

《使用経験》

既調製 ^{99m}Tc -EHDP による骨シンチグラフィー の臨床的検討

土光 茂治* 山本 逸雄* 福永 仁夫* 森田 陸司**
藤田 透** 高坂 唯子** 鳥塚 莊爾*

I. 緒 言

骨病変の早期検出、ことに悪性腫瘍の骨転移の早期検出には、骨シンチグラフィーが、現在最も優れた方法と考えられている。 ^{99m}Tc -リン化合物の開発¹⁾とともに、骨シンチグラフィーは広く診療に用いられるようになり²⁾、骨転移巣の早期発見のみならず、原発性骨腫瘍の良性悪性の判定、骨折³⁾や骨移植の治療効果の判定⁴⁾、感染⁵⁾や関節疾患⁶⁾などの臨床にもその適応範囲は広がってきていている。

^{99m}Tc -リン化合物の作製には、現在 ^{99}Mo -generator により数種のキットが利用可能であるが、著者らは今回、日本メジフィジックス社製の既標識 ^{99m}Tc -EHDPを使用する機会を得て、その臨床的有用性について検討したので、その成績を報告する。

II. 対象および方法

使用した放射性医薬品は、日本メジフィジックス社製「テクネチウムEHDP」注射液で、その組成は、EHDP (ethane-1-hydroxy 1-diphosphonic

acid) 0.25 mg/ml, 無水塩化第一スズ 0.095 mg/ml, アスコルビン酸 0.015 mg/ml を含み、pH 4~7 で、検定日時における比放射能は 5 mCi/ml である。検定日時（標識後 17 時間）における遊離型 ^{99m}Tc の検定を 75% メタノール展開液を用いて上昇法濾紙クロマトグラフィーによって検討した。京大病院放射線部に検査を依頼された、骨転移検索例35例、原発性骨腫瘍11例（骨髄腫を含む）、関節炎7例、骨髄炎2例、骨化性筋炎1例、骨折8例、骨移植2例、計66例（男31例、女35例）を対象に、日本メジフィジックス社製 ^{99m}Tc -EHDP を 15 mCi (ただし 7 歳では 7 mCi, 2 歳では 5 mCi) を肘静脈より投与し、3 時間後、排尿ののち、全身スキャナー、シンチカメラにて通常の ^{99m}Tc -リン化合物と同様の条件でシンチグラムを行なつ

Table 1. Bone Scintigraphy

Diseases	No. of Patient	Abnormal uptake on bone scintigram	
		Positive	Negative
Suspected of bone metastasis	35	16	19
Primary bone tumor	11	8	3
Arthritis	7	7	0
Osteomyelitis	2	2	0
Myositis ossificans	1	1	0
Bone fracture	8	7	1
Bone graft	2	2	0
Total	66	43 (65%)	23 (35%)

* 京都大学医学部放射線科

** 同 放射線部

受付：51年11月12日

最終稿受付：51年12月21日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 53 (〒606)

京都大学医学部放射線科

土光 茂治

た。すなわち5インチ全身スキャナーの場合には、低エネルギー用コリメーターを用い、information density は、500~1,300 counts/cm² (contrast は30~50%を用い)、シンチカメラの場合には低エネルギー用高分解能平行コリメーター、25% Windowで150K~300Kカウントを集積した。なお、既調製^{99m}Tc-EHDPは作製後約17時間のもの用いた。

III. 臨床的検討および成績

結果:「テクネチウム EHDP」の濾紙クロマトグラフィーにおいて、^{99m}Tcによる放射能の98%は原点に留まり、遊離型^{99m}Tcの放射能は全体の1%以下であった。67症例の各疾患別内訳および骨シンチグラムの結果を、Table 1, 2に示した。骨シンチグラムの判定は、明らかに^{99m}Tc-EHDP

Table 2 Suspected Cases of Bone Metastasis

Case	Origin	Proved bone metastasis		A1-P (normal) (30-85)
		with bone scintigram	with roentgenogram	
1. M.M. 45 F	Breast	(-)	(-)	
2. M.O. 46 F	Breast	(+)	(-)	44
3. H.T. 45 F	Breast	(-)	(-)	32
4. Y.T. 40 F	Breast	(±)	(-)	47
5. I.W. 59 M	Unknown	(-)	(-)	96
6. A.S. 75 F	Breast	(±)	(-)	58
7. G.H. 68 M	Stomach	(+)	(+)	80
8. T.M. 39 F	Thyroid	(-)	(-)	44
9. K.S. 16 F	Thyroid	(-)	(-)	
10. S.H. 39 F	Breast	(-)	(-)	44
11. Y.T. 51 F	Breast	(-)	(-)	61
12. T.G. 63 F	Breast	(-)	(-)	74
13. K.S. 59 F	Unknown	(-)	(-)	19
14. Y.K. 59 M	Lung	(-)	(-)	
15. T.H. 72 M	Unknown	(-)	(-)	
16. S.M. 58 M	Palate	(-)	(-)	
17. S.I. 46 F	Breast	(-)	(-)	76
18. M.M. 40 M	Kidney	(+)	(-)	146
19. M.Y. 40 F	Cervix	(-)	(-)	
20. M.R. 43 F	Breast	(+)	(-)	80
21. M.N. 49 M	Kidney	(+)	(+)	
22. S.M. 43 M	Lung	(+)	(-)	38
23. N.N. 65 F	Kidney	(+)		74
24. D.Y. 65 M	Unknown	(+)	(-)	
25. Y.N. 37 F	Breast	(-)		
26. N.H. 26 M	Unknown	(-)	(-)	50
27. S.N. 58 F	Breast	(-)	(-)	
28. S.S. 45 M	Thyroid	(±)	(-)	
29. T.A. 54 M	Lung	(-)		75
30. H.W. 72 M	Unknown	(+)	(+)	372
31. S.I. 68 M	Unknown	(+)	(+)	53
32. T.O. 59 E	Breast	(+)	(+)	110
33. T.N. 70 F	Urin. Bladder	(-)		84
34. R.N. 41 F	Thyroid	(-)	(-)	111
35. I.A. 74 F	Lung	(+)	(+)	120

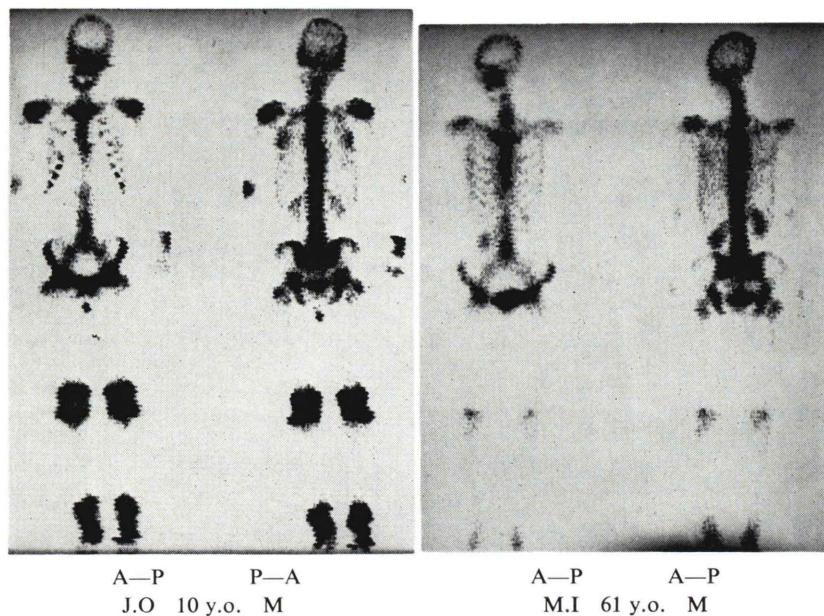


Fig. 1 Normal bone scintigrams of a young and a aged subjects. Remarkable R.I. accumulations are seen on the metaphyseal regions in the young case.

Table 3 Frequency of bone metastasis

Origin	Number of cases	Bone metastasis identified by bone scan		Bone metastasis identified by X-ray exam.	
		No.	%	No.	%
Breast	13	3/13	23	1/12	
Lung	4	2/4	50	1/2	
Kidney	3	3/3	100	1/2	
Thyroid	4	0/4		0/4	
Stomach	1	1/1		1/1	
Urin. Bladder	1	0/1		0/0	
Palate	1	0/1		0/1	
Cervix	1	0/1		0/1	
Unknown	7	3/7	42	2/6	
Total	35	12/35	34	6/28	21

の集積増加を示したものと陽性、異常集積のみられないものを陰性とした。

1. 正常像

Fig. 1 は10歳および61歳の症例の全身骨シンチグラムである。ともに軟部組織への分布は少なく、肝、脾、心での有意の放射能は認められず、骨盤

は良好に描出されている。また、若年者では、骨端部の集積は老年者より著明である。

2. 転移性骨腫瘍

Fig. 2 は、肺癌多発性骨転移の全身骨シンチグラム（症例35）である。散在したR.I.の集積部は骨転移巣を示している。Table 2 は、各種悪性

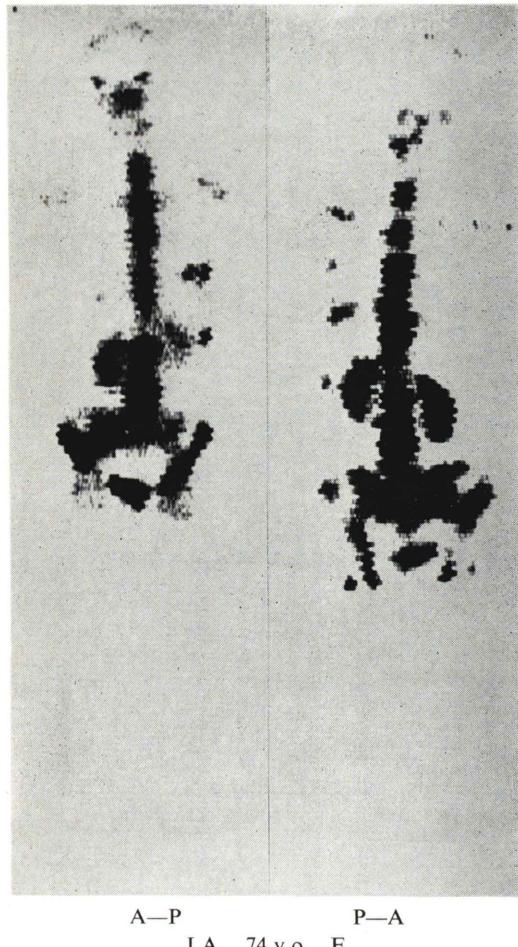


Fig. 2. Bone scintigrams of a patient with lung cancer. Bone scan shows multiple areas of increased uptake of the radionuclide, indicating multiple bone metastases.

腫瘍の骨転移の検索を行なった35例の原発巣、骨シンチグラム、骨X線検査、血中Alkali-Phosphatase活性をまとめたものである。シンチグラム上、著明な集積を示し、転移巣と判定されたものを(+)、弱いが有意な集積を示したもの、または転移と判定できなかったものを(±)、異常集積のないものを(−)として示してある。著明な集積像を示した12例(33%)は、その後の観察、組織検査によって、骨転移と確認されたものであるが、この症例のうち11例にX線検査が施行されてい

るが、X線検査上骨転移の認められたものは5例で、他6例には陽性所見は認められなかった。シンチグラム上転移巣と判定できなかつたものは4例あり、症例4は乳癌術後の肋骨骨折であり(Fig. 3)症例17はSpondilitis(Fig. 4)であり、他2例には未だ確診がついていない。原疾患別についてみると、Table 3のごとく、乳癌、肺癌、腎癌にそれぞれ23%, 50%, 100%と高率に骨転移が検出された。その他、甲状腺癌、胃癌、膀胱癌、口蓋癌、子宮癌などは全体として14%の検出率であった。これらの全ての症例を通してのX線検査のみによる骨転移巣の検出率は21%であった。また、骨シンチグラム上陽性所見を呈しない部位に、X線検査上明らかに転移と思われる骨破壊像を呈した症例(症例31)が1例見られた。なおこの症例は骨シンチグラム上明らかに、多発性骨転移と思われる著明な異常集積を他の3か所に認め、そのいずれも、X線写真上の変化は軽度であった(Fig. 5)。Alkali-Phosphataseが異常高値を示したものは、6例見られたが、そのうち2例(症例5, 18)は肝障害に、1例(症例34)は甲状腺機能亢進症に由来するものであり、残り3例はいずれも広汎な骨転移を伴うものであり、これらの症例での転移巣はいずれもX線検査にて明らかに認められた。その他骨シンチグラム、X線検査で明らかな骨転移巣が認められるにもかかわらず、Alkali-Phosphataseが正常値を示すものが3例認められた。

Table 4 Primary bone tumor.

	Diagnosis	Grade of accumulation
T.O. 59 y.o. F	Multiple myeloma	—
N.U. 40 y.o. F	Solitary bone cyst	++
K.M. 50 y.o. F	Fibrous dysplasia	++
K.S. 51 y.o. M	Chondrosarcoma	++
J.T. 17 y.o. F	Osteosarcoma	++
Y.K. 11 y.o. M	Osteoma	—
Y.N. 47 y.o. F	Multiple myeloma	++
Y.S. 24 y.o. M	Myxoma	++
T.I. 37 y.o. F	C.M.L.	++
S.K. 2 y.o. M	Osteoma	—
M.K. 38 y.o. M	Osteochondroma	+

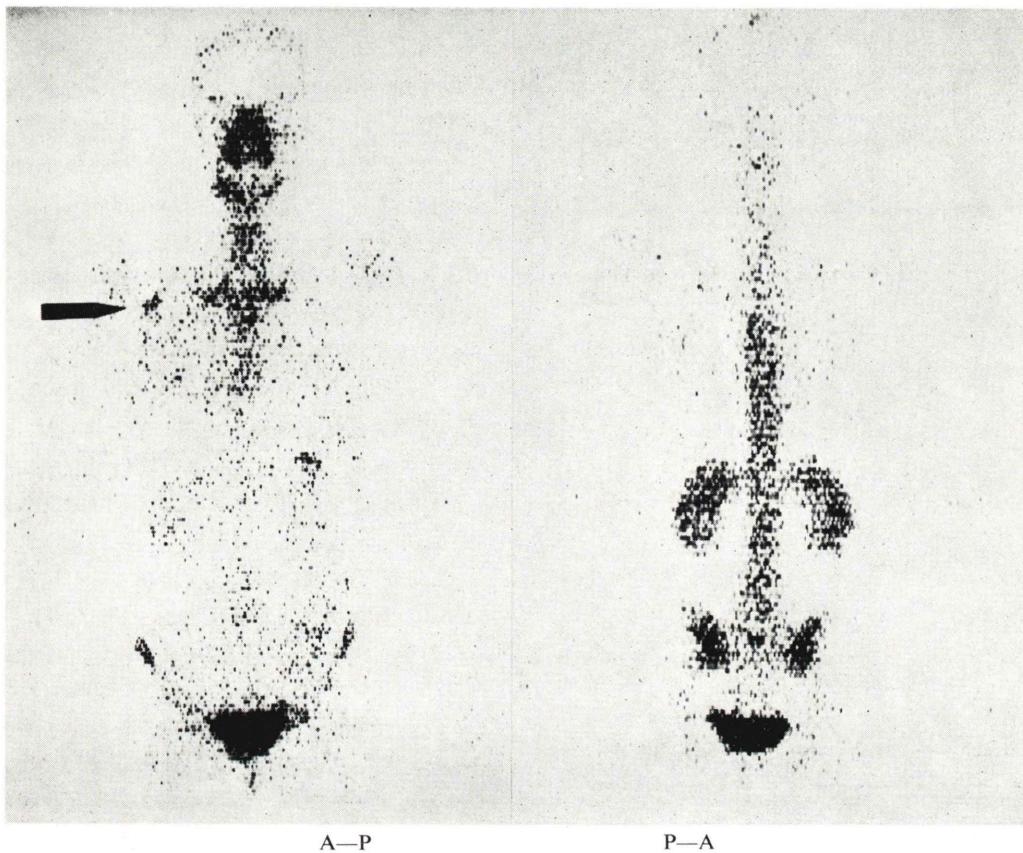


Fig. 3 Bone scintigram of a postoperative case of breast cancer followed by radiation therapy. It is necessary to differentiate a metastatic lesion from bone fracture often observed after radical mastectomy.

3. その他の骨疾患

Fig. 6 は、諸種骨疾患の骨シンチグラムと X 線像である。原発性骨腫瘍において、骨シンチグラムでの R. I. の病巣への異常集積の程度を著明なものを卅、中等度のものを十、軽度のものを+、異常集積のないものを-として Table 4 に示した。骨肉腫、軟骨肉腫、線維性骨異形成、等の骨反応の強い骨腫瘍では強い集積を示した。一般に Aneurysmal bone cyst では著明な R. I. 集積が認められる一方、Solitary bone cyst では R. I. 集積増加は軽度なものが多いが、その違いは内骨膜の量の違いあるいは、その骨反応の程度の違いによるものかも知れない。Table 4 に掲げた症例は、

Solitary bone cyst の症例であるが、著明な異常集積が観られたのは、骨折や感染の合併が示唆された。骨肉腫は、レ線上異常の観られる範囲よりさらに広く著明な取込みが観られた (Fig. 6-a)。骨髄腫は、著明な異常集積を示したものと、異常集積を示さなかったもの各 1 例ずつ観られた。Fig. 6-b の症例は骨髄腫により、レ線検査上大腿骨骨頭部に骨破壊像が観られるが、骨シンチグラムでは、この部に放射能の増加は観られない。Fig. 6-c に示した急性骨髄炎の症例は、レ線的には一層の骨膜反応が観られるのみで、他の所見は未だ観られないが、骨シンチグラムでは骨膜反応の観られる部に強い R. I. 取込みと、さらに骨髓

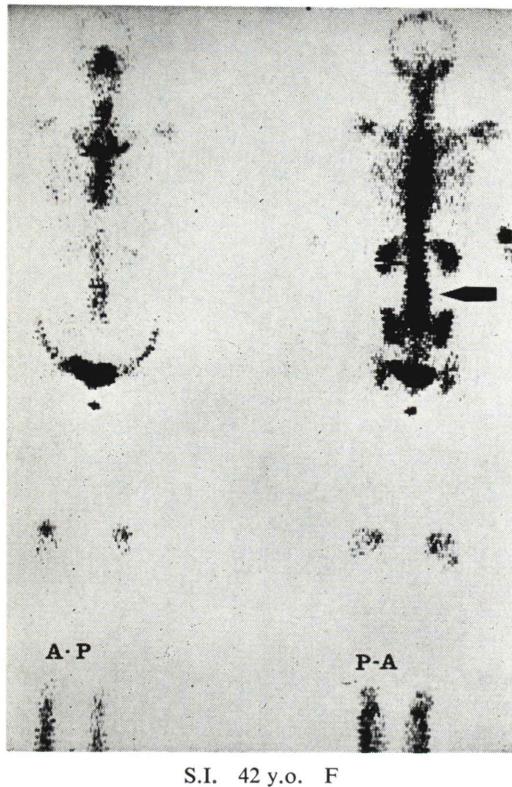


Fig. 4 Bone scintigram taken about 1 year after mastectomy. An abnormal accumulation is seen on the 4th lumbar spine. Differentiation is necessary of metastatic lesion from spondylitis in this case.

腔へのび漫性の取込みが示されている。Fig. 6-d は、交通事故による顔面打撲の症例で、レ線的に下頸骨と頬骨に骨折が認められていたが、骨シンチグラムでも同部に異常集積を認めると同時に、さらに左眼窩部に異常集積を認め、後の精査によって左視索管骨折が検出されたものである。Fig. 6-e は右大腿骨骨折後2年経過したもので、癒合が不完全で non-union を形成したものであるが、骨折部に一致して著明な異常集積を認めた。また8例の骨折症例のうち1例にのみ異常集積の観られない症例があったが、これは骨折後約1年経過したもので、完全に骨癒合が完成し、骨折部の骨代謝活性も正常に復したものとみなされた。

IV. 考 案

^{99m}Tc -リン化合物は、その優れた物理的、化学的特性により、現在のところ骨シンチグラフィーとしては^{7,10)}、最も優れた Bone seeking agent と考えられている。既標識 ^{99m}Tc -EHDP による骨シンチグラムは、標識後17時間以上経っているものにもかかわらず、従来の標識直後に使用する ^{99m}Tc -リン化合物と同様に、軟部組織、ことに肝への集積はほとんど観られず良好な骨格像が得られ、安定性においては優れているものと思われた⁸⁾。近年短半減期核種の使用の増大につれ、患者の被曝は減少した半面、術者の被曝が問題になってきており、その点、既標識 ^{99m}Tc -EHDP の使用は、術者被曝の減少に貢献すると考えられる。

また、正常者間において、全身の骨へ局在する R. I. の集積の程度は年齢によって異なり、Fig. 1-a に見られるごとく、若年者においては骨端部へかなり著明な集積が観られることが知られている。転移性骨腫瘍検出例における骨シンチグラムによる転移陽性率は、全症例を通して 33% で、X 線検査による検出率は 21% であり、骨シンチグラムによる検出率は乳癌、肺癌、腎癌に高率であった。この検出率はもちろん症例の選択によって異なるが、従来の報告とほぼ変わりない結果であり、これらの疾患における骨転移巣の早期の検出に骨シンチグラムが有用であるとするこれまでの報告と一致する。なお骨シンチグラム上、骨転移巣の判定で false positive と false negative が問題であり、われわれの症例でも示したごとく、乳癌術後の胸壁、肩関節部、胸鎖関節部、助骨骨折部での R. I. の集積増加の判定や、Spondilitis に見られるごとき単一の集積増加の観られる際には慎重を期さねばならず、また逆に骨破壊が著明で骨反応のほとんど観られない場合や、脊椎への転移巣に均一の R. I. の取込み増加があり、しかも左右の対称性が保たれている場合には、骨シンチグラムが正常と判定される場合がある⁴⁻⁶⁾。これらの鑑別が今後の骨シンチグラムの問題として残されていると言えよう。原発性骨腫瘍において、その早

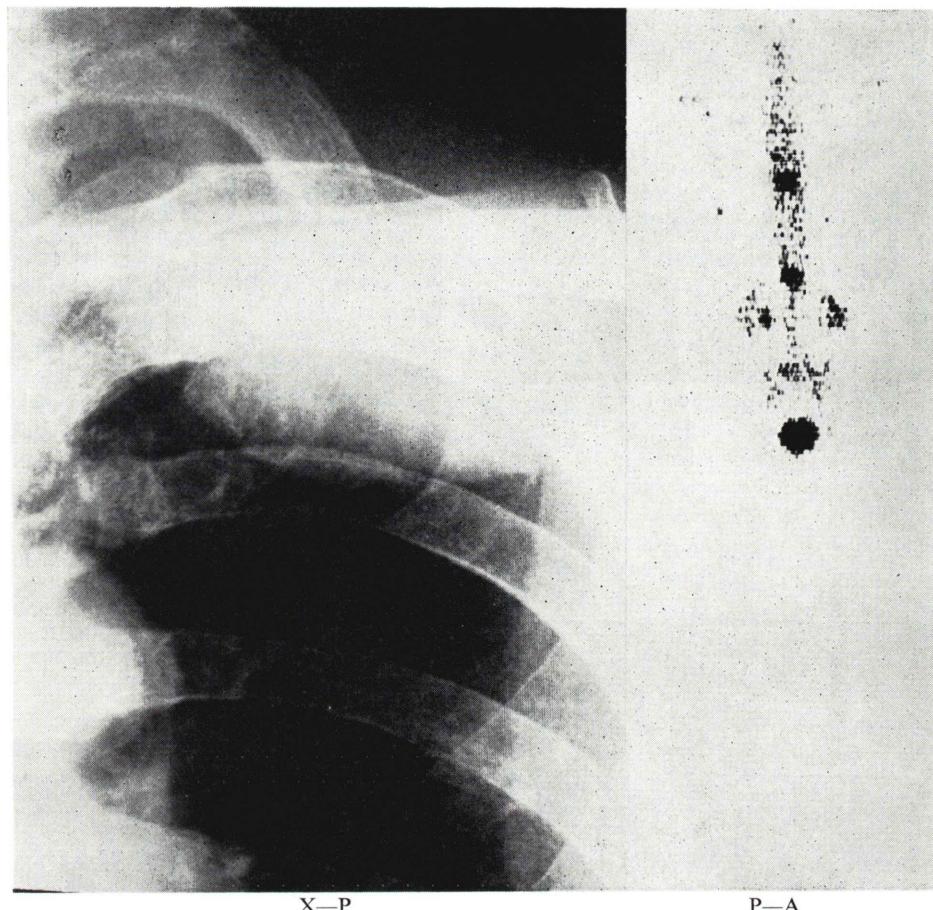


Fig. 5 X-ray film and bone scintigram of metastatic bone lesions. Pronounced destruction of left 2nd rib is observed on X-ray examination, while, on bone scintigram, no abnormal uptake of the radionuclide is observed in that region. Additional lesions are identified in the areas of thoracic and lumbar spine in the bone scintigram without the corresponding changes in the roentgenogram.

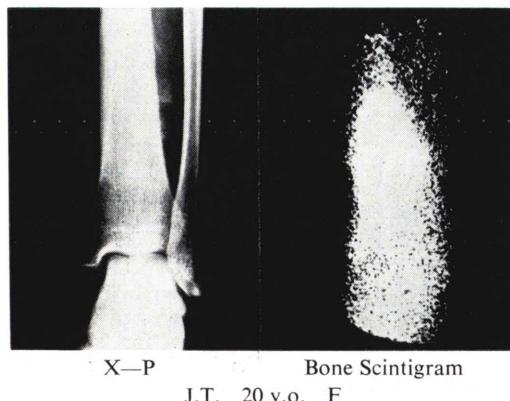


Fig. 6-a X-ray film and bone scintigrams of osteosarcoma. Bone destruction and spicular formation are seen on the tibia. Bone scintigram shows high abnormal uptake of radionuclide distributed in larger area than that seen on the roentgenogram.

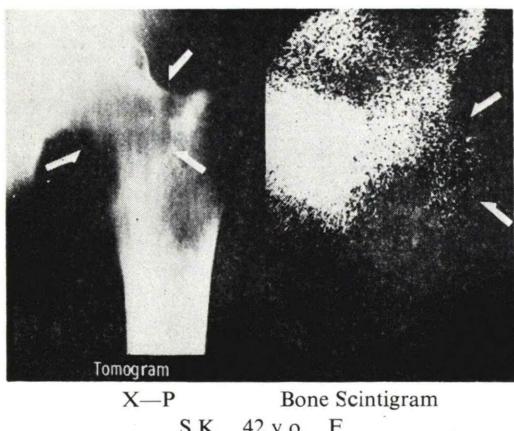


Fig. 6-b X-ray film and bone scintigram of myeloma. X-ray examination reveals massive destruction of the left femoral head, without abnormal accumulation of the radionuclide.

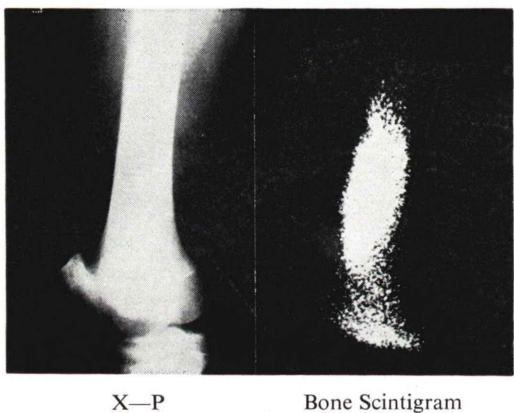


Fig. 6-c X-ray film and bone scintigrams of acute osteomyelitis. Periosteal reaction is seen on the X-ray examination. High uptake of the radionuclide is not only seen in the corresponding area but in the adjacent area surrounding the lesion.

期診断に対する骨シンチグラムの有用性は認められないが、骨肉腫、軟骨肉腫、線維性骨異形成、骨芽細胞腫、軟骨芽細胞腫、巨細胞腫、類骨性骨腫等は著明な異常集積を示し、一方、脊索腫、骨髓腫、線維腫、孤立性骨のう腫、骨腫、骨軟骨腫等は異常集積の程度は低いとされている。また原

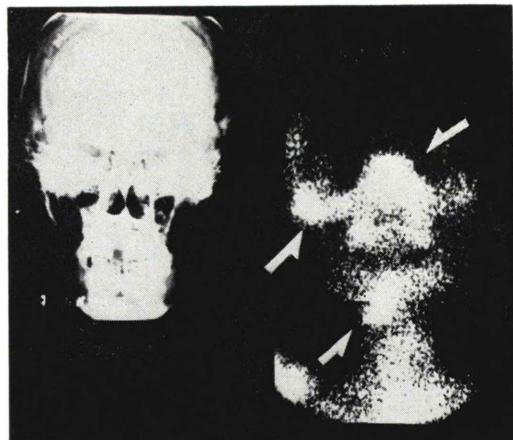


Fig. 6-d X-ray film and bone scintigram of fracture of mandibula, zygomaticum and minor ossis sphenoidalis. Mandibular zygomaticoar fractures are identified by the X-ray film. An additional area of the increased uptake of the radionuclide is found in the region of the optic canalis indicating fracture of minor sphenoid bone.

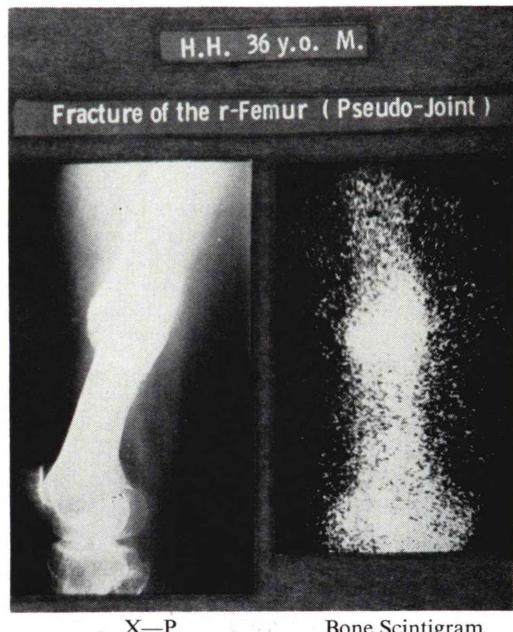


Fig. 6-e X-ray film and bone scintigram of pseudoarthrosis after fracture. Increased uptake of the radionuclide continues for 24 months after surgery, indicating bone fusion has not occurred.

発性骨腫瘍に限らず、骨折、骨髓炎、関節炎等においても、骨シンチグラムはその異常集積の程度、局在部位、広がり、形等である程度疾患別に特徴がある。もちろん骨シンチグラムのみで、骨疾患の質的診断を下すのは不可能であるが、その臨床症状やX線所見を加味した骨シンチグラムは、原発性骨腫瘍の良性、悪性の判定や、局所再発の有無の検索、腫瘍や炎症の広がりの程度の判定、骨折や骨移植の治癒の判定等に有用である。なかんずく、骨折の整復や骨移植後において、正常骨治癒を行なう症例では、局在した異常集積の出現と消失はある一定期間内に完成するもので、これによつて、正常骨治癒を行なっているか否かの判定は、レ線的判定によるよりも早期に行ない得る³⁾と考えられる。なお本製剤使用により、骨痛、局所痛、局所熱感等、リン酸化合物によるとと思われる副作用を呈したものは1例もなかつた。

V. 結 語

既調製 99m Tc-EHDP による骨シンチグラムは、軟部組織への取込みは少なく、良好な骨格像が得られ、転移性骨疾患、原発性骨疾患の臨床にきわめて優れているものと思われた。

従来の kit による 99m Tc-リン化合物に比しその安定性に優れ、また標識の手間が省かれる点で、術者被曝の軽減に有用であると考えられた。

引用文献

- Subramanian G, JG McAfee: A new complex of 99m Tc for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- Treadwell A de G, Low-Beer BVA: Metabolic studies on neoplasms of bone with the acid of radioactive strontium. *Amer J Med Sc* **204**: 521, 1942
- Raymond M, John DD: Bone trauma and Related Benign Disease: Assessment by Bone Scanning: *Sem in Ncl Med* **6**: 107-120, 1976
- 土光茂治: 未発表
- Hirsch H, Richard L: The Bone Scan in Inflammatory Osseous Disease: *Sem in Nucl Med* **6**: 95-105, 1976
- James A Danigelis: Pinhole Imaging in Legg-Perthes Disease: Further Observations: *Sem in Nucl Med* **6**: 69-82, 1976
- 浜本研, 山本逸雄, 森田陸司: 99m Tc-標識ビロ磷酸による骨シンチグラフィーの臨床的検討: *核医学*, **11**: 637-645, 1974
- 山本逸雄, 森田陸司: 99m Tc-標識リン化合物による骨シンチグラフィーの検討: *Radioisotopes* **23**: 614-619, 1974
- 市川恒次, 伊藤安彦: 99m Tc-monofluorophosphate の骨集積: *核医学* **13**: 129-136, 1976
- Subramanian G, Mc Afee JG: *J Nucl Med* **16**: 1137-1143, 1975
- De Nardo GL, Volpe JA: Detection of bone lesions with the strontium-85 scintiscan. *J. Nucl Med* **7**: 219-236, 1966
- Hopkin GB, Kristensen KAB: Fluorine 18 bone scans in the detection of early metastatic bone tumors. *JAMA* **222**: 813-814, 1972
- Beck FO, Schwartz TB: Normal fluoride 18 bone scans in metastatic bone disease. *JAMA* **225**: 628-629, 1973
- Greenberg EJ, Chu FCH: Effect of radiation therapy on bone lesions as measured by 47-Ca and 85-Sr local kinetics. *J Nucl Med* **13**: 747, 1972
- Galasko CSB, Doyle FH: The response to therapy of skeletal metastases from mammary cancer. *Brit J Surg* **59**: 85, 1972
- Gillespie PJ, Alexander JL: Changes in 87m-Sr concentrations in skeletal metastasis in patients responding to cyclical combination chemotherapy for advanced breast cancer. *J Nucl Med* **16**: 191, 1975
- Cagle JD, Kelly JF: Radionuclide, Radiographic and histologic evaluation of Mandibular bone grafts. *J Max-fac Surg* **2**: 179-186, 1974
- Stevenson, JS et al: Technetium-99m phosphate bone imaging: A method for assessing bone graft healing: *Radiology* **110**: 391-394, 1974
- Mankin, HJ Fogelson FS: Massive resection and allograft transplantation in the treatment of malignant tumors. *The New Eng Jor of Med* **294**: 1247-1255, 1976