

《ノート》

 ^{99m}Tc -DPD と ^{99m}Tc -MDP の骨集積性の比較

—臨床的検討—

Clinical Studies on Bone Deposition of ^{99m}Tc -labeled-DPD
(Dicarboxypropane Diphosphonate): A Comparison with
 ^{99m}Tc -Methylene Diphosphonate

大塚 信昭* 米田 正也* 沢井 通彦*
 斉藤 純一* 長井 一枝* 村中 明*
 寺島 秀彰* 柳元 真一* 伊藤 安彦*

Nobuaki OTSUKA*, Masaya YONEDA*, Michihiko SAWAI*, Junichi SAITO*,
 Kazue NAGAI*, Akira MURANAKA*, Hideaki TERASHIMA*, Shinichi YANAGIMOTO*
 and Yasuhiko ITO*

*Division of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

I. 緒 言

^{99m}Tc の優れた物理, 化学的特性が, 核医学に貢献する役割は大きく, 特に Subramanian¹⁾ らによって ^{99m}Tc -リン酸化合物が導入されて以来, 転移性骨腫瘍の診断をはじめとして骨シンチグラフィの診断的価値は広く認められている。

Polyphosphate 以後, 血中クリアランスが速く, 高い骨集積性のある bone scanning agent を目ざして ^{99m}Tc -pyrophosphate, -ethylene hydroxy diphosphonate, -monofluorophosphate, -methylene diphosphonate, さらに最近では ^{99m}Tc -hydroxy-methylene diphosphonate が開発された^{2~4)}。著者らもこれらの ^{99m}Tc -リン酸化合物の骨集積性を基礎的, 臨床的に比較検討し, その有用性を報告

してきた^{5~8)}。

1981 年, A. Schwarz と G. Kloss ら⁹⁾ は 2, 3-dicarboxypropane-1, 1-diphosphonic acid (DPD) が従来の MDP よりすぐれた bone scanning agent であることを報告し, その後著者らも DPD の骨集積性を基礎的に検討した¹⁰⁾。今回 DPD と MDP の骨集積性の比較を臨床的に検討を行ったので報告する。

II. 材料および方法

1. DPD および MDP の調製

DPD は Hoechst (Germany) 社製でヘキストジャパン社より提供を受けた。調製は凍結乾燥された 13 mg の DPD および 0.23 mg の酸化第一スズを含有しているバイアルに $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を 3–8 mCi を無菌的に注入し, 約 10 秒間軽く振盪混和後使用した。

MDP は CIS 製の TCK-14 を使用し, 指示に

Key words: ^{99m}Tc -DPD, Bone Scintigraphy, ^{99m}Tc -MDP.

* 川崎医科大学核医学教室

受付: 57 年 7 月 14 日

最終稿受付: 57 年 8 月 20 日

別刷請求先: 倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学教室

大 塚 信 昭

従って標識調製した。

2. 標識率の検討

ワットマンろ紙 No. 1 を用いたペーパークロマトグラフィで行った。展開溶媒は 85% MeOH を用い、上昇法で展開した。

3. 血中消失率の測定

6 例について血中消失率を検討した。2~3 日の間隔で両標識物を同量投与し、投与後10分における血液内放射能に対する投与後1時間、2時間における血液内放射能比を求めた。

4. 臨床的評価

骨転移およびその疑い、良性骨疾患80例について DPD を 15~25 mCi 投与し、1.5 時間~3 時間後にシンチグラフィを行った。一部の症例(23例)については MDP との比較検討を試みた。すなわち、隔日に2種の標識物を同量投与し、投与後1.5 時間、2 時間後に同一条件で撮像した。同時に color videodisplay processor system (CDP-1, エルシント社製)に記録したイメージ上の病的骨部、隣接脊椎および傍脊椎軟部に関心領域(ROI)を設定して計数率を求め、病的骨対傍軟部組織バックグラウンド放射能比、病的骨対正常骨放射能比(脊椎では病的骨の直上または直下の正常骨、肋骨、骨盤では対側)および正常骨(L3 または L4)対軟部組織バックグラウンド放射能比を DPD, MDP について算出した。

III. 結 果

1. 標識率の検討

使用時における DPD および MDP の標識率の検討 (Table 1) では ^{99m}Tc -DPD の標識率は、調整直後に 99.8%, 19時間を経ても 95.4% であり、安定性が認められた。19 時間値は MDP より DPD の方が free TcO_4^- が大きかった。

2. 血中消失率の測定

Table 2 に同一患者で DPD, MDP の血中消失率を比較した成績を示した。投与後10分における血液内放射能に対する投与後1, 2 時間における血液内放射能比はほとんどの例において DPD の方が MDP より低かったが、有意差は認められな

Table 1 Labeling efficiency of ^{99m}Tc -Dicarboxypropane-Diphosphonate (DPD) and ^{99m}Tc -Methylene-Diphosphonate (MDP) by paper chromatography

	Time after preparation (hr)	Origin (%)	Rf 0.55-0.7 (free $^{99m}\text{TcO}_4^-$) (%)
DPD	0	99.8	0.06
	19	95.4	4.34
MDP	0.5	99.7	0.08
	19	99.2	0.08

Developer: 85% MeOH

Table 2 Blood clearance of ^{99m}Tc -DPD and ^{99m}Tc -MDP in patients

Case No.	blood activity ratio (%)			
	^{99m}Tc -DPD		^{99m}Tc -MDP	
	1 hr/10 min	2 hr/10 min	1 hr/10 min	2 hr/10 min
1	37.2	17.2	38.8	21.0
2	34.7	23.6	42.3	25.9
3	31.7	16.1	35.4	20.2
4	27.1	12.5	28.0	14.2
5	41.2	20.0	40.7	21.1
6	37.2	24.1	39.5	24.0

かった。

3. 臨床的検討

Table 3 に DPD の投与後 1.5 時間、2 時間における骨集積性を MDP と比較した成績を示した。病的骨対正常骨比では、同一患者、同一部位における DPD と MDP の値の差 (DPD の比-MDP の比) の平均は 1.5 時間で 0.007 ± 0.085 ($n=12$), 2 時間で 0.015 ± 0.131 ($n=13$) であり、DPD と MDP では有意差は認められなかった。しかし、病的骨および正常骨対バックグラウンド比では投与後 1.5 時間で 0.013 ± 0.700 ($n=20$), 投与後 2 時間では 0.523 ± 0.645 ($n=18$) であり、特に投与後 2 時間では統計的に有意に DPD の方が大きかった ($p<0.01$)。

病的骨対正常骨比は 1.5 時間に対して、2 時間の方が DPD で約 9.9%, MDP で約 12.4% 大となった (ただし ROI にバックグラウンドの影響が大きい肋骨部位を除く)。

病的骨および正常骨対軟部組織バックグラウンド

Table 3 Scintimetry values of ^{99m}Tc-DPD and ^{99m}Tc-MDP in patients with malignancy

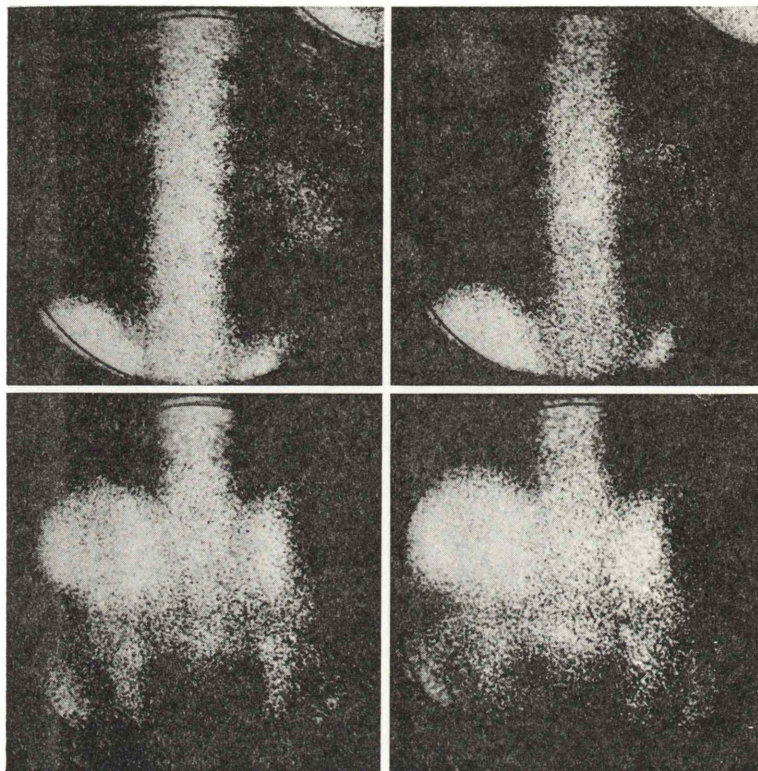
Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Site of lesion or normal bone (A)	Ratio with DPD			Ratio with MDP		
					1.5 hr after i.v.		(A)/bkg	1.5 hr after i.v.		(A)/bkg
					(A)/NB	(A)		(A)/NB	(A)	
1	62	M	Pancreas ca.	L ₃	1.40	4.30	—	1.32	4.49	—
				L ₄ (normal)	—	3.08	—	—	3.40	—
2	63	M	Laryngeal ca.	L ₅	1.16	5.01	—	1.31	4.81	—
				L ₄ (normal)	—	4.43	—	—	3.68	—
3	45	F	Gall bladder ca.	L ₄ (normal)	—	4.03	—	—	3.19	—
4	67	M	Bladder ca.	L ₄ (normal)	—	3.83	—	—	3.61	—
5	53	F	Breast ca.	L ₄ (normal)	—	5.40	—	—	5.47	—
6	51	F	Lung ca.	Th ₁₁	1.80	12.20	—	1.92	13.89	—
				L ₃	1.53	10.36	—	1.53	11.08	—
				L ₄	1.65	11.30	—	1.74	12.56	—
				L ₂ (normal)	—	6.84	—	—	7.23	—
7	16	F	Ewing's Sarcoma of the tibia	Tibia	—	—	2.80	—	—	2.74
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
8	66	M	Gastric ca.	L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
9	52	M	Bladder ca.	Pelvis	—	—	1.54	—	—	1.40
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
10	76	M	Multiple myeloma	rt 6th rib	—	—	1.24	—	—	1.24
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
				Th ₇	—	—	1.78	—	—	1.65
11	65	M	Prostatic ca.	L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
12	80	M	Prostatic ca.	L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
13	54	M	Lung ca.	Sacrum	—	—	—	—	—	—
				L ₄ (normal)	—	—	2.02	—	—	2.23
14	67	F	Breast ca.	rt 12th rib	—	—	—	—	—	—
15	69	M	Prostatic ca.	L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
				L ₄ (normal)	—	—	1.69	—	—	1.55
16	59	F	Breast ca.	Th ₃	1.55	—	—	—	—	—
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
17	71	F	Breast ca.	L ₄	1.17	5.05	—	1.48	—	—
				L ₃ (normal)	—	3.75	—	—	—	—
				L ₄ (normal)	—	3.21	—	—	—	—
18	19	M	Testicular ca.	L ₄ (normal)	—	4.92	—	—	—	—
19	39	F	Breast ca.	L ₄ (normal)	—	3.95	—	—	—	—
20	74	F	Compression fracture	L ₂	1.31	4.69	—	1.19	3.94	—
				L ₄ (normal)	—	3.56	—	—	—	—
21	56	F	Metastatic bone tumor	C ₃	1.70	—	—	1.74	—	—
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
22	17	M	Sarcoma of the foot	foot	3.15	4.77	—	3.07	4.90	—
				L ₄ (normal)	—	—	—	—	—	—
23	77	M	Prostatic ca.	Th ₃	1.53	—	—	1.52	—	—
				Pelvis	1.92	—	—	1.97	—	—

N: normal bone, bkg: soft tissue background

Bladder Cancer 52 y. Skeletal images (20.0 mCi, 2 hr.)

DPD

MDP



Lesion/normal bone (pelvis) 1.54
 Normal bone/bkg (L4) 6.09

1.40
 5.92

Fig. 1 Comparison of skeletal images at 2 hrs following administration of ^{99m}Tc -DPD and ^{99m}Tc -MDP in a patient with cancer of urinary bladder (case No. 9 in table 3).

比は、2時間の方が1.5時間に比べてDPDでは約26.5%、MDPでは約12.8%大となった。

Fig. 1にDPDの方がMDPよりやや優れている症例(Table 3の第9例(膀胱癌の骨盤転移))を例示した。病変部の描画と軟部組織バックグラウンドの低下は同程度であるが、DPDの方が肋骨をよく描画している。また本例では、腎への集積はDPDと同程度であった。

IV. 考 案

^{99m}Tc -DPDとMDPについてのこれまでの家兎を用いた基礎実験¹⁰⁾ならびに今回の比較対照を

もとにDPDのbone scanning agentとしての評価を試みた。

DPDの標識はペーパークロマトグラフィ(85% MeOH)では、調製後19時間までの観察でも安定性が認められた。また、80症例の検討でも甲状腺、唾液腺、胃は描出されなかった。

次に血中クリアランスの臨床的検討では、投与後10分における血液内放射能に対する投与後1時間、2時間における血液内放射能の割合はDPDの方がMDPより低値を示した。これは、血液内残存量の絶対値を表わさないもののDPDの血中クリアランスがMDPよりやや速いと考えられた。

しかし統計的に有意な差は認められなかった。これは著者らの家兎を用いた血中クリアランスの検討でも、投与後2時間以後ではじめてDPDの血中残存率がMDPより低値となり¹⁰⁾、基礎的検討の成績と一致した。Schwarzら⁹⁾はラットを用いた実験においてDPDの血中クリアランスはMDPと比較して平均0.2%低いのみと報告している。このことは、より短いwaiting timeで検査できるという目標からは満足できるものではない。

一方、病的骨および正常骨対軟部バックグランド比は、優れた骨スキャン剤としての血中クリアランスが速く、より高い骨集積性を検討できる指標である。病的骨および正常骨対軟部バックグランド比は2時間値でMDPよりDPDの方が大であった。家兎の経時的骨シンチグラフィおよびシンチメトリーの結果¹⁰⁾からもこの傾向が認められた。今回われわれはdistribution studyは行わなかったが、Schwarzら⁹⁾によるとDPDの骨集積性はMDPより15%高く、骨対バックグランド比は2時間で明らかにDPDが高いと報告している。

以上、骨対軟部組織比を中心とした臨床的検討ではBuellらが報告した¹¹⁾ほどの差は認められなかったものの、MDPに比してやや優れていると考えられた。これはMDPに比してDPDの骨集積性がやや高く、有意差はないものの血中クリアランスがはやくなるためである。このことは骨対バックグランド比でMDPは1.5時間に比べて2時間値が12.8%大になったのに対しDPDは26.5%と2倍程度MDPより改善が認められたことからもうかがわれる。

病的骨対正常骨比は投与後1.5時間、2時間ともDPD、MDPほぼ同程度であり、骨病変の検出能においては両標識物で差がないと考えられる。

waiting timeの短縮が可能か否かについては、MDPは1.5時間でも骨病変を十分とらえることが可能であり、診断を誤ることはない。DPDによりwaiting timeの短縮をはかるためには1.5時間でMDPより有意に血中クリアランス、骨集積性とも高いことが必要であるが、MDPと差異を

認めなかった。

V. まとめ

^{99m}Tc -DPD と MDP の骨集積性の比較を臨床的に検討を行った。その結果 DPD は MDP とほぼ同程度またはやや優れている(骨対傍脊椎軟部バックグランド比において)と考えられる。

なお、臨床使用に伴う副作用は認められなかった。

終りに ^{99m}Tc -DPD を提供していただいたヘキストジャパン社に深謝する。

文 献

- 1) Subramanian G, McAfee JG: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 2) Cohen Y, Perez R, Henry R, et al: Utilization du pyrophosphate de sodium marqué par le technetium 99m dans la scintigraphie du squelette. *CR Acad Sc Paris t 275: Series 1719-1721*, 1972
- 3) Castronovo FP, Callahan RJ: New bone scanning agent: ^{99m}Tc -labeled 1-hydroxy-ethylidene-1, 1-disodium phosphonate. *J Nucl Med* **13**: 823-827, 1972
- 4) Bevan JA, Tofe AJ, Francis MD, et al: ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP): A new skeletal imaging agents. *Radiopharmaceuticals II. Proceedings of the 2nd International Symposium on Radiopharmaceuticals, Seattle, 1979*, p 645-654
- 5) 市川恒次, 伊藤安彦, 村中 明, 他: ^{99m}Tc -mono-fluorophosphate の骨集積— ^{99m}Tc -pyrophosphate, ^{99m}Tc -diphosphonate との比較を中心にした基礎的検討。核医学 **13**: 129-136, 1976
- 6) 伊藤安彦, 村中 明, 大塚昌嗣, 他: ^{99m}Tc -methylene diphosphonate の骨集積性に関する基礎的, 臨床的検討。Radioisotopes **26**: 382-388, 1977
- 7) 村中 明, 伊藤安彦, 大塚信昭, 他: ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate の骨集積性に関する基礎的, 臨床的検討— ^{99m}Tc -MDP との比較を中心に。核医学 **18**: 273-281, 1981
- 8) 長井一枝, 村中 明, 大塚信昭, 他: Hydroxymethylene diphosphonate kit の骨集積性に関する Methylene Diphosphonate との比較。Radioisotopes **31**: 32-34, 1982
- 9) Schwarz A, Kloss G: Technetium- 99m DPD—A new skeletal imaging agent. *Proceedings of the 28th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine* p 76, 1981
- 10) 長井一枝, 大塚信昭, 寺島秀彰, 他: Sodium 2, 3-

dicarboxypropane-1, 1-diphosphonate の家兎骨集
積性. Radioisotopes 31: 197-198, 1982

parison of bone imaging with Tc-99m DPD and
Tc-99m MDP. J Nucl Med 23: 214-217, 1982

11) Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, et al: A com-