

Title	99mTc-Sn-EHDP骨シンチグラムにおける肝集積について
Author(s)	林, 三進; 小山, 和行; 平川, 賢 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(8), p. 784-790
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16417
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

$^{99m}\text{Tc-Sn-EHDP}$ 骨シンチグラムにおける肝集積について

東京大学医学部付属病院分院放射線科 (科長 木暮喬助教授)

林 三進 小山 和行 平川 賢
赤池 陽 木暮 喬

東京都立墨東病院診療放射線科

田ケ谷 二三夫

(昭和52年1月11日受付)

(昭和52年3月3日最終原稿受付)

Hepatic Accumulation of $^{99m}\text{Tc-Sn-Diphosphonate}$

Sanshin Hayashi, Kazuyuki Oyama, Ken Hirakawa, Akira Akaike and
Takashi Kogure

Department of Radiology, University of Tokyo Branch Hospital

Fumio Tagaya

Metropolitan Bokuto Hospital

Research Field Code: 725

Key Words: *Hepatic accumulation, Diphosphonate, Colloidal formation, Bone scintigram*

Six cases of hepatic accumulation of $^{99m}\text{Tc-Sn-EHDP}$ (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate) were encountered among 31 cases of bone scintigram. There were no uniformly common factors in sex, age, disease, liver function, or other laboratory data in these six patients. Colloidal formation was suspected since $^{99m}\text{Tc-Sn-EHDP}$ accumulated in the liver and spleen.

EHDP vials from the same kit were analyzed and nothing abnormal was detected. EHDP vials of the same lot number were used in all of 31 cases.

Samples of ^{99m}Tc eluate obtained from the same generator used to prepare EHDP and saline eluent from the same stock material used to elute the generator were analyzed. A small amount of aluminum ion and other oxidizer were found but they were thought to be insufficient as factors in the high liver uptake of EHDP because of too small a quantity. pH of ^{99m}Tc eluate was not unusual.

Colloidal formation at the time of preparation of $^{99m}\text{Tc-Sn-EHDP}$ is not conceivable since most of the patients undergo bone scintigram without hepatic accumulation. It was assumed that somatic metallic ion substance, serum protein, or other endogeneous matter was responsible for the high liver uptake of EHDP.

はじめに

^{99m}Tc -リン酸化合物による骨病変の検出は鋭敏で、現在広く用いられている。しかし一方では骨

と軟部組織における集積に差が少なく、良いシンチグラムが得られない場合のあることや、肝への集積が時々みられるということが報告されてい

る。いくつかある骨シンチグラムのための ^{99m}Tc -リン酸化合物の中でも、EHDP (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate) は肝への集積の頻度が少ないとされているが、我々は ^{99m}Tc -Sn-EHDP を使用した31例の骨シンチグラム中6例に肝への集積がみられたのでここに報告し、その機序について検討する。

対象および方法

昭和51年8月から12月までに東大分院放射線科および都立墨東病院診療放射線科で行なつた ^{99m}Tc -Sn-EHDP による骨シンチグラム31例のうち、6例に肝への集積が認められた。

^{99m}Tc -Sn-EHDP の調製は、供給されたEHDP とほぼ等容量の10mCi の過テクネチウム酸ナトリウム注射液を加えて振盪し、調製した。いずれの例も調製後1時間以内に静脈注射し、2時間ないし4時間後にシンチグラムをとつた。

使用した過テクネチウム酸ナトリウム液は ^{99}Mo - ^{99m}Tc -ジェネレータからのものおよび過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液の形で供給されたもので、肝へ集積のみられた6例中4例は ^{99}Mo - ^{99m}Tc -ジェネレータによる $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を使用しており、2例は注射液の形で供給された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を使用した。

EHDP は全症例同一ロットナンバーのものであった。

次に主な症例4例についてその詳細を報告する。症例1と同一 ^{99m}Tc -ジェネレータによる ^{99m}Tc を使用した骨シンチグラムは2例あつたが、肝に ^{99m}Tc -Sn-EHDP の集積は認めていない。同様に症例2および症例4と同一条件の ^{99m}Tc の症例はそれぞれ1例あつたが、肝に集積を認めていない。

症例.

症例1. 51歳, 男. 肺腫瘍.

左上肺野の腫瘍で昭和50年6月から2回にわたり合計8000rad のコバルト60照射治療を行ない、その後ブレオマイシン15mg/週の投与を続けた。 ^{67}Ga -citrate によるシンチグラム検査を合計6回行なつたが、加療に従い局所への集積は減少し、

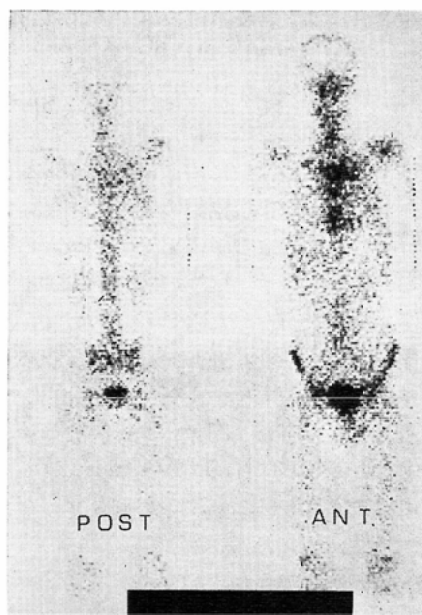


Fig. 1. Case 1. ^{99m}Tc -pyrophosphate bone scintigram 6 months before ^{99m}Tc -Sn-EHDP scintigram. Abnormal accumulation is visualized at the left upper hemithorax. No evidence of hepatic accumulation is demonstrated.

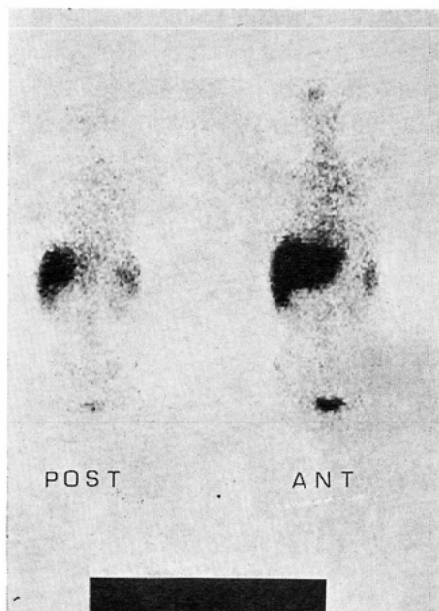


Fig. 2. Case 1. Hepatic accumulation of ^{99m}Tc -Sn-EHDP. Splenic accumulation is also demonstrated.

昭和51年2月には異常集積はほとんど認められなくなつた。3月に ^{99m}Tc -ピロリン酸による骨シンチグラム検査 (Fig. 1) を行なつた。左上胸部に軽度の集積増加が認められ、骨転移または放射線照射後あまり間がないためその影響によると考えられたが、肝への集積は認められていない。その後 ^{67}Ga -citrate による腫瘍シンチグラムで観察をくり返し、9月に ^{99m}Tc -Sn-EHDP による骨シンチグラム検査を行なつたところ (Fig. 2) 肝に著明な集積が認められ、脾へも集積が認められた。骨への集積は著しく減少していた。シンチグラム検査の翌日に行なつた生化学、肝機能検査では GOT 21i.u. GPT 11i.u. TTT 8u. ZTT 12u, Al-P 10, LDH 275で軽度の肝機能障害の他には特に異常は認められなかつた。

症例2. 72歳, 男. 前立腺腫瘍.

3年前に前立腺腫瘍で除手術を行なつている。昭和51年の初め頃から下肢に浮腫が認められるようになり、8月頃からは次第に肝腫大を来たしてきた。9月27日の生化学検査では Al-P 98, LDH 1655, LAP 742と高値でその他は正常範囲内であつた。9月29日、2 mCi の ^{99m}Tc -フチン酸による肝シンチグラム検査を行ない、肝腫大および肝内欠損像が認められ、転移性肝腫瘍が疑われた (Fig. 3) 10月1日に ^{99m}Tc -Sn-EHDP による骨

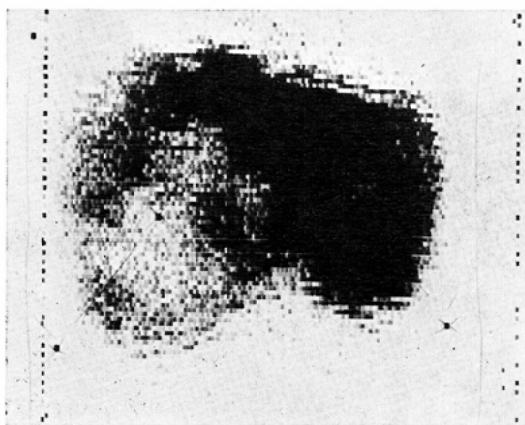


Fig. 3. Case 2. ^{99m}Tc -phytate liver scintigram. Metastatic liver tumors of prostatic carcinoma are demonstrated.

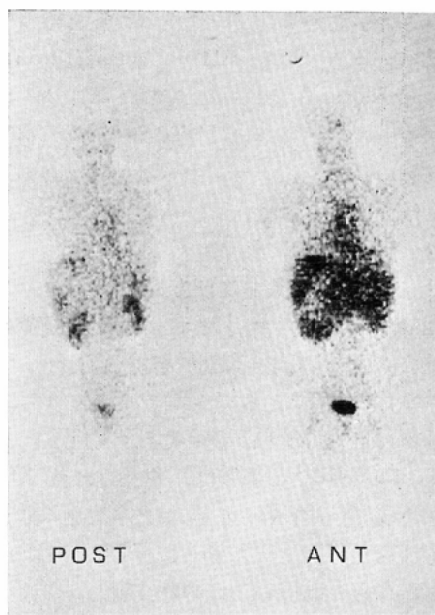


Fig. 4. Case 2. Hepatic accumulation of ^{99m}Tc -Sn-EHDP.

シンチグラム検査を行なつたが (Fig. 4) 肝に著しい集積が認められた。フチン酸による肝シンチグラムでの欠損部への集積は認められない。また骨への集積は悪く、腎、膀胱への集積はあるが、心にも radioactivity が認められる。10月4日に行なつた ^{67}Ga -citrate による腫瘍シンチグラムでは、フチン酸肝シンチグラムの欠損部に集積の増加が認められ、前立腺腫瘍の転移が考えられた。

症例3. 75歳, 男. 頸部腫瘍.

昭和51年11月、嗄声、頸部腫瘤があり、生検で oat cell carcinoma と判り、ライナック照射治療を開始した。11月26日、 ^{99m}Tc -Sn-EHDP 骨シンチグラム検査で (Fig. 5) 肝に集積が認められた。血液検査では特に異常は認められていない。11月29日の ^{67}Ga -citrate による腫瘍シンチグラムでは、肝への集積はあまり多くはないが、頸部以外の部位に特に異常集積は認められていない。

症例4. 43歳, 女. fibrous dysplasia. 乳癌.

昭和51年9月住民検診で右第4, 5肋骨の異常が認められ、fibrous dysplasia の疑いをもたれた。12月8日 ^{99m}Tc -Sn-EHDP による骨シンチグラム

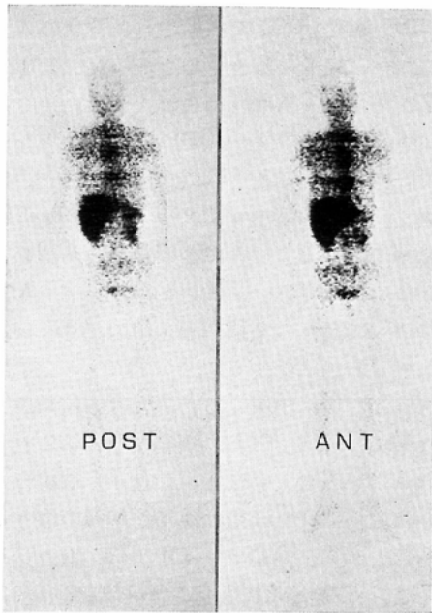


Fig. 5. Case 3. ^{99m}Tc -Sn-EHDP bone scintigram of oat cell carcinoma of the neck. Excessive accumulation of radioactivity is noted in the liver and spleen.

検査を行なつたが、 ^{99m}Tc の放射能濃度の関係から EHDP は2バイアル使用した。(Fig. 6) シンチグラムでは右背部の病変部に異常集積が認められた他に、肝および左右乳房に集積が認められ、心にも radioactivity が認められた。左乳房には以前からしこりがあり、biopsy の結果 scirrhous carcinoma が認められた。右乳房には異常は認められていない。肋骨は手術の結果 fibrous dysplasia であつた。12月13日の血液検査では肝機能その他に異常は認められていない。

症例1, 2で使用した過テクネチウム酸ナトリウム液(A, Bとする)およびこれらのジェネレータに使用された生理的食塩水、ならびに3例の骨シンチグラム検査を行ない、肝への集積を認めなかつた過テクネチウム酸ナトリウム液(Cとする)の Al^{3+} イオン濃度、pH および酸化性物質濃度は Table 1, 2 に示す通りであつた。なお Al^{3+} イオン濃度はアルミニウム比色法により標準液の発色と比較、判定した。また酸化性物質濃度は、試料 1 ml に 0.88mM の塩化第一スズ溶液 1

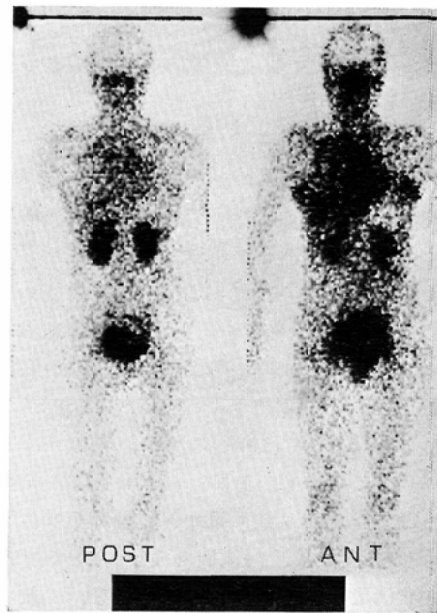


Fig. 6. Case 4. ^{99m}Tc -Sn-EHDP bone scintigram of fibrous dysplasia of right 3rd and 4th ribs. Mild hepatic accumulation and breast accumulation on both sides are demonstrated. Scirrhous carcinoma is found on the left breast but normal on the opposite side.

Table 1 Concentration of Al^{3+} ion and pH of ^{99m}Tc eluate and saline eluent

	Al^{3+} ion ($\mu\text{g/ml}$)	pH
^{99m}Tc eluate-A	2.0	4.55
^{99m}Tc eluate-B	2.0	4.51
^{99m}Tc eluate-C	1.0	4.98
saline-A	0	6.12
saline-B	0	6.30

Table 2 Concentration of oxidizer
Titration by iodometry the 1 ml of ^{99m}Tc eluate adding with 1 ml of 0.88mM SnCl_2 solution.

	residue of SnCl_2 (mM)	consumption of SnCl_2 (mMeq.)
^{99m}Tc eluate-A	0.81	0.07 (8.0%)
^{99m}Tc eluate-B	0.83	0.05 (5.7%)
^{99m}Tc eluate-C	0.88	0.00 (0%)

ml を加え、ヨードメトリーにより滴定し、試料中の酸化性物質による塩化第一スズの減少を測定した。

考 案

本来骨シンチグラムのために開発された^{99m}Tc-リン酸化合物は、骨以外にも悪性腫瘍、悪性リンパ腫、化骨性筋炎、石灰化巣、心筋硬塞などにも集積することが知られている⁵⁾。病変の認められていない乳房にも集積したという報告もある。^{99m}Tc-リン酸化合物が腫瘍の認められない肝組織に集積したという報告もいくつかあるが¹²⁾³⁾、そのうちでも EHDP は肝への集積の頻度が少ないと言われている。しかし肝への取り込みが全くない訳ではなく、ラット、兎などの動物実験による体内分布をみると、静注後2~4時間で肝には0.263~0.42%⁴⁾⁹⁾¹³⁾の取り込みがある。これを他のリン酸化合物と比較すると、動物実験においてもポリリン酸、ピロリン酸よりも EHDP は肝への集積が少ない⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

我々の症例では肝への集積の程度はいろいろであり、いずれの症例も癌であるということ以外には疾患、性別、年齢にはつきりした共通点は認められていない。肝の状態についても生化学的にも共通した異常は認め難い。Weberら¹¹⁾は^{99m}Tc-ピロリン酸が肝へ集積することについて、動物実験では観察されていないが、恐らく調製段階でコロイドが形成されて肝へ集積するのではないかと想像している。Yano ら¹³⁾によれば^{99m}Tc-Sn-EHDP を調製する時、EHDP, Sn, ^{99m}TcO₄⁻の順で加えた場合と、Sn, ^{99m}TcO₄⁻, EHDP の順で加えた場合とでは体内分布が明らかに異なり、後者では骨の集積が減少し、血液、肝、腎への集積が増加する。これは恐らく不溶性の^{99m}Tc-Sn 複合体ができたためと考えられる。我々が今回検査に使用した注射用 EHDP 溶液は、EHDP 0.50 mg/ml, SnCl₂ 0.19mg/ml, アスコルビン酸0.03 mg/ml を含む容量 2 ml, pH 5~6 の無色澄明液であり、31例とも同一ロットナンバーのものである。従つて Sn, EHDP と ^{99m}TcO₄⁻ との混合の順序に問題は起り得ない。なお症例 1 に使用され

た EHDP 溶液と同時に供給された残りの 4 アンブルにつき、規格の再確認を行なつたが、いずれも規格内であり異常は認められていない。

Chaudhuri¹⁾ は^{99m}Tc-EHDP による骨シンチグラムで肝に著しい集積をみた 2 例を報告し、さらに動物実験で Aluminum chloride を^{99m}Tc-EHDP に加えることにより、肝に著明な集積が認められたことから、^{99m}Tc-ジェネレータからの Al³⁺ の溶出によつて肝への集積が起きたのではないかと推測している。このようにシンチグラム上に肝が描出される程度に集積するためには、何らかの積極的な機序により^{99m}Tc が肝に取り込まれなければならないと考えられる。症例 1, 3 にはつきりみられる様に肝だけではなく、脾への取り込みもあることから一部がコロイドの形で取り込まれていることは考えられる。しかし症例 1 と同じ^{99m}TcO₄⁻液を使用した他の 2 例、症例 2, 症例 4 と同じ^{99m}TcO₄⁻液を使用した各 1 例では肝への集積は認められていない。なお症例 1 と同じ^{99m}TcO₄⁻液を使用した 2 例は症例 1 の 1 週間後に検査が行なわれている。^{99m}Tc-ジェネレータから溶出する可能性のある Al³⁺ イオン濃度については Table 1 にみるようにいずれも 2.0 μg/ml 以下で、^{99m}Tc-注射液の放射性医薬品基準値の 20 μg/ml よりも少ない。Al³⁺ イオン以外でも酸化性物質の混入がある場合には^{99m}Tc との間にコロイド様物質の形成が考えられるが、これについては Table 2 にみるように SnCl₂ 濃度として 0~8% の低下があり、若干の酸化性物質のあることが確認された。この量は SnCl₂ としては 0.0015mg/ml と極めて少ない量であり、調製段階でコロイドが形成されることは考え難い。

^{99m}Tc-リン酸化合物の pH とシンチグラムの質について Eckelman ら²⁾はピロリン酸について行ない、pH 6.3~6.6 付近で最も良い結果を得ており、Elson ら³⁾はピロリン酸について自家製のものでは pH 5.3 では調製 24 時間後でも遊離の^{99m}Tc は認められず、市販品と同じ pH 7.4 にすると 4 時間で遊離の^{99m}Tc が 4% 認められたとしている。また Elson らは Sn の新鮮さも重要

で、空気に触れると分解が起るため古いものでは遊離の ^{99m}Tc が生じ易いという。さらにこの分解は pH の高いものほど生じ易いとしている。今回我々の使用した ^{99m}Tc -リン酸化合物は EHDP であり、両者のものとは異なるが、pH に関しては過テクネチウム酸ナトリウム液は 4.51~4.98 であり、 ^{99m}Tc -Sn-EHDP としては 4.15~4.20 で規格 4.0~7.0 の範囲内であり、著しい差異はなく pH により遊離の ^{99m}Tc が大量にできて、それが調製段階で何らかの機序によりコロイドになったとは考え難い。またいずれの症例も EHDP 注射液の有効期限内での使用であり、肝への集積が、後に行なわれた症例に多いという事も認めていない。

EHDP の量については Eckelman ら²⁾がピロリン酸と EHDP において、その量を増加していくと肝への集積が増加すると述べているが、それはコロイド形成によるとしている。症例 4 は ^{99m}Tc の放射能濃度の関係から EHDP を 2 バイアル (EHDP 量として 2 mg) 使用しておりその可能性も否定できないが、EHDP 注射液と ^{99m}Tc 液の混合の容量としてはほぼ同量であり、また他社の EDHP と比べると、EHDP 量ははるかに少ない。

^{99m}Tc -Sn-EHDP が脾に集積することは溶血性貧血の 1 例において認められており¹²⁾、その理由としては脾で赤血球が崩壊し、そのために Fe が脾に沈着し、それに ^{99m}Tc -Sn-EHDP が集積すると考えられている。この場合と同様に ^{99m}Tc -Sn-EHDP が肝へ集積する場合も、血中の金属イオン物質または蛋白などに結びついて、肝へ取り込まれる可能性は否定できない。骨以外でも石灰化のある部分には ^{99m}Tc -リン酸化合物が集積すると言われているが、今回 ^{99m}Tc -Sn-EHDP が肝に集積した 6 例とも肝に石灰化像は認められていない。

症例 4 は両側乳房にも ^{99m}Tc -Sn-EHDP の集積が認められたが、左側乳房は乳癌であり、右側乳房には異常は認められていない。Holmes ら⁶⁾は炎症を伴ったものや腫瘍にはよく入り、疾病の発見に役立つと報告しているが、McDougall ら⁷⁾

は乳癌術後の正常側に入つた 2 例や、甲状腺癌の 2 例に両側乳房に入つたことからあまり役立たないとしている。

おわりに

1. ^{99m}Tc -Sn-EHDP を用いた 31 例の骨シンチグラム中 6 例に肝への集積が認められた。このうちの 1 例には乳房への集積も認められた。
2. ^{99m}Tc -Sn-EHDP が肝および脾に集積していることから、コロイドが形成されたと考えているが、使用した EHDP 注射液および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ には異常は認められず、その他の外的条件についても検討を加えたが、調製段階でのコロイド形成は考えられなかつた。
3. 今までに報告されている ^{99m}Tc -リン酸化合物の肝集積の機序について検討を加えた。

(本論文について御協力頂いた日本メジフジックス(株)に感謝致します。)

文 献

- 1) Chaudhuri, T.K.: Liver uptake of ^{99m}Tc -diphosphonate. *Radiol.*, 119: 485—486, 1976
- 2) Eckelman, W.C., Reba, R.C., Kubota, H. and Stevenson, J.S.: ^{99m}Tc -pyrophosphate for bone imaging. *J. Nucl. Med.*, 15: 279—283, 1974.
- 3) Elson, M.K. and Shafer, R.B.: Quality assurance for ^{99m}Tc -Sn-pyrophosphate. *J. Nucl. Med.*, 17: 918—923, 1976
- 4) 福田照男, 浜田国雄, 越智宏暢: ^{99m}Tc EHDP による骨シンチグラフィの基礎的検討. *Radioisotopes* 25: 805—809, 1976.
- 5) Goy, W. and Crowe, W.J.: Splenic accumulation of ^{99m}Tc -diphosphonate in a patient with sickle cell disease: Case report. *J. Nucl. Med.*, 17: 108—109, 1976
- 6) Holmes, R.A., Manoli, R.S. and Isitman, A.T.: ^{99m}Tc -labeled phosphates as an indicator of breast pathology. *J. Nucl. Med.*, 16: 536, 1975
- 7) McDougall, I.R. and Pistenma, D.A.: Concentration of ^{99m}Tc -diphosphonate in breast tissue. *Radiol.*, 112: 655—657, 1974
- 8) 小山田日吉丸, 折井弘武, 田部井敏夫, 石橋弘義: ^{99m}Tc - 磷酸化合物による全身骨シンチグラム. *核医学*, 12: 273—289, 1975.
- 9) Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J., Mehter, A. and Conner, T.: ^{99m}Tc -EHDP: A potential radiopharmaceutical for skeletal imaging. *J. Nucl. Med.*, 13: 947—950, 1972.

- 10) Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J., Kallfelz, F.A. and Thomas, F.D.: Technetium-99 m - methylene diphosphonate. A superior agent for skeletal imaging: Comparison with other technetium complexes. *J. Nucl. Med.*, 16: 744—755, 1975.
- 11) Weber, D.A., Keyes, Jr. J.W., Wilson, G.A. and Landman, S.: Kinetics and imaging characteristics of ^{99m}Tc labeled complexes used for bone imaging. *Radiol.*, 120: 615—621, 1976.
- 12) Winter, P.F.: Splenic accumulation of ^{99m}Tc -diphosphonate. *J. Nucl. Med.*, 17: 850, 1976.
- 13) Yano, Y., McRae, J., VanDyke, D.C. and Anger, H.O.: Technetium-99 m-labeled stannous ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate. A new bone scanning agent. *J. Nucl. Med.*, 14: 73—78, 1973.