

《ノート》

# 骨シンチグラフィ用剤 $^{99m}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ MDP) の基礎的・臨床的検討

Fundamental and clinical investigation on the bone scintigraphy using  $^{99m}\text{Tc}$ -Methylenediphosphonate

土光 茂治\*\*\* 森田 陸司\*\* 山本 逸雄\* 福永 仁夫\*  
藤田 透\*\* 佐治 英郎\*\*\* 鳥塚 莞爾\*\*\*

Shigeharu DOKOH, Rikushi MORITA, Itsuo YAMAMOTO, Masao FUKUNAGA  
Toru FUJITA, Hidero SAJI and Kanji TORIZUKA

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical School of Kyoto University*

## I. 緒 言

1971年 Subramanian らによって開発された  $^{99m}\text{Tc}$ -Tripolyphosphate<sup>1)</sup> は当時 Bone seeking agent として、画期的な優れたものであったが、その後、より安定性が高く、血中消失が速く、しかも骨集積性の高い、放射性化合物を得るべく、種々のリン化合物の開発<sup>2-4)</sup>と臨床的検討が<sup>5-6)</sup>なされてきた。 $^{99m}\text{Tc}$ -EHDP や  $^{99m}\text{Tc}$ -Pyrophosphate はこれらの点で優れかつ、現在最も広く骨シンチグラム用剤として使用されている製剤であるが、1973年 Subramanian らによって開発された  $^{99m}\text{Tc}$  Methylene diphosphonate (MDP) は、これらを凌ぐ製剤であると報告されている<sup>8)</sup>。今回われわれは  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の使用の機会を得、従来より使用されてきた  $^{99m}\text{Tc}$ -リン化合物との比較を基礎的、臨床的な面より行ない評価した成績を報告する。

## II. 対象および方法

使用したリン化合物はそれぞれキット化された MDP (科研化学社製)、Polyphosphate (ダイナボット社製)、Pyrophosphate (ダイナボット社製)、EHDP (ダイナボット社製) に  $^{99m}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  ジェネレータより溶出した  $^{99m}\text{TcO}_4$  を加えて標識し、その品質の安定性および純度を薄層クロマトグラフィーおよび電気泳動にて検討した。また各群 4 匹の体重約 250g のラットに  $^{99m}\text{Tc}$  標識 MDP, EHDP, Pyrophosphate を 1 mCi 尾静脈より注射し、1, 2, 3 時間後における放射能の臓器分布 (血液、甲状腺、筋肉、肝、腎、大腿骨、脊椎) を測定し、大腿骨に対する血液、筋肉、腎比の経時的変化を観察した。臨床症例は、京大放射線部に検査を依頼された 16 歳～77 歳迄の 122 例で、Nuclear Chicago 社製シンチカメラ Phogamma HP、または島津製作所製全身スキャナーを用いてシンチグラムを撮像し、基礎疾患を持たない症例において、各種の  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン化合物の血中消失および尿中排泄率を測定した。また、撮像と同時にオンラインでシンチパックに収録した画像にそれぞれ脊椎、腎、軟部組織の関心領域を設定し  $^{99m}\text{Tc}$  標識

\* 京都大学医学部放射線科

\*\* 京都大学医学部放射線科

\*\*\* 京都大学医学部核医学科

受付: 52 年 7 月 25 日

最終稿受付: 52 年 10 月 18 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎606)

京都大学医学部放射線科

土 光 茂 治

**Key words:** Bone Scintigraphy,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

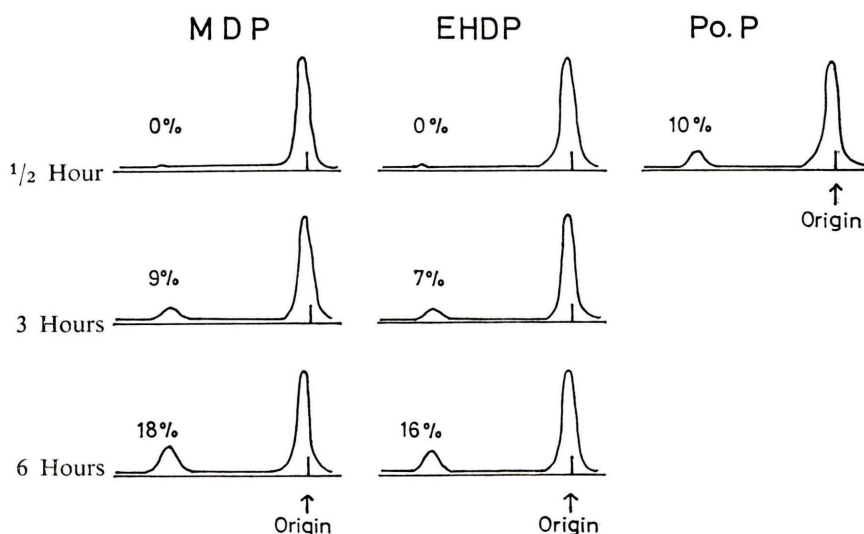


Fig. 1 Thin Layer Chromatography (100% Acetone)

### III. 成 績

#### 1) 基礎的検討成績

$^{99m}\text{Tc}$ をそれぞれのリン化合物に標識したのち30分後ではMDPおよびEHDPともに、遊離型 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ はほとんどみられず、時間の経過に伴い漸増した。一方 Polyphosphate では標識後30分で既に10%の遊離型 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を認めた (Fig. 1)。また標識されたリン化合物は原点にとどまり、Polymer型の化合物の存在はこの方法では分離不能であるので、電気泳動を行ない分離 (Fig. 2)したが、Originにとどまった polymer 型の化合物は、MDPで13%、EHDPで11%でほとんど大差は認めなかった。

ラットにおける $^{99m}\text{Tc}$ 標識MDP, EHDP, Pyrophosphateの静注後3時間の臓器分布 (Table 1)では、MDPの血液、甲状腺、筋肉への分布は他の2者より低目であり、肝、腎、骨への分布では、pyrophosphateで腎の集積が高い以外は有意の差はみられなかった。大腿骨/血液比では、MDPは注射後2時間目に最高値に達したのに対してEHDPでは3時間目迄漸増した。大腿骨/腎比でも同様の傾向を認めた。大腿骨/筋肉比ではMDP, EHDPの間に差を認めなかった。

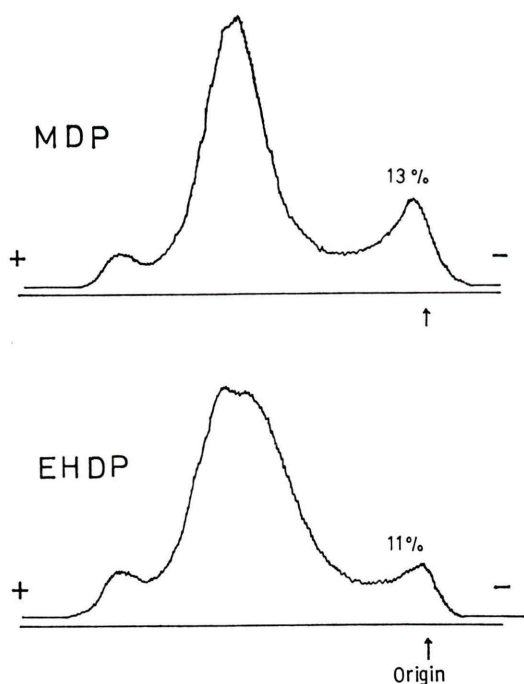


Fig. 2 Electrophoresis 500 V, 1 Hour in pH 7.0 Phosphate Buffer.

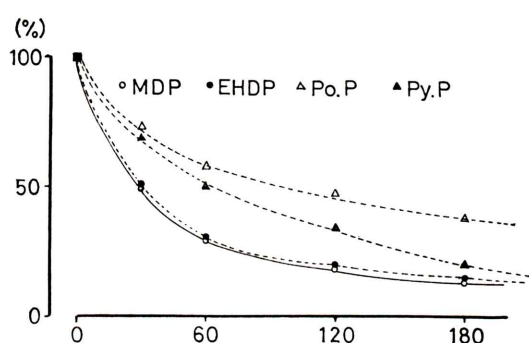
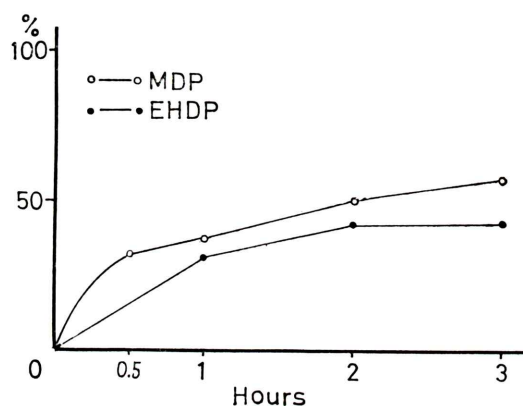
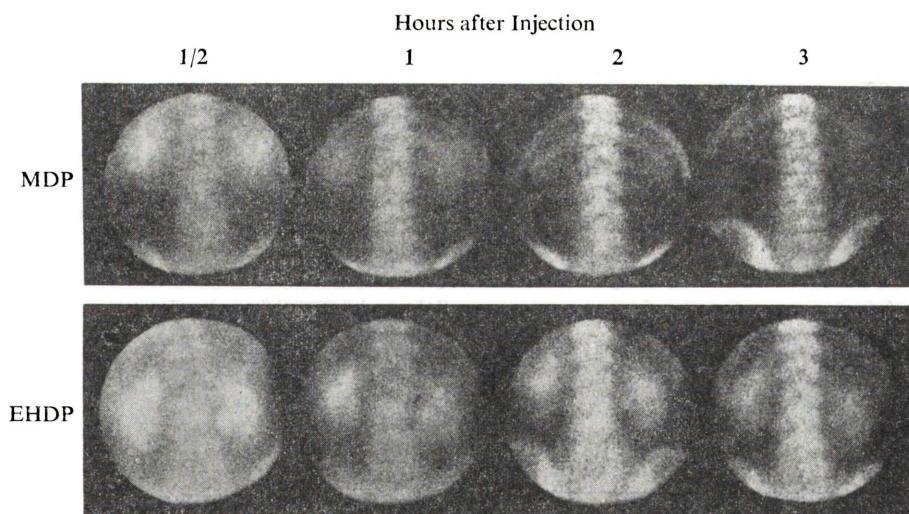
MDP および EHDP 投与後の症例において脊椎への取り込み比を経時的に観察した。

**Table 1** Organ distribution in rats 3 hrs after injection

	Blood % Dose/ml	Thyroid % Dose/g	Muscle % Dose/g	Liver % Dose/g	Kidney % Dose/g	Femur head % Dose/g	Femur shaft % Dose/g	Spine % Dose/g
MDP	0.076	0.037	0.012	0.077	0.836	1.260	0.889	1.506
EHDP	0.144	0.072	0.024	0.064	0.984	1.580	0.732	1.343
Pyrophosphate	0.202	0.063	0.032	0.067	1.938	1.257	0.635	1.111

	1 hr		2 hr		3 hr	
	MDP	EHDP	MDP	EHDP	MDP	EHDP
Femur shaft/Blood	3.0	1.5	12.8	6.4	11.7	9.4
Femur shaft/Muscle	21.2	14.0	80.3	63.0	74.1	58.5
Femur shaft/Kidney	0.25	0.95	2.1	1.1	2.1	1.5

**Fig. 3** Disappearance of various  $^{99m}\text{Tc}$ -Complexes in the blood of human subjects. Each points express the mean of five subjects. Po. P indicates polyphosphate and Py. P denotes pyrophosphate.**Fig. 4** Urinary excretion of MDP and EHDP injection.**Fig. 5** Comparative posterior images of lumbar area after injection. Numbers indicate hours after injection. Radioactivity of the kidney disappears rapidly with MDP and slowly with EHDP.

正常成人における血中放射能減衰率では,MDP, EHDP の間に差はなく, Polyphosphate や Pyrophosphate より早い血中クリアランスを認めた (Fig. 3). 尿への排泄率では MDP は EHDP より,

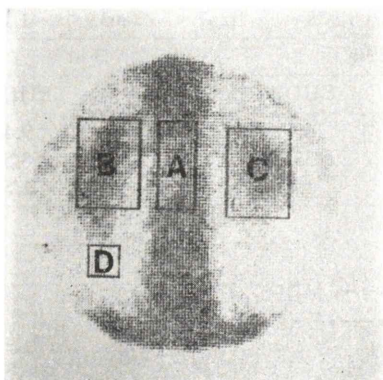


Fig. 6 A to D indicate the ROI setted on scintimetry. A: lumbar spine, B: left kidney, C: right kidney, D: Back ground.

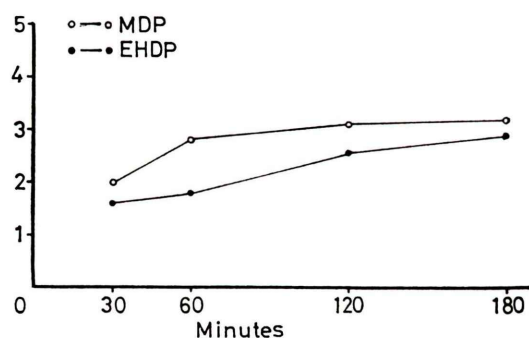


Fig. 7 Activity Ratio (Spine/Back Ground).

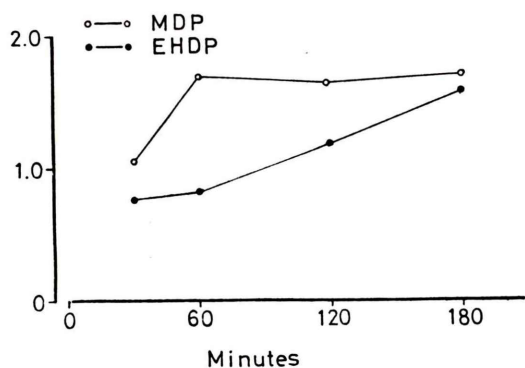


Fig. 8 Activity Ratio (Spine/l-Kidney).

やや多く排泄される傾向を認めたが, 有意の差は認めなかった (Fig. 4). 経時的に MDP と EHDP を画像上で比較すると, MDP は EHDP より腎部の放射活性は常に低く, 注射後2時間目には EHDP にみられる様な腎部の放射活性は, みられず, 3時間目とほぼ変りない骨イメージを得ることができた (Fig. 5). 一方 EHDP では注射後3時間目でもなお腎部への放射能集積がみられた. この関係を Fig. 6 のごとく関心領域設置により数量化し, 脊椎/軟部組織比, 脊椎/腎比を経時的に求めたものを Fig. 7, Fig. 8 に示す. 脊椎/軟部組織比, 脊椎/腎比ともに MDP では約60分で, ほぼ最高値に達したが, EHDP では, その比は両者とも 180 分迄漸増した.

## 2) 臨床的検討

MDP を投与した122例の疾患別内訳を Table 2

Table 2

a. The cases searched for metastatic bone lesions			
Origin	No. of Cases	Information from	
		X. photo.	Scintigram
Breast	30	0/30	3/30
Lung	3	1/3	3/3
Urin. Bladder	3	1/1	1/1
Prostate	9	1/9	3/9
Kidney	4	0/4	2/4
Brain	4	3/4	2/4
Others	16	6/16	7/16
Total	69	12/69	21/69

b. Localized bone lesions		
Diagnosis	No. of Cases	Abnormal Uptake on Scintigram
Osteosarcoma	1	(+++)
Ewing's sarcoma	1	(+++)
Solitary bone cyst	2	(+ ~ ++)
Osteochondroma	3	(- ~ ±)
Fibrous dysplasia	3	(+++)
Cortical desmoid	2	(-)
Paget's disease	2	(+++)
Arthritis	7	(+ ~ ++)
Fracture	6	(+ ~ ++)
Bone graft	11	(- ~ +)
Others	15	(- ~ +)
Total	53	

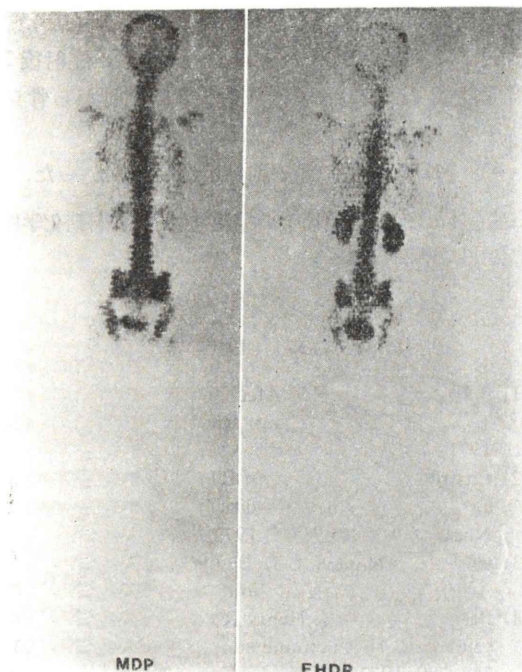


Fig. 9 T.K. 43 y.o. Comparative posterior images 3 hours after injection of MDP or EHDP.

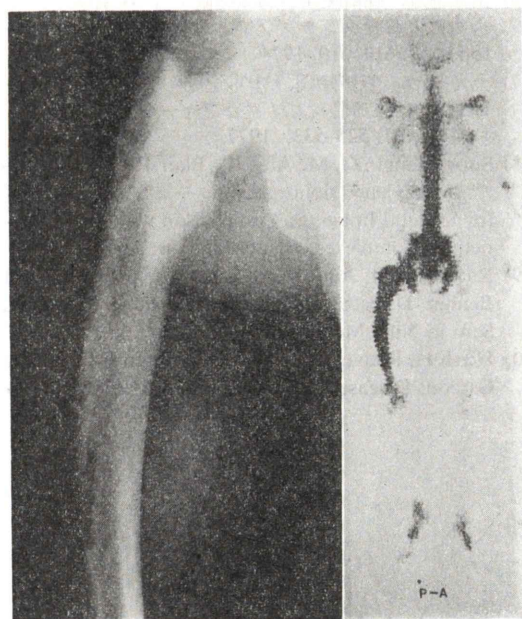


Fig. 10 K.M. 40 y.o. Paget's disease of left femur. Photograph (left) and skeletal images with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (right).

に示す。このうち13例の同一例において、EHDPとMDPの投与後3時間の全身シンチグラムを撮像した結果、骨自身のイメージには大差なく、腎への放射能集積はMDPの方が減少していた (Fig. 9)。また MDP 注射後2時間目および3時間目の画像を、8例において比較した結果、7例において骨のイメージ上大きな差は認めなかった。Fig. 10 は、40歳男子左大腿骨の骨パジェット病である。病変部に放射能の著明な異常集積を認める。

#### IV. 考 案

Bone seeking agent として、 $^{99m}\text{Tc}$  リン化合物が出現して以来その優れた物理的特性と手軽に使用できる点で、その臨床的応用性は拡大し骨病変の良性、悪性を問わず種々の骨疾患に広く使用されるようになった<sup>9),10)</sup>。従来より使用されている  $^{99m}\text{Tc}$  リン化合物は、血中クリアランスの速い化合物が開発されたにもかかわらず、少なくとも注射後3時間以上経過しないと、充分な骨、軟部組織比が得られないと言う点で1日に行ない得る症例数が限られる。その点で患者および、術者の waiting time のより短い製剤が望まれている。この点において、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP は他のリン化合物より優れていることが報告されている<sup>8)</sup>。標識後の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  の存在は、MDP, EHDP では同様に良好な標識率であり、ともに polyphosphate より優れていた。電気泳動を前二者について行なって初めて、Thin Layer Chromatography にて分離できなかった Polymer 型と思われる化合物を分離しえ、クロマトグラフィーのみでは品質の検定は不十分と思われた。因に Polymer 型の存在は MDP, EHDP の間に大差はなかった。MDP の人における血中消失は Polyphosphate や Pyrophosphate よりはややかで EMDP とは、ほぼ同様であったにもかかわらず、画像上では、MDP と EHDP との間に差がみられ、脊椎/軟部組織比の経時的変化でも、MDP の方が早い時期に高い比が得られた事実は、MDP の細胞内停滞時間は EHDP のそれより短いことが想定される。また同一症例に

において注射後3時間の画像で EHDP は腎の描出が明瞭である一方 MDP では明らかに腎の放射活性が少ないという事実は、MDP の腎細胞内停滞時間が短いことを示唆するものである。骨シンチグラムにおける腎のイメージは、Hydronephrosis の検出に有効であるという報告がなされたが、MDP の場合にこれがさらに鋭敏であるか否かは今後の研究を必要とする。いずれにしても注射後3時間目の骨のイメージは MDP と EHDP の間に腎の放射活性以外には明瞭な差を認め得ず、いずれも良好な骨シンチグラムを作製し得たが、注射後2時間目の検討では明らかに MDP と EHDP の間に差がみられ、しかも MDP は注射後2時間目でも3時間目と同様な骨イメージが得られ、患者および術者の waiting time 短縮に役立つと思われた。ただし1例において、軟部組織の放射活性が高く、注射後2時間目と3時間目で骨のイメージ上差がみられたが、これは極度の脱水のため、腎からの放射能の wash out が遅れたためと思われ、MDP に限らず、他製剤使用の場合でも同様の影響があると考えられ、骨シンチグラム撮像上注意せねばならぬことである。なお122例全例において自他覚的に感知し得る副作用は認めなかった。

## V. 結 語

1)  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の標識効率は Polyphosphate より優れ、EHDP とほぼ同程度であり、Polymer 型の混在も EHDP とほぼ同程度であった。

2) 人における血中消失速度では MDP は Polyphosphate, Pyrophosphate より速く、EHDP とは同程度であった。また MDP は EHDP より腎か

ら早期に排泄されると思われた。

3) 骨シンチグラム上、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 注射後2時間以後では差がなく、注射後2時間目から骨シンチグラム撮像が可能と思われた。

4) MDP 使用による副作用は認めなかった。

稿を終るにあたり MDP の提供を戴いた、科研化学株式会社に深謝致します。

## 文 献

- 1) Subramanian G, Mc Afee JG: A new complex of Tc for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 2) Castronovo FP, Callahan RJ: New bone scanning agent:  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled 1-disodium phosphonate. *J Nucl Med* **13**: 823-827, 1972
- 3) Chervu LR, Novich I, Blaufox MD: Fluorotec: A new bone seeker. *Radiology* **107**: 435-437, 1973
- 4) Periz R, Cohen Y, Henry R: A new radiopharmaceutical for  $^{99m}\text{Tc}$  bone scanning. *J Nucl Med* **13**: 788-789, 1972
- 5) 浜本 研, 山本逸雄, 森田陸司:  $^{99m}\text{Tc}$ -標識ピロリン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
- 6) 山本逸雄, 森田陸司, 鳥塚莞爾:  $^{99m}\text{Tc}$  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
- 7) 土光茂治, 森田陸司, 山本逸雄: 既調製  $^{99m}\text{Tc}$ -EHDP による骨シンチグラフィーの臨床的検討. *核医学*, **14**: 525-533, 1977
- 8) Subramanian G, Mc Afee JG, Blair RJ: Technetium- $^{99m}$ -Methylene Diphosphonate — a Superior Agent for Skeletal Imaging: Comparison with Other Technetium Complexes. *J Nucl Med* **16**: 744-755 1975,
- 9) Raymond M, John DD: Bone trauma and Related Benign Disease: Assessment by Bone Scanning. *Sem in Nucl Med* **6**: 107-120, 1976
- 10) Hirsh H, Richard L: The bone Scan in Inflammatory Osseous Disease. *Sem in Nucl Med* **6**: 95-105, 1976