

《原 著》

99mTc- 硫黄コロイドによる骨髓造血巣分布の研究

吉 岡 淳 夫 長 谷 川 真 尾 崎 幸 成
的 場 邦 和 有 森 茂 岩 崎 一 郎

緒 言

人骨髓造血巣の分布に関しては19世紀後半より人体解剖例についての検討が諸家により行なわれてきたが¹⁾、生存体における造血巣分布は研究手段のないまま放置されてきた。しかるに1953年 Anger 一派が⁵²Fe と gamma camera を用いて人骨髓造血巣分布を推定²⁾して以来最近は^{99m}Tc, ^{198m}Au, ⁵²Fe, ^{113m}In, 等の核種^{3), 8)} を用い、又 scintillation scanner から scintillation camera の改良に伴い、生体における骨髓造血巣の分布が議論されるようになった。

本邦においても上田、脇坂、観教授等によって^{99m}Tc と scintillation camera が導入された。私達も Gamma Ⅲ型 scintillation camera と^{99m}Tc を用いて血液疾患を中心骨髓造血巣の研究を行ったのでその方法並びに成績の概略を報告する。

材 料 と 方 法

⁹⁹Mo から^{99m}Tc 硫黄コロイドを精製するには、⁹⁹Mo-^{99m}Tc カウ より生理食塩水添加によって^{99m}TcO₄⁻ の 10~20ml を溶出し、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50w ×8) 約20ml に通してアルミニウムイオンを除いた⁸⁾。その溶出液 6.5ml に IN HCl 0.5ml と 0.02M Na₂S₂O₃ のゼラチン溶液 (12mg/ml) 1.0ml を加え、沸騰水浴上で 3 分間加熱した。硫黄折出のために白濁する。この液に IN-NaOH-Phosphate Buffer 1.5ml を加えて中和し、オートクレーブで 120°C, 1.5 気圧、20 分間滅菌した。かくしてえられた^{99m}Tc 硫黄コロイドの 3~10mCi を肘静脈より静脈注射した。静脈注射後 30 分より約 2 時間の間に scintillation camera で全身骨の放射能を追跡した。

岡山大学平木内科教室 (主任: 平木潔教授)

受付: 昭和44年9月25日

別刷請求先: 岡山市鹿田町 2-5-1

岡山大学平木内科 有森 茂 (〒700)

scintillation camera は 1,000 hole collimator を使用し、intensity 500, window 20, isotope peak 500, 3 × 10⁴ cpm で 3,000 speed/Type 107, black and white polaroid film (ASA 3 × 10³ DIN 36) を用いて撮影した。

この際 3 × 10⁴ cpm をうるのに肝では 5~10sec, 脾 5~8sec, 頭蓋骨 90~300sec, 骨盤骨 50~130sec を要した。

上肢 脊椎骨、胸骨を撮影する際は肝、脾からの放射能を block するため鉛板を体表に用いた。脾を鮮明に描出するためにはコリメーターに対して左上位 (第 I 斜位) を選んだ。35mm カメラを使用してのオートマチックドライブについてはネオパン SS (ASA 100) を用いて polaroid とほぼ同じ条件で撮影した。

⁵⁹Fe 鉄代謝は Polycove⁴⁾, Huff⁵⁾ の方法に準拠して行った。

操作上の問題点

本操作中陽イオン交換樹脂を通さない^{99m}TcO₄⁻ を用いて^{99m}Tc 硫黄コロイドを作成し、3名の患者に 5~10mCi 静脈注射を試みた。その結果 10mCi を投与した急性骨髓性白血病 (以下 AML) 1名では腹痛、頭痛を静脈注射直後より訴え始め、後に三叉神経痛を訴えた。また SMON の 1名および葉酸欠乏性貧血の 1名では 10mCi 静脈注射直後かなり強い臍部を中心とした疝痛様の腹痛、脊椎骨、四肢骨を中心とした骨痛並びに頭痛を訴えた。これらの疼痛は次第に減弱しながらも検査終了後約 18 時間持続した。しかも葉酸欠乏性貧血の患者は 1カ月後にも尚時として頭痛を訴えたが、^{99m}Tc との因果関係は明らかでない。更に他のサルコイドーシスの 1名は完全に調整した^{99m}Tc 硫黄コロイドで、静脈注射時より血管痛を訴え、次第に血管炎の像を呈して約 2 週間血管壁の肥厚を残した。ヘモクロマトーシスの 1名 (K.N.) は尋麻疹を生じ、再生不良性貧血 (以下再不貧) (M.K.) の 1名では鼻出血を招來した。本患者の凝固線溶系検査では、本検査後に I, II 相の障害を認め、プロトロンビン時間が延長した。これらの副作用はいずれも疾患に相

応して投与量を減することによって防止することができた。

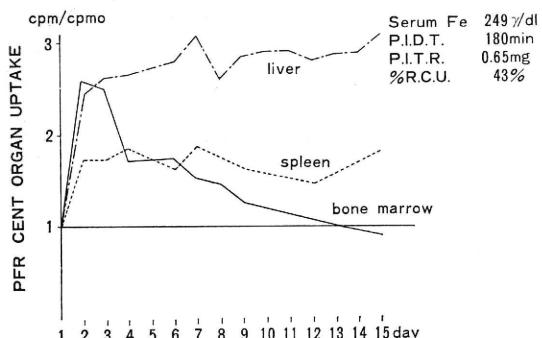
次に写真の粒子の大きさを小さくするには、intensity を 480~485 に下げる方が好ましいが、 $3 \times 10^4 \text{ cpm}$ をうる時間がやや延長して肝では 30sec、骨盤骨で 60sec を要した。また四肢末端部あるいは疾患によっては骨髓脂肪化の進んだ部分等の ^{99m}Tc 硫黄コロイドの分布の少ない場所では露出 cpm を多くすると筋あるいは血管等骨周辺の軟部組織の像がむしろ陽性像となって骨髓像は逆に陰性化、不鮮明になる傾向があるので、露出 cpm 量を 1×10^4 に下げた。この際骨髓像を問題とせず、全身骨の ^{99m}Tc 硫黄コロイド分布を定量的に測定する意図にたてばむしろ一定露出 cpm を選ぶよりは一定露出時間で撮影した像を検討すべきであろう。

scintillation camera と scintillation scanner とを比較すると scintillation camera の利点は所要時間が短かく、dynamic な追跡ができる点であるが、写真の像が小さく实物との比較が困難、また位置づけのためのマークが入れ難いのが欠点である。そして解像力と鮮明さの点では時間がかかっても scintillation scanner の方がまだ優れているように思われた。

症例の検討

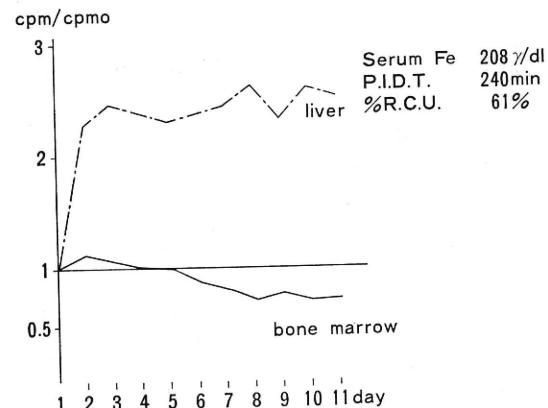
18才男性の健康人では頭蓋骨、上腕骨、肘関節、脊椎骨、骨盤骨、大腿骨、膝関節迄描出できるが、その陰影は概して弱く骨盤骨のみが強い陰影を示した。造血はほぼ正常と考えられる34才女性の SMON の患者では骨盤骨、頭蓋骨および大腿骨が鮮明で上腕骨、膝関節はやや不鮮明であった (Fig. 3)。摘脾術直後の再不貧症教室分類 I 型(骨髓内血球抑留型)の21才男性(M.T.例)では、 ^{59}Fe 鉄代謝は、Fig. 1 のごとく再不貧の中では健康人に近い

Fig. 1. ^{59}Fe distribution in the patient with hypoplastic anemia (case M.T. 20Y ♂)



代謝を示し、 ^{99m}Tc scintillation camera では他の再不貧に比べて最も鮮明な像を骨盤骨、腰椎肩甲関節でえているが、頭蓋骨、胸骨、肘関節ではやや不鮮明、上腕骨、大腿骨では島嶼状に濃厚な陰影を認めた。(Fig. 4.5)鮮明な部分の陰影は健康人よりむしろ濃かった。Y.M. 28才男性摘脾術後再不貧〔教室分類 I 型(骨髓内血球抑留型)〕および T.T. 31才男性摘脾術後再不貧〔教室分類 III 型(生成障害型)〕では大体同じ傾向を有しており、大腿骨、肘関節で島嶼状に非常に濃度の高い陰影を認めたがそれより末梢の骨および胸骨、頭蓋骨は不鮮明であった (Fig. 6)。尚両者共 ^{59}Fe 鉄代謝は健康人に比し、低下していたが、他の再不貧症例に比較すれば赤血球鉄利用率は上昇していた。(Fig. 2)。H.W. 29才男性再不貧〔教

Fig. 2. ^{59}Fe distribution in the patient with hypoplastic anemia (case T.T. 31Y ♂ after splenectomy)



室分類 I 型(骨髓内血球抑留型)〕および K.T. 53才女性再不貧〔教室分類 I 型(骨髓内血球抑留型)〕の 2 名の骨盤骨、大腿骨、肘関節、上腕骨は不鮮明で他の骨も明瞭な像はえられなかった (Fig. 7)。白血病では J. M. 47才男性慢性骨髓性白血病(以下 CML)では鮮明な部分なく、骨盤骨がやや鮮明、頭蓋骨、腰椎はびまん性の弱い陰影を示し、それ以外は描出されなかった。M.I. 32才男性急性骨髓性白血病(以下 ALM)は骨盤骨、大腿骨、膝関節、肩甲関節、上腕骨が充実したびまん性陰影を示し (Fig. 8)、頭蓋骨、肘関節の濃度はやや低下していた。J.I. 59才男性 AML は骨盤骨、大腿骨、膝関節は鮮明なびまん性陰影で肩甲関節、上腕骨、肘関節はやや不鮮明、他は不明であった。いずれもびまん性陰影であるが肩甲関節のみ軽度ながら陰影の濃淡があり島嶼状を示した。M.N. 33才男性慢性リンパ球性白血病(以下

CLL) では頭蓋骨, 骨盤骨, 大腿骨, 膝関節までがびまん性でやや鮮明。肩甲関節, 上腕骨, 前腕骨は不鮮明。他の部分は陰影を認めなかった。T.S. 48才男性急性リンパ球性白血病(以下 ALL) では骨盤骨, 大腿骨, 頭蓋骨, 上腕骨, 肘関節でびまん性のやや明瞭な像を, 脊椎骨ではやや不明瞭で他の骨は陰影を認めなかった。M.O. 52才赤血病は肩甲関節, 肘関節, 骨盤骨, 大腿骨, 膝関節で鮮明(Fig. 9)。頭蓋骨, 下腿骨, 足関節がややびまん性で不鮮明。肘関節, 前腕骨が島嶼状であるが全

般的に鮮明でよく判別できた。骨髓腫 3 名の内 N.O. 56才女性はやや鮮明なのが頭蓋骨, 骨盤骨。不鮮明なのが肩甲関節, 大腿骨。他は不明であった。T.T. 67才男性は頭蓋骨と骨盤骨が鮮明で, 肩甲関節, 肘関節, 膝関節は不鮮明であり, 他は不明であった。Y.M. 66才女性は肩甲関節, 骨盤骨, 大腿骨が鮮明で, 胸骨, 頭蓋骨, 腰椎, 肘関節は不鮮明。他は不明であった。K.K. 27才葉酸欠乏性貧血では, 鮮明なのが胸骨, 骨盤骨, 大腿骨, やや鮮明なのが頭蓋骨, 肩甲関節, 上腕骨, 膝関節で,



Fig. 3. M.A. 29才 女性 SMON.

大腿骨
投与量 ; 10mCi, 注射後時間 ; 47min,
count ; 5×10^4 , intensity ; 500,
window ; 20, isotope peak; 520,

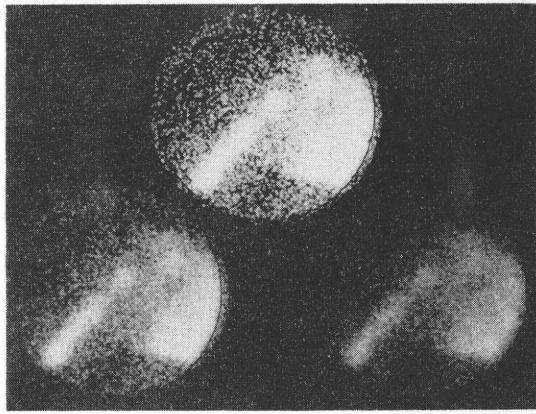


Fig. 4. M.T. 21才 男性 再不貧

肩甲関節
投与量 ; 10mCi, 注射後時間 ; 75min,
count ; 2×10^4 , 露出時間 ; 170, 8sec.,
intensity ; 485, window ; 20,
isotope peak ; 520

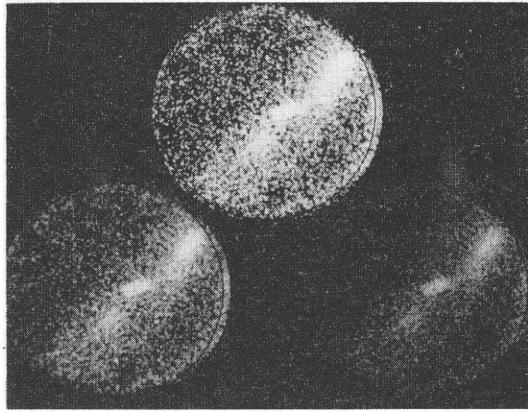


Fig. 5. M.T. 21才 男性 再不貧

肘関節
投与量 ; 10mCi, 注射後時間 ; 84min,
count ; 1×10^4 , 露出時間 ; 391.2sec.,
intensity ; 485, window ; 20,
isotope peak ; 520

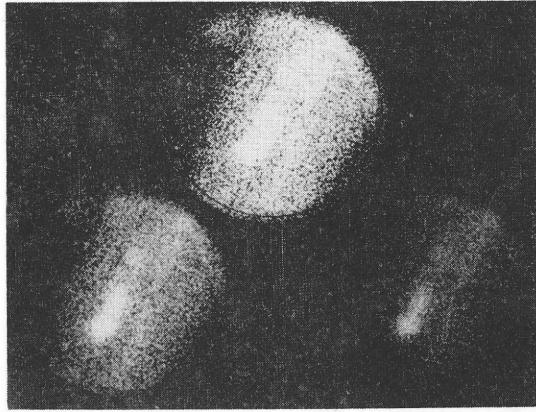


Fig. 6. Y.M. 28才 男性 再不貧

大腿骨
投与量 ; 10mCi, 注射後時間 ; 98min,
count ; 3×10^4 , 露出時間 ; 218sec.,
intensity ; 485, window ; 20,
isotope peak ; 500

足関節以下は不鮮明であった。Y.S. 13才先天性溶血性貧血(摘脾後)では鮮明なのは頭蓋骨、肩甲関節、肘関節、胸椎腰椎、骨盤骨、大腿骨、膝関節でびまん性であった(Fig. 8)。不鮮明なのは上腕骨、下腿骨以下であったが全体的にはよく描出されていた。K.F. 34才血友病Bでは、鮮明に描出された骨はなく、やや鮮明なのが骨盤骨と頭蓋骨。不鮮明なのは大腿骨、膝関節、肘関節、腰椎で他は不明であった。

M.K. 50才ヘモクロマトージスでは鮮明に描出されたものではなく、やや鮮明に描出されたのは骨盤骨、頭蓋骨、肩甲関節、胸骨で、他は不明であった。T.Y. 57才悪性リンパ腫では胸骨、頭蓋骨、肩甲関節、骨盤骨、大腿骨が鮮明に描出されたが、肘関節は不鮮明で他は不明であった。T.T. 39才パンチ氏症候群では鮮明に描出されたものなく、骨盤骨、大腿骨、膝関節は不鮮明で他は不明であった。しかし⁵⁹Fe鉄代謝は亢進していた。

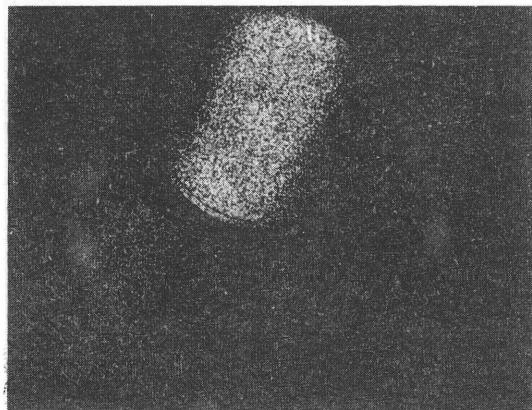


Fig. 5. H.W. 29才 男性 再不貧
膝関節

投与量 ; 5mCi, 注射後時間 ; 115min,
count ; 2×10^4 , 露出時間 ; 827sec.,
intensity ; 500, window ; 20,
isotope peak ; 537



Fig. 6. M.I. 32才 男性 急性リンパ球性白血病
肩甲関節

投与量 ; 10mCi, 注射後時間 ; 227min,
count ; 7×10^4 , intensity ; 500,
window ; 20, isotope peak ; 500

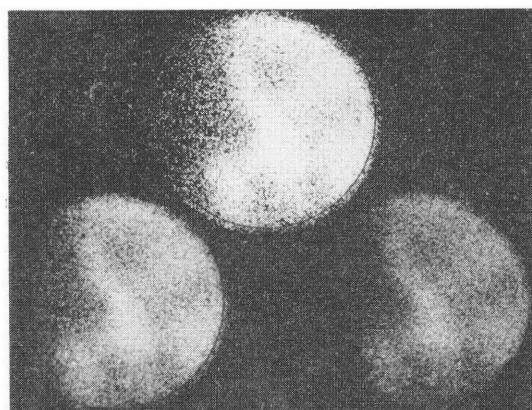


Fig. 7. M.O. 52才 女性 赤血病
骨盤骨

投与量 ; 5mCi, 注射後時間 ; 30min,
count ; 3×10^4 , 露出時間 ; 56.5sec.,
intensity ; 500, isotope peak ; 500,
window ; 20



Fig. 8. Y.S. 13才 男性 先天性溶血性貧血
膝関節

投与量 ; 6mCi, 注射後時間 ; 42min,
count ; 3×10^4 , 露出時間 ; 180sec.,
intensity ; 485, window ; 20,
isotope peak ; 500,

考 按

人骨髓造血巣の分布はほぼ骨髓網内系組織の分布と一致することが Anger らによって ⁵⁹Fe, ⁵²Fe および ^{99m}Tc 硫黄コロイドを用いて報告せられた。^{6), 11)}

刈米⁷⁾, 飯尾⁸⁾, 久田⁹⁾らも ^{99m}Tc, ^{113m}In と Scintillation camera を用いて Anger らの成績を肯定している。私達も血液疾患を中心に ^{99m}Tc 硫黄コロイドを用いて骨髓造血巣を scintillation camera で追跡した結果 2, 3 の興味ある知見をえた。とりわけ再生不良性貧血の骨髓内血球抑制型では長管骨を中心として健康人よりもむしろ濃度の高い部分と陰影欠損像に相似した淡い陰影の部分が交錯した島嶼状の像をえたことは私達の報告をもって嚆矢とする。これは病理解剖学的に再生不良性貧血患者骨髓が往々にして脂肪髄と赤色髄を島嶼状に混じた状態を ^{99m}Tc 硫黄コロイドで再現したものと考えられる。この状態は ⁵⁹Fe 鉄代謝ともよく合致するが、他の再生不良性貧血の症例では必ずしも骨髓像、⁵⁹Fe 鉄代謝の成績と一致しない例もあり、更に検討の必要がある。白血病では AML の骨盤骨で最も充実したびまん性陰影を認め、CML では同じびまん性ではあるが濃度が淡い陰影であった。CLL, ALL では健康人と大差なく、いずれもいわゆる白血病性浸潤によると思われる欠損像は認められなかった。骨レ線像で骨打抜像を認める骨髓腫の症例でも同様で ^{99m}Tc 硫黄コロイドの分布像では欠損は観察されなかった。このことは scintillation camera の解像力に關係するためか、あるいは ^{99m}Tc 硫黄コロイド自体の分布、即ち網内系細胞の分布と骨融解像分布の差によるものかは更に今後 ^{87m}Sr, ¹⁸F¹⁰⁾などを用いて検討を重ねたい。赤血病では先天性溶血性貧血と共に陰影ははなはだ濃厚で四肢末端に至るまで鮮明な像を観察することができたが、これは末梢血液像、骨髓像並びに ⁵⁹Fe 鉄代謝の成績と相一致して、赤芽球造血巣と噴食機能を有する網内系組織の分布とが相一致したものと考えることができる。しかし肝硬変、ヘモクロマトージス、バンチ氏症候群、友友病 B、葉酸欠乏性貧血では必ずしもこの両者に密接な關係を認めることができなかった。症例の集積を待って今後尚検討を重ねたい。以上のごとく、^{99m}Tc 硫黄コロイドは骨髓の scintillation camera にははなはだ有効であるが、その使用にあたっては半減期の短いこと、血中消失時間の短縮を考慮に入れた上でもなおかつ10mCiなどの大量は出血性素因のある患者ではさけるべきであるし、逆に3~5mCiの少量でも充分骨髓を描出しうることが判明した。今後 scintillation camera の解像力の上昇、えた像の数的解析、即ちコンピュータ

ーの応用、造血巣に直接摂取される核種の開発、更には造血巣と網内系組織の同時追跡の方法を工夫して日常臨床で骨髓の scintillation camera を行なうことができるようになる日が待たれる。

結 語

^{99m}Tc 硫黄コロイドと gamma III 型 scintillation camera を用いて健常人並びに血液疾患を中心として骨髓造影を行ない、方法論、症例の解析について報告した。特に再生不良性貧血で島嶼状陰影を長管骨に認めたことは興味ある所見であった。

恩師平木潔教授のご指導ご校閲を深謝致します。

本論文の要旨は第4回日本核医学会中四国地方会(昭和44年6月広島)において報告した。

文 献

- 1) Maximow, A. A., and Bloom, W.: A Textbook of Histology, 7th Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1958, p. 96
- 2) Anger, H. O.: A multiple scintillation counter in vivo scanner, Am. J. Roentgenol. 70; 605-612, 1953
- 3) 上田英雄、飯尾正宏、木谷健一、佐々木康一:骨髓スキャニング法、医学のあゆみ、62:711-712, 1967
- 4) Polycove, M. and Mortimer, R.: The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects, J. Clin. Invest., 40; 753-782, 1964
- 5) Huff, R. L., Hennessy, T. G., Austin, R. E., Garcia, J. F., Roberts, B. M., and Lawrence, J. H.: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders, J. Clin. Invest., 29; 1041-1052, 1950
- 6) Van Dyke, D., Anger, H. and Polycove, M.: The effect of erythropoietic stimulation on marrow distribution in man, rabbit and rat as shown by ⁵⁹Fe and ⁵²Fe, Blood, 24: 356-371, 1964
- 7) 刈米重夫、藤森克彦、内田立身、佐藤道明、脇坂行一:血液疾患における骨髓分布に関する研究、第31回日本血液学会総会、演題3
- 8) 飯尾正宏:新しい核種、標識化合物の臨床的応用について、最新医学、22:459-464, 1967
- 9) 久田欣一:最新核医学、金原、東京, 1967
- 10) Van Dyke, D., Anger, H. O., Yano, Y., and Bozzini, C.: Bone blood flow shown with ¹⁸F and the positron camera, Am. J. Physiol., 209; 65-70, 1965
- 11) Kniseley, R. H.: The Bone Marrow in Principles of Nuclear Medicine, edited by Wagner, H. N. Jr. pp. 404-412. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1968

Summary**Studies on Bone Marrow Distributions of ^{99m}Tc Sulfur Colloid with Scintillation Camera**

Hiroo Yoshioka, Makoto Hasegawa, Yukinari Ozaki, Kunikazu Matoba,
Shigeru Arinori and Ichiro Iwasaki

Since Anger and his collaborators reported bone marrow scanning with ^{52}Fe and positron camera in 1953, several isotopes such as ^{99m}Tc , ^{52}Fe , ^{198}Au , and ^{113m}In have been used to study bone marrow distributions with scintillation scanner and scintillation camera. Although it is impossible to get ^{52}Fe in Japan, ^{99m}Tc is available commercially at present. So the bone marrow figures in various disorders of survivors are becoming objects of our clinical investigations. The bone marrow distributions of ^{99m}Tc sulfur colloid in various hematological disorders were studied with Pho/Gamma III Scintillation Camera in this paper.

The subjects studied were five hypoplastic anemia, two acute myelocytic leukemia, three multiple myeloma and each one case of chronic myelocytic leukemia, acute and chronic lymphocytic leukemia, erythremia, folic acid deficiency anemia, congenital hemolytic anemia, hemophilia B, hemochromatosis, Banti's syndrome, malignant lymphoma, liver cirrhosis, SMON and a normal male subject.

Three to ten mCi of ^{99m}Tc sulfur colloid were used intravenously in each case with the intensity of 485, window of 20 and exposure of fifty thousands counts on polaroid film that was considered to be the best condition to shoot the photograph with our scintillation camera. The average half disappearance time of ^{99m}Tc sulfur colloid from the blood was about fifteen minutes. In normal subjects, the bone marrow figures obtained with ^{99m}Tc sulfur colloid were relatively clear and sharp only in larger bone such as skull, pelvis, humerus, and femur. The figures of foot and hand were hardly obtained. The intensity of the figures was corresponded anatomically to red bone marrow distributions. In the patients with hypoplastic anemia the bone marrow pictures were able to be classified

into two types.

One is the islet form with clear and distinctive high density figure in obscure and low density background in skull, pelvis, shoulder, vertebra, humerus and femur. This type of hypoplastic anemia was seemed to be classified as the bone marrow arrest form of our classification due to myelogram, peripheral blood pictures and our tissue culture pattern. The ferrokinetics of this group was relatively active and cumulative as compared with other types of hypoplastic anemia. The other is the diffuse type with obscure and low density pictures in skull, pelvis, femur and humerus, though the figures of foot and hand could not be obtained in both types. The ferrokinetics of this type was inactive and low uptake of ^{59}Fe into the bone marrow. These findings were well correlated to the pathoanatomical distributions of red marrow in the patients with hypoplastic anemia. The hand and foot which had reduced bone marrow functions were decreased their uptake of ^{99m}Tc sulfur colloid, so the negative figures of bone marrow were obtained with positive figures of connective tissue on account of their blood supply. The injected dose of ^{99m}Tc sulfur colloid have no connection with this relationship of the figures between bone marrow and connective tissue.

In the patients with acute myelocytic leukemia the bone marrow figures were clearly and diffusely shadowed in all bone including foot and hand.

In a case of chronic myelocytic leukemia obscure and diffuse figures were obtained in skull and pelvis with dim figures in foot and hand. Few differences of figures were observed between normal subjects and acute and chronic lymphocytic leukemia. No defects of figures attributable to infiltrations of leukemic cells

were obtained in any patients with leukemia.

The osteoclastic areas of the bone with multiple myeloma were not figured out with ^{99m}Tc sulfur colloid. The patient with erythremia showed diffusely thick and solid figures in all bones as same as the patients with congenital hemolytic anemia and liver cirrhosis. The patients with hemochromatosis, Banti's syndrome, hemophilia B, and folic acid deficiency anemia were observed diffusely obscure pictures in skull, pelvis, vertebrae, femur, humerus, and knee joint.

These findings were necessarily coincided with the

data of ferrokinetics, peripheral blood pictures, myelogram, serum iron level and pathoanatomical distributions of red marrow in these disorders.

In conclusions, the observations of distribution of ^{99m}Tc sulfur colloid in the bone marrow with scintillation camera were revealed to be useful in the decision of existence of red marrow in most hematological disorders.

It was of great interesting especially that two types of figure were classified in the patients with hypoplastic anemia, that is the islet form and the diffuse form, with good correlation to hematopoietic functions.

* * *

* * *

* * *