報告が多く、既存の集積増加部の取り込みの上昇のみならず、治療前には異常が見られなかった部位に新たな集積増加が出現することも含まれる^{10,11)}。

この現象は治療によって腫瘍の発育が抑えられたことにより盛んになった修復過程での骨造成を反映しているとされ、これが治療開始前の腫瘍発育に伴う反応性造骨より強いと集積が増加すると解釈されている^{10,11)}。そして、骨シンチで捉えられない程度の造骨活性の亢進しかなかった転移巣に同じことが起きると、骨シンチ上の新病巣の出

現になると考えられている¹¹⁾。

ここに報告した3例も、治療が奏効したと思われるにもかかわらず、骨シンチ上では悪化したかのようになっており、“flare”的定義にあてはまる。放射線治療における“flare”的報告は少なく、今回検索した限り、われわれが経験したような、放射線治療後に新たに照射野内に骨シンチ上集積増加を認めたという例はなかった。しかしながら、周囲に骨硬化、反応性造骨を見なかつた溶骨性転移巣で、放射線治療後には時に周囲の骨硬化が出現したという報告¹⁷⁾があり、そのような報告から推測し得る現象である。

この3症例について、個々に検討を加える。

まず、症例1は、当初集積増加が見られたのが、照射開始時には正常集積を呈していた。これは、

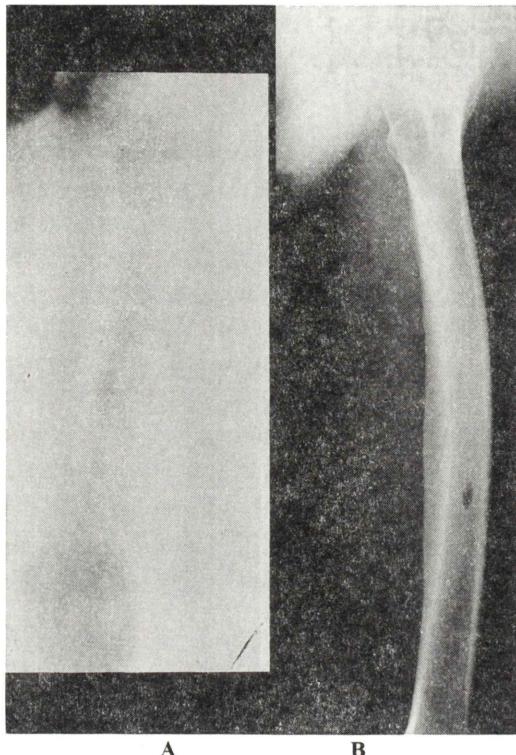


Fig. 8 (case 3) One month after the start of irradiation. A. Bone scan showed slightly increased uptake area. B. The osteolytic lesion has become larger on the bone X-P.

単純X線撮影、CTでの強い骨破壊像と合わせ、骨塩量の減少による集積低下で、造骨活性の増加分が相殺されたと説明される。放射線治療後の集積増加は、骨塩量の増加はこれを説明するほどのものとは思われず、一般に“flare”の原因と言われる骨修復に伴う造骨活性の亢進によると考えられる。この症例の場合、放射線治療を行っていなければ、骨破壊が進んで、cold lesionになっていたと推察される。

症例2も同様の機序が考えられる。本症例では、治療開始前の単純X線写真、骨シンチで骨転移としての所見がなく、治療後にあらわれた集積増加が、骨転移であったことの確認に役立った。

治療前の正常集積は、ガリウムシンチで描出されたことから転移巣が小さ過ぎたためとは考えに

くく、単純X線写真で陰性であったことから、骨塩量の減少も正常集積を説明するほどのものではなかったと思われ、あまり反応性造骨を亢進させないタイプの腫瘍であったと推察される。そのような腫瘍においては“flare”が起きやすいものと思われる。

一方、症例3は、照射前には病巣が小さく、これが骨シンチで偽陰性となった原因として上げられる。照射終了後には病巣は大きくなつておらず、その結果として骨シンチでも捉えられたと考えられる。

一般には病巣が大きくなれば増悪と判定されるが、乳癌の溶骨性転移巣に対する化学療法についての報告で、単純X線写真上で病変が進行していたが、疼痛緩和を見たために同じ治療を続けていた7例すべてに、後に単純X線写真上の改善が見られたというものがある¹⁸⁾。

治療が奏効したと思われるにも関わらず病変が大きくなっているのは、治療前の検査から、治療を開始し、骨破壊をくい止めるだけの効果が出てくるまでの間の進行で説明される。“flare”を検討する際の注意事項として、骨シンチから治療開始までにあまり間があつてはならないことは広く認められている¹³⁾。しかし、治療開始までだけでなく、治療開始から治療効果が十分出て骨破壊が停止するまでにも時間がかかり、この間の骨破壊の進行が骨シンチ像に反映され、悪化したかのような像を呈している可能性もあるのである。

放射線治療後の新たな集積増加の原因としては、早期に照射野全体の造骨が増し、一時的に取り込みが増加するという報告¹⁹⁾や、放射線性骨炎により、照射野に一致した瀰漫性、対称性の集積増加を見るという報告²⁰⁾もある。しかし、どちらも照射野内で病巣のみが高集積になる理由にはならず、われわれの症例を説明するには適当ではない。

一般に放射線治療後の骨シンチ所見の変化としては、血流低下による照射野全体の取り込み低下がよく知られている^{21~23)}が、ここにあげたように治療が奏効したと思われる病巣で集積が増加することがある。放射線治療後にも“flare”が起き

得ることを認識することは，“flare”を骨転移の進行と誤診しないために重要である。そして，“flare”の中には、照射野内で正常集積から集積増加となることも含まれるのである。

また，“flare”と表現される現象の中に、治癒後の修復過程での造骨亢進のほかに、治療効果が出るまでの骨破壊の進行を見ているに過ぎない場合もあることを認識されねばであろう。

抗腫瘍治療後の骨シンチ像の変化は、様々な変化の総体として形成されている。これを評価する際には単純写真、臨床経過を踏まえ、慎重に解釈することが望まれる。

V. まとめ

骨シンチ上正常集積を示した骨転移巣に放射線治療を行った3例について検討した。治療開始から1か月から3か月後に再検された骨シンチでは、全例に骨転移巣に一致した集積増加が見られ、一種の“flare”と考えられた。

この集積増加の原因としては、腫瘍の発育が抑えられたことによる修復に伴う造骨活性の亢進が、治療前の腫瘍発育に伴う反応性造骨よりも強かったことが想定されたが、治療効果が十分出るまでの骨破壊の進行を見ている可能性も示唆された。

抗腫瘍治療後の骨シンチ像の変化を評価する時には、様々な因子の兼ね合いで骨シンチ像が形成されていることを踏まえ、慎重に解釈することが必要と考えられる。

文 献

- 1) Vasquez TE, Frey C, Walker LN, et al: False-negative bone image with radiographically evident osteoblastic lesions in prostatic carcinoma. Clin Nucl Med **11**: 817-818, 1986
- 2) Mehta RC, Wilson AW, Scott BP: False-negative bone scan in extensive metastatic disease: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr **13**: 717-718, 1989
- 3) Goergen TG, Alazaki NP, Halpern SE, et al: "Cold" bone lesions: a newly recognized phenomenon of bone imaging. J Nucl Med **15**: 1120-1124, 1974
- 4) 角文明, 中島哲夫, 砂倉瑞良, 他: 骨シンチグラム上正常集積を示した骨転移巣に生じた“flare”欠損像を呈した骨病変. 核医学 **17**: 655-664, 1980
- 5) Bitran JD, Bekerman C, Desser RK: The predictive value of serial bone scans in assessing response to chemotherapy in advanced breast cancer. Cancer **45**: 1562-1568, 1980
- 6) Castronovo FP, Potsaid MS, Pendergrass HP: Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by ^{99m}Tc-diphosphonate. J Nucl Med **14**: 604-605, 1973
- 7) Galasko CSB, Doyle FH: The response to therapy of skeletal metastases from mammary cancer. Br J Surg **59**: 85-88, 1972
- 8) Galasko CSB: Skeletal metastases, Butterworths. pp. 52-87, 1986
- 9) Rossleigh MA, Lovegrove FTA, Reynolds PM, et al: The assessment of response to therapy of bone metastases in breast cancer. Aust NZ J Med **14**: 19-22, 1984
- 10) Coleman RE, Rubens RD: Bone metastases and breast cancer. Cancer Treat Rev **12**: 251-270, 1985
- 11) Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al: Bone scan flare predicts successful therapy for bone metastases. J Nucl Med **29**: 1354-1359, 1988
- 12) Alexander JL, Gillespie PJ, Edelstyn GA: Serial bone scanning using technetium 99m diphosphonate in patients undergoing cyclic combination chemotherapy for advanced breast cancer. Clin Nucl Med **1**: 13-17, 1976
- 13) Pollen JJ, Witzum KF, Ashburn WC: The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostatic cancer. AJR **14**: 773-776, 1984
- 14) Genant HK, Bautovich GJ, Singh M, et al: Bone-seeking radionuclides: an in vivo study of factors affecting skeletal uptake. Radiology **113**: 373-382, 1974
- 15) Jones AG, Francis MD, Davis MA: Bone scanning: radionuclide reaction mechanisms. Semin Nucl Med **6**: 3-18, 1976
- 16) Charkes ND, Young I, Sklaroff DM: The pathological basis of the strontium bone scan. Studies following administration of strontium chloride Sr 85 and strontium nitrate Sr 85. JAMA **206**: 2482-2488, 1968
- 17) Kuhlman JE, Fishman EK, Leichner PK, et al: Skeletal metastases from hepatoma: frequency, distribution, and radiographic features. Radiology **160**: 175-178, 1986
- 18) Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE: Osseous metastases of breast cancer. Cancer **53**: 577-582, 1984
- 19) King MA, Weber DA, Casavett GW, et al: A study of irradiated bone. Part II: changes in Tc-99m pyrophosphate bone imaging. J Nucl Med **21**: 22-30, 1980

- 20) 井上 隆, 森下 忍, 小野村敏信, 他: 子宮頸癌における脊椎転移病巣について. 中部日本整形外科学会雑誌 **31**: 2001-2004, 1988
- 21) Hattner RS, Hartmayer J, Wara WM: Characterization of radiation-induced photopenic abnormalities. Radiology **145**: 161-163, 1982
- 22) Cox PH: Abnormalities in skeletal uptake of ^{99m}Tc polyphosphate complexes in areas of bone associated with tissues which have been subjected to radiation therapy. Br J Radiology **47**: 851-856, 1974
- 23) Bell EG, McAfee JG, Constable WC: Local radiation damage to bone and marrow demonstrated by radioisotopic imaging. Radiology **92**: 1083-1088, 1969

Summary

Bone Scan “Flare” in Patients Irradiated to Formerly False Negative Bone Metastasis

Yusuke INOUE, Tohru OHTAKE, Kazuyuki OYAMA, Toshimitsu MOMOSE,
Toshiaki WATANABE, Noboru KOSAKA, Jun-ichi NISHIKAWA
and Yasuhito SASAKI

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

We discuss three cases irradiated to their bone metastases. ^{99m}Tc -MDP bone scan before irradiation showed normal uptake in the lesions. In all the cases, the irradiation therapy was effective, but focal increased uptake area corresponding to the site of bone metastasis was revealed by the follow-up bone scan one to three months after irradiation. We concluded that the change of tracer uptake

was so-called flare in formerly false negative lesion. The cause of this phenomenon was considered either elevation of osteoblastic activity with control of tumor or progression of osteolysis until tumor got well-controlled.

Key words: ^{99m}Tc -methylene diphosphonate, Irradiation, False negative, Flare.