

《原 著》

 ^{99m}Tc -citrate の基礎的検討と脳シンチグラフィ

石井 勝己* 小林 剛* 山田 伸明* 堀池 重治*
中沢 圭治* 原 信康* 依田 一重* 松林 隆*

要旨 われわれは Solcocitran Kit を用いてクエン酸に標識して得た ^{99m}Tc -citrate の基礎的検討を行った。また、脳 scan に応用したのでその使用結果について報告する。

^{99m}Tc -citrate の標識率、およびラットを用いて各臓器における消失率を ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -citrate について測定し比較検討した。さらに、 ^{99m}Tc -pertechnetate と ^{99m}Tc -citrate を用いてラットの全身オートラジオグラフィを作成し、体内分布も検討した。

^{99m}Tc -pertechnetate と ^{99m}Tc -citrate による脳 scan を行い、それぞれの画質について比較検討した結果、 ^{99m}Tc -citrate の脳 scan 剤としての有用性を認めることができた。

I. 緒 言

脳 scan 剤として一般には $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が用いられているが、脳腫瘍と脳血管障害の鑑別診断に際しての脳 scan 剤として最近では、 ^{99m}Tc 磷酸化合物が検討されており種々の論議をよんでいる^{1),2)}。一方、1941 年に Dickens は悪性腫瘍細胞中のクエン酸濃度は正常細胞中よりも高いという報告をしている。このことにもとづき Solco Nuclear 社ではクエン酸の ^{99m}Tc 標識用キットを開発し、これによる悪性腫瘍 scan 像の描出を試みた。その結果、 ^{99m}Tc -citrate は脳腫瘍、骨腫瘍および転移性腫瘍に対して有用であると報告されている³⁾⁻⁶⁾。今回われわれは Solcocitran Kit により $^{99m}\text{TcO}_4^-$ をクエン酸に簡単に標識することができたので、これによる ^{99m}Tc -citrate の基礎的検討を行ない、また脳 scan にも用いたので報告する。

II. 基礎的検討

1. 標識率：室温にて Solcocitran Kit に ^{99m}Tc

* 北里大学医学部放射線科

受付：53 年 3 月 7 日

最終稿受付：53 年 5 月 8 日

別刷請求先：相模原市麻溝台 1 番地 (☎228)

北里大学医学部放射線科

石 井 勝 己

pertechnetate を約 1~5 ml/ 加え振盪混和するのみにて標識される。標識された ^{99m}Tc -citrate をブチルアルコール：酢酸：水=4:1:5 の展開液にてペーパークロマト展開し、これをクロマトスキャナーにて結合体とフリーの位置を確認し、ウェルカウンタにてカウントして標識率を算出し、また、同時に ^{99m}Tc -pertechnetate も同液で展開し、フリーの Rf 確認をした。測定時間は直後、2 時間後、5 時間後までである。

2. 臓器消失率の測定：各臓器からの RI 消失率を ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -citrate について比較検討した。

方法は 5 週目のラットを用い、 ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -citrate 各々 10 μCi を静注した 3 群を作成し、静注後 5, 15, 30, 60, 120, 180 分目に経時的に屠殺した。屠殺後、血液・肝・脾・腎・脾・筋肉を摘出し、それぞれをウェルカウンタにて測定、各臓器の count/g を求めた。

3. オートラジオグラフィー： ^{99m}Tc -pertechnetate および ^{99m}Tc -citrate によるラットの全身オートラジオグラフィーを作成し、肉眼的に各臓器への分布状況を観察した。

方法は 5 週目のラットを用い、 ^{99m}Tc -pertechnetate 3 mCi を静注したものと、 ^{99m}Tc -citrate 3 mCi を静注したものの 2 群を作成し、静注後、

Table 1 The Subjects

No.	氏名	年齢	検査理由	疾患名	^{99m} Tc-citrate 所見	^{99m} TcO ₄ ⁻ 所見
1	S.T.	51	脳腫瘍の有無	glioblastoma	+	+
2	S.T.	68	不随意運動	脳血栓	+	-
3	M.M.	6	痙攣	髄膜炎	+	+
4	N.T.	49	脳腫瘍の疑	meningioma	+	+
5	O.U.	63	右片マヒ	脳血栓	+	+
6	M.M.	37	頭痛	頭蓋内血腫	-	-
7	I.S.	11	脳腫瘍	橋神経膠腫放治後	-	-
8	T.T.	58	意識障害	脳腫瘍術後	+	+
9	H.T.	31	脳腫瘍の疑	meningioma	+	+
10	S.S.	47	複視	leptomeningeal Sarcomatosis	+	+
11	H.M.	65	脳腫瘍の疑	meningioma	+	+
12	K.T.	43	脳腫瘍の疑	肝脳症候群	-	-
13	K.S.	16	脳腫瘍	Pinealoma 放治療中	+	-
14	H.T.	72	脳転移の有無	肺癌(脳転移⊖)	-	-
15	T.K.	29	脳転移の有無	絨毛上皮腫(脳転移⊕)	+	-
16	K.H.	34	脳腫瘍	脳腫瘍術後	-	-
17	K.M.	67	脳転移の有無	肺癌(転移⊕)	+	-
18	K.K.	58	脳腫瘍の疑	astrocytoma G3	+	+
19	Y.F.	54	脳転移の有無	乳癌術後(転移⊕)	+	+
20	U.U.	8	意識混濁	脳膜炎	+	+
21	K.Y.	45	頭痛	pituitary adenoma	-	-
22	H.T.	71	脳転移の有無	肺癌(転移⊕)	+	+
23	K.Y.	76	脳転移の有無	肺癌	+	-
24	T.T.	58	失神発作	起立性低血圧症	-	-
25	O.S.	45	脳転移の有無	肝癌	-	-
26	H.T.	62	脳腫瘍の疑	不明(他院ヨリ)	-	-
27	K.T.	44	脳腫瘍の疑	痙攣性強直	-	-
28	K.M.	28	眼痛	上眼窩神経痛	-	-
29	F.T.	44	シビレ感	progressive bulbar palsy	-	-
30	S.T.	44	脳転移の有無	胆管癌	+	+
31	S.K.	16	視力低下	視神経萎縮	-	-
32	K.R.	11	脳腫瘍の疑	脳幹部の glioma	+	-
33	T.H.	11	脳腫瘍の疑	ヒステリー発作	-	-
34	H.A.	53	脳転移の有無	肺癌	-	-
35	M.M.	37	頭痛	髄膜炎	-	-
36	T.T.	41	脳腫瘍	meningioma の術後	-	-
37	H.T.	55	脳の変化	高血圧症	-	-
38	A.T.	67	脳転移の有無	原発巣不明の癌(転移⊕)	+	+
39	T.A.	39	脳腫瘍の疑	Eosinophilic glanuloma	+	+
40	T.K.	29	脳転移の有無	絨毛上皮腫(転移⊖)	+	-
41	Y.M.	32	脳転移の有無	malignant melanoma (転移⊖)	-	-
42	K.T.	46	頭痛	SLE	-	-
43	F.M.	46	視野狭窄	眼筋マヒ	-	-
44	S.K.	23	視力低下	視神経炎	-	-
45	H.T.	15	乳頭浮腫	pinealoma 放治後	-	-
46	H.Y.	39	意識障害	Encephalomyelitis	-	-
47	N.T.	7	眼球突出	右眼窩周囲炎	-	-

直後, 30, 60, 120, 180 分目にエーテルにより麻酔, ドライアイスにて凍結屠殺, 尾および四肢を切断した後, 全身オートラジオグラム標本作製装置 (株式会社シナノ製) を用いて 30μ 厚の切片を採取した. 切片はマイラー膜 (三菱樹脂ダイヤホイル) にて覆い, X 線撮影用カセットを用いて, サクラ X 線フィルム (Type G.S.XC-100) に合せて 24 時間露出した. 現像にはサクラ Acedol を用いた.

III. 臨床的検討

各症例について ^{99m}Tc -pertechnetrate および ^{99m}Tc -citrate による脳 scan を行い比較検討した.

1. 対象: 北里大学病院へ来院あるいは入院せる患者で, 脳腫瘍術前 8 例, 脳腫瘍術後 3 例, 脳腫瘍放射線治療後 3 例, 転移性脳腫瘍を疑われたもの 12 例, その他 21 例の計 47 例 (Table 1) である.

2. 方法: 使用機器は Pho Gamma Camera Hp

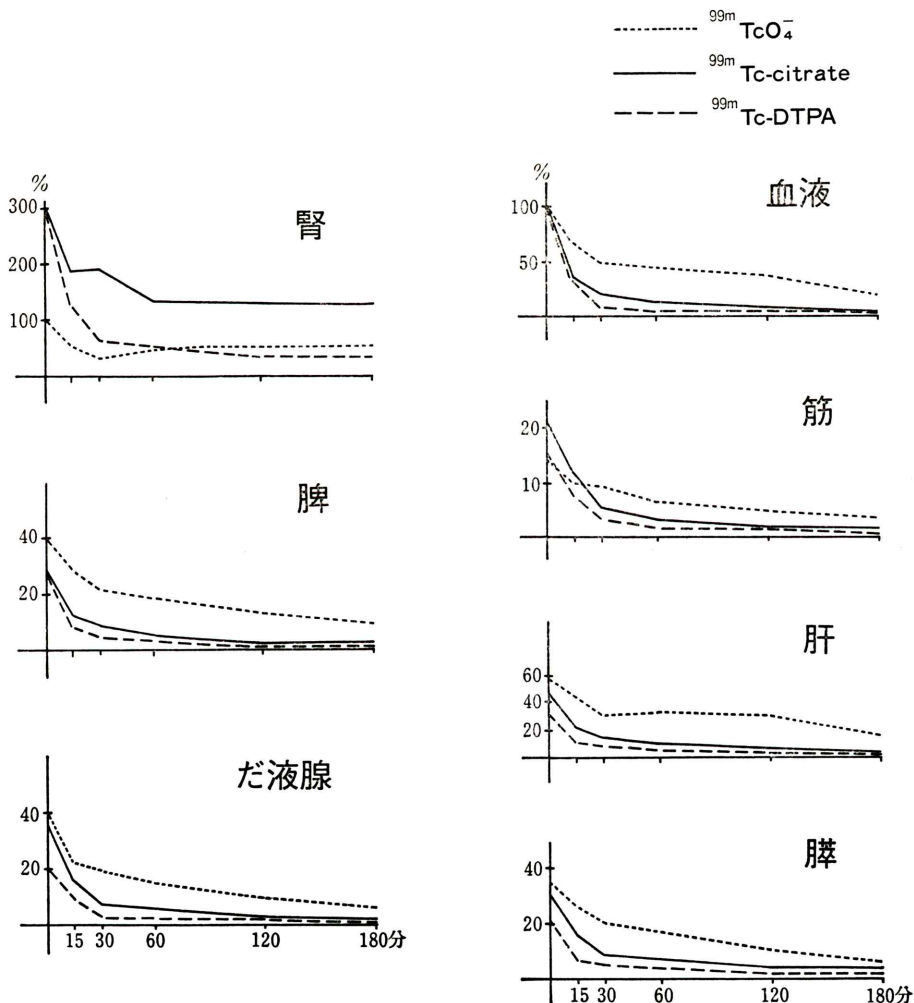


Fig. 1 RI clearance in organs (compare with blood)

type (Nuclear Chicago 社製) であり, collimator は 140 KeV parallel hole collimator を装着した.

^{99m}Tc -pertechnetate による脳 scan の場合は, あらかじめ KClO_4 0.5 mg を内服させた後, ^{99m}Tc -pertechnetate 20 mCi 静注, 脳 scan は静注直後および 2~3 時間後の 2 回にわたり施行した. また, ^{99m}Tc -citrate による脳 scan では KClO_4 を内服させることなしに ^{99m}Tc -citrate 20 mCi 静注, 直後および 2~3 時間後に脳 scan を施行した.

IV. 結 果

基礎的検討では標識率は 95~99% とほぼ満足すべき良好な標識結果を得た. また, 室温にて放置せる ^{99m}Tc -citrate 標識物は 5 時間後でも 95% の標識率で, 本キットによる ^{99m}Tc -citrate は安定していた.

各臓器よりの ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -citrate 消失率は静注後 5 分目の血液の count/gr を 100 とし, これに対する各臓器のグラム当りの count % を求めると Fig. 1 に示すごとく血中消失率は腎以外の臓器ではすべて ^{99m}Tc -pertechnetate の消失率が後 2 者よりも遅い結果が得

られた. ^{99m}Tc -DTPA と ^{99m}Tc -citrate とではほとんどの臓器で消失率は ^{99m}Tc -DTPA の方が僅かに速いのであるが, 腎においてはその差が明瞭であった.

^{99m}Tc -pertechnetate と ^{99m}Tc -citrate の全身オートラジオグラフィーによる肉眼的観察でも前述の臓器消失率とほぼ一致した像が得られた, すなわち, 各臓器への経時的集積状況は著明に差がみられた, 特に胃粘膜への集積は明らかに差異があった. 両者共に消化管内への排泄がオートラジオグラフィー上みられるが, ^{99m}Tc -pertechnetate のものは胃粘膜よりの分泌が主であり, ^{99m}Tc -citrate のものは胃以外の消化器からの分泌によるものと考えられた (Fig. 2).

臨床的には Table 1 に示すごとき症例について ^{99m}Tc -pertechnetate と ^{99m}Tc -citrate による脳 scan を行ない比較検討したが, Table 2 のごとく脳腫瘍の患者 8 例中, ^{99m}Tc -citrate によるものでは 7 例に陽性像が得られ, ^{99m}Tc -pertechnetate で 6 例に陽性像が得られた. これら 8 症例はすべて脳腫瘍であることが手術的に確認されている. ^{99m}Tc -citrate で陽性所見の得られなかった 1 例は pitui-

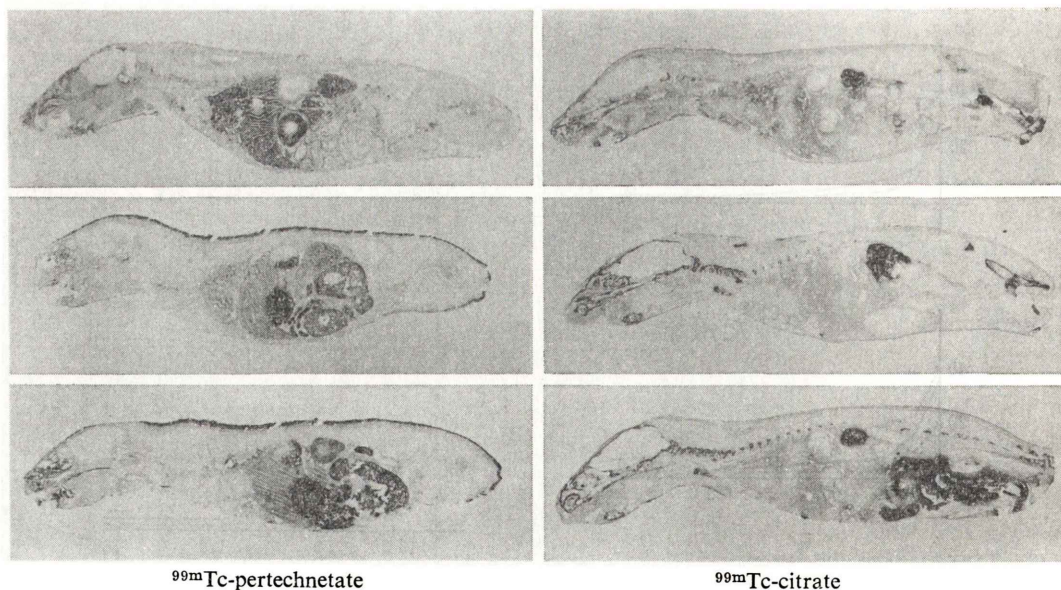


Fig. 2 The radioautograms with ^{99m}Tc -pertechnetate and ^{99m}Tc -citrate in rats.

Table 2 The cases with positive scanning with ^{99m}Tc-citrate and ^{99m}Tc-pertechnetate.
(without treating cases)

	^{99m} Tc-citrate で陽性のもの	^{99m} Tc-Pertechnate で陽性のもの
脳腫瘍	8	6
転移瘍脳腫性の疑	12	4
その他	21	4

tary adenoma であった。また、放射線治療を行った 3 症例のうち 2 例は ^{99m}Tc-citrate で陽性所見を示さなかったが治療中の 1 例は陽性像が得られている、しかしこの症例は ^{99m}Tc-pertechnetate で陽性像は示さなかった。

転移性脳腫瘍の有無の検索を目的とした症例は 12 例である。^{99m}Tc-citrate による脳 scan では 8 例に陽性像が得られたが、これら 8 例中 2 例は ^{99m}Tc-citrate による脳 scan のみしか行わなかった。残りの 6 例中 ^{99m}Tc-pertechnetate による脳 scan で陽性像を示したものは 4 例であった。これらの症例の脳転移の存在については 6 例が病理学的に確認されており、他はまだ確認されていない。その結果、^{99m}Tc-citrate で転移ありとされた 6 例中 5 例は剖検にて脳転移が確認されたが、他の 1 例は剖検にて転移がみとめられなかった。また ^{99m}Tc-pertechnetate で脳転移の発見されなかった 1 例も ^{99m}Tc-citrate では発見されている。

次に興味ある症例を呈示する。

症例 1 58 歳、女、Meningioma の術後一時症状は軽快せるも、その後次第に意識混濁し、現在意識喪失状態で放射線治療施行中の患者である。KClO₄ を内服させることができないため、そのまま脳 scan 施行、両 scan 像とも頭頂部に異常集積をみとめることができたが、^{99m}Tc-pertechnetate による脳 scan では明らかに脈絡叢中に集積の増加がみられたが、^{99m}Tc-citrate によるものではそれがみられず、病巣の読影上有利となっている (Fig. 3)。

症例 2. 49 歳、女、昭和 51 年 5 月 cerebellar ataxia の主訴にて来院。諸検査の結果、頸静脈孔上部に発生せる脳腫瘍が疑がわれ、脳 scan 施行。^{99m}Tc-citrate による scan 像では耳下腺へのとり込みが少いため ^{99m}Tc-pertechnetate による scan 像に比較して後頭蓋窩の腫瘍が比較的判読しやすくなっている (Fig. 4)。本例は手術的に頸静脈孔上部に発生せる meningioma であることが確認されている。

症例 3 71 歳、男、右上葉肺癌のため放射線療法施行中、神経学的には無症状であったが、脳転移の有無を検索するため脳 scan 施行、^{99m}Tc-citrate による脳 scan では前頭部と後頭部にそれぞれ 1 つずつの集積の増加している部 (転移巣) がみとめられたが、^{99m}Tc-pertechnetate による脳 scan 像

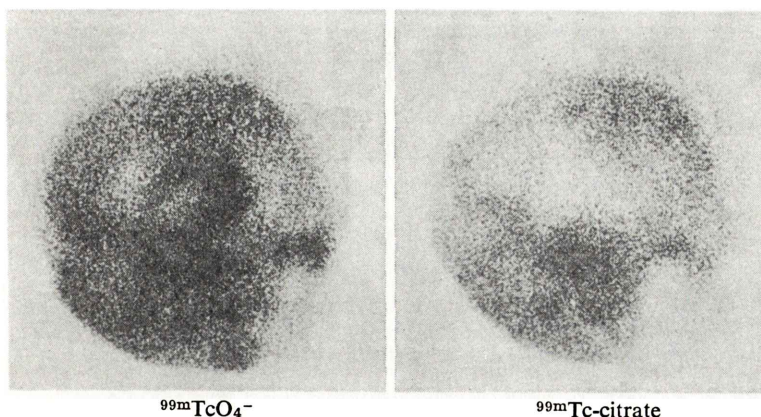


Fig. 3 The comparison of R.I. accumulation with ^{99m}TcO₄⁻ and ^{99m}Tc-citrate in the choroid plexus (case 1).

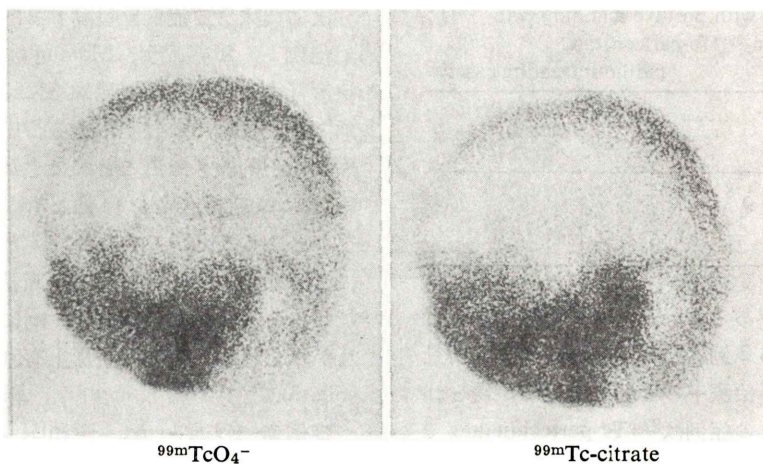


Fig. 4 Tc-citrate accumulate less than TcO_4^- in the parotis gland and we can find easily the brain tumor in the posterior fossa (case 2).

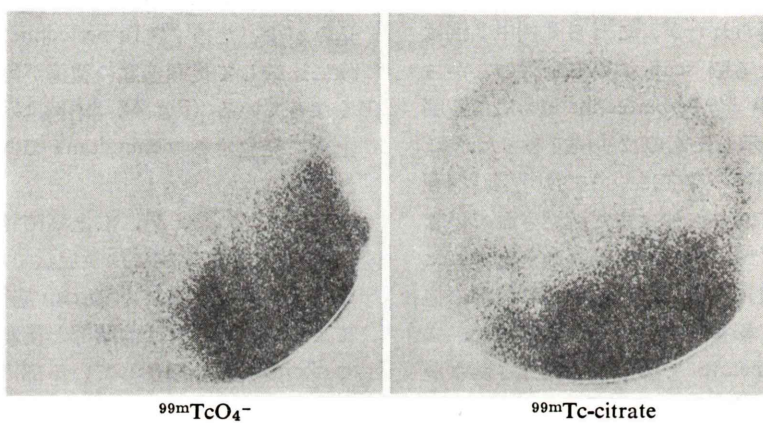


Fig. 5 The metastatic brain tumor (case 3).

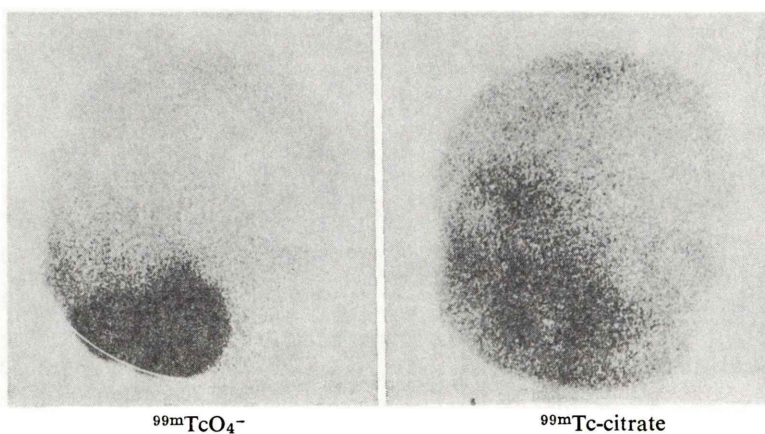


Fig. 6 The metastatic brain tumor from the breast carcinoma (case 4).

では後頭部のものはあまり明瞭に描出されなかった (Fig. 5). 本症例はその後, CT scan にても脳転移が認められている.

症例 4. 54歳, 女, 乳癌術後1年目, 右片麻痺と精神障害が最近起ってきたため脳転移が疑われ再入院, ^{99m}Tc -citrate による脳 scan では明らかに前頭葉に集積増加部がみられ, scan 上乳癌の脳転移がみとめられたが, ^{99m}Tc -pertechnetate による脳 scan では明瞭な所見は得られなかった (Fig. 6). 本症例はその剖検にて脳転移がみとめられている.

V. 考 案

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ を citrate に標識する方法は種々あるが, 安東ら⁷⁾ は 3 種類の方法で標識し比較検討しているが, 安定性の点での問題を指摘している. 本キットは SnCl_2 による $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の還元法を用いたものであるが, 標識方法は簡単であり, 標識率も高く, 標識されたものの安定度もよく臨床的に使用可能であることが認められた.

^{99m}Tc -citrate の腫瘍 scan への利用は Dickens の報告にしたがいクエン酸が正常細胞内よりも悪性腫瘍細胞中に高濃度に存在していることを利用したものである. われわれはまず, 各臓器よりの消失率を ^{99m}Tc -pertechnetate および ^{99m}Tc -DTPA と比較してみたが, ^{99m}Tc -citrate の消失率は ^{99m}Tc -pertechnetate より速く ^{99m}Tc -DTPA よりはやや遅い結果が得られた, この結果は Samuel らの実験とほぼ一致していた. ^{99m}Tc -citrate が他の ^{99m}Tc 化合物よりも腫瘍中へ取り込まれる率が少しでも高いものと仮定するならば, 他臓器よりの RI の消失が速い方が scan 上腫瘍の描出には有利なはずである. われわれの行った基礎実験では脳腫瘍の動物を使用したものではないために, 腫瘍内への取込みの特異性については言及することはできないが, 安東らの報告によれば SnCl_2 還元した方法による ^{99m}Tc -citrate は腫瘍への取込み率が高いと報告している. このことより, 少なくとも同率あるいは僅かでも RI の取込みに増加があるとすればこの基礎実験のごとく他臓器よりの消失が速

いので脳腫瘍の描出率が高いものと確信する. これはオートラジオグラフィにおいても同じである.

臨床的には ^{99m}Tc -pertechnetate, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc 燐酸化合物などが脳 scan に用いられているが, われわれは ^{99m}Tc -pertechnetate による脳 scan と ^{99m}Tc -citrate によるものとを比較検討した. 特に脳腫瘍の描出には scan 時間の点が問題とされているので RI 静注直後および 2~3 時間後の 2 回を検討した. ^{99m}Tc -citrate による脳 scan では脳腫瘍患者 8 例中 7 例に陽性所見が得られたが, ^{99m}Tc -pertechnetate による脳 scan では 8 例中 6 例であり腫瘍の描出率は ^{99m}Tc -citrate の方が高かった, このことは従来の報告と一致している. また, ^{99m}Tc -citrate は唾液腺および脈絡叢への集積が非常に少なく KClO_4 を内服させてブロックする必要もなく読影上有利であった. 特に側面像にて後頭蓋窩付近の腫瘍への RI の集積は唾液腺への集積増加が読影上障害となる場合があるのでこの点 ^{99m}Tc -citrate は有利であった.

転移性脳腫瘍の検索に対して 12 例中 ^{99m}Tc -citrate で 8 例に陽性所見を得たがそのうち 1 例は剖検で転移はみとめられないとの誤診をしたが, ^{99m}Tc -pertechnetate よりは検出率は良好であった.

その他の疾患については両者ともほぼ同様の所見が得られている.

IV. 結 論

1. ^{99m}Tc -citrate の標識率は良好であった.
2. 動物実験により各臓器よりの消失率は ^{99m}Tc -pertechnetate よりも速く, ^{99m}Tc -DTPA よりやや遅かった.
3. 臨床的には KClO_4 内服によるブロックはあまり必要でなく, 唾液腺へのとり込みも少ないため読影上有利であった.
4. 脳腫瘍の描出も比較的良好であった.

終りにあたり, Solcocitran Kit (^{99m}Tc -citrate 標識用キット) を提供していただいたフナイ薬品工業株式会社に謝意を表します. なお, 本研究は第16回日本核医学会総会 (1976 年 11 月, 久留米) において発表した.

文 献

- 1) Fischer KC, McKusick KA, Penc'egrass HP, et al: Improved Brain Scan Specificity Utilizing ^{99m}Tc -Pertechnetate and ^{99m}Tc -(Sn)-Diphosphonate. *J Nucl Med* **16**: 705-708, 1975
- 2) Grames GM, Jansen C, Carlsen EN, et al: The Abnormal Bone Scan in Intracranial Lesions. *Radiology* **155**: 129-134, 1975
- 3) Lundell G, Garmer L, Cassebern S, et al: ^{99m}Tc -Solcicitran in the Detection of Bone Malignancy. *Acta Radiologica* **14**: 572-578, 1975
- 4) Solco Nuclear, Birsfelden, Switzerland: Solcicitran- ^{99m}Tc , a Tumor Scanning Agent. Preliminary Report, 1974
- 5) Benes I, Heinzel F, Opperman HC, et al: A New Radiopharmaceutical with High Selective Uptake in Tumors. 1st World Congress of Nuclear Medicine. Sept 30-Oct 4, Tokyo (1974)
- 6) Schrijver DM, Bowman J: Potential of ^{99m}Tc -Citrate in Differential Diagnosis of Malignant Tumors. 1st Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine. Sept 6-9, Sydney (1976)
- 7) 安東 醇, 久田欣一, 安東逸子, 他: ^{99m}Tc -citrate の悪性腫瘍および臓器親和性, *Radioisotopes* **25**: 800-804, 1976

Summary

A Fundamental Study Brain Scanning with ^{99m}Tc -Citrate

Katsumi ISHII, Takeshi KOBAYASHI, Nobuaki YAMADA, Shigeharu HORIIKE,
Keiji NAKAZAWA, Nobuyasu HARA, Kazushige YODA,
and Takashi MATSUBAYASHI

Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University

We examined the ^{99m}Tc -citrate obtained by labeling citrate with ^{99m}Tc -pertechnetate using Solcicitran Kit.

For our fundamental study—we measured the ratio of labeling by means of paper chromatography. By picking out each organs of each rats we also measured the velocity at which radiopharmaceuticals disappeared in each of their organs, and the distribution of radiopharmaceuticals in their organs.

For our clinical study—we performed brain

scanning on 47 patients. The following are the results; Citrate was labelled as much as 99-95% into ^{99m}Tc -pertechnetate. The velocity of disappearance in each organ of the rats was quicker than in the case of $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Accumulation in the choroid plexus and salivary gland was not observed despite the fact that we did not use KClO_4 , and images of brain tumor were obtainable to a high degree.

Key words: ^{99m}Tc -citrate, Brain scan, Brain tumor.