

《原 著》

急性および慢性炎症性疾患における ^{111}In 標識白血球シンチグラフィと ^{67}Ga シンチグラフィの臨床的比較検討

齋藤知保子* 伊藤 和夫**

要旨 急性および慢性炎症性疾患、あるいは分離白血球の集積が期待された 56 症例に 59 回の ^{111}In 標識白血球シンチグラフィ (ILLS) と ^{67}Ga シンチグラフィ (^{67}Ga) をほぼ同時期に施行し、両者の病巣検出能、シンチグラム所見の差異と臨床経過との関連について検討した。検討対象とした全 80 部位における ILLS の感染巣に対する sensitivity は 60.5%， ^{67}Ga では 94.7% であり、specificity は前者は 78.6%，後者では 47.6% であった。化膿巣に対する sensitivity は、ILLS では 95.5%， ^{67}Ga では 90.9% を示した。

ILLS で感染巣が陽性所見として描出されるには症状発現から遅くとも約 3 週以内に検査する必要があった ($p < 0.005$)。また検査時における C-reactive protein level は、ILLS 陽性所見と一致する結果が得られた ($p < 0.05$)。ILLS では、比較的病巣の中心部に明瞭な集積を示すのに対して、 ^{67}Ga では病巣辺縁にドーナツ状の集積を示す傾向がみられた。

I. はじめに

^{111}In 標識白血球シンチグラフィ (^{111}In labeled leukocyte scintigraphy 以下 ILLS と略す) は、感染巣の診断とその局在の検索に、近年欧米では広く定着しつつある検査法である^{1~5)}。一方、本邦では、感染巣の描出には方法の簡便さから ^{67}Ga シンチグラフィが利用されており、ILLS に関する報告は少ない。しかし ILLS と ^{67}Ga シンチグラフィでは、病期、病勢などによって、感染巣の検出能、描出パターンが異なることが推測され、すでに Sfakianakis ら⁶⁾ は、感染期間の差によって ILLS と ^{67}Ga シンチグラフィの sensitivity が異なることを報告している。

この研究では、炎症巣を有すると思われる症例に ILLS と ^{67}Ga シンチグラフィをほぼ同時期に施行し、両者の診断率、集積パターン、および診断率に及ぼす諸要因に関して比較検討した。

* 市立札幌病院放射線科

** 北海道大学医学部核医学教室

受付：元年 3 月 29 日

最終稿受付：元年 7 月 14 日

別刷請求先：札幌市中央区北 1 条西 9 丁目 (〒060)

市立札幌病院放射線科

齋 藤 知保子

Table 1 Clinical information

A. Patient population

FUO	26
Follow up after treatment	4
Fever post operation	6
Prospective study	23

B. Symptom

1. Fever	No	20
	Yes and continued	27
	Yes but down	12
2. Duration	≤ 1 w	6
	≤ 2 w	8
	≤ 3 w	9
	≤ 4 w	10
	1~2 m	11
	2 m <	15

C. Time interval between ILLS & ^{67}Ga

In-Ga \leq 7 d	36	Ga-In \leq 7 d	4
In-Ga \leq 10 d	7	Ga-In \leq 10 d	5
In-Ga > 10 d	3	Ga-In > 10 d	4

II. 対象および方法

1) 対 象

急性および慢性炎症性疾患、あるいは分離白血球の集積が期待された、20 歳から 78 歳の男性 31 名、女性 25 名の計 56 症例に、59 回の ILLS と ^{67}Ga シンチグラフィを施行した。今回、ILLS もしくは ^{67}Ga シンチグラフィで異常集積がみられ

Table 2 Final diagnosis and results of scintigrams with ^{111}In labeled leukocytes and ^{67}Ga citrate

Diagnosis	No. of foci	Scintigraphic evaluation			
		ILLS ^{67}Ga	(+) (+)	(+) (-)	(-) (+)
Infectious diseases					
Pneumonia	3		1*		2
Subphrenic abscess	2		2**		
Liver abscess	3		3***		
Abdominal abscess	4		4****		
Renal abscess	1		1*		
Pyelonephritis	4		1*		3
Emphysematous pyelonephritis	1		1*		
Subcutaneous abscess	2		1*		1*
Skin wound	5		2		3
Cellulitis with osteomyelitis	1		1*		
Acute osteomyelitis	3				3
Chronic osteomyelitis	5		4****		1
Tuberculous spondylitis	1				1
Tuberculous arthritis	1				1
Sinusitis	2			2**	
subtotal	38		21	2	15
Non-infectious diseases					
Interstitial pneumonia	4		1		3
Post operative liver	1				1
Bone fracture	1				1
Deforming spondylitis	1				1
Sternocostoclavicular arthritis	2				2
Necrotizing Lymphadenitis	1			1	
Lymphadenitis	3			3	
Sarcoidosis	1		1		
Wegener's granulomatosis	1		1		
Malignant lymphoma	4		1		3
Immunoblastic lymphadenopathy	1				1
Malignant foci	10				7 3
Traumatic lung	1			1	
Chronic renal failure	2				2
Psoriasis vulgaris	1				1
Others	8				8
subtotal	42		4	5	18 15
Total	80		25	7	33 15

ILLS: ^{111}In labeled leukocytes scintigraphy

(+): positive accumulation (-): negative accumulation

*: number of suppurative focus

others: healed hip joint replacement (1), pneumonia (1), pyelonephritis (1), perinephritis (1) and cellulitis (1), and no disease (3).

たか、あるいは異常集積が予想された80部位を検討対象とした。

対象とした症例の内訳は、不明熱26例、術後発

熱6例、follow up 4例、prospective study 23例である(Table 1)。

炎症症状の臨床所見として、発熱、痛み、発赤

腫脹などがあるが、これらの臨床症状発現から検査までの期間は、1週間以内が6例、1-2週間以内が8例、2-3週間以内が9例、3-4週間以内が10例、1-2ヶ月が11例、2ヶ月以上が15症例であった。また、発熱に注目すると、検査時まで引き続き発熱していた症例が27例、解熱していた症例が12例あり、他の20例は発熱を認めなかった。

ILLS と ^{67}Ga シンチグラフィを施行した時間間隔については、ILLS を先行し ^{67}Ga シンチグラフィを7日以内に施行したものが36例、10日以内が7例、11日以上間隔のあいたものが3例であった。逆に ^{67}Ga シンチグラフィを先行し、7日以内にILLS を施行したものが4例、10日以内が5例、11日以上が4例であった。

2) 方 法

患者の前腕静脈より、静脈血36mlを採血し、著者らがすでに報告した簡便法⁷⁾により白血球分離を行い、 ^{111}In -oxine(アマシャム薬品株式会社製)を標識したのち、その500μCi/成人をすみやかに投与した。 ^{111}In 標識白血球投与24時間後に、中エネルギー平行型コリメータを装着した大視野型ガンマカメラを用いて、全身像を撮像し、48時間後にスポット像を撮像した。その直後に、半数以上の症例では、 ^{67}Ga -citrate 2mCiを静注した。72時間後に、全身像を撮像し、必要に応じて96時間後にスポット撮像を追加した。

III. 結 果

1. 症例の分布と分析

Table 2 に検討対象とした全80部位に関する分析結果を示した。最終診断は、病理所見、胸部写真、CT所見、臨床経過などによった。感染症38病巣に関する検討では、ILLS が陽性、 ^{67}Ga も陽性を示したのは、21病巣あり、19病巣には膿瘍形成が認められた。Skin wound の2病巣は、生検直後の部位に集積が認められたものである。ILLS が陽性で ^{67}Ga 陰性を示したのは副鼻腔炎の2病巣であった。

非感染性疾患において、ILLS 陽性かつ ^{67}Ga 陽性を示した症例は、間質性肺炎、サルコイドーシ

Table 3 Statistical analysis and diagnostic value of scintigrams with ^{111}In labeled leukocytes and ^{67}Ga citrate

	ILLS	^{67}Ga
Sensitivity	60.5% (23/38)	94.7% (36/38)
Specificity	78.6% (33/42)	47.6% (20/42)
Accuracy	70.0% (56/80)	70.0% (56/80)
Positive PV	71.9% (23/32)	62.1% (36/58)
Negative PV	68.8% (33/48)	90.9% (20/22)

ILLS: ^{111}In labeled leukocytes scintigraphy

PV: predictive value

Table 4 Results of ^{111}In labeled leukocytes scintigrams in infectious diseases

	No. of cases	No. of infectious cases	Results of ILLS	
			(+)	(-)
FUO	26	11	7	4
Prospective study	23	10	7	3
Fever post operation	6	4	4	0
Follow up	4	1	1	0
Total	59	26	19	7

FUO: fever unknown origin

Table 5 Correlation of duration, fever and ^{111}In labeled leukocytes scintigrams

	ILLS	
	(+)	(-)
Duration*	17 cases 2.5±1.4 w	6 cases 4.8±1.3 w
Fever** (+)	52.6% (10/19)	57.1% (4/7)
(-)	47.4% (9/19)	42.9% (3/7)

w: weeks

*: statistically significant ($p < 0.005$) by t-test.

**: statistically non-significant by chi-square test.

ス、ウェジナー肉芽腫、悪性リンパ腫各1例の計4例である。ILLS陽性かつ ^{67}Ga 陰性を示した症例は、壞死性リンパ節炎1例、リンパ節炎3例、交通外傷後の肺1例であったが、交通外傷後症例では胸部写真では特に異常はみられず、原因不明の集積であった。ILLS陰性かつ ^{67}Ga 陽性を示した病巣は、悪性腫瘍10例、間質性肺炎3例、胸肋鎖関節炎2例、そのほか変形性脊椎炎、骨折、術後肝各1例であった。

Table 3 に ILLS および ^{67}Ga の診断率の結果を示した。ILLSS の感染巣に対する sensitivity は 60.5%, specificity 78.6%, accuracy 70.0%, positive predictive value 71.9%, negative predictive value 68.8% であり, ^{67}Ga ではそれぞれ, 94.7%, 47.6%, 70.0%, 62.1%, 90.9% を示した。ILLSS の sensitivity の低さは、後述する検討結果より、慢性感染症の検出率の低さに起因し、 ^{67}Ga の specificity の低さは、悪性腫瘍への集積に起因すると考えられた。しかしながら化膿巣における両者の sensitivity を検討すると、ILLSS 95.5%, ^{67}Ga 90.9% と高い陽性率を示し、両者の差はほとんどみられなかった。

Table 6 Correlation of laboratory test results and ^{111}In labeled leukocytes scintigrams

	ILLS	
	(+)	(-)
WBC**	19 cases $8,947 \pm 46.3$	7 cases $8,300 \pm 45.9$
ESR**	16 cases 68.7 ± 33.8	7 cases 35.6 ± 44.3
CRP* (2+)≤	82.4% (14/17)	33.3% (2/6)
(1+)≥	17.6% (3/17)	66.7% (4/6)

WBC: white blood cell

ESR: erythrocyte sedimentation rate

CRP: C-reactive protein

*: statistically significant ($p < 0.05$) by chi-square test.

**: statistically non-significant by t-test.

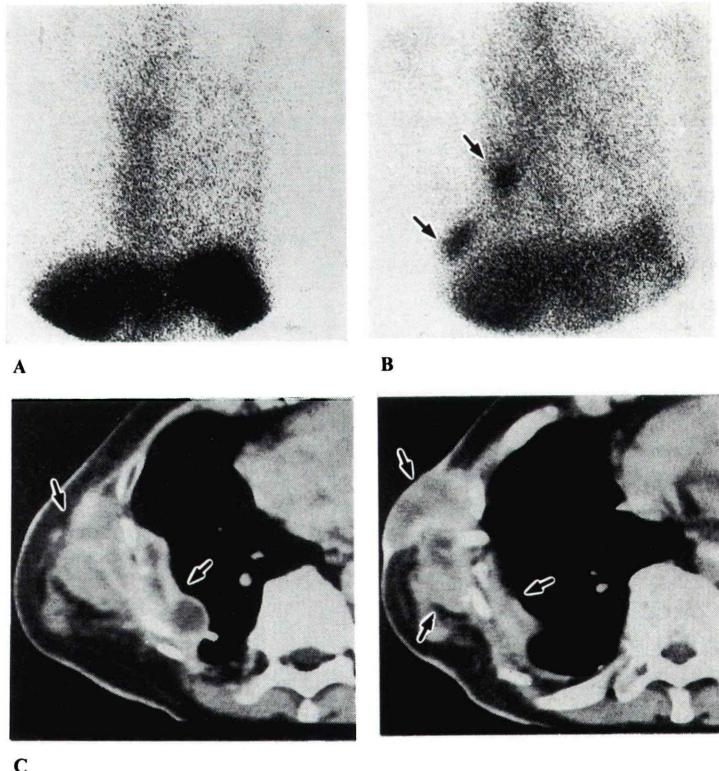


Fig. 1 A 65-year-old male with old pulmonary tuberculosis and subcutaneous abscess of the right lateral chest wall. ^{111}In labeled leukocytes scintigraphy was performed 8 weeks after the onset of clinical manifestations of disease. At examination, he had no fever and CRP was negative. However, pus was still drained. ^{111}In labeled leukocytes scintigram was negative (A). On the contrary, ^{67}Ga image was positive (B). X-CT showed the subcutaneous and intrathoracic lesions (C).

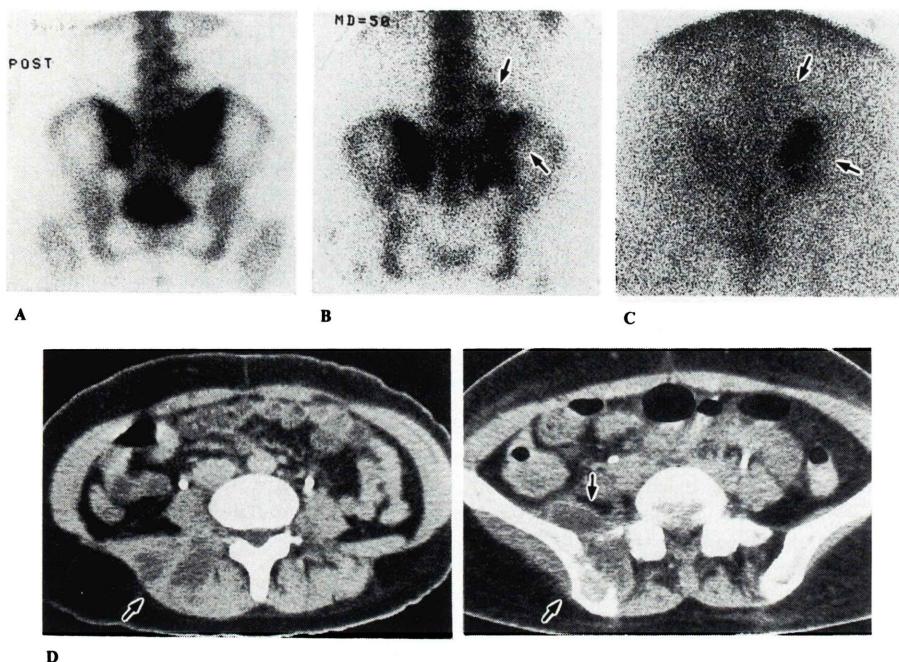


Fig. 2 A 27-year-old female with diabetes mellitus suffered from fever of undetermined origin and the right lumbar pain for 4 weeks. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP was accumulated to the right sacro-iliac joint (A). ^{111}In labeled leukocytes accumulation to the right para-lumbar spine was present, but less activity to the right sacro-iliac joint than the other side was demonstrated (B). ^{67}Ga study showed strong accumulation to the right sacro-iliac joint and faint activity to the right para-lumbar region (C). Diagnosis of osteomyelitis of sacro-iliac joint with abscess in sacro spinal muscle was made. X-CT (D).

2. 臨床症状と ILLS 陽性率との関連

Table 4 に対象群の違いによる感染症例数とそのシンチグラム所見結果を示した。Table 5 では、感染症26症例における検査までの期間、発熱の有無と ILLS の結果との関連を示した。ILLSS が陽性を示した19症例中臨床症状発現から5か月後と、および4か月後まで排膿を続けていた慢性骨髄炎の2症例を除いた17症例の検査までの平均期間は2.5週、ILLSS 陰性であった7例中検査までの期間が4か月であった脊椎カリエスの1例を除いた6例の平均期間は4.8週で、統計学的に0.5%の危険率で両者に有意差が認められた。検査時の発熱の有無に関しては、ILLSS 陽性群、陰性群に統計学的有意差は認められなかった。

3. 臨床検査データと ILLS 陽性率との関連

白血球数 (WBC)、赤血球沈降速度 (ESR)、C-reactive protein (CRP) と ILLS 陽性率との関連を検討した (Table 6)。WBC に関しては、ILLSS 陽性となった感染症19症例と陰性7症例の WBC 平均値に統計学的な有意差はなかった。

ESR を検討できた感染症23症例のうち ILLS 陽性 16 例と陰性 7 例において、ESR 1 時間の平均値に統計学的有意差は認められなかった。

CRP について検討できた感染症 23 例では、ILLSS 陽性 17 例中 CRP (2+) 以上が 14 例、(1+) 以下が 3 例、陰性 6 例中 (2+) 以上が 2 例、(1+) 以下が 4 例であり、ILLSS 陽性群と陰性群では危険率 5% で統計学的に有意差がみられた。

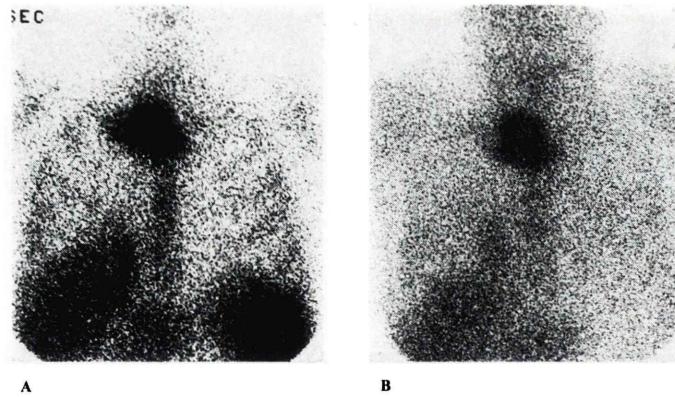


Fig. 3 A 78-year-old male with diabetes mellitus and liver cirrhosis. Two weeks after the onset of symptoms of pain and swelling over the right supraclavicular region, ^{111}In -labeled leukocytes scintigram was strongly positive (A). ^{67}Ga image was also strongly positive, however less prominent accumulation to the center of the abscess was shown (B).

4. ILLS 陰性かつ ^{67}Ga シンチグラフィ陽性例の検討

上述した観点から ILLS 陰性かつ ^{67}Ga 陽性を示した15病巣について検討した。肺炎2例中1例は、症状発現から4週を経過し、CRP(−)であった。他の1例は、症状発現から2週以内の検査であり、CRPも(6+)を示すにもかかわらず ILLS 陰性であった。皮下膿瘍の1例は陳旧性結核による側胸部皮下膿瘍であり、検査時も排膿していたが、症状発現より約2か月経過しており、CRP(−)であった(Fig. 1)。腎孟腎炎の3病巣中2腎は症状発現から2週以内に検査されたが、CRPは(1+)であった。他の1腎は1週以内に検査され、CRPは(6+)であり、対側腎は ILLS 陽性であった。Skin wound の3病巣は、中心静脈カテーテル挿入部位と生検部位であるが、いずれも時間が経過した症例であった。慢性骨髄炎の1例は症状発現から6週を経ており、CRP(−)であった。急性骨髄炎の3例はいずれも当該骨髄部の集積低下として描出された(Fig. 2)。

5. ILLS 陽性かつ ^{67}Ga シンチグラフィ陽性例の集積パターンの検討

感染症38病巣中、ILLSS 陽性、 ^{67}Ga 陽性を示した21病巣の集積パターンの検討では、集積程度に

かかわらず、同様の集積パターンを示したものは、わずかに4病巣であり、17病巣は、その集積パターンに違いがみられた。ILLSS では、比較的病巣の中心部に明瞭な集積がみられるのに対して、 ^{67}Ga シンチグラムでは、病巣辺縁にドーナツ状の集積を示す傾向がみられた(Fig. 3)。

IV. 考 察

ILLSS は、欧米では臨床的に広く応用されているが、本邦では ^{67}Ga シンチグラフィほど普及してはいない。その原因の一つに、標識法の煩雑さがある。しかしその手技がいくら煩雑とはいえ、ILLSS が、 ^{67}Ga シンチグラフィ以上に感染巣をより的確に描出する方法であるならば、積極的に実践すべき検査法であろう。ところが、本邦では ILLSS と ^{67}Ga シンチグラフィを比較検討した研究はなく、その有用性はまだ確立されていない。

今回検討した59症例中の感染症26例では、感染期間に関しては、ILLSS 陽性群と陰性群に統計学的に有意差がみられた。したがって、ILLSS で感染巣が陽性所見として描出されるには臨床症状発現からほぼ3週目以内に検査される必要があり、 ^{67}Ga シンチグラフィではそれ以降数か月にわたって陽性を示す可能性がある。Sfakianakis ら⁶⁾

は、ILLSS と ^{67}Ga シンチグラフィを同時に施行した32症例の検討で、症状発現より2週以内では、ILLSS は非常に信頼性の高い検査法であるが、亜急性もしくは慢性に経過した感染巣に関しては ^{67}Ga シンチグラフィを施行すべきであると報告している。また、Bitar ら⁸⁾は、ウサギの膿瘍モデルを作製し、 ^{111}In 標識好中球と ^{67}Ga -citrate の集積について検討を行い、 ^{111}In 標識好中球の膿瘍に対する集積は、膿瘍の age に反比例し、明らかに早期の膿瘍の描出は ^{67}Ga よりすぐれており、 ^{67}Ga は、膿瘍の age に影響されないと報告している。しかしながら Datz ら⁹⁾の報告では、感染期間14日以内の69症例と15日以上86症例についての ILLS の sensitivity に関して、有意差は示されていない。

CRP に関する検討では、ILLSS 陽性群と陰性群に統計学的に有意差がみられた。しかし、発熱の有無、WBC 数、ESR 値については、両群に有意差はなかった。したがって、検査時における発熱の有無、白血球数、赤血球沈降速度などの検査所見は、ILLSS 陽性を示唆するがかりとなる可能性は少ない。CRP に関しては、Syrjälä ら¹⁰⁾が報告をしているように、ILLSS の陽性所見を推察できると思われる。

ILLSS の偽陰性の一因として抗生物質の使用が報告されているが⁴⁾、今回の検討では炎症性疾患の全症例は、検査時点までに抗生物質を投与されていた。Datz ら¹¹⁾は、抗生物質治療は ILLS の sensitivity には影響を及ぼさないと結論している。また、Sfakianakis ら⁶⁾の全症例も抗生物質が使用されていたことより、抗生物質の使用の有無が ILLS の sensitivity に影響を及ぼすことは少ないと言ってよいであろう。

ILLSS 陽性、 ^{67}Ga 陽性を示した病巣の集積パターンの検討では、ILLSS では、比較的病巣の中心部に明瞭な集積がみられた。しかしながら ^{67}Ga シンチグラムでは、病巣辺縁にドーナツ状の集積を示す傾向がみられ、これは ILLS が活発な炎症中心である白血球浸潤部位に集積するのに対し、 ^{67}Ga はより広汎な周囲の炎症性変化が及んだ部

位にも集積するためと思われる。

ILLSS は、慢性期にはいった感染症に関してはほとんどその集積は期待できない。しかし、化膿巣に対する高い sensitivity と、病巣の明瞭な描出、消化管排泄がないという点より、急性期の感染症の疑われる症例に対してはその適応が十分考えられる。

また悪性疾患が不明熱の原因の一つに挙げられることにより、 ^{67}Ga シンチグラフィでは、false positive が多くなるが、ILLSS では、間質性肺炎・サルコイドーシス・ウェジナー肉芽腫・悪性リンパ腫の各1例に ^{111}In 標識白血球の集積を認めた。これらは標識されたリンパ球が関与していると思われ、多核白血球のみを分離標識することにより、ILLSS の false positive は減少すると思われる。しかし最近、Schmidt ら¹²⁾は ^{111}In 標識顆粒球が、悪性リンパ腫、卵巣癌、脳腫瘍などに集積し、腫瘍への顆粒球浸潤がその主体をなすと報告しているので、この点に関しては今後の検討が必要であろう。

V. まとめ

1) 感染巣に対する ILLS の sensitivity は、60.5%、 ^{67}Ga シンチグラフィは 94.7% を示し、specificity は前者は 78.6%、後者は 47.6% を示した。

2) ILLS では、症状発現より3週以内でかつ CRP が(+)以上の場合に陽性を示すことが多い。一方、 ^{67}Ga シンチグラフィは、慢性期の炎症性疾患に有用と思われた。

3) 化膿性病巣は ILLS でより明瞭に描出された。 ^{67}Ga シンチグラフィでは、病巣のより末梢側に、ILLSS ではより中心側に集積する傾向がみられた。

謝辞： ^{111}In -oxine 液を提供していただいたアマシャム薬品株式会社、および市立札幌病院放射線科 RI 検査室の技師諸兄に感謝します。

文 献

- 1) Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, et al: Indium-111-labeled leucocytes for location of abscess. *Lancet* **2**: 1056-1058, 1976
- 2) Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, et al: Indium-111-labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* **18**: 1014-1021, 1977
- 3) McDougall IR, Baumert JE, Lantieri RL: Evaluation of ¹¹¹In Leukocyte Whole Body Scanning. *AJR* **133**: 849-854, 1979
- 4) Knochel JQ, Koehler PR, Lee TG, et al: Diagnosis of abdominal abscess with computed tomography, ultrasound, and ¹¹¹In leukocytes scan. *Radiology* **137**: 425-432, 1980
- 5) Goodwin DA: Clinical use of In-111 leukocyte imaging. *Clin Nucl Med* **8**: 36-38, 1983
- 6) Sfakianakis GN, Al-Sheikh W, Heal A, et al: Comparisons of Scintigraphy with In-111 Leukocytes and Ga-67 in the Diagnosis of Occult Sepsis. *J Nucl Med* **23**: 618-626, 1982
- 7) 伊藤和夫, 斎藤知保子, 塚本江利子, 他: In-111 標識白血球シンチグラフィ: 標識法の簡便化と臨床応用. *核医学* **24**: 341-351, 1987
- 8) Bitar RA, Scheffel U, Murphy PA, et al: Accumulation of Indium-111-Labeled Neutrophils and Gallium-67 Citrate in Rabbit Abscesses. *J Nucl Med* **27**: 1883-1889, 1986
- 9) Datz FL, Thorne DA: Effect of Chronicity of infection on the Sensitivity of the In-111-Labeled Leukocyte scan. *AJR* **147** (4): 809-812, 1986
- 10) Syrjälä MT, Valtonen V, Liewendahl K, et al: Diagnostic Significance of Indium-111 Granulocyte Scintigraphy in Febrile Patients. *J Nucl Med* **28**: 155-160, 1987
- 11) Datz FL, Thorne DA: Effect of Antibiotic Therapy on the Sensitivity of Indium-111-Labeled Leukocyte Scans. *J Nucl Med* **27**: 1849-1853, 1986
- 12) Schmidt KG, Rasmussen JW, Wedebye IM, et al: Accumulation of Indium-111-Labeled Granulocytes in Malignant Tumors. *J Nucl Med* **29**: 479-484, 1988

Summary

The Clinical Comparison between ¹¹¹In Labeled Leukocyte and ⁶⁷Ga Scintigraphy in Acute and Chronic Inflammatory Diseases

Chihoko SAITO* and Kazuo ITOH**

*Department of Radiology, Sapporo General Hospital

**Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

¹¹¹In labeled leukocyte scintigraphy (ILLS) and ⁶⁷Ga scintigraphy (⁶⁷Ga) were carried out in 56 patients (59 studies) with clinical suspicion of acute or chronic inflammation. The diagnosis of inflammation was based on cultures, autopsy findings, radiographic studies, and clinical course.

The overall sensitivity and specificity to infectious foci for ILLS, considering all 80 sites studied, were 60.5%, 78.6%, and those for ⁶⁷Ga were 94.7%, 47.6%. As to suppurative foci, sensitivity of ILLS and ⁶⁷Ga were 95.5% and 90.9%.

The duration from the onset of clinical symptoms to examination in patients with positive ILLS

were significantly ($p < 0.005$) shorter than in patients with negative ILLS. Also the C-reactive protein levels in patients with positive ILLS were significantly ($p < 0.05$) higher than in patients with negative ILLS.

Different accumulation patterns between ILLS and ⁶⁷Ga were shown in 17 foci out of 21 lesions. ILLS tended to accumulate to the center of lesions strongly. On the other hand, ⁶⁷Ga tended to concentrate peripherally like doughnut pattern.

Key words: ¹¹¹In labeled leukocyte scintigraphy, ⁶⁷Ga scintigraphy, Infection.