

## 《ノート》

# 新しい骨スキャン剤, $^{99m}\text{Tc}$ -Hydroxymethane Diphosphonate (HMDP) の臨床経験

A New Bone Scanning Agent: Clinical Experience of  $^{99m}\text{Tc}$ -hydroxymethane Diphosphonate (HMDP)

福永 仁夫\* 藤田 透\* 滋野 長平\* 森田 陸司\*  
鳥塚 菁爾\*

M. FUKUNAGA, T. FUJITA, C. SHIGENO, R. MORITA and K. TORIZUKA

*Dept. of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital*

## I. はじめに

骨シンチグラフィ用アイソトープとして, 1971年 Subramanian らが  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物を発表して以来, 骨シンチグラフィは悪性腫瘍の骨転移の検出を初め, 原発性骨腫瘍の鑑別診断, 骨髓炎の経過観察, 代謝性骨疾患の骨代謝の評価, 骨折や骨移植の骨反応の観察など広く臨床に用いられ, 現在では骨疾患の診断および病態解明には必須の手段となっている<sup>1-5)</sup>. それと共に, 骨集積の高い, しかも血中消失の早い放射性医薬品の開発が精力的に進められ,  $^{99m}\text{Tc}$  標識 Polyphosphate, Pyrophosphate, Ethane-hydroxy-diphosphonate (EHDP) や Methylene-diphosphonate (MDP) が次々に製品化され臨床に用いられている<sup>6-9)</sup>. 特に  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP は, その良好な骨集積性の点から多くの施設で使用されている.

最近, Diphosphonate の一種である新しい骨スキャン剤,  $^{99m}\text{Tc}$ -Hydroxymethane Diphosphonate (HMDP) が開発され, 使用する機会を得たので

報告する<sup>10)</sup>.

## II. 対象および方法

### 1) 対象

悪性腫瘍58例(乳癌22例, 子宮癌9例, 前立腺癌6例, 肺癌5例, 腎癌5例, 胃癌2例, 直腸・大腸癌2例, その他7例), 血液疾患5例, 骨疾患17例(原発性骨腫瘍7例, 無腐性骨壊死2例, 骨折2例, 骨梗塞, 先天性骨欠損, 慢性関節リュウマチ, 急性骨髓炎, 進行性骨性筋炎, 頭蓋の不規則な骨化例それぞれ1例)および良性腫瘍2例の計82例を対象に用いた.

### 2) 方法

#### (1) ルーチン検査

既調整  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP(日本メジフィジックス社製) 20 mCi を静注投与後, 通常3時間目に骨イメージを撮像した. 悪性腫瘍患者の骨転移の検出には, 全身スキャナー(1050W, 島津)またはRI多面断層スキャナー(PHO/CON, Searl)を使用して全身像を得た. 一方, 局所性骨病変に対しては, ガンマカメラ(PHO/GAMMA LFOV, Searl)にて撮像した.

\*京都大学医学部放射線核医学科  
受付: 55年12月23日

最終稿受付: 55年12月23日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町54 (西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:** Bone Scan,  $^{99m}\text{Tc}$ -hydroxymethane diphosphonate,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP

**(2)  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  による経時的骨イメージおよび骨/バック・グランド比の検討**

$^{99m}\text{Tc-HMDP}$  投与後、30分、1, 2, 3時間目に背部より撮像し、胸、腰椎および肋骨のイメージを得た。

$^{99m}\text{Tc-HMDP}$  投与後の経時的な骨/バック・グランド比の検討は、腎機能正常な3例の女性(51~53歳)について行ない、RI投与後1, 2, 3時間目に大腿骨大転子部に閑心領域(ROI)を設定し、そのカウントと軟部組織のカウントとの比を求めた。また、同様の症例について、 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 投与後の骨/バック・グランド比との比較を行なった。

**(3)  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  による骨スキャンの評価**

骨スキャン読影時には、下記の所見の有無について特に注意深く検討した。

つまり、骨転移巣の検索、病変骨のRI集積の分布、骨関節炎、圧迫骨折、microfractureの存在、diffuseな頭蓋骨への集積、sinuitis, spondylosisの有無、外科手術後の影響(disuse osteoatrophy)、軟部組織への集積、腎・膀胱イメージの異常、甲状腺、胃の描出の有無についてである。

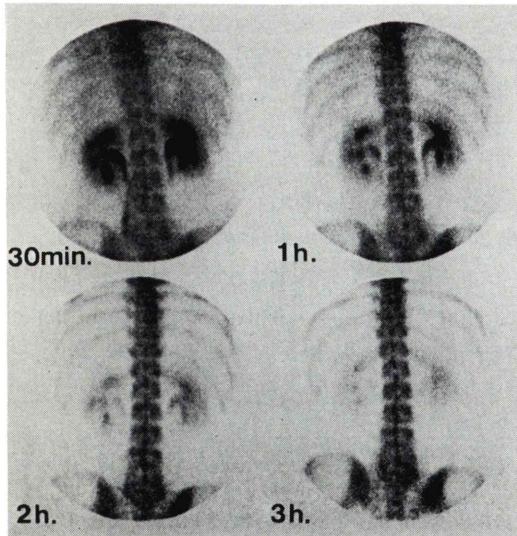


Fig. 1 Chronological bone image by using  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$ .

### III. 結 果

**1)  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  による経時的骨イメージ**

Fig. 1 は  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  投与後の経時的な胸・腰椎および肋骨のイメージを示す。RI投与後2時間目から、これらの骨は良好に描出された。

**2)  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  による経時的骨/バック・グランド比**

$^{99m}\text{Tc-HMDP}$  による骨/バック・グランド比は、投与後2時間目にはほぼピークに達し、 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ の投与の場合に比して有意( $P<0.05$ )に高いことが示された(Fig. 2)。一方、1および3時間目の骨/バック・グランド比に関しては、両RI間には差を認めなかった。

**3) 臨床例について**

**(1) 悪性腫瘍の骨転移**

悪性腫瘍例の22例(38%)に骨転移を認めた。

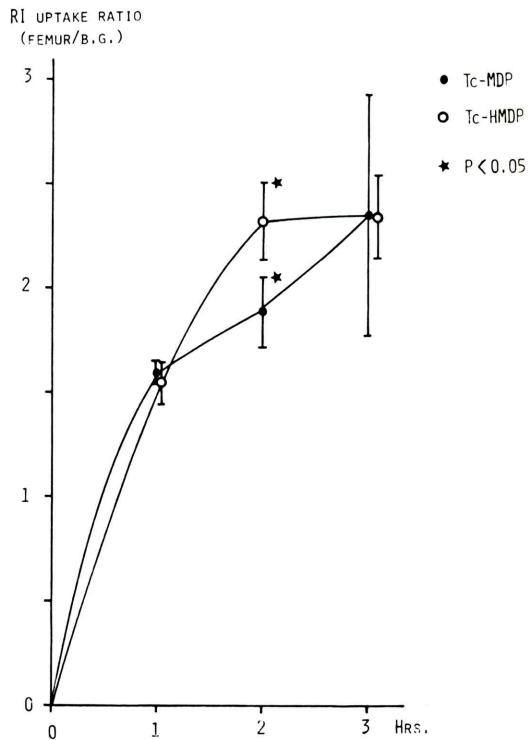


Fig. 2 Chronological changes of bone to background ratio by using  $^{99m}\text{Tc-HMDP}$  or  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ .



Fig. 3 Bone scan by using  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in a patient with uterine cancer.

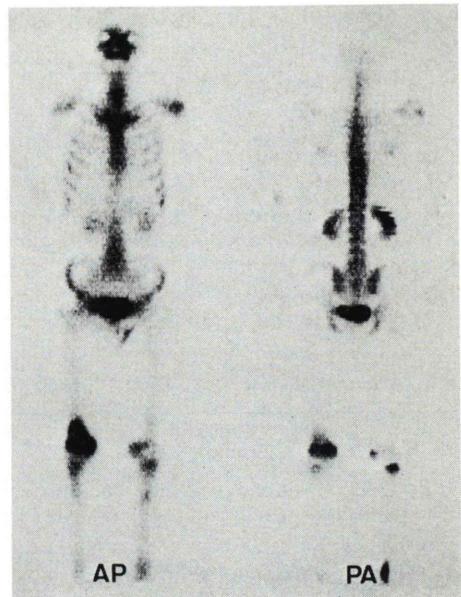


Fig. 4 Bone scan by using  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in a patient with plasmacytoma.

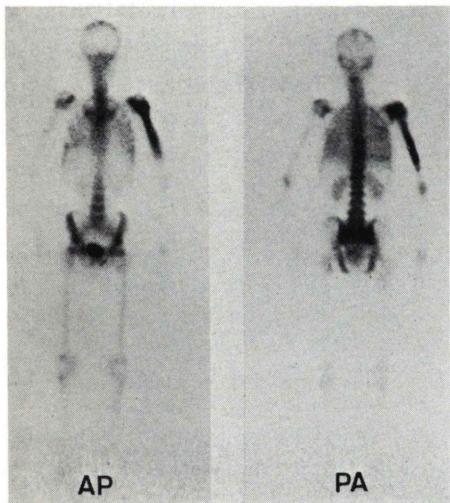


Fig. 5 Bone scan by using  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in a patient with acute osteomyelitis.

Fig. 3 は、子宮癌の症例であり、全身骨に多数の hot-spots を認めた。

## (2) 血液疾患の骨病変

1 例の形質細胞腫では全身骨に多発性の RI 集

積の増加を認め、bone involvement が示唆された (Fig. 4)。

### (3) 各種骨疾患

原発性骨腫瘍では、術後の 2 症例を除いて病変部の RI 集積は軽度であった。これら 5 例は骨スキャンおよび骨レ線所見より良性と診断された。

無腐性骨壊死例では、病側大腿骨頸部～頭部の RI 集積が強く、骨壊死に基づく反応性の骨変化の存在が明らかにされた。

骨折例では偽関節の形成や遷延治癒の状況がよく観察された。

骨梗塞例では右大腿骨頸部～頭部の RI 集積は正常側とほとんど変化なく、現在は活動性の骨病変がないと診断された。

先天性の骨欠損例では頭頂骨の欠損部に一致して RI 集積の低下が示された。

慢性関節リュウマチ例では罹患関節に一致して強い RI 集積を認めた。

急性骨髓炎例では、病変部の左上腕骨近位部から肩関節に強い RI 集積を認めた。また、この患者は頸椎に spondylosis、両肺に diffuse な  $^{99m}\text{Tc}$ -

**Table 1** Abnormal findings on bone scan by using  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP

	cases
Osteoarthritis	20
Compression Fracture	4
Microfracture	6
Diffuse Uptake of Skull	9
Sinuitis	4
Spondylosis	4
Disuse Osteoatrophy	2

**Table 2** Accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in soft tissue

No.	Location	Cause of accumulation	Disease
1	rt-lower leg	thrombophlebitis	Uterine Ca.
2	lt-breast tumor	tumor	lt-breast Ca.
3	rt-arm	edema	rt-breast Ca.
4	bil. kidney	ectopic calcification	Lung Ca.
5	bil. lung	unknown	Osteomyelitis
6	lt-pleura	malignant effusion	Lung Ca.

HMDP の集積がみられた (Fig. 5).

進行性化骨性筋炎例ではレ線像で認められた化骨部に一致して RI の集積が観察された。頭蓋の不規則な骨化例では正常であった。

#### (4) $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャンで見い出された、他の骨病変

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャン時に見い出された、他の骨病変は Table 1 に示す如くであった。これらの所見は骨スキャンの読影により容易に病変部が指摘できると共に、その診断も可能であった。

#### (5) $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の軟部組織への集積

6 例に  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の異常な骨外集積を認めた。その部位、集積の原因および原疾患は Table 2 に示す。

#### (6) $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の腎・膀胱イメージ

異常な腎・膀胱イメージは16例で観察された。腎イメージの異常については、一側の腎欠損像が5例、水腎症が5例、萎縮腎が2例、不整な腎の輪郭が1例であった。腎欠損像を示した症例は5

例の腎癌例であった。膀胱イメージの異常は3例で認められ、外部からの圧迫が示唆された。

#### (7) $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による甲状腺・胃の描出

甲状腺、胃部を撮像した68症例のうち、有意に甲状腺への集積を認めたのは1例であった。

#### (8) $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による安全性

投与82例について副作用の発現を観察したが、なんら認めなかった。

## IV. 考 案

1970年代の初めに  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物が骨スキャン剤として導入されて以来、より高い骨集積性を示す放射性医薬品の開発が精力的に行われてきた。現在では、phosphate よりも phosphate である EHDP や MDP の  $^{99m}\text{Tc}$  標識物が、その秀れた骨描出性のために広く臨床で使用されている。

ところが、最近 diphosphonate の一種で H-C-H の一つの H が OH に置換した  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP が開発された<sup>10)</sup> (Fig. 6)。この  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP は、動物実験により安定性が良く、毒性も低いことが証明され、また、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比して、ラットやウサギでは骨集積性は高く、しかも血中クリアランスが早いと報告されている<sup>11)</sup>。その原因として、前

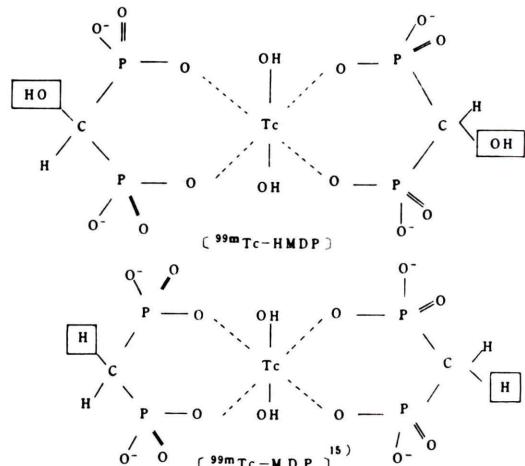


Fig. 6 Chemical structures of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.<sup>15)</sup>

述の如く diphosphonate 中の OH 基の役割が注目されている。つまり、骨表面の hydroxy-apatite 中のカルシウムとの結合性や腎からの排泄の促進に、この OH 基が関与している可能性が推測される。また、 $^{99m}\text{Tc}$  標識のための塩化第一スズと HMDP とのモル比も、その骨集積性や血中クリアランスに影響を及ぼすと考えられる<sup>11)</sup>。

ヒトにおける  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の骨集積性は、Domstad らが海綿骨/密骨比および海綿骨/軟部組織比に関して  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP よりも高いと報告している<sup>12)</sup>。われわれの今回の検討でも、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP 投与後 2 時間目の骨/バック・グランド比は  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比して有意に高いことが認められた。また、経時的な骨イメージの撮像でも 2 時間目から良好に描出された。従って、従来の骨スキャン剤よりも注射後早期に撮像が可能と考えられる。

臨床例についても、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャンは多くの有用な情報が与えられた。つまり、悪性腫瘍の 38% に骨転移巣が検出されたのを初め、種々の骨疾患の診断や骨反応の程度が感度良く認識することが可能であった。その他、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の腎・膀胱への排泄像は、これら臓器の形態学的異常を知る上で有用であった。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP をヒトに投与した場合の安定性を甲状腺、胃への集積性で検討すると、1 例の症例に甲状腺の描出を見ただけであり、安定性にも優れていることが示された。

このように、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャンは、安定性に優れているだけでなく、従来の骨スキャン剤に比して投与後早期に良好な骨イメージが得られる利点があり、また、安全性も十分であり、臨床的にも十分有用な情報を提供することが示された。

## V. 結論

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP は、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP に比して投与後早期の骨集積が高いことが認められた。従って、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャンは、投与後早期の撮像が可能であった。また、臨床的にも悪性腫

瘍の骨転移の検出を初め、種々の骨疾患の診断や病態の評価に、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP による骨スキャンは有用な情報を提供した。その上、安全性、安定性にも優れ、骨スキャン剤として  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP は十分臨床使用に耐えることが認められた。

$^{99m}\text{Tc}$ -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

- Subramanian G, McAfee JG: A new complex of  $^{99m}\text{Tc}$  for skeletal imaging. *Radiology* **99**: 192-196, 1971
- 山本逸雄:  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物による骨シンチグラフィの臨床的検討 (I)——転移性骨腫瘍——. *日医放会誌* **38**: 862-878, 1978
- 山本逸雄:  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物による骨シンチグラフィの臨床的検討 (II)——原発性骨腫瘍について——. *核医学* **15**: 969-979, 1978
- 山本逸雄:  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物による骨シンチグラフィの臨床的検討 (III)——代謝性骨疾患、骨異形成症について——. *核医学* **15**: 1111-1124, 1978
- 山本逸雄:  $^{99m}\text{Tc}$  標識リン酸化合物による骨シンチグラフィの臨床的検討 (IV)——骨折ならびに骨移植について——. *日医放会誌* **38**: 970-975, 1978
- Subramanian G, McAfee JG, Bill EG, et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. *Radiology* **102**: 701-704, 1972
- Fletcher JW, Solaric-George E, Henry RE, et al: Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate as a bone imaging agent. *Radiology* **109**: 467-469, 1973
- Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -EHDP: A potential radiopharmaceutical for skeletal imaging. *J Nucl Med* **13**: 947-950, 1972
- Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, et al: Technetium-99m-methylenediphosphonate-a superior agent for skeletal imaging. *J Nucl Med* **16**: 744-745, 1975
- Bevan JA, Tofe AJ, Francis MD, et al: TC-99m hydroxymethylene diphosphonate (HMDP): A new skeletal imaging agent. *Radiopharmaceuticals II. Proceedings of the 2nd International Symposium on Radiopharmaceuticals*, Seattle, Washington, 1979, p. 645-654
- 林 美規: 投稿予定
- Domstad PA, Coupal JJ, Kim EE, et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -hydroxymethane diphosphonate: A new bone imaging agent with a low tin content. *Radiology* **136**: 209-211, 1980