



Title	骨シンチグラフィ剤 ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonateの基礎的, 臨床的検討
Author(s)	石根, 正博; 河村, 正; 小泉, 満 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(4), p. 389-397
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17263
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

骨シンチグラフィ剤 ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate の基礎的、臨床的検討

愛媛大学医学部放射線科

石根 正博 河村 正 小泉 満 伊東 久雄
村瀬 研也 稲月 伸一 飯尾 篤 浜本 研

(昭和56年6月29日受付)

(昭和56年8月6日最終原稿受付)

Basic and Clinical Studies of ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate for Skeletal Imaging Agent

Masahiro Ishine, Masashi Kawamura, Mitsuru Koizumi, Hisao Itoh, Kenya Murase,
Shinichi Inatsuki, Atsushi Iio and Ken Hamamoto
Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Research Code No.: 731

Key Words: ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate
(^{99m}Tc -HMDP), ^{99m}Tc -methylene diphosphonate (^{99m}Tc -MDP), Bone scintigraphy

The usefulness of ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate (HMDP), a new skeletal scintigraphy agent, to detect the bone lesions, was investigated by comparing with ^{99m}Tc -Methylene Diphosphonate (MDP).

No significant difference in blood clearance between HMDP and MDP was observed in 5 healthy volunteers. Any difference was not seen in the urinary excretion studies between these two agents.

Inorder to estimate the uptake of these agents by bone, the count ratio of normal bone to soft tissue was obtained in 22 cases with HMDP and 23 with MDP by scintimetry. This data suggested that HMDP bone to soft tissue ratio was significantly higher than that of MDP. Although this ratio of HMDP was not significantly higher than that of MDP before first 1 hour after administration, the former became gradually higher than the latter, and difference was significant 2 hour after administration.

Overall, HMDP image was judged to be slightly better than MDP in qualitatively grading by three independent observers.

From these results it is concluded that HMDP is a useful skeletal imaging agent.

I. 緒 言

近年、骨シンチグラフィーは、悪性腫瘍の骨転移をはじめ、原発性骨腫瘍、各種良性骨疾患の診断に重要な手段となり、各臨床施設で広く行なわれる様になっている。骨シンチグラフィー用核種としては、1971年 Subramanian らの報告した、

^{99m}Tc -tripolyphosphate¹⁾ を契機として、種々の ^{99m}Tc 標識リン酸化合物が開発され、実用化されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。1979年、Bevan と Tofe らにより ^{99m}Tc -Hydroxymethylene-diphosphonate(以下 HMDP と略す)が新しく開発され、より骨集積率が高く、血中クリアランスも速い優れた核種である

と報告されている⁶⁾。われわれも、最近、日本メジフィジックス社より HMDP の提供をうけ、臨床的に使用する機会を得たので、現在使用している ^{99m}Tc-Methylene-diphosphonate (MDP) と比較検討し、その有用性について報告する。

II. 対象および方法

1) 基礎的検討

① 標識率およびその安定性

HMDP は日本メジフィジックス社により既調製注射液として製造されたものを使用した。即ち pH 4.0~6.0で 1ml 当り、0.071mg の HMDP-2 Na 塩と安定化剤として、0.033mg の塩化第一スズを含むものである。MDP は市販キット（第一ラジオアイソトープ社）を用いて指示書に従い標識調製した。MDP については諸家の報告⁵⁾⁷⁾⁸⁾によりその優れた標識率、標識の安定性が確認されているので、今回は HMDP のみにつき検討した。標識率の測定は、東洋ろ紙 No. 51 を用い、85% MeOH を展開液としたペーパークロマトグラフィーで行なった。

② 血中クリアランスカーブ

骨疾患、腎機能障害のない健常人、5人（29歳～49歳、男4人、女1人）に HMDP、MDP、それぞれ 100 μ Ci を静注し、1, 5, 15, 30, 60, 120分後に採血し、ウェルタイプシンチレーションカウンターにて血清中の放射能量を測定し、投与量に対する%/*t* を求めて両者の血中クリアランスを比較した。なお両核種による検査間隔は1週間～10日であった。

③ 尿中排泄率

同時に RI 静注後1時間、2時間尿をとりそれぞれの投与量に対する% dose を求めた。

2) 臨床的検討

① 骨集積度の評価

1980年10月から1981年1月の間に、骨転移、各種骨疾患が疑われて、骨シンチグラフィーを行なった HMDP 使用群22人、MDP 使用群23人を対象とした。その性別、年齢構成、疾患名とその結果は Table 1 に示す如くである。両群の間に性別、年齢構成で著しい差異は認められなかった。

Table 1 Cases examined and results of bone scintigraphy

(i) Sex

	HMDP	MDP
Male	13	10
Female	9	13

(ii) Age distribution

	<20	<40	<60	<80	≥80
HMDP	1	2	9	8	2
MDP	1	3	9	9	1

(iii) Cases and Results

	HMDP		MDP	
	No. of cases	Positive scan	No. of cases	Positive scan
Bone survey				
Lung Ca.	6	4	5	3
Bladder Ca.	5	2	1	1
Breast Ca.	2	1	3	1
Prostate Ca.	1	1	1	1
Uterus Ca.	0	0	1	1
Kidney Ca.	0	0	1	1
Colon Ca.	1	0	0	0
Stomach Ca.	0	0	1	0
Tongue Ca.	1	0	0	0
Others	1	1	1	1
Primary bone tumor	1	1	1	1
Fracture	1	1	3	3
Other bone dis.	3	1	5	2
Total	22	12	23	15

投与量は HMDP、MDP とも 18mCi と一定量を使用し、RI 投与後、2.5時間～4.5時間の間にシンチカメラ LFOV (SEARL 社) あるいは全身スキャナ、GAMMA-VIEW、H (日立社) を用いて撮像した。RI 投与から、撮像までの平均時間土標準偏差は、HMDP 群では (3.2±0.8) 時間、MDP 群では (3.3±0.7) 時間で両群間に有意差はなかった。また骨集積度をみるため、全例で、第3腰椎を中心とした背面像を、シンチカメラに on-line で接続したシンチパック 1200 (島津製作所) に入力し磁気テープに収録した。次いで、Fig. 1 に示す如く骨について第3腰椎、左仙腸関節に、軟部組織については腎影を含まない、

- L: Third lumbar vertebra
 J: Left sacro-iliac joint
 B: Background (Soft tissue)

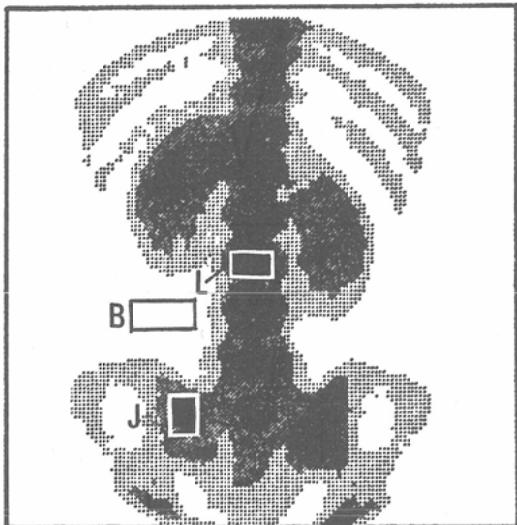


Fig. 1 Region of interest

左側腹部に关心領域 (ROI) を設定し、その平均カウント数を求めた。第3腰椎に病変のあった症例については、第4腰椎に ROI を設定した。若

干例については上記カウントの経時的測定も行ない両核種の比較を行なった。

② シンチグラムの評価

上記45例中、全身スキャナにて撮像された HMDP 群17例、MDP 群16例につきシンチグラムの評価を行なった。即ち、Grade I：全身骨が明瞭に描出されており、椎体、肋骨がよく分離しているもの、Grade II：一部の骨の描出が不明瞭で、椎体、肋骨も一部分離していないもの、Grade III：骨描出が広汎に不明瞭なもの、Grade IV：バツクグラウンドが高く、診断不可能なもの、の4段階に分類し、ランクづけを行なった。判定は3人の放射線科医により行なわれた。

III. 結 果

1)–① 標識率およびその安定性

Fig. 2 に HMDP の調製時と、使用時のペーパクロマトグラムを示す。本院での使用時には調製後、約18時間経過しており、製造元の宝塚市より松山までの輸送時の振動の影響も加わっている。調製時、使用時ともに99%以上の標識率を示し、free $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の生成は殆んど認められなか

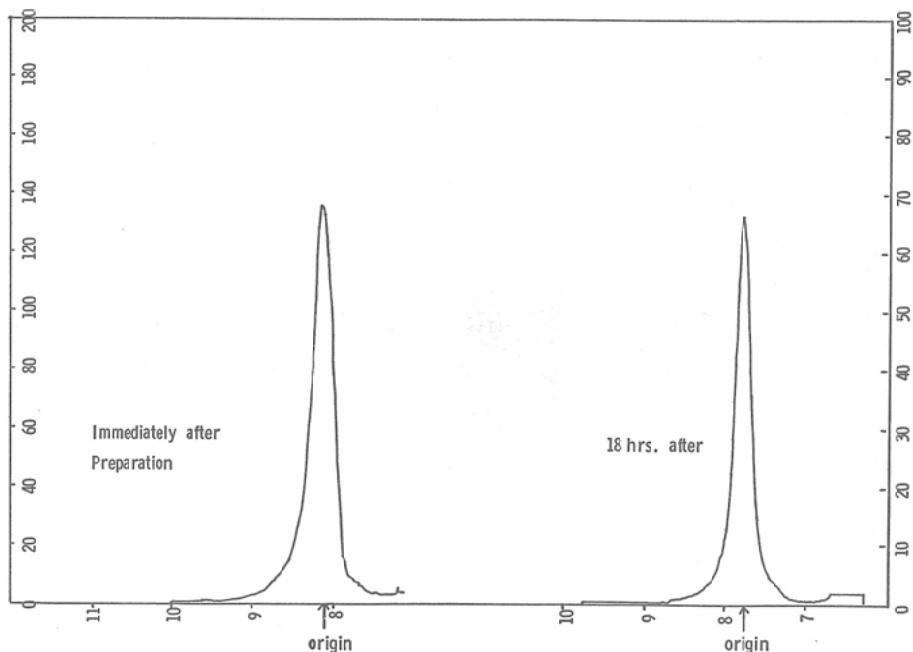
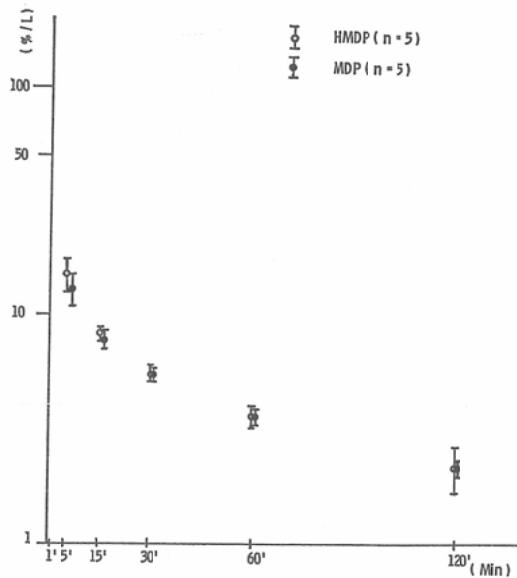


Fig. 2 Paper chromatographic analysis

Fig. 3 Blood clearance curve (Mean \pm S.D.)

った。

1)② 血中クリアランスカーブ

Fig. 3 に健常人5人から得られた血中クリアランスカーブを示す。RI 静注後、各時点において投与量に対する%/*l* の平均値土標準偏差で表

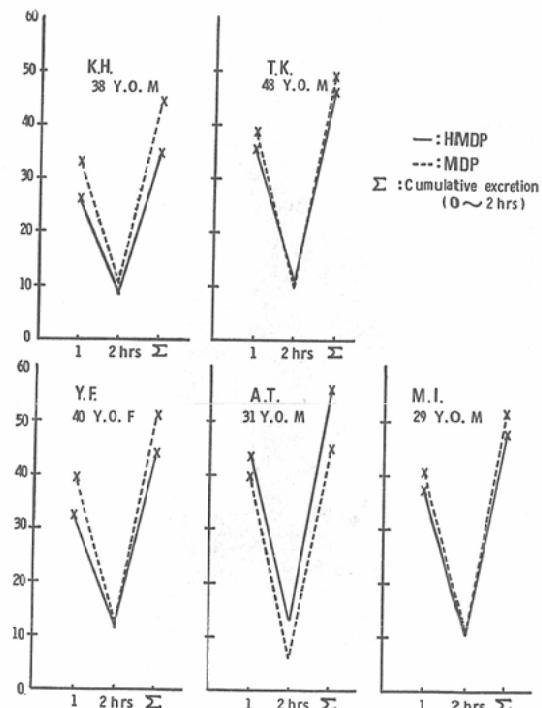


Fig. 4 Individual urinary excretion

わした。両核種とも120分まで、ほぼ同様の値であり、両者の血中消失率に有意の差は認められな

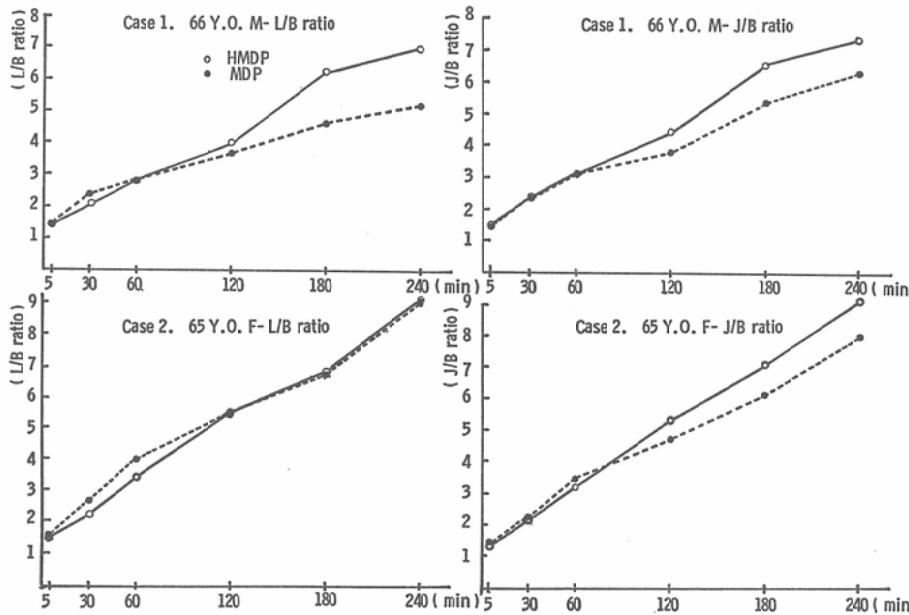


Fig. 5 Sequential bone to soft tissue ratio

かった。

1)③ 尿中排泄率

5人の尿中排泄率はFig. 4の如くで2時間までの蓄積排泄率は4人はMDPの方が、1人はHMDPの方がやや高値を示した。しかし、5人の平均値をみると1時間排泄量は、HMDP 35±5.1%, MDP 38±2.3%であり、2時間排泄量はHMDP 44±6.0%, MDP 46±2.5%であり、両者に有意の差は認められなかった。

2)① 骨集積度の評価

ROIを設定した第3腰椎、左仙腸関節、軟部組織の1Matrix当たりのCount数をそれぞれL, J, Bとして、前述の43症例につき、L-Bの比(L/B), J-Bの比(J/B)を求めた。

Table 2 Comparison of bone to soft tissue ratio between ^{99m}Tc -HMDA and ^{99m}Tc -MDP

L : Third lumbar vertebra

J : Left sacro-iliac joint

B : Background (soft tissue)

		L/B	J/B
HMDP	Normal (n=10)	7.50±3.11	7.92±2.50
	Bone dis. (n=12)	6.72±1.85	7.33±2.57
	Total (n=22)	7.11±2.53	7.64±2.49
WBP	Normal (n=8)	6.62±1.62	7.10±2.04
	Bone dis. (n=15)	4.99±1.55	5.51±1.97
	Total (n=23)	5.49±1.71	6.00±2.08

正常者(negative scan)、骨疾患群(positive scan)および両者の合計について、その平均値±標準偏差をTable 2に示す。

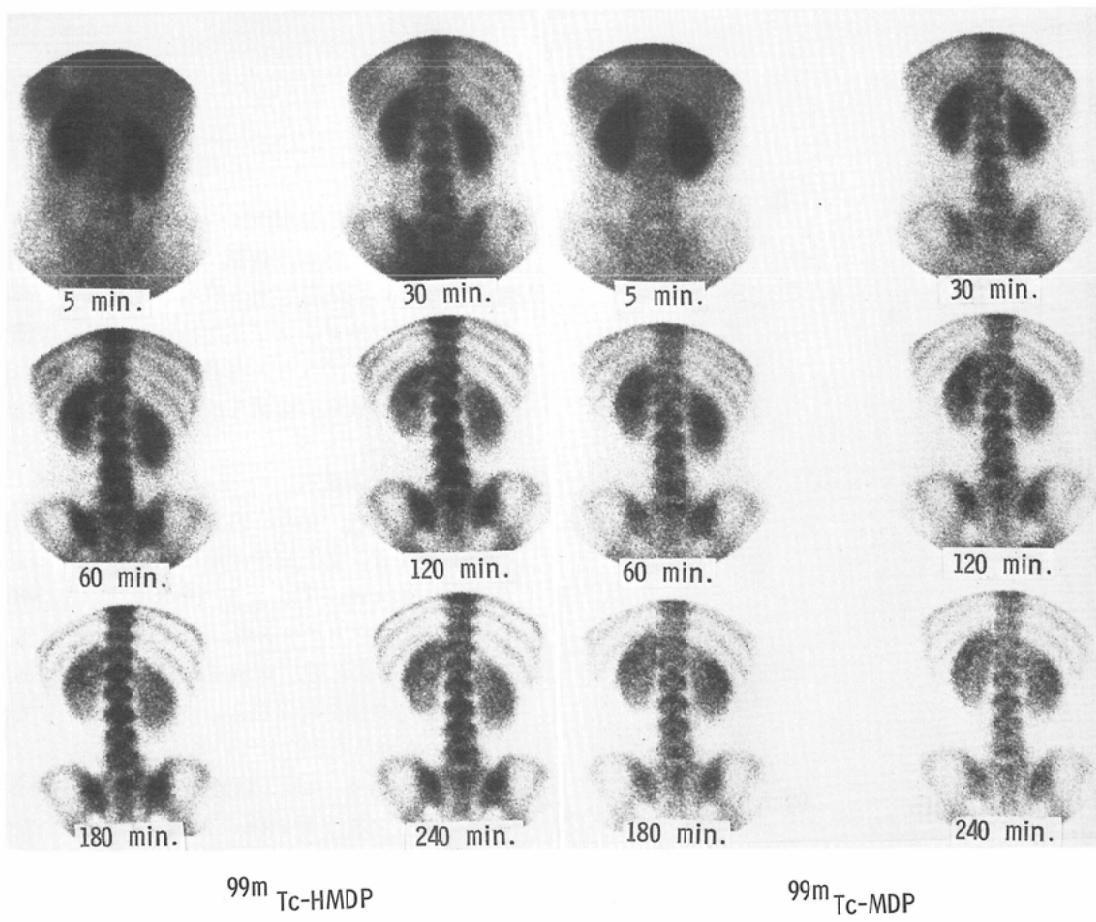


Fig. 6 Sequential bone scintigram (left ^{99m}Tc -HMDP, right ^{99m}Tc -MDP)

正常群、骨疾患群および両者の合計において、いずれも L/B, J/B とともに HMDP の方が高値を示した。当然のことながら、骨疾患群では病巣部への RI の集積のため正常群よりそれぞれ低値を示している。

次に同一症例で、L/B, J/B の経時的変化を調べてみた。第3腰椎、仙腸関節に病変のない2症例につき、5, 30, 60, 120, 180, 240分の Data を採取し、両核種の比較検討を行なった。結果を Fig. 5 に示す。第一症例は66歳男性で肺癌症例、第二症例は65歳、女性、左乳癌症例で骨転移検索のため骨シンチグラフィーが行なわれたものである。

初期には両者の間に差はないが、120分以降で、時間とともにやや HMDP の方が高くなる傾向がうかがわされた。



Fig. 7 Case 1; 47-year-old woman, right breast cancer with bone metastasis to right scapula and humeral head. (left 99m Tc-HMDP, right 99m Tc-MDP)

Fig. 6 は第二症例の HMDP, MDP の経時的シンチグラムである。投与量は両者とも 18mCi, 同一撮影条件で行なったものである。120分から240分までは両者とも良好な像であるが、骨の鮮鋭度は HMDP の方が優れていると思われる。

2)② シンチグラムの評価

両核種によるシンチグラムの評価を Table 3 に示す。Grade I, II を合わせると HMDP 88.2%, MDP 62% でやや HMDP の方が多く、Grade III では、それぞれ 11.8%, 37.5% と MDP の方が多く、若干、骨描出の不鮮明なものが多くなっている。診断不能例は両者ともにみられなかった。

Table 3 Evaluation of skeletal images

	HMDP	MDP
Grade I	4 (23.5%)	3 (18.8%)
Grade II	11 (64.7%)	7 (43.8%)
Grade III	2 (11.8%)	6 (37.5%)
Grade IV	0 (0%)	0 (0%)
Total	17	16

一方、骨病巣の描出性についても少数例ながら検討を加えた。即ち、肺癌、前立腺癌、および乳癌の骨転移の認められた3例に2カ月以内に両核種によるシンチグラフィーを行ない、病巣の描出の程度を比較してみたが両者とも病巣は明瞭に表わされその鮮鋭度にも明らかな差は認められなかった。

2)③ 症例提示

症例 1. 47歳、女性。右乳癌にて、根治的手術後、右肩甲骨、右上腕骨頭部に転移のみられた症例である (Fig. 7)。左が HMDP、右が MDP による骨シンチグラムで、ほぼ同時期のものである。両者とも、転移巣の描出は明瞭であるが、正常骨の描出度等を含めて、全体像としては HMDP の方がやや優れていると考えられる。

症例 2. 16歳、女性。HMDP を用いた左脛骨、メタフィーシスの骨肉腫の症例 (Fig. 8)。左大腿骨、脛骨のメタフィーシスに強い限局性の RI 集積像がみられる。

症例 3. 54歳、男性。肺癌で HMDP による



Fig. 8 Case 2; 16-year-old woman, osteosarcoma of left femur. (^{99m}Tc -HMDP)

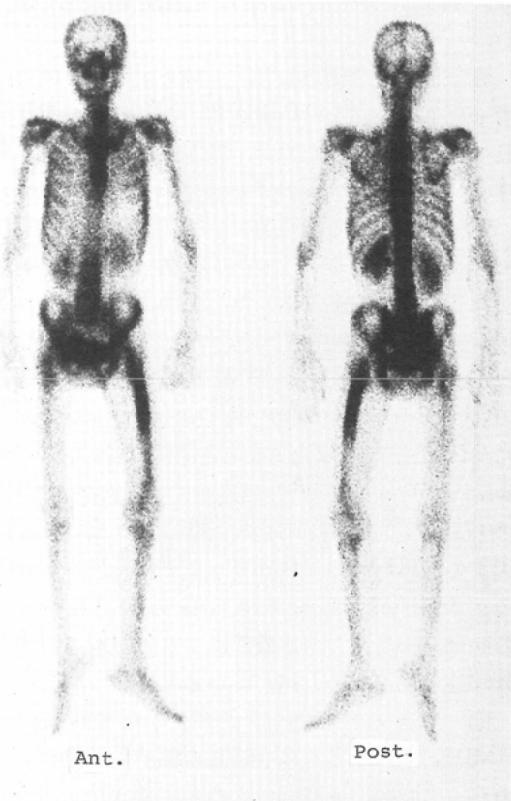


Fig. 9 Case 3; 54-year-old man, lung cancer with pulmonary hypertrophic osteoarthropathy of left femur. (^{99m}Tc -HMDP)

全身スキャン像 (Fig. 9). 明らかな転移巣はなく、左大腿骨近位部に、pulmonary hypertrophic osteoarthropathy による diffuse な RI 集積像が認められた。

IV. 考 察

優れた骨シンチグラフィー用核種の条件としては、骨集積性の高いこと、かつ疾患骨へより高い集積を示すこと、血中クリアランスが速く、それに関連してバックグラウンドの低いこと、などが挙げられる。今まで、これらの条件を満たすものとしては ^{99m}Tc -MDP が最も優れているとされていた⁷⁾⁸⁾⁹⁾。1979年 Tofe らにより、発表された

^{99m}Tc -HMDP は、さらに優れた核種であろうと期待されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。今回の我々の検討でも、ほぼ Tofe らの報告と同様の結果が得られた。

血中からのクリアランスは、RI 投与 2 時間までは、5人とも HMDP、MDP 両核種で、差は認められなかった。林¹¹⁾、村上¹²⁾らのラット、家兎による実験及び臨床検討では、HMDP の方が優れていると報告しているが、我々の臨床的検討では、やや異なる結果が得られた。

尿中排泄率も、5人で一定の傾向はなく、両核種に有意の差は認められなかった。しかしながらこれは、一回排尿（自尿）にて検討したものであ

り、採尿が不完全であった可能性も否定できない。

骨集積度の評価として、シンチメトリーによる骨一軟部組織比を HMDP 群、MDP 群のそれぞれの平均値で比較したが、諸家の報告¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾と同様に HMDP の優秀性が示唆された。

同一症例による経時的シンチメトリーでも同様の結果であり、特に120分以降で、両核種の差が大きくなる傾向がみられた。血中クリアランス、尿中排泄がほぼ同程度でありながら骨一軟部組織比がわずかではあるが HMDP の方が優れているのは、HMDP と MDP の extra-vascular space における分布が異なるためと推察される。即ち Bevan⁶⁾、Francis¹⁴⁾¹⁵⁾ らが述べている様に HMDP の方が構造的に骨に対する親和性の高い事に帰因すると思われる (HMDP は炭素原子に結合する水素原子が水酸基におきかわった構造をもち Francis らは、この水酸基により骨組織に対する親和性が高くなると述べている)。

同一患者の経時的シンチグラムの検討では、HMDP、MDP ともに3時間の像が最も優れていたが、2時間、4時間のものも大差なく、十分診断可能であると考えられる。HMDP 17人、MDP 16人のシンチグラムの視覚的評価では、骨描出度、解像能の点でやや HMDP が優れている結果となった。

なお、HMDP の臨床的使用に伴う副作用は認められなかった。

V. 結 語

1) 投与後、2時間までの血中よりの消失率は HMDP と MDP の間にほとんど差は認められなかつた。

2) 尿中排泄率においても、両者に有意の差は認められなかつた。

3) 第3腰椎対軟部組織比は、HMDP で 7.11 ± 2.53 (n=22) MDP で 5.49 ± 1.71 (n=23) となり、HMDP の方が有意に骨集積性が高かつた。左仙腸関節対軟部組織に於ても同様の結果であった。

4) 経時的にみた骨一軟部組織比は、120分以

降で HMDP の方が高くなる傾向が認められた。

- 5) 得られたシンチグラムは、骨描出度、解像能の点で HMDP の方が優れていた。
- 6) 経時的骨シンチグラムの検討では、両核種とも2時間から4時間までは十分診断可能であり、特に3時間の像が優れていた。
- 7) 病巣の描出に関しても症例でみられる通り HMDP で十分満足できる結果が得られた。

文 献

- 1) Subramanian, G. and McAfee, J.G.: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. Radiology, 99: 192-196, 1971
- 2) Perez, R., Cohen, Y., Henry, R., Panneciere, C.: A new radiopharmaceutical for ^{99m}Tc bone scanning
- 3) 浜本 研、藤田 透、高坂唯子、山本逸雄、坂本 力、森田陸司、森 徹、鳥塚莞爾: ^{99m}Tc 標識ビロリン酸による骨シンチグラフィの臨床的検討。核医学, 11: 637-645, 1974
- 4) Gastronovo, F.P. and Collahan, R.J.: New bone scanning agent: ^{99m}Tc-labeled 1-hydroxyethylidene-1, 1-disodium phosphonate. J. Nucl. Med., 13: 823-827, 1972
- 5) Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J., Kallfelz, F.A. and Thomas, F.D.: Technetium-99m-methylene diphosphonate-a superior agent for skeletal imaging. J. Nucl. Med., 16: 744-745, 1975
- 6) Bevan, J.A., Tofe, A.J., Francis, M.D., Barnett, B.L. and Benedict, J.J.: ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate (HMDP): A new skeletal imaging agent. Radiopharmaceuticals II. Proceedings of the 2nd International symposium on Radiopharmaceuticals, Seattle, 645-654, 1979
- 7) 市川恒次、伊藤安彦、村中 明、横林常夫、内田昌宏、木村修治、今城吉成: ^{99m}Tc-methylene diphosphonate の骨集積性に関する基礎的、臨床的検討。核医学, 13: 129-136, 1976
- 8) 川平幸三郎、仲山 親、鶴海良彦、鴨井逸馬、一矢有一、蓮尾金博、森田一徳、松浦啓一: ^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィ。臨床と研究, 54巻12号: 320-324, 1977
- 9) 宮前達也、菅 正康、関 守雄、中河 広: ^{99m}Tc-methylene diphosphonate による骨シンチグラフィーの臨床知見。Radioisotopes Vol. 26, No. 11: 807-809, 1977
- 10) Bevan, J.A., Tofe, A.J., Benedict, J.J., Francis, M.D. and Barnett, B.L.: Tc-99m HMDP (Hydroxymethylene Diphosphonate): A radio-

- pharmaceutical for skeletal and acute myocardial infarct imaging. 1. Synthesis and distribution in animals. *J. Nucl. Med.* 21: 961-966 1980
- 11) Edward B. and Silberstein, M.D.: A radio-pharmaceutical and clinical comparison of ^{99m}Tc -Sn-hydroxymethylene diphosphonate with ^{99m}Tc -Sn-hydroxyethylidene diphosphonate. *Radiology*, 136: 747-751, 1980
- 12) 林 美規, 高橋啓悦, 古川憲一, 葉杖正昭, 芝辻 洋, 安田憲幸, 田中公輝, 吉川一郎, 前田要, 浜田信夫: 新しい骨スキャニング剤としての ^{99m}Tc -ヒドロキシンジホスホン酸の検討. *Radioisotopes* 30: 38-39, 1981
- 13) 村中 明, 伊藤安彦, 大塚信昭, 長井一枝, 寺島秀彰, 柳元真一, 加地辰美, 中野靖子, 林美規, 葉杖正昭: ^{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—。投稿予定。
- 14) Francis, M.D., Ferguson, D.L. and Tose, A.J.: Comparative evaluation of three diphosphonates: In vitro adosorption (C-14 labeled) and in vivo osteogenic uptake (Tc-99m complexed). *J. Nucl. Med.*, 20: 655 (abstract), 1979
- 15) Jones, A.G., Francis, M.D. and Davis, M.A.: Bone scanning: Radionuclidic reaction mechanism. *Semin. Nucl. Med.*, 6(11): 3-18, 1976