

乳癌骨転移治療後のフレア現象

菊池 章, 石井 清, 中村 護*
犬飼好政**, 諸根正規**

はじめに

骨転移の治療効果を他覚的に判定することは極めて難しい。WHO の癌骨転移効果判定基準では、CR は X 線またはスキャンで全病変の 4 週間以上の完全消失と、PR は骨融解性病変の大きさの減少と再石灰化または骨形成性病変の濃度減少と定義されている¹⁾。つまり CR 以外では、スキャン所見の変化は骨転移の効果判定に価値が認められていないということになる。

骨転移の早期診断上、骨スキャンは X 線よりはるかに sensitive で極めて有用と大方の意見は一致しているが、治療効果判定の手段としては若干の問題点が残るためである²⁻⁵⁾。その一つとして骨転移に対する治療開始後、数カ月以内の早期に出現する骨病変での集積増強とその後の減少が挙げられる⁵⁻¹⁰⁾。

骨転移による疼痛の消失や、同時に存在した他臓器転移の改善を認めながら、一見悪化を思わせるこの**フレア現象**はわが国ではあまり知られていないので、以前に報告した 1 例¹¹⁾とは異なる別の症例を呈示するとともに、若干の文献的考察を試みた。

症 例

症例 1 K.K.

1987 年 6 月 10 日、54 歳 2 カ月で右乳癌の非定型的乳房切除術を受け、術後ノルバデックスと FT207 を投与されている。

術後 3 年 11 カ月の 1991 年 5 月、首の回旋時疼痛を訴えたため 5 月 27 日に骨スキャンが撮影さ

れた(図 1A)。C2 の椎体から歯突起にかけて^{99m}Tc-MDP の集積増加が示されたが、その他の骨には異常を認めない。X 線では図 2A の如く C2 椎体の上半分から歯突起にかけての不整の骨融解像を認め、CT (図 3A) でも破壊が確かめられた。

6 月 3 日から 7 月 4 日に 5×5 cm 照射野の左右対向 2 門の X 線で 40 Gy が照射され、終了時点で疼痛や運動制限は完全に消失している。7 月 11 日の X 線(図 2B)ではほとんど変化はみられなかったが、照射開始 2.5 カ月後の 8 月 19 日の骨スキャン(図 1B)では C2 の集積は拡大し、強度も増強していた[照射による**フレア現象**]。一方この時の CT (図 3B) は歯突起から椎体全体にかけ著明な骨硬化像を認め、照射による奏効と判定された。9 月 17 日からはノルバデックスとヤマフルの経口投与を開始したが、11 月 6 日には X 線でも骨硬化が明瞭となり(図 2C)、また 11 月 26 日の骨スキャン(図 1C)では RI 集積の拡がりも強度も 3 カ月前(図 1B)に比し明らかに減少していた。

なお ALP, CEA, CA15-3 は 6 月 26 日には 207, 4.0, 25 をそれぞれ示していたが、11 月 28 日には 150, 3.2, 18 と多少改善を来している。1992 年 3 月現在、患者は特に異常なく健存中である。

症例 2 H.K.

1988 年 9 月 12 日、50 歳 4 カ月で右乳癌の非定型的乳房切除術を受け、術後ヒスロン H200 とフルツロンを経口投与されている。

術後 2 年の定検で、両側肺門・縦隔リンパ節、右腋窩、左鎖骨窩リンパ節のるいとした腫大が指摘され、1990 年 10 月 8 日に骨スキャンが撮影された。左第 2 肋骨前部と Th9 に^{99m}Tc-MDP の高い集積が認められたものの、矢印で示した L2 と左大腿骨は陽性と判定しえなかった(図 4A)。前胸部のスポット像は図 5A の如く、左第 2 肋骨

仙台市立病院放射線科

* 国立仙台病院放射線科

** 仙台市立病院中央放射線室

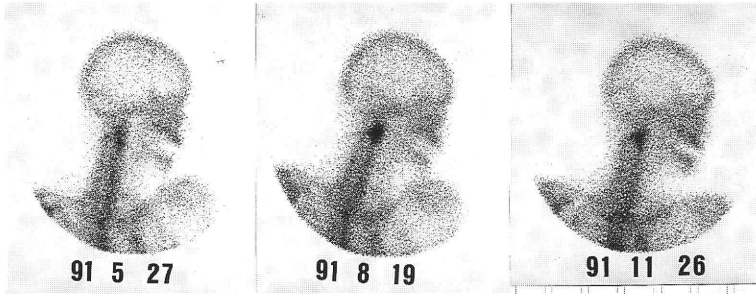


図1. C2骨転移例の骨スキャン。左(A)は照射前、中央(B)は照射開始後2.5カ月の集積増強を示す。右(C)は照射開始後6カ月で、C2の集積は減少している。

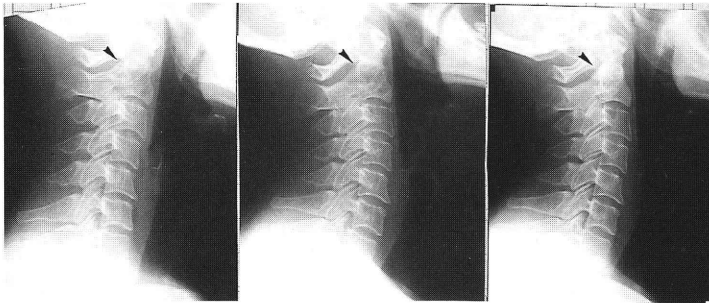


図2. 左(A)は照射前でC2椎体の骨融解性変化を示し、中央(B)は40 Gy照射終了後1週でC2にはほとんど変化をみない。右(C)は同じく4カ月後で著明な石灰化が出現している。

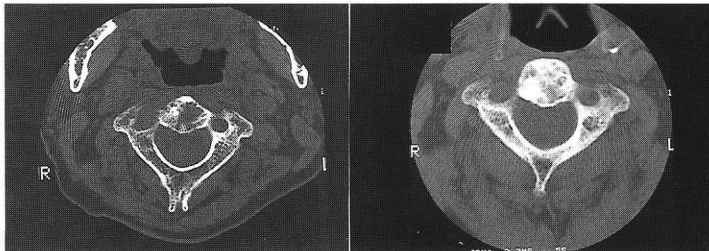


図3. 左(A)はC2照射前で歯突起の骨融解が明瞭である。右(B)は照射開始後2.5カ月(40 Gy照射終了後1.5カ月)で、著しい石灰化がC2全体に生じて、図2Cの単純X線所見より早期にCTでの診断可能性を示唆する。

に楕円形の高集積が認められ胸部X線での骨溶解性所見と一致した。さらに10月17日のCT(図6A)では同部の紡錘形腫瘍が肺野内に突出している所見が、縦隔、肺門リンパ節腫大とともに認められた。10月1日からのエンドキサン、ファルモルビシン、5FUの化学療法により、各リンパ節転移はほぼ消失を見たが、3カ月後の12月26日の

骨スキャン(図5B)では左第2肋骨での集積増強のほか、前回指摘できなかったL2と左大腿骨に明瞭な集積が認められた(図4B)〔化療によるフレア現象〕。

1991年1月28日卵摘施行後も化学療法を断続的に実施しているが、5月7日の骨スキャン(図5C)では左第2肋骨における集積は著しく低下し

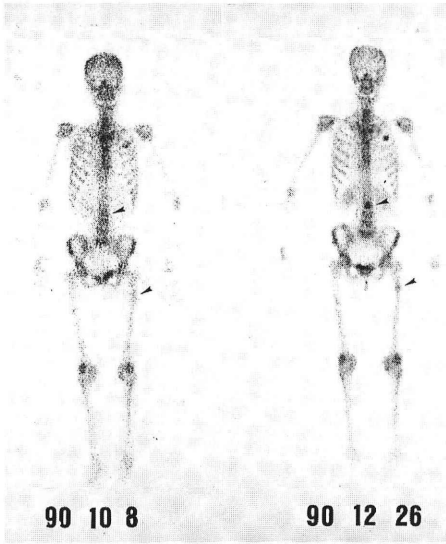


図4. 左(A)は化療開始1週のスキャンで、この時は左第2肋骨前部と背面像でのTh9の2カ所にもみ集積(+)とされた。右(B)は3カ月後で左第2肋骨での集積増強の他に、新たにL2と左大腿骨に集積が認められた(矢印)。

ており、4月30日のCT(図6B)でも頭初の腫瘍影は消失し、肋骨の再生が示されていた。

5月から全身リンパ節転移の再増悪、肺転移、肝転移の出現、骨転移の進行を来して1992年1月5日死亡した。

考 察

1. 疼痛による治療効果判定

骨転移の治療効果判定は極めて難しい。通常は、骨転移による疼痛に対しての鎮痛効果で評価されているが、中には疼痛を全く訴えない症例もある^{9,12)}。また全身療法の効果をみたいのに、有痛個所に放射線照射を加えてしまった症例の取扱いも問題となる¹³⁾。疼痛の日内変動や鎮痛剤使用例での評価法も、鎮痛による効果判定を難しくしている。

2. X線による治療効果判定

他覚的效果判定としてはまず単純X線が基本となり、骨融解性転移(以下Lyticという)では病変での骨硬化や再石灰化により治癒と、逆に骨融

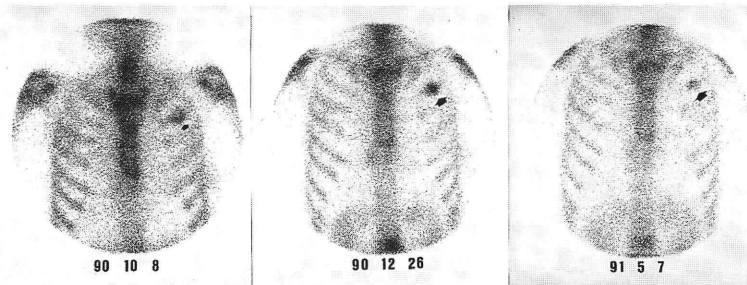


図5. 左(A)は化療開始1週、中央(B)は同じく3カ月のスキャンで、左第2肋骨の集積増強をみる。右(C)は7カ月後で著明な集積減少を来している。各スポットの下方にL2の集積の変化も観察できる。

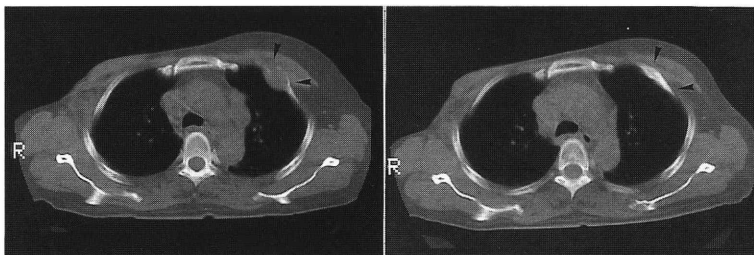


図6. 左(A)は化療開始2週後のCTで、左第2肋骨転移による腫瘍形成が認められる。右(B)は7カ月後で腫瘍の消失と肋骨の再生をみる。

解性病変の増大により悪化と評価されてきた。一方、骨硬化性転移（以下 Sclerotic）では治療の奏効による骨硬化と、悪化による骨硬化が単純 X 線では区別しえない点¹²⁾が問題とされてきた。さらに Lytic では治療による骨硬化の出現が一般に遅く¹⁴⁾、治療開始後短期間での効果判定が行えないという欠点がある。

Libshitz¹⁵⁾は Lytic 50 例の化療後の効果を検討した結果、X 線所見の変化は融解、辺縁硬化、充満、均等硬化、均等希薄の 5 段階を順次たどるとし、Mixed の場合は辺縁硬化から、Sclerotic では均等硬化から出発すると考えて全例に応用している点は興味深い。

3. 骨スキャンによる骨転移の診断

現在の ^{99m}Tc 磷酸塩による骨スキャンは、偽陽性の多い欠点を除けば骨転移の早期発見に最も有用で X 線の比ではない^{2,4,5,12,13,16,17)}。骨スキャン所見陽性（以下スキャン（+）という）で、単純 X 線所見陰性（以下 X 線（-）という）の時には、CT で骨転移が診断できることも多い。しかし全身骨サーベイを CT で行うことは到底不可能で、骨転移の存在診断はやはり骨スキャンに頼らざるをえない¹⁷⁾。

骨転移巣では類骨反応が骨ミネラルの代謝性回転を増し、その部での ^{99m}Tc 磷酸塩の集積増加が起こるが、ときには病変の悪化がありながら集積（-）を示すことがある。たとえば頭蓋骨のような扁平骨に生じた骨転移が活発に増大して皮質を破って膨隆した時は、骨硬化性反応に必要な正常骨組織が破壊されてしまって cold となる³⁾。また甲状腺癌、細網肉腫、多発性骨髄腫では骨 X 線像は多く Lytic となり、スキャンでも正常所見すなわち集積を示さないことがある¹⁸⁾。

4. 骨スキャンによる治療効果判定

骨転移に対する放射線、化学療法、内分泌療法の効果がスキャン上でどう示されるかは重要である。基本的には集積を示した骨病変の数と拡がりならびに集積強度が効果判定材料となる⁵⁾。Galasco¹²⁾は Lytic および Sclerotic にかかわらず集積増加は骨転移の悪化を、逆に減少は治癒を示すものと考えたが、必ずしもそれに合致しない

症例のあることも知られてきた。前述の Lytic でスキャン上 cold を示した症例が治療に反応して、集積の出現を来したような場合³⁾はその集積増加を悪化と判定するわけにはいかない。またスキャン上で NC とされた症例でも、同じくスキャンで悪化と判定された症例と比べると生存期間は明らかに延長しており、この際の NC は好ましい sign と考えるべきと Bitran²⁾は主張している。

骨スキャンでの効果判定は医師の目の定性的評価に頼っているわけだが、定量的評価を目指す人もいる。Citrin⁴⁾はスキャン上で集積（+）を示す骨転移巣の面積を digital model で正確に測定し、それにより始めて他の測定可能な軟組織や内臓転移と同様な効果判定が可能となると考えた。この考えには各病変の集積度（intensity）の変動が含まれていないことになるが、Condon³⁾は治療前後の種々の時期における集積異常部位と対照となる正常部位の counts 比の差から集積変化率（% change in uptake）を算出し、医師の定性的 5 段階スコアの判定と比較している。その結果、コンピュータを使用した定量的分析の方が uptake change を知る上ではるかに再現性があると述べている。

5. 骨スキャンでのフレア現象

骨転移での集積が減少した場合、通常は病変での治癒を示すものの、ときには悪化進行を示すことがあることは前述したが、集積増加の場合でも必ずしも悪化進行を意味しないことがある。Greenberg¹⁹⁾は乳癌骨転移 8 例の放射線治療前後の局所動態を ⁴⁷Ca で計測した結果、照射終了後 1～2 カ月に大部分の症例で ⁴⁷Ca の摂取が上昇し、その後次第に低下する事実をみた。Gillepsie⁶⁾も乳癌骨転移例の化学療法奏効 7 例について ^{87m}Sr による骨シンチグラムと腫瘍対正常組織摂取比の変化から、同様に初期の上昇とその後の減少を認め so-called flare phenomenon と呼んだ。Rossleigh⁹⁾は 27 例に対する内分泌療法や化学療法後の効果判定で、骨スキャン上 5 例では Gillepsie⁶⁾のいう flare phenomenon を認めたほか、別の 5 例では以前の骨スキャンでは指摘できなかった部位に新しい集積（+）の病変の出現を

表1 骨スキャンによる骨転移治療効果判定基準
Rossleigh 1984

1	改善 (Resolution) 既存病変での集積減少または消失
2	治癒あるいはフレア反応 (Healing or flare response to therapy) a 既存病変での集積増加または大きさ増大 b 治療開始6カ月以内に、以前指摘されていた部位での新病変 c 骨疼痛の増強なし d 治療法の変更なしに2,3カ月後のスキャンでの既存病変の集積減少
3	不変 (No change) 病変の数および集積強度に有意の変化なし
4	悪化 (Progression of disease) a 治療6カ月以後の既存病変での集積増加または大きさ増大あるいは新病変の出現 b 6カ月以内の新病変では、骨疼痛の存在、X線での確認、追跡スキャンが必要(フレア除外のため)

見出している。疼痛は軽減し、その後の骨スキャンではすべて uptake の減少を来したことから彼はこの新病変も flare phenomenon の一部と考え、骨スキャンでの骨転移治療効果判定基準を表1のように定義した。その結果10例のフレア以外では、12例が改善、2例が不変、3例が悪化と判定された。

今回の第1例は頸椎転移に対する放射線照射開始後2.5カ月の骨スキャンで、元来認められた Lytic にフレア現象を認めたもので**原発フレア**と名付けることもできよう。照射開始後6カ月の骨スキャンでは、明らかに集積の拡がりも強度も減少を示していた。第2例は骨以外の軟組織転移を伴った他、2カ所の骨に Lytic を認め単純 X 線や CT でも破壊が証明されている。併用化学療法で骨以外の病変の消失とともに、治療開始3カ月後のスキャンで左第2肋骨と Th2 に著明な集積増強を認めたほか、化学療法前のスキャンでは指摘できなかった L2 と左大腿骨に新たに ^{99m}Tc -MDP 集積が指摘された。これらの集積は治療開始7カ月後のスキャンではすべて減少しており、特に L2 と左大腿骨のフレアは**続発フレア**と名付けて、原発フレアと区別することを提唱したい。

このフレア現象の頻度として Alexander⁷⁾ は併用治療を行った進行乳癌18例中11例に、Coombes¹⁴⁾ は responder 26例中3例に、Hortbagyi⁵⁾ は3カ月以内のスキャン施行36例中6例に、Rossleigh⁹⁾ は前述の如く27例中10例に認めているが、Blomqvist¹³⁾ は内分泌療法と化学療法を行った49例中にフレアは見られなかったと述べている。前立腺癌の骨転移では、乳癌と違って稀のようで Pollen¹⁰⁾ によると33例中2例に過ぎなかったという。

む す び

乳癌骨転移に対して放射線と化学療法を行った各1例に、治療開始後3カ月の骨スキャンで ^{99m}Tc -MDP の集積増強が認められた。後者では化学療法前の骨スキャンでは証明されなかった骨に新しい集積も指摘された。臨床的改善もみられ、治療開始後6~7カ月の骨スキャンでは集積の減少も確かめられており、フレア現象と考えられた。

骨転移に対する治療効果判定に骨スキャンを利用する際は、一見悪化進行を疑わせるフレア現象の存在も念頭におくことが大切である。

本論文の要旨は第13回福島・宮城乳腺疾患研究会において発表した

文 献

- 1) Miller, A.B. et al.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* **47**, 207-214, 1981.
- 2) Bitran, J.D. et al.: The predictive value of serial bone scans in assessing response to chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer* **45**, 1562-1568, 1980.
- 3) Condon, B.R. et al.: Assessment of secondary bone lesions following cancer of the breast or prostate using serial radionuclide imaging. *Brit. J. Rad.* **54**, 18-23, 1981.
- 4) Citrin, D.L. et al.: Systemic treatment of advanced prostatic cancer; Development of a new system for defining response. *J. Urol.* **125**, 224-227, 1981.
- 5) Hortbagyi, G.N. et al.: Osseous metastases of breast cancer. *Clinical, biochemical, radio-*

- graphic, scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer* **53**, 577-582, 1984.
- 6) Gillepsie, P.J. et al.: Changes in ^{87m}Sr concentration in skeletal metastases in patients responding to cyclical combination chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Nucl. Med.* **16**, 191-193, 1975.
 - 7) Alexander, J.L. et al.: Serial bone scanning using technetium ^{99m}Tc diphosphonate in patients undergoing cyclic combination chemotherapy for advanced breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* **1**, 13-17, 1976.
 - 8) Rossleigh, M.A. et al.: Serial bone scans in the assessment of response to therapy in advanced breast carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* **7**, 397-402, 1982.
 - 9) Rossleigh, M.A. et al.: The assessment of response to therapy of bone metastases in breast cancer. *Aust. New Zeal. J. Med.* **14**, 19-22, 1984.
 - 10) Pollen, J.J. et al.: The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR.* **142**, 773-776, 1984.
 - 11) 菊池 章: 乳癌と核医学. とくに骨転移の骨シンチグラフィーについて. *みちのく核医学の会* **1**, 57-63, 1991.
 - 12) Galasko, C.S.B. et al.: The response to therapy of skeletal metastases from mammary cancer. Assessment by scintigraphy. *Brit. J. Surg.* **59**, 85-88, 1972.
 - 13) Blomqvist, C. et al.: The response evaluation of bone metastases in mammary carcinoma. The value of radiology, scintigraphy and biochemical markers of bone metabolism. *Cancer* **60**, 2907-2912, 1987.
 - 14) Coombes, R.C. et al.: Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. *Cancer* **52**, 610-614, 1983.
 - 15) Libshitz, H.I. et al.: Radiographic evaluation of therapeutic response in bony metastases of breast cancer. *Skeletal Radiol.* **7**, 159-165, 1981.
 - 16) Citrin, D.L. et al.: A comparison of the sensitivity and accuracy of the ^{99m}Tc -phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases. *Clin. Radiol.* **28**, 107-117, 1977.
 - 17) Muindi, J. et al.: The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Brit. J. Rad.* **56**, 233-236, 1983.
 - 18) Osmond, J.D. et al.: Accuracy of ^{99m}Tc -diphosphonate bone scans and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. *AJR.* **125**, 972-977, 1975.
 - 19) Greenberg, E.J. et al.: Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by ^{47}Ca and ^{86}Sr local kinetics. *J. Nucl. Med.* **13**, 747-751, 1972.