

^{99m}Tc -EHDP를 이용한 전신 골격주사

전주 예수병원 방사선과

박희영 · 채유순 · 김종덕 · 양병철 · 이학송

--Abstract--

Whole-Body Scanning With ^{99m}Tc -EHDP

H.Y. Park, M.D., Y.S. Chae, M.D., J.D. Kim, M.D.,
B.C. Yang, M.D., H.S. Rhee, M.D.

*Department of Radiology, Presbyterian Medical Center,
Jeonju, Korea,*

Bone scanning has changed the management of patients and has increased the understanding of number of diseases affecting the skeleton. Early diagnosis of benign and malignant bone disease has become possible many months before a standard x-ray or enzyme measurement confirms the pathologic process.

Whole-body bone scanning is a non-invasive, safe, and easy procedure. ^{99m}Tc is the good for skeletal image. The relative cost of this is low, its availability is widespread, and it is obtainable in generator form, with a good shelf-life, thus being available whenever required. It also has an absence of a particle emission, decaying by a single gamma ray of reasonable energy (140 KeV) with a good physical half-life (6 hours).

We have 36 cases of whole-body scanning with ^{99m}Tc -EHDP.

The result are as follows:

1. In 36 cases, positive bone scanning and negative X-rays were found in 22.2% of the patients, and in positive x-rays bone scanning showed almost positive.
2. In 4 cases, bone scanning showed increased uptake of radioactivity in primary bone tumor.
3. Also bone scanning showed increased uptake of radioactivity in amputative or operative site.
4. In 1 case of osteomyelitis, x-rays showed negative findings, but bone scanning showed increased uptake of radioactivity in site to suspect clinically. So bone scanning is very sensitive indicator of bone infections-the early detection of osteomyelitis and septic arthritis is fundamental in order to prevent demarg to the bones and joints.

서 론

골격주사는 골격계의 이상을 찾는 데 예민하고 정확하며 상대적으로 경제적인 검사방법이다.

방사성 동위원소를 이용한 골격주사는 악성종양의 골격전이를 조기에 발견하고 방사선치료 및 수술에 도움이 되며, 골수염, 골절, Paget's 질병, 골격의 석회화 등 양성질환의 조기진단 및 치료에 도움이 된다.

특히 악성종양의 전이를 조기발견하는데 있어서 단순방사선촬영으로는 골격구성 성분이 50% 이상 파괴되지 않으면 병소부위를 쉽게 알 수 없으나 골격주사로 는 쉽게 진단될 수 있다.

골격주사는 비침투성이며, 안전하고, 손쉬운 방법이므로 여기에 이용되는 방사성 동위원소는 최근 몇 년을 통하여 크게 발전해 왔다. ^{1),2),3),4)}

많이 이용되는 골격주사용 동위원소는 ⁸⁵Sr, ^{87m}Sr, ¹⁸F, ⁶⁸Ga 등이 있었으나^{5),6),7)} 1971년 Subramanian 과 McAfee에 의해서 처음으로 ^{99m}Tc에 Tripolyphosphate와 Stannous Chloride를 결합시켜 얻은 핵제제로 동물실험 즉 골격주사 및 방사성 가평분석을 통하여 아주 좋은 골격주사용 핵제제로 각광받게 될 것이라고 발표했다. ^{8),15),16),17)}

^{99m}Tc는 ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc generator로 생산되는 난핵제제로써 반감기가 6.04시간이며, 140Kev의 에너지를 갖

고 단순감마선만을 방출하며, 값이 저렴하고, 광범위하게 사용된다.

그후 많은 학자들이 ^{99m}Tc를 이용한 골격주사의 핵제제를 연구하여 ^{99m}Tc-Polyphosphate, ^{99m}Tc-Pyrophosphate, ^{99m}Tc-EHDP (ethylenedihydroxydiphosphonate)와 ^{99m}Tc-MDP (methylenediphosphonate) 등이 나왔다. ^{9),10),11),12),13)}

금번 본 예수병원 방사선과에서는 설치된 소규모 방사로 ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generator를 이용하여 ^{99m}Tc인 핵제제를 얻는다. ^{99m}Tc에 여러가지를 결합시켜 갑상선주사, 간주사, 뇌주사등을 시행하고 있으며 자체생산한 ^{99m}Tc를 diphosphate에 결합시킨 ^{99m}Tc-EHDP로 전신골격주사 36예를 경험하였기에 문헌과 함께 보고하는 바이다.

대 상

1977년 3월부터 1977년 12월까지 본 병원에서 ^{99m}Tc-EHDP를 이용하여 악성종양환자로 진단받고 초기에 전이를 발견하고자 또 원인모를 골격계통에 동통이 있을 때, 골수염이 의심되었을 때 36예를 대상으로 전신골격주사를 시행하였다. Table "1"과 같이 36예중 유방암이 6예, 자궁경부암이 8예, 난소종양이 1예, 위암이 3예, 폐암이 2예, 골수 및 연조직종양이 6예, 임파종양이 1예, 척수종양이 1예, 비인강암이 1예, 골수염이 2예, 원인모름이 5예로 나타났다.

Table 1 : Distribution of Disease, Sex and Age

| Diseases | No of Cases | Sex | | Age | | | | | | |
|--------------------------|-------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
| | | male | female | 0~9 | 10~19 | 20~29 | 30~39 | 40~49 | 50~59 | 60~79 |
| Breast Ca | 6 | | 6 | | | | 4 | 1 | | 1 |
| Cervical & Ovarian Ca | 9 | | 9 | | | | 2 | 5 | 2 | |
| Gastric Ca | 3 | 1 | 2 | | | | | 3 | | |
| Lung Ca. | 2 | 2 | | | | | | | 1 | 1 |
| Bone & Soft tissue tumor | 6 | 4 | 2 | | 2 | 1 | 2 | | | 1 |
| Hodgkin's disease | 1 | | 1 | | | | 1 | | | |
| Nasopharyngeal Ca | 1 | 1 | | | | | | | 1 | |
| Inflammation | 2 | | 2 | 1 | | | | 1 | | |
| Unknown origin | 5 | 2 | 3 | | | | 1 | | 3 | 1 |
| Spinal cord tumor | 1 | 1 | | | | | | 1 | | |
| Total | 36 | 11 | 25 | 1 | 2 | 1 | 10 | 11 | 7 | 4 |

방 법

이번 임상연구에 사용된 핵제제는 한국원자력연구소에서 제조된 ^{99m}Mo 를 본병원에서 설치된 ^{99m}Mo - ^{99m}Tc generator로 얻은 핵생성체인 ^{99m}Tc 를 Diphosphate에 결합시켜 ^{99m}Tc -EHDP를 골격주사에 사용하였다. 전신 골격주사에 사용된 기체는 Ohio-nuclear회사 제품인 Ohio-nuclear series 84형태인 scanner다. 조준장치는 53 5224-L모형이며, ^{99m}Tc -EHDP의 투여량은 정상성인에서는 10~15mCi정도를 또 소아에서는 Webster's rule; $(\text{age}+1)/(\text{age}+7) \times \text{adult dose}$ 를 이용하여 양을 정하고 정맥주사하였다. 방광에 Forey-catheter를 삽입하여 배뇨가 잘 되도록 했으며, 투여후 3~4시간이 지난후에 골격주사를 시행하였다. Scanimage ratio는 1:1, 1:2, 또 1:5중에 1:2를 택했으며, 골격주사하는 시간은 2~3시간정도 걸렸다. ^{9), 10), 11), 12), 14), 15)}

성 적

위와같은 방법으로 전신 골격주사 36예를 임상경험하였기에 그 결과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Table 2과 같이 병적인 장소에서 방사성 양이 증가되는 부위는 원발성종양 부위에 4예, 골격계의 절단부위 혹은 수술부위에 3예, 원발성종양에서 골격계에 전

Table 2. Site of abnormal increased uptake of isotope

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| 1. Primary site of tumor | 4 |
| 2. Trauma or operation site | 3 |
| 3. Metastatic focus | 18 |
| 4. Inflammation site | 2 |
| 5. Normal | 9 |
| (contained hydronephrosis5) | |
| Total | 36 |

이된 부위에 18예, 염증성으로 인한 골수염 부위에 2예 정상적인 골격주사는 9예가 나왔으며, 정상증 5예에서 자궁경부암의 합병증인 수신증 증세로 신장부위에 방사성양이 증가되는 것을 보았다.

Table "3"와 같이 여러종류의 원발성종양에서 골격계에 전이된 양상을 또 골수염의 초기 증상에서 전신 골격주사의 단순방사선촬영으로 그 결과를 비교하였다.

Table 3. Comparison of bone scans with x-rays in various malignancies and inflammation

| | Scan : + | + | - | - | Total |
|----------------------------|-----------|-------|------|-------|-------|
| | X-ray : + | - | + | - | |
| Breast Ca. | 4 | 2 | | | 6 |
| Cervical and ovarian Ca. | | 3 | | 6 | 9 |
| Gastric Ca. | 1 | 2 | | | 3 |
| Lung Ca. | 2 | | | | 2 |
| Bone and soft tissue tumor | 6 | | | | 6 |
| Hodgkin's disease | 1 | | | | 1 |
| Nasopharyngeal Ca. | 1 | | | | 1 |
| Inflammation | 1 | 1 | | | 2 |
| Unknown origin | 3 | | 1 | 1 | 5 |
| Spinal cord tumor | | | 1 | | 1 |
| Total | 19 | 8 | 2 | 7 | 36 |
| | 52.8% | 22.2% | 5.5% | 19.5% | |

1. 골격주사와 단순방사선촬영에서 양쪽 다 이상병소를 나타낸것은 36예중 19예로 52.8%로 나타났다.

2. 골격주사는 이상병소로, 단순방사선촬영에서는 정상으로 나타낸것은 36예중 7예로 22.2%로 나타났다 (Fig 1. 2. 3. 4).

3. 골격주사는 정상이고 단순방사선촬영은 이상병소로 나타낸것은 36예중 2예로 5.5%로 나타났다.

4. 골격주사와 단순방사선촬영에서 양쪽 다 정상인것은 36예중 7예로 19.5%로 나타났다.

총괄 및 고찰

동위원소를 이용하여 골격주사를 시행할 수 있는것은 골격생성과정에서 동위원소가 골의 무기물 계통에 침착되기 때문이다. 특히 원발성종양이나, 전이된종양 골수염 등 병소부위와 골격절단 부위에는 반응적인 골격생성과정이 왕성하게 일어나며, 역시 골연화성 혹은 골경화성 골격파괴에서도 주위에 대사과정이 왕성하게 일어난다. 골격생성과정에서는 골의 무기물인 hydroxyapatite ; $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \text{Ca} (\text{OH})_2$ 가 많이 결정구조에 축적된다. ^{99m}Tc Phosphates는 아마도 화학흡수작용으로 hydroxyapatite의 생성과정에서 결정체의 표면에 강력하게 부착되므로 골격주사에 나타나며, 병소부위에 더 많이 방사성양이 증가되는것은 골격생성과정이 왕성하기 때문이다. ^{9, 14, 18, 19, 20)}

정상인에서 방사성 양이 증가되는 부위는 다음과 같다. 장골의 말단부위에 대칭적으로 방사성 양이 증가

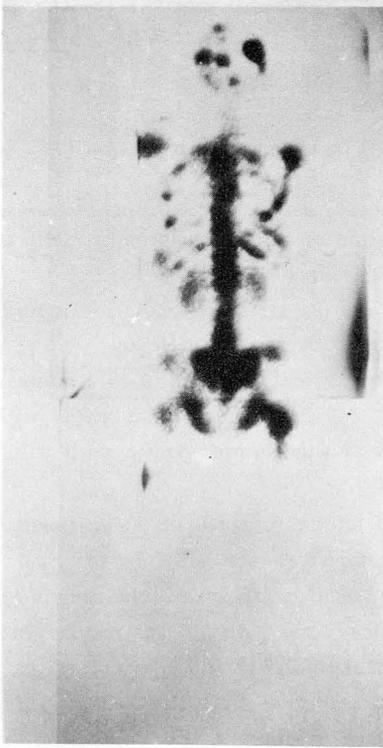


Fig. 1. A-P film of whole body scanning showing multiple sites of increased uptake of radioactivity in the skull, ribs, spine, shoulder and left femoral head.

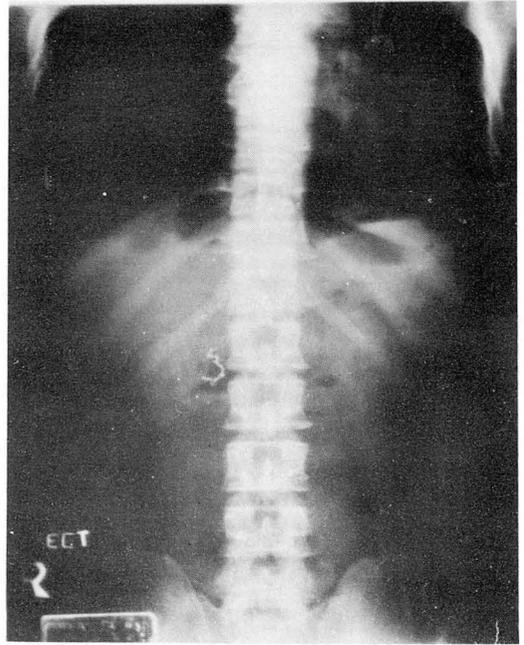


Fig. 3. A-P film of T-L spine showing no evidence of abnormal findings.

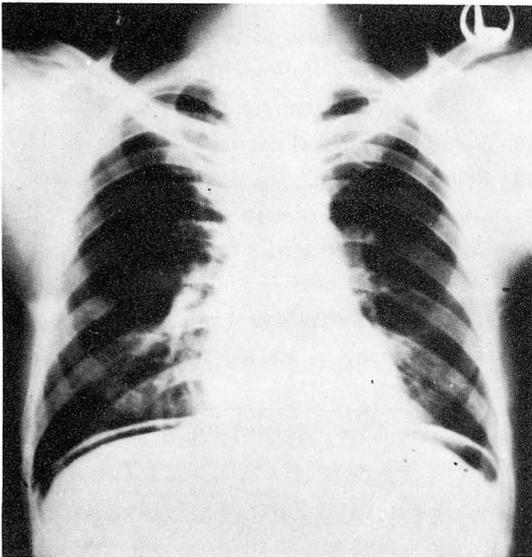


Fig. 2. P-A film of chest showing no evidence of abnormal findings.
Incidentally pneumoperitoneum.

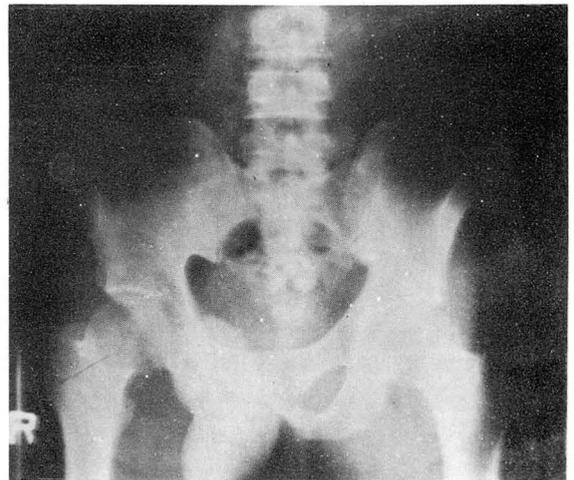


Fig. 4. A-P film of pelvis showing no evidence of abnormal findings.

되고, 또 젊은 환자에서는 성장하는 관절부위와 양쪽 견갑골의 각, 척골과 장골사이의 관절, 흉골, 두개골의 기저부, 늑연골의 관절에 방사성 양이 증가된다.

1, 2, 22, 29, 30)

형소부위에 이용되는 골격주사의 적응증은 다음 Table 4와 같다. ^{1,3,4)}

Table 4. Indications for bone scanning

1. Identification of bone pain of unknown origin
2. Screening of patients with suspected malignancy
3. Preoperative staging for carcinoma of the breast, bronchus, and prostate. Follow-up after treatment
4. Planning of radiotherapy
5. Selection of sites for bone biopsy
6. Detection and follow-up of primary bone disease
7. Early identification of soft tissue lung metastasis from primary bone tumor
8. Assessment of trauma to the skeleton. Differential diagnosis of fissures, recent and old fractures
9. Differential diagnosis of compression fractures in the spine
10. Localization of inflammatory bone disease. Follow-up after treatment
11. Localization of sites of Paget's involvement. Follow-up after treatment
12. Detection of soft tissue calcification. Renal failure. Renal dialysis

특히 골격계가 원발성종양에서 흔히 전이 되는 장소이므로 초기에 전이를 발견하는 것과 골수염의 조기진단, 일찍 압박골절을 발견하므로 임상적으로 치료에 큰 도움이 된다. ^{13, 21, 22, 23)}

단순방사선촬영과 혈청 효소측정보다는 골격주사가 골격계의 이상병소를 찾는 데 예민하고, 정확하며, 경제적이고, 또 비침투성이고, 안전하며 쉬운 방법이다. 즉 단순방사선촬영에서는 50% 이상 골격성분이 파괴되어야 이상 병소가 나타난다. 그러므로 골격주사의 가치가 상승 되는 것 같다. ^{1, 2, 3, 4, 9, 24, 28, 35)}

골격주사의 핵제제로 요구되는 질적인 문제는 다음 Table 5와 같다. ^{3, 4)} 여기에 만족하는 핵제제를 추구하면서 최근 몇년까지 많이 쓰이는 골격주사의 핵제제

는 ⁸⁵Sr, ^{87m}Sr, ¹⁸F 등이 있었으나 1971년 G. Subramanian과 J.G. McAfee ^{8,15,16,17)}가 처음으로 ^{99m}Tc를 골격주사의 핵제제로 사용한 후에 가장 좋은 핵제제로 각광 받기 시작했다.

Table 5. Desirable qualities of a bone scanning agent

1. Emission of a single photon of moderate energy (140 to 600 keV)
2. Absence of particulate radiation (including low internal conversion coefficient)
3. Short physical half-life (2 to 4 hours)
4. Long shelf-life; can be combined with 3 by means of a generator system with a long-lived parent
5. Rapid uptake by bone of a significant fraction of the injected dose
6. Rapid renal excretion of the remaining dose; when combined with 5, this results in a high bone-background ratio
7. Short effective half-life (enables frequent, repetitive studies to be performed without residue from preceding scans)
8. Millicurie dose possible (results in shorter scanning time or increased resolution or both)
9. Minimal fecal excretion (obviates bowel cleansing)
10. Low radiation dose to bone, whole body, and excretory organs (follows from 3 and 6)
11. Available, pyrogen-free form
12. Nontoxic chemical carrier
13. Reasonable cost
14. Concentrates in tumors and infections
15. Concentrates in newly forming bone
16. Maybe safely used in children for study of benign disorders (follows from 10)
17. Scanning may be started shortly after injection

다음 Table 6.7과 같이 ^{99m}Tc-pp가 물리학적 또 생화학적으로 좋은 핵제제다. ^{2, 5, 9,10)} ^{99m}Tc는 값이 저렴하고, 광범위하게 사용되며, ⁹⁹Mo-^{99m}Tc generator로 손쉽게 구하며, 좋은 Self-life을 갖고, 단순 감마선만을 방출하며, 140Kev 정도의 에너지를 방출하고 반감기가 6.04시간인 장점이 있다. ^{8, 25,26, 24)} 그러므로 ^{99m}Tc-Polyphosphate가 처음에는 좋은 핵제제로 등

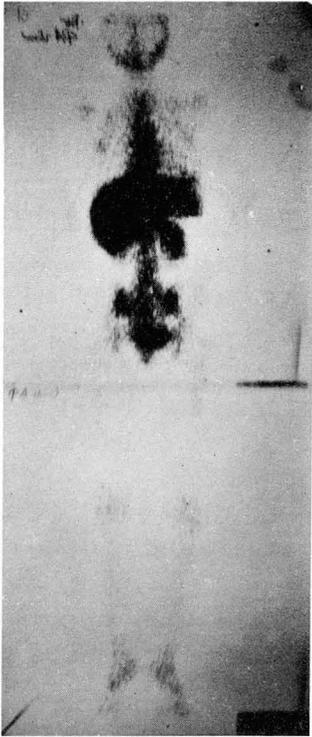


Fig. 5. Normal whole body scanning.

Table 6. Comparison of the physical characteristics of various bone-seeking radionuclides

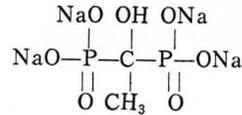
| Nuclide | T _{1/2} | meV | Dose | Rads/mCl | | |
|----------------------|------------------|-------|--------|----------|------|-------------|
| | | | | whole | bone | marrow body |
| ⁸⁵ Sr | 65 days | 0.514 | 100uCl | 31 | 9 | — |
| ¹⁸ F | 1.8 h | 0.511 | 2-4mCl | 0.2 | 0.05 | 0.07 |
| ^{99m} Tc-pp | 6.0 h | 0.140 | 10mCl | 0.05 | 0.01 | 0.01 |

Table 7. Comparison of the biological characteristics of various bone-seeking radionuclides

| | |
|----------------------|---|
| ⁸⁵ Sr | 32% localizes in bone 1 h |
| | 50% excreted urine/stool 48 h |
| ¹⁸ F | 50% localizes in bone 2 h |
| | 40% excreted urine 2 h |
| | Rate of localization & bone blood flow |
| ^{99m} Tc-pp | 55% localizes in bone 2-3 h |
| | 95% excreted urine 3-4 h |
| | 10% whole body |
| | Rate of localization & bone blood flow and bone extraction efficiency |

장했으나 그후 많은 연구를 거듭하여 ^{99m}Tc에 결합된 phosphate 제제는 여러종류가 나왔다. 대표적인 것은 ^{99m}Tc-Polyphosphate, ^{99m}Tc-Pyro phosphate, ^{99m}Tc-EHDP,와 ^{99m}Tc-MDP등이 있다. 이중 ^{99m}Tc-diphosphate가 아주 더 좋은 골격주사의 핵제제로 등장되었다. 1,2,9,10,11,12,14,15,17,18,19,23,31) 그 이유는 첫째로 혈청정화치는 polyphosphate와 pyrophosphate 보다는 diphosphate가 더 신속하며, 둘째로 골과 연조직의 비율은 ^{99m}Tc-polyphosphate는 1.7 : 1이고 ^{99m}Tc-diphosphate는 6.6 : 1이다. 셋째로 diphosphate P-C-P는 Polyphosphate의 P-O-P 보다 효소의 가수분해에 더 안정되어있다. 넷째로 diphosphate가 독성이 매우 약하다.

^{99m}Tc-EHDP의 구조식은 다음과 같다.



그러므로 diphosphate을 이용한 전신골격주사는 골격계의 전이를 더 예민하게 발견할 수 있으며, 연조직의 석회화 및 원발성종양에도 방사성 양이 증가된다^{27,32,36)} 또 ^{99m}Tc-diphosphate가 신장으로 통해 빨리 배설되므로 뇨로의 병소도 쉽게 알 수 있다. 즉 수신증에서 신장부위에 수신증의 정도에 따라 방사성 양이 증가되는 것을 볼 수 있다. 2,9,20) 그리고 골수염의 초기에 단순방사선촬영에서 골격의 파괴가 없이도 방사성 양이 증가되는 것이 특징이다. 그 이유는 골격계에 혈류의 증가, 세포외의 공간증가, 또 대사과정이 증가되므로 핵제제가 많이 침착되어 방사성 양이 증가된다. 19,33) Fig. (6.7)

국소골격주사보다 전신골격의이 점은 쉽게 방사성 양의 증가를 비교하여 알 수 있으며 또 알지 못하는 부위에도 방사성 양의 증가로 병소를 쉽게 찾을 수 있는 장점이 있다.³⁴⁾

결론

^{99m}Tc-EHDP로 원발성 악성종양인 환자들의 골격계 전이를 초기에 알기 위해 또 초기에 골수염을 진단하기 위하여 골격주사를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 단순방사선촬영에서는 22.2%에서 전이된 병소를 찾지 못했으나 골격주사에서는 임상증세와 동일한 곳에 방사성 양이 증가로 전이를 쉽게 알 수 있었고 단순방사선촬영에서 전이된 병소를 발견된 곳은 거의 100%에서 골격주사는 방사성 양이 증가 되었다.

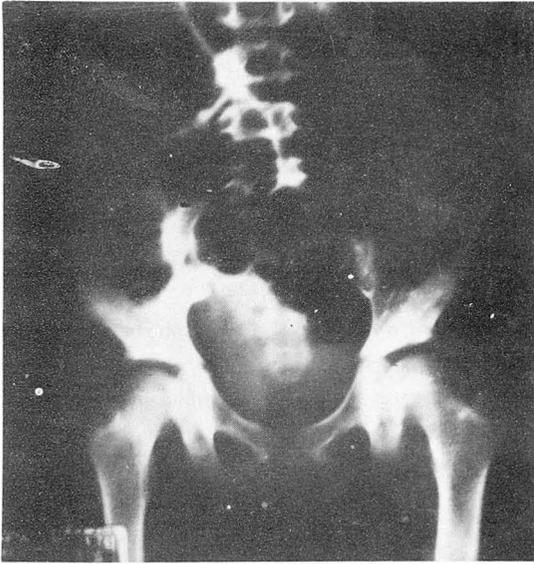


Fig. 6. A-P film of pelvis showing no evidence of abnormal findings.

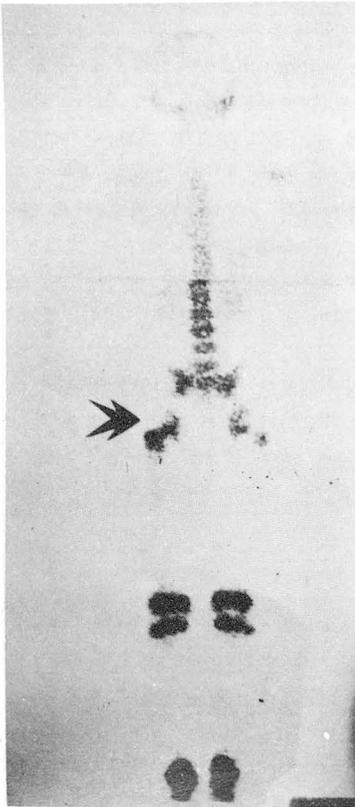


Fig. 7. A-P film of whole body scanning showing increased uptake of radioactivity in the right femoral head.

2. 4대에서 원발성 병소에도 방사성 양이 증가되었다.

3. 골격의 절단부위 및 수술부위에 현저한 방사성 양이 증가되었다.

4. 1대에서 골수염이 의심되는 환자는 단순방사선촬영에서는 정상이었으나, 골격주사에서는 임상소견과 같이 동일 부위에 방사성 양이 증가되므로 초기에 진단이 가능 하였다.

5. 정맥성 신우촬영상에서 수신증 또 신장불기능이 의심되는 환자에서 신장부위에 방사성 양이 증가되므로 수신증으로 진단하였다. 특히 자궁경부암으로 방사선치료를 받은 환자에서 더 많이 나타났다.

6. 초기에 전이된 병소를 발견하므로 치료계획에 큰 도움이 되었다.

7. $^{99m}\text{Tc-EHDP}$ 는 값이 저렴하고, 반감기가 6시간정도며 140Kev의 에너지를 갖고, 단순 감마선만을 방출하며, 인체에서 다른 골격주사의 핵제제보다 빨리배설되며 독성이 약하고, 양질의 골격주사를 나타내므로 좋은 골격주사의 핵제제라 생각된다.

REFERENCES

1. Clinical use of bone scanning L.W. Brady, M.D. and M.N. Croll: *Skeletal radiology* 1, 161-167, 1977. (*Journal of the international skeletal society*).
2. P.J. Ell, J. Dash, and J. Raymond: *Bone Scanning; A review on purpose and method. Skeletal Radiology* 1, 33-45, 1976.
3. Principles of Nuclear medicine; by Henry N. Wagner, Jr., M.D.
4. Basic nuclear Medicine; by Sheldon Baum, M.D. & Roland Bramlet, Ph.D.
5. Quinn, J.L., Crews, M.C., and Westerman, B.R.: *Technetium-99m VS. Fluorine-18 Bone Scanning Agents: Advantages and Disadvantages. Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy, Oct. 1972. 23-28, 1972.*
6. Parvoz H. Shirazi, M.D., Garimetz V.S., Rayud Ph.D. & Ernest W. Fordhar, M.D.: ^{18}F bone scanning; Review of indication and results of 1,500 scan. *Radiology* 112:361-358, Aug. 1974.
7. David M. Sklaroff, M.D. & N. David Charkes, M.D.: *Early detection of bone lesions by photoscanning with radioactive strontium. Cancer* 20 734

-737, 1967.

8. Subramanian G., McAfee J.G.: *A new complex of ^{99m}Tc-polyphosphate for skeletal imaging. Radiology 99:192-196, Apr. 1971.*
9. Henry P. Pendergrass, M.D. Majic S. Potsaid, M.D.; *The clinical use of ^{99m}Tc-Diphosphonate (HEDSPA): & Frank P. Castronovo, Jr., Ph.D. Padio. 107:557-562, June 1973.*
10. Silberstein F.B., Saenger E.L., Tofe A.J., Hee -Myung Park: *Imaging of bone metastases with ^{99m}Tc-Sn-EHDP (Diphosphonate), ¹⁸F. & skeletal radiology; Radiology 107:551-555, June 1973.*
11. Castronovo F.P. Jr., Callahan R.J.: *New bone scanning agent; ^{99m}Tc-labelled 1-hydroxy-ethylidene-1, 1-hydroxy-ethylidene-1, 1-disodium phosphonate, J. Nucl. Med. 13:823-827, Nov. 1972.*
12. Tofe A.J., Francis M.D.: *In vitro optimization studies in animals with the bone scanning agent ^{99m}Tc-Sn-EHDP (abst) J. Nucl. Med. 13:472, June 1972.*
13. Geslien, George E.; Thrall, James H.; Espinosa, John L.; Older, Robert A.: *Early detection of stress fractures using ^{99m}Tc-polyphosphate; Radiology 121:83, 1976.*
14. King W.R., Francis M.D., Michael W.R.: *Effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on bone formation. Clin. Orthop. 78:251-270, July-Aug. 1971.*
15. Subramanian G., McAfee J.G., Blair R.J., Donnor T.; *^{99m}Tc-EHDP; A potential radiopharmaceutical for skeletal imaging J. Nucl. Med. 13, 947 (1972).*
16. Subramanian, G., McAfee, J.G., Bell, E.G., Blair, R.G., O'Mara, R.E., and Ralston, P.H.: *^{99m}Tc-labelled Polyphosphate as a skeletal imaging agent. Radiology, 102:701-704, 1972.*
17. Subramanian, G.; McAfee, J.G., Blair, R.J.; et. al.: *Technetium-99m-methylene diphosphonate-a superior agent for skeletal imaging; comparison with other technetium complexes, I Nucl. Med. 16 (1975) 744, Radiology 119:767, 1976. Proc. First World Congress of Nuclear Medicine 1974.*
18. Yano, Y., McRae, J., Van Dyke, D.C., and Anger, H.O.: *Technetium-99m-Labelled Stannous Ethane-Hydroxy-1, 1-diphosphonate: A New Bone Scanning Agent. J.N.M., 14:73-78, 1973.*
19. Siegel, Barry A.; Donovan, Richard L.; Alderson, Phillip O.; Mack, Gregory R.: *Skeletal uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate: in relation to local bone blood flow; Radiology 120:121, 1976.*
20. Lovegrove, F.T. A.; Ronal, P.M.; *Optimal scanning time with technetium-99m labelled bone agents (ab), Radio. 116:266, 1975.*
21. Sklaroff, D.M., Charles, N.D.; *Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy. Surg. Gynec. Obstet. 127, 763 (1968).*
22. Charkes, N.D., Valentine, G., and Gracitz, B.: *Interpretation of the Normal ^{99m}Tc-Polyphosphate Rectilinear Bone Scan. Radiology, 107:563-570, 1973.*
23. *Demonstration of myositis ossificans by ^{99m}Tc-pyrophosphate bone scanning: Suzuki, Yutaka; Hieda, Kinichi; Takeda, Masanori, Radiology 111:663, 1974.*
24. Huberty, John P.; Hattner, Robert S.; Powell, Malcolm R.; *^{99m}Tc-pyrophosphate Kit; a convenient, economical and High-quality skeletal-imaging agent (ab); Radiology 112:765, 1974.*
25. Hosain, Parvathi: *Technetium-99m labelled pyrophosphate; a simple and reproducible bone scanning agent (ab); Radiology 111:255, 1974.*
26. Weber, David A.; Keyers, Jr., John W.; Benadetto, William J.; Wilson, George A.; *Technetium-99m pyrophosphate for diagnostic bone imaging; Radiology 113:131, 1974.*
27. Woodbury D.H., Beierwaltes W.H.: *Fluorine-18 uptake & localization in soft tissue deposits of osteogenic carcinoma in rat & man. J. Nucl. Med. 8:646-651, Sep. 1967.*
28. Rosenthal, Leonard; Kaye, Michael: *Observation on the mechanism of ^{99m}Tc-labelled phosphate complex uptake in metabolic bone disease (ab); Radiology 119:512, 1976.*
29. Thrall, James H.; Ghaed, Nassar; Geslier, George E.; Pinsky, Steyen M.; Johnson, Merrill C.: *Pitfall in ^{99m}Tc-polyphosphate skeletal imaging*

- (ab), *Radiology* 116, 765, 1975.
30. Citrin D.L.; Bessent, R.G.; Tuohy, J.B.; Elns, S.T.; McGinlay E.; Greig, W. R.; Blumgart L.H.: *Comparison of phosphate bone-scanning agents in normal subjects in normal subjects and patients with malignant disease (ab)*. *Radiology* 117:765- 1975.
 31. Bisson, John; Vickers, Jr., Willian T., Bone Scan: *In clinical perspective (ab)*. *Radio.* 114:2 55, 1975.
 32. John, D. Osmond, III. M D.; Henry P. Pendergras, M.D.; Majic S. Potsaid, M.D.: *Accuracy of ^{99m}Tc-diphosphonate bone scans & Roentgenograms in the detection of prostate breast & lung carcinoma metastases*. *A.J.R.* 972-977, 1975.
 33. Diana O. Duszynski; M D., Jerald P. Kubn M. D., Ehsan Afshan; M.D. & M.N.Riddlesberger, Jr.; M.D.: *Early radionuclide diagnosis of acute myelitis*. *Radiology* 117:337-340, Nov. 1975.
 34. Houston J.L., Castronovo F.P. Jr., Potsaid M. S.: *A more efficient technique for total body skeletal image using the rectilinear scanner*. *J. Nucl. Med.* (Accepted for publication).
 35. Marion, Millicent A.; Per.eff, Lance V.: *Radioisotopic and radiological detection of bone metastases (ab)*, *Rad.* 116:254, 1975.
 36. Margarita M. Shultz, M.D.; Jose O. Morales, M.D.; Paul G. Fishbein, M.D.; and Allen J. Steinberg, M.D.; *Bilateral breast uptake of ^{99m}Tc-polyphosphate in a patient with metastatic adenocarcinoma*: *Radiology* 118:877-378, Feb. 1976.