

《ノート》

99mTc-HM-PAO 標識白血球スキャンによる 感染性骨・関節疾患の診断

Diagnosis of Infected Bone and Joint Diseases with ^{99m}Tc -HM-PAO
Labeled Leukocytes

鐘ヶ江香久子* 伊藤 和夫* 塚本江利子* 永尾 一彦*
中駄 邦博* 古館 正徳*

Kakuko KANEAGE, Kazuo ITOH, Eriko TSUKAMOTO, Kazuhiko NAGAO,
Kunihiro NAKADA and Masayori HURUDATE

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

I. はじめに

^{99m}Tc -HM-PAO (hexamethylpropylene amine oxime) は、1985年 Holmes ら¹⁾により脳血流のイメージング用剤として使用され、すでに臨床で広く利用されている。本薬剤は脂溶性で、細胞膜透過性が高いところから、1986年、Peters ら²⁾は白血球標識に本剤を使用し、abscess 等の感染巣の描出が可能であることを報告した。白血球に対する放射性核種標識は、 ^{111}In -oxine あるいは ^{111}In -tropolonate^{3,4)}が用いられているが、 ^{99m}Tc -HM-PAO もそれらと同様、室温にて速やかに白血球の細胞質内に取り込まれ、特に、顆粒球に安定して結合するとされている⁵⁾。

われわれは骨および関節に感染症が疑われた症例に限定して、 ^{99m}Tc -HM-PAO 標識による白血球スキャンの有用性を検討したので報告する。

II. 方 法

1. 対 象

対象は 15 例 (男性 4 例、女性 11 例) で計 20 回のスキャンを行った。年齢は 6~72 歳 (平均 52 歳) に分布し、検査前の臨床診断は人工股関節置換後の loosening あるいは抜去後の感染の疑い 9 名、骨髓炎 4 名、変形性膝関節症および股関節炎が各 1 名で、いずれの症例も感染症の存在が疑われていた。検査は施行前に患者本人あるいは家族に検査内容を説明し、了解を得て行った。

2. 白血球標識

白血球分離と放射性核種標識に関してはいくつかの方法が報告^{2,3,6)}されているが、著者らが既報している以下の方法に従い白血球を分離し⁷⁾、 ^{99m}Tc -HM-PAO 標識を行った。

被験者本人の肘静脈に翼状針を固定し、1,000 i.u. heparin 1 ml と 6% hydroxyethyl starch (HES) 7 ml をいれた 50 ml シリンジに 42 ml を採血した。採血後、シリンジを垂直に倒立させた状態で室温にて静置し、約 60 分後、血漿成分のみを 50 ml

* 北海道大学医学部核医学講座

受付：3年7月10日

最終稿受付：3年11月13日

別刷請求先：札幌市北区北15条西7丁目 (〒060)

北海道大学医学部核医学教室

伊藤 和夫

Key words: ^{99m}Tc -HM-PAO labeled leukocytes, Scintigraphy, Infection, Bone and joint diseases.

の遠沈用チューブに採取し、100 g/7 min で遠心分離して白血球沈澱層を得た。この白血球沈澱層を少量の上清で溶解した後、740 MBq (20 mCi)/5 ml に調整した ^{99m}Tc -HM-PAO 4 ml を加え、時々攪拌しながら 10 分間インキュベーションした。このインキュベーション時間内に、先に分離した上清を 2,000 g/5 min 遠心し、乏血小板血漿 (PPP) を得た。 ^{99m}Tc -HM-PAO 添加 10 分後、100 g/5 min にて遠心分離した。遠沈終了後上清を捨て、保存 PPP を 5 ml 加えて注射用として調整した。

3. 撮 像

^{99m}Tc -HM-PAO 白血球の成人への投与量は 185 MBq (5 mCi) を基準とした⁴⁾が、実際の投与量は成人で 70.3~236.8 MBq (平均 149.5 MBq) で、小児の 1 例では 103.6 MBq であった。投与後 4 時間および 24 時間に病巣部のスポット像を preset time (4 時間像は 15~30 分間、24 時間像は 50 分間) で撮像した。20 回の標識率は 8.4~56% (平均 28.3±9.4%) であった。

III. 結 果

病巣部の診断は術中所見、病理所見、培養あるいは臨床経過より確定し、膿瘍あるいは腐骨形成のあるものを感染ありとして分類した。一方、シンチグラムの評価は、骨 X 線所見、骨スキャンあるいは CT スキャンにて確認されている病変部への放射能分布と対側の同じ部位あるいは周辺部のそれと比較して、明らかに高い集積を陽性とし、同程度で全く集積が認められない場合を陰性とし、その中間を equivocal として評価した。

この診断基準に基づく検査結果を Table 1 に示した。感染症 6 例中、病理学的に化膿巣が確認された人工股関節置換 9 例 (loosening および抜去後を含む) 中 3 例および化膿性骨髄炎 2 例の 5 例がスキャン陽性であった。偽陰性の 1 例は検査前に両膝変形性膝関節症と診断されており、関節腔の穿刺液培養でも細菌 (-) であったが、臨床所見上は感染 (+) と診断された症例であった。感染症が否定された 9 例全例がスキャン陰性と診断さ

Table 1 Results of imaging with ^{99m}Tc -HM-PAO labeled leukocytes

Pathological findings	Scintigraphic findings	
	Positive	Negative
pyogenic	5	1
bacilli (+)	5	0
(-)	0	1
non-pyogenic	0	9
non-specific inflammation	0	1
no inflammation	0	8

Table 2 Results of ^{99m}Tc -HM-PAO labeled leukocytes scans obtained 4 hr and 24 hr after injection

Scintigraphic findings		
	4 hr	24 hr
Positive	5	→ Positive
Equivocal	2	→
Negative	8	→ Negative

れた。また複数回のスキャンを行った 2 症例については、いずれのスキャンも同一結果が得られ、病理、手術所見ともまた一致していた。これらによる ^{99m}Tc -HM-PAO 白血球スキャンの sensitivity は 83% (5/6)、specificity は 100% (9/9)、accuracy は 93% (14/15) であった。

また、4 時間と 24 時間の 2 回のスキャン結果についても比較検討した (Table 2)。4 時間像で有意な集積を認めた 5 例は、24 時間像においてもその集積は持続し、消失することはなかった (Fig. 1)。4 時間像で集積の認められなかった 8 例は、24 時間像にても陰性で、陽性に変化する例はなかった (Fig. 2)。なお、4 時間像で equivocal な集積を認めた 2 例は、24 時間後には集積が消失し陰性となつた (Fig. 3)。

IV. 考 察

骨および関節疾患の感染症の有無は手術の適応および治療計画のうえで重要な要因となっている。しかし、骨・関節の感染症は画像診断および強力な化学療法の開発にもかかわらず、臨床的に依然

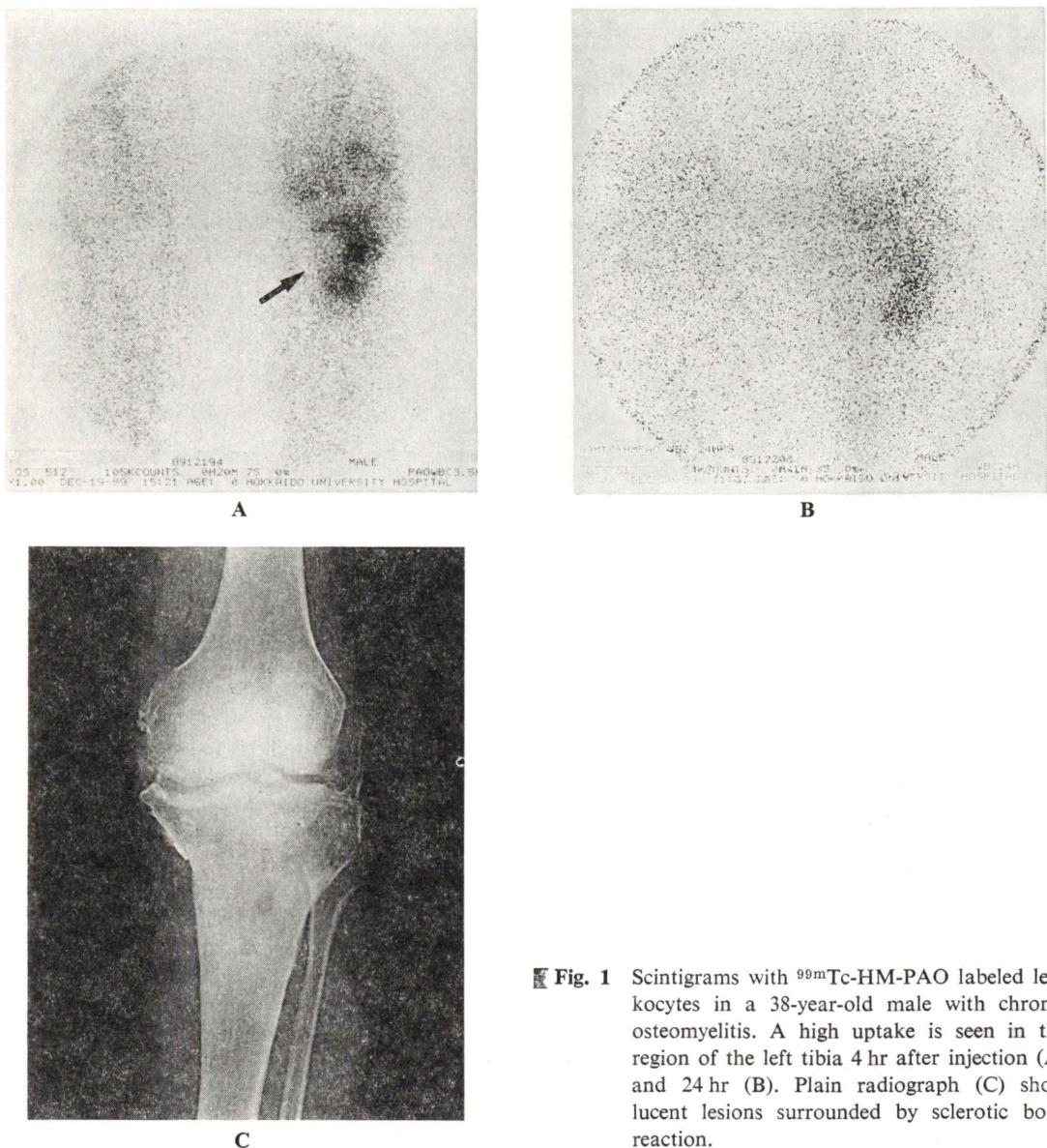


Fig. 1 Scintigrams with 99m Tc-HM-PAO labeled leukocytes in a 38-year-old male with chronic osteomyelitis. A high uptake is seen in the region of the left tibia 4 hr after injection (A) and 24 hr (B). Plain radiograph (C) show lucent lesions surrounded by sclerotic bone reaction.

として問題となる疾患でもある。したがって、術前あるいは術後の感染症の存在を的確に評価できる画像診断法は臨床的に重要であることが指摘され⁸⁾、 111 In-標識白血球シンチグラフィーは骨・関節の感染症に対する有用な検査法として利用されている。一方、 99m Tc-HM-PAO 標識白血球スキャンも、すでに感染症の診断に関しては 111 In 標

識白血球スキャン同様の臨床的評価がなされているが、投与後の時間経過とともに白血球から遊離した 99m Tc-HM-PAO が肝臓に取り込まれ、胆汁とともに消化管に排泄されるため、腹部病巣の検出に関しては問題があることが指摘されている⁹⁾。今回、主に四肢、関節といった部位の感染性疾患を対象にしたのは、この消化管の排泄像影響を受

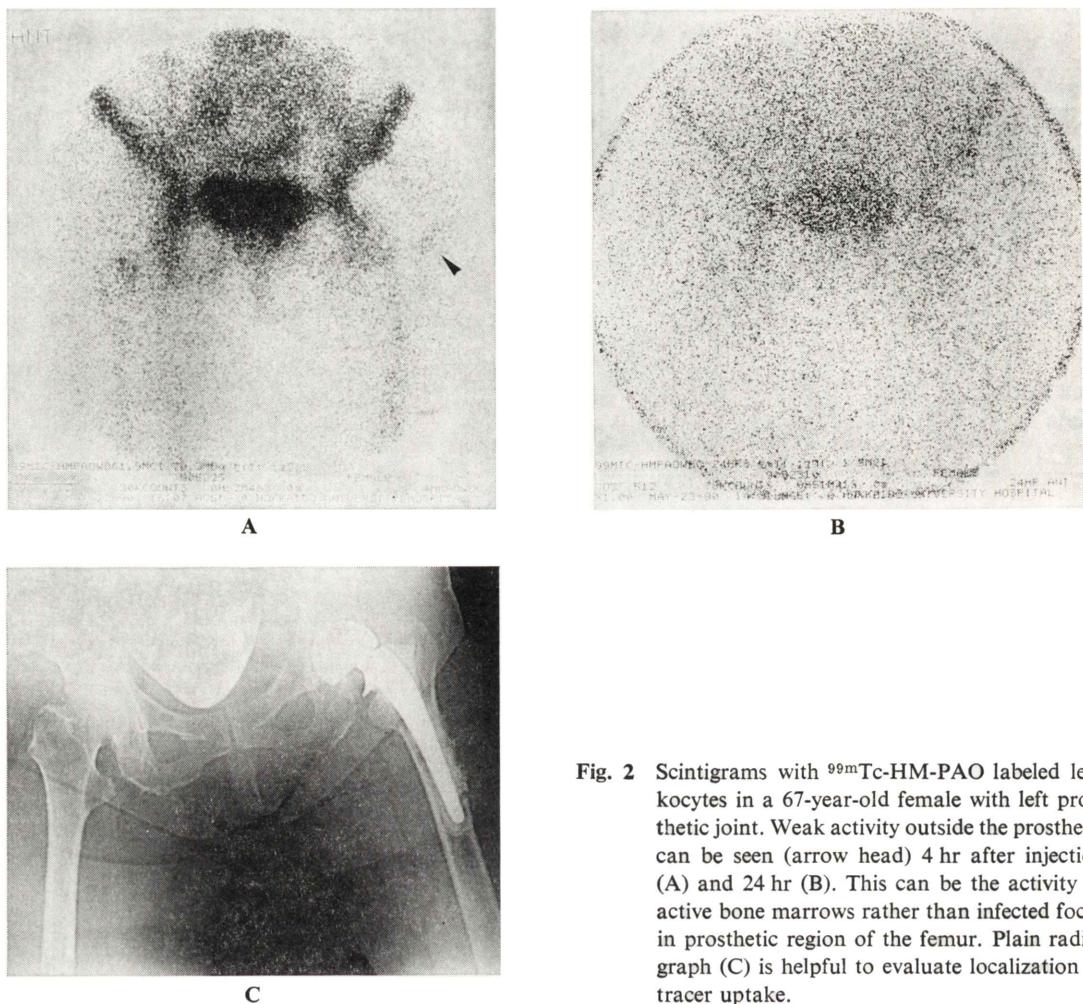


Fig. 2 Scintigrams with ^{99m}Tc -HM-PAO labeled leukocytes in a 67-year-old female with left prosthetic joint. Weak activity outside the prosthesis can be seen (arrow head) 4 hr after injection (A) and 24 hr (B). This can be the activity of active bone marrows rather than infected focus in prosthetic region of the femur. Plain radiograph (C) is helpful to evaluate localization of tracer uptake.

けない部位での評価と、骨髄炎に関しては ^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球スキャンの臨床的評価が定まっていない点を考慮したからである⁶⁾。

スキャンは感染巣の検出のほか、感染の否定あるいは人工股関節挿入時期決定の目的で施行されたため、その時期は臨床所見の認められている時点から所見消失までさまざまであった。したがって、この時点では臨床結果とスキャン所見との間に解離が生ずる可能性は否定できない。

^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球シンチグラフィーも従来の ^{111}In 標識白血球同様の診断率を有することが今回の検討で確認された。しかし、 ^{99m}Tc -

HM-PAO による標識法は ^{111}In -オキシン法と比較して白血球標識率が予想外に低い結果であった。検査開始当時は文献的にほぼ 40% 前後の標識率^{3,6)} が得られると予想し、最終標識率と基準投与量 185 MBq から添加する ^{99m}Tc -HM-PAO の放射能を決めたが、検査初期の数例では 10-20% 前後の低い標識率しか得ることができなかった。理由として考えられる点は血漿量を 0.5 ml 以上残して沈殿した白血球を溶解させていたこと、および添加する ^{99m}Tc -HM-PAO を 3 ml と少ない量で行っていたことである。その後できるだけ少ない残存血漿で白血球沈殿層を溶解し、740 MBq/

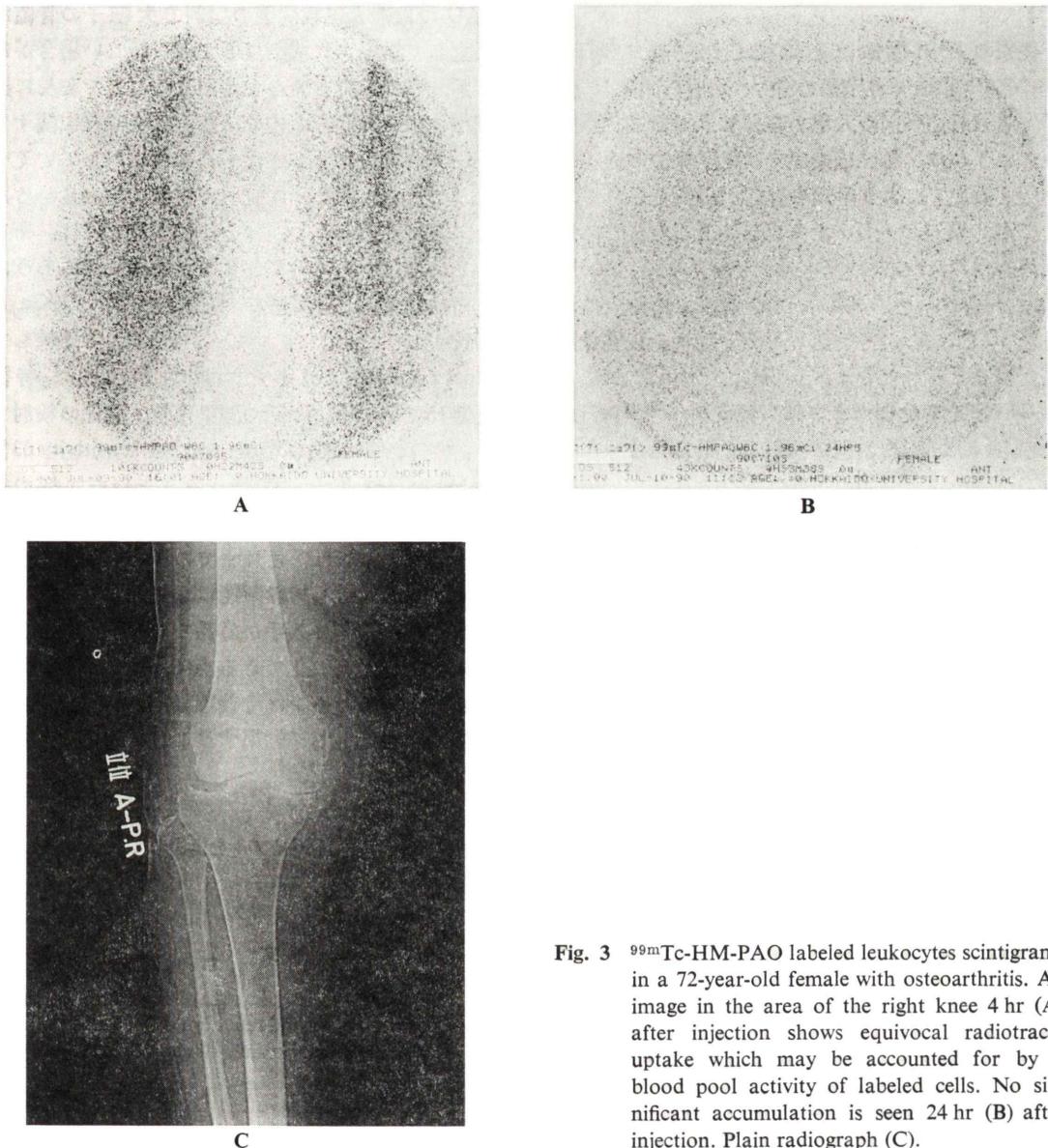


Fig. 3 ^{99m}Tc-HM-PAO labeled leukocytes scintigrams in a 72-year-old female with osteoarthritis. An image in the area of the right knee 4 hr (A) after injection shows equivocal radiotracer uptake which may be accounted for by a blood pool activity of labeled cells. No significant accumulation is seen 24 hr (B) after injection. Plain radiograph (C).

5 mlで調整した^{99m}Tc-HM-PAOを4 ml加えることで標識率は30-40%以上と一定した結果を得ることができるようにになった。標識率8.4%の症例は採血量が15 mlと少なかった症例であるが、検査時間の問題点を除くと、いずれの症例も診断に必要な画像を撮像することが可能であった。¹¹¹In-オキシンで得られる80%前後の高い標識

率^{3,7,9}と比較して、^{99m}Tc-HM-PAOでの白血球標識率は30-60%前後と報告されており、非標識の^{99m}Tc-HM-PAOを分離する操作は不可欠であろう。¹¹¹In-オキシン法と比較して、^{99m}Tc-HM-PAO標識法の利点は血清存在下で標識ができる点と、遠沈分離の回数が1回は少なくてすみ、採血から投与までの時間も30分前後は短縮するこ

とができる点である。

従来の ^{111}In 標識法と比較した場合、 ^{99m}Tc -HM-PAO 白血球標識法の最大の利点は標識に使用する放射性薬剤の入手が容易な点である。感染症、とりわけ、急性感染症では化学療法の適応を選択する上で、より早期の診断が必要とされる。この点、従来の ^{111}In -オキシンによる方法では制限があった。一方、 ^{99m}Tc と ^{111}In の物理学的半減期の違いは ^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球ではおよそ 10 倍に近い投与量が可能となり、良質な画質を得ることができる。しかし、 ^{111}In 白血球では 24 時間像が標準とされているが、 ^{99m}Tc -白血球の 24 時間撮像では投与量の増加に見合った画質の改善や検査時間の短縮は期待できない。陽性像の時間的要因に関する今回の検討では、24 時間後に陽性と判断された症例はすべて 4 時間でも陽性を示していた。つまり、この結果は 4 時間で明らかな陽性像を呈する症例では 24 時間像を省略することができる事を示している。しかし、4 時間像で陰性であった症例が 24 時間後に陽性になる症例があり、一般的に、白血球スキャンの評価は 24 時間像が好ましいことも指摘されている¹⁰⁾。したがって、4 時間で陰性像を呈した症例に関しては 24 時間像の撮像にも心がけるべきであろう。また 4 時間像では血液プールの影響が観察され、この血液プールが equivocal な所見として判断される場合がある。したがって、このような症例に関しても 24 時間像は不可決と考えられる。

^{111}In 標識白血球による骨髄炎の診断では、標識白血球の赤色骨髄および新鮮骨折部位への集積が疑陽性の原因となることが指摘されている^{7,11)}。赤色骨髄への集積は ^{99m}Tc -HM-PAO でも観察され、むしろ ^{111}In -白血球よりも骨髄描出は鮮明な印象があるが、 ^{99m}Tc -HM-PAO-白血球では 4 hr で骨髄への集積が最も強くなり、その後減少していくとされている⁴⁾。感染のある場合は、正常骨髄への白血球分布が減るためそのピークは低くなる。それに対し ^{111}In -白血球では 24 hr まで骨髄への集積は増加し続ける。しばしば ^{99m}Tc -HM-

PAO では、人工股関節の症例で大転子の骨髄が孤立して描出され感染巣とまぎらわしい場合があるが、単純写真と照らし合わせることで容易に鑑別できる。今回の報告では新鮮骨折部位に関するデータが得られなかったが、今後検討していくつもりである。また、膀胱への排泄が観察されるため、股関節部の 4 時間像を撮像する際には、あらかじめ排尿を指示しておくことも必要であろう。

白血球分離と標識操作の煩雑性がない ^{67}Ga との比較では、白血球スキャンは ^{67}Ga と比較して sensitivity はおとるが specificity が高いのが特徴とされている¹¹⁾。今回の感染性骨・関節の検討でも、 ^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球は sensitivity 83% に対して specificity 100% と従来とほぼ同様の結果が示された。したがって、 ^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球スキャンは、これまでの ^{111}In 標識白血球スキャンと比較して診断能には差がないと考えられる。標識薬剤の入手が容易である点、および若干標識過程が簡便化できる点で、 ^{99m}Tc -HM-PAO 標識白血球スキャンは今後感染症の特異性の高い診断法の一つとして利用することができるであろう。

謝辞：HM-PAO バイアルを提供していただいたアマーシャム薬品に感謝します。

文 献

- Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc hexamethylpropylene amine oxime. Nucl Med Commun 6: 443-447, 1985
- Peters AM, Danpure HJ, Osman S, et al: Clinical experience with ^{99m}Tc -hexamethylpropylene-amine oxime for labelling mixed leukocytes and imaging inflammation. Lancet 2: 946-949, 1986
- Becker W, Schomann E, Fischbach W, et al: Comparison of ^{99m}Tc -HMPAO and ^{111}In -oxine labelled granulocytes in man: first clinical results. Nucl Med Commun 9: 435-447, 1988
- Peters AM, Roddie ME, Danpure HJ, et al: ^{99m}Tc -HMPAO labelled leukocytes: comparison with ^{111}In -tropolonate labelled granulocytes. Nucl Med Commun 9: 449-463, 1988
- Danpure HJ, Osman S, Carroll MJ: The develop-

ment of a clinical protocol for the radiolabelling of mixed leukocytes with ^{99m}Tcm-hexamethylpropylene-amine oxime. *Nucl Med Commun* **9**: 465-475, 1988

6) Vorne M, Soini I, Lantto T, et al: Technetium-99m HM-PAO-labelled leukocytes in detection of inflammatory lesions: comparison with Gallium-67 citrate. *J Nucl Med* **30**: 1332-1336, 1989

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) Kim EE, Haynie TP, Podoloff DA, et al: Radio-nuclide imaging in the evaluation of osteomyelitis and septic arthritis. *Crit Reviewa Diag Imaging* **29**: 257-305, 1989

9) Mountford PJ, Kettle AG, O'Doherty MJ, et al: Comparison of technetium-99m-HMPAO leukocytes with indium-111 oxine leukocytes for localizing intra-abdominal sepsis. *J Nucl Med* **31**: 311-315, 1990

10) Datz FL, Taylor AT Jr: Cell labeling: Techniques and clinical utility. In Freeman LM (ed): *Freeman and Johnson's clinical nuclear medicine* (3rd edition), Gruene & Stratton, Orlando, 1986, pp. 1785-1847

11) 宮崎知保子, 伊藤和夫: 急性および慢性炎症性疾患における ¹¹¹In 標識白血球シンチグラフィと ⁶⁷Ga シンチグラフィの臨床的比較検討. *核医学* **26**: 1303-1310, 1989