



Title	99mTc-リン酸化合物による骨シンチグラフィよりみた乳癌の骨転移について
Author(s)	藤村, 憲治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(5), p. 449-456
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18989
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

^{99m}Tc -リン酸化合物による骨シンチグラフィ よりみた乳癌の骨転移について

熊本大学医学部放射線医学教室（主任：片山健志教授）

藤 村 憲 治

（昭和52年10月17日受付）

（昭和52年12月9日最終原稿受付）

Bone Metastases from Breast Cancer as Detected by Bone Scintigraphy with ^{99m}Tc -phosphorous Compounds

Noriharu Fujimura

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Research Code No.: 731

Key Words: Bone metastasis, Breast cancer, Bone
scintigram

In 105 patients with breast cancer, bone scintigraphy was performed with ^{99m}Tc -phosphorous compounds. Of forty-eight patients with skeletal abnormality in bone scintigram, 35 of the women (33%) had positive scintigrams demonstrating the presence of bone metastases from breast cancer.

According to UICC TNM system (1973), bone metastases were 0% for stage I, 33% for stage II, and 30% for stage III. Fourteen percent of bone metastases were seen within three months after operation and 21% after 5 years and over.

Age at the time of initial therapy and positive regional lymphnodes appears to be a factor in developing bone metastases. Cases of bone metastases alone were 34% and combined local recurrence and other distant metastases were 66%.

Histologically, 11 patients had scirrhous carcinoma, 7 were papillotubular carcinoma, and 3 were medullary tubular carcinoma.

Of 35 bone metastases, 74% were multiple and 26% were solitary. The spine is the most common site of bone metastases, but more careful examination is necessary in order to find bone metastases from the sternum.

I. はじめに

原発乳癌の治療率は次第に向上しつつあるが、局所再発および遠隔転移の早期発見も重要な因子と考えられる。すなわち、乳癌の場合は、手術後5年、さらに10年以上経過しても再発転移の傾向がみられるが、それに対する治療法が適切であれば、延命効果が充分期待できるという特殊性がみられる。しかし、局所再発の早期発見は比較的容

易であるのに対し、遠隔転移の発見には、種々の検査が必要となる場合が多い。

なかでも、悪性腫瘍の骨転移の早期発見に骨シンチグラフィが有用であることは、すでに多くの報告にみられる。しかも、最近では ^{99m}Tc -リン酸化合物による骨シンチグラフィが一般的となり、短時間に良好な全身像が得られる。乳癌の骨転移は比較的多くみられるので、 ^{99m}Tc -リン酸化合物

による骨シンチグラフィが、乳癌患者の骨転移検索のスクリーニング法として用いられる傾向にある。

今回、著者は、当教室にて行なつた乳癌患者の骨シンチグラフィについて、いささかの成績を得たので、その概要を検討報告する。

II. 対象、方法

対象は、昭和49年2月より昭和52年6月までに骨シンチグラフィを施行した105例の乳癌患者である。105例の中に術前検査例2例が含まれているが、大部分は Radical Mastectomy 後の患者である (Table 1)。また、手術時より初回骨シンチグラフィ施行までの期間は、1年以内の患者50%、5年以上の患者18%である (Table 2)。

Table 1. Initial therapy

Radical mastectomy	87 cases
Extended radical mastectomy	10 cases
Simple mastectomy	3 cases
Others	3 cases
Subtotal	103 cases
Preoperative evaluation	2 cases
Total	105 cases

Table 2. Interval from surgery to bone scintigraphy

Months	Number of patients
— 3	32 (30%)
—12	21 (20%)
—36	23 (22%)
—60	9 (9%)
— 120	9 (9%)
120—	9 (9%)
Preop.	2
Total	105

使用標識化合物、使用機器および装着コリメータは Table 3 のごとくである。おもに、 ^{99m}Tc -diphosphonate を用い、4,000hole diverging コリメータを使用した。投与量は 10mCi 前後で、静脈注射後3時間以降よりシンチグラフィを開始した。頭蓋骨2方向、軀幹骨の前面、後面像をポラロイドフィルムに撮影し、四肢骨はガンマカメラ

の CRT display 上で観察し、R.I. 集積像がみられた場合に撮影を追加した。

105例に対し、延べ148回のシンチグラフィを行なつた。骨シンチグラフィ上陽性所見を呈した例は48例 (45%) であつた。このうち、生検、手術、骨X線所見、臨床症状および再シンチグラム、骨X線写真による経過観察などにより、骨転移を確診できた症例 (Definite) は35例 (33%) であり、この35症例を基に以下の検討を行なつた。骨転移の確認できなかった症例 (Equivocal) は、13例 (12%) で、現在も経過観察中である (Table 4)。

Table 3. Method of bone scintigraphy

Radiopharmaceuticals	
^{99m}Tc -diphosphonate	79 cases
^{99m}Tc -pyrophosphate	12 cases
^{99m}Tc -MDP	14 cases
Imaging method	
1200-hole diverging	10 cases
4000-hole diverging	68 cases
whole body	27 cases
Instrument	
Toshiba, GCA-102 gamma camera	

III. 結 果

1. 骨転移の発生頻度

1973年の新 TNM 分類での臨床病期別の骨転移の発生率を見ると、I期8例中0 (0%)、II期60例中20例 (33%)、III期27例中8例 (30%) で、病期分類可能例全体では、95例中28例 (29%) に骨転移がみられた。また、病期分類不明例は8例中7例 (87%) であつた (Table 4)。

他方、1968年の TNM 分類でのI、II期症例の骨転移の発生率は、I期29例中4例 (14%)、II期39例中16例 (41%) となり、全体では、68例中20例 (29%) の骨転移がみられた (Table 5)。なお、以下の検討での病期分類は新 TNM 分類にて行なつた。

2. 骨転移の発生時期

II期症例では術後3カ月以内の症例の14%に骨転移がみられた。また、骨転移の発生率は、1年以内に30%、5年以内に70%となつていますが、5

Table 4. Distribution of stage (1973) and bone metastasis

Stage	Number of patients	Bone metastasis	
		Definite	Equivocal
I	8		2
II	60	20 (33%)	7
III	27	8 (30%)	4
Subtotal	95	28 (29%)	13
Others	8	7 (87%)	
Preop.	2		
Total	105	35 (33%)	13 (12%)

Table 5. Distribution of stage (1968) and bone metastasis

Stage	Number of patients	Bone metastasis
I	29	4 (14%)
II	39	16 (41%)
Total	68	20 (29%)

年以上にも30%がみられた。Ⅲ期症例では、3年以内に86%が発生し、病期分類不明例は、全例5年以降の発生であつた (Table 6)。

3. 年齢との関係

初回骨シンチグラフィ時の年齢別発生率では、50歳台にピークがみられた (Table 7)。手術時の年齢でみると、Ⅱ期症例については、やや年齢の若くなるに従い骨転移の発生が高くなる傾向がみられた (Table 8)。

4. 再発、遠隔転移 (肺、肝など) と骨転移

局所再発および肺、肝などの遠隔転移と骨転移の発生をみると (Table 9)、局所再発および遠隔転移 (肺、肝など) と骨転移の合併例は65%であり、骨転移のみの症例は34%を占めている。他方、骨シンチグラフィ陰性例では、局所再発および遠隔転移 (肺、肝など) は6例にみられた (Table 10)。

5. 予後との関係

検討期間内の乳癌による死亡例は12例であつた。臨床上骨転移単独の死亡例は4例であつたが、これらの例はすべて全身の多発性骨転移例であつた。骨転移陰性例の死亡例は1例のみであり、他の11例は骨転移をともなつていた (Table 11)。

6. リンパ節転移との関係

Ⅱ、Ⅲ期とも所属リンパ節に転移がみられた場合の骨転移陽性例が多くみられた (Table 12)。

7. 組織型

骨転移症例で組織型の明らかなものは21例で、硬癌11例、乳頭腺管癌7例、髄様腺管癌3例であつた (Table 13)。

8. 骨転移部位と骨転移数

骨格を11部位に分け、骨転移35例の転移部位の出現をみた (Table 14)。表よりみると、脊椎骨への転移の頻度が高いが、肋骨、胸骨転移例もかなりみられた。また、35例中、多発性転移は15例 (43%)、2部位の転移は11例 (31%)、単独部位は9例 (26%) にみられた (Table 15)。特徴的なのは、胸骨を含む2部位転移例の多発であつた。

Table 6. Time interval between surgery and bone metastasis

Stage	Months	— 3	—12	—36	—60	60—	120—
II		3/21 (14%)	3/12 (25%)	5/13 (38%)	3/7 (43%)	3/4 (75%)	3/3 (100%)
	*	3/20 (15%)	6/20 (30%)	11/20 (55%)	14/20 (70%)	17/20 (85%)	20/20 (100%)
III		1/8 (13%)	3/8 (38%)	3/9 (33%)		1/2 (50%)	
	*	1/8 (13%)	4/8 (50%)	7/8 (86%)		8/8 (100%)	
Others						2/2 (100%)	5/6 (83%)
	*					2/7 (29%)	7/7 (100%)

* Cumulative percentage

Table 7. Age distribution and incidence of bone metastasis at the time of first bone scintigraphy

Age	Stage II	III	Others	Total
—39	2/10	0/2	1/1	3/13 (23%)
40—49	6/19	3/6	2/2	11/27 (41%)
50—59	8/20	4/9	2/2	14/31 (45%)
60—69	3/8	1/7	2/3	6/18 (33%)
70—	1/3	0/3	0	1/6 (17%)

Table 8. Age distribution and incidence of bone metastasis at the time of surgery

Age	Stage II
— 39	5/13 (38%)
40 — 49	8/24 (33%)
50 — 59	4/14 (28%)
60 — 69	2/6 (33%)
70 —	1/3 (33%)

Table 9. Pattern of recurrence and metastasis (Bone metastasis-positive)

	Recurrence	Recurrence + *Other distant metastasis	*Other distant metastasis	Bone metastasis alone
Stage II	9	3	1	7
Stage III	2	1	3	2
Others	2	1	1	3
Total	13 (37%)	5 (14%)	5 (14%)	12 (34%)

* Other distant metastasis (lung, liver, brain)

IV. 考 案

乳癌の場合、局所再発に比し、遠隔転移の頻度が高いことが指摘されている¹⁾²⁾³⁾。局所再発の発見は注意深い視触診などにより、比較的容易であるが、遠隔転移の早期発見には定期的な検索が必要である⁴⁾。遠隔転移中では、肺、骨転移症例が多くを占めることは多数の報告にみるまでもな

Table 10. Pattern of recurrence and metastasis (Bone metastasis-negative)

	Recurrence	Recurrence + Metastasis	Metastasis
Stage II	1	1	1
Stage III	2	1	
Total	3	2	1

Table 11. The number of deaths

		Recurrence	Recurrence + *Other distant metastasis	*Other distant metastasis	Bone metastasis alone
Bone metastasis (+)	Stage I				
	II	1	1		2
	III	1	1	2	
	Others		1		2
Bone metastasis (-)	Stage I				
	II				
	III		1		
Total		2	4	2	4

*Other distant metastasis (lung, liver, brain)

Table 12. Relationship between histological lymphnode metastasis (n) and bone metastasis.

n \ Stage	II	III
n ₀	4	
n ₁	16	1
n ₂		4
n ₃		3

Table 13. Incidence according to histology

Histology \ Stage	II	III
Scirrhous carcinoma	9	2
Papillotubular ca.	4	3
Medullary tubular ca.	1	2
Adenocarcinoma	6	1

Table 14. Site of bone metastasis (35 cases)

Site	No. of cases	%
Skull	10	29
Cervical spine	8	23
Thoracic spine	13	37
Lumbar spine	13	37
Pelvis	12	34
Sacrum	6	20
Sternum	14	40
Rib	16	46
Clavicle	6	20
Upper extremity	6	20
Lower extremity	4	11

く、肺転移の発見には比較的注意が向けられるが、骨転移についての検索は不十分な場合が多いと思われる⁵⁾。

一方、骨シンチグラフィによる骨転移の早期発見の報告以来、種々の骨親和性核種を用いて、骨転移の検索がなされてきた⁶⁾⁷⁾。しかも、最近の^{99m}Tc-リン酸化合物による骨シンチグラフィは、従来の核種に比し、画像が良好で、全身骨のイメージングが短時間で撮影可能であり、患者の被曝線量が少ないなどの特徴を有し、ルーチン検査として繁用されつつある⁸⁾。

Table 15. Analysis of metastasis
Multiple lesions 15 cases (43%)
(3 lesions and over)

Two lesions		11 cases (31%)
Sternum +	Thoracic spine	1
	Lumbar spine	1
	Pelvis	1
	Clavicle	2
	Lower extremity	1
	Rib	2
Rib +	Skull	1
	Clavicle	1
	Pelvis	1
Solitary lesion		9 cases (26%)
	Skull	1
	Cervical spine	1
	Thoracic spine	1
	Pelvis	1
	Rib	1
	Sacrum	2
	Sternum	2

骨シンチグラフィは、骨X線検査に比し、早期に骨転移の発見が可能であるが、他方では骨シンチグラフィ陽性例が全て骨転移と確診されない場合 (false positive)、骨X線所見陽性で、骨シンチグラフィ陰性の場合 (false negative) が存在することに注意しなければならない⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし、骨シンチグラフィによる見逃し例は0.4%であるが、骨X線写真による見逃し例は9.1%であるとの発表¹¹⁾にもみるように、骨シンチグラフィでの骨転移早期発見の重要性は変わらないと考える。今回著者は、骨シンチグラフィ所見と、骨X線写真所見との比較検討には、言及しないが、著者も、骨シンチグラフィ陽性例13例 (12%) については骨転移の確診を得ていない。

さて、骨シンチグラフィを中心にした、乳癌患者の骨転移の発生率を見ると、Sklaroff ら⁶⁾は、64例の stage II 患者中10例 (16%) は Radical Mastectomy 時に骨転移がみられると報告している。その後、Galasko は⁷⁾、早期乳癌50例中12例 (24%)、進行乳癌では50例中42例 (84%) に陽性シンチ像を得ている。また、Hoffmann ら⁸⁾は、stage I, II 期47例中19例 (40%) に骨転移

を確認し、Robbins ら¹²⁾は、321例中61例 (19%)、山本ら⁸⁾は206例中44例 (21%) に骨転移がみられたと記載している。著者も、105例中48例 (46%) に陽性シンチグラムを得、骨転移確診例は35例 (33%) という結果を得た。

これら陽性例について1968年の TNM 分類での病期別発生率をみると、I 期14%、II 期41%となり、I、II 期症例では29%の骨転移発生率を示し、この結果は他の報告と同様に早期乳癌患者での骨転移の頻度が高いことがうかがわれる。一方、これを1973年の新 TNM 分類による発生率からみると、I 期0%、II 期33%、III 期30%となり、I 期症例の骨転移の著明減少がみられた。新 TNM 分類の意義については、今後の検討にまちたいが、著者の述べる以下の検討は、新 TNM 分類を基に行なつたものである。

骨転移の発生時期について、Sklaroff ら⁹⁾は、すでに手術時に16%は存在するものと報告しており、Hoffmann ら⁵⁾は手術後3ヵ月以内の患者の40%に骨転移がみられたとしている。他方、Robbins ら¹²⁾の報告によると、骨転移は、術後3年以内61%、5年以内84%の発生をみ、5年以降の発生率は16%となつている。著者の場合、II 期症例では、5年以降の発生率が34%であり、III 期症例の86%は3年以内の発生となつている。また、分類不明例では5年以降、なかんずく、10年以降の発生がほとんどであつた。ただ著者の例では、5年以降の症例も少なく、これらは局所再発または遠隔転移の検索を目的としたものが大多数であつたので、このような傾向になつたものと考えられる。また、乳癌のように、予後が比較的良好的なものでは、骨シンチグラフィで異常を発見したとしても、骨転移時期の決定が困難である場合もみられる。たとえば、5年以上経過例については、それまでに定期的な骨転移の検索がなされなかつたため、骨シンチグラフィ施行時期以前に、骨転移を来たしていてもかわらず、発見が遅れた可能性も否定できない。いずれにしても、骨転移の検索については、術後早期でも、術後10年以降でも必要であることがうかがわれ、定期的な

骨シンチグラフィによるスクリーニングが重要と考えられる⁸⁾。

年齢との関係では、Robbins ら¹²⁾、野村ら⁴⁾は、手術時年齢の若いほど骨転移の発生率が高くなると述べているが、著者も同様な傾向を認めた。

局所再発と遠隔転移の発生率をみると、Brue ら¹⁾は、局所再発のみの症例は、全体の4%にしかみられないが、遠隔転移のみは49%に発生し、両者を合併するものが26%で、遠隔転移症例中55%は骨転移であつたと報告している。また、骨転移症例患者の28%に局所再発がみられるとのRobbins ら¹²⁾の発表がある。著者の例では、骨転移と局所再発および肺、肝などの遠隔転移との合併が65%にみられ、骨転移のみの症例が34%を占めている。とくに局所再発との合併率は51%となつている。これらのことより、局所再発例については、症状の有無などに関係なく、充分に遠隔転移、とくに骨転移の検索がなされなければならない。

Robbins ら¹²⁾は、骨転移患者の5年生存率は37.5%、10年生存率は6.5%であると述べ、阿部ら³⁾、確井ら¹⁴⁾、西口¹³⁾も同様に骨転移症例の予後不良を指摘している。著者も臨床で全身性骨転移のみの4死亡例を含め、骨転移陽性患者の予後不良を確認しているが、単発転移症例の場合の予後は、確井ら¹⁴⁾のごとく良好なものもみられると考えられる。この意味からみても、早期骨転移の発見の重要性がうなずかれる。

リンパ節転移の有無は、再発および遠隔転移の重要な因子であるが、骨転移の場合もその重要性は変らない^{2) 12) 15)}。

つぎに、組織型による骨転移については、阿部ら³⁾は、乳頭腺管癌が多かつたと報告しているが、著者の例では症例も少なく的確なことはいわれないが、硬癌に骨転移が多くみられた。組織型と骨転移の関係についての報告は少なく、今後の検討にまちたい。

さて、骨転移部位や転移数は、患者の症状および治療方針、予後に大きく関連してくるが、著者

の例では、74%は多発転移であるが、26%は単発転移であつた。この中でも、とくに胸骨部位の転移が多くみられた。胸骨転移は比較的X線検査などでは診断が難しく、骨シンチグラフィでも false positive 例がみられる⁸⁾。しかし、著者らは、骨シンチグラフィ、骨X線所見、生検および手術などにより、これらの胸骨転移例を確認できた。周知のごとく、乳癌の場合は、脊椎骨への転移が多くみられるが¹³⁾¹⁵⁾、須賀井ら¹⁵⁾の13剖検例による胸骨転移4例の証明は、著者同様、比較的胸骨転移の多いことを示唆するものと考えられる。

V. 結 論

乳癌患者105例について^{99m}Tc-リン酸化合物による骨シンチグラフィを施行し、以下の結論を得た。

1. 骨転移率は33%であつた。また、骨シンチグラフィ陽性所見を呈し、骨転移が確認できないものが12%みられた。

2. 新 TNM 分類による、I期症例中0%、II期33%、III期30%に骨転移がみられた。1968年の TNM 分類では、I期14%、II期41%となりI、II期症例では29%の発生率であつた。

3. 手術から骨転移発生までの期間は、3カ月以内の発生は、II期では14%、III期では13%にみられた。II期症例では5年以内発生は70%であり、5年以降にも30%の発生がみられた。III期症例では、3年以内の発生が86%であつた。分類不明例では5年以上経過後に全例発生している。

4. 手術時年齢の若い場合では骨転移の発生がやや高い傾向を示した。

5. 骨転移単独の発生が34%にみられた。局所再発および他の遠隔転移(肺、肝など)との合併は66%であつた。局所再発との合併は51%にみられた。

6. 骨転移をきたした症例の予後は明らかに不良であつた。

7. リンパ節転移陽性例の骨転移発生率が高かつた。

8. 組織型では、病理組織診断名の明らかな21例中、硬癌11例、乳頭腺管癌7例、髄様癌3例で

あつた。

9. 骨転移部位は、脊椎骨に多くみられた。その他、頭蓋骨、肋骨、骨盤などにもみられ、とくに胸骨転移の頻度が高いと思われた。

10. 多発骨転移は74%にみられ、単発転移は26%にみられた。

(稿を終るに臨み、御指導御校閲をいただきました片山健志教授に深謝いたします。また、御協力いただきました教室員諸兄に感謝いたします。

なお本論文の要旨は、第85回日医放会九州地方会において報告した。)

文 献

- 1) Bruce, J., Cater, D.C. and Fraser, J.: Patterns of recurrent disease in breast cancer. *Lancet*, 1: 433—435, 1970
- 2) 西口弘恭, 村上晃一, 前田知徳, 佐伯裕志, 伊藤秀源, 小川史朗, 田辺親男, 田中紀元: 乳癌術後照射例に於ける再発, 転移の検討. *日本医放会誌*, 34: 801—813, 1974.
- 3) 阿部光幸, 早川克己, 蔵本栄三, 高橋正治, 坂本力, 西台武弘, 小野山靖人, 児玉 宏: 再発・転移乳癌の予後について. *日本医放会誌*, 36: 334—341, 1976.
- 4) 野村雍夫, 安部敏雄, 竹中賢治, 井口 潔, 山県 淳, 貝原信明, 服部孝雄: 乳癌再発の早期発見と乳腺特殊外来の意義. *癌の臨床*, 21: 244—252, 1975.
- 5) Hoffman, H.C. and Marty, R.: Bone scanning: Its value in the preoperative evaluation of patients with suspicious breast masses. *Am. J. Surg.*, 124: 194—199, 1972
- 6) Sklaroff, D.M. and Charkes, U.D.: Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 127: 763—768, 1968
- 7) Galasko, C.S.B.: The detection of skeletal metastases from mammary cancer by gamma camera scintigraphy. *Br. J. Surg.*, 56: 757—764, 1969
- 8) 山本逸雄, 福永仁夫, 土光茂治, 小野山靖人, 鳥塚完爾, 蔵本栄三, 藤田 進, 森田陸司, 浜本研: 乳癌患者の骨シンチグラフィ. *核医学* (第15回日本核医学会総会抄録集): 530, 1975.
- 9) Isitman, A.T., Komaki, S. and Holmes, R.A.: A benign uptake of ^{99m}Tc-polyphosphate after radical mastectomy. *Radiology*, 110: 159—161, 1974
- 10) Thrapkaew, A.K., Henkin, R.E. and Quinn, J.L.: False negative bone scans in disseminated

- metastatic disease. *J. Nucl. Med.*, 113: 383—386, 1974
- 11) Pistenma, D.A., McDougall, R. and Kris, J.P.: Screening for bone metastases. Are only scans necessary? *J. Am. Med. Assoc.*, 231: 46—50, 1975
- 12) Robbins, G.F., Knapper, W.H., Barrie, J., Kripalani, I. and Lawrence, J.: Metastatic bone disease developing in patients with potentially curable breast cancer. *Cancer*, 29: 1702—1704, 1972
- 13) 西口弘恭: 乳癌の術後放射線治療成績—10年以上経過例の検討—. *日本医放会誌*, 35: 994—1003, 1975.
- 14) 碓井貞仁, 恒元 博, 荒居竜雄, 大沼直躬, 栗 楷明: *日本医放会誌*, 35: 1082—1091, 1975.
- 15) 須賀井忠男, 中村暢男, 岡本 堯, 石田忠, 松岡規男: 乳癌の臨床と再発の検討. *癌の臨床*, 19: 94—98, 1973.
-