

《原著》

## 加令者の骨シンチグラム

(1)  $^{99m}\text{Tc}$ ポリリン酸による骨シンチグラム

\*\*山本 光祥 \*千葉 一夫 \*\*丹野 宗彦  
 \* 山田 英夫 \* 松井 謙吾 \*\*山田良之助  
 \* 飯尾 正宏

## はじめに

高令者には、いわゆる骨粗鬆症が多くみられ、又動脈壁・気管枝壁などへのカルシウム沈着などとも関連し、加令に伴う骨代謝は重要な課題である。骨シンチグラムとX線写真により代謝、形態、両面より老人性骨疾患を眺めることが可能である。骨シンチグラム検査を行なえば、X線検査で診断が不可能な時点、又X線的に疑わしい時点で、骨腫瘍、骨転移悪性腫瘍、骨髓炎、リンパ腫、ページエット氏病などの骨疾患においても、陽性の所見が得られるとされている。在来のX線診断法で検出診断しうるのは、骨カルシウム含量に30~50%に及ぶ変化が生じたときであって、早期診断は難しい。全身スキャンニング法も普及ってきており<sup>1,2,3,4,5</sup>、骨スキャンの重要性は今後増加するものと思われる。現在、各種の骨RIスキャンニング法が試みられているが、核種の選定上、 $^{99m}\text{Tc}$ がシンチグラフィーに最も適しているRIとされており、 $^{99m}\text{Tc}$ を用いた骨シンチグラム検査の実現は、待望されていたものである。ここに新たに紹介する $^{99m}\text{Tc}$ -tin-polyphosphate（以下Tc-tin, p. p.と略する）は、1971年Sabramanianにより導入され、その後米国では広く検討がなされ、普及はじめている<sup>7,8</sup>。我々もTin-p. p.を使用する機会を得たので、臨床例に用いて検査を行ない、以下の知見を得たのでこれを報告する。

## 方法及び対象

Diagnostic Isotopes Inc の Polyphosphate kit, Di-nacowより得た $^{99m}\text{Tc}$ 溶液を用い、63~85才の男6名、女5名、計11例について、nuclear chicago HP. Sci-

nitation camera (10例について)、島津製 Scintillation scanner SCC-130w (1例の全身スキャン)を用いて骨スキャンを行なった。また4例に $^{99m}\text{Tc}$ -tin, p. p.注入後10分、15分、30分、60分、2時間に採血を行ない血中クリアランスを、又24時間尿の蓄積を行ない尿中への $^{99m}\text{Tc}$ の排泄を測定した。 $^{99m}\text{Tc}$ -tin, p. p.溶液は、85% methanolで展開し、標識の性質を検討した。

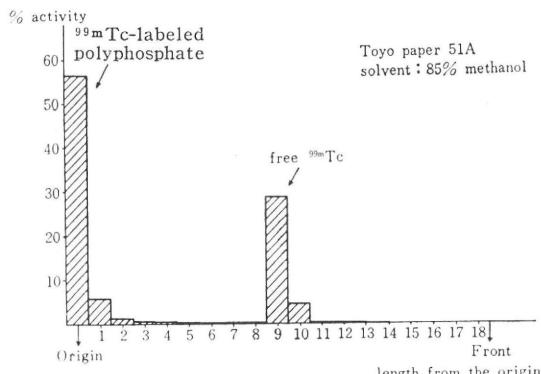
得られた像を phosdac (きもと Co. 東京)の画像分析デジタルカラー処理装置により処理して、検討した。又、注射後スキャン開始までの間隔は、2時間~4時間と症例により変えてスキャン実施時間についても考慮した。

## 結果

1) 製剤中の free  $^{99m}\text{Tc}$ 

Kitの1バイアル (100 mg の polyphosphate と 2 mg の塩化第一すず含有) に、3 ml (30 mci) の $^{99m}\text{Tc}$ 溶液を注入、混合して得た製剤を、ペーパークロマトグラフィーにより分析した。総放射能の約1/3は、free  $^{99m}\text{Tc}$ と

Fig. 1 Paperchromatogram of  $^{99m}\text{Tc}$  polyphosphate. After chromatography approximately 30% of  $^{99m}\text{Tc}$  is found to be present as free.



\* 東京都養育院付属病院核医学放射線部

\*\* 東京慈恵会医科大学第2内科

受付: 47年9月

別刷請求先: 東京都板橋区栄町35-2

東京都養育院付属病院核医学放射線部 山本光祥

Table 1

case	sex	age	clinical diagnosis	finding of scan image
1	男	71	myocardial Infarction, bilateral leg pain	No abnormal accumulation of activity
2	男	73	lumbago	"
3	女	85	back pain	Abnormal accumulation of activity at medial side of the knee joint
4	女	62	lumbago liver cirrhosis	No abnormal accumulation of activity
5	女	63	deformity of spinal column	Deformity of lumbar vertebra was visualized where abnormal accumulation of activity was seen
6	女	81	spinal tumor	Relatively high accumulation of activity but not significant
7	女	81	rheumatoid arthritis	Abnormal accumulation of activity was seen at left bones of the hand and bilateral knee joint
8	男	73	multiple myeloma	Abnormal accumulation of activity at bones of foot
9	男	69	prostata ca? Hypertension	No abnormal accumulation of activity
10	男	73	osteoarthritis deformans	Abnormal accumulation of activity at right temporal region of the skull
11	男	70	metastatic bone tumor of the skull (unknown origin)	Abnormal accumulation of activity at left temporal and parietal region of the skull

Table 2

R I	主要放射線 エネルギー	半減期	投与量	被曝線量		特 徴
				骨	全 身	
<sup>47</sup> Ca	1.31 Mev	4.7 d	100 $\mu$ ci	3.1	0.72	エネルギーが高すぎて、スキャンに適さず
<sup>85</sup> Sr	513 Kev	65 d	75 $\mu$ ci	3.1	1.6	$\beta$ 線を欠き、適当なエネルギーであるが、物理的、生物学的半減期が長く被曝量が多い
<sup>87m</sup> Sr	388 Kev	2.8 h	3 mci	0.3	0.02	母核の半減期(87 y)が80時間と短く、高価
<sup>18</sup> F	511 Kev	1.9 h	10 mci	0.36	0.07	サイクロトロンで作られるため一般化しにくい
<sup>157</sup> Dy-HEDTA	326 Kev	8.1 h	10 mci			同 上
<sup>99m</sup> Tc-p. p.	141 Kev	6.04 h	10 mci	0.45	0.045	☆

して存在するという結果を得た。(図-1 参照) これは当然骨以外のバックグラウンドを上昇させるものであるから、何らかの処理が必要と考えられる。

## 2) 血中クリアランス

4例について、血中クリアランスを測定したが、120分後に血中の総放射能は投与直後の1/3～1/2に減少し、

急速な血中よりの消失を認めた。(図-2 参照)

### 3) 尿中排泄

4例について、注射後24時間蓄積させた尿と、同一バイアルより作成したスタンダード(注射量と同量)の各々に水を加え、同容量として放射能を測定した。24時間の尿中排泄率は、59.1% (症例5), 42.7% (症例4)

Fig. 2  $^{99m}\text{Tc}$ -polyphosphate clearance from the blood. All cases showed rapid clearance with mean  $T^{1/2}$  of 60 min.

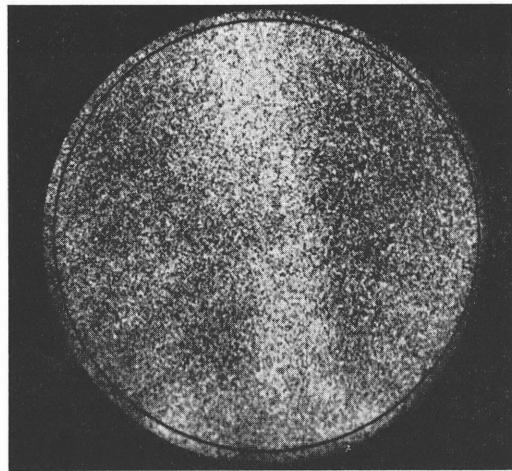
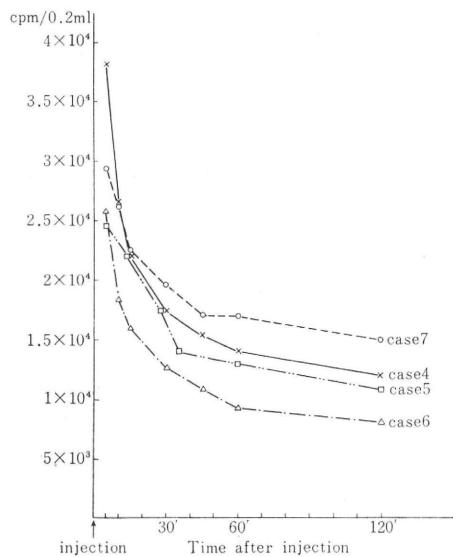


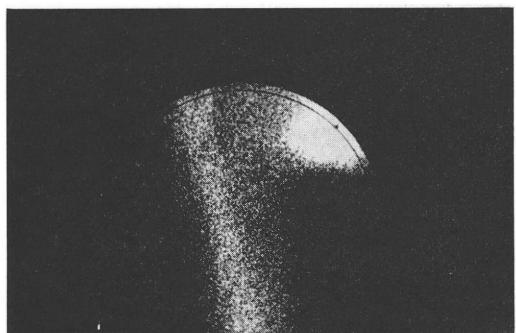
Fig. 3  $^{99m}\text{Tc}$ -polyphosphate accumulation to the spine of ribs (73 y.o. male)

41.9% (症例 7), 26.0% (症例 6—注入後約 12 時間の蓄尿による) という結果を得た。

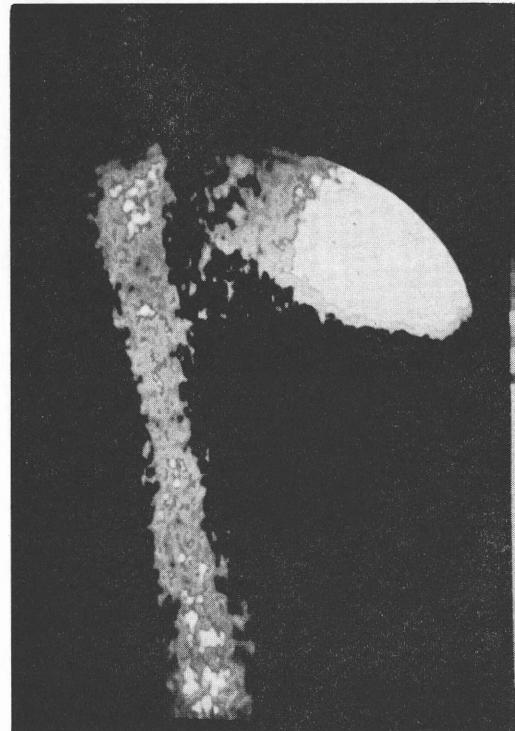
#### 4) 骨スキャン

全例において明瞭度の差はみられるが、頭蓋骨、背椎、骨盤、長管骨への放射能の集積像がみられた。なかには肋骨像も比較的明瞭にみられる例もあった。(図-3 参照)

画像分析デジタルカラー処理装置で、像を分析するこ



(a)



(b)

Fig. 4  $^{99m}\text{Tc}$ -polyphosphate accumulation to femur and data processing by Phosdac. Increased background (a) caused by free  $^{99m}\text{Tc}$  is eliminated after data processing (b)

とにより、骨への集積像、又病巣への異常集積像をより明確に表示することができた。(図-4 参照)

注射後のスキャン開始の時期について検討した結果、2時間から4時間の間であれば画像の明瞭度に影響を及ぼす大きな要因になるとは思われない。検査対象になった症例の臨床診断及び骨スキャン所見は、表1の如くである。

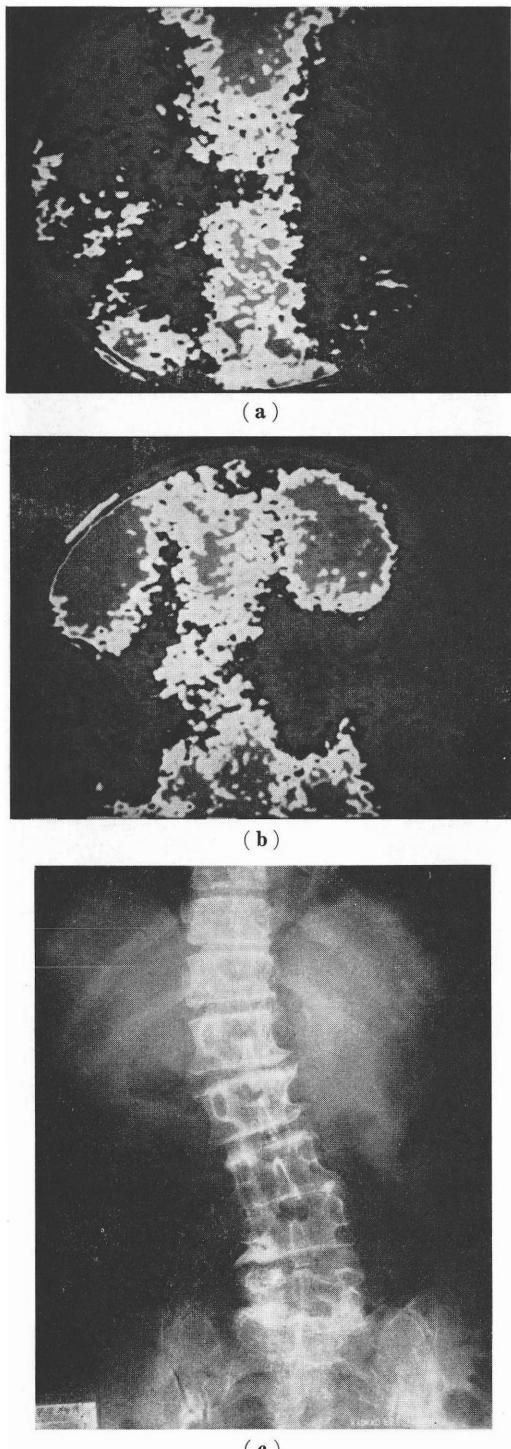


Fig. 5 Bone scan of the case No.5(73 y. o. male). Decreased activity in the thoracic spine (a)

and increased activity in the lumbar spine (b) is observed. The latter coincide with the region of marked bridge formation (between L3 and L4) as is seen in X ray film (c).

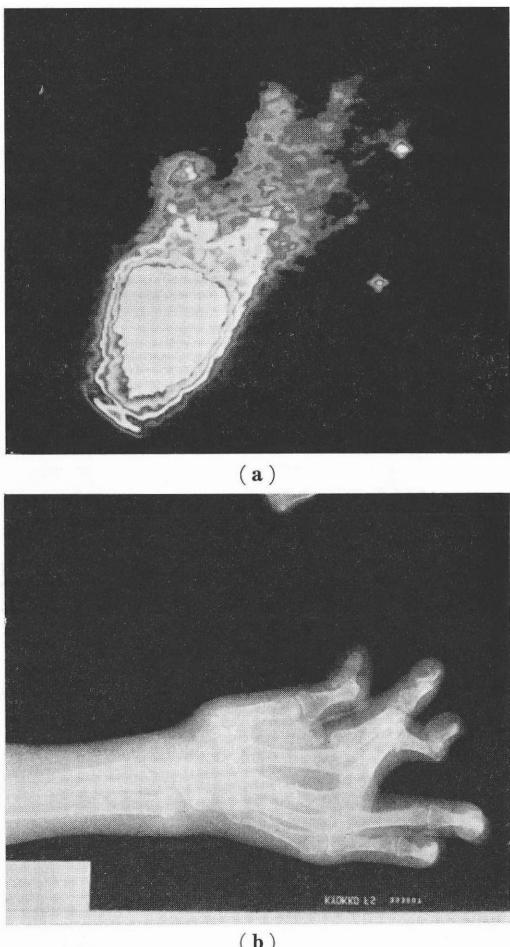


Fig. 6 Bone scan of the case No. 7  
Hand joint of the case with rheumatoid arthritis  
accumulate the label significantly.

○図5は症例5のものである。(図5 (a) (b) : r カメラによるシンチグラムを画像分析デジタルカラー処理装置によりカラー処理したモノクロ写真, (c) : X線写真) この症例は腰椎に変形がみられ, 脊骨形成部に放射能の集積が多く(図 (b) 参照), また胸椎にX線では検出不可能な骨代謝障害部が欠損部として描出されている。

○図6は, 症例7のもので, 手掌部の放射能の異常な集積像は, リュウマチ性病変によるものと思われる。

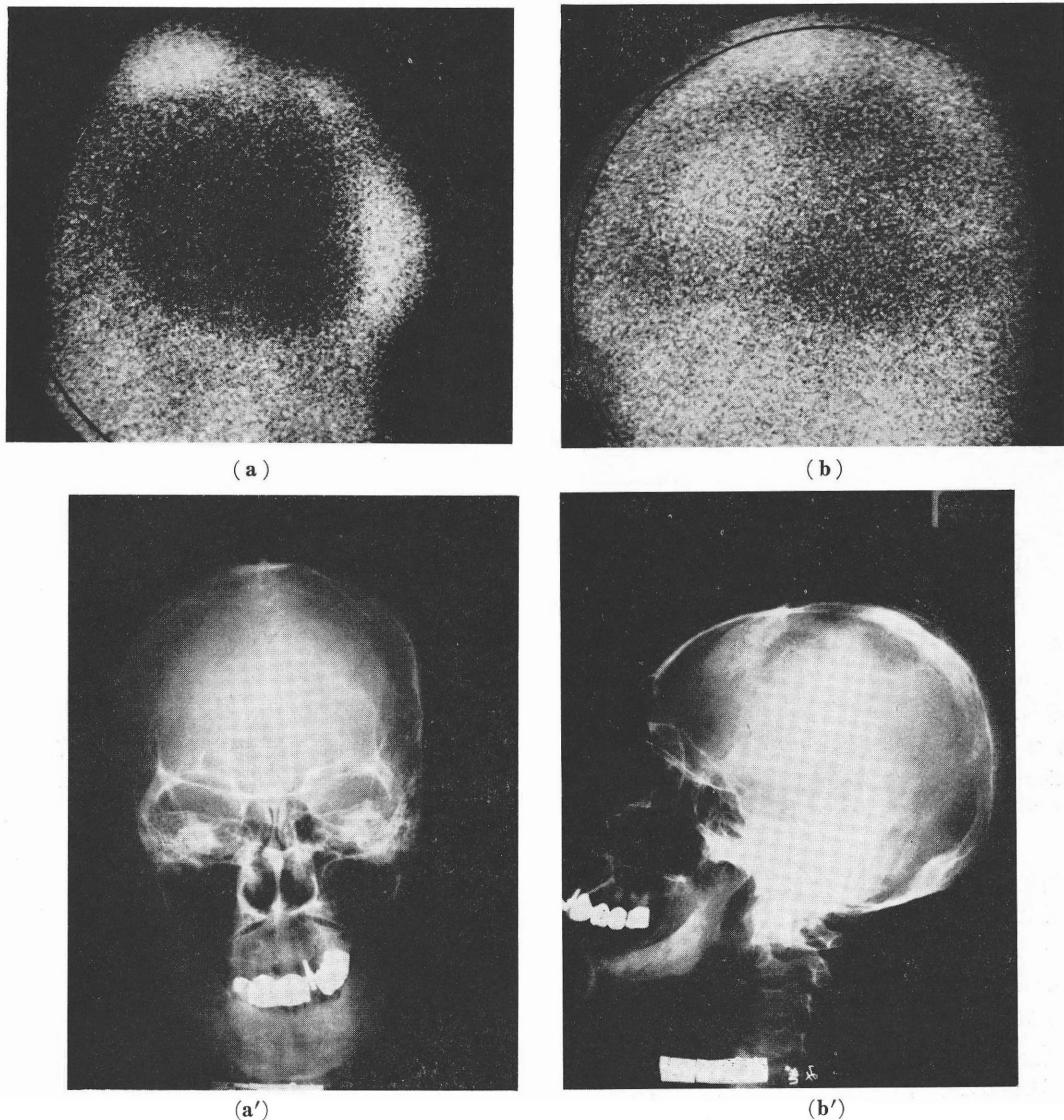


Fig. 7 Bone scan of the case No. 11

Abnormal accumulation of activity in the metastatic tumors of the skull.  
 ((a) (a')-anterior view (b) (b')-lateral view)

○図7は、症例11のもので、原発巣不明の頭蓋の転移性骨腫瘍への放射能の異常な集積が著明である。

### 考 察

phosphatesが骨に存在し、hydroxyapatiteに組み入れられるということは、以前から知られていた。

従来用いられていた bone-seeking isotope は、<sup>47</sup>Ca, <sup>95</sup>Sr, <sup>87m</sup>Sr, <sup>18</sup>F, <sup>53</sup>Sm, <sup>171</sup>Er, <sup>139</sup>Ba, <sup>185</sup>Ba, <sup>157</sup>Dy HEDTA

等である。これらは表2に示す如くそれぞれ問題点があり、広く骨スキャン<sup>16)</sup>に常用されるRIとしては、いま一步の感を呈している。

<sup>99m</sup>Tc-tin. p. p. は bone-seeking agent を求めてなされた多くの研究の結果得られたものであるが、その骨集積性を示す化学的要因については、未だ完全に究明されてはいない。骨の mineral phase に存し、代謝されるものといわれている。

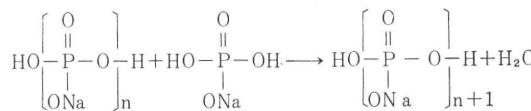
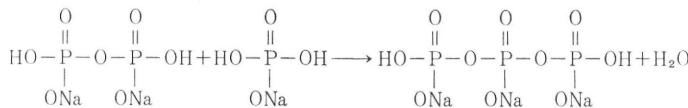
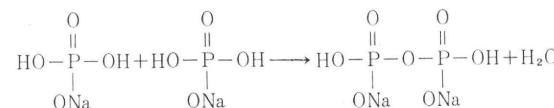


Fig. 8 Formation reactions of sodium polyphosphates

種々な長さのものがあるが、polyphosphate の chain には、sphephadex G-25 と、G-50 columns による gel-filtration により、大きさに従って分画することができる。それぞれの fraction を、分子量について分析し、凍結乾燥して保存し、第一塩化スズを用いた  $^{99m}\text{Tc}$  標識の用に供するとされている。(図-8 参照)

p. p. の動態は、その分子量により異り、4,000~6,000 (chain length 30~45) のものが骨に最も良く集積し、bone-to-nontarget tissue ratios も良い。70 以上は網内系に、30 以下は、prolonged vascular activity を示すと云われる。第一すどイオンの存在が、p. p. と  $^{99m}\text{Tc}$  との結合に必要であることは、double-labeled  $^{99m}\text{Tc}$   $^{119m}\text{Sn}$  polyphosphate を用いての実験により明らかにされている。

$^{99m}\text{Tc}$ -tin. p. p.<sup>9)</sup>を作成するには、HCl 溶液内で  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate 溶液と  $\text{SnCl}_2$  を混合し、さらに 10% Na polyphosphate 溶液を加えて pH を 7.3 に調節すれば millipore filter (0.22 micron) で filtration する操作により、滅菌製剤を得る。又、簡単な Kit method も開発されている。

著者らの使用した Diagnostic Radioisotopes 製の Kit は、polyphosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) polymer と、第一塩化すどが、Lyophilized dry powder としてバイアルにいれられているもので、これに  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate solution を加え、1~2 分よく震盪混和することにより調剤する。

安定性は調整後 9 時間、shelflife は 6 週間である。成人一人当り 5~10 mCi に相当する混合溶液をバイアルから吸引し、被検者に静注する。静注後 2~5 hrs の間にシンチグラムを記録する。

この tin. p. p. は、thermo-stable な polymer で、autoclave による滅菌操作も可能であり、無菌的で pyrogen-free な状態で供給されている。

上記の kit method は簡便で実用性の高いものと思われるが、著者らの分析では、前記の如く総放射能の 1/3 は free の  $^{99m}\text{Tc}$  として存在するという結果を得たので、free の  $^{99m}\text{Tc}$  をカラムによって除くことにより、より良いシンチグラムを得ることができよう。

Murray<sup>10)</sup>によれば、兎を用いて注入 4 時間後に調べた tin. p. p. の組織分布は、骨：血液：骨髓：筋肉 = 40 : 11. 2 : 4.4 : 1 である。

Subramanian の  $^{99m}\text{Tc}$ -p. p. と  $^{85}\text{Sr}$  を用いた simultaneous distribution study によれば、注射後 3 hrs の分布は、 $^{99m}\text{Tc}$ -compound では血液 4.1%，骨 52.5%，肝臓 1.74%， $^{85}\text{Sr}$  では、血液 2.1%，骨 55.1%，肝臓 0.71% であり、両者は近似の結果を示した。しかし、 $^{99m}\text{Tc}$ -compound は腸管にほとんど分布せず、又網内系、骨髓への分布も少く、尿への排泄が多い特徴をもっている。このために  $^{99m}\text{Tc}$ -p. p. では target-nontarget ratio が高まるのであろう。ほとんどの標識された tin. p. p. の

放射能は、投与後数日間に simple phosphate として排泄される。著者らの測定によると、前記の如く対象が老人であるが、投与量の 40~60% の放射能が 24 時間で尿に排泄された。又、血中クリアランス測定では、120 分後に放射能は投与直後の 1/3~1/2 へ減少する結果を得た。MIRD 法の計算による Dosimetry は、全身 0.0045 red/mCi、血液 0.0098 red/mCi、骨 0.045 red/mCi、骨髄 0.01 red/mCi、腎 0.0568 red/mCi、膀胱 0.8874 red/mCi である。bone-seeking isotope としては、被曝総量は最も少ないものである。

Subramanian らは、全く副作用をみることなしに 350 名以上に tin. p. p. による骨スキャン検査を行ない、数例の原発性又は転移性の腫瘍性疾患の患者において異常スキャンを得、多くの例で平行して行なった <sup>18</sup>F と比較し、tin. p. p. の優位性を主張している。又、非腫瘍性疾患に関しては、他の骨集積性 (bone-seeking) 放射性核種と同様に放射能の異常集積像は病態による特異性を示さず、又純粹に骨融解性の病巣は描出されないとしている。ページェット氏病、異所性化骨、骨髄線維症、腎性骨異常栄養症、骨軟化症、慢性又は急性骨髄炎、骨折、切断部位、関節炎、等で所見が得られる。さらに小児の骨スキャンへの応用も検討しており、30 人以上的小児のスキャンを行ない、 $\gamma$  カメラで速やかに記録することにより、良い像が得られ、小児の骨スキャンにも有用であるとしている。

老人では骨皮質の厚さも減少<sup>11)12)13)</sup>しており、著者らの tin. p. p. による骨スキャンは、米国の成人患者のデーターに比すると必ずしも満足すべきものではない。(70 才代で男約 10%、女約 35% の減少) 又、bone mineral tracer としての <sup>85</sup>Sr による骨への分布のラットでの実験では幼若、成熟、老熟で分布率は、4: 2: 1 であるとの報告もある。老人で鮮明な像をえることは非常に難しいのも当然と思われる。これを裏付けるように著者らの <sup>87m</sup>Sr の老人骨スキャンは、tin. p. p. に比しても極めて不満なものにとどまっている。この観点からすれば、今回の tin. p. p. によるスキャンは高く評価されるべきと考える。又、画像分析デジタルカラー処理装置を用いて画像処理を行なうことにより、情報量をますことが可能になり、今後多方面において種々の検査に大いに活用されるべきものと思われる。

## 結論

新しい bone-seeking agent <sup>99m</sup>Tc-tin. p. p. を用い、11 例の種々の骨疾患をもつ老人のスキャンを行ない、骨

皮質が減少している老人としては、満足しうる結果を得た。

血中クリアランス測定においては、投与後 2 時間では血中放射能は投与量の 1/2~1/3 であり、又尿中排泄率測定においては、24 時間尿に投与量の 40~60% の排泄がみられた。

phosphates kit (Diagnostic Radioisotope 製) による <sup>99m</sup>Tc tin-p. p. を、ペーパークロマトグラフィーにより分析し、約 1/3 の放射能が free の Tc として存在するという結果を得た。

free の Tc による back ground を消去し、疾患部を明瞭化するため、画像分析デジタルカラー処理装置によりシンチグラムを処理し、これについても検討を行なった。

## 結語

<sup>99m</sup>Tc-tin. p. p. は骨スキャンに有用な放射性核種であり、今後広く用いられるものと思われる。しかし、現在の製剤では free の <sup>99m</sup>Tc が相当多く残るので、何らかの方法でこれを除く必要があり、今後の改良が必要である

## 文献

- 1) 上田英雄、飯尾正宏：核医学臨床生理診断法、医歯薬出版、1971
- 2) 油井信春、小山田日吉丸：<sup>85</sup>Sr による骨シンチグラム、日本医学放射線学会誌 29, 989, 1969
- 3) 平木辰之助、久田欣一：<sup>85</sup>Sr による骨シンチイメージの試み、核医学 6, 197, 1969
- 4) 東浦利昌：骨の悪性腫瘍、特に転移の <sup>85</sup>Sr スキャニング、核医学 6, 109, 1969
- 5) W. P. Crutchlow: <sup>85</sup>Sr scintimetry of the Hip in Osteoarthritis and Osteonecrosis, Amer. J. Roentgenol, 109, 803, 1970
- 6) R. E. O'MARA et al: 157 Dy-HEDTA and Bone-Scanning Agent. J. Nucl. Med, 13, 400, 1972
- 7) G. Subramanian et al: A New complex of <sup>99m</sup>Tc for skeletal Imaging, Radiology 99, 192 1971
- 8) G. Subramanian et al: <sup>99m</sup>Tc-Polyphosphate PP 46: A New Radiopharmaceutical for skeletal Imaging, J. Nucl. Med. 12, 399, 1971.
- 9) M. K. Dewanjee et al: Chemical properties and Biologic Distribution of Technetium-Tin-Polyphosphate, J. Nucl. Med. 13, 427, 1972
- 10) I. P. C. Murray et al: Skeltec, A Thermo stable-

- <sup>99m</sup>Tc Agent for Skeletal Scintigraphy., J. Nucl. Med. 13, 455, 1972.
- 11) E. G. Bell, et al: Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-Polyphosphate Bone scanning for Neoplastic skeletal Disease., J. Nucl. Med. 13, 413, 1972
- 12) Garamella V. S. Rayudu et al : Comparison of <sup>99m</sup>Tc-Tin(II) Polyphosphates, <sup>87m</sup>Sr, and <sup>18</sup>F in Bone Imaging., J. Nucl. Med. 13, 462, 1972
- 13) E. G. Bell et al : Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-Polyphosphate as a Pediatric Bone Scanning Agent, J. Nucl. Med. 13, 412, 1972.
- 14) 折茂肇: 老化と骨代謝, 総合臨床 21, 2093, 1972
- 15) 吉井弘文: 放射性ストロンチウム-85に関する研究, 熊本医学会雑誌 43, 427, 1969
- 16) 藤田拓男: 老人とカルシウム代謝, 内科 30, 62, 1972
- 17) 吉井弘文, 片山健志: Sr-85に関する研究, 核医学 6, 54, 1969

## Summary

### Bone scintigraphy of the aged patient

#### (1) <sup>99m</sup>Tc-polyphosphate bone scintigraphy

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

*Mitsuyoshi Yamamoto, Kazuo Chiba, Munehiko Tanno,  
Hideo Yamada, Kengo Matsui, Ryosuke Yamada & Masahiro Iio*

Application and evaluation of new bone seeking radiopharmaceutical, <sup>99m</sup>Tc-polyphosphate were reported here. Also analysis of image by digital color display data analyzer (Phosdac) was performed. The subjects of study are cases at Tokyo metropolitan Geriatric Hospital ranging from 63-85 years old, with several kinds of bone diseases.

Polyphosphate kits (Diagnostic Isotopes Inc.) were used to prepare <sup>99m</sup>Tc label and Pho/gamma HP  $\gamma$ -camera was used for scintigraphy. The images obtained were further analyzed by Phosdac to obtain clear image of the bone system. In the final preparation, presence of approximately 30% of free <sup>99m</sup>Tc was noticed by paperchromatography.

<sup>99m</sup>Tc-p. p. was cleared from the blood with half time

of about 60 minites. Urinary excretion is proved to be 40-60% within 24 hrs.

Bone system was visualized rather clearly with high accumulation of the label to the diseased region in spite of the fact that geriatric cases had marked general osteoporotic tendencies. In some cases ribs were clearly visualized and different information from that of X-ray was obtained by scanning images. Data processing by Phosdac increased diagnostic accuracy by enhancing the difference of the density of the image as well as eliminating the background caused by free <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>. In conclusion <sup>99m</sup>Tc-polyphosphate was proved to be useful for bone scanning in geriatric cases. Digital color display data analyzer was successfully applied for the processing of the original data.