

## 《ノート》

 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨シンチグラフィの基礎的および臨床的検討Fundamental and Clinical Evaluation of Bone Scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP

大城 徳成\* 尾藤 早苗\* 伊藤 秀臣\* 森本 義人\*  
池窪 勝治\* 石原 隆\*\* 森 徹\*\*

Norishige OSHIRO\*, Sanae BITO\*, Hidetomi ITO\*, Yoshito MORIMOTO\*,  
Katsuji IKEKUBO\*, Takashi ISHIHARA\*\* and Toru MORI\*\*

\* Division of Nuclear Medicine

\*\* Department of Internal Medicine  
Kobe Central Municipal Hospital

## I. はじめに

骨シンチグラフィは各種の原発性骨疾患をはじめ種々の悪性腫瘍の骨転移の早期診断および治療方針の決定に極めて有用な手段である。近年、 $^{99m}\text{Tc}$ -標識リン化合物の開発と高解像シンチカメラの登場によつてすぐれた骨シンチグラム像が得られるようになった。すなわち1971年に $^{99m}\text{Tc}$ -Triphosphosphate<sup>1)</sup>の利用が報告されて以来、 $^{99m}\text{Tc}$ -Polyphosphate<sup>2)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -EHDP<sup>3)</sup>および $^{99m}\text{Tc}$ -MDP<sup>4-8)</sup>等の $^{99m}\text{Tc}$ 標識リン化合物がつぎつぎと開発され、ルチン検査として広く用いられるようになり、臨床的にもその有用性が高く評価されている<sup>4)</sup>。

しかしながら、これらの製剤を用いた場合にはいずれも静注後3～4時間経過しないと臨床診断上満足すべきよい骨シンチグラム像が得られず、検査時間に比較的長時間を要するという難点がある。もつと短時間でよい骨シンチグラム像が得られれば患者の待時間も短縮して、ルチン検査と

してより望ましい。

このような目的のためには骨への集積が早く、バックグラウンドの低い放射性医薬品の開発が望まれてきた。われわれはこのような目的で新しく開発された $^{99m}\text{Tc}$ -Hydroxymethylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP)を使用する機会を得たので、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDPとの対比のもとに基礎的および臨床的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

## II. 方法および対象

Fig. 1にHMDPとMDPの化学構造式を示す。両者の相違はMDPの“C”に結合している“H”の代わりにHMDPでは“OH”が結合している点である。使用した $^{99m}\text{Tc}$ -HMDPは既調製注射液として、日本メジフィジックス社より提供を受け、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDPは科研化学社製を使用しキット規定の方法に従つて自家標識した。両製剤の純度の検定は標識後12時間後に85%メタノールを展開溶媒として、上昇法によるペーパクロマトグラム法により分析した。

対象は、年齢、疾患および転移の有無を全く考慮せずに無作為に骨シンチを施行した3～79歳までの42症例で、いずれも明らかな腎機能障害を認めない症例である。

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

\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\* 同 内 科

受付: 56年8月24日

最終稿受付: 56年10月28日

別刷請求先: 神戸市中央区港島中町4-6 (☎ 650)

神戸市立中央市民病院核医学科

大 城 徳 成

基礎的検討としては、これらの42症例の中から無作為にそれぞれ6症例を選び  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP または  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の 20 mCi を患者に静注投与し、5, 15, 30, 60, 120, 150 および 180 分後に採血し、血中の放射エネルギーを測定して、血中からのクリアランスを観察した。同時に 30, 60, 90, 120, 150 および 180 分後の大腿部の放射エネルギーをデータ処理装置ガンマー11 (DEC 社) に収録して骨幹部と軟組織に関心領域を設定して骨と軟組織のカウント比の推移を検討した。さらにこれらの症例の全身および大腿骨のシンチグラムを経時的に撮像して比較した。

骨シンチグラムはシグマ 410 型シンチカメラ (Ohio Nuclear) により撮像した。全身骨シンチグラムはスキャンスピードを 15 cm/min として静注後 1, 2 および 3 時間後に撮像して得た。大腿部については Intensity を固定して、静注後 30~180 分まで経時的に大腿骨を撮像した。大腿骨のイメージの鮮明度を客観的に判断するために、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 投与の各 1 例ずつについて、撮像したフィルムから軟組織に対する骨部の吸光度の比をデンストメータ (萱垣社-ADC-20 SP) により測定して比較した。

臨床的検討としては基礎的検討のそれぞれ 6 症例につき、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 投与後 2 時間および 3 時間の全身骨像および異常集

積部位を撮像し、骨イメージの良悪および異常集積の有無を判定した。また別の各 15 症例について  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 投与後 3 時間後の全身骨像についても検討した。イメージはバックグラウンドが低く、鮮明な骨イメージが得られたものを Good, バックグラウンドがやや高いが肋骨や脊柱のイメージが鮮明であるものを Fair, バックグラウンドが高く骨のイメージが不鮮明であるものを Poor として分類した。また異常集積の全く見られないものを (-), 局在するものを (+), 半身に見られたものを (H), 全身に見られるものを (H) とした。

### III. 成績

#### 1) 基礎的検討

ペーパクロマトグラム法による  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の純度検定の結果はいずれも遊離型  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  は 2 % 以下であり、標識化合物は安定であると考えられた。

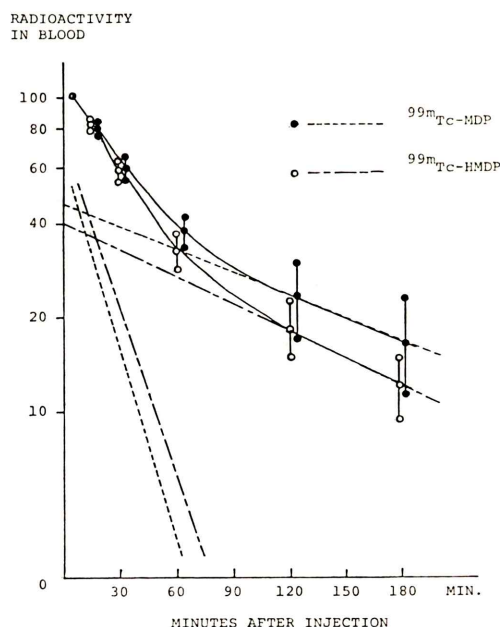
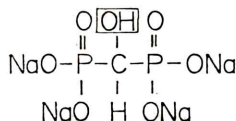
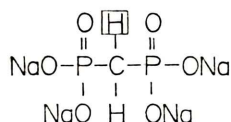


Fig. 2 Disappearance curves of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP in patients with normal renal function following a single 20 mCi iv injection. Each point represents the mean  $\pm$  SD for 6 patients.



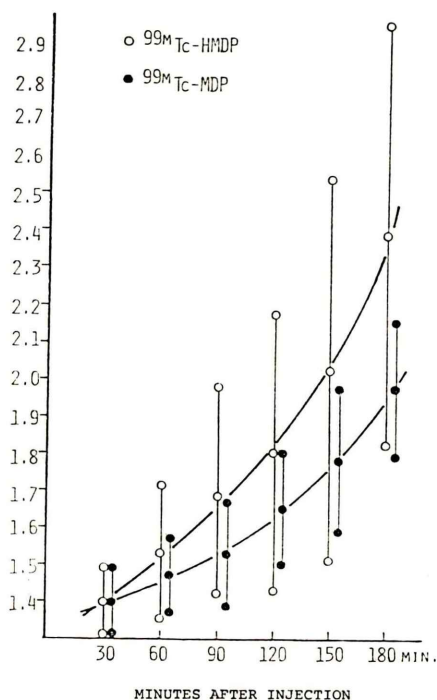
HMDP



MDP

Fig. 1 Chemical Structure of HMDP and MDP.

ACTIVITY RATIO OF FEMUR  
TO SOFT TISSUE



**Fig. 3** Ratio of femur to soft tissue after injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP in patients. Each point represents the mean  $\pm$  SD for 6 patients.

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の血中消失曲線を Fig. 2 に示す。各ポイントはそれぞれ 6 症例について静注 5 分後の血中放射能量を 100 % とし、経時的に放射能の変動を示した。両者とも静注後急激に下降し、以後は緩かに直線的に減衰する 2 相性を示した。直線部分を 0 時間に外挿して解析すると、破線で示すように 2 つの直線部分が得られる。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の distribution space が  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比べて若干大きい、両者の第 1 相はほぼ平行しており、著差を認めなかった。一方  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の第 2 相は  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比べて、急峻であり、その  $T_{1/2}$  も 106 分であり  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の  $T_{1/2}$ , 124 分に比べて早いクリアランスを示した。

6 症例について大腿部の骨/軟組織のカウンtr比を経時的に求めた成績を Fig. 3 に示す。骨と軟

組織比は、6 症例の平均値においては明らかに  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の方がその比は大きかったが、個々の症例についてみると年齢や性別、疾患により差がみられた。

Fig. 4 に経時的に撮像した大腿骨シンチグラム of 1 例を示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP は 90 分、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP は 120 分までは骨への RI 集積は不十分であり、バックグランドも高い。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP は 120 分～180 分までの観察では骨への集積性はよくバックグランドの低い良好なイメージが得られた。一方  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP は 150 分および 180 分で良好なイメージが得られた。これらの骨シンチグラムのフィルムからデンストメータによる骨の吸光度を求めた各 1 症例の成績を Fig. 5 に示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP では大腿骨の吸光度のピークは 150 分までほぼ直線的に増加し、150 分以後はプラトーになった。一方  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP では 180 分まで徐々に上昇し、180 分で  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の 120 分とほぼ同じピークを示した。

Fig. 6 に Fig. 5 で示した症例の静注後 1, 2 および 3 時間後の全身後面像を示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP とともに 1 時間後では骨への RI 集積は不十分であり、バックグランドも高いが、2 時間後には  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の骨への良好な分布が認められ、バックグランドも減少した。一方  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の 2 時間後ではなお若干バックグランドが高い。3 時間後には両者ともバックグランドの低い鮮明な像が得られた。

## 2) 臨床的検討

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP および  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の投与後の 2 時間および 3 時間のイメージの比較を Table 1 に示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP 投与 6 症例の 2 時間後の骨イメージは Good が 3 例、Fair が 3 例であり、これらのイメージは 3 時間でも著明な変化はみられず Good が 3 例、Fair が 3 例であつた。一方  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の 2 時間でのイメージは 6 例とも Fair であり、3 時間で若干よくなるが全例 Fair と判定された。各 15 例について、3 時間後のイメージの比較を Table 2 に示す。3 時間後の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP のイメージは Good 11 例、Fair 4 例 Poor



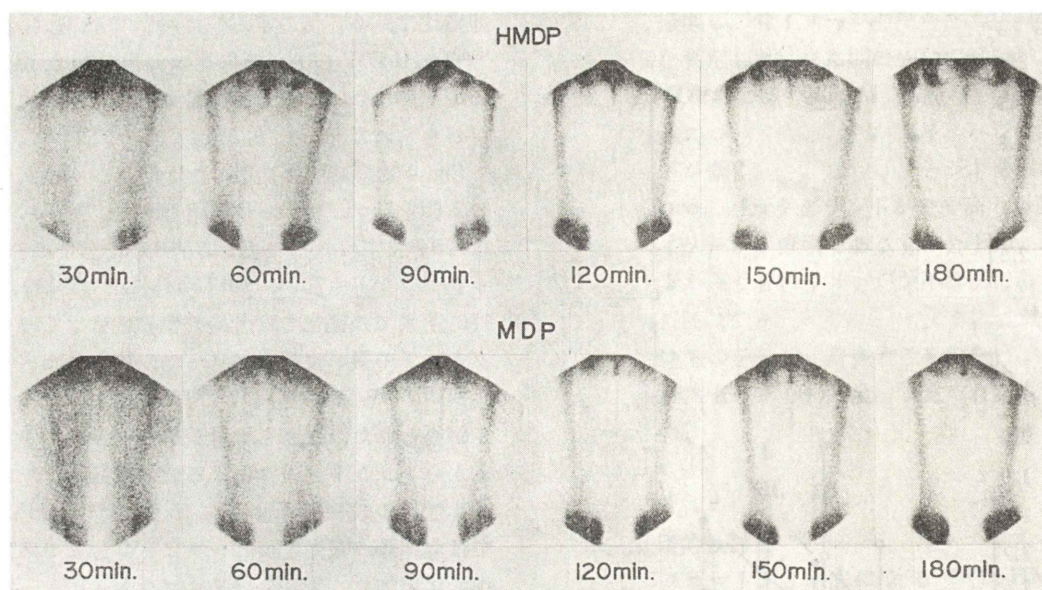


Fig. 4 Continual femur scintigram of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

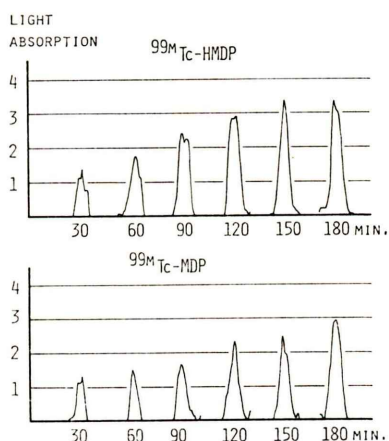


Fig. 5 Densitometry of femur scintigram with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

は全く見られず,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP のそれは Good 7 例, Fair 7 例, Poor が 1 例見られた. 異常集積は  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP で 67%,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP で 38% であった.

#### IV. 考 案

$^{99m}\text{Tc}$  標識 HMDP はペーパクロマトグラム法による分析から遊離の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  は 2% と微量で

あり, 実際患者に投与しても, 唾液腺, 甲状腺, 胃および肝等は描出されず, 安定した標識物質であると考えられた. 本製剤は, すでに標識されているため, 自家標識製剤のように, 随時使用することができないという欠点はあるもののミルキングや標識操作がなく, 簡便であり, 術者への被曝も少ない利点がある.

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の血中からのクリアランスは  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比べて早く, 実際の骨イメージの観察でも前者のイメージは後者に比べて早期の 2 時間後から骨集積のよい像が得られていることから,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の血中クリアランスが早いのは骨への集積が早いものと推察された. また両者の大腿骨と軟組織への集積比は腎機能の良悪でその比は大きく変わると思われるが, 明らかな腎機能障害がないそれぞれ 6 症例の検討では, その比は  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の方が  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP よりも高い傾向を示した. しかしながら個々の症例でバラツキがみられ, その原因としては対象が同一症例でなく, 疾患も異なるため骨への集積の程度に差があるためと推察された. デンシトメトリーによる大腿骨と軟組織の比の検討では  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP が投与後 120~150 分の早期に,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP では 3 時

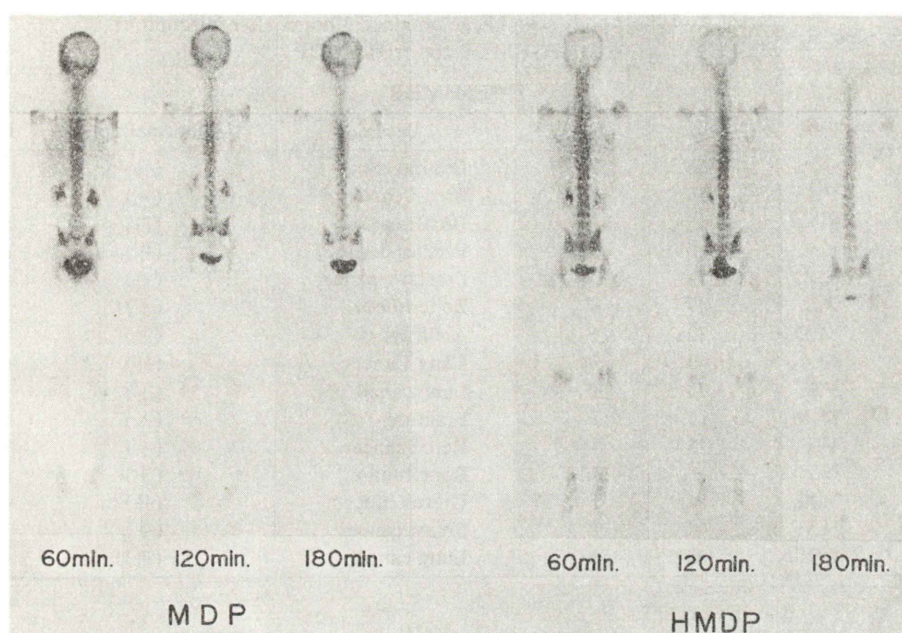


Fig. 6 The whole body scintigram of <sup>99m</sup>Tc-HMDP and <sup>99m</sup>Tc-MDP.

Table 1 Whole body scan image obtained 2 and 3 hours after injection of <sup>99m</sup>Tc-HMDP and <sup>99m</sup>Tc-MDP

<sup>99m</sup> Tc-HMDP							
No.	Case	Age	Sex	Diseases	Abnormal uptake	2 hours image	3 hours image
1	R.Y.	59	F	Uterus cancer	(-)	Good	Good
2	K.Y.	51	F	Lung cancer	(+)	Fair	Fair
3	Y.O.	51	M	Kienboeck disease	(-)	Fair	Fair
4	E.T.	51	F	Bone tumor	(-)	Good	Good
5	K.H.	39	F	Arthritis	(-)	Fair	Fair
6	T.S.	73	M	Lung Cancer	(-)	Good	Good
<sup>99m</sup> Tc-MDP							
No.	Case	Age	Sex	Diseases	Abnormal uptake	2 hours image	3 hours images
1	M.F.	36	F	Breast cancer	(-)	Fair	Fair
2	Y.N.	66	F	Lung cancer	(+)	Fair	Fair
3	N.K.	40	F	Arthritis	(-)	Fair	Fair
4	S.K.	67	F	Thyroid cancer	(+)	Fair	Fair
5	F.Y.	57	M	Lung cancer	(-)	Fair	Fair
6	M.T.	37	M	Thyroid cancer	(-)	Fair	Fair

間後に遅れてピークを示す傾向がみられた。実際の骨イメージの観察では <sup>99m</sup>Tc-HMDP 投与群 6 例中 3 例が 2 時間で Good、残りの 3 例も Fair

であり、3 時間でも著変を認めなかった。一方 <sup>99m</sup>Tc-MDP 投与群 6 例では全例が 2 時間および 3 時間で Fair であった。さらに各 15 例について

Table 2 Whole body scan image obtained 3 hours after injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP						
No.	Case	Age	Sex	Diseases	Abnormal uptake	Image
1	C.A.	53	F	Ovarial cancer	(++)	Good
2	F.T.	55	F	Breast cancer	(-)	Good
3	S.N.	38	F	Breast cancer	(++)	Good
4	K.K.	5	M	Perthes disease	(+)	Good
5	E.K.	74	M	Prostatic cancer	(+)	Good
6	F.S.	49	F	Bone tumor	(+)	Good
7	M.D.	32	F	Arthritis	(+)	Fair
8	G.A.	63	M	Lung Cancer	(++)	Good
9	F.S.	73	F	Lung cancer	(+)	Good
10	M.M.	12	F	Fracture	(+)	Fair
11	Y.T.	75	M	Renal cancer	(+)	Fair
12	N.I.	8	M	Bone tumor	(+)	Fair
13	Y.K.	64	F	Uterus cancer	(++)	Good
14	H.W.	48	F	Breast cancer	(+)	Good
15	S.S.	69	M	Lung cancer	(++)	Good

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP						
No.	Case	Age	Sex	Diseases	Abnormal uptake	Image
1	M.K.	65	M	Lung cancer	(-)	Good
2	M.N.	45	F	Ovarial cancer	(-)	Good
3	A.S.	3	F	Bone tumor	(-)	Good
4	M.S.	79	M	Prostatic cancer	(++)	Good
5	K.K.	57	F	Breast cancer	(+)	Fair
6	M.N.	52	F	Breast cancer	(++)	Fair
7	F.Y.	60	F	Uterus cancer	(-)	Fair
8	R.S.	44	F	Breast cancer	(+)	Fair
9	M.O.	38	F	Ovarial cancer	(-)	Fair
10	M.W.	34	F	Breast cancer	(-)	Fair
11	S.F.	53	F	Uterus cancer	(-)	Poor
12	B.Y.	67	M	Lung cancer	(+)	Fair
13	H.W.	48	F	Breast cancer	(-)	Good
14	K.M.	6	M	Perthes disease	(+)	Good
15	N.Y.	74	F	Bone tumor	(-)	Good

の3時間のイメージの比較では  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の73%が Good,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP では50%が Good で前者に Good が多く, Poor は  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP 投与群には1例も認めなかった。以上から  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨シンチグラフィは  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比較して血中クリアランスが早く投与後2~3時間でのイメージもすぐれていると考えられた。なお検討した症例中, 悪寒, 骨痛および局所痛等の副作用を示したものは1例も認めなかった。

## V. 結 論

新しく開発された骨シンチグラフィ用剤  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP を基礎的および臨床的に検討して以下の成績を得た。

- 1) 標識物質は遊離型  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  をほとんど含まず, 血中でも安定した製剤である。
- 2) 血中からのクリアランスは  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比較して早く, 骨軟組織の放射能比も  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP



より高い。

3) 投与後 2～3 時間で良好な骨イメージが得られ、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP の 3 時間のイメージに比べてすぐれていた。

4) 本剤投与による副作用は認めなかった。

5) 以上から骨シンチグラフィーのルチン検査に有用であると思われる。

終りに  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP を提供して頂いた日本メジフィジックス社に深謝致します。

#### 文 献

- 1) Subramanian G, McAfee JG: A new complex of  $^{99m}\text{Tc}$  for skeletal imaging, *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 2) Subramanian G, McAfee JG:  $^{99m}\text{Tc}$  labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent, *Radiology* **102**: 701-704, 1972
- 3) 土光茂治, 他: 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

- 4) 川口新一郎, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による micro dot imager 全身骨スキャンの臨床的有用性の検討. 核医学, **15**: 231-237, 1978
- 5) 土光茂治, 他: 骨シンチグラフィー用剤  $^{99m}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) の基礎的・臨床的検討. 核医学, **15**: 261-266, 1978
- 6) 戸張千年, 他: 骨スキャンの  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (Methylene diphosphonate) の検討. 核医学, **15**: 274-275, 1978
- 7) 利波紀久, 他: 骨シンチグラフィー用  $^{99m}\text{Tc}$ -Methylene diphosphonate の基礎的臨床的検討. 核医学, **14**: 911-921, 1977
- 8) 中野俊一, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP による骨スキャニング— $^{99m}\text{Tc}$ -EHDP との比較. 核医学, **15**: 587-590, 1978
- 9) Francis MD, Russelle RGG, Fleisch H: Diphosphonates inhibits formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo, *Science* **165**: 1264-1266, 1969