

骨シンチグラフィの読影のポイント 骨転移を中心に

癌研究会附属病院 アイソトープ部 小 泉 満

I. はじめに

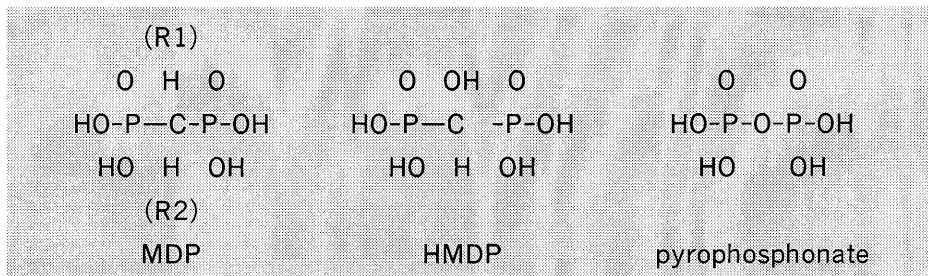
骨シンチグラフィは核医学検査の中では歴史が古く、また、現在でも最も多い検査である。正しい診断を行うためには、放射性医薬品、核医学機器、病態、画像診断法の特徴について知る必要がある。骨シンチグラフィについて骨転移の診断を例に挙げて解説する。

骨シンチグラフィ製剤は基本骨格に P-C-P を持つビスホスフォネート製剤の一種である。ジホスフォネートとも呼ばれる。

(ビス (bis) = 二, 両をあらわす接頭語。ジ (di) = 二重をあらわす接頭語。)

P-O-P 構造を持つピロリン酸は、生体内でリン酸 Ca の沈着を抑制する物質として知られているが、ピロリン酸は生体内で速やかに加水分解されてしまう。1968年 Fleisch らは、その安定類似体の P-C-P 構造を持つビスホスフォネート製剤が骨吸収抑制作用をもつことを見つけた。1972年 Subramanian らによりビスホスフォネート製剤の骨シンチグラフィへの応用が始まった。

現在用いられている骨シンチグラフィ製剤は、methylenediphosphonate (MDP) および hydroxymethylenediphosphonate (HMDP) である。



Tc-99 m-MDP および Tc-99 m-HMDP の錯体構造は X 線回析の結果、Tc:MDP (HMDP) = 2:1, 1:1, 1:2 などのいくつかの異なるモル比で錯体を形成し、さらに、異なる重合度、電荷を有するオリゴマーである。

骨を構成する成分は、ミネラル（65%）、1型コラーゲンを中心としたタンパク成分（30%）、細胞（骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞）、その他である。

ミネラルの主成分はハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6]$ であり、MDP (HMDP) はハイドロキシアパタイト中のリン酸基との類似性により化学吸着する。投与された50-60%が骨に集積する。骨代謝は造骨と溶骨が連動しているため、骨シンチグラフィ製剤は骨代謝の盛んな部位に集積するが、その中でも造骨の盛んな部分に集積する。また、骨芽細胞自体に集積するのではなく骨芽細胞の成熟の最終段階で形成されるミネラル造成部に集積する。すなわち、造骨の最終段階にある部分に盛んに集まると考えられる。

II. 骨転移の臨床的事項

ほとんどの悪性腫瘍で骨転移を生ずる可能性があるが、骨転移を生じやすい癌とそうでない癌がある。その原因については、乳癌などではPTHrPとの関連が注目されているが、まだ明解な結論には達してはいない。また、多発性骨髄腫ではIL-6との関連が注目されている。乳癌、前立腺癌、肺癌は特に骨転移の頻度が高く、これらの癌では、特に注意を払う必要がある。

また、骨転移の発生する時期も癌の種類によって異なってくる。乳癌では手術で完治したような患者でも長期に渡り骨転移発生率が低下しない。前立腺癌では初診時もしくは手術後2年以内の骨転移の発生がほとんどである。

骨転移の分類には、病理学的分類と臨床分類がある。病理分類では、骨梁間型、造骨型、溶骨型、混合型に分けられるが、臨床分類では骨梁間型は診断が困難であるためこの型は一般的には含まれない。疾患と骨転移分類の関係では、造骨型は、前立腺癌に多い。他の癌（乳癌、消化器癌、など）でも造骨型を呈することがあるが、あまり頻度は高くない。溶骨型を呈する癌は多い。甲状腺癌、腎細胞癌、肺癌などに溶骨性骨転移は多い。癌ではないが多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、なども溶骨型の骨転移（浸潤）を生ずる。混合型は、乳癌に多い。混合型とは造骨と溶骨の混合という意味で、厳密にはほとんどの癌の骨転移は混合型であるが、臨床的には画像診断で骨の硬化が主な所見であれば造骨型、骨の溶解像が主な所見であれば溶骨型、両者の混合が明かな場合は混合型と便宜上分けている。

骨転移の発生する部位は、癌の種類を問わない場合には、統計によりやや異なるが、脊椎30-40%、骨盤骨20-30%、肋骨、胸骨10-20%、頭部10%、四肢骨10%位の割合である。一般的に、骨転移の頻度が高い部位は、体幹部の骨（axial skeleton）である。乳癌では胸廓の骨（胸骨、肋骨、胸椎）への転移の頻度が高い。前立腺癌、直腸癌や子宮癌では骨盤骨の転移の頻度が高い。すなわち、骨転移も原発巣と解剖学的に近い部分に多いということである。この情報は単発性の骨転

移の診断を行う場合や、骨転移のスクリーニング法を考える時にも参考になる。

III. 骨シンチグラフィによる転移性骨腫瘍における診断

骨シンチグラフィの集積機序は疾患に対して非特異的である。しかし、集積の分布、強さ、形のパターンにより推測できることが多い。

特徴的所見

骨転移に一般的に認められる所見をまとめると以下のようなになる。

1. 骨転移は骨髄中で増殖するため、骨の長軸に沿った形で現れやすい。
骨折などの良性病変は骨の長軸に対して垂直な形の異常を生じやすい。
但し、慢性骨髄炎では骨に添った形の異常を呈するので注意が必要である。
この特徴が良く見られるのは肋骨である。
2. 骨転移は骨の中に生ずる。
変性性の変化は関節面の両側に生ずる。すなわち、変性疾患には一定のパターンがある。
3. 骨転移はドーナツ型になることが多い。
骨転移は病変の中央部は骨破壊により腫瘍に置き換わっていることが多いため中央部は欠損になることが多く、骨破壊と骨新生の盛んな周辺部に集積が強く現われ、いわゆるドーナツ型になる。他の原因によるものは中央部に集積の強いことが多い。但し、前立腺癌骨転移は転移であるにも拘わらず中央部の集積が強いことが多く例外である。
4. 骨転移は、asymmetric appearance, scattered appearance を呈することが多い。
5. 骨転移の分布は赤色骨髄の分布する部位に多い。
赤色骨髄は造血能を持つ骨髄であり、小児期にはほとんどすべての骨髄が赤色骨髄であるが、加齢とともに脂肪の多い黄色骨髄（造血能を持たない骨髄）に置きかわっていく。
6. 骨転移は多発性であることが多い。
単発性骨転移もあるが、多発性に上記の異常を検出できれば診断は確実である。但し、多発性集積を見た時短絡的に骨転移と診断することは危険である。各々の病変のパターンおよび病変の分布を良く検討することが大切である。

IV. 骨転移の診断で間違いやすい場合および所見

骨シンチグラフィで診断を間違えるのは、

1. 所見が出ない場合。

小さなごく早期の骨転移で検出限界以下で診断できないことがある。特に脊椎骨でよく見かけられる。周囲との集積の差がないか、少ない。解決策として、骨構造の重なりをさけるため、胸骨では斜位像、骨盤骨では軸位像などが撮られる。脊椎骨では断層像（SPECT）が有用な場合が多い。

2. 所見が拾いにくい場合。

溶骨性骨転移で造骨の要素な少ない場合はしばしば見落としてしまう。骨シンチグラフィ上の所見は軽度でも X 線写真を撮ってみると病変の大きさに驚くこともしばしばである。溶骨を生じやすい癌での骨シンチグラフィの読影には特に注意を要する。

いわゆる super scan を呈する骨転移も注意しなければならない場合がある。典型的な所見の場合には間違えることはないが、軽度の変化しか認められない場合がある。

3. 所見は明かであるが違うものと間違えやすい場合。

これは前述の骨転移に特徴的所見とも関連しているが、よく見かける場合について述べる。多発性骨折では、病歴の有無をよく聞くこと、異常の分布および性状（中央部が濃くなっていないか、骨に対して垂直な異常ではないか）をよく観察することが肝要である。特殊な形を呈する疾患がある。すなわち、hypertrophic osteoarthropathy, sternocostoclavicular hyperostosis, 不全骨折などが挙げられる。

V. 骨シンチグラフィ読影で特に注意すべき場合

1. 治療経過をみる場合の注意点

骨転移の治癒過程は、溶骨性骨転移と造骨性骨転移ではやや異なる。造骨性骨転移では徐々に骨硬化像が薄くなり正常化する。溶骨性骨転移では治療が奏効した場合、溶骨部の辺縁部より骨硬化を生じて、一時は正常部より強い骨硬化を生じ、徐々に正常化していく。骨シンチグラフィは、造骨を捕らえるので一過性に集積が増した（数および各々の集積の程度）後に集積が徐々に低下する場合がある。この現象を骨シンチグラフィのフレア現象と呼ぶ。このフレア現象は治療開始後6カ月以内に生ずることが多い。正確な頻度は不明であるが、乳癌、前立腺癌では20-30%の頻度で現れる。肺がんでも報告例がある。骨転移に対する治療の効果判定を行う目的で骨シンチグラフィを行い、治療開始6カ月以内では集積の数、強さが増加した場合には常にフレア現象の可能性を考慮して読影すべきである。

2. いわゆる super scan の読影

いわゆる super scan とは、全身骨への集積が増加した状態を言う。骨への集積が著明なため、腎臓への集積が認められない (absent kidney sign) を伴うことが多い。

全身骨転移による super scan をまとめると、

1. Axial skeleton および四肢の体幹に近い部分の集積増加している。(赤色骨髄の分布?)
2. 集積にむらがあることが多い。
3. 進行例では腎臓は見えないが、腎臓が見える場合もある。

なお、骨転移以外で全身への集積が増加する場合があるが、代謝性の骨疾患では axial skeleton と appendicular skeleton の両方に集積が増加する。骨転移と逆の分布を示す病態としていわゆる super scan ではないが、hypertrophic osteoarthropathy が挙げられる。この場合は appendicular skeleton に有意に集積増加をきたす。

3. 前立腺癌の EOD

前立腺癌では 1988 年に Soloway が提唱した骨転移の程度を表わす指標がよく使用されている。彼は骨転移の拡がりを extent of disease (EOD) と称し分類した。この指標と患者の予後がよく相関することより泌尿器科分野でよく使用されている。病変カウントの基本単位が椎体の半分であることを注意を要する。

前立腺癌 骨転移 EOD (extent of disease) 分類
(Soloway et al: Cancer 61:195, 1988)

Grade I : 1-5 病変

Grade II : 6-20 病変

Grade III : 21 病変位上, grade IV 未満

Grade IV : いわゆる super scan もしくは肋骨, 椎体骨, 骨盤骨の
75%異常に骨転移の及ぶもの

各々の病変は椎体の半分以下である。例えば、1 椎体全体に骨転移がある場合は 2 病変と数える。

4. カルシウム血症, ビスホスフォネート療法

悪性腫瘍患者では高カルシウム血症は比較的多い合併症である。悪性腫瘍患者の高カルシウム血症には 2 つの機序があるとされている。すなわち、広範な骨転移によ

り骨が溶け、カルシウムが血中に流出するために高カルシウム血症 local osteolytic hypercalcemia (LOH) になる場合と腫瘍細胞より産生される液性因子 (副甲状腺ホルモン様活性をもつ parathyroid hormone related protein; PTHrP) により、骨吸収亢進、腎尿細管のカルシウム再吸収亢進を生ずることによる高カルシウム血症 humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) がある。ともに骨シンチグラフィ上には特別な所見を見かけない。高度な高カルシウム血症が持続すると肺を含め全身の軟部組織に集積増加が認められる。高カルシウム血症の治療に骨シンチグラフィ製剤と同じ基本構造 (P-C-P) を持つビスフォスドネート剤が使用されている。この薬剤を使用中に骨シンチグラフィを行うと影響を受ける可能性がある。ビスフォスドネート剤は、側鎖の構造より第一世代、第二世代、第三世代に分けられるが、第一世代のエチドロネートの使用により骨シンチグラフィは影響を受ける (骨シンチグラフィ製剤が骨に集積しない) が、第一世代のクロドロネード、第二世代、第三世代では投与中でも特に影響を受けない。

質疑応答

渡辺(司会): どうも有り難うございました。この機会にご質問がありましたらどうぞ。

横山: 最後に経過観察の画像を何例か出されていましたが、そのフォローアップの斜位像が同一患者でぴったりそろって半年後に撮られていた事に私は非常に感銘を受けたのですが、先生の施設では何か撮像方法を決めているのですか。

小泉(演者): 毎日状況を見ながら検査をやってはいますが、技師さんの技量によるものではないでしょうか。

横山: 本当に胸骨と椎体との位置関係がぴったり一致していますね。

もう1点よろしいでしょうか。従来、シングルヘッドで骨スキャンを撮像していた時と比べてデュアルヘッドになってから検査のスループットが良くなっていますが、欠点は caudal view が撮りにくい事です。ところが先生が出されていた症例の中で caudal view が撮られていましたが、ガントリーによっては座れないケースがあると思いますが、先生のところでは座って撮っているのですか。

小泉: そういう患者さんの時は技師さんがうまく順番を考えてデュアルとシングルをうまく組み合わせて検査を行っています。

横山: 最後に1点、先生はよく骨代謝マーカーの学会で発表されていますが、実際にマーカーはたくさんあって難しいものかと思いますが、フレアかどうかを判断する際とそれと、変性か転移かを診断する上でこのマーカーを使えば信頼性があるというものがあれば教えて頂きたいと思います。

小泉：第一番目の質問は、骨代謝マーカーでフレアの鑑別が可能かとのことです。骨吸収マーカーの測定が有用です。フレアの場合は、骨形成マーカーは増加しますが、吸収マーカーは増加しません。骨シンチグラフィで治療開始後に集積が増加し、フレアが増悪か分からない時に骨吸収マーカーが増加していなければフレアと考えられます。

二番目の質問はまだ未解決で、今後の課題として残っています。骨吸収のメカニズムが徐々に分かっています。骨吸収は、大きく分けて2種類の酵素群により行われています。一つはシステインプロテアーゼでその代表がカテプシンKです。もう一つは、マトリックスプロテアーゼと呼ばれる一連の酵素群です。骨吸収マーカーのうち、NTxやCTxはカテプシンKによって作られますが、ICTPはカテプシンKによる代謝では抗原性をなくしてしまいます。生理的な状態ではカテプシンKによる骨吸収がメインですが、癌の骨転移やリウマチ性の骨破壊では異なるメカニズムで骨吸収が行われています。これらのことが、変性と骨転移を分けるヒントになると考えられますが、現在測定可能な骨代謝（吸収）マーカーで可能かは分かりません。

渡辺：ほかにありますか。

利波：乳がんのケースでは、最初のスキャンがネガティブの時に、どれくらいの間隔で骨シンチ検査をやれば良いのか、何かサジェスションがあればお願いします。

小泉：欧米では症状がでるまでは、行わないそうですが日本では行われていますね。

ただ、マーカーが上がってきたら確実に検査を行うべきです。私の施設では、普通の患者さんで年1回程度です。少しリスクの低い患者さんでは2年に1回です。

主治医と患者さんの安心のためシンチで大丈夫と言われたら、大丈夫ですから。

利波：あまりしっかりやることはない

小泉：それはわかりません。というのは、ビスフォスフォネートやストロンチウムといった骨に対する色々な治療法が出て来ていますから、状況は少し変わってきていると思います。

骨転移の頻度というのは乳癌の中で7~8割ありますが、年間に出てくるのは3%ぐらいだと思います。

3%が多いか少ないかという問題ですが、医療経済の絡みの問題もあり答を出すのは、なかなか難しいと考えます。

渡辺：どうも有難うございました。これで終わります。