前立腺癌骨転移例における Hormone 療法，化学療法の骨シンチグラフィによる評価

川崎医科大学　核医学教室
大塚　信昭，伊藤　安彦，森田　陸司
米田　正也，村中　明
同　泌尿器科学教室
斉藤典章，田中啓幹

（昭和58年3月20日受付）

Evaluation of Follow-up Bone Scintigraphy for Assessing the Effects of Hormone and Chemotherapy of Bone Metastases from Prostatic Cancer

Nobuaki Otsuka, Yasuhiko Ito, Rikushi Morita
Masaya Yoneda and Akira Muranaka
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology,
Kawasaki Medical School
Noriaki Saito and Hiroyoshi Tanaka
Department of Urology, Kawasaki Medical School

(Accepted on March 20, 1983)

骨シンチグラフィが前立腺癌の治療効果の把握にも有用ではないかと考え．以前より有用とされている **TAP, PAP, ALP, LDH** と対比し検討した．対象は前立腺癌77例で，うちすでに多発性に骨転移を示した21例についてホルモン療法，化学療法後の骨シンチグラフィを中心とした臨床評価をおこなった．前立腺癌77例の初回シンチグラフィの結果は陽性（＋）44％，疑陽性（±）24.7％であった．治療効果判定をしえた21例のうち15例の治療効果をえた．そのうち，異常集積の全く認められなかった **much improved** 5例と全ての異常部位が集積軽度となった **moderately improved** 5例は **TAP, PAP** が比較的低値で安定していた．しかし一部の異常集積のみ低下した **slightly improved** 5例は **TAP, PAP** も安定せず，注意深い観察が必要と考えられた．また，初回骨シンチグラフィが陰性（－）であり，追跡中に陽性（＋）となった例では **TAP, PAP, ALP, LDH** のみでは不十分でありシンチグラフィが有用であった．

To assess the clinical usefulness of bone scintigraphy for the osseous metastases of prostatic cancer after treatment, we attempted the correlative studies on laboratory data (TAP, PAP, ALP, and LDH) and scintigraphy. In 77 patients with prostatic cancer, bone scintigraphies were performed with ^{99m}Tc-phosphorous compounds to detect bone metastases. In 34 cases (44 %) bone metastases were detected. In 21 patients out of them, we assessed the effects of hormone and chemotherapy for bone metastases using serial bone scintigraphy. In 19 cases

(24.7%) of the bone scintigraphy showed equivocal results. Of 21 patients with bone metastases, 15 patients showed improvement on scintigram after hormone or chemotherapy. In much improved group (5 patients) and moderately improved group (5 patients), TAP and PAP levels were low and stable. On the other hand, in slightly improved group (5 patients) which showed partially effective on scintigram after treatment, serum TAP and PAP level were unstable. Some cases in the group of which the 1st scintigrams showed normal were turned to positive on scintigram, while TAP, PAP, ALP and LDH level were not elevated. Therefore, follow-up bone scintigraphies have value in evaluating the disease extent in patients with prostatic carcinoma.

Key Words ① Prostatic carcinoma ② Hormone therapy ③ ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy

I はじめに

骨転移はすべての悪性腫瘍で認められるが，特に前立腺癌は高率に骨転移をおこすことが知られており，骨シンチグラフィによる検出はその診断に有用[1)~5)]である．一方，1941年 Huggins[6)] が前立腺癌の治療として抗男性ホルモン療法を提唱して以来，その有用性は広く認められている．しかしながら抗男性ホルモンに抵抗性のものや，はじめのうち制癌されていたが治療に反応せず再燃癌となるものもあり，こういった症例では予後がわるいとされている．したがって治療後の経過観察が重要な課題となっている．今回，前立腺癌で初回骨スキャン時にすでに多発性に骨転移を示した症例に対し，抗男性ホルモン療法，化学療法後の骨シンチグラフィを中心とした臨床評価をおこなった．さらに初回スキャン時転移が否定された症例についても，スキャンによる追跡をおこない，以前より治療効果の把握に有用とされている指標[7)~12)]の酸性フォスファターゼ(TAP)，前立腺性酸性フォスファターゼ(PAP)，血清アルカリフォスファターゼ(ALP)，LDH と対比させ検討をおこなった．

II 対象と方法

対象症例は昭和48年12月から昭和56年12月まで本院核医学診療部にて骨シンチグラフィをおこなった52歳～92歳(平均年齢: 73.4歳)までの77例で，組織学的分類では，well, moderately, poorly differentiated それぞれ27, 29, 21例であった．

治療としては Hormone 療法を first choice とし，不応無効例に対し，多剤併用療法を中心とした化学療法を施行し，放射線療法も併用した．内訳は Hormone 療法単独59例，Hormone 療法＋化学療法8例，Hormone 療法＋放射線療法10例であった．

骨シンチグラフィは主として ^{99m}Tc-MDP を用いた．15～25 mCi 静注後2～3時間後に，ダイバージングコリメータを装着した Nuclear Chicago 社製シンチカメラ PHO/Gamma HP を用いて撮像した．

初回骨シンチグラフィの所見を陽性(＋)，疑陽性(±)，陰性(－)とした．異常集積部が多発性かつ集積高度な場合は骨X線検査をおこなわなくとも陽性とした．異常集積部が単発の場合，または単発，多発を問わず軽度集積の場合を疑陽性とし，骨・関節のあきらかな良性疾患は転移判定より除外した．

抗男性ホルモン療法，化学療法における骨スキャンの変化を治療効果群，不変群，変動群，進行群にわけた．その所見基準で治療効果群は経過を通じて集積低下が持続するものとしたが，さらに3群の slightly, moderately, much improved に分類した．Slightly improved は前回との対比で集積程度が低下したり，集積部位が減少したもの．ただしスキャン上転移と判

断できるものである．Moderately improved は異常集積がすべて軽度集積になり，かつ一部の集積部位が認められなくなったもの．Much improved はスキャン上全く異常を認めなくなったものである．また，不変群は経過を通じて変化のみられないもの．変動群は集積低下が認められるが再度同部に集積増加をきたしたものとした．

骨シンチグラフィの撮像間隔は原則として入院患者には1カ月一度，通院患者ではその判定程度により3カ月，または6カ月に一度の割合で施行した．

TAP, PAP, Alphos, LDH などの検査成績との対比は骨シンチグラフィ施行時とほぼ同時期に測定し比較検討した．なお，TAP, PAP とも Kind-King 変法で測定した．

III 結　　果

1. 初回骨シンチグラフィ

前立腺癌77例について初回骨シンチグラフィを検討すると骨シンチグラフィ陽性のもの34例（44.2%），疑陽性19例（24.7%），陰性24例（31%）であった．

2. 初回骨シンチグラフィ所見と laboratory data について（**Table 1**）

初回骨シンチグラフィ所見と Alphos, LDH, TSAP, PSAP 値を検討した．骨シンチグラフィ陽性のものでは PSAP は全例高値を示し，TSAP も81%異常値を示した．しかし Alphos は48.3%，LDH 44.4%が異常を示したにすぎなかった．

Table 1. Results of the 1st scintigraphy and laboratory data in prostatic carcinoma

Laboratory data	Bone scan findings		
	positive (+)	equivocal (±)	negative (−)
Elevated TAP (normal: 1.5—4.0 KA.U)	81% (83.5)*	100% (9.5)	53% (4.3)
Elevated PAP (normal: 0—0.8 KA.U)	100% (77.2)	100% (6.6)	86.7% (1.7)
Elevated ALP (normal: 25—80 IU/l)	48.3% (145.2)	10% (54.9)	20% (59.7)
Elevated LDH (normal: 49—92 IU/l)	44.4% (95.9)	28.6% (87.0)	44.4% (88.0)

* Numbers between parentheses represent averages

Table 2. 初回骨 Scintigraphy から4カ月以上 follow-up し，かつ2回以上骨 Scintigraphy を施行できた初回（＋）の21症例における治療効果の判定結果：

1) 治療効果群：15例（71.4%）		
	① slightly improved	5例
	② moderately improved	5例
	③ much improved	5例
2) 不　変　群：1例（ 4.8%）		
3) 変　動　群：2例（ 9.5%）		
4) 進　行　群：3例（14.3%）		

3. 前立腺癌の骨病変に対する抗男性ホルモン療法と骨スキャンの変動（**Table 2, Fig. 1**）

初回骨スキャンより4カ月以上 follow-up した21症例について検討をおこなった．治療効果を認めたものは21例中15例（71.4%）であり，slightly, moderately, much improved それぞれ5例ずつであった．一方，不変群1例（4.8%），変動群2例（9.5%），増悪群3例（14.3%）あった．

4. 抗男性ホルモン療法後のシンチグラフィの変動と laboratory data について（**Fig. 2, 3**）

初回スキャン時の骨シンチグラフィ陽性と一致をみとめた TSAP, PSAP, Alphos についてホルモン療法後のスキャンと laboratory data の変動を検討した．TSAP についてみると moderate から much まで治療効果があったものは初回スキャン時の TSAP も異常高値を示すものはなく，follow-up 中に正常値のやや高限を変動した．Slightly improved は初回スキャン時に TSAP 値は高値を示し，シンチグラフィの改善とともに低下を示すが再び上昇傾向がみられる．シンチ

Fig. 1. Follow-up bone scintigraphy for assessing the effect of treatments of bone metastasis from prostatic cancer.

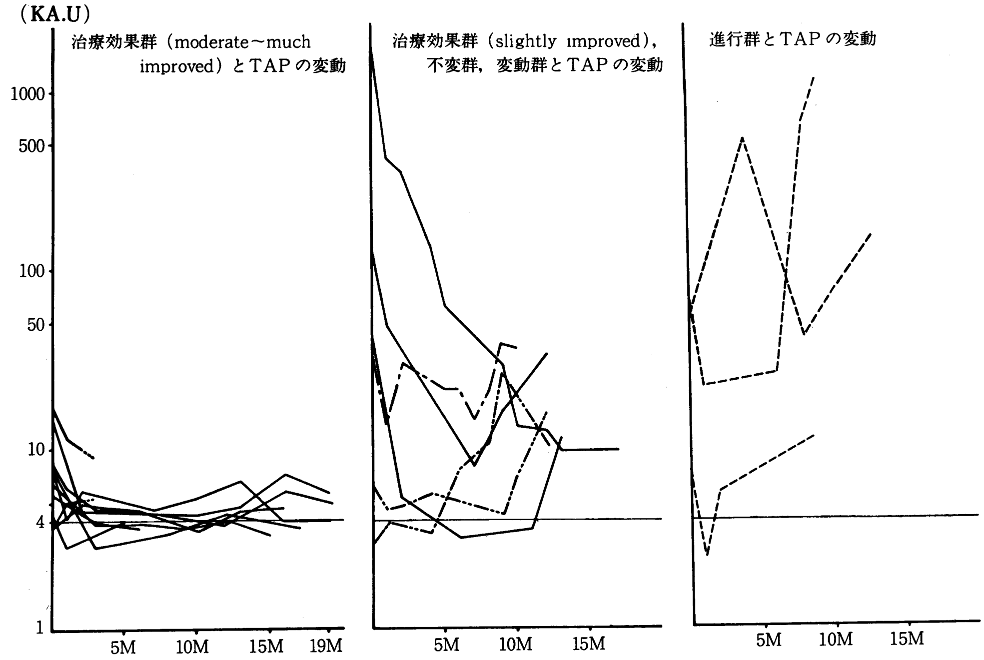

Fig. 2. Result of bone scintigraphy findings and changes of TAP level.

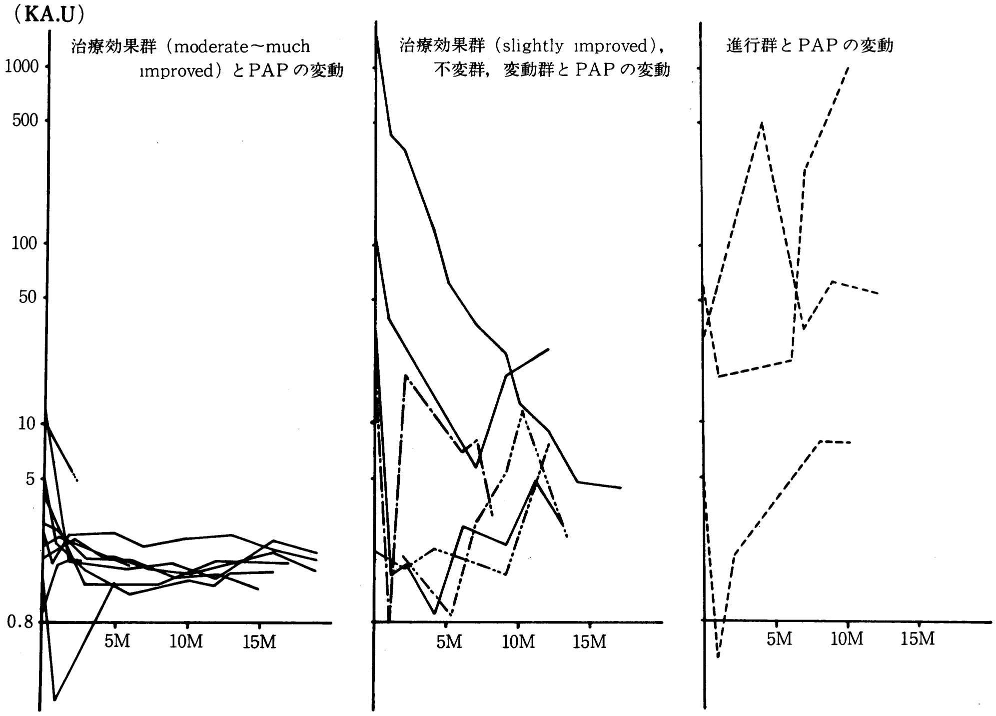

Fig. 3. Result of bone scintigraphy findings and changes of PAP level.

グラフィ上増悪を示すものは異常高値で変動した. PSAP については TSAP と同様の傾向がみられ治療効果群 (moderately improved まで) は PSAP の変動もすくなく異常高値を示さないが増悪群は異常値を示し, 変動した. また, Alphos については治療効果群では異常値が 55 %にみとめられたが全例正常値にもどった. 増悪群は異常値が 33 %から 67 %へと増加した.

5. 初回シンチグラフィ陰性, 疑陽性からあらたに Hot area(s) をみた症例の検討

疑陽性 9 例 (平均追跡期間 16.5 カ月), 陰性 15 例 (平均 12.4カ月) follow-up したところ陰性群から 6 例, 疑陽性から 2 例あらたな Hot area(s) を認めた. laboratory data (TSAP, PSAP, Alphos) と対比できた 6 例について検討すると, 多発性集積を認めた 3 例は Alphos, TSAP, PSAP は上昇をますが, 単発性集積をみた 3 例では laboratory data に変化はなかった.

IV 症　　例

症例 1. 治療効果群 (much improved) (**Fig. 4**)

78 歳, poorly differentiated. 初回骨スキャン時は腎は描画されず Super-bone scan であった. TAP, PAP も高値で特に Alphos は高値を示していた. Antiandrogen therapy により, 骨への集積は減少し, 腎も描画され, 検査成績や UCG 所見でも改善が認められた.

症例 2. 治療効果群 (slightly improved) (**Fig. 5**)

55 歳, poorly differentiated. 初回スキャン時に多発性に異常集積を示し, Antiandrogen 療法後も一部に異常部を認める. 化学療法を加えた後も完全に異常集積部が消失する程, 治療効果は得られず, TAP, PAP 値も経過中やや高値で変動を示した.

症例 3. 70歳 anaplastic ca. 初回骨スキャン, 陰性から多発性に異常集積をきたした症例

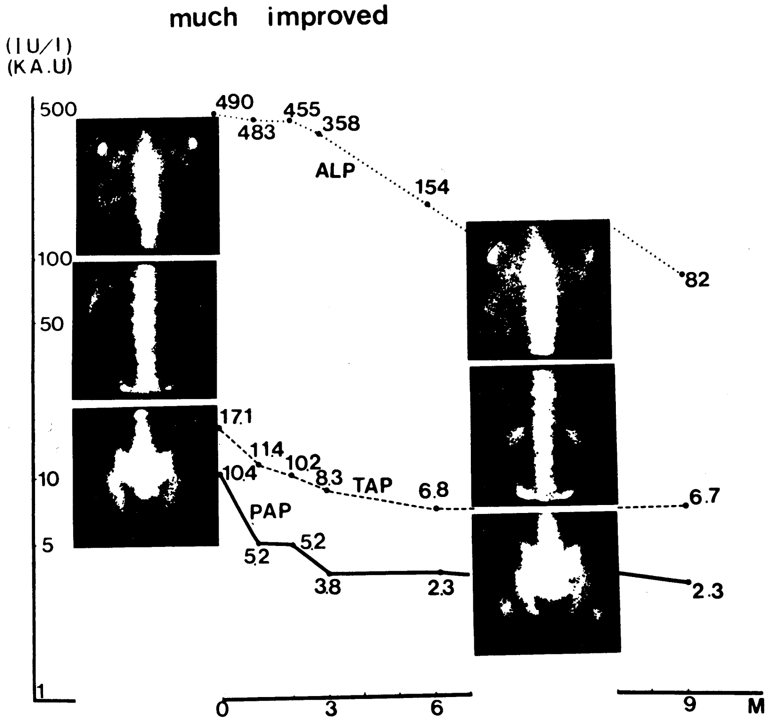

Fig. 4. A much improved case.

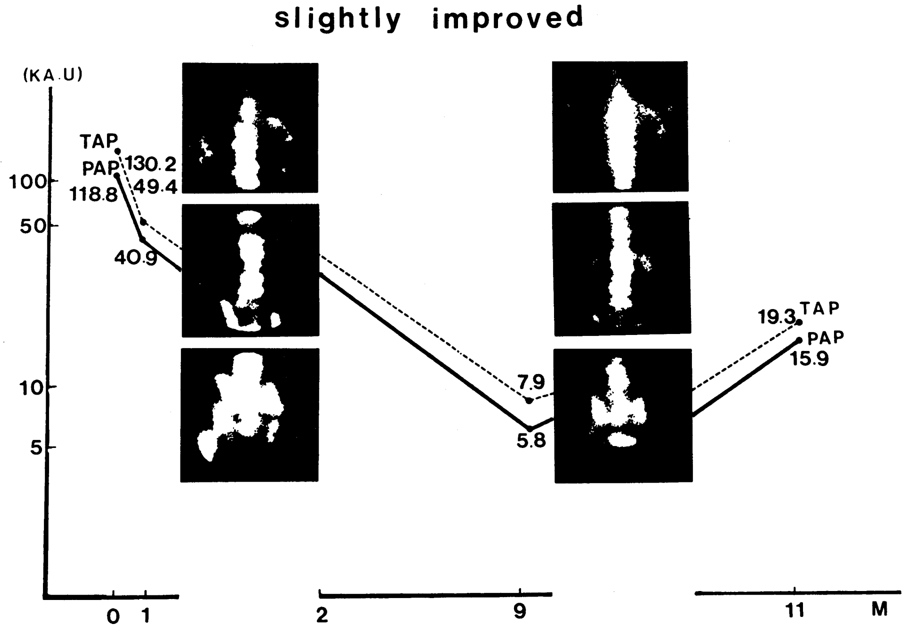

Fig. 5. A slightly improved case.

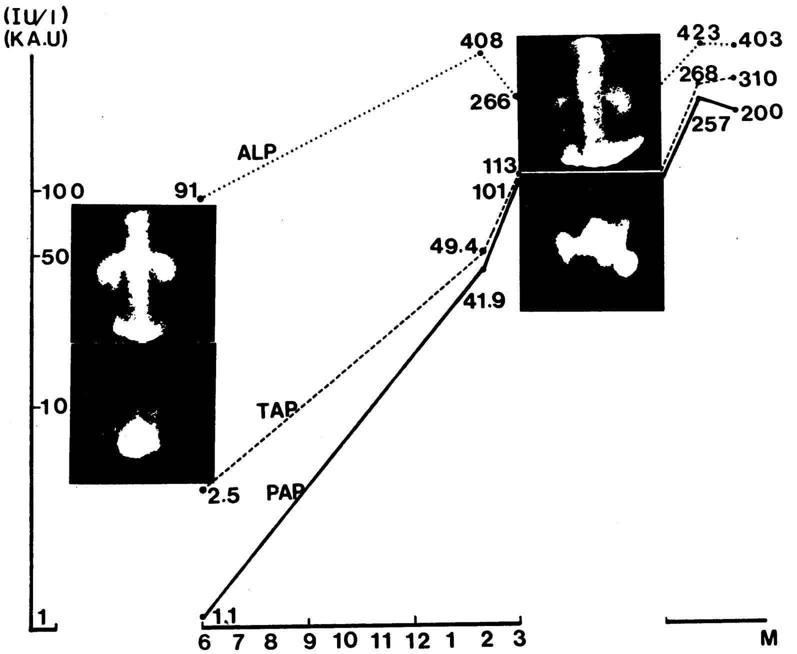

Fig. 6. A advanced case of which the first scintigraphy showed no abnormality.

を **Fig. 6** に示した．TAP, PAP, Alphos も急激な上昇を認めた．

V 考　　察

前立腺癌の骨転移診断における骨シンチグラフィの有用性は広く知られている[1)~5)]．シンチグラフィによる前立腺癌の骨転移率は各々の報告によると Tofe ら[3)]は 62％，利波ら[4)]は 67％，佛坂ら[5)]は 68％とそれぞれ高率である．我々の骨シンチグラフィの陽性率は 44％と諸家にくらべてやや低いがこれは疑陽性の中にあきらかに骨X線上に変化を来さなかったものを入れなかったためであり，陽性，疑陽性をあわせると 69％になり他の報告とほぼ一致する．骨シンチグラフィの有用性は骨X線より早期に診断可能であることである．疑陽性の中にX線でいまだ転移所見が把握できない症例も多く含まれていることになる．これも骨シンチグラフィの有用性が広く認められるにつれて骨転移診断においてはルーチン化したためであろう．骨シンチグラフィの有用性は放射線治療や化学療法後の治療効果判定にも用いられる．Langhammer ら[13)]は前立腺癌 36 名において骨転移治療の効果を評価するためにシンチグラフィによる follow-up が有用であることを報告した．我々も前立腺癌で多発性骨転移のある stage D の患者についてその抗男性ホルモン療法の効果をシンチグラフィで評価する目的で追跡した．全例治療前であったが初回シンチグラフィより早いもので１～２カ月後より集積の低下を認め，全体の 71.4％に治療効果があった．これはシンチグラフィが治療効果判定に有用な補助手段になりうることを示している．Robinson ら[14)]もホルモン療法が効果ある場合には集積低下を示すと報告している．しかし治療効果を slightly, moderately, much improved に分類したのはただ集積低下を認めただけでは完全な治療効果が得られたとはいえないためである．つまり moderate～much まで効果のあったものは laboratory data はおちついているが，ただ単に一部の Hot area(s) のみ集積の低下が認められたものは他の検査所見と対比

しても スキャン上効果ありと断言できない. Hot area が残っていれば他の部位の集積が低下しても注意深い観察が必要といえる. 現にPAPは slightly improved では低下しなかった. PAP値は従来の報告の通り[9)~12)]その程度により骨転移の可能性を示唆する血清学的検査である. また, 治療効果の判定や経過観察の一つの指標となっており, 抗男性ホルモン療法が有効であればPAP値の改善もみられる[12)]. 我々は従来の酵素法によるPAPの測定をおこなったがRIAの導入によりさらに微細な検討も可能と思われる. しかしこのことはPAP値のみで前立腺癌のfollow-upが十分ということではない. 初回シンチグラフィ時に異常を認めない患者も1年以上 follow-up していくと数例 hot area(s) が認められた. この場合, 多発性に骨転移をおこしたものはPAPの上昇をみるが単発性に骨転移をおこしたものでは上昇が認められなかったためである. 抗男性ホルモン療法後におこる局所の増悪や, 骨転移の発生, PAPの再上昇などの再燃は, さらに今後の治療を変更する上でも重要な課題である. PAPと同様, 骨シンチグラフィによる follow-up は治療効果判定とともにその再燃の早期診断に役立つといえる. しかしむやみやたらにシンチグラフィをおこなうということでなく追跡期間を決めることも必要である. つまり, 現に active な bone metastasis のあるものは2カ月以内に一度の follow-up をし, 治療により現在 inactive になっているものは3カ月以内に一度おこない, 骨転移の認められない患者もすくなくとも半年以内に一度骨シンチグラフィで転移のないことを確認しておくなど計画的に follow-up することがのぞましい.

文　献

1) Osmond, J. D., Pendergrass, H. P. and Potsaid, M. S.: Accuracy of ^{99m}Tc-diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. Am. J. Roentgenol. 125 : 972—977, 1975
2) Kana, R. D. and Paulson, D. F.: Radioisotope bone scanning characteristics of metastatic skeletal deposits of prostatic adenocarcinoma. J. Urol. 117 : 618—621, 1977
3) Tofe, A. I., Francis, M. D. and Harvey, W. I.: Correlation of neoplasms with incidence and localization of a skeletal metastasis: An analysis of 1,335 diphosphonate bone scans. J. Nucl. Med. 16 : 986—989, 1975
4) 利波紀久, 上野泰一, 杉原政美, 道岸隆敏, 油野民雄, 久田欣一: 肺癌, 乳癌, 前立腺癌患者の ^{99m}Tc-diphosphonate 骨シンチグラフィの検討. 核医学 14 : 493—500, 1977
5) 佛坂博正, 藤村憲治, 山崎浩蔵: 骨シンチグラフィによる前立腺癌骨転移の臨床的検討. 核医学 17 : 297—302, 1980
6) Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. Cancer Res. 1 : 293—297, 1941
7) Gutman, A. B. and Gutman, E. B.: An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostatic acid. J. clin. Invest. 17 : 473—478, 1938
8) Schaffer, D. L. and Pendergrass, H. P.: Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. Radiology 121 : 431—434, 1976
9) Foti, A. G., Hershman, H. and Cooper, J. F.: A solid phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase. Cancer Res. 35 : 2446—2452, 1975
10) 丸岡正幸, 野積邦義, 伊藤晴夫, 島崎 淳, 村上信乃: 前立腺性酸性フォスファターゼ: Enzymatic assay, Counter immunoelectrophoresis (CIEP) および Radioimmunoassay (RIA) 法による比較. 西日本泌尿器科 24 : 1159—1164, 1980
11) 木田利之, 樋口義典: 前立腺癌患者の全身骨シンチグラフィによる骨転移巣の広がりと RIA 測定による血中PAP値との相関について. 核医学 18 : 907—915, 1981

12) 三木 誠，町田豊平，大石幸彦，木戸 晃，柳沢宗利，吉田正林，東陽一郎，森川惇二：Prostatic acid phosphatase (PAP) の radioimmunoassay による前立腺癌のスクリーニングと治療効果の判定．核医学 18 : 941—946, 1981

13) Langhammer, H., Sintermann, R., Hör, G. and Pobst, H. W.: Serial bone scintigraphy for assessing the effectiveness of treatment of osseous metastases from prostatic cancer. Nucl. Med. 17 : 87—91, 1978

14) Robinson, M. R. G. and Constable, A. R.: Strontium-87m and the gamma camera in the study of bone metastases from carcinoma of the prostate. Br. J. Urol. 45 : 173—178, 1975