前立腺癌骨転移の指標としての尿中ヒドロキシ プロリンの検討 (II)

骨シンチグラムにおける前立腺癌転移巣の広がりと
生化学マーカーとの関連について

筑波大学附属病院泌尿器科 根 本 真 一
筑波大学臨床医学系泌尿器科 林 正 健 二
(主任: 小磯謙吉教授)

URINARY HYDROXYPROLINE EXCRETION AS A MARKER OF BONE METASTASIS IN PROSTATIC CANCER (II):

Correlation Between Extent of Metastatic Lesions in Whole Body Bone Scintigraphy of
Patients with Prostatic Cancer and Tumor Markers in Blood and Urine

Shin-ichi Nemoto

Department of Urology, Tsukuba University Hospital

Kenji Rinsho

Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,

Niihari-gun, Ibaraki-ken, Japan

(Director: Prof. K. Koiso)

In 25 patients with prostatic cancer confirmed histologically, 24 patients had bone metastasis on the whole body bone scintigraphy. The extent of bone metastasis was estimated quantitatively by the computerized digitizer. At the same time, the number of the metastatic lesions was counted. The correlations between the area of metastatic lesions on the ^{99m}Tc -MDP bone scintigrams and ESR, LDH, total acid phosphatase, prostatic acid phosphatase, ALP and urinary hydroxyproline/creatinine levels were further investigated. The number of the metastatic lesions was also investigated with the same tumor markers. The results are as follows:

1) The extent of the metastatic lesions was showed more accurately by the area measured with the computerized digitalizer than by the number of metastatic lesions.

2) The correlation between the area of metastatic lesions and serum ALP levels was relatively high ($\gamma=0.75$). But almost all were within normal limits.

3) As for the relation between the area of the metastatic lesions and the urinary hydroxyproline/creatinine levels, the correlation was high ($\gamma=0.78$). And the hydroxyproline/creatinine levels were almost over the upper limit. Therefore, the urinary hydroxyproline/creatinine was considered as a good marker of the extent of bone metastasis.

要旨: 骨シンチグラフィーは前立腺癌の骨転移の検索に必須の検査であるが, 定性検査であって定量検査ではない。我々は組織学的に前立腺癌と診断され, 骨シンチグラム上転移の認められた24例を対象に computerized digitizer を用いて骨転移の面積を測定し定量化を試みた。面積測定と同時に転移数も算定した。また相前後して血沈, LDH, 総酸フォスファターゼ, 前立腺性酸フォスファターゼ, アルカリフォスファターゼ, 1日尿中ヒドロキシプロリン・クレアチニン比を測定し, 転移面積および転移数との相関を検討した。その結果, 1) 各マーカーにおいて, 転移数よりも転移面積との相関が高かった。2) 転移面積とアルカリフォスファターゼとの間には高い相関が認められた($\gamma=0.75$)が, アルカリフォ

スファターゼの異常値出現率は低く、大部分が正常値内での相関であった。3) 転移面積と1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比との相関は高く ($r=0.78$) かつハイドロキシプロリン・クレアチニン比の異常値出現率が高いため、前立腺癌の骨転移の生化学マーカーとして1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比が有用と思われた。

緒 言

前立腺癌は最も骨転移を来しやすい悪性腫瘍の1つである。骨転移の検索には ^{99m}Tc 標識リン酸化合物による全身骨シンチグラフィが有用とされ、臨床的に広く用いられている。しかし骨シンチグラフィは定性検査であり、定量検査ではない。癌の進展度および治療効果を具体的に把握するためには骨転移の広がりやを定量的に表現する必要がある。今回我々は骨シンチグラム上の転移面積を測定することにより転移巣の広がりやを定量化する試みを行った。そして血中および尿中の腫瘍マーカーとの相関を検討して若干の興味ある結果を得たので報告する。

対 象

筑波大学附属病院に1976年1月より1981年12月までに入院し、組織学的に前立腺癌と診断された患者のうち、骨シンチグラム上骨転移を有する未治療患者11例およびホルモン療法に抵抗を示す13例の計24例を対象とした。なお骨転移を有しない前立腺癌1例を対照として加えた。年齢は47歳より81歳までで、平均70.4歳であった。うち70歳台が14例と最も多かった。

方 法

骨シンチグラムは ^{99m}Tc -MDP を10~15mCi 静注後3~4時間でSEALE社製LFOV型ガンマカメラにて全身前後画像を撮影した。縮小率は1/8.5であり、各患者の骨格の大小は無視しうると考えられた。骨シンチグラム上の骨転移の面積を転移巣の周囲をなぞる事によって、コンピューターが面積を計算するcomputerized digitizerにより測定した。前面および後面の面積をそれぞれ測定し、実測面積の平均値を転移面積(cm^2)とした。同時に転移数も測定したが、これは前面と後面でそれぞれ数え、多い方を転移数とした。なお面積および数の測定は同一人が行った。骨シンチグラフィ施行と相前後して可能な限り bone survey, Ga シンチ, 血沈, 血中LDH, アルカリフォスファターゼ, 総酸フォスファターゼ, 前立腺性酸フォスファターゼ(酸素法による), ハイドロキシプロリン1日尿中排泄量を測定した。そして骨シンチグラム上の転移面積および転移数と各種マーカーとの相関関係を求めた。

結 果

転移面積と前立腺性酸フォスファターゼ値の関係を図1に示す。直線は回帰直線を、集合点の帯状部分は前立腺性酸フォスファターゼの正常値を示している。相関係数(r)は0.27であり転移面積と前立腺性酸フォスファターゼとの間には相関関係は認められなかった。転移数と前立腺性酸フォスファターゼとの関係を図2に示す。相関係数は0.27であり転移数と前立腺性酸フォスファターゼとの間に相関関係は認められなかった。

転移面積と血中アルカリフォスファターゼとの相関係数は0.75であった(図3)。転移数と血中アルカリフォスファターゼとの相関係数は0.61であった(図4)。しかし正常値(2.6~10.0U)内に18例/21例が含まれていた。

転移面積と1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比(mg/g)との相関係数は0.78であった(図5)。転移数と1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン

図1 骨シンチグラムにおける転移面積(cm^2)と前立腺性酸フォスファターゼとの関係: 相関係数(r)=0.27であり相関を認めない($n=25$)。集合点の帯状部分は前立腺性酸フォスファターゼの正常値を示す。

図2 転移数と前立腺性酸フォスファターゼ：相関関係なし ($\gamma=0.27$, $n=25$).

図3 転移面積と血中アルカリフォスファターゼ：高い相関 ($\gamma=0.75$) を認めたが18例が正常値を示した ($n=21$).

図4 転移数と血中アルカリフォスファターゼ：軽度の相関を認めた ($\gamma=0.61$, $n=21$).

図5 転移面積とハイドロキシプロリン・クレアチニン比：高い相関 ($\gamma=0.78$) を認めかつ異常値が13例ある ($n=20$).

ン比 (mg/g) との相関係数は0.60であった (図6)。前立腺肥大症患者26例での値 (37.7 ± 8.9) を正常値とすると、この内には20例中7例しか含まれなかった。転移面積および転移数と LDH, 総酸フォスファターゼ, 血沈との間には相関関係は認められなかった。以上をまとめたのが表1である。Yは各種マーカー

を、nは例数を、Xは転移面積または転移数を、rは相関係数を示している。回帰直線を1次方程式で示した。1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比および血中アルカリフォスファターゼ値が転移面積との高い相関を示していた。また転移面積が転移数よりも高い相関を示した。

図6 転移数とハイドロキシプロリン・クレアチニン比：軽度相関 ($\gamma=0.60$) を認める。

表1 Yは各種マーカー, nは例数, Xは転移面積(上段), 転移数(下段), γ は相関係数を示している。

Y	n	X=total area of hot lesions	r
Hyp/cr.	20	$Y=13X + 49$	0.78
Alp	21	$Y=3.2X + 5.4$	0.75
LDH	25	$Y=21X + 280$	0.24
total ACP	25	$Y=1.5X + 5.1$	0.31
prostatic ACP	25	$Y=1.2X + 3.1$	0.27
ESR	24	$Y=0.04X + 27$	0.002

Y	n	X=numbers of hot lesions	r
Hyp/cr.	20	$Y=1.1X + 52$	0.60
Alp	21	$Y=0.29X + 5.4$	0.61
LDH	25	$Y=1.5X + 290$	0.15
total ACP	25	$Y=0.17X + 5.0$	0.28
prostatic ACP	25	$Y=0.15X + 2.8$	0.27
ESR	24	$Y=0.46X + 23$	0.21

図7は骨シンチグラム陽性を100%とした時の各種マーカーの異常値出現率を示している。X線写真上陽性を示した症例が77%であった。また転移面積と高い相関を示した尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比は65%と高値を示したのに対して、アルカリフォスファターゼは14%と低い値を示した。

考 察

前立腺癌は骨転移を来しやすい疾患として知られており、永田ら¹⁾によれば剖検300例中約2/3に骨ならびにリンパ節への転移を認めた。また小林ら²⁾は初診時すでに19%に骨転移を有すると報告している。

図7 異常値出現率：骨シンチ陽性を100%とした時の各種マーカーの異常値出現率を示している。

骨転移の有無の検索には、従来主に骨X線写真が用いられてきたが、大塚ら³⁾および木下ら⁴⁾の報告によると20%に false negative が認められたという。我々も23%に false negative を認め、骨転移の早期発見を骨X線写真に求める事は困難と思われる。Subramanianら⁵⁾が1971年^{99m}Tc 標識リン酸化化合物による骨シンチグラフィーを初めて行って以来、画像の鮮明化、撮影時間の短縮などの利点により急速に普及し、現在前立腺癌の浸潤度判定のためにほぼルーチン化されている⁶⁾。また骨シンチグラフィーは血清酸フォスファターゼとともに治療効果をよく反映するとされ、経時的に撮影されて経過観察に利用されている³⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾。

骨シンチグラム上の骨転移の広がり客観的に把握するための試みは従来よりなされてきた。すなわち、木下ら⁴⁾は骨転移数を0, 1~3, 4以上に分類し、血清酸フォスファターゼおよびアルカリフォスファターゼとの関係を検討して、転移数が増加する程両者とも高値を示すと述べている。木田ら⁹⁾¹⁰⁾は骨シンチグラムをRI集積度の違いによって4色カラー処理し、最もRI集積の高い部分の色調面積比をもって骨転移巣の広がりを定量化し、RIAキットによる前立腺性酸フォスファターゼとの高い相関を認めた。

我々は本学赤塚ら¹¹⁾の開発した computerized digitalizer を使用して骨シンチグラム上の転移面積を実測した。転移数の算定および面積の測定は同一人が行ったが、事前に2名が数例の面積測定を行ない、再現性のある事を確認した。転移の判定に関しては利波ら⁶⁾も指摘しているように、後面像での肋骨および腰椎の病巣の判断が困難であると思われた。また転移巣のRI集積度の強さ、すなわち像の濃淡は今回考慮しなかったため木田らの方法に比し、やや客観性に欠けるものの、測定が容易なため今後とも充分利用可能と思われる。

Stone ら¹²⁾によればホルモン療法に抵抗を示す指標

として骨シンチグラム上の骨転移の再燃増悪が最も重要である。今回の我々が対象としたホルモン療法抵抗例は、全例骨シンチグラム上増悪を示していた。

次に骨転移面積および転移数と各種マーカーとの相関について述べる。前立腺癌に非特異的なマーカーである血沈、LDH との相関はみられなかった。特異的なマーカーである血清酸フォスファターゼとの相関が認められなかった事は、骨転移巣以外の、主に前立腺病巣よりの影響が無視出来ない程大きいと思われる。転移面積と血清アルカリフォスファターゼ値との間に高い相関が認められたが、アルカリフォスファターゼは骨以外にも小腸粘膜、腎にも存在し、カルシウム、磷の代謝に関与している。骨破壊がおこると代償的に骨芽細胞が刺激され、細胞内および血中のアルカリフォスファターゼが高値を示すに至る。すなわち造骨機転が働いている場合高値となる¹³⁾。骨反応の特異的なマーカーであるアルカリフォスファターゼとの高い相関関係は納得出来る結果と思われるが、図3、図4、図7で明らかな様に異常高値を示す割合が低く、正常値内での相関が認められており、骨転移のマーカーとしては不適當であろう。

1日尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比と転移面積との間にも高い相関が認められた。しかもアルカリフォスファターゼに比し異常値出現率が高い。ハイドロキシプロリンは骨を形成する有機質であるコラーゲンの代謝産物であり、骨転移を有する前立腺癌患者の尿中に高濃度に認められ、骨転移の指標として有用とされている¹⁴⁾¹⁵⁾。骨転移面積と尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比との高い相関はハイドロキシプロリン・クレアチニン比が骨転移の有無の単なる指標のみならず、骨転移の広がりを示す指標としても有用であると思われる。ただ、骨シンチグラム上の異常集積は転移巣に対する防御反応としてひきおこされる反応性造骨によりハイドロキシアパタイトの turnover の亢進によっておこされるとされ¹⁶⁾、これは骨転移にのみ特異的なものではない。またハイドロキシプロリン尿中排泄量増加も骨転移以外の骨疾患時にも増加するため、骨転移に特異的ではないので、注意深い除外診断が必要であろう。

結 語

前立腺癌患者24例の骨シンチグラム上の骨転移巣の面積を computerized digitizer を用いて測定し、骨転移巣の広がり の定量化を試みた。そして血中および尿中の腫瘍マーカーとの相関を検討し、次の様な結果を

得た。

1) 転移数および転移面積と血沈、LDH、血清総および前立腺性酸フォスファターゼとの間には相関関係は認められなかった。

2) 転移面積と血中アルカリフォスファターゼとの間に高い相関を認めたが、アルカリフォスファターゼの異常値出現率は低かった。

3) 転移面積と尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比との間には高い相関が存在し、しかもハイドロキシプロリン・クレアチニン比の異常値出現率は高かった。

以上より前立腺癌における骨転移の広がり の指標として尿中ハイドロキシプロリン・クレアチニン比が最も有用であると思われる。

稿を終えるにあたり、御校閲いただいた小磯謙吉教授に深謝致します。なお本論文の要旨は第70回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 永田 均, 佐々木信之, 池田嘉之, 竹中生昌: 前立腺癌の転移について一邦邦剖検例300例の統計的観察一. 西日泌尿, 38, 164, 1976.
- 2) 小林徳郎, 三品輝男, 都田慶一, 荒木博孝, 藤原光文, 前川幹雄, 渡辺 決: 前立腺癌の臨床統計的観察. 西日泌尿, 41, 487—496, 1979.
- 3) 大塚 薫, 安藤 研, 片山 喬, 島崎 淳: 前立腺癌の骨病変. 臨泌, 34, 139—143, 1980.
- 4) 木下正之, 五十嵐文太郎, 野垣謙二, 岡田清己, 岸本 孝: 前立腺癌患者の^{99m}Tc 磷酸化合物による骨シンチグラフィーの臨床的検討. 臨泌, 35, 1067—1072, 1981.
- 5) Subramanian, G. and McAfee, J.G.: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. Radiology, 99, 192—196, 1971.
- 6) 利波紀久, 上野恭一, 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 骨シンチグラフィーの検討. 核医学, 14, 493—500, 1977.
- 7) Fitzpatrick, J.M., Constable, A.R., Sherwood, T., Stephenson, J.J., Chisholm, G.D. and O'donoghue, E.P.N.: Serial bone scanning: The assessment of treatment response in carcinoma of the prostate. Brit. J. Urol., 50, 555—561, 1978.
- 8) Pollen, J.J., Gerber, K., Ashburn, W.L. and Schmidt, J.D.: Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate. Cancer, 47, 2585—2594, 1981.
- 9) 木田利之, 成田 滋: 腎性骨異常栄養症における全身骨シンチグラフィーの画像解析および定量化の試み. 核医学, 15, 1191—1196, 1978.

- 10) 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ー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.
- 11) Akatsuka, T., Kubo, T. and Takatani, O.: An interactive system for quantitative reading of biomedical images. Proc. of the 5th international conference on pattern recognition. 889—892, 1980.
- 12) Stone, A.R., Hargreave, T.B. and Chisholm, G. D.: The diagnosis of oestrogen escape and the role of secondary orchiectomy in prostatic cancer. Brit. J. Urol., 52, 535—538, 1980.
- 13) Turek, S.L.: Orthopaedics, principles and their application, Third edition, 125, J.B. Lippincott Company, 1977.
- 14) Mooppan, M.M.U., Wax, S.H., Kim, H., Wang, J.C. and Tobin, M.S.: Urinary hydroxyproline excretion as a marker of osseous metastasis in carcinoma of the prostate. J. Urol., 123, 694—696, 1980.
- 15) 林正健二: 前立腺癌骨転移の指標としての尿中ハイドロキシプロリンの検討 (I). 日泌尿会誌, 74, 76—80, 1983.
- 16) 角 文明, 中島哲夫, 砂倉端良, 石原明徳, 佐々木康人, 永井輝夫: 骨スキャン上欠損像を呈した骨病変. 核医学, 17, 655—664, 1980.

(1983年5月28日受付)