

《原 著》

^{99m}Tc EHDP と全身カメラによる転移性骨腫瘍の 骨スキヤニング

中野 俊一* 長谷川義尚* 小松原良雄*
梶田 明義* 石上 重行**

I. はじめに

骨スキヤンは ^{85}Sr , ^{87}Sr , ^{18}F などを使用して行われてきたが、現在では 1971 年 Subramanian¹⁾ により報告された ^{99m}Tc ポリリン酸及びこれに続いて開発されたヒドロリン酸, diphosphonate など一連の ^{99m}Tc 標識リン酸化合物が、半減期、骨への集積程度などの点よりすぐれた薬剤として用いられている。

われわれは昭和 50 年より ^{99m}Tc EHDP (ethane 1-hydroxy-1, 1-diphosphonate) と全身カメラ装置を用いて転移性骨腫瘍の診断を行ない、特に骨に転移し易い肺癌、乳癌などにおいては病期の決定、治療法の選択などに極めて重要な指針を与え、不可欠の検査であることを確かめた。本稿においては現在までに得た成績を中心に骨スキヤン像の判読上の問題点を述べたい。

II. 検査対象並びに方法

1. 検査対象

最近 1 年間に大阪府立成人病センター RI 科を受診した種々の癌症例のうち 70 例について 76 回

の検査を行なった。症例の内訳は肺癌 44 例、乳癌 9 例、子宮癌 4 例、腎癌 3 例、胃癌 3 例、その他 7 例である。

2. 放射性医薬品

(1) 日本メジフィジックス社製の ^{99m}Tc EHDP 既調製注射液、ならびに用時調製セットを用い、10~15 mCi を静注した。

(2) ^{99m}Tc EHDP の血中消失速度、 ^{99m}Tc EHDP 静注後 10 分、30 分、60 分および 6 時間迄 1 時間毎に採血し、ウエル型シンチレーションカウンターを用いて血中放射能を測定した。

(3) ^{99m}Tc EHDP の骨への集積速度、 ^{99m}Tc EHDP 静注後 5 分毎に 30 分迄、60 分、以後は 1 時間毎に 6 時間に亘って腰部の集積像をデータ処理機(東芝 USC 1)により磁気テープに収録した。検査終了後にその像を再現して腰部部およびその左側方の軟部組織に関心領域を設定し(それぞれ A および B とする)、両者の 1 要素あたりのカウント数を測定し、B 部位の放射能をバックグラウンドとして、A-B 値(骨への取り込み速度を表わすと考える)および A/B 値を求めた。なお左側方をバックグラウンドとしたのは、右側方には後述するように大腸への集積像がみられる例があるからである。

3. 装 置

東芝製 202 型ガンマカメラおよび付属の全身スキヤン装置を用いた。得たる移動像(全身カメラ装置によるスキヤン像)の均一性、直線性および

* 大阪府立成人病センター

** 大阪大学微生物病研究所附属病院内科

受付: 51 年 6 月 4 日

最終稿受付: 51 年 11 月 1 日

別刷請求先: 大阪市東成区中道 1-3-3 (☎ 537)

大阪府立成人病センター

中 野 俊 一

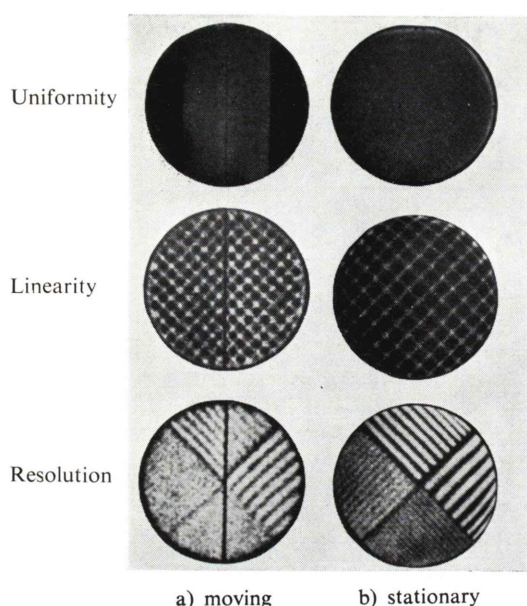


Fig. 1 Comparison of uniformity, linearity and resolution of both images obtained by the moving table mode and the stationary one. The uniformity and the linearity were better by the former than by the latter. 4.8mm resolution was visible in stationary mode but only 6.4mm in moving table one.

分解能と静止像（普通カメラ像）のそれらとを比較するために、カメラの検出器中央より 1.5 m の位置に点線源を置き、コリメーターなしで、直線性については 1 辺 3 cm の格子型ファントムを、分解能についてはパーファントムを、それぞれ検出器の前に置いて調べた (Fig. 1)。移動像は検出器中央の 25×20 cm の部分のみを使用しているので、均一性および直線性はいずれも静止像より優れている。分解能は識別限界がパーファントムの 6.4mm のものまでであるので、静止像の 4.8mm に比べてやや劣っている。しかしながら後記のごとく移動像により、肋骨、手骨、足骨などにおける小さな異常集積でも充分に検出できるので実際面ではあまり大きな問題ではないと考える。

4. 検査方法

^{99m}Tc EHDP の血中消失速度および骨への集積速度の成績を基礎に本剤静注 4～6 時間後に、ま

ず全身スキャン像を正面および背面について、次いで静止像を正面では胸部、骨盤部の 2 カ所、背面では胸部、腰部および骨盤部の 3 カ所について撮像し、 ^{99m}Tc EHDP の異常集積の有無を調べた (Fig. 2)。さらに全身スキャン像で異常集積の認められた部位については静止像でその部位と大きさを詳細に調べかつ X 線像とも対比した。

III. 研究成績

1. ^{99m}Tc EHDP の血中消失速度

骨に異常集積のみられなかった 5 例について調べた。血中消失曲線は 2 相性を示し、それぞれの半減期は Table 1 に示すごとくで、その平均値は第 1 相 19.8 分、第 2 相 174.2 分であった。

2. ^{99m}Tc EHDP の骨への集積速度

Fig. 3 に 5 例の成績とその平均値を示す。腰椎 (A) と左側方軟部組織 (B) のそれぞれの 1 要素あたりのカウント数の差は、測定時間中の最高値を 100 として表わしたが、 ^{99m}Tc EHDP 静注 2 時間以後においてはほぼプラトーに達する。しかしながら (B) のカウント数は (A) のそれよりも早く減少を続けるので、両者の比 (A/B) は注射 6 時間後においてもなお増加しつつある。よってわれわれは ^{99m}Tc EHDP の物理学的半減期、血中消失速度および骨への集積速度の成績に基づき、本剤静注 4～6 時間後にスキャンを行なった。

3. 癌患者の ^{99m}Tc EHDP 骨スキャンの成績

70 例中 35 例において骨に ^{99m}Tc EHDP の異常集積を認めた。疾患別の陽性率は Table 2 のごとくである。例数の最も多い肺癌（多くは手術前）についてみると 44 例のうち 19 例、43.2% の陽性率を示した。乳癌 9 例（多くは末期癌）のうち 7 例が陽性であった。

次に以上の 35 例の ^{99m}Tc EHDP 集積部位は 78 カ所で (Table 3)、肋骨 (37.2%)、椎骨 (24.4%)、骨盤 (10.3%) の順に高率を示した。このうち X 線像と対比することができたのは 67 カ所であるが、X 線像に異常を認めたのは 43 カ所 (64%) であった。殊に肋骨の場合、X 線像で異常のみられない例が多かった。

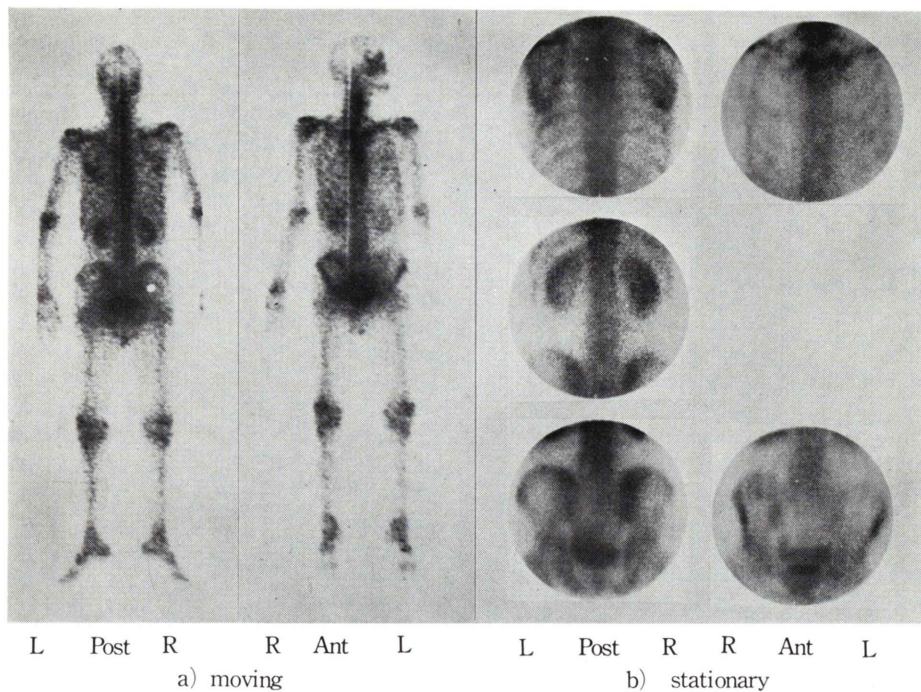


Fig. 2 Male, age 68. Lung cancer (squamous cell carcinoma). No abnormal accumulation of radioactivity. All cases were examined by scanning the anterior and posterior aspects of the whole body with moving table mode (a) and both aspects of trunk with stationary one (b) and then both images were compared.

Table 1 Blood clearance half-time of Tc-99m-EHDP

case No.	Exponent I	Exponent II
10	20 min	168 min
11	21	160
54	23	267
64	16	140
70	19	136
mean	19.8	174.2

Table 2 Results of bone scanning

	No. of cases	No. of positive cases	Percentage of positive cases
Lung cancer	44	19	43.2%
Breast cancer	9	7	77.8%
Uterus cancer	4	2	
Renal cancer	3	2	
Stomach cancer	3	2	
Others	7	3	
Total	70	35	50%

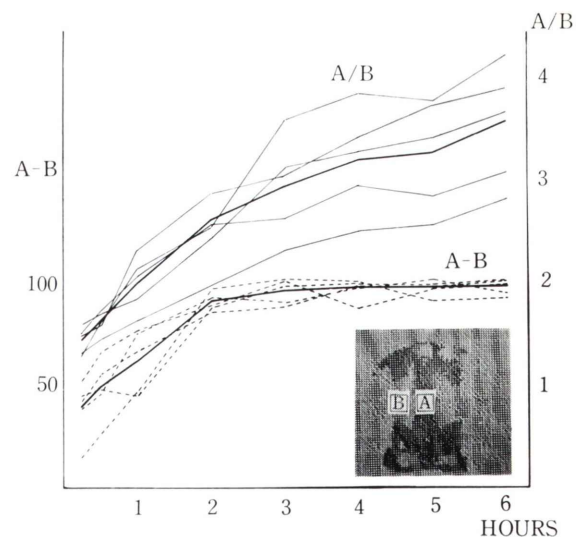
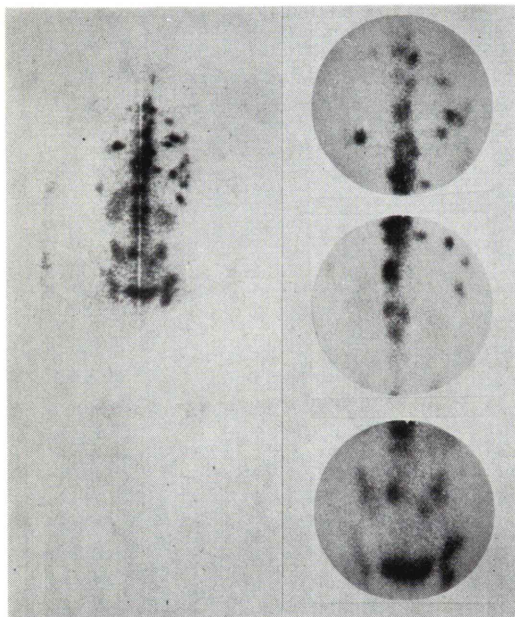


Fig. 3 Net spine uptake (A-B) and spine-to-background ratios (A/B) of 5 patients without any abnormal accumulation. The thick lines indicate the mean value in each group.

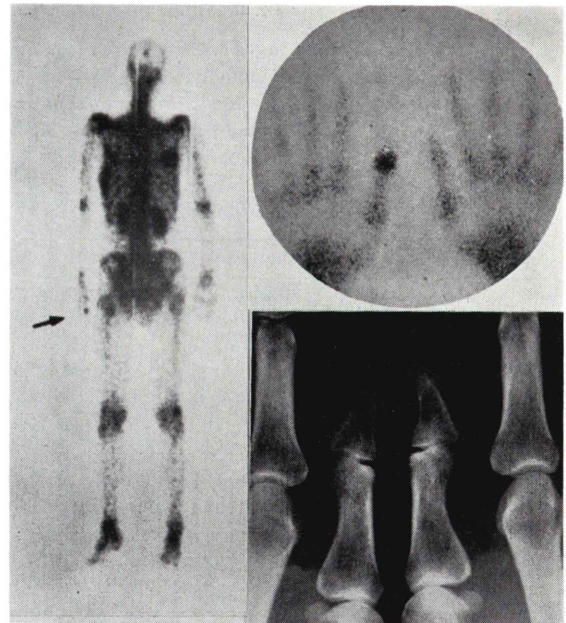
Table 3 Number of abnormal accumulations at each site in 35 positive cases and comparison of scanning with X ray findings

Site of abnormal accumulations	No. of abnormal accumulations	Percentage of total abnormal accumulations	No. examined with X ray	No. with abnormal X ray findings
spine	19	24.4%	17	15
rib	29	37.2	26	9
sternum	1	1.3	1	1
skull	7	9.0	3	3
scapula	1	1.3	1	1
humerus	2	2.6	2	2
bones of hands	3	3.8	3	2
pelvis	8	10.3	6	4
femur	5	6.4	5	4
tibia	2	2.6	2	1
bones of feet	1	1.3	1	1
total	78		67	43



L Post R L Post R
a) moving b) stationary

Fig. 4 Female, age 67. Breast cancer. All foci of abnormal accumulation of ribs, spines and right pelvis detected on stationary image could be identified as so on moving image.



L Post R L R

Fig. 5 Male, age 51. Lung cancer (small cell undifferentiated carcinoma). End phalanx of left thumb showed abnormal accumulation. Roentgenogram showed destruction of the bone.

4. 移動像と静止像の対比

移動像の描出限界を知るために同一症例について静止像を撮像，両者を比較検討した．代表例として Fig. 4 に，乳癌例で椎骨，肋骨などに多数の転移巣のみられた例を示す．静止像で認められる異常集積像はすべて移動像においてもとらえることが出来る．次に四肢骨については移動像で異常を認める場合にのみ静止像を調べたのであるが，70 例中 3 例，4 カ所の手骨あるいは足骨に異常集積像を認めた．

症例 O.S. 51 歳，男．肺癌（小細胞型未分化癌）．移動像，静止像ともに左拇指末節部の異常集積を示し，X 線像でこの部の骨破壊像を認めた (Fig. 5)．

5. 骨スキャン診断上の注意事項

1) 骨以外の臓器組織への集積

70 例中 27 例において ^{99m}Tc EHDP 注射 4 時間以後に回盲部あるいは上行結腸部に，程度の差はあるが，集積像を認めた．これが大腸内に排泄されたものであることは Fig. 6 に示すように，側面像で腹部の前方にあること及び時間とともに大腸の走行に沿って移動することなどによって確かめられる．次に 1 例において肝および脾の像を認め

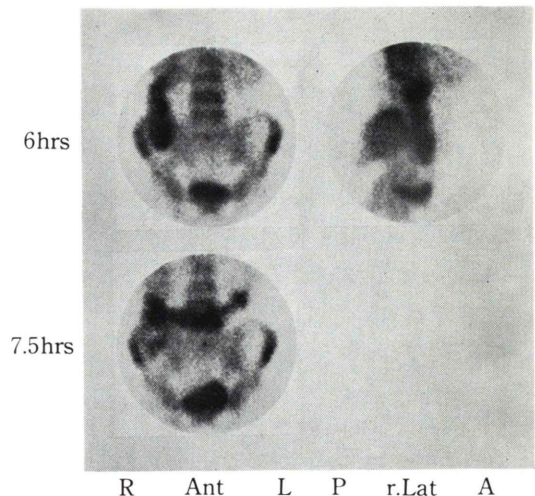


Fig. 6 Mass of radioactivity found in right lateral area of lumbar region on anterior view was proved to be contents of colon, because it was found to be located anterior on lateral view and moved along the course of colon during subsequent tracing for 1.5 hours.

たが，骨の像の判読に支障を来す程のものではなかった．

2) いわゆる cold lesion

骨転移部においては ^{99m}Tc EHDP の集積の程

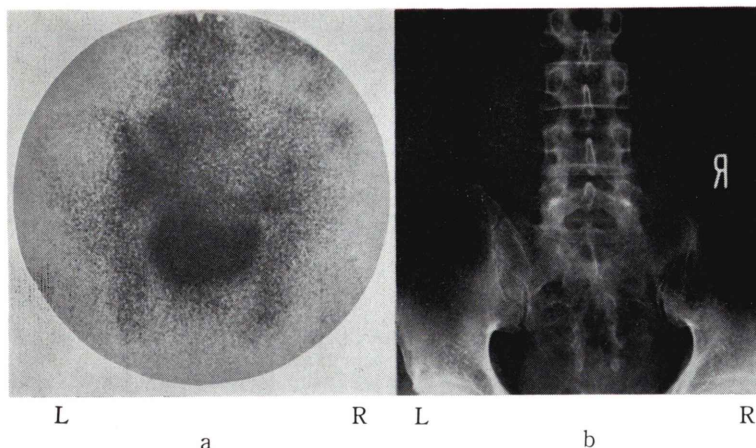


Fig. 7 Male, age 47. About half an year after lobectomy of right upper and middle lobes due to lung cancer (adenocarcinoma) he complained of right lumbago. Scintigram (a) showed less radioactivity of right sacroiliacal joint than left. Roentgenogram showed destruction of right sacroiliacal region.

度は健常部に比べて高いのが通例である。しかしながら、1例ではあるが逆に集積度が低い症例を認めた。

症例 Y.M. 47歳, 男, 肺癌(腺癌)。

昭和49年春, 胸部の集検で異常を指摘され同年5月右上中葉切除術(治癒手術)をうけた。組織診断は腺癌。同年末頃より右腰痛を訴え, 昭和50年3月, 骨スキャンを行なった。

骨スキャン像においては右仙腸関節部の放射活性は左側に比べて低い(Fig. 7a)。これをX線像と対比するとX線像(Fig. 7b)においても右仙骨の一部に破壊像を認める。

なお, ^{99m}Tc EHDP によると思われる副作用を認めたものは1例もなかった。

IV. 総括並びに考案

全身骨スキャンは骨に転移を起こし易い肺癌, 乳癌などにおいては病期の決定, 治療方針の確定などに極めて大きな意義を持っている。骨スキャンに用いる薬剤は従来の ^{85}Sr , ^{87}Sr , ^{18}F などに比べて ^{99m}Tc 燐酸化合物が最良とされ, 一方検出装置は全身スキャナーの他に, 1973年頃からガンマカメラによる全身スキャン装置も使用されるようになった^{2,3)}。われわれは最近約1年間に当科を受診した種々の悪性腫瘍患者のうち70例(肺癌44例, 乳癌9例, 子宮癌4例, 腎癌3例, 胃癌3例, その他7例)について ^{99m}Tc EHDP およびガンマカメラによる全身骨スキャンを行ない骨転移の有無を検討した。

われわれの用いた ^{99m}Tc EHDP の血中消失曲線は2相性を示し, それぞれの半減期が19.8分と174.2分(Table 1)で先人の報告^{4,5)}とほぼ一致している。また腰椎部とその左側方の軟部組織の部の単位面積あたりの放射活性の差の経時的変化を骨への取り込み速度と考えると, 注射後2時間でこの差はほぼプラトーに達する。しかし, 両者の比は軟部組織の放射活性が腰椎部より早く減少し続けるので6時間後でもなお上昇を示す(Fig. 3)。これらの成績はCitritin⁶⁾ら(1975年)が同様の方法で行なった報告とほぼ同じである。従って ^{99m}Tc

EHDP 注射後は時間の経過とともに骨とバックグラウンドの放射活性の比が大となり, 骨のスキャン像は鮮明になる。しかし ^{99m}Tc の物理学的半減期が6時間と短いこともあって一般には ^{99m}Tc 燐酸化合物で骨スキャンを行う場合, 注射後3~4時間で撮像が行われている。Snow⁷⁾ (1975年)は時間が経つ程像は鮮明になるが, これによって新しい病巣がみつかることはないとしている。Kaplan⁸⁾ (1974年)は肝癌の肋骨転移巣が注射後5時間では不鮮明であったが, 10時間後の像では明瞭に診断し得た例を報告し, この例の腎機能障害がその原因であろうと考えている。いずれにしろ, 注射後3~4時間よりは我々の行なっている4~6時間後の方がより鮮明な像が得られる。

さて我々の ^{99m}Tc EHDP 骨スキャンの成績は, 肺癌, 乳癌など計70例のうち35例において異常集積像を認めその率は50%であった。陽性率は勿論症例の選び方により変わるので臨床病期や組織型との関係などについて検討する必要がある。これらの成績については, 他に報告する予定である。しかしながら従来のX線検査および剖検の成績に基いた報告に比べるとわれわれの得た陽性率は高い。これは同一症例について対比したTable 3の成績のごとくX線像で異常を認める部位は骨スキャンのその64%であること, また一般に悪性腫瘍で膝および肘より遠位の遊離四肢骨への転移は稀とされている⁹⁾が, 骨スキャン異常例35例中の3例においてこれら末端の骨への転移を認めたことなどより, スキャン法が臨床症状, X線検査などによる診断より優れているためと考える。また剖検成績より高率であるのは, 剖検では通常は全身骨についての検査が行われないことによるものであろう。ただし現在用いられている ^{99m}Tc 燐酸化合物は, 乳癌¹⁰⁾, 脳腫瘍¹¹⁾などにも集積するという報告があるが, 悪性腫瘍に対する特異性を欠くので, 骨スキャン像の異常集積部位が癌転移巣であるかどうかの判定は慎重に行うべきである。病理学的検査, 細胞診, 部位によってこれらの検査が不可能な場合はX線像との対比, 臨床経過の観察, 治療に対する反応などの諸成績を総合

して決定しなければならない。

われわれの用いているガンマカメラの移動像と静止像の性能を比較すると移動像は均一性、直線性に優れ、静止像は分解能にやや優れている(Fig. 1)。しかしながら実際の臨床例では移動像で肋骨、手骨、足骨などの小さな集積像も検出することが出来、かつ静止像で認められた集積像はすべて移動像でもとらえることが出来た(Fig. 4)。移動像でスクリーニングを行うことにより検査時間を短縮し検者の被曝を軽減せしめうる。ちなみに移動像による全身スキャンに要する時間は、正面および背面の2回のスキャンを合わせても15分であるが、全身を静止像で調べる場合は大型カメラを使用しても約1時間半を要する。

さて骨スキャン像の診断上、注意を要するのは、 ^{99m}Tc EHDP の骨以外の臓器、組織への分布の鑑別である。一般に ^{99m}Tc 磷酸化合物を用いる骨スキャンにおいて遊離した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のために、甲状腺、唾液腺、消化管などの像を認めることがありとされている。 ^{99m}Tc 磷酸化合物の安定性については ^{99m}Tc が *in vivo* で遊離するのか、あるいは *in vitro* での標識の点に問題があるのかなど検討を要するが、Krishnamurthy ら⁵⁾(1974年)は ^{99m}Tc ポリ磷酸と、 ^{99m}Tc diphosphonate を比較し、後者では50例中3例において、遊離 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が胃腸管に濃縮され、骨の像がみられなかったのに対し、前者では500例中1例もこの様な例がなく ^{99m}Tc ポリ磷酸の方が安定であると述べている。しかし、Serafini ら¹²⁾(1974年)は逆の成績を報じている。われわれは70例中27例において、 ^{99m}Tc EHDP 注射4時間以降に大腸の像を認めたが、これらの症例に使用した ^{99m}Tc EHDP 液および、注射後2, 4 および6時間後の患者尿を濾紙クロマトグラフィで展開しても特に多量に遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を検出することはなかった。したがって、大腸像は消化管内に排泄された少量の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ あるいは ^{99m}Tc EHDP が大腸において濃縮、蓄積されたためのものであると考える。この大腸像が腸骨と重なってみられることがあるので骨異常集積像との鑑別が大切である。

つぎに小山田ら¹³⁾(1975年)は ^{99m}Tc ポリ磷酸あるいはピロ磷酸を使用する場合、肝、脾の描出される率が高く、また diphosphonate の場合も87例中4例に軽度ではあるが肝脾の像のみられるものがあったという。われわれの場合は70例中1例のみに肝、脾の像を認めたが骨の像の判読を妨げる程著明な集積ではなかった。

骨転移巣への ^{99m}Tc EHDP の集積程度は放射活性が健常側に比べて高い症例のみではない。放射活性が健常側より低い、いわゆる cold lesion については Goergen ら¹⁴⁾(1974年)は ^{99m}Tc ポリ磷酸・骨スキャンニングにより、肺癌の骨転移を含む7例で cold lesion を報告しその原因は、腫瘍の圧迫による血管の閉塞あるいは骨組織が腫瘍により完全に置き換えられまたは圧排されて放射活性の集積を示すに十分な骨組織が残存していないためであるとしている。最近 Wilfrido ら¹⁵⁾(1975年)および利波¹⁶⁾(1976年)も cold lesion の例を報告している。われわれも肺癌で仙腸関節部に cold lesion を示す1例を経験した(Fig. 7)。

V. おわりに

癌症例70例(肺癌44例、乳癌9例、子宮癌4例、腎癌3例、胃癌3例、その他7例)について ^{99m}Tc EHDP 及び全身カメラ装置を用いて骨スキャンニングを行ない、次の成績を得た。

1. 35例(肺癌19例、乳癌7例、子宮癌2例、腎癌2例、胃癌2例、その他3例)50%において異常集積像を認めた。

2. この陽性率は従来の剖検およびX線学的に報告されているものより高い。

3. 移動像による全身スキャンにより静止像上の肋骨、手骨、足骨などの小異常集積像も充分検出することができる。

4. 骨スキャン像の判定は一定時間後にみられる大腸像およびいわゆる cold lesion について注意しなければならない。

以上 ^{99m}Tc EHDP 全身骨スキャン法は癌の骨転移検出法として極めて有用である。

文 献

- 1) Subramanian G, JG McAfee: A new complex of Tc-99m for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 2) Michael B, D Cooke and Ervin Kaplan: Whole-body imaging and count profiling with a modified anger camera. 1. principles and application. *J Nucl Med* **13**: 899-902, 1972
- 3) Victor W Lee, Richard Sano, Gerald Freedman: Whole-body gamma camera imaging using a moving table accessory. *J Nucl Med* **14**: 830-833, 1973
- 4) RE Ackerhalt, M Blau, S Bakshi, et al: A comparative study of three Tc-99m-labeled phosphorus compounds and F-18-fluoride for skeletal imaging. *J Nucl Med* **15**: 1153-1157, 1974
- 5) GT Krishnamurthy, Manuel Tubis, John S Endow, et al: Clinical comparison of the kinetics of Tc-99m-labeled polyphosphate and diphosphonate. *J Nucl Med* **15**: 848-855, 1974
- 6) DL Citrin, RG Bessent, E McGinley, et al: Dynamic studies with Tc-99m-EHDP in normal subjects and in patients with bone tumors. *J Nucl Med* **16**: 886-890, 1975
- 7) Robert M Snow and David A Weber: Time dependent image quality using Tc-99m-pyrophosphate. *J Nucl Med* **16**: 879-882, 1975
- 8) William D Kaplan: Enhanced detection of a skeletal lesion with delayed Tc-99m-polyphosphate bone scanning. *J Nucl Med* **15**: 47-49, 1974
- 9) Jaffe HL: Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea and Febiger, Philadelphia, 1958
- 10) AN Serafini, MM Raskin, LC Zand, et al: Radionuclide breast scanning in carcinoma of the breast. *J Nucl Med* **15**: 1149-1152, 1974
- 11) Keith C Fischer, Kenneth A McKusick, Henry P Pendergrass, et al: Improved brain scan specificity utilizing Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-(Sn)-diphosphonate. *J Nucl Med* **16**: 705-708, 1975
- 12) Aldo N Serafini, DD Watson, JP Nelson, et al: Bone scintigraphy-comparison of Tc-99m-polyphosphate and Tc-99m-diphosphonate. *J Nucl Med* **15**: 1101-1104, 1974
- 13) 小山田日吉丸, 折井弘武, 田部井敏夫: Tc-99m-磷酸化合物による全身骨シンチグラム, 核医学, **12**: 273-288, 1975
- 14) Thomas G Goergen, Naomi P Alazraki, Samuel E Halpern, et al: Cold bone lesions; a newly recognized phenomenon of bone imaging. *J Nucl Med* **15**: 1120-1124, 1974
- 15) Wilfrido M Sy, David W Westring and Gerald Weinberger: Cold lesions on bone imaging. *J Nucl Med* **16**: 1013-1016, 1975
- 16) 利波紀久: 骨スキャンで興味ある所見を呈した転移性骨腫瘍例, 核医学, **13**: 57-60, 1976

Summary

Bone Scanning by Whole Body Camera with Tc-99m Diphosphonate

Shunichi NAKANO, Yoshihisa HASEGAWA, Yoshio KOMATSUBARA
and Akiyoshi KAJITA

The Center for Adult Diseases, Osaka

Shigeyuki ISHIGAMI

The Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Clinical usefulness of the whole body scintigrams for detection of metastatic bone tumors was studied with Tc-99m-diphosphonate (Nihon Medipysics) and moving table whole body imaging system (Toshiba 202) on 70 patients with malignant lesions. The scans were performed 4–6 hours after the injection, based on the curve of blood disappearance and spine-to-background ratio.

All cases were examined not only by scanning the whole body with the moving mode but also by scanning the trunk with the stationary mode and then both images were compared. All foci of the abnormal accumulation, even small ones of ribs and bones of hand and foot, detected with the stationary mode could be identified on the moving images as well. So the whole body imaging system was proved to be as sensitive as stationary camera and found to save time necessary for examination.

Upon evaluating the image of bone scanning, the undesirable accumulation in colon must not be mistaken for the abnormal accumulation in the pelvis, because 27 out of 70 cases examined showed

undesirable images of coecum and/or ascending colon 4 hours after injection of Tc-99m-diphosphonate.

There were a few reports that the metastatic bone lesions did not always accumulate more radioactivity than normal counterpart. A similar case was experienced by us in lung cancer.

In 35 out of these 70 cases (50%) abnormal accumulation of radioactivities were found. The details were as follows; pulmonary cancer 19/44, mammary cancer 7/9, uterine cancer 2/4, renal cancer 2/3, gastric cancer 2/3, and others 3/7. These positive rates were higher than those reported based on radiographic or necroptic bone survey, suggesting that the bone scanning is more sensitive in detection of metastatic bone tumors than the conventional bone survey.

In conclusion, bone scanning with Tc-99m-diphosphonate and whole body camera is found to be very useful in detection of metastatic bone tumors.