



Title	99mTc-diphosphonateによる骨外性集積について
Author(s)	中間, 昌博; 菅原, 正; 古瀬, 信 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(10), p. 941-948
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16740
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{99m}Tc -diphosphonateによる骨外性集積について

自治医科大学放射線科（指導：大沢 忠教授）

中間 昌博 菅原 正 古瀬 信

渋谷 光柱 渡辺 太郎 斎藤 和彦

八木 完 大沢 忠

癌研究会附属病院放射線科

大川 智彦

(昭和52年4月1日受付)

(昭和52年6月13日最終原稿受付)

Extraosseous localization of ^{99m}Tc -diphosphonate

Masahiro Nakama, Tadashi Sugawara, Makoto Furuse, Kohji Shibuya,
Taro Watanabe, Kazuhiko Saito, Kan Yagi and Tadashi Ohsawa

Department of Radiology, Jichi Medical School

(Director: Prof. Tadashi Ohsawa)

Tomohiko Ohkawa

Department of Radiology, Cancer Institute Hospital

Research Code Index: 731

Key Words: Extraosseous localization, Bone scanning agent, ^{99m}Tc -diphosphonate

Many different types of extraosseous lesions with ^{99m}Tc -phosphate bone scanning agents have been reported. Abnormal extraosseous localization were observed in 30 cases among the patients referred for bone scanning with ^{99m}Tc -diphosphonate. The lesions associated with extraosseous accumulation are as follows, carcinomatous pleurisy 14 cases, lung cancer 3, brain metastasis 3, digestive tract cancer 4, skin and contralateral breast metastasis from breast cancer 1, respectively, and other benign disease 4, e.g. meningioma, angiomyoma of the nasopharynx, and myositis ossificans. Eighty-seven per cent of the extra-osseous accumulation of ^{99m}Tc -diphosphonate were malignant, and preferential accumulation for adenocarcinoma was observed in comparison with other pathological group. Among those patients, 7 cases of marked extraosseous localizations were demonstrated in this report. The mechanisms for the localization in extraosseous lesions are discussed.

1. はじめに

1971年, Subramanian ら¹⁾が ^{99m}Tc -tripolyphosphateによる骨シンチグラフィーを報告して以来, にわかに ^{99m}Tc -リン酸化合物による骨のアイ

ソトープ診断が、従来の ^{85}Sr , ^{87m}Sr , ^{18}F に代わって脚光をあびてきた。骨疾患に対するその有用性は言をまつまでもなく、特に悪性腫瘍の骨転移早期発見に関してはルーチン検査化している現状

Table 1. Extraskeletal sites of abnormal accumulation with ^{99m}Tc -diphosphonate

Extraskeletal sites of accumulation	disease	No. of cases
pleural effusion	Oncarcinomatous pleurisy	14
peritoneum	stomach cancer, peritoneal metastasis	1
breast	breast cancer, contralateral breast metastasis	1
lung	lung cancer	3
brain	meningioma ● brain metastasis	1 3 } 4
liver	hepatoma stomach cancer with liver metastasis	1 } 2
colon	colonic cancer	1
epipharynx	angiofibroma	1
skin and subcutaneous soft tissue	breast cancer with skin metastasis	1
femoral soft tissue	myositis ossificans	1
chest wall		1
Total		30

○ include 10 cases of lung cancer, 3 cases of breast cancer and one case of laryngeal cancer, respectively

● one case each from kidney, lung and breast cancer

である。1973年、Berg ら²⁾が ^{99m}Tc -リン酸化合物の原発性乳癌への集積を報告して以来、 ^{99m}Tc -リン酸化合物の骨外性病変への集積について多くの報告を見るようになり、またその集積機序についても盛んな討論がなされるようになった。

我々も ^{99m}Tc -diphosphonate による骨シンチグラフィーで骨外性病変部への集積と思われた30症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

2. 対象及び方法

1975年4月より1976年8月までの間に当院で行なわれた骨シンチグラフィーの被検者のうち、骨外性病変部に集積を示した30症例を対象とした。その内訳は Table 1 に示す如くである。使用した核種は ^{99m}Tc -diphosphonate で投与量は15~20 mCi、検査は投与後3~4時間に開始した。装置は、picker 社の ダイナカメラ 2C を使用し、前後2方向より全身骨シンチグラムを撮像した。コリメータは低エネルギー高解像力、高感度用 25.600hole 平行型を用い、撮影条件は腰椎における Information density が 200counts/cm²となるように全身用駆動テーブルスピードを設定して行なつた。体軸方向に1.5往復で全身の撮像が行なわれ、一面の撮像に要する時間は18~20分である。

記録は1/7に縮少しX線フィルムに撮像、異常認められる部位は、さらにポラロイドフィルムに撮像した。

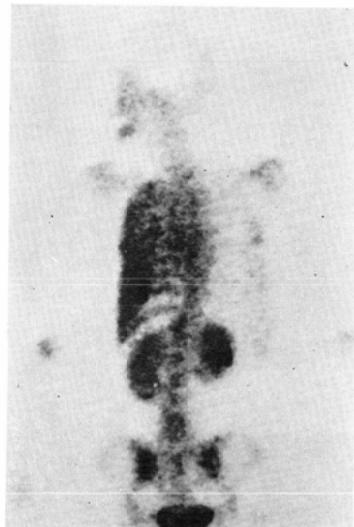
3. 結 果

骨外性病変への ^{99m}Tc -diphosphonate 集積を示した30症例のうち、26例(87%)は肺癌などの悪性腫瘍であった。良性腫瘍及び疾患は憩室、鼻咽頭血管線維腫、化骨性筋炎の4例(13%)であつた。悪性腫瘍で骨外性集積像を示したもの26例中、16例(61%)は腺癌であり、扁平上皮癌4例(15%)、未分化癌2例(9%)、その他4例(15%)で腺癌が半数以上を占めているのは興味深い。

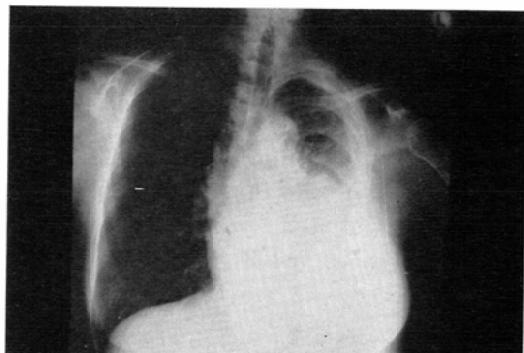
臓器別にみると胸水への集積が14例で最も頻度の高いものであり、原疾患は肺癌が10例、乳癌3例、喉頭癌1例である。組織型は腺癌5例、扁平上皮癌3例、未分化肺癌2例、不明が4例である。肺葉切除などの手術にもとづく術創部への集積像は除外した。腹部臓器では、原発性肝癌、胃癌肝転移例で肝へ、下行結腸癌で原発部位への集積がみられ、その他、胃癌による癌性腹膜炎例でびまん性の腹部への集積像がみとめられた。頭部では脳転移巣(腎、肺、乳癌いずれも腺癌)へ

の集積がみられた。これらは大脳半球部への転移巣で脳シンチグラフィーでも集積像を認めており、臨床症状及び神経学的検索でも脳硬塞よりは脳転移が疑われた症例である。

他に良性腫瘍で左脳底部の髓腫腫、鼻咽頭血管線維腫症例がある。後者では静注直後の Radio-nuclide-angiography で腫瘍の血流増加が認められ、static image でも集積像を示したのである。乳腺では対側乳癌からの転移、及び乳癌原発



(a)



(b)

Fig. 1 case 1. A 40-year-old female with carcinomatous pleurisy due to the left lung adenocarcinoma. Chest radiograph revealed left massive pleural effusion (a). Posterior bone scan demonstrates increased accumulation in the left hemithorax (b).

部とこれに続く広範な皮膚転移巣への集積を示したものがある（症例5及び6）。

化骨性筋炎は左大腿骨部への集積例と頸部、腸腰筋、左大腿部軟部組織の石灰化巣に集積を示めた2例を経験した。

以上30症例のうち、X線写真で集積部位が石灰化巣を示したものは化骨性筋炎の2例と髄膜腫1例の合計3例のみで、その他のものはすべて単純X線写真で石灰化は認められなかつた。

4. 症 例

〔症例1〕 左肺癌の胸膜転移

40歳、女性。左鎖骨上窩リンパ節生検による組織診断は腺癌で、左胸水中より腫瘍細胞を検出している。Fig. 1 (a) の如く左側胸部取り込みが右側に比して多く、これは癌性胸膜炎への集積と思われる。胸部X線写真では左側胸水貯留が認められるが石灰化巣はない、Fig. 1 (b)。

〔症例2〕 左肺癌

69歳、男性。組織診断は扁平上皮癌で Fig. 2 の如く、左下肺野に小円型の異常集積を認めた。なお ^{67}Ga -citrate による胸部シンチグラムでも同部に陽性描画がみられた。胸部X線写真で心臓後

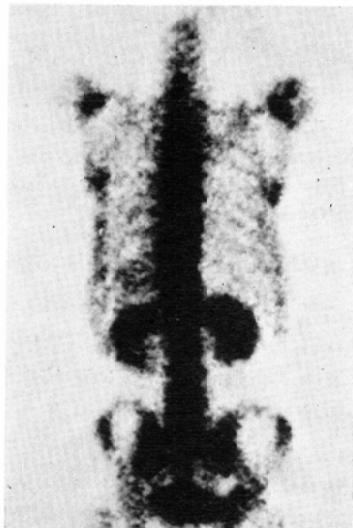


Fig. 2 case 2. A 69-year-old male with squamous cell carcinoma of the left lung. Posterior bone scan demonstrates localized accumulation of the radionuclide in the left lower lung.

方に下部食道を左側より圧排している腫瘍陰影があるが症例1と同様に石灰化巣は認められない。病理解剖所見では S_6 を除く下葉全体に腫瘍があり、中心部は壊死空洞化し食道2カ所、左気管支下幹1カ所に瘻孔をつくり、それが同時に胸膜腔とも連がる形となっていた。食道、胸部大動脈、胸椎に直接浸潤しており、また脾臓の上極及び左副腎上半分にも癌浸潤を認めた。遠隔転移は認められなかつた。

〔症例3〕 髓膜腫

34歳、男性。Fig. 3の如く脳室部附近に円形の

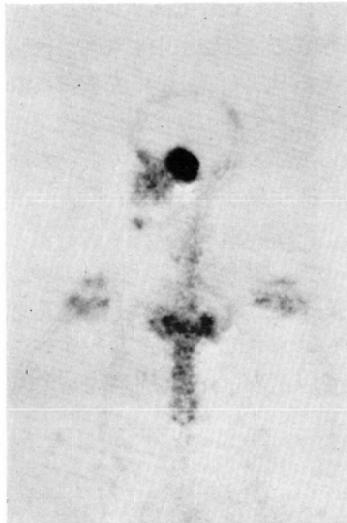


Fig. 3 case 3. A 34-year-old male with meningioma in the left middle cerebral fossa. Posterior bone scan demonstrates intense accumulation in the middle cerebral fossa.

著明な異常集積を認めた。頭部単純X線写真で左脳底部に濃厚な石灰化像をみたが、はつきりした骨の破壊像は認められなかつた。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ による脳シンチグラムではFig. 3にみられる集積よりも稀薄な集積像が同部位に描出された。

〔症例4〕 原発性肝癌

64歳、女性。 $^{99m}\text{Tc-Sn-colloid}$ による肝シンチグラムでFig. 4aの如くSpace occupying lesionを認め、骨シンチグラムでも同部位に集積像が示めされている(Fig. 4b)。腹腔動脈造影では腫瘍血管増生や血管の圧排像などが認められ、原発性



(a)



(b)

Fig. 4 case 4. A 64-year-old female with hepatoma. Anterior $^{99m}\text{Tc-Sn-colloid}$ liver scan demonstrates a clear-cut focal defect (a).

Anterior bone scan shows increased accumulation in the hepatic region (b).

肝癌と診断された。なお肝シンチグラフィー後、骨シンチグラフィーまでの期間は28日で肝シンチグラフィーの影響はないと考えられる。

〔症例5〕 右乳癌術後再発、転移

64歳、女性。右乳癌手術後の局所再発及び対側の乳腺にも転移をきたした症例で、Fig. 5の如く、術側胸壁と対側の乳腺にも集積がみられた。骨転移巣は認められなかつた。

〔症例6〕 左進行乳癌の皮膚転移

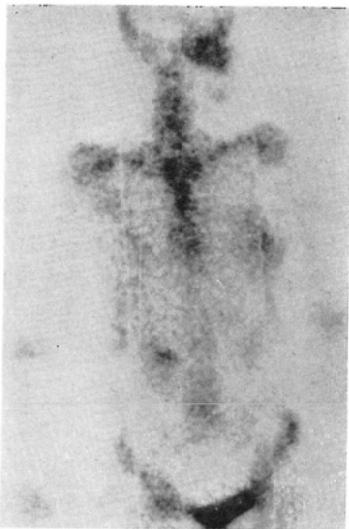
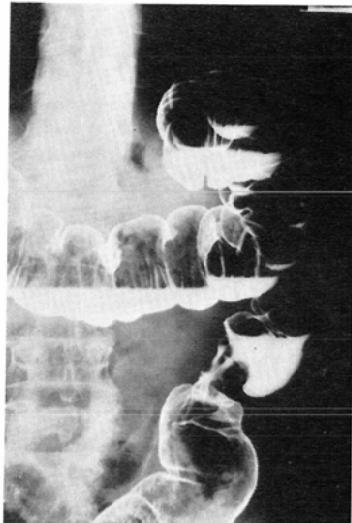


Fig. 5 case 5. A 64-year-old female with post-operative right breast cancer, had development of local recurrence and contralateral breast metastasis. Anterior whole-body bone scan demonstrates in the right chest wall and left breast region.

62歳、女性。原発部の他に左側胸壁及び左上腹部側壁に広範な皮膚転移をきたした症例で Fig. 6 の如く、左側の胸部外側、側腹部、大腿部外側の軟部組織にびまん性の異常集積を認めた。また大腿骨頸部及び胸骨への骨転移巣が認められた。



(a)

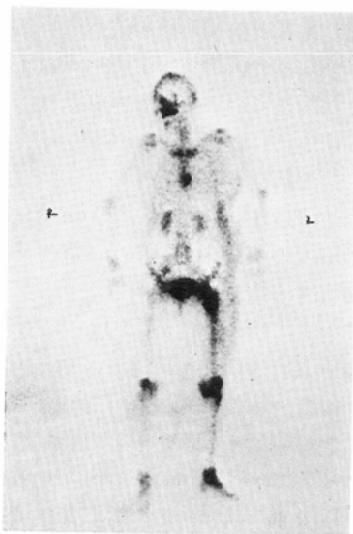
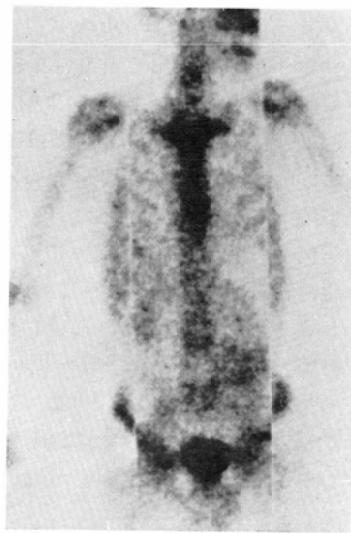


Fig. 6 case 6. A 62-year-old female with skin metastasis on the lateral chest and abdominal wall from left advanced breast cancer. Anterior whole-body bone scan shows a diffuse soft-tissue accumulation extending from left lateral chest to the left upper thigh.



(b)

Fig. 7 case 7. A 72-year-old male with descending colon cancer. Barium enema reveals a filling defect of the descending colon (a). Anterior bone scan demonstrates increased accumulation in the left abdomen (b).

〔症例7〕 結腸癌

72歳、男性。Fig.7の如く、Ba注腸造影で認められた下行結腸の病変部位 (Fig. 7a) に一致した骨シンチグラム上でも異常集積を認めた (Fig. 7b)。なお骨転移巣は認められなかつた。

5. 考 案

^{99m}Tc -リン酸化合物の骨外性集積に関する報告は Eerg ら²⁾が原発性乳癌への ^{99m}Tc -diphosphonate の集積を報告して以来、乳癌³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、悪性リンパ腫⁶⁾⁷⁾⁸⁾、悪性黒色腫³⁾、肺癌⁶⁾、骨肉腫の肝転移巣⁹⁾、肝癌及び肝転移巣¹⁰⁾、癌性胸膜炎¹¹⁾、神経芽細胞腫¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、直腸癌²²⁾、大腸癌腹壁転移²³⁾、脳腫瘍³⁾⁶⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、心筋梗塞¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、脳梗塞³⁾⁶⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、アミロイドーシス²²⁾、化骨性筋炎²⁴⁾など相次いでいる。これ等疾患以外にも正常乳腺、手術創、石灰化血管壁、種々の原因による軟部組織石灰化巣などにも ^{99m}Tc -リン酸化合物の集積が知られている²⁵⁾。

我々の症例は上記の如くにすでに報告されている部位または病変の骨外集積例であり、特に目新しいものはない。本邦においては松井ら⁶⁾、鈴木ら²⁴⁾、の報告がみられる。Poulose ら²⁶⁾によれば (^{99m}Tc -pyrophosphate 使用) 骨外性集積の頻度は、手術創、肝の false positive な集積などを含めて250例中26例 (約10%) に骨外性集積を認めると報告している。また骨外性集積の65%が悪性腫瘍への集積であると述べている。我々の症例では30例中26例 (87%) が悪性腫瘍であつた。Poulose らは悪性腫瘍例中41%が腺癌であり、扁平上皮癌はそれより少ないとしている。我々の症例でも腺癌が61%と多く認められ ^{99m}Tc -diphosphonate の腺癌への集積傾向がうかがわれた。

骨外性集積の機序についてはまだ明確な結論は出ていないが、以下に述べる事項が関連しているものと考えられている。

(1) hydroxyapatite との親和性

石灰化巣の hydroxyapatite 表面にリン酸化合物が結合され易いために集積がおこるとするもので、化骨性筋炎や骨肉腫の軟部組織転移巣、その他腫瘍内にカルシウム沈着を伴う場合にこの機序

が関与しているものと考えられる。腫瘍の多くにカルシウムの沈着がおこることは周知の事実であり、光学顕微鏡によつて証明され得る psammous body から、電子顕微鏡レベルで認められる程度の微量なカルシウム沈着まであり、この様な極微量なカルシウム沈着がリン酸化合物の集積に関連しているとするものもある²⁷⁾。我々の症例で単純X線写真上石灰化陰影を認めたのは髓膜腫と化骨性筋炎であり、その他の大部分の症例では認めなかつた。ただし病理組織検査による微量なカルシウム沈着の有無については検討していない。また正常な乳腺あるいはカルシウム沈着を伴わない神経芽細胞腫²¹⁾への集積が報告されており、hydroxyapatite との親和性のみで機序の説明はできない。

(2) Acid phosphatase との親和性

Zimmer ら²⁸⁾は軟部組織中の acid phosphatase とリン酸化合物がよく結合することを実験的に証明した。Schmitt ら²⁹⁾もカルシウム沈着のない正常の乳腺組織に ^{99m}Tc -リン酸化合物が集積した症例をあげ、同組織中の acid phosphatase の存在を証明し集積との関連性を述べている。また、transaminase, phosphokinase, dehydrogenase などの酵素との関連についても考慮せねばならないとしている。

(3) 壊死細胞との親和性

Dewanjee³⁰⁾は壊死細胞が ^{99m}Tc -chelate と結合し易く細胞内の変性した DNA, RNA その他の蛋白質と結合することを実験的に証明している。心筋梗塞において壊死部位が ^{99m}Tc -リン酸化合物によつて描画される事実と関連しているものと思われる。

(4) 組織内鉄イオンとの親和性

Byun ら³¹⁾は鉄剤 (iron dextran) の筋肉注射部位に ^{99m}Tc -diphosphonate の著明な集積を認め、Winter³²⁾は溶血性貧血における脾への集積が鉄の多量の沈着に基づくことを報告している。

これら以外にも病巣の血流増加、毛細血管透過性なども関連していると考えられる。

Patton ら³³⁾は肺の腺癌への $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の集積例

を報告しており、 ^{99m}Tc -リン酸化合物が何らかの形において $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と同様の行動をとり得る可能性は否定出来ない。以上のように集積臓器、組織、疾患は多岐にわたり、また同一疾患でも症例により集積程度の差または有無がみられている。我々の症例でも集積機序についてなつとくのいく説明は困難だが種々の面から今後検討を加えたい。

骨外性異常集積が悪性腫瘍に多い点から、 ^{99m}Tc -リン酸化合物の腫瘍シンチグラフィーへの応用、特に腹部腫瘍シンチグラフィーへの利用についても今後検討を加えたい。

6. むすび

^{99m}Tc -diphosphonateによる骨シンチグラフィーで骨外性集積を示めした30症例について検討し、代表的な7例を供覧した。悪性腫瘍への集積が30症例中87%をしめ、また腺癌に多い傾向がみられた。その集積機序についても若干の考察を加えた。

(稿を終るに当たり、本大学病院放射線部核医学部門、黒田順平氏をはじめとする方々の御協力に心より謝意を表する。)

文 献

- 1) Subramanian, G., McAfee, J.G., Bell, E.G., Blair, R.J., O'Mara, R.E. and Ralston, P.H.: ^{99m}Tc -labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. Radiology, 102: 701—704, 1972.
- 2) Berg, G.R., Kalisher, L., Osmond, J.D., Pendergrass, H.P. and Potsaid, M.S.: ^{99m}Tc -diphosphonate concentration in primary breast carcinoma. Radiology, 109: 393—394, 1973.
- 3) Chaudhuri, T.K., Gulesserian, H., Christie, J.H. and Tonami, N.: Extraskeletal non-calcified soft tissue uptake of ^{99m}Tc -polyphosphate. J. Nucl. Med., 15: 1054—1056, 1974.
- 4) Friedman, B.H., Siegel, M.E. and Wagner, H.N.: Breast uptake of ^{99m}Tc HEDSPA (diphosphonate): an indicator of breast carcinoma. J. Nucl. Med., 15: 491—492, 1974.
- 5) Serafini, A.N., Raskin, M.M., Zand, L.C. and Watson, D.D.: Radionuclide breast scanning in carcinoma of the breast. J. Nucl. Med., 15: 1149—1152, 1974.
- 6) Matsui, K., Yamada, H., Chiba, K. and Ho, M.: Visualization of soft tissue malignancies by using ^{99m}Tc -polyphosphate, pyrophosphate and diphosphonate ($^{99m}\text{Tc-P}$). J. Nucl. Med., 14: 632—633, 1973.
- 7) Richards, A.G.: Metastatic calcification detected through scanning with ^{99m}Tc -polyphosphate. J. Nucl. Med., 15: 1057—1060, 1974.
- 8) Thrall, J.H., Ghaed, N., Pinsky, S.M., Grove, R.B. and Johnson, M.C.: Pitfalls in the use of ^{99m}Tc -polyphosphate for bone scanning. J. Nucl. Med., 14: 460—461, 1973.
- 9) Ghaed, N., Thrall, J.H., Pinsky, S.M. and Johnson, M.C.: Detection of extraskeletal metastasis from osteosarcoma with ^{99m}Tc -polyphosphate bone scanning. Radiology, 112: 373—375, 1974.
- 10) Guiberteau, M.J., Potsaid, M.S. and McKusick, K.A.: Accumulation of ^{99m}Tc -diphosphonate in four patients with hepatic neoplasm: case reports. J. Nucl. Med., 17: 1060—1061, 1976.
- 11) Siegel, M.E., Walker, W.J. and Campbell, J.L.: Accumulation of ^{99m}Tc -diphosphonate in malignant pleural effusions: Detection and verification. J. Nucl. Med., 16: 883—885, 1975.
- 12) Bonte, F.J. and Parkey, R.W., Graham, K.D., Moore, J. and Stokely, E.M.: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts. Radiology, 110: 473—474, 1974.
- 13) Bonte, F.J. and Parkey, R.W.: A new method for imaging myocardial infarcts. J. Nucl. Med., 15: 479, 1974.
- 14) Go, R.T., Chiu, C.L., Doty, D.B., Cheng, H. and Christie, J.: Radionuclide imaging of experimental myocardial contusion. J. Nucl. Med., 15: 1174—1175, 1974.
- 15) Parkey, R.W., Bonte, F.J., Meyer, S.L., Willerson, J.T., Atkins, J.M., and Curry, G.C.: Detection of acute myocardial infarction in humans using ^{99m}Tc -stannous pyrophosphate (PYP). J. Nucl. Med., 15: 531, 1974.
- 16) Fischer, K.C., Pendergrass, H.P., McKusick, K.A. and Potsaid, M.S.: Increased brain scan specificity by the use of ^{99m}Tc -diphosphonate. J. Nucl. Med., 15: 490, 1974.
- 17) Wenzel, W.W. and Heasty, R.G.: Uptake of ^{99m}Tc -stannous polyphosphate in an area of cerebral infarction. J. Nucl. Med., 15: 207—209, 1974.
- 18) Grames, G.M. and Jansen, C.: The abnormal bone scan in cerebral infarction. J. Nucl. Med., 14: 941—943, 1973.

- 19) Fitzer, P.M.: 99m Tc polyphosphate concentration in a neuroblastoma. *J. Nucl. Med.*, 15: 904—906, 1974
- 20) Rosenfield, N. and Treves, S.: Osseous and extraosseous uptake of Fouterue-18 and Technetium- 99m polyphosphate in children with Neuroblastoma. *Radiology*, 111: 127—133, 1974
- 21) McCartney, W., Nusynowitz, M.L., Reimann, B.E.F., Prather, J. and Mazat, B.: 99m Tc-diphosphonate uptake in Neuroblastoma. *Am. J. Roentgenol.*, 126: 1077—1081, 1976
- 22) Van Antwerp, J.D., O'Mara, R.E., Pitt, M.J. and Walsh, S.: Technetium- 99m -diphosphonate accumulation in amyloid. *J. Nucl. Med.*, 16: 238—240, 1974.
- 23) Chaudhuri, R.K. and Christie, J.H.: Tumor uptake of 99m Tc-polyphosphate: its similarity with 95m Sr-citrate and dissimilarity with 67 Ga-citrate. *J. Nucl. Med.*, 15: 458—459, 1974
- 24) Suzuki, Y., Hisada, K. and Takeda, M.: Demonstration of myositis ossificans by 99m Tc-Pyrophosphate bone scanning. *Radiology*, 111: 663—664, 1974
- 25) Merrick, M.V.: Review article-Bone scanning. *Brit. J. Radiology*, 48: 327—351, 1975
- 26) Poulose, K.P., Reba, R.C., Eckelman, W.C., and Goodyear, M.: Extraosseous localization of 99m Tc-pyrophosphate. *Brit. J. Radiology*, 48: 724—726, 1975.
- 27) Bonte, F.J. and Parkey, R.W.: A new method for imaging myocardial infarcts. *J. Nucl. Med.*, 15: 479, 1974
- 28) Zimmer, A.M., Isitman, A.T., Schmitt, G.H. and Holmes, R.A.: Enzymatic inhibition by diphosphonate: A proposed mechanism of tissue uptake. *J. Nucl. Med.*, 15: 546, 1974
- 29) Schmitt, G.H., Holmes, R.A., Isitman, A.T., Hensley, G.T. and Lewis, D.J.: A proposed mechanism for 99m Tc-labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue. *Radiology*, 112: 733—735, 1974
- 30) Dewanjee, M.K.: Localization of skeletal-imaging 99m Tc chelates in dead cells in tissue culture: concise communication. *J. Nucl. Med.*, 17: 993—997, 1976
- 31) Byun, H.H., Rodman, S.G. and Chung, K.E.: Soft tissue concentration of 99m Tc-phosphates associated with injections of iron dextran complex. *J. Nucl. Med.*, 17: 374—375, 1976
- 32) Winter, D.F.: Splenic accumulation of 99m Tc diphosphonate. *J. Nucl. Med.*, 17: 850, 1976.
- 33) Patton, D.D. and Hertsgaard, D.B.: Adenocarcinoma of the lung with marked uptake of 99m Tc-pertechnetate: case report. *J. Nucl. Med.*, 17: 116—118, 1976