

《使用経験》

電解法により作成された^{99m}Tc 標識化合物の臨床的評価

渡辺克司* 川平建次郎*
鶴井逸馬* 森田一徳*

1. 緒言

近年、シンチグラフィーの分野における^{99m}Tc - 標識化合物の開発、利用はめざましいものがある。これは、シンチグラフィー用核種として^{99m}Tc のもつすぐれた物理的、化学的性質によるものであるが、このような傾向の増大は^{99m}Tc - 標識化合物を実際に使用する立場にある者に様々な問題を惹起せしめている。すなわち、^{99m}Tc の物理的半減期が6時間と短いため、従来から広く用いられてきた放射性医薬品のように、既に調剤された形で^{99m}Tc - 標識化合物を入手することは困難である。したがって、使用者は使用のたび毎にミルキングによって得られた^{99m}TcO₄⁻に、種々の化学的操作を加えて調剤しなければならない。人体への投与を目的とした注射用製剤であるので、当然、無菌操作が必要である。また、mCi量を取扱うことになるので、調剤に伴う被曝の軽減も計る必要がある。^{99m}Tc - 標識化合物の使用頻度が増加するにつれて、できるだけ簡単に無菌調剤する方法の開発が強く望まれてきた所以である。

^{99m}Tc による標識化には、従来から主に還元法が用いられてきた。Fe(III)-ascorbic acid 法^{1), 2)}, SnCl₂ 法³⁾, Na₂S₂O₃ 法⁴⁾, NaBH₄ 法⁵⁾ などが開発されてきたが、実際的な標識法としてはそれぞれ難点が多く、決して満足すべきものではなかった。この点、Benjaminら^{6), 7), 8)}により開発された

電解法は、従来の標識法と比較して非常に簡単であるところに特徴がみられる。欠点は用いる装置が複雑なことにあったが、池田^{9), 10)}らはこの点に改良を加えた簡単な反応装置を試作し種々の^{99m}Tc - 標識化合物を得ることに成功した。この装置は、既に「オートラベラー」という商品名でダイナボット RI 研究所より一般の使用に供されている。われわれは、この装置を使用し、得られた^{99m}Tc - 標識化合物を臨床例に使用して評価を行ったので、その成績について報告する。

2. 検査方法

2・1 ^{99m}Tc - 標識化合物の調剤

^{99m}Tc はダイナボット RI 研究所の Dinacow および Mallinkrodt 社製の Ultra Techne Kow よりミルキングによって得られたものを使用した。電解法の装置については、池田⁹⁾らの詳細な報告があるので省略するが、電極は陰極に Pt、陽極に Sn または Zr が用いられ、15ml 用の無菌バイアル中に攪拌のためのスターラーと共に無菌的に封入されている。このバイアル中に目的に応じた電解液を注入し、指定時間内に一定の電流を通電した後、^{99m}TcO₄⁻ と混和して^{99m}Tc - 標識化合物を得るものである。

2・2 検出器

検査には症例および検査の種類に応じて、シンチカメラおよびシンチスキャナーのいずれかが用いられた。シンチカメラは Nuclear Chicago 製の Pho/Gamma III で、1,000 孔の平行多孔型コリメーターまたはダイバージングコリメーターを使用し、ポラロイドフィルム (Type 107) またはライフサイズアダプターにより X 線フィルムに記録

*九州大学医学部放射線科

受付：49年2月18日

別刷請求先：福岡市東区大字堅粕1276 (〒812)

九州大学医学部放射線科

渡辺克司

した。R I アンギオグラフィーは東芝製シンチカメラ (GCA-102) を用いビデオテープに記録の上; NUMOS による画像処理を行った。また、シンチスキャナーは島津製の SCC-150S, SCC-230 S-A で、それぞれ 257孔、焦点 15cm および 55 孔、焦点 10cm のハニカムコリメーターを装着して使用した。スキャン速度は、80~100cm/min., 記録は写真記録である。

2・3 調査対象

昭和48年6月より昭和48年11月末までの6ヶ月間に、電解法により調剤された ^{99m}Tc -標識化合物を用いて臓器シンチグラフィーを行った症例を調査の対象とした。肝シンチグラフィーを行ったもの151例、骨シンチグラフィーを行ったもの23例、腎シンチグラフィーを行ったもの34例、R I アンギオグラフィーを行ったもの20例である。

3. 結 果

3・1 肝シンチグラフィー

^{99m}Tc -スズコロイド調整用バイアル中にミルキングにより得られた $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 無菌溶液 4ml を無菌的に注入し、オートラベラーにより電流を約20秒、10mA 通電して ^{99m}Tc -スズコロイドを作成した。調剤に要する時間は1分以内であった。この ^{99m}Tc -スズコロイドを約 1.5mCi 静注し、15分ないし30分後より検査を開始した。

調査の対象としたのは、space occupying lesion の検出を主目的とした151例で、肝炎、肝硬変等の慢性肝疾患に対しては、原則的に ^{198}Au コロイドによる検査を行っているので除外した。151例の検査結果を検査目的別に検討すると、悪性腫瘍の肝転移の検索を目的としたものは103例で、このうち16例に肝転移が認められた。原発性肝腫瘍の疑いで検査したのは21例で、このうち13例に明らかな欠損像が認められた。残りの27例は種々の原因による肝腫大、脾腫大を明らかにする目的で検査したもので space occupying lesion は検出されていない。

以上の151例の肝シンチグラムを、良好な像が得られたもの (A), 肝への集積と同時に肺への分

布も認められるもの (B), 病的原因によらずバックグラウンドカウントが高くてやや不明瞭な像が得られたもの (C), および消化管内分布像が認められたもの (D) の4つに分類して評価した。その結果、Aと評価されたのは、94例 (62.3%), Bと評価されたのは6例 (3.9%), Cと評価されたのは51例 (33.8%) でDに該当するものは1例もなかった。図1にAと評価した原発性肝癌例、図2にBと評価した正常例、図3(a)にCと評価した脾腫瘍の症例を示す。この症例は、従来われわれが用いていた作成法による ^{99m}Tc -コロイド¹⁶⁾ を用いてのスキャンも行っているが、図3(b)に示す

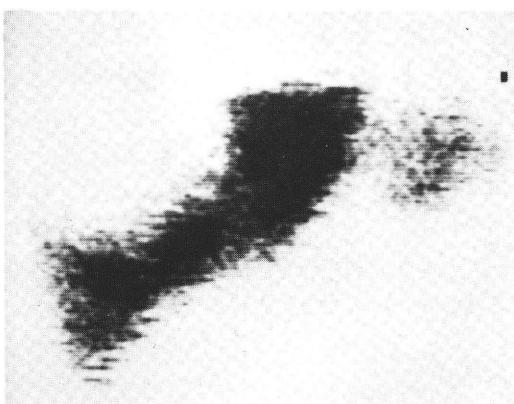


Fig. 1 Primary hepatic tumor. The scintigram evaluated as A showed a large defect in the upper region of the right lobe of the liver.

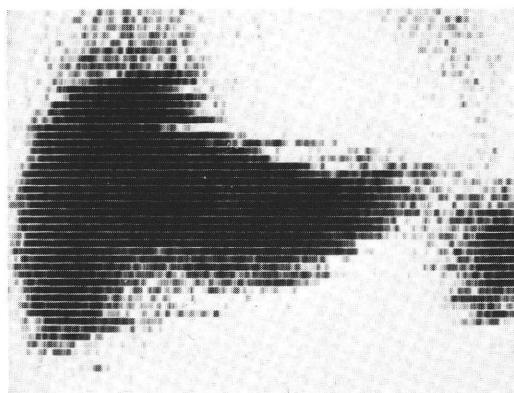
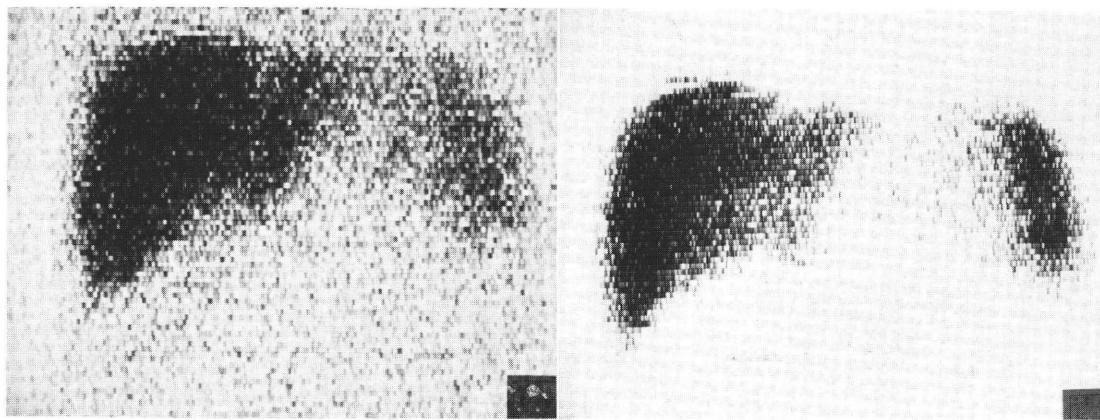


Fig. 2 Deformity of the liver due to elevation of the right diaphragma. The scintigram was evaluated as B.

(a) 99m Tc-colloid prepared by electrolysis.(b) 99m Tc-colloid prepared by conventional method¹⁶⁾.**Fig. 3 Pancreatic cyst.**

The scintigram (b) showed a concave defect indenting the left border of the left hepatic lobe. The scintigram (a) was evaluated as C

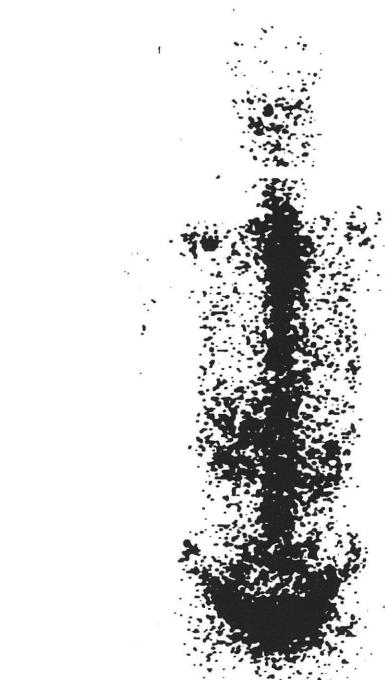
ごとく鮮明である。しかし、B、Cと評価されたものも、多少像質は劣るが肝シンチグラムとして全く診断に耐えないものではなかった。これら151例は57回に別けて調剤された 99m Tc-スズコロイドを用いて行ったものであるが、何等の副作用は認めなかった。

3・2 骨シンチグラフィー

99m Tc-ピロリン¹⁷⁾調整用バイアルに添付の2.5 mg/ml ピロリン酸溶液を約2ml 無菌的に注入し、オートラベラーで60秒ないし80秒間、電流30mA で通電した。電解終了後に、 99m TcO₄⁻無菌溶液4ml を加えて、5分間の攪拌を行い、 99m Tc-ピロリン酸無菌溶液を作成した。調剤に要する時間は10分以内であった。この 99m Tc-ピロリン酸を約6mCi 静注し、1時間後よりミニスキャン¹¹⁾法およびシンチカメラにより検査を行った。

調査の対象としたのは、悪性腫瘍の骨転移の検索を目的とした20例と良性骨疾患に対して検査した3例の計23例である。悪性腫瘍患者20例のうち7例にX線検査で転移巣が認められ、その全例に病巣に一致した領域に異常なR I集積像が認められた。

23例の骨シンチグラムを、良好な像が得られたもの(A)、ややバックグラウンドカウントは高い

**Fig. 4 Pulmonary carcinoma without bone metastasis.**

The scintigram(anterior view) was evaluated as A.

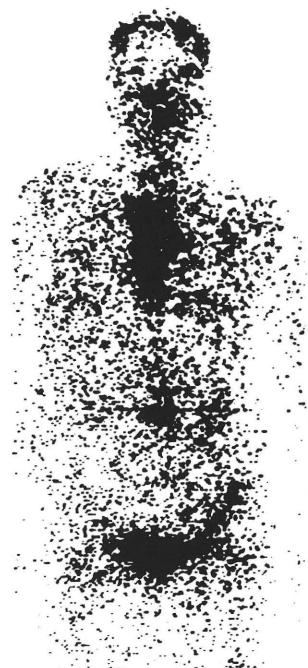


Fig. 5 Breast cancer with bone metastases. The scintigram (anterior view) evaluated as B showed abnormal high activity areas in the lumbar and pelvic bone.

が異常骨の検出は可能であると考えられるもの(B), 正常骨への集積も悪くあまり良い像が得られなかつたもの(C), および骨シンチグラムとしては診断に耐えないもの(D), の4つに分類して評価した。その結果、Aと判定されたのは15例(65.2%)で、Bは5例、Cは3例で、Dに該当するものは認めなかつた。図4はAと評価した正常例、図5はBと評価した乳癌の骨転移例である。これら23例は22回に別けて調剤された^{99m}Tc-ピロリン酸を使用したが、副作用は全く認められなかつた。

3・3 腎シンチグラフィー

EDTA溶液を含む^{99m}Tc-EDTA調整用バイアルを、オートラベラーで約80秒間、電流30mAで通電した。電解終了後に^{99m}TcO₄⁻無菌溶液4mlを加え、15分間の攪拌を行い、^{99m}Tc-EDTA

無菌溶液を作成した。調剤に要する時間は約20分であった。

この^{99m}Tc-EDTA溶液を約4mCi静注し、1時間後に検査を行つた。なお、8例は15分、1時間および2時間後と経時的に検査を行つた。検査したのは、臨床的に腎に異常を認めない12例と腎腫瘍、腎水腫、腎性高血圧等の腎疾患を疑われた22例の計34例である。このうちレノグラム検査にて異常を認めなかつた20例を調査の対象とした。

20例の腎シンチグラムを、良好な像が得られたもの(A), 腎の形態は明らかであるがややバックグラウンドカウントが高いものの(B), 腎の輪郭がやや不明瞭で腎内分布も不均一なもの(C), お

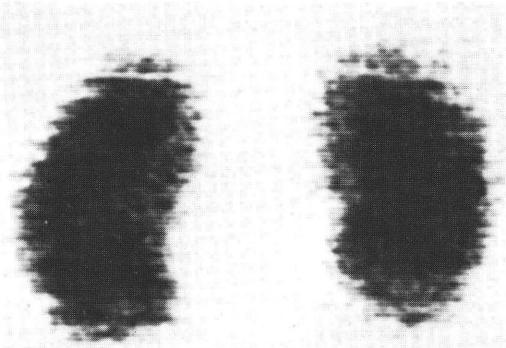


Fig. 6 Normal kidney.
The scintigram was evaluated as A.

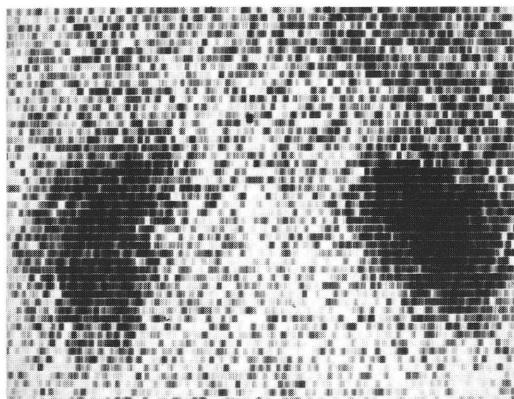


Fig. 7 Normal kidney.
The scintigram was evaluated as B.

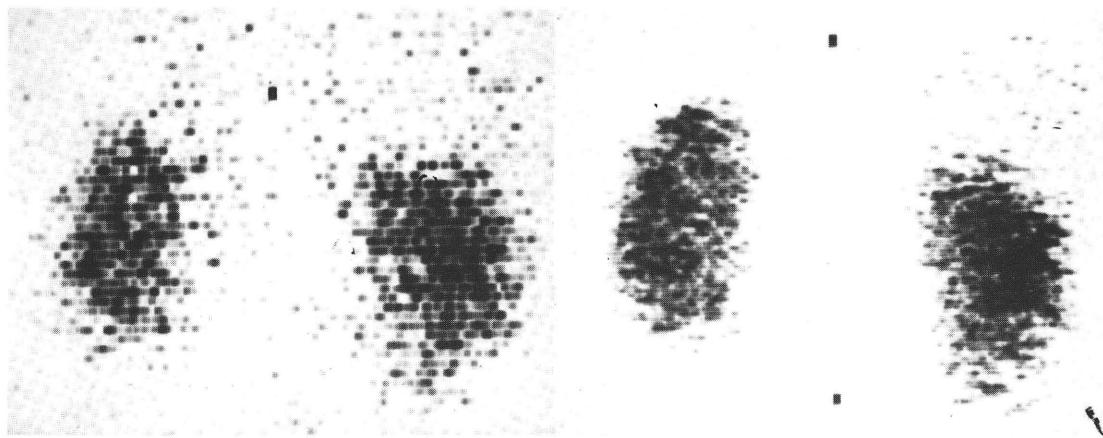
(a) ^{99m}Tc -EDTA prepared by electrolysis.(b) ^{203}Hg -chlormerodrin.

Fig. 8 Chronic nephritis.

Renogram was normal. The scintigram was evaluated as C.

より腎シンチグラムとしては診断に耐えないもの(D)の4つに分類して評価した。その結果、Aと判定されたのは4例(20%), Bは14例(70%), Cは2例でDに該当するものは認めなかった。図6はAと評価した正常例、図7はBと評価した正常例、図8(a)はCと評価した軽症腎炎例である。図8に示す症例は ^{203}Hg -クロルメロドリンによる検査も行っているので、対比の目的で図8(b)に示す。B, Cと評価されたものは、多少像質はあるが図に示したごとく、腎シンチグラムとして診断に耐えないものではなかった。34例は27回に別けて調剤された ^{99m}Tc -EDTAを用いて行ったものであるが、全例に何等の副作用は認めなかった。

3・4 RIアンギオグラフィー

^{99m}Tc -人血清アルブミン調整用バイアルに添付の150mg/ml人血清アルブミンを1ml注入し、

さらに、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 無菌溶液2~8mlを加えてオートラベラーにて攪拌する。ついで、添付の2N-HCl溶液0.5mlを加えて、約100秒間、電流10mAで通電する。電解終了後1~2分放置し、添付のpH調整用緩衝液0.5mlを添加して ^{99m}Tc -人血清アルブミンを作成した。調剤に要する時間は約10分であった。

この ^{99m}Tc -人血清アルブミン5~10mCiを静注またはカテーテルを通して血管内に注入し、ビデオテープに記録した。

調査の対象としたのは、静注法により投与し、心臓部の循環動態を検査した6例とセルディングーカテーテルにより上または下腸管膜動脈に注入し、大腸における循環動態を観察した14例の計20例である。

検査時間が短時間であること、全身の分布を調

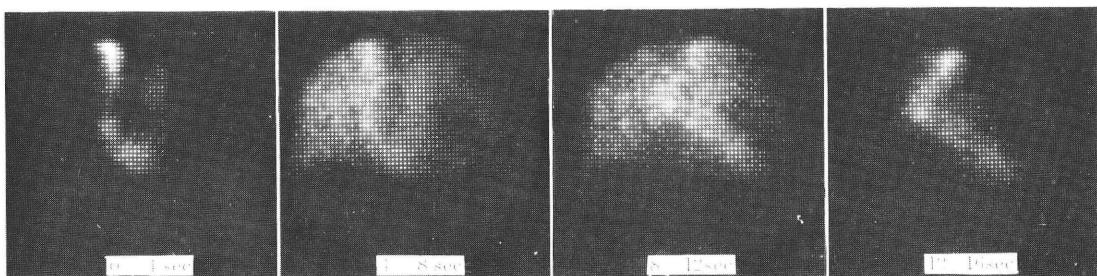


Fig. 9 RI-angiography of the normal heart.

べた訳ではなく、また、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ との対比もないで、 ^{99m}Tc -人血清アルブミンを用いることの有用性については評価し難いが、全例に何等の副作用を認めずR I アンギオグラフィーを施行することができた。図9に、静注法により行った心臓のR I アンギオグラフィーを示す。

4. 考 按

種々の ^{99m}Tc -標識化合物が開発され、多くの臟器シンチグラフィーに利用されるにつれ、その調剤が使用者の負担となってきた。数段階の試薬の注入、加熱、イオン交換樹脂の使用など繁雑な操作は、調剤者の放射線被曝を増加させ、無菌調剤を一層困難にする。そのため、種々のキット類が工夫されているが、その場合でもできるだけ操作回数が少ないことが望ましい。

しかし、調剤法の開発に際して重要なことは、簡便であることと同時に、その調剤法によって作成された ^{99m}Tc -標識化合物により臨床的に満足できるシンチグラムが得られるものであること、常に同一性質のものが得られて安定であることなどの条件が満足されなければならない。われわれは、このような観点から、電解法によって作成された ^{99m}Tc -標識化合物の臨床的評価を試みた。

^{99m}Tc -スズコロイドは所定のバイアルに、 ^{99m}Tc を加えて約20秒間通電するだけの簡単な操作で得られる。肝シンチグラフィーが日常頻繁に行われる検査であることを考えると、電解法の簡便さは実用性に富んでいた。

しかし、この ^{99m}Tc -スズコロイドは、従来、われわれが用いていた方法で調剤されたものと比較すると、肝への集積率がやや低いようで、Cと評価されたものが34%に認められた。肝機能やスキャン条件とも関連することで、厳密に比較することはできないが、池田ら¹⁰⁾の動物実験による85%の集積率を示す像とは考え難いようである。 ^{99m}Tc -スズコロイドは、いずれの症例でも調剤後3時間以内に使用されているため、調剤後の安定性については、明らかにし得ないが、3時間以内に使用した場合には時間的変化は認められなか

った。しかし調剤日との関連で観察すると同一バイアルから採取して検査した一連の症例にBまたはCと評価されたものが多かった点で、電解法はコロイド化に若干の不安定要素があるようと思われる。ともあれ、症例の63%は鮮明な肝シンチグラムが得られており、B、Cと評価されたものも臨床的には充分に診断に供し得るものであった。金子ら¹²⁾は比較的高率に腎への集積を認めているが、われわれの症例では認められなかった。

^{99m}Tc -ピロリン酸については、なお、問題点が残されているようである。すなわち、電解法により調剤された ^{99m}Tc -ピロリン酸の臨床使用例は、正常骨への分布がやや少ないような印象を受けた。骨シンチグラフィーの目的からすれば、異常骨と正常骨との分布比が問題であって、正常骨への分布は少なくとも差支えないと思われるが、この点についてはさらに実験的な検討を加える予定である。ともあれ65%の症例ではほぼ満足できる像が得られ、X線像に転移巣を認めた7例では、全例に病巣に一致した異常R I 集積像が検出された。また、肝への集積はほとんど認められなかつた。

^{99m}Tc -EDTAは電解法による他の ^{99m}Tc -標識化合物の調剤にくらべると、やや時間を要するが、操作そのものは極めて簡単である。腎シンチグラフィーは腎の位置、形態を簡単に描記できる方法として用いられている。

しかし、 ^{99m}Tc -EDTAを用いた腎シンチグラムは ^{203}Hg または $^{197}\text{Hg}^-$ クロルメロドリンを用いたものにくらべると、一般にバックグラウンドカウントが高くて、腎の輪郭も不鮮明な場合が多い。症例の70%はBと評価され、鮮明な像が得られたのは20%に過ぎなかった。これは電解法が悪いためではなく、 ^{99m}Tc -EDTAそのものの本質的な問題であると思われる。

すなわち、 ^{99m}Tc -EDTAは糸球体濾過性物質であって、クロルメロドリンのように腎皮質に長時間沈着することなく、尿路系を通じて排泄されてゆく。したがって、経時的に観察すると腎内の最高計数率部は腎皮質、腎杯、腎孟と移行する。

検査の時期によっては、腎孟のみが鮮明に描記され、腎皮質への分布は少なくて血中放射能も比較的高いため、腎の輪郭が不鮮明に感じられる訳である。8例について、静注後15分、1時間、2時間目と経時にスキャンし、1時間目が適当であると考えて以後、静注1時間目に検査したが、 ^{99m}Tc -EDTA では ^{203}Hg -クロルメロドリンのように鮮明な像は得られなかった。

ところで、以上のような ^{99m}Tc -EDTA の性質は、逆に、腎機能をある程度表現し得る利点を示すものである。しかし、ヒプランを用いればより明らかに機能的表現が可能であり、スキャンニングにはクロルメロドリンのごとく腎皮質に沈着するR I の方が適当であると考えられる。たとえば、 ^{99m}Tc -EDTA の腎内R I 分布は、腎皮質の厚さの違いを常に表現していることにはならないので、space occupying lesion については、従来の基準で判定すると誤診を招く恐れがあろう。この点を考慮すると、腎皮質に沈着すると報告されている他の腎シンチグラフィー用の ^{99m}Tc -標識化合物^{13), 14)}と、 ^{99m}Tc -EDTA とを比較して、両者の臨床的価値を検討してみる必要がある。

ともあれ、 ^{203}Hg は腎の被曝線量が大きく、 ^{197}Hg はややエネルギーが低すぎて像質は多少劣るようである。 ^{99m}Tc -EDTA は電解法により簡単に調剤することができ、一応の目的を果すことができた。

^{99m}Tc -アルブミンの調剤は、従来の方法は極めて繁雑であった。このため、R I アンギオグラフィーにも $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の形で用いられることが多かった。いうまでもなく、血管外への滲透の少ない ^{99m}Tc -アルブミンが、その目的には一層適しているはずである。われわれの場合、特に $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と比較した訳ではなく、また、短時間の循環動態の観察に使用しているので、臨床的にどれ程の違いがあるかについては明らかにできない。しかし、いずれの症例でも ^{99m}Tc -アルブミンを用いた R I - アンギオグラフィーで、何等の副作用を認めることなく明瞭に循環動態を観察することが可能であった。池田⁹⁾らによると、電解法に

よる ^{99m}Tc -アルブミンの標識率は70%とのことで、R I - アンギオグラフィーのみならず血液プールスキャンにも充分利用可能であると思われる。

5. 結 語

電解法により調剤した ^{99m}Tc -スズコロイド、 ^{99m}Tc -ピロリン酸、 ^{99m}Tc -EDTA および ^{99m}Tc -アルブミンを用いてシンチグラフィーを行い、その臨床的評価を試みた。228例において何等の副作用を認めることなく、その目的を達することができた。

像質については若干、劣る面もあり今後の研究が必要と考えられるが、いずれの ^{99m}Tc -標識化合物も極めて簡単に調剤することができるので、日常使用の上では極めて便利であった。 ^{99m}Tc はシンチグラフィーには多くの利点をもった核種である。今後、さらに幾つかの有用な ^{99m}Tc -標識化合物が開発されると思われるが、電解法はそれらの調剤にも利用し得る可能性を有するものとして期待される。

種々の御援助を頂いたダイナボットR I 研究所に深く感謝します。

本論文の要旨は第9回九州核医学研究会において発表した。

文 献

- 1) Harper, P.B., Beck, R., Charlestone, D. and Lathrop, K.A. : Optimization of a scanning method using ^{99m}Tc . Nucleonics, 22 : 50, 1964.
- 2) McAfee, J.G. Stern, H.S., Fueger, G.F., Baggish, M. S., Holzman, C.B. and Zolle, I. : ^{99m}Tc -labeled serum albumin for scintillation scanning of the placenta. J. Nucl. Med., 5 : 936, 1964.
- 3) Eckelman, W.C. and Richards, P. : Instant ^{99m}Tc -DTPA. J. Nucl. Med., 11 : 761, 1970.
- 4) Patton, D.D., Garcia, E.N. and Webber, M.M. Simplified preparation of ^{99m}Tc sulfide colloid for liver scanning. Am. J. Roentgenol., 97 : 880, 1966.
- 5) Johnson, A.E. and Gollan, F. : ^{99m}Tc -technetium dioxide for liver scanning. J. Nucl. Med., 11 : 564, 1970.

- 6) Benjamin, P.P. : A rapid and efficient method of preparing ^{99m}Tc -human serum albumin : its clinical applications. Int. J. Appl. Radiat., 20 : 187, 1969.
- 7) Benjamin, P.P., Rejali, A. and Friedell, H. : Electrolytic complexation of ^{99m}Tc at constant current. Its application in nuclear medicine. J. Nucl. Med., 11 : 147, 1970.
- 8) Benjamin, P.P. : Aseptically sealed electrolytic cell for ^{99m}Tc -albumin : Micro- and Macroaggregation. J. Nucl. Med., 13 : 172, 1972.
- 9) 池田勲夫, 酒匂歳弘, 杉沢慶彦, 倉田邦夫, 加藤貞武 : Electrolysis による ^{99m}Tc 標識(第1報) ^{99m}Tc Albumin. ^{99m}Tc -Millimicrosphere. Radioisotopes, 22 : 1, 1973.
- 10) 池田勲夫, 酒匂歳弘, 杉沢慶彦, 倉田邦夫, 加藤貞武 : Electrolysis による ^{99m}Tc 標識(第2報) ^{99m}Tc -hydro oxide complex, ^{99m}Tc -EDTA. Radioisotopes, 22 : 65, 1973.
- 11) 渡辺克司, 川平建次郎, 鴨井逸馬 : ミニスキヤン法による ^{87m}Sr 骨シンチグラフィーの経験. Radioisotopes, 22 : 366, 1973.
- 12) 金子昌生, 佐々木常雄, 渡辺道子, 三島厚, 田宮正, 加藤茂生, 山本千秋, 富田達也 : Electrolysis による $^{99m}\text{Tc-Sn}$ コロイド使用の肝シンチグラフィー. 核医学, 10 : 279, 1973.
- 13) Lin, M.P., Weber, P.M., Winchell, H.S. and Katchalsky-Katzir, A. : Renal imaging in humans with the technetium-labeled polypeptide, caseidin. J. Nucl. Med., 13 : 517, 1972.
- 14) Halpern, S.E., Tubis, M., Golden, M., Kusano, J., Endow, J. and Walsh, C. : $^{99m}\text{TPAC}$, a new renal scanning agent, II evaluation in humans. J. Nucl. Med., 13 : 723, 1972.
- 15) 池田勲夫, 酒匂歳弘, 杉沢慶彦, 倉田邦夫, 加藤貞武 : Electrolysis による ^{99m}Tc 標識(第3報) ^{99m}Tc -chain phosphate, ^{99m}Tc -Bleomycin, 核医学, 10 : 300, 1973.
- 16) 渡辺克司, 稲倉正孝, 川平建次郎, 武田儀之, 仲山親 : 硫化テクネチウムコロイドによる肝シンチグラフィー. Radioisotopes, 20 : 519, 1971.