

## 《原 著》

# テクネチウム標識熱処理赤血球脾スキャン製剤 ( $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$ ) の基礎的, 臨床的検討

川口 新一郎\*    松井 謙吾\*    飯尾 正宏\*    千葉 一夫\*  
村田 啓\*    山田 英夫\*

**要旨** 2種のテクネチウム標識熱処理赤血球 Kit——フランス原子力庁 (CIS) 製のものとおよび米国 Brookhaven 国立研究所 (BNL) より提供されたもの——を使用し, 脾特異的スキャンニングを行った. 得られたイメージを比較検討し, 併せて両製剤の標識率, 血中クリアランス, 尿中排泄率などについても検討した. BNL は標識率が良く (79~93%) 脾影が明瞭で血中クリアランスが速く ( $T_{1/2}$ : 8 分), Kit の操作も簡単であった. CIS は標識率が十分でなく (45~92%), その脾影は BNL のものより若干劣った. しかし採血量が少なく 1 Kit で 20 人検査でき, 尿中排泄が速やか (1 日で投与量の  $40 \pm 2\%$ ) であった. 両製剤による脾影は従来用いられた  $^{51}\text{Cr-H-D RBC}$  や  $^{203}\text{Hg-MHP RBC}$  によって得られた脾影より鮮明であった.

## 緒 言

脾スキャンは現在では通常肝スキャン製剤による肝・脾スキャンとしてスクリーニングが行われている<sup>1)~4)</sup>. しかし肝臓が大きく肝・脾が重なる時また細かい脾臓の形態 (副脾, 先天性脾欠損症および多脾症, 脾外傷など) を観察するには不十分であり, 特異的脾スキャンも必要とされる. 特異的脾スキャン製剤としては, かつてクロミウム標識熱処理赤血球<sup>5)</sup> や水銀標識 MHP 障害赤血球<sup>6)</sup> などが使われてきた. しかし, それらの製剤はフォトン数も十分でないため, テクネチウム標識肝・脾スキャン製剤の出現<sup>3)</sup> 以来, 脾イメージング用には用いられなくなってきた. この度われわれは 2 種のテクネチウム標識熱処理赤血球による脾スキャン製剤 ( $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$ ) を臨床応用する機会を得たのでその結果を若干の基礎的検討と共に報告する.

## 対象および方法

2種の脾スキャン製剤はフランス原子力庁 (CIS) 製のテクネチウム標識熱処理赤血球および米国 Brookhaven 国立研究所 (BNL) より提供されたテクネチウム標識熱処理赤血球 Kit であり, 両製剤による標識率, 脾イメージ, 血中クリアランス, 尿中排泄率を比較検討した. 加えて  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  による脾イメージの対照として  $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸,  $^{51}\text{Cr-H-D RBC}$  および  $^{203}\text{Hg-MHP RBC}$  による脾イメージの検討を行った. 標識率はミドリ十字の方法に従って検定した. すなわち No. 50 の東洋フィルターペーパーを使用し, 生理食塩水で 30 分間ペーパークロマトグラフィーを行い, 資料を 1 cm 間隔に切りウェルカウンターで測定した.

$^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  の標識率は, 加熱処理後の製剤で検定した. 両製剤の比較を行うために CIS, BNL 共に上述した検定法を用いた. 検査対象者は都養育院付属病院で検査を受けた男 15 名女 22 名の脾疾患患者で, その年齢分布は 29 歳から 82 歳まで (平均 63.0 歳) であった. 溶血性貧血と脾腫の 2 例は, CIS および BNL の両製剤で脾スキャンを行い比較検討を行った.

\* 東京都養育院付属病院核医学放射線部

受付: 52 年 9 月 26 日

最終稿受付: 52 年 12 月 9 日

別刷請求先: 東京都板橋区栄町 35 番 2 号 (☎ 173)

東京都養育院付属病院核医学放射線部

川 口 新一郎

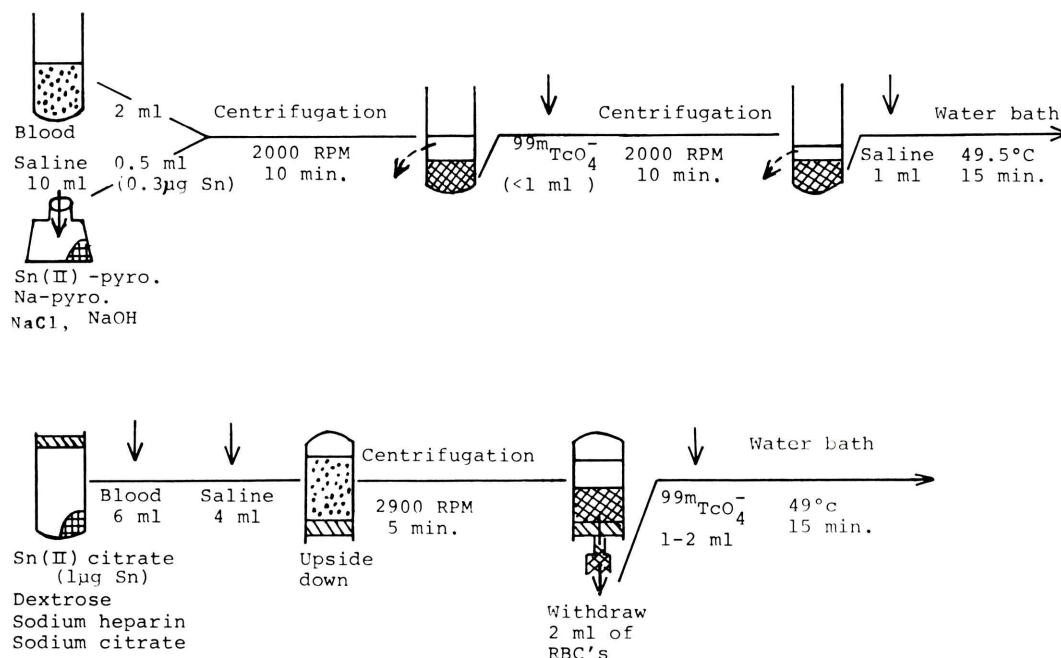


Fig. 1 How to prepare  $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC spleen scanning agents (CIS & BNL)

CIS kit uses stannous pyrophosphate (0.3 µg as Sn) as reducing agent and BNL kit uses stannous citrate (1 µg as Sn). BNL's method is a little easier than that of CIS's.

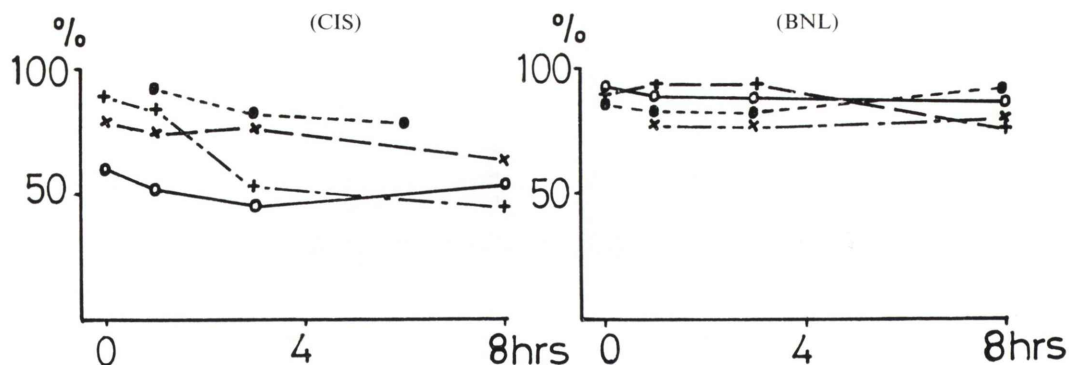
両製剤の調整法は Fig. 1 に示したごとくである。上段に CIS の方法を示した。2 ml の血液に 2 価のスズピロリン酸など 0.5 ml を還元剤として混合し、遠沈、上清を捨て、1 ml 以下のテクネチウム生食液を加え (1~3 mCi)、再度遠沈、上清を捨て、生食水または患者血清 1 ml を加え、49.5°C、15 分間恒温槽で熱処理をした。下段に BNL の方法を示した。還元剤として 2 価のスズクエン酸などの乾燥末を試験管底に有するバイアルに血液 6 ml および生食水 4 ml を加え、バイアルを逆にして遠沈し、下方の赤血球層のみ採取しテクネチウム 1~2 ml (1~3 mCi) を加え、49°C、15 分間恒温槽で熱処理をした。脾スキャンは静注 60 分以後に行った。

## 結 果

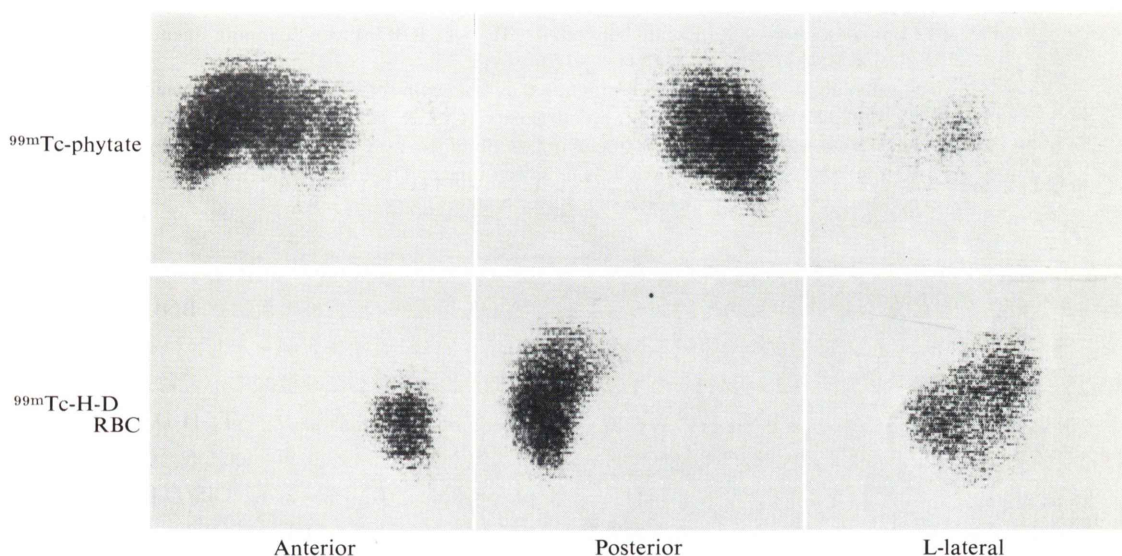
$^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC (CIS, BNL) について以下の結果を得た。

(1) 標識率：ペーパークロマトグラフの原点から 1~2 cm にとどまるものは  $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC によるものであり、 $R_f$  0.6~0.7 付近にあるピークは遊離のテクネチウムと考えて標識率を求めた。Fig. 2 は CIS, BNL 両 Kit における標識率を室温に放置した状態で経時的に観察した結果である。CIS の 1 時間、3 時間、8 時間後の平均標識率  $\pm$  S.D. はそれぞれ、 $75 \pm 15$ ,  $65 \pm 15$ ,  $54 \pm 8\%$  であり、BNL のそれは  $88 \pm 5$ ,  $87 \pm 4$ ,  $85 \pm 5\%$  と BNL がはるかに良い結果であった。

(2) 脾イメージ： $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC による脾スキャンを行った 15 例中 14 例は、 $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸による肝・脾スキャンも検討した。脾スキャンが肝・脾スキャンより脾臓の観察上有効であった例が 7 例 (CIS 3 例, BNL 4 例) 大差がなかった例が 7 例 (CIS 3 例, BNL 4 例) 見られた。Fig. 3 に脾スキャンが有効であった 47 歳女性の溶血性貧血の 1 例を示した。 $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸による脾影



**Fig. 2** Comparisons of labeling stability between  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  spleen scanning agents (CIS & BNL) in the time course.  
CIS's label showed lower labeling stability than BNL's throughout the time course (Cases represented as open circle & close circle are same persons)



**Fig. 3** The usefulness of spleen scan by  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  compared with liver & spleen scan by  $^{99m}\text{Tc-phytate}$  (754010 TMGH)

Forty seven years old woman diagnosed hemolytic anemia was scanned by  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  (lower) and  $^{99m}\text{Tc-phytate}$  (upper). The clear spleen image with moderately enlarged size in  $13 \times 11$  cm could be obtained only by specific spleen scanning.

は不明瞭であり,  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  によってのみ  $13 \times 11$  cm のサイズを有す脾腫が診断可能であった。

CIS 7 例中肝影は 2 例陽性, 2 例疑陽性, 2 例陰性, 1 例は加熱を  $52^\circ\text{C}$  で行ったことが原因で

あろうが強陽性であった。腎影は 7 例共陰性であった。心影は 2 例疑陽性, 5 例陰性であった。一方, BNL 8 例中肝影は 2 例疑陽性, 5 例陰性, 1 例は 20 分間加熱を行ったことが原因であろうが強陽性であった。腎影は 1 例疑陽性, 7 例陰性であ



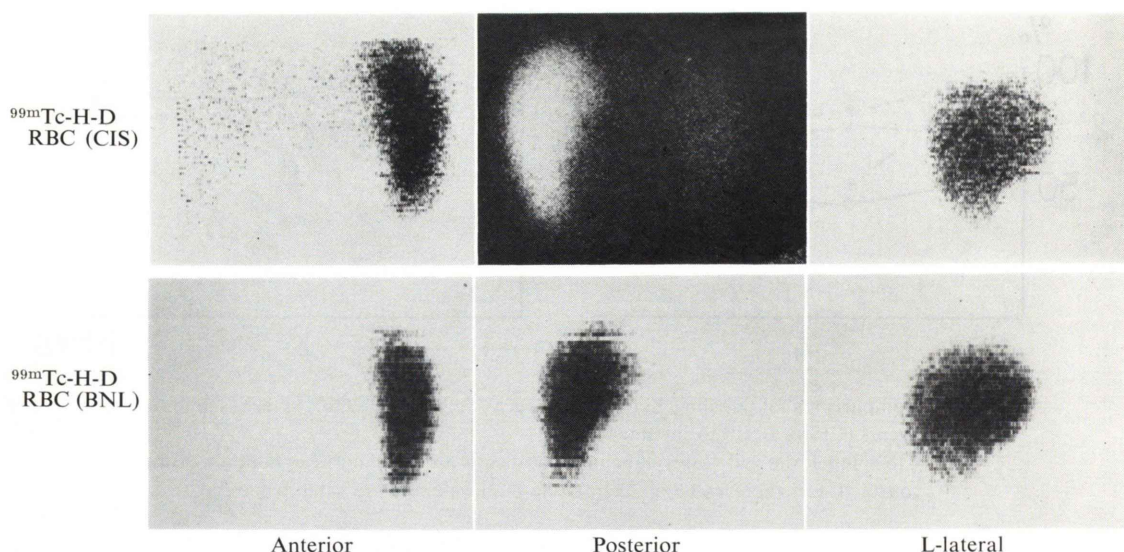


Fig. 4 Comparisons of spleen scan between  $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC spleen scanning agents (CIS & BNL) (602665 TMGH)

Seventy eight years old woman diagnosed as unknown splenomegaly was scanned by  $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBC spleen scanning agents (CIS & BNL) separately labeled with 1 mCi technetium. The upper one is obtained by CIS's and the lower by BNL's. BNL's is superior to CIS's in spleen image. The image by CIS's showed not only spleen image but also slight liver image.

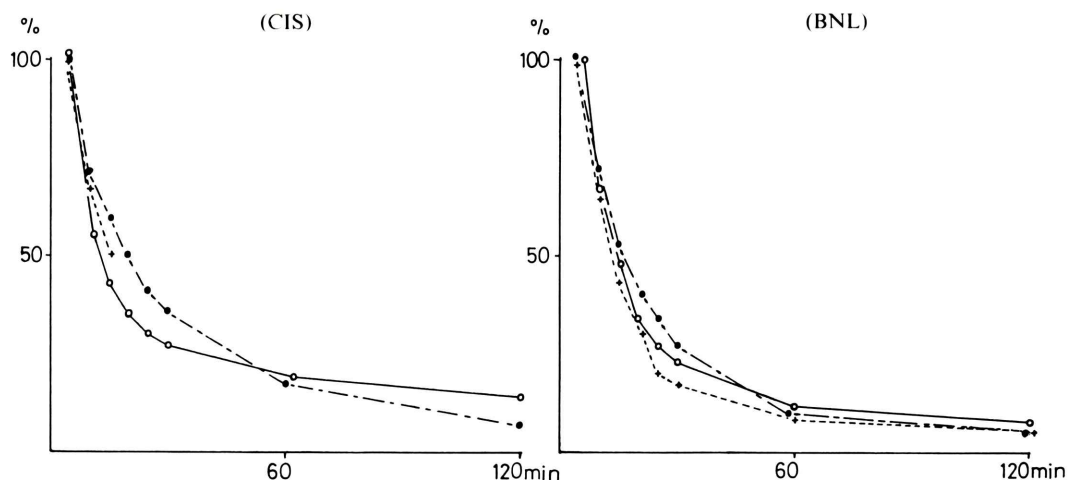
った。心影は1例陽性、1例疑陽性、6例陰性であった。Fig. 4にCISとBNLと両方で脾スキャンを行った症例を示した。78歳女性で原因不明の脾腫例である。画像としてはCIS製のものでは若干肝影が出ているのに比し、BNL製のものでは特異的脾スキャンがなされている点で優れていると言えよう。

$^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸で行った脾スキャン後面像と $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBCで行った脾スキャン後面像のサイズを比較した。スキャン方法がかなり影響すると思われるが、全例に $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBCの方で脾サイズが大きく測定された。その最大脾長径はCISのもの5例で $12.2 \pm 2.4$  cm、同一例を $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸のもので計測すると $10.5 \pm 2.8$  cm (その差 $1.7 \pm 1.0$  cm)であり、BNLのもの7例で $13.5 \pm 3.1$  cm、同一例を $^{99m}\text{Tc}$ -フィチン酸のもので計測すると $11.9 \pm 3.7$  cm (その差 $1.6 \pm 1.1$  cm)であった。

(3) 血中クリアランス：CIS, BNLの血中クリ

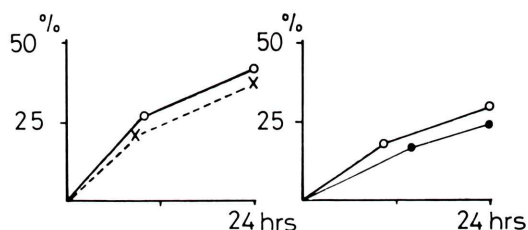
アランス曲線をFig. 5に示した。CISで●は血少板減少症、×は真性多血症、BNLで●は肝硬変症、+は滑血性貧血例を示し、○は脾腫例で両製剤により検討した。標識率から考えてこのクリアランス曲線から脾臓の $^{99m}\text{Tc-H-D}$  RBCの捕捉の状態がおおよそそうかがい知れる。第1相の $T_{1/2}$ 値は平均してBNLが8分、CISが10分である。第3相を比較するとCISが10%であるのに比しBNLの方が6%でBNLの方が脾臓内系へのaffinityが強いことを示唆している。この血中クリアランス曲線からもわかるごとく、静注後60分もすれば十分RIは脾臓に集積していると考えられる。静注後30, 60, 120分で脾スキャンを行った例でその確証が得られた。

(4) 尿中排泄率：CIS, BNLの各2例ずつをFig. 6に示した。CISで×は真性多血症、BNLで●は肝硬変症を示し、○は脾腫例で両製剤により検討した。テクネチウムとして1日蓄尿中に平均CISは投与量の $40 \pm 2\%$ 、BNLは $27 \pm 3\%$ の放



**Fig. 5** Comparisons of blood clearance between  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  spleen scanning agents (CIS & BNL).

$T_{1/2}$  of the first component showed 10 minutes by CIS's and 8 minutes by BNL's. The final blood RI level was lower in BNL's than CIS's suggesting higher affinity of BNL's to spleen RES. (Case shown by open circle in CIS & BNL graphs is same person)



**Fig. 6** Comparisons of 24 hours' excretion rate into urine between  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  spleen scanning agents (CIS & BNL)

CIS's showed  $40 \pm 2\%$  and BNL's  $27 \pm 3\%$  of the injected dose. CIS's showed higher than BNL's. (Case shown by open circle in CIS & BNL graphs is same person)

**Table 1** Comparisons of the kits between CIS and BNL

	CIS	usefulness	BNL
Blood (m/)	2	>	6
Simplicity of dealing with the kit	Not very simple	<	Simple
Labeling (0-8 hours, %)	45-92	<	79-93
Imaging (30-120 min.)	Fairly good	<	Good
Blood clearance $T_{1/2}$ , min.)	10	<	8
Urine excretion (24 hours, %)	$40 \pm 2$	>	$27 \pm 3$

ヤン<sup>11)</sup>を用いることが好ましい。 $^{51}\text{Cr}$ <sup>5)</sup>,  $^{203}\text{Hg}$ ,  $^{197}\text{Hg}$ <sup>6)</sup> 標識が在来用いられたが, 今日ではテクネチウム標識のものが推賞されよう。今回われわれは2種の  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  脾スキャン製剤を比較検討した結果, Table 1 のごとき結果を得た。採血する血液量は CIS の方が少量である。CIS では1 Kit で20人分の試薬量を有す。Kit の操作性については BNL の方がやや簡単である。標識率の検査結果にはかなり問題があった。BNL も CIS もわれわれの結果は公称値 (CIS 97%, BNL 97%)

射能が認められた。

## 考 案

脾臓を観察するには  $^{198}\text{Au}$ <sup>1), 2)</sup>,  $^{99m}\text{Tc-phytate}$ <sup>3), 4)</sup>,  $^{99m}\text{Tc-sulfur colloid}$ <sup>7)-9)</sup>, また偶然に  $^{99m}\text{Tc-Diphosphonate}$ <sup>10)</sup> で脾梗塞を診断できた例も報告されている。しかし脾臓の細い部分の観察を行うには  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  による脾特異的スキ

よりもかなり低い値であった。対象が老人患者であること、他報告者のは熱処理前の標識率であること、CISの方法によりペーパークロマトグラフィで検討した結果で洗浄法ではないことなどが一部原因となるかも知れないが、少なくとも使用直前の製剤でみる限り一部のKitの値は必ずしも満足すべきものではない。

こうした最近のテクネチウム標識脾スキャン剤の標識率の向上は、還元剤の開発による所が大きい。1967年のFischerら<sup>11)</sup>の方法はテクネチウムと赤血球をincubateするのみであった。次に還元剤としてSnCl<sub>2</sub>が用いられ、しだいに安定した標識ができるようになった。しかしSnCl<sub>2</sub>による方法では、Eckelmanら<sup>12)</sup>は50~70%、内田ら<sup>13)</sup>30~50%、Atkinsら<sup>14)</sup>は60%といずれも低率であった。その後Stannous glucoheptonateを使用し、90%以上の標識率を得たとの報告<sup>15)</sup>がなされ、Stannous citrate (97%)やstannous pyrophosphate<sup>16)</sup> (90%以上)の還元剤使用の報告がひきつづいた。今回のCISは、stannous pyrophosphate、BNLはstannous citrate<sup>16)</sup>を還元剤として使用している。熱処理を要しない赤血球障害法の開発も進められており、かつて用いられたsulfhydryl inhibitors N-ethylmaleimide (NEM)<sup>17)</sup>を<sup>99m</sup>Tc-RBCに用いようとの報告もある。<sup>99m</sup>Tc-H-D RBCのテクネチウムと赤血球との結合型式は、先ずフリーのテクネチウムが赤血球内に入り、Snにて還元作用を受け(IV価になる)、ヘモグロビンの特にグロビン分画に吸着されるのであろうと言われている<sup>12),18)</sup>。

脾スキャン像については、BNL製剤の方がCIS製剤よりもやや優れていた。しかし臨床的に必要とされる脾の形や大きさ、RI摂取度などは充分両製剤で観察分析できた。読影障害となる肝・心・腎臓の像はCISの方にやや多く見られた。たまたま著者らの操作ミスで52°Cで加熱処理したCISの脾スキャン製剤で肝臓強陽性、心臓疑陽性が認められ、一方20分間加熱処理したBNLの脾スキャン製剤では肝臓強陽性、心臓陽性、腎臓疑陽性が認められたことは在来報告されていたことでは

あるが注意すべきことであろう。

RI注入量もテクネチウム標識の場合最大1mCiで十分と考えられた。

脾スキャンサイズから飯尾ら<sup>19)</sup>の示すごとく、脾重量も推定可能であり、臨床上有用である。しかしスキャン操作(cut off levelの差やスキャナーとカメラの差など)で多少サイズの差が出る可能性がある。今回の脾スキャンの脾影の方が肝・脾スキャンの脾影より大きかったのは脾スキャンは脾臓を肝・脾スキャンは肝臓を基準(焦点)として撮影したことによると考えられる。一方<sup>203</sup>Hg-MHPによる在来の脾スキャン製剤は、photon数が289 KeV (γ線77%)と<sup>99m</sup>Tc標識がある現在、イメージングには適当ではない。<sup>51</sup>Cr標識も操作が複雑であり、長時間脾臓に貯留し(半減期が約8日)、photon数も325 KeV (γ線9%)と少なく、スキャンするのに長時間を要し(今回の比較例も341秒要した)やはり不適当である。

血中クリアランスの臨床的意義は飯尾ら<sup>20)</sup>の示すごとく脾血流量が推定可能なことである。しかし熱障害RBCの標識率が高く、安定で脾臓以外に取り込みがないことがこの場合必要とされる。今回この製剤中ことにBNLのものはこの意味で比較的よいため得られた血中クリアランスは脾のuptakeの反映と考えてさしつかえなからう。尿中排泄率はテクネチウム放射能として測定したが、どのようにして<sup>99m</sup>Tcが適宜排泄されるのかは不明である。BNLの方がこの値も低く脾への強い親和性を示すようである。脳スキャン検査で行う<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>の場合、1日で投与量の47±15%が排泄されておりCIS製剤と近似した。

## 結 語

2種の(CIS, BNL)<sup>99m</sup>Tc-H-D RBCによる脾スキャン製剤を検討し、Table 1にまとめたような結果を得た。臨床的に必要とされる脾の情報は両製剤で充分得ることができた。

なお本論文の要旨は第5回日本核医学会関東甲信越地方会において発表した。



## 文 献

- 1) 薬師寺英邦:  $^{198}\text{Au}$  コロイド肝シンチグラムにおける脾像出現に関する臨床的基礎的検討. 日本消化器病学会雑誌 **65**: 1097-1109, 1968
- 2) 薬師寺英邦, 阿部正秀, 久保保彦他: びまん性慢性肝疾患の肝シンチグラムによる観察, stage と予後の関係. 日本消化器病学会 **72**: 47-53, 1975
- 3) Subramanian G, McAfee JG, Mehter A et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -Stannous Phytate: A New In Vivo Colloid for Imaging the Reticuloendothelial System. J Nucl Med **14**: 459, 1973
- 4) 阿部正秀, 山田英夫, 飯尾正宏他:  $^{99m}\text{Tc}$ -sodium phytate による肝スキャンニングの検討. Radioisotope **24**: 31-35, 1975
- 5) Wagner HN, McAfee JG, Winkelman JW: Splenic disease diagnosis by radioisotope scanning. Arch Int Med **109**: 673-684, 1962
- 6) Wagner HN, Weiner IM, McAfee JG, Martinez J: 1-Mercuri-2-Hydroxypropane (MHP). Arch Int Med **113**: 696-710, 1974
- 7) Wilson GA, Keyes JW: The Significance of the Liver-Spleen Uptake Ratio in Liver Scanning. J Nucl Med **15**: 593-597, 1974  
Liver-Spleen Uptake Ratio in Liver Scanning. J
- 8) Bekerman C, Gottschalk A: Diagnostic Significance of the Relative Uptake of Liver Compared with Spleen in  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfer colloid scintigraphy. J Nucl Med **12**: 237-240, 1971
- 9) Kim E, Matter AG: Scan Findings in a Case of Splenic Infarction Due to Amyloidosis: Case Report. J Nucl Med **17**: 902-903, 1976
- 10) Goy W, Crowe WJ: Splenic Accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Diphosphonate in a patient with sickle cell disease: Case Report. J Nucl Med **17**: 108-109, 1976
- 11) Fischer J, Wolf R, Leon A:  $^{99m}\text{Tc}$  as a Label for Erythrocytes. J Nucl Med **8**: 229-232, 1967
- 12) Eckelman W, Richards P, Haser W et al: Technetium-Labelled Red Blood Cells. J Nucl Med **12**: 22-24, 1971
- 13) 内田立身, 中島言子, 刈米重夫:  $^{99m}\text{Tc}$  標識赤血球による脾シンチグラフィ. 核医学 **10**: 79-89, 1973
- 14) Atkins HL, Eckerman WC, Klopper JF: Vascular Imaging with  $^{99m}\text{Tc}$  Red Blood Cells. Radiology **106**: 357-360, 1973
- 15) Gutkowski RF, Dwokin HJ: Kit-Produced  $^{99m}\text{Tc}$  Labeled Red Cells for Spleen Imaging. J Nucl Med **15**: 1187-1190, 1974
- 16) Smith TD, Richard P: A Simple Kit for the preparation of  $^{99m}\text{Tc}$  Labeled Red Blood Cells. J Nucl Med **17**: 126-132, 1976
- 17) Hamilton RG, Alderson PO, Harwig JF et al: Splenic Imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Erythrocytes: A Comparative Study of Cell-Damaging Methods. J Nucl Med **17**: 1038-1043, 1976
- 18) Dewanjee MK: Binding of  $^{99m}\text{Tc}$  ion to Hemoglobin. J Nucl Med **15**: 703-706, 1974
- 19) 上田英雄, 飯尾正宏: 核医学臨床生理診断法, 第1版, 医歯薬出版 社, 東京, 1971, p. 272
- 20) 同上 p273

## Summary

### Basic and Clinical Evaluation of $^{99m}\text{Tc}$ Labeled Heat Damaged Red Blood Cell Spleen Scanning Agent ( $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$ )

Shinichiro KAWAGUCHI, Kengo MATSUI, Masahiro IIO, Kazuo CHIBA,  
Hajime MURATA and Hideo YAMADA

*Department of Nuclear Medicine and Radiological Sciences,  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan*

Spleen scanning using  $^{99m}\text{Tc}$  labeled heat damaged Red Blood Cell ( $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$ ) kits prepared by CIS and Brookhaven National Laboratory (BNL) were evaluated.

$^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  (BNL) showed good spleen image, high labeling stability (79-93%), fast blood clearance ( $T_{1/2}=8$  min.) and is combined with kit which can be handled easily.  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$

(CIS) showed fair spleen image, labeling stability (45-92%) and fast urinary excretion ( $40\pm 2\%$  in a day). The images of spleen by  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$  spleen scanning agents by both kits showed better images of spleen than that obtained  $^{51}\text{Cr-H-D RBC}$  &  $^{203}\text{Hg-MHP RBC}$  spleen scanning agents.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc-H-D RBC}$ , Spleen scan,  $^{99m}\text{Tc-RBC}$ , Liver-Spleen scan, Labeling stability