

《ノート》

骨スキャンの ^{99m}Tc -MDP (Methylene diphosphonate) の検討Clinical Evaluation of Various Bone Diseases by ^{99m}Tc -MDP
(methylenediphosphonate)

戸張 千年* 福岡 良樹** 金海 洋雄*
村井 昌允* 安島 正敏* 黒沢 洋*

Chitose TOBARI*, Yoshiki FUKUOKA**, Hiroo KANAUMI*, Masanobu MURAI*,
Masatoshi AJIMA* and Hiroshi KUROSAWA*

*Department of Radiology, **Department of Orthopedic surgery, TOHO University,
School of Medicine, Ohmori, Tokyo, Japan

骨スキャンは、従来 ^{85}Sr , $^{87m}\text{Sr}^{1)}$, また $^{18}\text{F}^{2)}$ 等が使用されて来たがそれぞれ一長一短有り、スキャン像の画質の点で満足しえなかった。

一方、1971年 Subramanian ら³⁾が ^{99m}Tc -triphosphate による骨スキャンの発表以来、 ^{99m}Tc とリン酸塩との結合体が病態生理学的核医学検査に対してほぼ理想的な物理的性質を有していることから主流を占められ、その有用性について数々の報告が有る^{4)~10)}。

現在使用中および使用可能の ^{99m}Tc とリン酸塩の結合体を Table 1 に示す。これらのリン酸塩の骨スキャン機序は、骨の hydroxyapatite に親和性があり、それらに安定な型として ^{99m}Tc が結合して成立すると考えられる¹¹⁾。 ^{99m}Tc -MDP の骨スキャンの有用性は 1973 年 Subramanian らによって初めて報告されている¹²⁾。

今回は第一ラジオアイソトープ研究所より提供を受けた diphosphonate の一種である ^{99m}Tc -MDP (Methylenediphosphonate) キットを臨床的に応用

する機会を得たので報告する。

方法および対象

Fig. 1 に MDP の構造式を示した。入手した MDP はキット化されており、ラベル操作には必要な放射能を有する ^{99m}Tc を 2~9 (2~5) ml 加えることにより ^{99m}Tc -MDP 標識が調製される。

本剤の約 15~20 mCi を対象患者に静注し、通常の 3 時間前後にスキャンを行った。スキャンには 140 KeV high-sensitivity collimator をつけた γ -camera (Nuclear Chicago) および whole body camera table (シマツ) を用いた。スキャンスピード 32 cm/min, Intensity 535 および 3 pass 法にて行った。

対象は、東邦大学附属病院 RI 検査室に依頼の有った転移性骨腫瘍を中心とした疾患 40 例に行った。それぞれの臨床診断を Table 2 に示した。また一部の症例に他の ^{99m}Tc -リン酸塩を用い比較検討し、異常集積の認められた部位と X 線像との対比を加えた。また、 ^{99m}Tc -MDP 静注後、15, 30, 60, 180, 360 分にわたり血中クリアランスおよび尿中クリアランスをウェル型シンチレーションカ

* 東邦大学附属大森病院放射線科

** 東邦大学附属大森病院整形外科

受付: 52 年 7 月 25 日

最終稿受付: 52 年 11 月 2 日

別刷請求先: 東京都大田区大森西 5-21-16 (☎ 146)

東邦大学附属大森病院放射線科

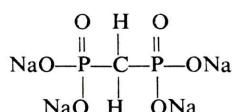
戸張 千年

Key words: bone scan, ^{99m}Tc -MDP, bone survey, metastatic bone tumor

Table 1 ^{99m}Tc -Labeled Phosphate Compounds Using Stannous Chloride as Reducing/
Complexing Agent in Freeze-Dried Kit Form

Linear Phosphates	Cyclic Phosphate	Other Phosphates
1) Monohydrogen phosphate 2) Dihydrogen phosphate 3) Pyrophosphate 4) Tripolyphosphate 5) Polyphosphate	1) Trimetaphosphate 2) Tetrametaphosphate 3) Hexametaphosphate	1) Monofluorophosphate (MEP) 2) -Glycerophosphate (GP)
Diphosphonate	Triphosphonate	Tetraphosphonate
1) Ethylenedihydroxydiphosphonate (EHDP) 2) Methylene diphosphonate (MDP) 3) Aminoethyldiphosphonate (AEDP)	1) Nitrilotri (methylene)- phosphonate (NTP) or aminotris(methylene)- phosphonate (AMP)	1) Ethylenediamine-tetra- phosphonate (EDTP) 2) Hexamethylenediamine- tetra-phosphate (HMDTP) 3) Diaminothioheptane-tetra- phosphonate (DATHTP)

Subramannian, G.: Radiopharmaceuticals (1975)

**Fig. 1** Structure of the MDP

ウンターを用いて測定し検討した。

結 果

Table 2 は全症例とスキャン像の判定結果を集めたものである。今回の MDP 使用40例中30例の75.0%に異常集積を認めた。

Fig. 2 は筆者ら2例と臨床的に骨転移のなかった2例の合計4例の血中および尿中クリアランスである。血中クリアランスは、静注後5分を100%血中放射能とすると、30分後には、53.7%，60分、31.5%，180分、17.0%，360分10.0%と測定された。一方、投与された ^{99m}Tc -MDP の総カウントを100%とすると、尿中のそれは15分39%，180分62%，360分73%とそれぞれ測定された。少ない症例での検討だが、血中クリアランスは比較的早かった。

症例：

Fig. 3, 44歳，男性，左腎癌の手術後の症例である。MDP 静注後3時間目の前後像である。比較的均等に分布し、従来のリン酸塩の像と同様に前顔部、前胸部、骨盤部と長幹骨末端部に高い集

積が認められた。なお肝影や軟部組織の放射能が少ないように思われた。

Fig. 4, 40歳，女性，子宮癌の症例である。

MDP によるスキャンと、左大腿部疼痛で再度 EHDP で行った。両者共に15 mCi 静注し、3時間目のスキャン像である。先の MDP のスキャン像は正常像であるが、肝・腎や軟部組織の放射能が低いのが注目される。1ヵ月後の単純X線像で左大腿下部の異常陰影が認められ、EHDP によるスキャン像では病巣部の異常集積を認めた。

Fig. 5, 男性，類骨腫の症例である。

単純X線像でL5の異常所見が認められた。スキャン像では技術的および膀胱像によりやや判定が難解であるが、等身大スキャン像で仙腸関節と明らかに分離したL5の異常集積を認めた。単純X線像に比較して、スキャン像の集積度合から考えて、強く活動性の高い所見であることが推測された。この様な骨盤部の病巣検出には、検査前の排尿が大切である。

Fig. 6, 39歳，男性，慢性骨髄炎の症例である。単純X線像で明らかな骨病変が認められる。MDP 静注1.5～2.0時間目に得られた像であるが、スキャン像で腎および軟部組織の放射能が認められる。

なお、今回の20例の使用で、臨床上演なら支障を認めなかった。

Table 2 Result for the cases in this series

No.	case	age	sex	diseases	image	remarked
1	T. K	40	F	cancer of uterus	++	
2	O. G	58	M	cancer of lung	++	Fig. 5
3	I. S	50	F	cancer of colon	++	
4	T. K	47	F	cancer of thyroid	(-) x-p. (+) scinti. (-)	
5	K. E	60	M	cancer of colon	++	s. t. (+)
6	U. H	45	F	cancer of breast	++	
7	S. M	40	F	cholio epithelioma	++	
8	K. M	14	M	malignant lymphoma	++	
9	M. K	58	F	hepatitis	++	
10	H. T	59	F	arthritis	++	
11	I. K	40	M	cancer of the maxillarysinus	++	
12	Y. I	56	M	cancer of lung	++	s. t. (+)
13	Y. K	48	M	cancer of stomach	++	
14	K. T	25	M	rheumatic arthritis	++	
15	Y. S	39	M	chr. osteomyelitis	++	Fig. 7
16	S. N	37	F	cancer of larynx	++	
17	S. T	75	F	cancer of common duct	++	
18	S. F	61	F	cancer of stomach	++	s. t. (+)
19	K. S	61	F	cancer of uterus, pemphiugus	++	
20	M. M	20	M	acute myelitis	++	
21	A. T	75	M	spondilosis deformance	++	s. t. (+)
22	K. K	50	F	cancer of rectum and breast	++	
23	A. H	44	M	cancer of kidney	++	Fig. 4
24	K. K	14	M	bone tumor	++	
25	K. S	61	F	cancer of uterus	++	
26	T. T	64	M	neck tumor	++	
27	A. H	29	F	chr. myelitis	++	
28	Y. D	70	M	cancer of the maxillarsinus	++	s. t. (+)
29	I. T	52	M	bone necrosis	++	
30	T. T	69	M	cancer of lung	++	s. t. (+)
31	M. T	75	F	cancer of lung	++	
32	Y. K	51	M	parakidney tumor	++	
33	K. I	26	M	chr. myelitic leucemia	++	
34	H. M	78	M	cancer of prostate	-	
35	O. H	30	M	osteoid osteoma	++	Fig. 6
36	T. K	40	F	cancer of uterus	++	Fig. 5
37	T. H	78	M	cancer of prostata	++	s. t. (+)
38	E. T	50	M	acute myelitis	++	
39	N. T	48	M	acute myelitis	++	
40	I. K	58	F	cancer of lung	++	

s. t.=positive scan image of liver

考 察

^{99m}Tc -標識リン酸塩は骨スキャン製剤として中心的存在として使用されている。特に本検査法は、悪性腫瘍や転移性骨疾患の判定と経過観察、またそれらの治療方針を決定する上に重要な情報を与

えてくれる。

一方、使用される骨スキャン製剤について、臨床的には以下の条件が必要と考える。

- 1) 被検者に対して安全性（非毒性）が高いこと。
- 2) 早期評価ができ、被検者の負担のないこと。
- 3) スキャン条件が容易に設定でき、他のエ

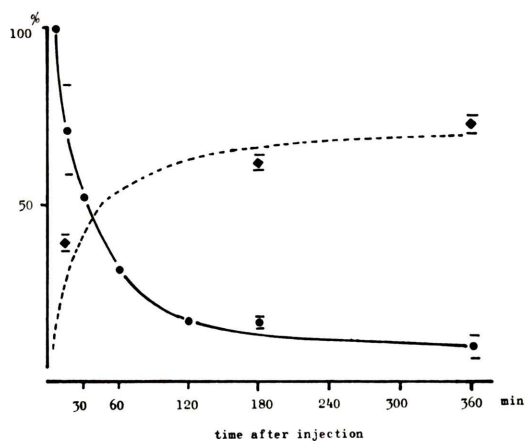


Fig. 2 Blood and Urine clearance of ^{99m}Tc -MDP

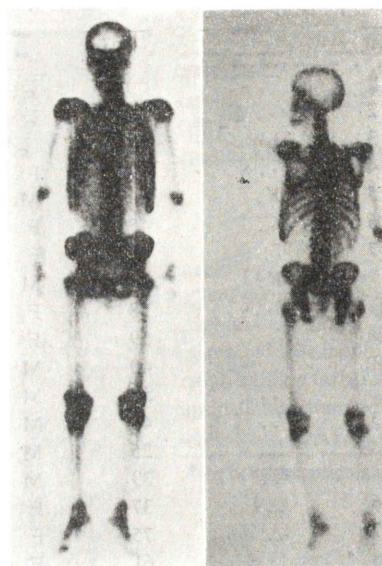


Fig. 3 A.H., 44y., male with postoperative stage of the left kidney tumor
Left; anterior view, right; posterior view
result: normal finding in these scans and no left kidney

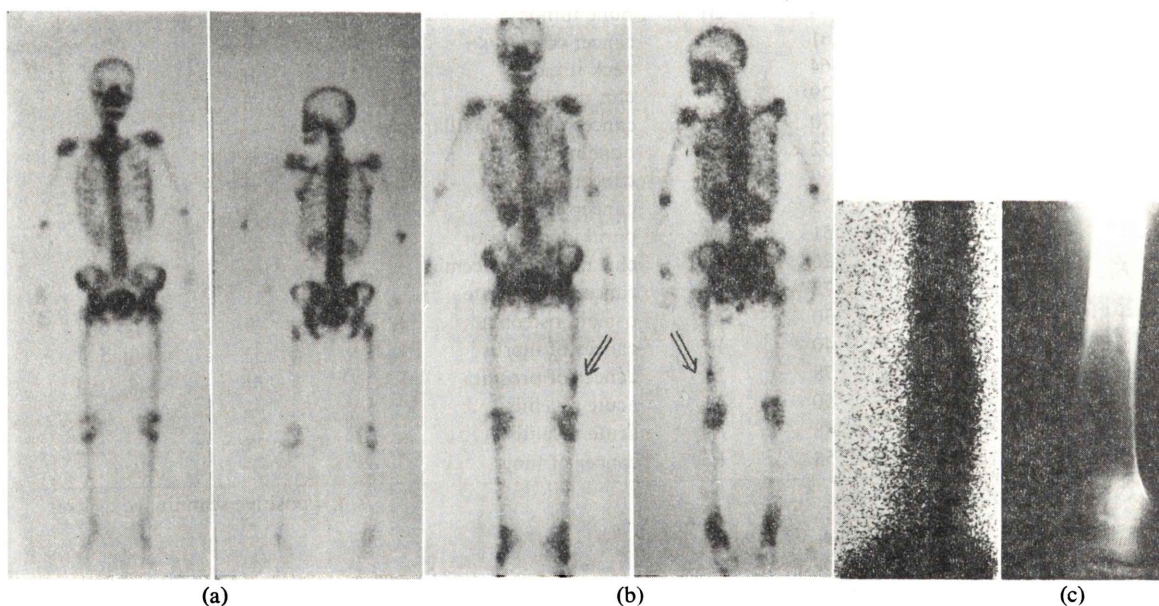


Fig. 4 K. T., 40 y., female with uterine cancer

- a) MDP scan
left; anterior view, right; posterior view result: normal finding in these scans
- b) EHDP scan after 1 month
left; anterior view, middle; posterior view, right; life size view to the left distal femur
- c) X-p to the distal femur with slight osteolytic change

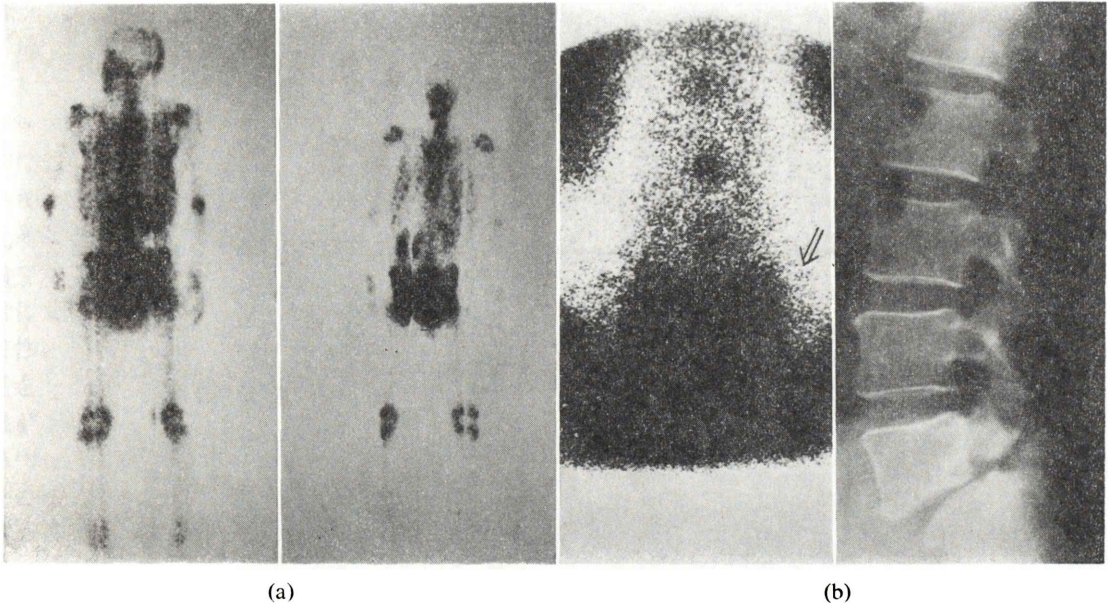


Fig. 5 O. H., 30 y., male with osteoid osteoma

- a) left; anterior view, middle; posterior view, right; life size view to the lumbar region, result: abnormal high activity to the L₅
 b) X-p to the lumbar region with osteolytic and osteoplastic change

エネルギーの混在や β 線等のない被曝線量の少い核種であること。4) 再現性を有し、反復検査が可能なこと。5) 骨以外の臓器影がなく、生化学的に骨組織へ放射性物質とともに充分とり込まれ、ある程度の時間とどまっていること等が必須条件となる。

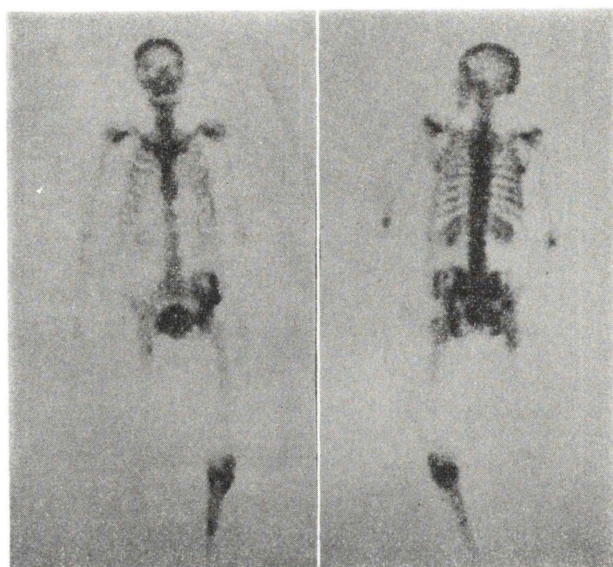
第1に関しては、Dunson⁸⁾はラットおよびウサギの実験で LD_{50} が急速静注にて 50 mg/kg 体重あたり 20 mg/kg—体重を長期投与してなんら支障はないと報告している。一方 Jowsey⁹⁾らは連日 EHDP (10 mg/kg) 経口投与を数ヵ月にわたり行くと microradiography で osteomalacia を引き起している報告も有る。しかし臨床使用上は、その量が軽微であり、同一症例数回の検査ではなんら問題となることはないを考える。事実、今回のわれわれの経験でも、臨床上なんら不都合な事態は起さなかった。

第2に関しては、本検査が non-invasive method であり、その後ベッド上に臥床しているだけでよ

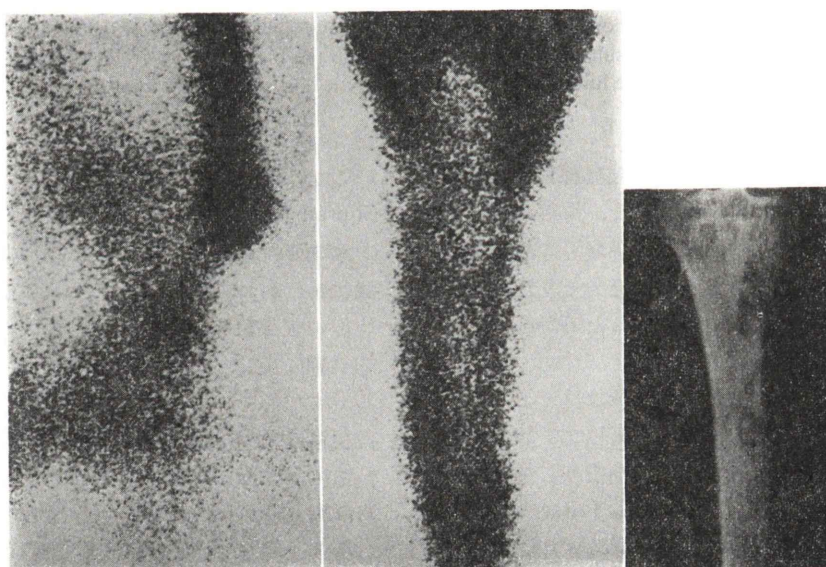
いことから周知の通りである。また早期の評価も Subramanian¹⁵⁾の血中クリアランスがポリリン酸やピロリン酸に比して早期にあるとの事実と共にわれわれの血中クリアランスの検討とスキャン像の軟部組織の放射能が少ないことから比較的早期に良質のスキャン像が得られると考えられる。すなわち、骨スキャンの評価は、主として軟部組織の放射能が大きく影響を受けている可能性がある。しかし今回は症例こそ少ないが、 ^{99m}Tc -MDPの bone survey の有用性は高いと考えられる。

第3に関しては、MDP が ^{99m}Tc と容易に結合すること、すなわち周知のごとく本核種は半減期が短く、 γ 線のみで物理的性質が 140 KeV であり、 ^{99}Mo よりミルキング操作のみで多量に得られること等により満足され、さらにキット化されている点は臨床上非常に便利である。

第4に関しては、第一条件の非毒性の理由および放射性物質が ^{99m}Tc とあいまって、反復検査の可能性は言及する必要はない程である。また再現



(a)



(b)

Fig. 6 Y. S., 39 y., male with chronic osteomyelitis

MDP scan:

- a) left; anterior view, middle; posterior view
right; life size image to left pelvic and lower leg in the anterior view
result; irregular high activities to the left tibia and iliac regions due to post-resected osteoplastic area

X-p:

- b) irregular lucent images by the osteolytic and osteoplastic changes in the bone marrow

性については、一般に MDP を含むリン酸塩の取り込みが骨組織の mineral metabolic turn over, すなわち anabolic phase ならびに catabolic process のいずれでも骨組織の acceralation rate の強弱によっているので、この状態の存在下であればスキヤンの再現性は疑いのないところである。

最後の第 5 に関しては、ピロリン酸の p-o-p 結合でなく、MDP は p-c-p 結合しており、この結合体は生体で加水分解を受けにくい放射化学的安定性をもっている¹⁷⁾。現在、臨床的には長鎖の構造をもつポリリン酸より、diphosphonate の有用性が優れているとの報告も有る¹³⁾。一方、Citrin ら¹⁴⁾は、MDP はポリリン酸より尿中排泄が遅いとの報告をしている。今回の MDP の静注 3 時間後のスキヤン像で骨以外の臓器、組織の描出率は 7 例 (17.5%) であり、非常に少率であり、一部の早期スキヤン例を除いて骨の像の判読を妨げるものはなかった。しかし単純 X 線像上左腸骨に明らかな異常があったのに MDP 骨スキヤンで Cold lesion を示す一例 (Table 2 の 4) を経験した。

結 語

1) ^{99m}Tc -MDP (Methylenediphosphonate)(第一ラジオアイソトープ研究所製)を用いて骨スキヤンを施行し、種々の骨疾患について安全かつ臨床的に有意義な結果を得た。

2) ^{99m}Tc -MDP キットは、従来の骨スキヤン製剤よりも血中排泄が早く通常方法のスキヤン像上の軟部組織の放射能比が低く鮮明な結果が得られた。

3) ^{99m}Tc -MDP の調製はキット化されているので標識操作が簡単であり、また今回の使用において臨床上副作用は認められなかった。

4) 新しく開発された ^{99m}Tc 標識 MDP は優れた骨スキヤン製剤で将来中心的使用の可能性が充分あると考える。

以上、 ^{99m}Tc 標識 MDP の全身骨スキヤンは、骨転移性腫瘍を中心とした骨病変の検出に極めて有効である。

本論文の要旨は第 281 回日本放射線学会関東甲信越地方会に発表した。

終りにテクネ MDP キットを提供して頂いた第一ラジオアイソトープ研究所に深謝すると共に技術的援助をして頂いた東邦大学 X-線技師丸山雄三他諸氏に感謝致します。

文 献

- 1) Spencer, R et al; Bone scanning with ^{85}Sr , ^{87m}Sr and ^{18}F . Physical and radiopharmaceutical considerations and clinical experience in 50 cases. Brit J Radiol 40: 641-654, 1967
- 2) Moon NF, Dworkin HJ, Lafluer, PD: The clinical use of sodium fluoride F-18 in bone photoscanning. JAMA 204: 974-980, 1968
- 3) Subramanian G and McAfee JG: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. Radiology 99: 192-196, 1971
- 4) 浜本 研, 藤田 透, 高坂唯子他: ^{99m}Tc -標識ピロリン酸による骨シンチグラフィの臨床的検討. 核医学 11: 637-645, 1974
- 5) 久田欣一, 鈴木 豊, 森 厚文他: 骨スキヤニング— ^{99m}Tc -Diphosphonate を中心として. 臨床科学 10: 1235-1238, 1974
- 6) 戸張千年, 村井昌允他: ^{99m}Tc -リン酸化合物の主として転移性骨腫瘍における診断的意義. 東邦医学会雑誌, 22: 567-574, 1975
- 7) 中野俊一, 長谷川義尚他: ^{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. 核医学 14: 233-241, 1977
- 8) Dunson GL, Stevenson JS, Cole CL et al: Preparation and comparison of technetium-99m diphosphonate, polyphosphate and pyrophosphate nuclear bone imaging radiopharmaceuticals. Drug Intell Clin Pharm 7: 470-474, 1973
- 9) Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ et al: The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1-hydroxy-1, 1 diphosphonate. J Lab Clin Med 78: 574-584, 1971
- 10) Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Thomas FD: An evaluation of ^{99m}Tc -labeled phosphate compounds as bone imaging agents. Radiopharmaceuticals. The society of nuclear medicine. New York, 1975
- 11) King AG, Christy B, Hupf HB et al: Polyphosphates: A chemical analysis of average chain length and the relationship to bone deposition in rats. J Nucl Med 14: 695-698, 1973
- 12) Subramanian G, Blair RJ, Kallfelz FA et al: ^{99m}Tc -MDP (Methylenediphosphonate): a superior agent for skeletal imaging. J Nucl Med 14: 640, 1973
- 13) 小山田日吉丸, 折井弘武, 田部井敏夫: ^{99m}Tc 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) Citrin DL, Bessent RG, Touchy JB et al: A comparison of phosphate bone scanning agents in normal subjects and patients, with malignant disease. *Br J Radiol* **48** (566): 118-121, 1975
- 15) Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ et al: Technetium-99m-methylene diphosphonate-a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* **16**, **8**: 744-755, 1975
- 16) Francis MD, Flora L, King WR: The effects of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1 diphosphonate on adjuvant induced arthritis in rats. *Calcif Tissue Res* **9**: 109-121, 1972
- 17) Russell RGG, Mühlbauer RC, Bisaz S et al: The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates, and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats. *Calcif Tissue Res* **6**: 183-196, 1970