

《ノート》

## カルシウム代謝異常疾患における異所性石灰沈着の <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate による検出

### Detection of Ectopic Calcification Using <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate in Disorders with Deranged Calcium Metabolism

福永 仁夫\* 藤田 透\* 滋野 長平\* 土光 茂治\*  
山本 逸雄\* 森田 陸司\* 鳥塚 莞爾\*

Masao FUKUNAGA, Toru FUJITA, Chohei SHIGENO, Shigeharu DOKOH  
Itsuo YAMAMOTO, Rikushi MORITA and Kanji TORIZUKA

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital*

#### I. はじめに

<sup>99m</sup>Tc 標識リン酸化合物が骨スキャン剤として開発されて以来、種々の骨疾患の診断や病態を解明する上で、骨スキャンは現在では欠くことのできない検査法の一つとなった。その後、骨スキャンの臨床例が蓄積されると共に、<sup>99m</sup>Tc 標識リン酸化合物が骨以外の組織、例えば腫瘍の一部とか異所性石灰沈着をきたした肺などに集積することが報告されている<sup>1-5)</sup>。

そこで、今回著者らはカルシウム (a) 代謝の異常を呈する疾患について、異所性石灰沈着の検出を目的に、<sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate (MDP) による骨スキャンを行い、その臨床的有用性を検討した。

#### II. 対象および方法

高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍 (乳癌 3, 肺癌 1, 食道癌 1) 5例, 原発性副甲状腺機能亢進症 3 例, 人工透析中の慢性腎不全 2 例および特発性副甲状腺

機能低下症 3 例の計 13 例を対象に用いた (Table 1)。悪性腫瘍でみられた高 Ca 血症の原因は、広範な骨転移が 4 例 (症例 2~5)、異所性副甲状腺ホルモン (PTH) 産生腫瘍が 1 例 (症例 1) であった。原発性副甲状腺機能亢進症の症例は、全例手術が施行され組織学的に腺腫の存在が確認されている。慢性腎不全の症例は、線維性骨炎や骨脱灰の骨病変 (renal osteodystrophy) がみられた例である。特発性副甲状腺機能低下症の診断は、尿中のリン (P) および C-AMP 排泄を指標とした Ellsworth-Howard 試験によった<sup>6)</sup>。なお特発性副甲状腺機能低下症の 3 例は、頭部 X 線 CT scan により大脳基底核等への異所性石灰沈着が証明された例であった。

これら 13 例の血中 Ca, P, [Ca×P] および PTH 濃度は Table 1 に示す通りである。血中 Ca および P 濃度は autoanalyzer 12/60 にて測定した。正常値はそれぞれ 8.5~10.5 および 2.5~4.5 mg/dl の範囲であった。PTH の濃度測定は、ウシ PTH を使用した C 末端に特異的な radioimmunoassay 系により行った<sup>7)</sup>。正常値は 0.6 ng/ml 以下に分布した。骨イメージは、<sup>99m</sup>Tc-MDP 20 mCi を静注投

\* 京都大学医学部放射線核医学科

受付: 56年1月14日

最終稿受付: 56年2月24日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎606)

京都大学医学部附属病院放射線核医学科

福永 仁 夫

**Key words:** Ectopic Calcification, <sup>99m</sup>Tc-Methylene Diphosphonate, Disorder with Deranged Calcium Metabolism.

**Table 1** Summary of biochemical and hormonal data in patients with deranged calcium metabolism. And, on these patients, summary of ectopic and bone lesion detected with bone scan by using  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

No.	Diagnosis	S-Ca mg/dl	S-P mg/dl	(Ca $\times$ P) <sup>2</sup> (mg/dl) <sup>2</sup>	PTH ng/ml	Ectopic Calcification	Bone Lesion
1.	Lung Ca.	16.0	4.5	72.0	2.5	Lung, Kidney	Increased Uptake in Generalized Bone
2.	Esophageal Ca.	15.0	3.6	54.0	u.d.	Lung	Multiple Hot-spots
3.	Breast Ca.	14.6	4.2	61.3	u.d.	Lung	Multiple Hot-spots
4.	Breast Ca.	14.5	3.5	50.8	u.d.	Lung	Multiple Hot-spots
5.	Breast Ca.	12.4	3.5	43.4	u.d.	Lung	Multiple Hot-spots
6.	Prim. Hyperparathy.	14.3	1.4	20.0	1.45	(—)	Increased Uptake in Skull
7.	Prim. Hyperparathy.	12.0	2.0	24.0	1.97	(—)	Increased Uptake in Skull
8.	Prim. Hyperparathy.	12.5	1.9	23.8	1.84	(—)	Increased Uptake in Skull
9.	Renal Osteodystrophy	7.4	6.3	46.6	1.40	Lung	Increased Uptake in Skull
10.	Renal Osteodystrophy	8.2	9.1	74.6	1.00	Lung	Increased Uptake in Skull
11.	Idio. Hypoparathy.	5.8	6.0	34.8	u.d.	Bil. Femoral vein	n.p.
12.	Idio. Hypoparathy.	4.7	5.5	25.9	u.d.	(—)	n.p.
13.	Idio. Hypoparathy.	4.7	6.1	28.7	u.d.	(—)	n.p.
Normal Range		8.5-10.5	2.5-4.5		<0.6		

与後3時間目に、ガンマ・カメラ (Gamma View, 日立), スキャナー (SCC~1050W, 島津) または RI 多面断層スキャナー (PHO/CON, Seal) を使用し, 全身像を撮像して得た。

### III. 結 果

#### 1) $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による異所性石灰沈着の検出 (Table 1).

##### (1) 高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍

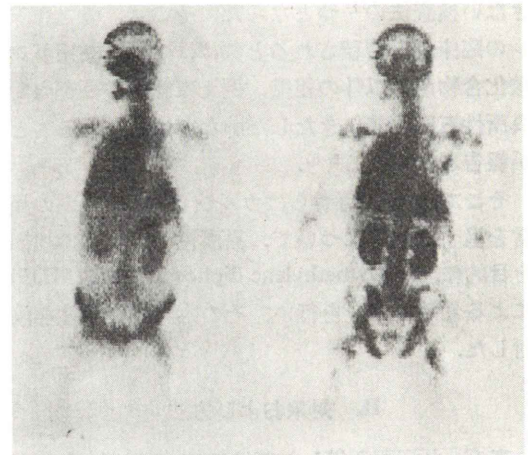
5例全例に両肺野に, 1例に両腎に  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の異常集積を認め, 異所性石灰沈着の存在が確認された (Fig. 1, 2).

骨病変に関しては, 4例では全身骨に多発性の hot-spots が認められ, 骨転移と診断された。1例では全身骨 (特に脊椎骨) の diffuse な RI 集積の増加が観察された。

剖検により, 肺 (5例) および腎 (1例) に石灰沈着が証明され, 骨シンチの結果とよく一致した。

##### (2) 原発性副甲状腺機能亢進症

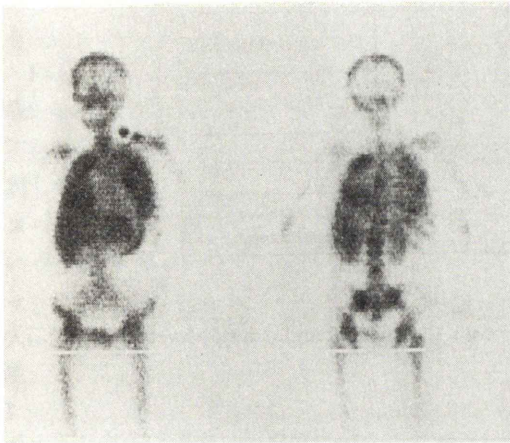
原発性副甲状腺機能亢進症の3例共に, 軟部組



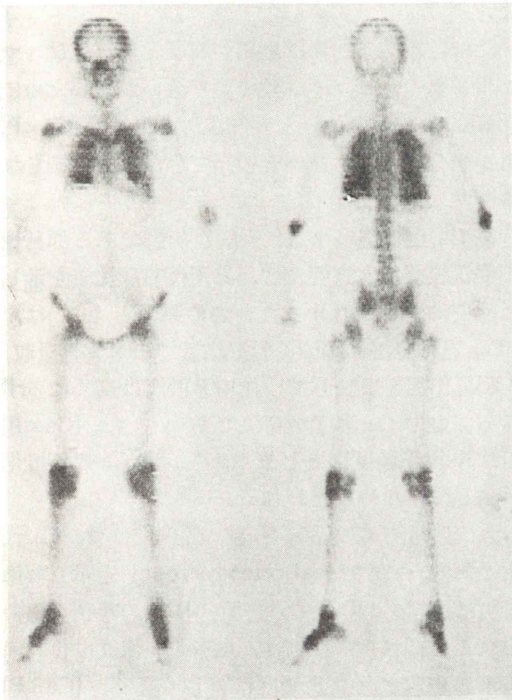
**Fig. 1** Bone scintigram in a patient (case 1) with cancer. Abnormal accumulations of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP were observed on bilateral lungs and kidneys. Increased uptake was noticed in generalized bone.

織への  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の集積はみられなかった。

骨に関しては, 頭蓋骨への強い集積が全例に観察された。



**Fig. 2** Bone scintigram in a patient (case 3) with breast cancer. Abnormal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP was observed on bilateral lungs. Multiple hot-spots were noticed in spine, left clavicle and left femoral neck.



**Fig. 3** Bone scintigram in a patient (case 9) with chronic renal failure complicated with renal osteodystrophy. Abnormal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP was observed on bilateral lungs. Increased accumulations were noticed in bilateral elbow, knee and foot joints.

### (3) 慢性腎不全

慢性腎不全の2例では、両肺野に diffuse な  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の集積が認められた (Fig. 3).

骨イメージについては、二次性副甲状腺機能亢進症に基因する diffuse な頭蓋骨の集積増加のほか、1例では両肘、膝および足関節に強い RI 集積を認めた。

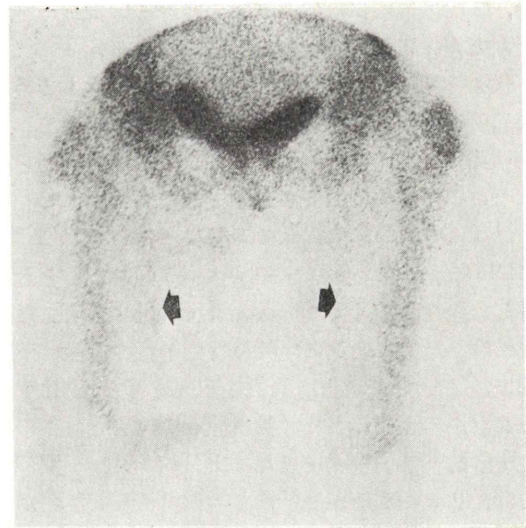
### (4) 特発性副甲状腺機能低下症

特発性副甲状腺機能低下症の3例中1例に、両大腿静脈への  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の集積が認められた (Fig. 4).

骨イメージに関しては、ほとんど正常な RI 集積のパターンおよび程度を示した。

### 2) 異所性石灰沈着と血中 Ca, P, [Ca×P] および PTH 濃度との関係

Ca 代謝異常疾患の血中 Ca, P 及び PTH 濃度と異所性石灰沈着の出現との間には、何らの有意な関係が認められなかった。他方、[Ca×P] 濃度と異所性石灰沈着の発生との間には、[Ca×P] 値が高い症例ほど  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の異所性石灰沈着がみられる傾向が示された (Fig. 5).



**Fig. 4** Bone scintigram in a patient (case 11) with idiopathic hypoparathyroidism. Abnormal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP was observed in bilateral femoral vein.

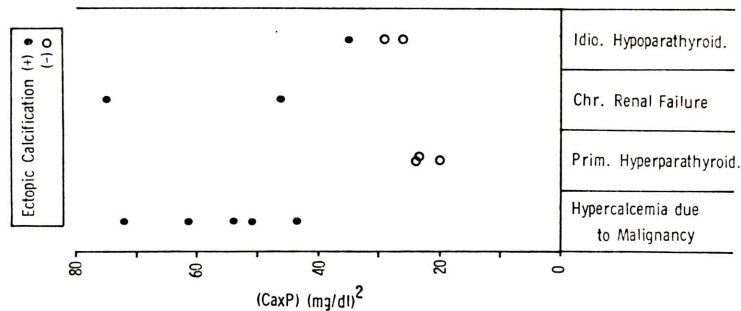


Fig. 5 Relation between ectopic calcification detected with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP and  $(\text{Ca} \times \text{P})$  level in patients with deranged calcium metabolism.

#### IV. 考 案

$^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物は、骨以外の組織にも集積することが従来より知られている。例えば、乳癌や神経芽細胞腫などの腫瘍、異所性石灰沈着部位や amyloid deposit などに集積するので、骨スキャン読影時には注意が必要であるといわれている<sup>1-5,8)</sup>。これら軟部組織への  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物の集積の機序については、未だ十分に解明されておらず、①疾患により生じた局所の血流増加や、②出血、梗塞部位や腫瘍内の microcalcification や、③組織崩壊に反応して放出される酵素との結合などが、可能性として論じられている。

代謝性骨疾患の場合、Ca, P 代謝の異常のために異所性石灰沈着が起こりやすいといわれている。特に肺や腎に石灰沈着が生じると、重篤な経過をたどるので、早期発見が重要である。今回、著者らは 13 例の Ca 代謝異常疾患について  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による骨スキャンを行い、高 Ca 血症を合併した悪性腫瘍や renal osteodystrophy を示した慢性腎不全では全例に、特発性副甲状腺機能低下症では 3 例中 1 例に、異所性石灰沈着を検出することができた。また、異所性石灰沈着と血中の生化学的パラメーターまたは PTH 濃度との関係では、 $[\text{Ca} \times \text{P}]$  値が高いほど、異所性石灰沈着が起こりやすいことが認められた。

悪性腫瘍に合併する高 Ca 血症は、通常進行した末期の症例でみられ、急激に発症し、しかも血中 Ca 上昇は著明である特徴をもつ。従って、異

所性石灰沈着の新期発見は、患者の予後に重大な影響を及ぼすと考えられる。この点で、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による異所性石灰沈着の検出は、極めて有用であり、高 Ca 血症、つまり  $[\text{Ca} \times \text{P}]$  値が高い症例には積極的に行うべき方法であると考えられた。

ただ、組織学的には早期の石灰沈着部位は、マグネシウム、ピロリン酸の割り合いが多いために、apatite 形成が少ないと報告されており、 $[\text{Ca} \times \text{P}]$  値が十分高くないと検出できないと推測される<sup>9,10)</sup>。

高 Ca 血症を呈する代表的な疾患である原発性副甲状腺機能亢進症では、異所性石灰沈着を示した症例は 1 例もなかった。この原因としては、PTH 過剰分泌に基づく腎尿細管での Ca 再吸収、P 利尿作用を反映して、血中 P 濃度は高くなり、従って血中 Ca 濃度が高値であっても、 $[\text{Ca} \times \text{P}]$  値は 30 以下程度にとどまり、リン酸 Ca の不溶化が生じ難いためと思われる。

人工透析中の慢性腎不全の症例で、骨、Ca 代謝の異常、つまり renal osteodystrophy を示した患者では、肺に diffuse な  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の集積が認められた。これらの症例は、血中 Ca 濃度は低いにもかかわらず血中 P 濃度は著しく高く、 $[\text{Ca} \times \text{P}]$  値も高値であった。Conger らは、慢性腎不全での肺への異所性石灰沈着の発生は、透析期間が長いほど生じやすいと述べている<sup>11)</sup>。従って、著者らの成績と併せ、長期間の透析歴をもつ症例では、血中 Ca, P の良好なコントロールが不快な合併症

を避ける上で、必須であることが示された。

PTHの分泌欠如が原因である特発性副甲状腺機能低下症では、大脳基底核への石灰沈着が高率に存在することが知られている<sup>12)</sup>。しかし今回検討した3例の特発性副甲状腺機能低下症では、CTスキュンで大脳基底核への石灰沈着が証明されているにもかかわらず、<sup>99m</sup>Tc-MDPによる骨スキュンでは検出できなかった。この原因としては、大脳基底核という解剖学的位置の問題のほか、石灰沈着の速度が緩徐である可能性が示唆された。1例で血管壁(大腿静脈)への異所性石灰沈着が証明されたが、この例は[Ca×P]が34.8と他の2例に比して高値であり、[Ca×P]が異所性石灰沈着の発生に関与している可能性を支持している。

以上の如く、Ca代謝異常疾患の肺、腎への異所性石灰沈着を知るには、<sup>99m</sup>Tc-MDPによる骨スキュンが有用であった。異所性石灰沈着の検出にはCTスキュンが最も鋭敏な検査法であるが、現に石灰沈着がactiveに起こっているのか否かを知るのとは不可能である。ところが<sup>99m</sup>Tc-MDPはin vivoおよびin vitroの実験よりPと同一の集積態度をとるので、石灰沈着部位へのPの集積が現に生じておれば、<sup>99m</sup>Tc-MDPは取り込まれ、動的な面を把握できる利点も認められた<sup>13)</sup>。

## V. 結 論

Ca代謝異常を呈した症例13例(高Ca血症を合併した悪性腫瘍5例、原発性副甲状腺機能亢進症3例、renal osteodystrophyを示した慢性腎不全2例および特発性副甲状腺機能低下症3例)について、異所性石灰沈着の検出を目的に<sup>99m</sup>Tc-MDPによる骨スキュンを施行した。

高Ca血症を合併した悪性腫瘍の5例、慢性腎不全の2例、特発性副甲状腺機能低下症の3例中1例に、肺、腎または血管壁に<sup>99m</sup>Tc-MDPの集積を認めた。また、これら軟部組織への石灰沈着は、血中[Ca×P]値が高い症例にみられた。

以上のように、Ca代謝異常疾患の異所性石灰沈着の検出には<sup>99m</sup>Tc-MDPによるスキュンが有用であることが示された。

## 文 献

- 1) Berg GR, Kalisher L, Osmond JD, et al: <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate concentration in primary breast carcinoma. *Radiology* **109**: 393-394, 1973
- 2) Fitzer PM: <sup>99m</sup>Tc-polyphosphate concentration in neuroblastoma. *J Nucl Med* **15**: 904-906, 1974
- 3) Guibertau MJ, Potsaid MS, McKusick KA: Accumulation of <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate in four patients with hepatic neoplasm: Case reports. *J Nucl Med* **17**: 1060-1061, 1976
- 4) McLaughlin AF: Uptake of <sup>99m</sup>Tc bone-scanning agent by lungs with metastatic calcification. *J Nucl Med* **16**: 322-323, 1975
- 5) Spies SM, Smith TR, Brown M: Increased <sup>99m</sup>Tc-polyphosphate muscle uptake in a patient with polymyositis: Case report. *J Nucl Med* **16**: 1125-1127, 1975
- 6) 山本通子, 古川洋太郎, 尾形悦郎, 他: Ellsworth-Howard 試験の実施法と問題点. *最新医学* **32**: 2023-2029, 1977
- 7) 福永仁夫, 森田陸司, 高坂唯子, 他: PTH '榮研'の基礎的および臨床的検討. *核医学* **17**: 59-67, 1980
- 8) VanAntwerp JD, O'Mara RE, Pitt MJ, et al: Technetium-99m-diphosphonate accumulation in amyloid. *J Nucl Med* **16**: 238-240, 1975
- 9) Alfrey AC, Solomons CC, Ciricillo J, et al: Extraosseous calcification. Evidence for abnormal pyrophosphate metabolism in uremia. *J Clin Invest* **57**: 692-699, 1976
- 10) Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, et al: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Intern* **4**: 229-235, 1973
- 11) Conger TD, Hammond WS, Alfrey AC, et al: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. *Ann Intern Med* **83**: 330-336, 1975
- 12) 福永仁夫, 中野善久, 土光茂治, 他: 大脳基底核石灰化と副甲状腺機能低下症——Computed tomographyの応用——. *骨代謝* **12**: 284-289, 1979
- 13) Torizuka K: Nuclear medicine in calcium endocrinology, 2nd Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine, Manila, 1980