

## 《原 著》

# リンパシンチグラフィ用製剤 $^{99m}\text{Tc}$ -レニウムコロイドの有効性と安全性の検討

渡辺 克司<sup>\*1</sup> 野井倉武憲<sup>\*2</sup> 山下 佐英<sup>\*3</sup> 福永 仁夫<sup>\*4</sup>  
 折田 薫三<sup>\*5</sup> 中野 俊一<sup>\*6</sup> 川名 正直<sup>\*7</sup>

**要旨** リンパ系の異常を疑われた患者(191名, 196回検査)を対象として、リンパシンチグラフィ用薬剤  $^{99m}\text{Tc}$ -レニウムコロイド(TCK-17)の有効性と安全性について多施設による検討を行った。

薬剤投与時に注射局所に疼痛(79.6%), 肿脹(5.1%)が認められ、また、2例で軽度の発熱が認められた。症例ごとに安全性を判定した結果、判定不能であった5例を除き全症例で安全性に問題がないと判定された。

確定診断が得られた症例で正診率を算出した。また、同時期に施行された他の診断法による判定とも比較した。TCK-17は他の診断法と比較して、感度は高い診断法であるが、特異性は低いという結果であった。

有効性を「きわめて有効」、「有効」、「やや有効」、「どちらとも言えない」、「無効」の5段階に分けて評価した。有効以上の判定を有効とした場合の有効率は67.3%であった。

TCK-17はリンパの状態をよく反映する診断薬であり、容易にしかも安全に投与でき有用な検査薬と考えられた。

(核医学 29: 979-990, 1992)

## I. はじめに

リンパの流れやリンパ節の状態を知ることは、各種悪性腫瘍ならびにリンパ系疾患の診断や治療方針の決定において重要である。

このため、リンパ造影法やX線CT, US, MRI,  $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィ等が用いられている。しかし、前4種の方法はいずれも基本的にはリンパ節の大きさを評価する方法であり、リンパ節の機能

を直接反映するものではない。また、 $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィはリンパ節の腫瘍ないし炎症の有無を判断する方法であり、リンパ動態を把握する検査法ではない。これらのいずれとも異なりリンパシンチグラフィは皮下または粘膜下に放射性コロイドを注入し、リンパ液の流れとともにリンパ系を通過したコロイドがリンパ節に能動的に集積することから、リンパ動態や、リンパ系器官の機能を把握する方法として開発されたものである<sup>1)</sup>。

リンパシンチグラフィ用薬剤としては初期には $^{198}\text{Au}$ -コロイドが用いられたが、その後より適した核種による薬剤の開発が進められ各種の薬剤が提案されている。これまでに報告された薬剤としては、 $^{198}\text{Au}$ -コロイド、 $^{99m}\text{Tc}$ -イオウコロイド<sup>2)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -フィテート<sup>3)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -アンチモニーコロイド<sup>4)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -オキシン化合物<sup>5)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -デキストララン<sup>6)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -ヘマセル<sup>7)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA<sup>8)</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -リボゾーム<sup>9)</sup>、 $^{111}\text{In}$ -コロイド<sup>10)</sup>、 $^{97}\text{Ru}$ -イオウコロイド<sup>11)</sup>等がある。

\*1 宮崎医科大学放射線科(TCK-17治験総括医師)

\*2 鹿児島大学歯学部歯科放射線科

\*3 鹿児島大学歯学部第一口腔外科

\*4 川崎医科大学核医学科

\*5 岡山大学医学部第一外科

\*6 大阪府立成人病センターAIソトープ診療科

\*7 帝京大学医学部附属市原病院放射線科

受付: 4年2月14日

最終稿受付: 4年5月6日

別刷請求先: 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200

(番号889-16)

宮崎医科大学放射線科

渡辺克司

Table 1 Enrolling institutions

施設	所属	担当医師			
宮崎医科大学	放射線科	渡辺 克司*	星 博昭	陣之内正史	二見 繁美
鹿児島大学歯学部	歯科放射線科	野井倉武憲	佐藤 強志	森田 康彦	
川崎医科大学	第一口腔外科	山下 佐英	山口孝二郎		
岡山大学医学部	核医学科	福永 仁夫	大塚 信昭		
大阪府立成人病センター	第一外科	折田 薫三	合地 明	青山 正博	
	アイソトープ				
	診療科	中野 俊一	長谷川義尚		
帝京大学医学部	放射線科	川名 正直	平田 貴		
附属市原病院	泌尿器科	伊藤 晴夫	山口 邦雄		
琉球大学医学部	放射線科	中野 政雄	勝山 直文	山口慶一郎	掘川 歩
大分医科大学	第一外科	小林 迪夫	桑原 亮彦	重光 祐司	
	放射線科	芦澤 昭	三宅 秀敏		
大阪市立大学医学部	核医学研究室	越智 宏暢			
	放射線科	波多 信	澤 久		
山梨医科大学	放射線科	内山 晓	小泉 潔		
	泌尿器科	上野 精	小松 秀樹		
聖マリアンナ医科大学	放射線科	石川 徹	蘆田 浩	大橋健二郎	
	第三内科	辻野大二郎	加藤 義郎		
獨協医科大学	放射線科	亘理 勉	岩倉 治男		
国立がんセンター	放射線診断 RI	照井 頌二			

\*: 治験総括医師

今回、われわれはフランスで開発されたリンパシンチグラフィ用薬剤  $^{99m}\text{Tc}$ -レニウムコロイド (TCK-17, 製造 ORIS 社・輸入元 シー アイ エス ダイアグノスティック(株)) を用い、1990年4月より1991年3月にかけて全国13施設で (Table 1), その有効性と安全性を検討したので報告する。

## II. 対象および方法

### 1) 対象

リンパ系に疾患有するかそれを疑われる症例, すなわちリンパ浮腫, 悪性リンパ腫, リンパ節に転移の疑われる悪性腫瘍患者を対象とした。ただし, 妊婦またはその可能性を有する婦人または授乳中の婦人, 年齢18歳未満の患者, 重篤な合併症を有する患者, そのほか担当医が本試験の対象とするには不適当であると判断した患者は除外した。

被験者またはその代理人に対し試験の内容等を事前に説明し, 試験への参加の同意を得, 口頭または文書にて確認した。

### 2) 試験薬剤の調製, 投与方法

TCK-17は褐色のレニウムコロイド溶液1mlを含むAバイアルと塩化第1スズ白色粉末を含むBバイアルの2バイアルで構成されている。使用時にBバイアルに蒸留水2mlを加えて溶解した液0.5mlをAバイアルに加え, さらに過テクネチウム酸ナトリウム注射液1~2ml(370~3,700MBq)をAバイアルに加え30~40分間煮沸して調製した。

検査の対象となる領域に応じて以下の部位の皮下, 粘膜下または組織内にTCK-17を37~185MBq注入した。注入部位は, 頭頂部, 耳介後部, 口腔内, 食道, 手背部, 足背部, 直腸窩, 腫瘍組織であった。また必要に応じ, 投与部位をマッサージしたり, 患者を歩行させて薬剤の流れを促進させた。

### 3) 撮像方法

低エネルギー用平行多孔コリメータ(高分解能型または汎用型)を使用し, 投与1~4時間後に対象領域のスポット像または全身像を撮像した。

また可能な場合は、投与直後から経時的に撮像し、動態画像を得た。

用いたガノマカメラは、東芝製 GCA シリーズ、日立製 Gamma View シリーズ、Technicare 製オメガまたはシグマシリーズ、Siemens 製 ZLC シリーズ、Phillips 製 Diagnostic C などの 14 機種である。機種が多様であるため撮像条件は一定していないが、エネルギー設定は 140 keV を中心に土 15 または 20%，スポット撮像は 2 分ないし 7 分のプリセットタイム方式、全身像はスキャン速度 45~15 cm/分にて 1~2 パスにて前面像の撮像を行った。

#### 4) 安全性の検討

被験患者はあらかじめ担当医が診察をし、既往歴、合併症、既往の治療等を調査したうえ TCK-17 投与に問題がないことを確認した。また投与前後 30 分間以内に以下の項目の検査を実施した。一般臨床所見として脈拍、体温、血圧、呼吸数を測定し、注射局所変化を疼痛、腫脹、色素沈着、発疹、炎症、その他の項目に分け、また所属リンパ節の変化を疼痛、腫脹、その他の項目に分け調査した。また血液検査および尿検査を投与前 1 週間および投与後 2 週間以内をめどに実施した。検査項目は血液一般検査が赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数であり、血液生化学検査が、血清総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、Na、Cl、K、BUN、クレアチニンの各項目であり、尿検査が尿蛋白(定性)、尿糖(定性)、ウロビリノーゲン、尿潜血反応の各項目である。

血液検査、および一般臨床所見は対応のある t 検定で、尿検査は、Wilcoxon の符号順位和検定にて解析した。

これらの臨床所見および患者の一般状態を総合的にみて TCK-17 の安全性を「安全性に問題なし」、「安全性に問題あり」、「安全性にきわめて問題あり」、「判定不能」の 4 段階に分けて評価した。

#### 5) 有効性の検討

イ. リンパ系以外の臓器へのコロイドの集積  
判定に用いた全身像またはスポット像を用いて、

Table 2 Criteria for lymphoscintigraphy

1. Delayed accumulation in the regional lymph nodes
2. No accumulation in the regional lymph nodes
3. Mottled or patchy accumulation in the regional lymph nodes
4. Enlargement of the regional lymph nodes
5. Marked accumulation of some regional lymph nodes
6. Marked asymmetry of accumulation
7. Marked difference of accumulation in lymph nodes chain
8. Abnormal collateral lymphatic pathways
9. Fusion of lymph nodes
10. Wideness of lymphatic drainage
11. Discrepancy between the dynamic image and the static image

リンパ系以外の臓器へのコロイドの集積度を判定した。集積度は(+)「臓器の輪郭が明確にわかる程度の高い集積」、(+)「臓器の輪郭不明瞭だがバックグラウンドより明らかに高い集積」、(±)「バックグラウンドよりやや高い程度の淡い集積」、(-)「バックグラウンド以下」の 4 段階に分けて集計した。

ロ. 対象リンパ節におけるシンチグラム判定と他の診断法との比較

対象領域において画像に Table 2 に示す所見を認めた場合を異常と判定し、その項目を Table 2 から選択して病変の有無を判定した。判定は各施設ごとの判定結果を全症例について研究会で再検討して最終的な判定とした。また、対象となった部位について、手術または生検によりリンパ節転移に関して組織学的な確定診断が得られた場合、あるいは他の検査法が施行された場合には、その所見を正常と異常に分けて検討した。実際に施行された他の診断法は触診、リンパ造影、MRI、X 線 CT、 $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィ、超音波診断、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA シンチグラフィであった。

各リンパ節ごとの判定結果を集計し、それぞれの診断法の正診率を算出した。

ハ. 症例ごとの有効性の判定

TCK-17 の有効性を評価するにあたって評価の理由を Table 7 の項目から選択し、「きわめて有

効」「有効」「やや有効」「どちらとも言えない」「無効」の5段階で判定した。

#### 6) 有用性の検討

各症例の安全性および有効性を総合し、TCK-17の有用性を「きわめて有用」「有用」「やや有用」「どちらとも言えない」「有用性なし」「判定不能」の6段階で評価した。

全ての症例は、研究会において各施設での判定の結果を再検討して決定した。

### III. 結 果

#### 1) 試験の妥当性の判定

試験実施症例は193例であるが、2度TCK-17を投与した症例が5例あり、試験実施回数は延べ198回であった。以下症例数は延べ回数で示す。TCK-17研究会における検討の結果、2例は解析対象から除外した。すなわち、除外基準に抵触する17歳の患者に投与した症例と、データが不備で内容に関する判定ができなかった症例である。

#### 2) 試験対象の背景的事項

試験の対象となった症例は、男性119人、女性72人の計191人であった。年齢は18歳から84歳まである。対象になった患者の疾患名をTable 3に示した。

#### 3) 安全性

各症例の安全性の評価は「安全性に問題なし」と判定された症例が196例中191例(97.4%)、「判定不能」と判定された症例が5例(2.6%)であった。判定不能となった症例はいずれも臨床検査のデータが不十分であり、安全性を判定するには不適当であるとの理由によるものである。

TCK-17はコロイドを皮下に投与する薬剤であるために、注射に伴う疼痛(156/196=79.6%)や腫脹(10/196=5.1%)が認められた。疼痛の程度は、(+)「叫び声、激しい動き、強度歪顔で被験者が疼痛を訴えた」例が20例、(+)「無意識の動き、中等度歪顔や訴えにより疼痛が認められた」例が59例、(±)「軽度歪顔で、問診により疼痛が確認された」例が77例であった。

以上の副作用は、いずれも注射に伴う物理的な

Table 3 Materials

Diagnosis	Number of patients
Edema	24
Malignant lymphoma	31
Hodgkin's disease	4
Non Hodgkin's disease	27
Malignant tumor except malignant lymphoma	141
Cancer of the head and the neck	32
Cancer of the digestive tract and peritoneal tumor	17
Cancer of the respiratory system	8
Soft tissue tumor and breast cancer	7
Cancer of the reproductive system	39
Cancer of the urinary system	31
Others	5
Total	196

刺激によるものであり、特に問題とするようなものではないと推定された。

血液検査および尿検査の結果は、プロトコールに則り適正に測定が行われた症例のみを採用し、さらにTCK-17以外の原因により異常変動が認められた症例は解析から除外した。また、測定値が正規分布を示さない、GOT, GPT, ALP, LDHの各項目について対数変換した後検定した。検定の結果、これらの検査値はTCK-17投与前後で有意な変動を示さなかった。

一般臨床所見においては、全項目で有意に測定値の上昇が認められたが、変動幅は微小であり、注射に伴う精神的な因子が作用したものと推定され、特に問題なしと判定された。ただし体温については、原因不明であるが2例発熱を認めた。

#### 4) 有効性

##### イ. リンパ系以外の臓器への分布

Table 4にリンパ系以外の臓器への放射能分布を示した。全身像で判定した集積度とスポット像で判定した集積度はほぼ同等であったので、Table 4では全身像に基づく判定のみを示した。著明な集積をみた臓器は膀胱であり、(+)以上の集積が87.5%の例に認められた。次いで肝臓および腎臓に(+)以上の集積が70.6%および61.9%に認められた。また胃、甲状腺、腸管、唾液腺で

Table 4 Organ distribution of radioactivity

Organ	Degree of accumulation				Percentage*
	++	+	+/-	-	
Salivary gland	6	6	15	80	12/107 (11.2)
Thymus	6	14	6	80	20/106 (18.9)
Blood pool	1	8	15	81	9/105 (8.6)
Stomach	14	14	12	65	28/105 (26.7)
Liver	51	23	28	3	74/105 (70.5)
Spleen	4	6	21	73	10/104 (9.6)
Kidney	32	33	18	22	65/105 (61.9)
Bone marrow			5	100	0/105 (0)
Bladder	62	29	8	5	91/104 (87.5)
Intestine	4	9	5	87	13/105 (12.4)
Nasal cavity	1				1
Oral cavity	1	1			2
Gallbladder	1				1

percentage\*: (+ and ++)/total  $\times 100$ 

Table 5 Comparison between lymphoscintigraphy and other diagnostic methods

Method	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Lymphoscintigraphy	92.9% (92/99)	70.1% (115/164)	78.7% (207/263)
X-CT	59.5% (22/37)	98.6% (72/73)	85.5% (94/110)
Palpation	88.6% (31/35)	89.6% (43/48)	89.2% (74/83)
$^{67}\text{Ga}$ scintigraphy	80.0% (12/15)	100% (23/23)	92.1% (35/38)

Table 6 Efficacy classified by disease

Disease	Degree of efficacy					Rate of effectiveness*
	Excellent	Good	Faire	Equivocal	Poor	
Lymphedema	2	18	4			20/24 (83.3)
Malignant lymphoma	2	20	8	1		22/31 (71.0)
Malignant tumor	13	77	32	18	1	90/141 (63.8)
Total	17	115	44	19	1	132/196 (67.3)

Rate of effectiveness\*: (excellent+good)/total  $\times 100$ (%)

11.2% から 26.7% と比較的高い集積が認められた。

ロ. リンパシンチグラフィの正診率

確定診断できたリンパ節 263 部位について、リンパシンチグラフィの正診率を算出した。確定診断は手術または生検により、組織学的診断の得られたリンパ節である。また、ほぼ同時期に実施された X 線 CT, 触診,  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィの各診断法による正診率も Table 5 に示した。リンパシン

チグラフィによる感度は 92.9%, 特異性は 70.1%, 正確度は 78.9% を示し、良好な結果が得られた。他の診断法による感度、特異性、正確度は、X 線 CT がそれぞれ 59.5%, 98.6%, 85.5%, 触診がそれぞれ 88.6%, 89.6%, 89.2%,  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィがそれぞれ 80.0%, 100%, 92.1% であった。

ハ. 有効性判定

Table 6 に疾患別および全症例での有効性判定の結果を示した。有効率は有効以上の評価が得ら

Table 7 Reasons of favorable evaluation

Reason	Number
Effective in initial diagnosis	23
Effective in determination of therapeutic policy	41
Effective in follow-up	17
Yielding useful diagnostic information	99
Yielding valuable information that is unavailable by other tests	46
Others	2

Table 8 Evaluations of the usefulness

Grade	Number (%)
Excellent	20 (10.2)
Good	125 (63.8)
Faire	31 (15.8)
Equivocal	12 (6.1)
Poor	1 (0.5)
Indeterminant	7 (3.6)
Total	196

れた症例を総計で除して求めた。疾患別の有効率で最も有効と評価された疾患はリンパ浮腫であり、有効率は24例中20例83.3%であった。次いで良好な有効率を示した疾患は悪性リンパ腫であり、31例中22例71.0%であった。最も有効率が低い疾患は悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍であり、141例中90例63.8%であった。

全症例の総計196例における有効性は「きわめて有効」17例(8.7%)、「有効」115例(58.7%)、「やや有効」44例(22.4%)、「どちらとも言えない」19例(9.7%)、「無効」1例(0.5%)で、有効率は67.3%であった。

有効とされた症例の有効判定の理由をTable 7に示した。Table 7は1症例で複数の判定理由が記載されている場合は延べ数で集計した。有効判定の理由で最も多い理由は、「診断のための情報が増した」という理由で99例であった。次いで「他検査では得られない貴重な情報が得られた」が46例、「治療方針の決定に有効」41例、「初期診断に有効」23例、「経過観察に有効」17例、その他2例であった。

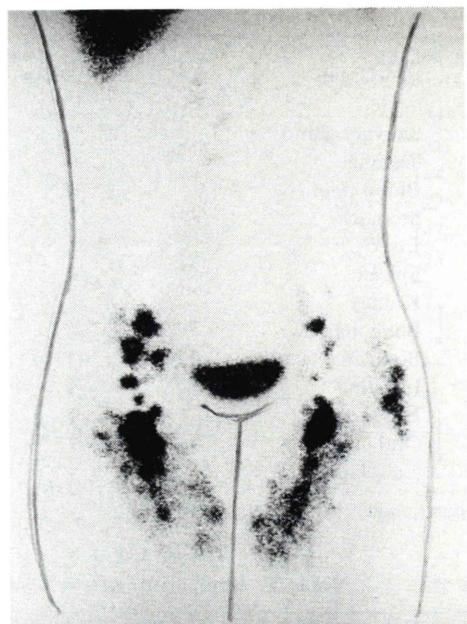
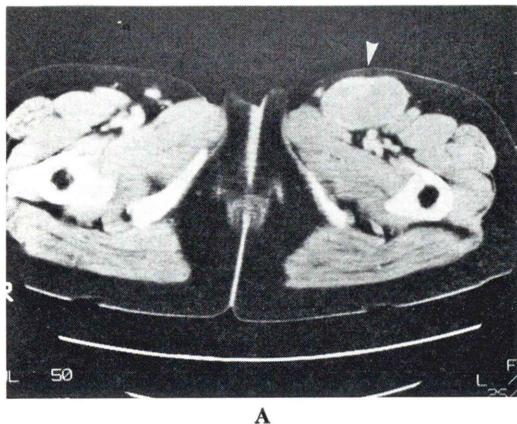


Fig. 1 Edema in the lower extremities due to lymph nodes metastases from gastric cancer. The bilateral inguinal lymph nodes show marked extravasation.

「診断のための情報が増した」、「他検査では得られない情報が得られた」とはほぼ同質のことであるが、リンパ系の機能診断法としてのリンパシンチグラフィの特色を示すものであった。すなわち、機能情報としてリンパの流れの左右差、遅延などとともに、異常副行路の存在、リンパ浮腫の証明、リンパ節自体のコロイド粒子貪食機能などを評価することが可能で、これらの点は単にリンパ節自体の大きさを評価する他の検査法では得られない情報であった。

## 二、総合判定

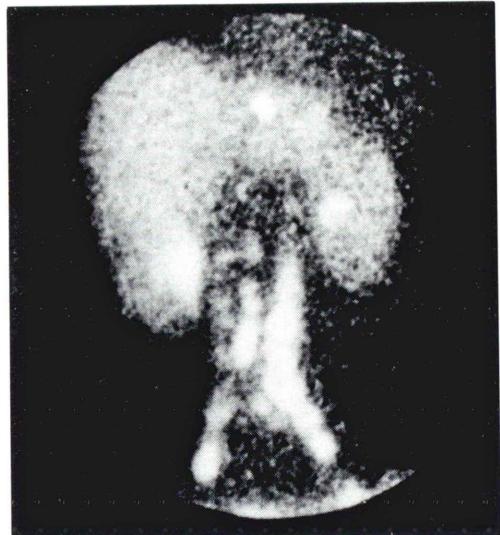
安全性、有効性を総合的に判定し、TCK-17の有用性を検討した。Table 8に示したように、「きわめて有用」20例(10.2%)、「有用」125例(63.8%)、「やや有用」31例(15.8%)、「どちらとも言えない」12例(6.1%)、「有用性なし」1例(0.5%)、「判定不能」7例(3.6%)であり、有用以上の評価を得た症例は74.0%であった。



A



B



C

**Fig. 2** Non-Hodgkin's lymphoma. A: X-CT revealed lymph nodes swelling in the left inguinal. B, C: Delayed flow of the left lower extremity on the TCK-17 scintigram suggests abnormal lymph flow (B). The paraaortic plexus, common iliac lymph nodes and external iliac plexus are nearly normally visualized (C).

#### ホ. 症例呈示

##### 1) Lymphadenopathy (胃癌リンパ節転移), 両下肢浮腫 (Fig. 1)

23歳女性, 両側足背部投与

5か月前より全身リンパ節腫脹が徐々に出現し, 胸部・腹部エコーにて, 胸水・腹水を認めた. シンチグラムでは左右のリンパ節に非対称性が認められ, 両側鼠径リンパ節からの **extravasation** が認められ鼠径部リンパ節の異常が浮腫の原因と推定された. リンパ節生検にて胃癌の転移と診断された.

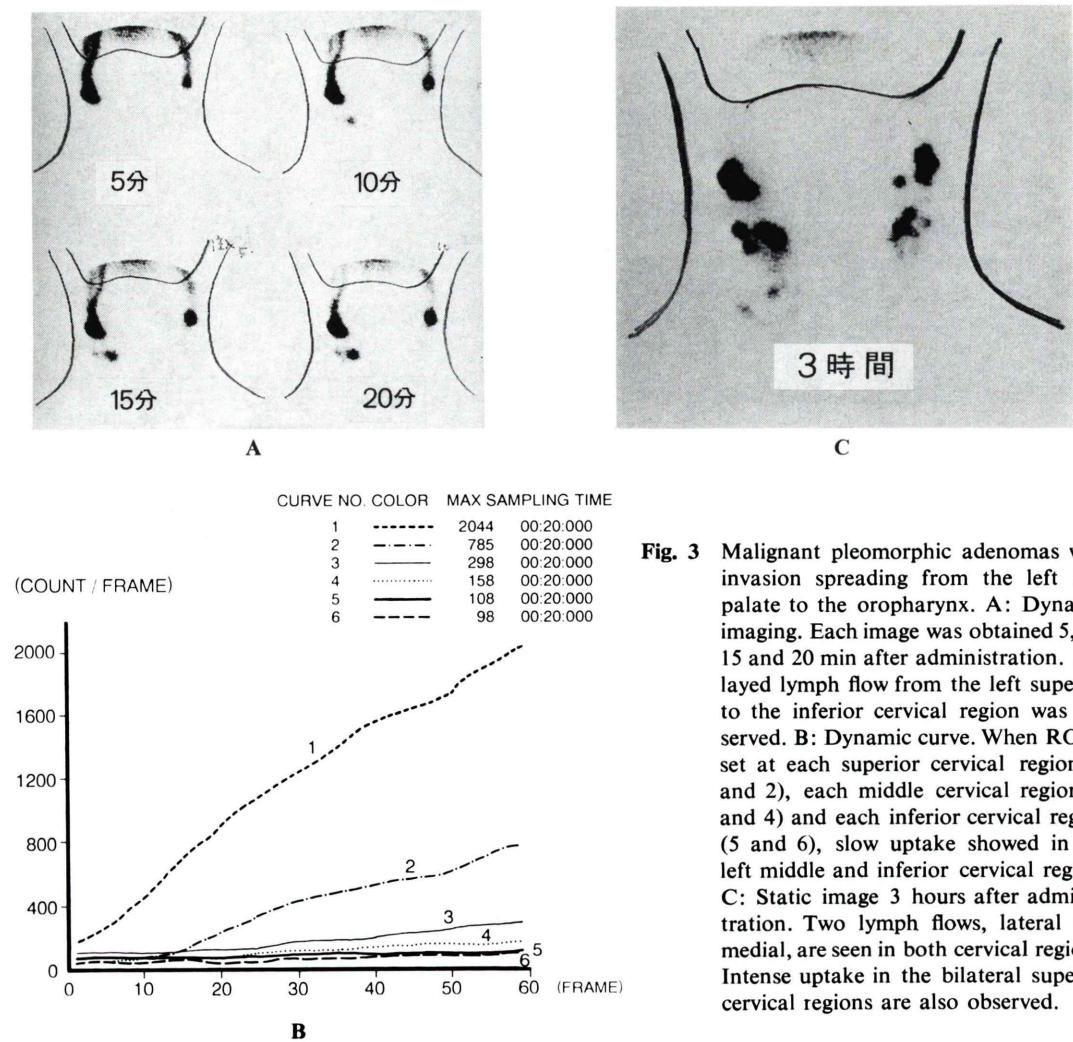
##### 2) 非ホジキンリンパ腫 (Fig. 2A, B, C)

54歳女性, 両側足背部投与

数年前から左鼠径部の小豆大の結節に気づく. 4~5か月前から急速に増大し, 生検の結果非ホジキンリンパ腫と診断された.

X-CT によると同部位に  $6 \times 3.5$  cm の腫瘍が認められた.  $^{67}\text{Ga}$  はこの腫瘍に著しく取り込まれた.

生検前に実施したリンパ節シンチグラムでは左鼠径部リンパ節の尾側に放射能の停滞を認め, リンパ流の異常が示唆された. 傍大動脈リンパ節,



**Fig. 3** Malignant pleomorphic adenomas with invasion spreading from the left soft palate to the oropharynx. A: Dynamic imaging. Each image was obtained 5, 10, 15 and 20 min after administration. Delayed lymph flow from the left superior to the inferior cervical region was observed. B: Dynamic curve. When ROI is set at each superior cervical region (1 and 2), each middle cervical region (3 and 4) and each inferior cervical region (5 and 6), slow uptake showed in the left middle and inferior cervical region. C: Static image 3 hours after administration. Two lymph flows, lateral and medial, are seen in both cervical regions. Intense uptake in the bilateral superior cervical regions are also observed.

総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節はほぼ正常に描出された。

3) 左側軟口蓋から口咽頭部にかけての悪性多形形成性腺腫 (Fig. 3A, B, C)

46歳男性、頭頂部投与

数年前より存在した左側軟口蓋部腫瘍が、ここ1年で増大し潰瘍を形成。

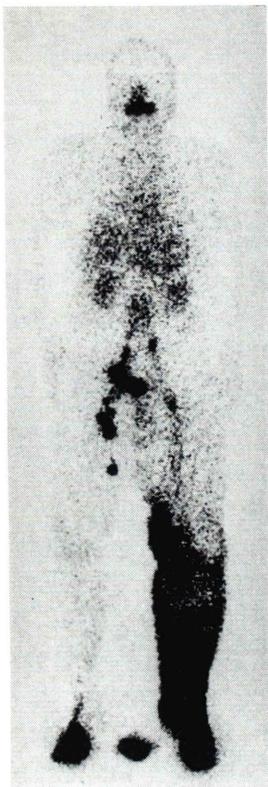
撮像は動態像は薬剤注入5分後より1フレーム20秒60フレームの条件で撮像し、静態像は3時間後に撮像した。Fig. 3Aの画像はそれぞれ、投与5分、10分、15分、20分後の各フレームの画

像である。またFig. 3BはROIを1, 2を上頸部、3, 4を中頸部、5, 6を下頸部に設定して検索を行い、動態曲線を作成したものである。

動態像においては注入部位から上頸部までのリンパ流に左右差は認められなかったが、上頸部から下頸部へのリンパ流が、経時的観察の結果、患側において遅延傾向を示した。

また動態曲線では、左中下頸部および右下頸部へのRI流入が少ない傾向が示された。

3時間後の静態像 (Fig. 3C)においては、正面像にて左右頸部にそれぞれ内外側2本のリンパ流



**Fig. 4** Soft tissue tumor in the left femoral. Low uptake in the left inguinal and the left external iliac lymph nodes was shown. And delayed flow of the lymph in the left thigh was also observed.

を確認できた。また両側上頸部に強い RI の集積が認められ、患側中下頸部のリンパ節の描出が低下しているという結果が得られた。

以上の所見より、動態像にて患側頸部のリンパ流の遅延傾向が、また、静態像にては両側頸部の詳細なリンパ節描出を認め、患側中下頸部でのリンパ節描出が低下していることが示唆された。

#### 4) 左大腿部軟部腫瘍 (Fig. 4)

50 歳男性、両側足背部投与

過去 2 回腫瘍切除術施行、1か月前より左下肢に浮腫が出現。

左側鼠径リンパ節、左側外腸骨リンパ節は RI の集積が著しく低く、ほとんど取り込みが認められなかった。また左下腿部から大腿部にかけ軟部

組織に RI の集積が認められ、リンパ流の鬱滯が確認されリンパ浮腫の診断となった。

## IV. 考 察

放射性医薬品の安全性は放射線による影響と、医薬品の化学的な影響に分けて検討する必要がある。放射線による影響は低線量の場合確率的な影響であり、患者個体に直接現れるわけではない。この影響を低下させるためには、標的器官以外への薬剤の分布ができるだけ少ないと、核種としてはできるだけ短半減期で、 $\alpha$  線や  $\beta$  線を放出しない核種が望まれる。現在使用されている放射性核種で最もこの条件に当てはまるのが  $^{99m}\text{Tc}$  であり、近年はリンパシンチグラフィ用薬剤もこの核種を用いて開発研究が行われている。

Pecking ら<sup>12)</sup> は TCK-17 投与による吸収線量が最大の臓器は標的臓器である最初のリンパ節であり、その量は 150 mrad/mCi ( $4.05 \times 10^8 \text{ Gy/Bq}$ ) であると報告している。

また、化学的な影響による副作用として考えられる毒性試験の結果によると、TCK-17 は非常に毒性が低く実際に  $LD_{50}$  は測定不可能であると報告されている<sup>12)</sup>。さらに今回の臨床試験の結果、本剤投与によると認められる副作用は、発熱、注射によると推定される疼痛と腫脹等が認められたが、重篤な副作用は報告されず、いずれの症例においても安全性に問題なしと判定され、本剤の安全性については特に問題ないと考えられた。

TCK-17 は、約 1 時間程度で腎、膀胱へ排泄され始める。そのため、撮像時にこれらの臓器に相当高い集積を示すことがあるが、排尿によって良好な画像を得ることができた。そのほかリンパ節撮像に影響を及ぼしうる臓器集積としては、肝臓への集積が多いことが挙げられる。これは、TCK-17 がコロイド製剤であることに起因するものと推定される。さらに、遊離の過テクネチウム酸の影響と推測される胃・口腔・甲状腺等への集積が認められることもあり、撮像部位によっては影響を受ける可能性もある。

リンパシンチグラフィ用薬剤としての至適条件

は、1:皮下に注入された薬剤が、リンパ管内に流入して所属リンパ節へ移行しやすいこと、2:リンパ節において能動的に取り込まれ集積すること、の2点が特に重要であると考えられるが<sup>13)</sup>、過去に試みられた薬剤の検討ではこれらの条件にはコロイドの粒子径が深く関係することが知られている。Strandら<sup>14)</sup>はリンパ節への各種のコロイド粒子の取り込みを検討し、1~10 nm程度の粒子径が最も高い取り込みを示し、それ以上でも以下でもリンパ節への取り込み率は低下することを報告している。TCK-17の粒子径は、2~4 nm (Peckingら<sup>12)</sup>)、3~15 nm (長井ら<sup>15)</sup>)、と測定されており、粒子径の検討からも適当な製剤であることが推定される。動物実験でもリンパ節への集積度が最も高いクラスに含まれるコロイドであることが報告されているが<sup>16)</sup>、今回の臨床例でもリンパ節は明瞭に描出されていた。

リンバシンチグラフィの有用性に関する報告は、胸骨傍リンパ節、腋窩リンパ節、頭頸部リンパ節、骨盤リンパ節等の各領域ですでに多数認められるが、評価は、有用、無用と交錯している<sup>17~26)</sup>。

今回の治験では、投与部位が直接目視できず投与に失敗した症例を除き、検査上の問題点は認められなかったが、結果の判定については読影者によって見解が異なる場合もあった。

正診率の比較において、リンバシンチグラフィは感度が92.9%と高いが、特異性がやや低い傾向を示した。この原因は、1:リンパ節の個数や分布は個人差が著しい臓器であり、また左右対称性もさほど強く現れない、2:腫瘍のリンパ節転移において、必ずしも転移巣の増大とコロイドの取り込みの減少が一致するわけではなく、かえって転移巣が微小な時期に、取り込み率が増大する場合もある、3:リンパ流路は複雑であり、経路に含まれないリンパ節は当然のことながら描出されない、などが考えられる<sup>27~29)</sup>。

これらの点が、判読の困難さを増大させたものであると考えられ、今後さらに、各領域におけるリンパ流に関して詳細な研究が必要とされるものである。しかしながら、リンバシンチグラフィは

リンパ動態を知るうえで現時点でも最も有用で十分の情報を提示することが示された。

リンバシンチグラフィの対象となる疾患は、リンパに病変を有する全ての疾患が対象となりうるが、今回対象となった症例のうち有効率が最も高い疾患は、リンパ浮腫の診断においてであった。個々のリンパ節の機能のみではなく、リンパ系全体の状態を知ることができる本診断法の特性が顕著に有効率として反映したものと考えられる。

## V. 結 論

リンバシンチグラフィ用薬剤  $^{99m}\text{Tc}$ -レニウムコロイドを用い、全国13施設にてリンバシンチグラフィの有用性を検討した。その結果、1:リンバシンチグラフィは手法が容易であり、かつ対象領域はほぼ全身にわたった。2:問題とされるような副作用は認められなかった。3:リンパ節病変の有無の正診率は、感度92.9%，特異性70.1%，正確度78.7%と良好であった。4:疾患別の有効性判定結果は浮腫で83.3%，悪性リンパ腫で71.0%，悪性腫瘍で63.8%であった。

TCK-17を用いたリンバシンチグラフィは安全かつ容易に施行でき、リンパの動態をよく把握でき、リンパ系疾患の診断に有用な検査法と考えられた。

## 文 献

- 1) Sage HH, Gozun BV: Lymphatic Scintigrams: A method for studying the functional pattern of lymphatics and lymphnodes. *Cancer* **11**: 200~203, 1958
- 2) Hauser W, Atkins HL, Richards BS: Lymph node scanning with  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid. *Radiology* **92**: 1369~1371, 1969
- 3) Alavi A, Staum MM, Shesol BF, Bloch PH: Technetium-99m stannous phytate as an imaging agent for lymph nodes. *J Nucl Med* **19**: 422~426, 1978
- 4) Garson OL, Palcos MC, Radicella R: A Technetium-99m labeled colloid. *Int J Appl Radiat Isotopes* **16**: 613, 1965
- 5) Anghileri LJ, Firusian N, Heidbreder M:  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn oxine complex: a radiocompound with possibilities for lymphographic studies. *Eur J Nucl Med* **2**:

109-111, 1977

- 6) Wingardh K, Strand SE: Evaluation in vitro and in vivo of two labelling techniques of different  $^{99m}\text{Tc}$ -dextrans for lymphoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* **15**: 146-151, 1989
- 7) Sadek S, Owunwanne A, Yacoub T, Abdel-Dayem HM: Technetium-99m haemaccel: a new lymphoscintigraphic agent. *Am J Phisiol Imaging* **4**: 46-49, 1989
- 8) Weissleder H, Weissleder R: Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* **167**: 729-735, 1988
- 9) Osborne MP, Richardson VJ, Jeyasingh K, Ryman BE: Radionuclide-labelled liposomes—a new lymph node imaging agent. *Int J Nucl Med & Biol* **6**: 75-83, 1979
- 10) Goodwin DA, Finston RA, Colonbette LG, Beaver JE, Hupf H:  $^{111}\text{In}$  for imaging: lymph node visualization. *Radiology* **94**: 175-178, 1970
- 11) Srivastava SC: Ruthenium-97 labeled compounds—a new class of radiopharmaceuticals. *Frontiers in Nuclear Medicine*, 124-133, 1980
- 12) Pecking A, Le Mercier N, Gobin R, Bardy A, Najean Y: Resultats préliminaires de l'essai d'un nouveau compose pour lymphographies isotopiques: le sulfure de rhénium colloidal marque par du technetium-99m. *J Fr Biophys et Med Nucl* **2**: 117-120, 1978
- 13) 渡辺克司, 星 博昭, 中山幸子, 安森弘太郎: RI リンパグラフィの臨床的意義. *臨床放射線* **26**: 1361-1369, 1981
- 14) Strand SE, Persson BRR: Quantitative lymphoscintigraphy I: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J Nucl Med* **20**: 1038-1046, 1979
- 15) 長井一枝, 伊藤安彦, 大塚信昭:  $^{99m}\text{Tc}$ -レニウムコロイドのリンパ節集積性に関する臨床的有用性. *RADIOISOTOPES* **29**: 549-551, 1980
- 16) Sage HH, Kijilay D, Miyazaki M, Shapiro G, Sinha B: Lymph node scintigrams. *AJR* **84**: 666-669, 1960
- 17) Gronroos M, Laakso L, Rauramo L, Aalto T: The value of lymphoscintigraphy in evaluating the extent of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynec Scandina* **47**: 501-516, 1968
- 18) Gates GF, Dore EK: Primary congenital lymphedema in infancy evaluated by isotope lymphangiography. *J Nucl Med* **12**: 315-317, 1971
- 19) Voutilainen A, Wiljasalo M: On the correlation of lymphography and lymphoscintigraphy in metastases of tumours of the pelvic region. *Ann Chir Gynaec Fenn* **54**: 268-277, 1965
- 20) Rees WV, Robinson DS, Holmes EC, Morton DL: Altered lymphatic drainage following lymphadenectomy. *Cancer* **45**: 3045-3049, 1980
- 21) Schwab W, zum Winkel K: Der gegenwartige stand der szintigraphie des zervikalen lymphsystems. *Nuclear Medizin* **6**: 234-249, 1967
- 22) 山口孝二郎: 口腔扁平上皮癌のリンパ節転移に関する画像診断学的研究—特にリンパシンチグラフィーおよび超音波診断法を用いたリンパ節転移の診断について. *日本口腔外科学会雑誌* **37** (9): 1571-1591, 1991
- 23) Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I: The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au<sup>198</sup>. *Acta Radiol* **43**: 52-64, 1955
- 24) Zum Winkel K, Scheer KE: Scintigraphic and dynamic studies of the lymphatic system with radio-colloids. *Minerva Nucleare* **9**: 390-398, 1965
- 25) Terui S, Kato H, Hirashima T, Iizuka T, Oyamada H: An evaluation of the mediastinal lymphoscintigram for carcinoma of the esophagus studied with  $^{99m}\text{Tc}$  Rhenium sulfur colloid. *Eur J Nucl Med* **7**: 99-101, 1982
- 26) Gabelle PH, Comet M, Bodin JP, Dupre A, Carpentier E, Bolla M, Swiercz P: La lymphoscintigraphie mammaire par injection intratumorale dans le bilan du cancer du sein. *Nouv Presse Med* **10**: 3067-3070, 1981
- 27) Thommesen P, Buhl J, Jansen K, Funch-Jensen P: Lymphoscintigraphy in the head and neck in normals diagnostic value. *Fortschr Rontgenstr* **134**: 80-82, 1981
- 28) Matsuo S: Studies on the metastasis of breast cancer to lymph nodes. II diagnosis of metastasis to internal mammary nodes using radiocolloid. *Acta Med Okayama* **28**: 361-371, 1974
- 29) Aspegren K, Strand SE, Persson BRR: Quantitative lymphoscintigraphy for detection of metastases to the internal mammary lymph nodes. Biokinetics of  $^{99m}\text{Tc}$ -Sulfur colloid uptake and correlation with microscopy. *Acta Radiologica Oncology* **17**: 17-26, 1978

## Summary

### Phase III Trial of $^{99m}$ Tc-Rhenium Colloid for Lymphoscintigraphy

Katsushi WATANABE\*<sup>1</sup>, Takenori NOIKURA\*<sup>2</sup>, Sukehide YAMASHITA\*<sup>3</sup>,  
 Masao FUKUNAGA\*<sup>4</sup>, Kunzo ORITA\*<sup>5</sup>, Shunichi NAKANO\*<sup>6</sup>  
 and Masanao KAWANA\*<sup>7</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Radiology, Miyazaki Medical College

\*<sup>2</sup>Department of Dental Radiology, Kagoshima University Dental School

\*<sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School

\*<sup>4</sup>Division of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

\*<sup>5</sup>First Department of Surgery, Okayama University School of Medicine

\*<sup>6</sup>Department of Nuclear Medicine, The Center for Adult Disease, Osaka

\*<sup>7</sup>Department of Radiology, Teikyo University Ichihara Hospital

A multicenter study was carried out on 191 patients (196 examinations) with lymphatic system disorders to evaluate the efficacy and safety of  $^{99m}$ Tc-rhenium Colloid, a tracer for lymphoscintigraphy (TCK-17).

Local pain and swelling occurred at the site of injection in 79.6% and 5.1% of patients, respectively, and 2 patients experienced mild fever.

The accuracy was calculated on the basis of the results obtained by other diagnostic methods. Lymphoscintigraphy using TCK-17 was sensitive

diagnostic procedures, but low specificity.

The efficacy was classified into five grades: "Excellent", "Good", "Moderate", "Equivocal", and "Poor". 67.3% of all examination were evaluated as "Excellent" or "Good".

This study revealed TCK-17 was a useful radiopharmaceutical for lymphoscintigraphy because of its safety and effectiveness.

**Key words:** Lymphoscintigraphy,  $^{99m}$ Tc-rhenium colloid, Malignant lymphoma, Malignant tumor, Lymph edema.