

肺癌の骨転移診断における^{99m}Tc 骨シンチと¹⁸FDG-PET との比較

藤本 栄¹・石井芳樹¹・福田 健¹

要旨 **目的** . 肺癌の骨転移において¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography(¹⁸FDG-PET)を^{99m}Tc 骨シンチと比較し、その有用性を検討した。**対象及び方法** . 2003年4月から2004年10月まで骨シンチとPETとを同時期に施行した肺癌症例を対象とした。骨転移の最終診断は両検査に加え、骨単純X線、CT、MRI及び臨床経過にて判定した。症例は29例で、男性20名、女性9名、平均年齢66.7歳、組織型は扁平上皮癌9例、腺癌13例、腺扁平上皮癌1例、小細胞癌3例、肺胞上皮癌2例、未分化癌1例。病期はIA期6例、IB期1例、IIB期1例、IIIA期6例、IIIB期5例、IV期10例であり、IV期のうち7例に骨転移を認めた。**結果** . 骨シンチでは感度100%、特異度81.8%であり、偽陽性4例あった。PETでは感度100%、特異度86.3%であり、偽陽性3例あった。両検査方法の偽陽性・偽陰性の原因として、①PETでは骨周辺部位の病変と骨転移との鑑別が困難な場合があること、②骨折病変への取り込みは骨シンチに比較し、PETでは早期に陰性化することなどが挙げられた。**結論** . PETは骨シンチと同等以上の診断能を有しており、同時に他臓器への転移診断が可能な点を考慮すれば、今後、骨シンチに代わる検査と考えられる(肺癌. 2005; 45:303-309)

索引用語 骨シンチ, positron emission tomography (PET), 骨転移

Comparison of ^{99m}Tc Bone Scintigraphy and ¹⁸FDG-PET for the Detection of Bone Metastases in Patients With Lung Cancer

Sakae Fujimoto¹; Yoshiki Ishi¹; Takeshi Fukuda¹

ABSTRACT **Objective.** We examined the usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) in comparison with ^{99m}Tc bone scintigraphy concerning imaging diagnostic ability for bone metastases. **Methods.** Lung cancer patients who underwent both bone scintigraphy and ¹⁸FDG-PET within one month from April, 2003 to October, 2004 were entered into this study. The final diagnosis of bone metastases was determined by bone radiography, CT, MRI and also clinical course in addition to both the above examinations. The 29 cases (20 males and 9 females) with an average age of 66.7 years old histologically consisted of 9 squamous cell carcinomas, 13 adenocarcinomas, 1 adenosquamous carcinoma, 3 small cell carcinomas, 2 bronchioalveolar carcinomas and 1 anaplastic carcinoma. The clinical stages of the disease were: stage IA in 6 patients, stage IB in 1 patient, stage IIB in 1 patient, stage IIIA in 5 patients, stage IIIB in 6 patients and stage IV in 10 patients. There were 7 stage IV patients with bone metastases. **Results.** ¹⁸FDG-PET was found to have a sensitivity of 100%, specificity of 86.3% and 3 false positive cases. Meanwhile, ^{99m}Tc bone scintigraphy had a sensitivity of 100%, a specificity of 81.8% and 4 false positive findings. The causes of the false positivity and false negativity were as follows: ① distinction between bone periphery metastases and bone metastases was difficult in PET. ② uptake by bone fracture in PET became negative earlier than in bone scintigraphy. **Conclusion.** ¹⁸FDG-PET showed almost the same diagnostic ability of bone metastases as bone scintigraphy. If the additional merit of diagnosis for metastases to other organs is considered, ¹⁸FDG-PET is thought to be superior to bone

¹獨協医科大学呼吸器アレルギー内科.

別刷請求先: 藤本 栄, 獨協医科大学呼吸器アレルギー内科,
〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地.

¹Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology,
Dokkyo University School of Medicine.

Reprints: Sakae Fujimoto, Department of Pulmonary Medicine

and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine,
880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293,
Japan.

Received March 3, 2005; accepted May 2, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

scan(JJLC. 2005;45:303-309)

KEY WORDS Bone scintigraphy, positron emission tomography (PET), Bone metastasis

はじめに

原発性肺癌の骨転移の頻度は高く、剖検例では35～44%^{1,2}の報告がある。また、骨転移は肺癌の病期や、治療方針を決める重要な因子であり、正確な診断が必要である。これまでは、肺癌の骨転移の判定に^{99m}Tc 骨シンチを施行していた。しかし、¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) の保険適応に伴い、全身転移検索における¹⁸FDG-PET 施行の機会が増加し、骨転移も¹⁸FDG-PET による検索が行われるようになってきている。¹⁸FDG-PET ではリンパ節や他の臓器、軟部組織への転移の診断能もすぐれることから骨転移検索の診断能が^{99m}Tc 骨シンチと比較して同等以上であれば、代替検査となる可能性もある。しかし、現在のところ、¹⁸FDG-PET はまだ十分に普及しておらず、肺癌の骨転移検索の有用性についての検討報告もまだ少ない。このため、今回我々は、^{99m}Tc 骨シンチと¹⁸FDG-PET との画像診断能を比較することで¹⁸FDG-PET の有用性を検討した。

対象及び方法

2003年4月から2004年10月までに獨協医科大学呼吸器アレルギー内科にて肺癌と診断され、^{99m}Tc 骨シンチと¹⁸FDG-PET の両者をほぼ同時期に施行した症例を対象とした。両検査の施行期間の差は1ヶ月以内とした。^{99m}Tc 骨シンチは当院放射線科で施行した。

^{99m}Tc-HMDP 740～1000 MBq を静脈内投与し、3時間後に排尿させ、GCA-7200型SPECT装置(東芝)にて全身前後像を撮影した。異常集積部位はスポット像の撮影を追加した。¹⁸FDG-PET は宇都宮セントラルクリニックで施行した。¹⁸FDG 0.12 Mq/kg を静脈内投与し、60分後と100分後の2回、ALLEGRO(Philips/ADAC社)にて撮影した。撮影部位は頸部から骨盤部を基本とし適宜追加した³。

^{99m}Tc 骨シンチと¹⁸FDG-PET の読影は各施行施設の放射線医が、別個に画像を比較することなく施行した。骨転移の最終判定は、両者の読影をもとに、呼吸器内科医が骨単純X線、CT、MRI、及び臨床経過にて判定した。統計処理は症例ごとに集積し、感度・特異度を解析した。

結果

該当症例は29例で、男性20名、女性9名、年齢48～85歳(平均年齢66.7歳)、組織型は、扁平上皮癌9例、

Table 1. Clinical Stage of Patients

Clinical stage	No. of cases
A	6
B	1
B	1
A	6
B	5
IV	10
Total	29

腺癌13例、腺扁平上皮癌1例、小細胞癌3例、気管支肺癌上皮癌2例、未分化癌1例。病期は、IA期6例、IB期1例、IIB期1例、IIIA期6例、IIIB期5例、IV期10例であり、IV期のうち7例に骨転移を認めた(Table 1)。組織型別の骨転移は、腺癌 4/13例、扁平上皮癌 0/9例、腺扁平上皮癌 1/1例、小細胞癌 1/3例、肺癌上皮癌 0/2例、未分化癌 1/1例であった(Table 2)。骨転移部位は脊椎6例、肋骨4例、上腕骨・骨盤とも3例の順に多かった(Table 3)。

^{99m}Tc 骨シンチでは、感度が100%(7/7例)、特異度81.8%(18/22例)であり、偽陽性が4例あった(Table 4)。偽陽性4例のうち、2例が腰椎の退行性変化、2例が骨折であった。一方で、¹⁸FDG-PET では感度が100%(7/7例)、特異度86.3%(19/22例)であり、偽陽性が3例であった(Table 4)。偽陽性3例のうち、2例が骨折で、1例が硬膜外転移であった。また、¹⁸FDG-PET 陽性例のうち、2例において肋骨浸潤の鑑別が困難であった。

今回、偽陰性・偽陽性となった症例は以下の9症例(Table 5)であった。症例1, 2: ¹⁸FDG-PET 偽陰性例であった。症例1は^{99m}Tc 骨シンチでは肋骨に集積を認め、肺末梢の原発巣から骨へ浸潤していると考えられたが、¹⁸FDG-PET ではCTと¹⁸FDG-PET との画像融合像においても、肋骨まで浸潤しているのか否かは鑑別困難であった(Figure 1)。症例3: ¹⁸FDG-PET 偽陽性例で、¹⁸FDG-PET では腰椎転移と診断したが、^{99m}Tc 骨シンチでは同部位に集積を認めず、腰椎MRIを施行したところ、硬膜外転移と判明した(Figure 2)。症例4, 5: ¹⁸FDG-PET 偽陽性例であった。症例4は骨転移ではなく肋骨の多発性骨折例であったが、^{99m}Tc 骨シンチでは4本の連続した肋骨に集積を認め、容易に骨折を診断可能だったが、¹⁸FDG-PET では2本の肋骨しか集積を認められず、肋骨転移と診断した(Figure 3)。症例6, 7: ^{99m}Tc 骨シンチ

Table 2. Relationship Between Histology and Bone Metastases

Histological type	No. of cases	No. of bone metastases
Squamous cell carcinoma	9	0
Adenocarcinoma	13	4
Adenosquamous carcinoma	1	1
Small cell carcinoma	3	1
Bronchioalveolar carcinoma	2	0
Anaplastic carcinoma	1	1
Total	29	7

Table 3. Metastatic Bone Sites

Bone sites	No. of lesions
Skull	1
Vertebra	6
Humerus	3
Clavicula	1
Scapula	2
Rib	4
Pelvis	3
Femur	1
Total	21

Table 4. Detection of Bone Metastatic Lesions by Bone Scintigraphy and ¹⁸F-DG-PET

Category	No. of Patients (n=26)	
	Bone scintigraphy	¹⁸ F-DG-PET
True negative	18	19
True positive	7	7
False negative	0	0
False positive	4	3
Sensitivity (%)	100	100
Specificity (%)	81.8	86.3

Table 5. Cases With Different Diagnoses by ¹⁸F-DG-PET and Bone Scintigraphy

Patient	¹⁸ F-DG-PET	Bone scintigraphy	Final diagnosis
Case 1-2	equivocal findings	rib invasion	rib invasion
Case 3	lumbar vertebra metastasis	no findings	extradural metastasis
Case 4-5	rib metastases	rib fractures	rib fractures
Case 6-7	no findings	rib metastases	rib fractures
Case 8-9	no findings	lumbar vertebra metastasis	spondylitis deformans

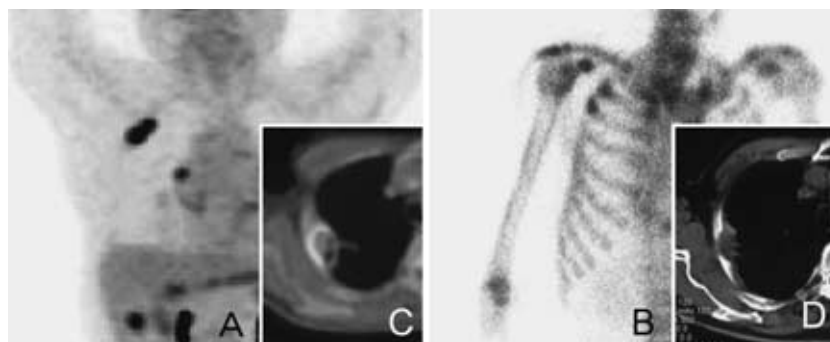


Figure 1. Case 1, 79 yo male. Positive lesion that is consistent with subpleural tumor on CT was seen on ¹⁸F-DG-PET (A, C). Whether bone invasion exit or could not be determined by ¹⁸F-DG-PET. In contrast, ^{99m}Tc bone scintigraphy revealed bone invasion (B, D).

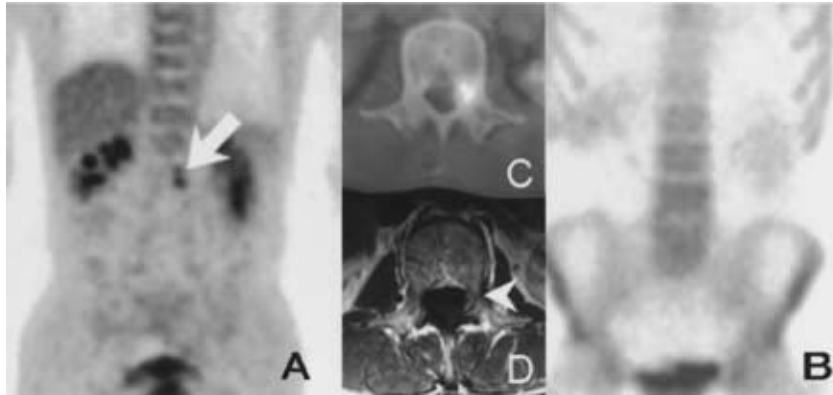


Figure 2. Case 3, 55 yo male. The false positive ¹⁸F-DG-PET findings (arrow X A, C) revealed the extradural metastasis which was correctly a true negative on ^{99m}Tc bone scintigraphy finding (B) The MRI finding revealed extradural metastasis (arrow head) near the same lumbar vertebra (D)

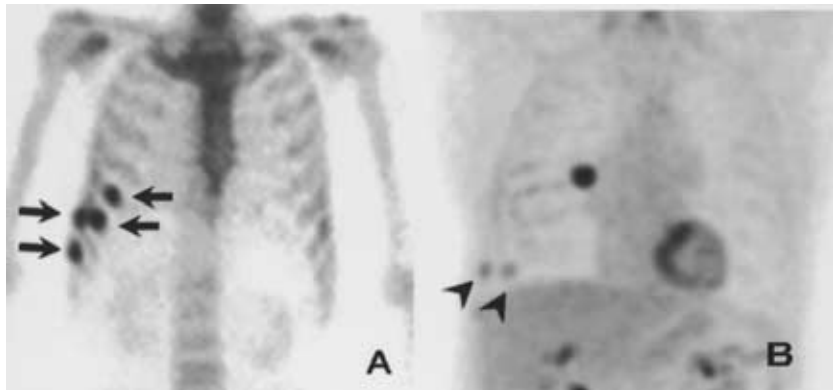


Figure 3. Case 4, 74 yo male. Four serial rib fractures(arrow) on ^{99m}Tc bone scintigraphy (A) were made a wrong diagnosis as two rib metastases (arrow head) on ¹⁸F-DG-PET (B)

チ偽陽性例であった。症例 6 は^{99m}Tc 骨シンチでは肋骨転移と診断したが、¹⁸F-DG-PET では同部位に集積を認めず、胸部打撲の既往があり、肋骨骨折と診断した (Figure 4)。症例 8, 9 : ^{99m}Tc 骨シンチ偽陰性例であった。症例 8 は¹⁸F-DG-PET では腰椎に集積を認められなかったが、^{99m}Tc 骨シンチでは同部位に集積を認められ、腰椎転移と診断した (Figure 5)。腰椎 CT では腰椎の変形性脊椎症であることがわかった。

考 察

今回の検討で肺癌の骨転移について、^{99m}Tc 骨シンチでは、感度 100%、特異度 81.8% に対して¹⁸F-DG-PET では感度 100%、特異度 86.3% で感度・特異度とも明らかな差を認められなかった。これまでも、Table 6 のように骨転移における¹⁸F-DG-PET と^{99m}Tc 骨シンチとの比較が小規模ながら報告され、^{4,9} 原発巣の癌種により^{99m}Tc

骨シンチと¹⁸F-DG-PET での感度・特異度に若干の差異が認められている。しかし、少なくとも、肺癌の骨転移に関して¹⁸F-DG-PET と^{99m}Tc 骨シンチとに診断能の差を認めず、自験例も含めて¹⁸F-DG-PET は、^{99m}Tc 骨シンチと同等以上に骨転移を評価できるものと考えられた。

^{99m}Tc 骨シンチは planar image であり、¹⁸F-DG-PET は axial view といった相違のほか、両検査方法には、それぞれの原理や特性に基づいた偽陰性・偽陽性が認められた。この偽陰性・偽陽性の原因について、腫瘍の大きさ、骨転移巣の形態、骨転移部位、良性疾患との鑑別の観点より検討した。

腫瘍の大きさは、装置の性能と関係し、検出力・感度に影響する。^{99m}Tc 骨シンチは通常 1 cm 以下では偽陰性となり、現在の¹⁸F-DG-PET 装置の空間分解能の関係上、数 mm の肺癌は偽陰性となる。大腸癌再発の肝転移、及び乳癌では¹⁸F-DG-PET では 1 cm 以下で約半数が偽陰性

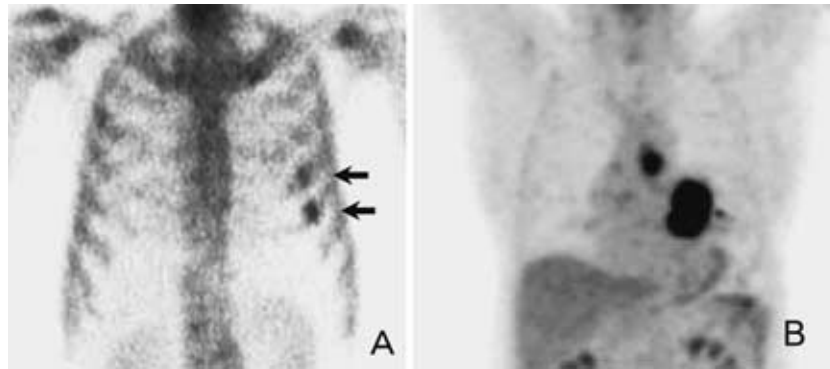


Figure 4. Case 6,59 yo female. The false positive ^{99m}Tc bone scintigraphy findings (**A**) revealed two rib fractures which was correctly diagnosed as a true negative ¹⁸FDG-PET finding (**B**)

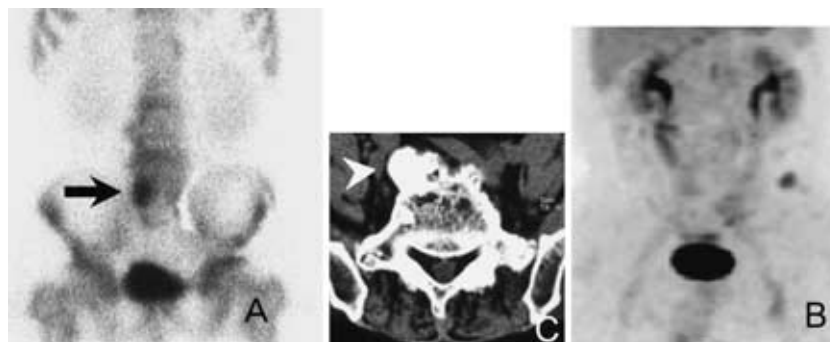


Figure 5. Case 8,62 yo female. The false positive ^{99m}Tc bone scintigraphy findings (arrow χ **A**) revealed sypondylitis deformans which was correctly diagnosed as a true negative ¹⁸FDG-PET finding (**B**). The CT findings revealed sypondylitis deformans (arrow head χ **C**)

Table 6. Sensitivity and Specificity for Detection of Bone Metastases Using ¹⁸F-DG-PET and Bone Scintigraphy

Authors	year	origin	No. of cases	No. of bone metastases	¹⁸ F-DG-PET		Bone Scintigraphy	
					Sensitivity(%)	Specificity(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
Daldrup-Link HE ⁴	2001	variety	39	21	86.0	-	76.0	-
Dose J ⁵	2002	breast	50	12	83.3	89.4	88.8	91.6
Yoshioka T ⁶	2003	gaster	22	3	30.0	82.0	-	-
Wu HC ⁷	2002	kidney	5 χ (lesions)	40	100.0	-	77.5	-
Bury T ⁸	1998	lung	110	21	90.0	98.0	90.0	61.0
Marom EM ⁹	1999	lung	78	12	92.0	99.0	50.0	92.0
our cases	2004	lung	26	7	100.0	86.3	100.0	81.8

との報告がある^{10,11}。実際、Daldrup-Linkら⁴の報告では、転移性骨腫瘍では、^{99m}Tc骨シンチの感度は、1 cm未満57%、5 cm以上93%、¹⁸F-DG-PETの感度は1 cm未満86%、5 cm以上100%とある。1 cm以下の骨転移では、^{99m}Tc骨シンチ、¹⁸F-DG-PETは共に検出困難なことが考えられる。

骨転移巣の形態は、大きく造骨性転移と溶骨性転移と

に分けることができる。肺癌の骨転移は溶骨性転移が多いとされ、野崎ら¹²の報告では、肺癌の骨転移67症例のうち、造骨性20例、溶骨性31例とある。これらの骨病変を画像化するのが^{99m}Tc骨シンチと¹⁸F-DG-PETである。^{99m}Tc骨シンチでは、骨芽細胞の骨代謝の活動を、¹⁸F-DG-PETでは癌細胞の糖代謝の活動をそれぞれ画像化している。このため、^{99m}Tc骨シンチでは癌細胞に関

係なく、例えば骨折などの別な原因で骨芽細胞の骨代謝活動が亢進した場合は偽陽性となり、溶骨性転移で高度に溶骨し、骨代謝活動がなくなった場合は偽陰性となる^{13,14}。また、¹⁸F-FDG-PETでは癌細胞以外に例えば骨髄炎などで骨内に糖代謝活動の高い細胞が存在した場合は偽陽性となり、造骨性転移で癌細胞の活動がほとんどない場合は偽陰性となる。実際、造骨性転移が主体である前立腺癌の骨転移で¹⁸F-FDG-PETの感度が65% (131/202)と低いとの報告がある¹⁵。同様に乳癌の骨転移でも、造骨性転移のために、¹⁸F-FDG-PETが^{99m}Tc骨シンチに比べ若干感度・特異度とも低いことが報告されている⁵。さらに、脊椎転移の報告では、¹⁸F-FDG-PETの感度が溶骨性転移100%に対して、造骨性転移88%との報告がある¹⁶。結局、^{99m}Tc骨シンチは溶骨性転移で、¹⁸F-FDG-PETは造骨性転移でそれぞれ偽陰性となることがあり、肺癌では溶骨性転移が多いことより、¹⁸F-FDG-PETの方が検出に有利と考えられる。

骨転移部位の問題として、肋骨転移が原発部位と重なった場合、また、自験例のように肋骨へ直接浸潤した場合 (Figure 1) や硬膜外転移した場合がある (Figure 2)。^{99m}Tc骨シンチでは骨自体の変化を捉えるため、骨周辺部位の転移と骨転移との鑑別可能であるが、¹⁸F-FDG-PETでは腫瘍自体を捉えるため、骨に隣接した転移はCTと¹⁸F-FDG-PETとの癒合画像の場合においても、鑑別困難である。

良性疾患との鑑別では、今回、骨折と退行性変化との鑑別が問題となった。Gayedら¹⁷の報告においても、^{99m}Tc骨シンチ偽陽性27例中、退行性変化9例、骨折7例、良性圧迫骨折3例、¹⁸F-FDG-PET偽陽性16例中、退行性変化5例、骨折2例、良性圧迫骨折2例とあり、骨折と退行性変化とが鑑別の問題が多い。骨折に関しては^{99m}Tc骨シンチではuptakeがなくなるまで約2年間かかるのに対し、¹⁸F-FDG-PETでは8週間で改善したとの報告がある¹⁹。このため、基本的には¹⁸F-FDG-PETの方がuptakeが短期間であり、症例6 (Figure 4)のように骨折を転移と判定する偽陽性は少なくなり、鑑別する上で有利であるが、症例4 (Figure 3)のように多発骨折が早期に陰性化すると、¹⁸F-FDG集積部位と¹⁸F-FDG非集積部位が混在し、鑑別困難となる場合がある。退行性変化に関しては高齢者の多くに脊椎に認められ、かつ、肺癌の骨転移好発部位でもあることより、骨の代謝性変化を捉える^{99m}Tc骨シンチでは鑑別上問題となり易く、脊椎の集積部位が代謝性変化と骨転移とは違うものの、症例8 (Figure 5)のように鑑別困難な症例もある。なお、今回の解析において、¹⁸F-FDG-PETの撮影は頸部～骨盤までであり、頭部、上肢、下肢は撮影範囲外であったが、今後、骨転移診断をも目的とする検査ではこれらの部位のス

キャンも必要と考えられた。

以上の事項をまとめると、①^{99m}Tc骨シンチと¹⁸F-FDG-PETとは共に1cm未満は検出困難である。②^{99m}Tc骨シンチでは溶骨性転移で、¹⁸F-FDG-PETでは造骨性転移で偽陰性となりやすい。③¹⁸F-FDG-PETでは骨周辺部位の病変と骨転移との鑑別が困難な場合がある。④骨折病変への取り込みは^{99m}Tc骨シンチに比較し、¹⁸F-FDG-PETでは早期に陰性化する。といった特徴があるものの骨転移自体の診断能はほぼ同等であった。

結 論

今後さらに症例数を増した検討が必要であるが、¹⁸F-FDG-PETは^{99m}Tc骨シンチに比較し、その検出方法の違いにより異なる偽陽性・偽陰性の問題があるものの、肺癌の骨転移においては、同等以上の診断能を有しており、他臓器転移やリンパ節転移など他の転移診断能を考慮すれば、今後、^{99m}Tc骨シンチに代わる検査と考えられる。

REFERENCES

1. Johnston AD. Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1970;73:8-32.
2. Napoli LD, Hansen HH, Muggia FM, et al. The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. *Radiology.* 1973;108:17-21.
3. 佐藤俊彦. PETを中心とする検診センター. *Radiology Frontier.* 2004;7:25-30.
4. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:229-236.
5. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and "conventional diagnostic procedures" for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2002;23:857-864.
6. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med.* 2003;44:690-699.
7. Wu HC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparing whole body ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99 m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128:503-506.
8. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1244-1247.
9. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology.*

- 1999;212:803-809.
- 10 . 安田聖栄, 幕内博康 . PET による転移性癌の診断 . 日本外科系連合 . 2002;27:598-603.
 - 11 . Eubank WB, Makoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging . *Semin Nucl Med.* 2004;34:224-240.
 - 12 . 野崎公敏, 村井知也, 奥村 明, 他 . X 線 CT 像からみた骨転移の形態と病態 . 臨放 . 1989;34:991-997.
 - 13 . 松井律夫, 西山章次, 榎林 勇, 他 . 原発性肺癌の骨シンチグラフィの検討 . 肺癌 . 1985;25:71-75.
 - 14 . 利波紀久, 上野恭一, 杉原正美 . 肺癌, 乳癌, 前立腺癌患者の ⁹⁹Tc-diphosphonate 骨シンチグラフィの検討 核医学 . 1977;14:493-500.
 - 15 . Sherve PD, Grossman HB, Gross MD, et al. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2[F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology.* 1996;199:751-756.
 - 16 . Meter U, Lerman H, Blank A, et al. Malignant involvement of the spine: assessment by ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45:279-284.
 - 17 . Gayed I, Vu T, Johanson M, et al. Comparison of bone and 2-deoxy-2 [¹⁸F] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imag Biol.* 2003;5:26-31.
 - 18 . 小須田茂 . 骨シンチグラフィと骨 SPECT の適切な使い方 . 断層映像研究会雑誌 . 2001;28:58-64.
 - 19 . Shon IH, Fogelman I. F-18 FDG positron emission tomography and benign fractures. *Clin Nucl Med.* 2003;28:171-175.