

《原 著》

塩化インジウムを用いる骨髓シンチグラフィにおける腎集積の検討： 特に再生不良性貧血と骨髓異形成症候群について

小泉 満* 後藤 政文** 野村 利治** 亘理 勉*
斎藤 憲治***

要旨 塩化インジウムによる骨髓シンチグラムにおける腎集積について検討した。症例は、再生不良性貧血 27 例、骨髓異形成症候群 20 例、その他 10 例であった。腎集積と不飽和鉄結合能、輸血の間に強い関係を認めた。シンチグラム上の腎集積と血液プール、骨髓集積の間にも相関があった。輸血により不飽和鉄結合能の低下をきたし、そのため静注された塩化インジウムがトランスフェリンと有効にキレートしないことが腎集積をきたす要因と考えられたが、再生不良性貧血などの骨髓低形成も関与すると考えられた。また、骨髓異形成症候群では、腎集積のため骨髓が実際には正ないし過形成であるにもかかわらずシンチグラム上骨髓集積の低下を認めることがあり注意を要する。

(核医学 30: 377-387, 1993)

I. 緒 言

塩化インジウムを用いる骨髓シンチグラフィは、骨髓の機能を評価する目的で各種の疾患で用いられている¹⁻⁴⁾。そのうち、再生不良性貧血と骨髓異形成症候群の鑑別は、骨髓異形成症候群の概念の確立とともに重要になってきている⁵⁾。また、骨髓シンチグラフィでインジウムの腎臓への集積がしばしば認められる。しかしながら、その原因、病的意義については平木らの報告があるにすぎない⁶⁾。その報告では、骨髓異形成症候群は対象とされていない。

塩化インジウムは、静脈注射された後血中でトランスフェリンとキレートし、インジウム-トランセスフェリンが、骨髓に分布すると言われてい

る⁷⁾。骨髓シンチグラフィが施行される症例では、輸血歴がある場合が多い。たび重なる赤血球輸血を受けると血清鉄の上昇と不飽和鉄結合能の低下を生じ、静脈投与された塩化インジウムが有効にトランスフェリンと結合することができないことが予想される。そこで、塩化インジウムを用いた骨髓シンチグラフィの所見と輸血歴を含む各種の要因との関係を調べ、また、腎集積のシンチグラフィの解釈に与える影響を再生不良性貧血と骨髓異形成症候群で検討した。

II. 方法および対象

1. 症 例

確定診断のついた再生不良性貧血 27 例 (pure red cell aplasia 2 例を含む)、骨髓異形成症候群 20 例 (congenital dyserythropoietic anemia 1 例を含む)、骨髓低形成を認めた対照として特発性血小板減少性紫斑症 3 例、悪性リンパ腫 2 例、真性多血症 1 例、正常 1 例の 7 例および特殊な病態を示す骨髓線維症 2 例、特発性夜間血色素尿症 1 例の 10 例を対照群とした。診断は、おのおのの疾患の診断基準を用いた^{5,8)}。

* 獨協医科大学放射線科

** 同 中央放射線部

*** 同 第三内科

受付：4年10月21日

最終稿受付：5年2月1日

別刷請求先：東京都豊島区上池袋1-37-1 (郵 170)

癌研究会附属病院放射線科

小 泉 満

2. 骨髓シンチグラフィ

骨髓シンチグラフィは、111 MBq の塩化インジウム ($^{111}\text{InCl}_3$) を静注後、中エネルギーコリメータ装着のシンチカメラ(東芝 GCA-70A)にて、直後、24時間後、48時間後にスキャン速度一定とし全身像を前面および後面より撮像した。

3. 骨髓シンチグラフィの解析

骨髓への集積

正常成人で認められる脊髄、胸骨、骨盤、頭蓋骨、肩甲骨、大腿骨および上腕骨の近位部への集積を central marrow への集積として48時間後の像で評価し、Pauwels らの報告⁹⁾を参考にし、集積著明低下、集積減弱、正常集積の3段階にわけた。3段階のシンチグラムを Figs. 1-3 に示す。大腿骨および上腕骨の遠位部、下腿骨、前腕骨などの末梢部への集積を peripheral expansion とし、24時間後および48時間後の像で評価した。Peripheral expansion があるものとないものに分

けた。Central marrow と peripheral expansion の2つの評価を組み合わせて Table 1 のとおり6群に分けた。正常は V のパターンをとると考えられる。

腎集積

腎臓は正常では直後の像で血液プールの放射能が強いため軽度認められる。24時間以後の像では腎への集積は通常認められない。腎集積は48時間後の像で評価した。肝臓への集積を参考にして、集積なし (no uptake), 集積があるが肝臓の集積よりも弱い (mild uptake), 肝臓への集積と同じもしくは肝臓への集積よりも強い (intense uptake) の3段階に分けた。3段階のシンチグラムを Figs. 4-6 に示す。

血液プール像

血液プール像は正常では、直後の像で他の臓器への集積に比べて最も強く、24時間後で軽度認められ、48時間後では消失している。そこで、血液

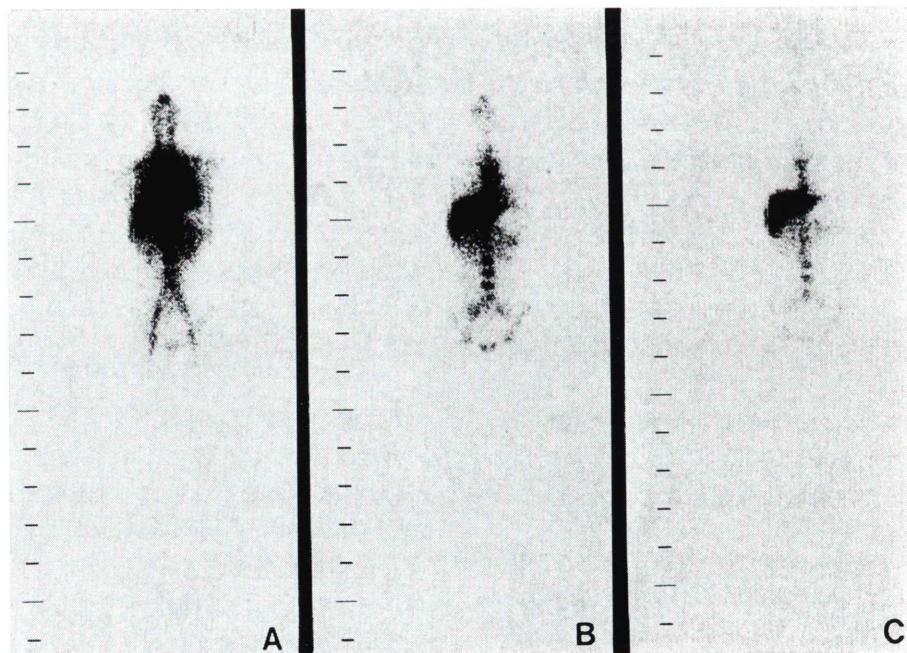


Fig. 1 A serial bone marrow scintigram (anterior view) with normal central marrow uptake is shown. The pelvic bone and vertebrae are visualized. The scans were taken at 5 minutes (A), 24 hours (B) and 48 hours (C) post injection through Fig. 6.

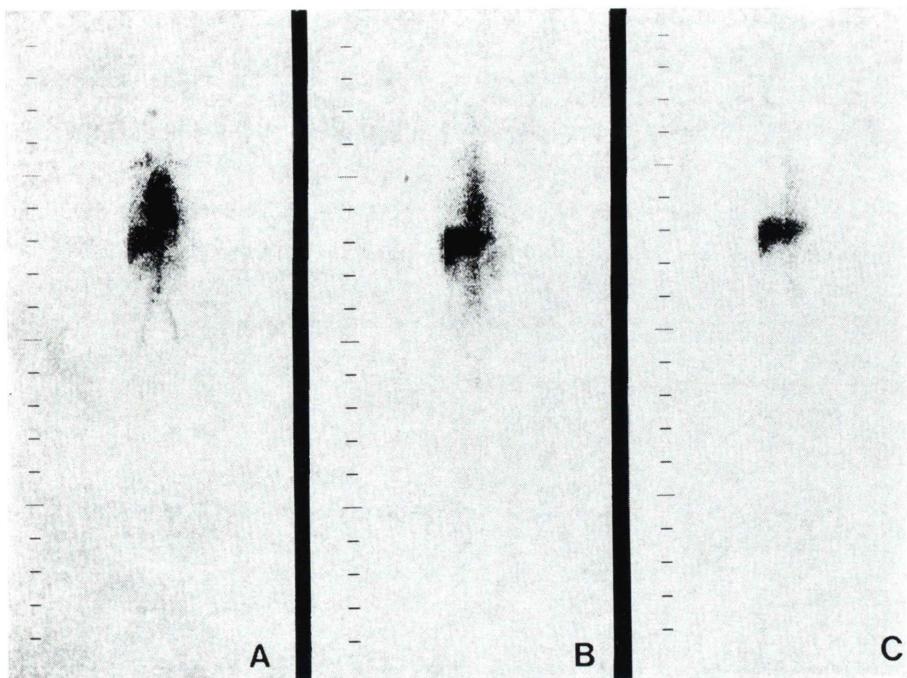


Fig. 2 A serial bone marrow scintigram with decreased central marrow uptake is shown. Poor imaging of the pelvic bone is seen, but some uptake is observed in the vertebrae. The scans were taken at 5 minutes (A), 24 hours (B) and 48 hours (C) post injection.

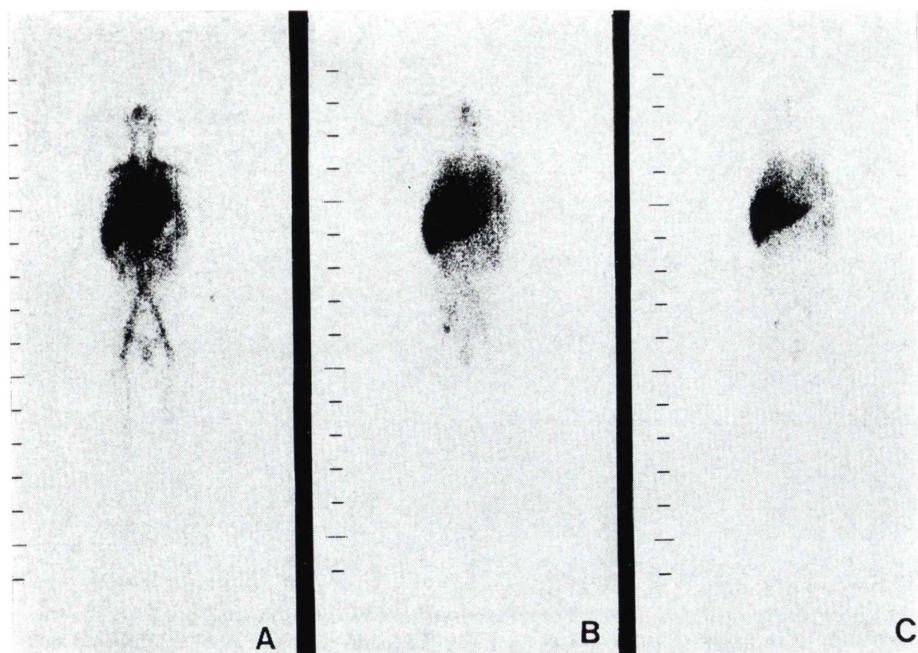


Fig. 3 A serial bone marrow scintigram with markedly decreased central marrow uptake is shown. Almost no imaging of the central marrow is noted.

プール像の評価は直後のイメージを用いて行った。集積のないもの、集積はあるが強いものでない、強い集積の3段階に分けた。その際24時間後のイメージも参考にした。

4. 血液データ

赤血球数、白血球数、血小板数、不飽和鉄結合能、血清鉄、血中尿素窒素、血中クレアチニン値

Table 1 Classification of bone marrow uptake on scintigram

Grade	Central marrow*	Peripheral expansion**
I	No	No
II	No	Yes
III	Decreased	Yes
IV	Decreased	No
V	Normal	No
VI	Normal	Yes

*: Evaluated on the scan at 48 hours

**: Evaluated on all the scans

は、シンチグラフィの前後1週間以内のものを原則として用いた。

5. 骨髄所見

骨髄穿刺所見を用いた。疑問のある症例では穿刺を繰り返した。また、ドライタップのものでは、骨髄生検を行った。骨髄所見は、病理医のレポートをもとに、高度低形成、中等度低形成、軽度低形成、正常、過形成、の5段階に分けた。

6. 輸血歴

赤血球輸血に関して評価した。シンチグラフィの施行前2か月以内に行なった赤血球輸血の単位数で表した。

7. 統計処理

Kruskal-Wallis検定およびカイ二乗独立性検定を用いた。

III. 結 果

骨髄シンチグラフィにおける腎集積の程度は、

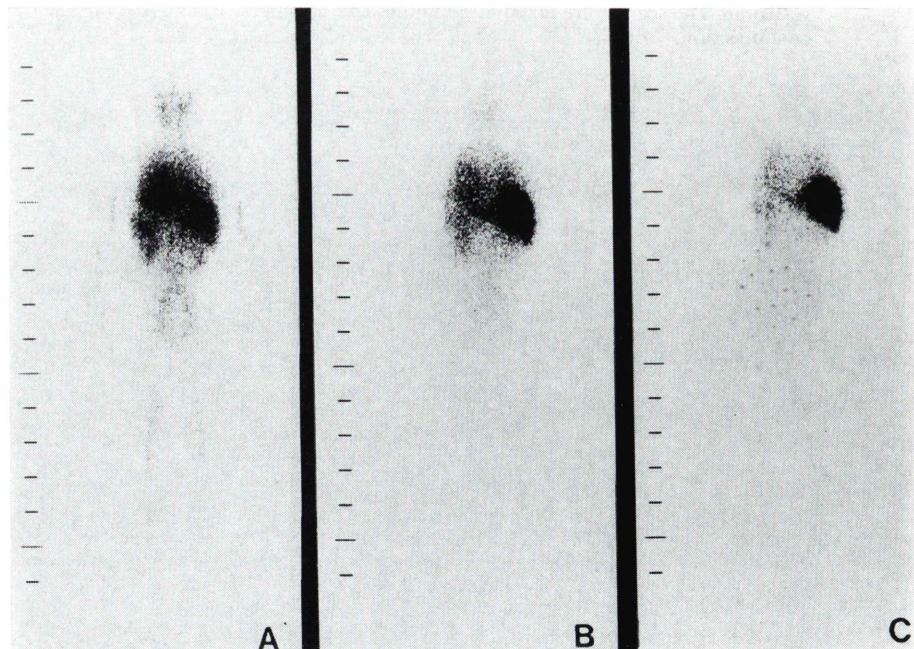


Fig. 4 A serial bone marrow scintigram (posterior view) with no renal uptake is shown. A minimal apparent uptake in the kidney due to blood pool is observed on 5 minutes (A) and 24 hour-scans (B), but no renal uptake is noted on 48 hour-scan (C).

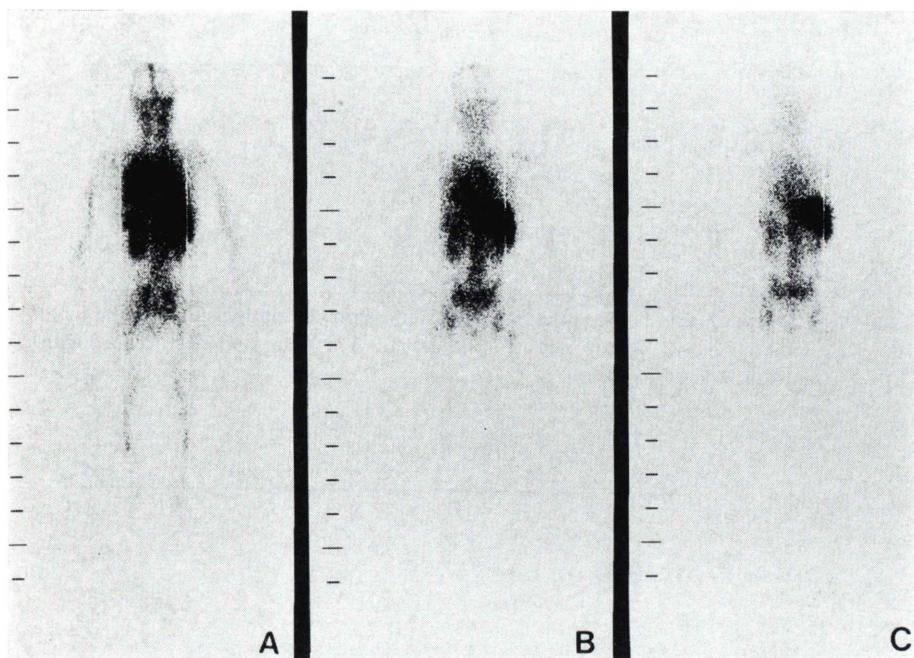


Fig. 5 A serial bone marrow scintigram with mild renal uptake is shown. Definite renal uptake is observed, but the uptake is weaker than that of the liver.

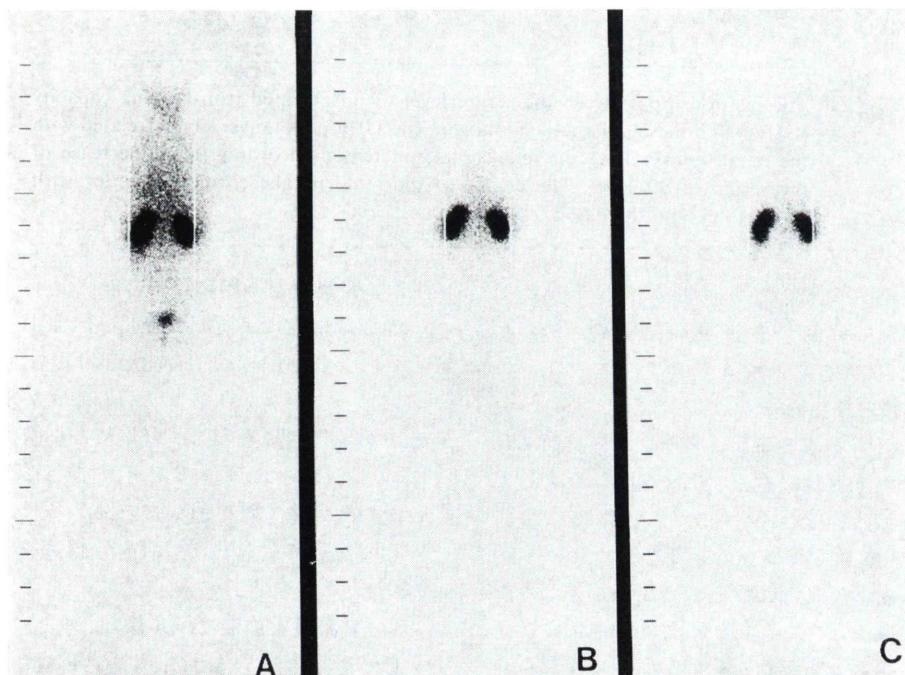


Fig. 6 A serial bone marrow scintigram with intense renal uptake is shown. This patient suffered from myelodysplastic syndrome. The renal uptake is intense from the 5 minutes scan (A) through the 48 hours (C) scan. Poor bone marrow imaging and no or poor blood pool image is noted.

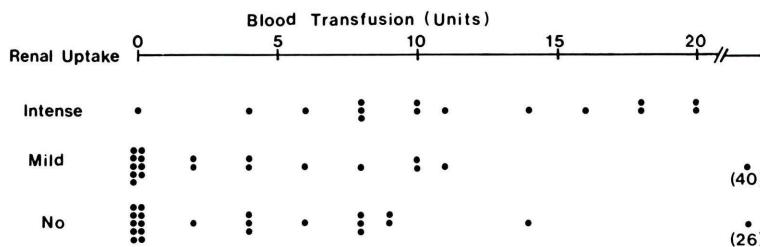


Fig. 7 The relationship between the history of red-blood cell transfusion and the renal uptake is shown. A dot indicates one patient. The renal uptake correlated with units of blood transfusion.

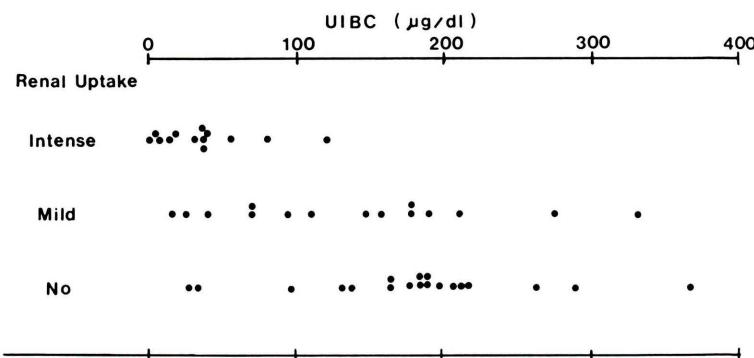


Fig. 8 The relationship between the serum level of unsaturated iron-binding capacity (UIBC) and the renal uptake is shown. The UIBC level inversely correlated with the renal uptake. Thus the renal uptake increased according to the decrease of the serum UIBC level. The degree of the renal uptake correlated better with UIBC than with the blood transfusion units.

48時間後の像で集積のない症例22例、軽度に集積の認められる症例19例、強い集積の認められる症例16例であった。

1. 腎集積と輸血歴

Figure 7 は腎集積とシンチグラフィ施行前 2か月間に受けた赤血球輸血の単位数の関係を表している。腎集積の程度の違いで分けた群間には、Kruskal-Wallis 検定で有意の相関を認め ($p < 0.05$)、赤血球輸血を多く受けた症例で腎集積が強かった。なお、輸血歴のなかった再生不良性貧血例は 5 症例であり、著明な腎集積を示した症例はなかった。また、骨髓異形成症候群で輸血歴のなかった症例は 7 例であり、このうち 1 例に著明な腎集積がみられた。

2. 腎集積と不飽和鉄結合能

赤血球輸血による影響として、血中の鉄濃度の上昇により不飽和鉄結合能が低下し、血中のインジウム-トランスフェリンの形成が阻害されることが予想されるので、腎集積と不飽和鉄結合能について調べた。Fig. 8 に示すごとく不飽和鉄結合能の低い例で腎集積が強い例が多く、Kruskal-Wallis 検定で有意の逆相関が認められた ($p < 0.001$)。

3. 腎集積と血液プール像

骨髓シンチグラフィにおける腎集積と血液プール像の関係は Table 2 のとおりであり、血液プール像の減弱している症例で腎集積が増加していた。両者の間にはカイ二乗独立検定で有意の逆相関が

Table 2 Relationship between the renal uptake and blood pool image on scintigram

Blood pool**	Renal uptake**			
	No	Mild	Intense	Total
Normal	19*	17	1	37
Slightly decreased	3	2	9	14
Decreased	0	0	6	6
Total	22	19	16	57

*: Number of cases

**: p=0.001 (Renal uptake vs. Blood pool)

Table 3 Relationship between renal uptake and bone marrow uptake on scintigram

Bone marrow uptake*	Renal uptake			
	No	Mild	Intense	Total
Grade				
I	6	3	8	17
II	1	0	2	3
III	1	3	6	10
IV	9	6	0	15
V	4	6	0	10
VI	1	1	0	2
Total	22	19	16	57

*: Bone marrow uptake was graded according to Table 1

認められた ($p < 0.001$)。しかし、血液プール像の認められない症例ではすべて強い腎集積が認められたのに対し、腎集積の強い症例の中には正常の血液プール像を示す症例もあった。

4. 腎集積と骨髓集積

Table 3 にシンチグラム上の骨髓集積(以下、骨髓集積)と腎集積の程度との関係を示した。骨髓への集積が低下した症例で腎集積が増強しており、両者間の逆相関関係は Kruskal-Wallis 検定で有意であった ($p < 0.05$)。

5. 腎集積と骨髓穿刺所見

腎集積と骨髓穿刺所見の間には特別な関係を認めなかった。

6. 腎集積と腎機能 (BUN, クレアチニン)

BUN やクレアチニンが、異常値を示した症例は 4 例だけであった。腎機能と腎集積の間には特別な関係は認められなかった。

7. 腎集積と疾患

腎臓への集積は、再生不良性貧血では肝臓と同

程度もしくはそれ以上の症例が 11 例、肝臓よりも弱い集積の症例が 7 例、集積を認めない症例が 9 例であった。骨髓異形成症候群では肝臓と同程度もしくはそれ以上の症例が 5 例、肝臓よりも弱い集積の症例が 9 例、集積を認めない症例が 7 例であった。その他の症例では肝臓と同程度もしくはそれ以上の集積を認める症例はなく、肝臓よりも弱い集積の症例が 3 例、集積を認めない症例が 7 例であった。その他の症例中特記すべきは、特発性夜間血色素尿症の 1 例で、たび重なる赤血球輸血を受けていたが腎集積は認められなかった。骨髓線維症の 2 例では、著明な骨髓低形成にもかかわらず腎集積は認められなかったが、髓外造血のためと考えられる肝臓および脾臓への強い集積が認められた。

Table 4 は疾患と腎集積の関係を表す。統計処理を行うと、再生不良性貧血とその他、骨髓異形成症候群とその他の間には有意な差(カイ二乗独立検定にて 95% で有意)を認めるも、再生不良

Table 4 Relationship between diagnosis and renal uptake

Diagnosis	Renal uptake			
	No	Mild	Intense	Total
AA*	9	7	11	27
MDS**	6	9	5	20
Others	7	3	0	10
Total	22	19	16	57

*: Aplastic anemia

**: Myelodysplastic syndrome

Table 5 Relationship between bone marrow findings and bone marrow uptake on scintigram

Bone marrow uptake	Bone marrow aspiration					Total
	Aplastic	Moderate hypo.	Mild hypo.	Normal	Hyper.	
Grade*						
I	10	3	0	3	1	17
II	2	0	1	0	0	3
III	3	3	0	4	0	10
IV	3	2	1	6	3	15
V	1	0	0	6	3	10
VI	0	0	1	0	1	2
Total	19	8	3	19	8	57

*: Bone marrow uptake is graded according to Table 1

Table 6 Relationship between diagnosis and bone marrow uptake

Bone marrow uptake	Diagnosis			
	AA	MDS	Others	Total
Grade				
I	12	3	2	17
II	3	0	0	3
III	6	2	1	9
IV	6	7	3	16
V	0	7	3	10
VI	0	1	1	2
Total	27	20	10	57

AA vs. MDS, AA vs. Others: カイ二乗独立検定にて有意(95%) MDS vs. Others: not significant

性貧血と骨髓異形成症候群の間には有意な差は認められなかった。

8. 腎集積と末梢血所見

赤血球数、白血球数、血小板数と腎集積の間に有意の相関を認めなかった。

9. 骨髓穿刺所見と骨髓集積

骨髓シンチグラフィの目的は骨髓機能を正しく

評価できるか否かにあるので、骨髓穿刺所見と骨髓シンチグラム上の骨髓集積の関係を求めた。

Table 5 に示すとおり両者の間にカイ二乗独立検定で有意の相関を認めたが($p < 0.05$)、両者の間に解離のある症例も認められた。シンチグラフィ所見の I-III を明らかな低下とし、IV-VI をほぼ正常とし、骨髓穿刺所見の aplastic-moderately hypo-

plastic を低下とした場合、41例は一致するものの16例では解離が認められた。特に骨髄異形成症候群中、強い腎集積を示した5症例では、いずれも骨髄穿刺所見と骨髄集積に解離が認められた。

骨髄集積と疾患の関係を見ると(Table 6)、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群、および再生不良性貧血とその他の間に有意の差を認めたが、骨髄異形成症候群とその他の症例の間には有意の差を認めなかった。なお、骨髄異形成症候群でシンチグラフィ上骨髄像が低下(I-III)を示した5症例全例が強い腎集積を示した症例であり、血液プール像も低下していた。

IV. 考 察

骨髄の鉄代謝を画像化させるシンチグラム製剤としては、塩化インジウムやテクネチウム錫コロイドが挙げられるが、ともに真の鉄の分布を表すものとは言えない^{10~12)}。しかし現時点では、骨髄機能をルーチン検査で画像化させるためにはこれらの製剤が用いられている。今回のわれわれの検討は、ルーチン検査として使用してきた塩化インジウムによる骨髄シンチグラフィでしばしば認められる腎集積に注目し、その機序と臨床的意義を検討した。

骨髄シンチグラフィ上の腎集積の程度と強い相関のあった要因は、不飽和鉄結合能、輸血であり、骨髄シンチグラム上の血液プール像とは逆相関していた。シンチグラム上の骨髄像ともある程度の逆相関を示した。しかし、骨髄穿刺所見と腎集積の間には関係がなかった。骨髄穿刺所見とシンチグラム上の骨髄像の間には相関はあったが、一部の症例で解離が認められた。骨髄穿刺が骨髄の一部分の所見しか提供しないこともその一因と考えられるが、後述のごとく腎集積もシンチグラム上の骨髄集積に影響すると考えられる。また、血液所見や腎機能は腎集積とは関係なかった。

強い相関のあった輸血と不飽和鉄結合能を比べてみると、不飽和鉄結合能との関連のほうが輸血との関連よりも腎集積に強く相関していた。また、特発性夜間血色素尿症では、たび重なる輸血をう

けていたが腎集積は認められなかった。この疾患では、血管内で破壊された赤血球より放出された鉄イオンが、腎臓より排泄されるため、血中の不飽和鉄結合能の低下をきたさない。これらのことから、腎集積の成因の一つとして、輸血による不飽和鉄結合能の低下が考えられる。輸血は不飽和鉄結合能を低下させる大きな要因であるが、他の要素も不飽和鉄結合能を低下させる可能性がある。

腎集積は血液プール像と逆相関していたが、血液プール像の早期からの消失の原因としては、インジウムが有効にトランスフェリンと結合していない可能性が想定される。

疾患との関係では、再生不良性貧血が骨髄低形成を示し、骨髄異形成症候群は骨髄細胞数が保たれているが無効造血を示す。この2群間に腎集積の差がでることを期待したが、これらの間には有意の関係は認められなかった。しかし、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群とその他の疾患の間には有意の差が認められた。すなわち、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の症例で強い腎集積が認められた症例があったが、その他の症例で強い腎集積を認めた症例はなかった。また、強い骨髄抑制をきたすが骨髄外造血があり、不飽和鉄結合能の低下をきたさない骨髄線維症の2症例では腎集積を認めなかった。このことは骨髄抑制のみが腎集積の原因でなく、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の症例の一部に共通する、不飽和鉄結合能の低下も原因になっている可能性を推測させるものである。

塩化インジウムを用いた骨髄シンチグラムで、骨髄像より再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の鑑別はある程度可能であったが、骨髄異形成症候群で強い腎集積を認めた5症例では骨髄像の低下を認めた。すなわち、強い腎集積のある場合、見かけ上骨髄機能低下のシンチグラム像を呈する場合があるので、診断に注意を要すると考えられた。

われわれのデータは、腎集積の機序として輸血等により不飽和鉄結合能の低下をきたし、インジウムが有効にトランスフェリンとキレートを形成できず、直ちに腎臓に集積したことを推測させる

ものである。しかし、不飽和鉄結合能がそれほど低下していない症例でも、腎集積の著明なものや、不飽和鉄結合能の低い症例でも腎集積のない症例もあった。再生不良性貧血の症例で腎集積の著明な症例が多く、やはり骨髄機能低下も腎集積の要因であると考えられる。

V. 結 論

塩化インジウムによる骨髄シンチグラムにおける腎集積について検討した。腎集積と不飽和鉄結合能、輸血の間に強い関係を認めた。シンチグラム上の腎集積と血液プール、骨髄集積の間にも逆相関があった。輸血により不飽和鉄結合能の低下をきたし、そのため静注された塩化インジウムがトランスフェリンと有効にキレートしないことが腎集積をきたす要因と考えられたが、不飽和鉄結合能の低下のみではすべての症例は説明できなかった。骨髄の低形成と上記の不飽和鉄結合能の低下の2つの要因が関与していると考えられる。また、骨髄異形成症候群では骨髄の細胞数は保たれているにもかかわらず、不飽和鉄結合能の低下による腎集積の増加のため、シンチグラフィ上骨髄集積の低下として認められることがあるため注意を要する。

文 献

- 1) Lilien DL, Berger HG, Anderson DP, Bennett LR: ^{111}In -chloride: A new agent for bone marrow imaging. *J Nucl Med* **14**: 184-186, 1973
- 2) Nalean Y, Le Canvic M, Le Mercier N, Pecking A, Colonna P, Rain JD: Significance of bone-marrow scintigraphy in aplastic anemia: Concise communication. *J Nucl Med* **21**: 213-218, 1980
- 3) 油野民雄、上野恭一、杉原政美、多田 明、利波紀久、久田欣一、他: 塩化インジウムによる骨髄シンチグラフィ (^{99m}Tc -コロイドとの対比). *核医学* **14**: 863-869, 1977
- 4) 内田立身: 骨髄シンチグラフィ, 最新臨床核医学, 2版. 金原出版株, 東京, 1991, p. 517
- 5) 吉田邇太郎: 骨髄異形成症候群の臨床. 新興医学出版社株, 東京, 1991
- 6) 平木祥夫、新屋晴孝、山本淑雄、藤島 譲、山本博道、林 英博、他: ^{111}In -chloride 骨髄シンチグラフィにおける renal high uptake の意義. *Radioisotopes* **36**: 409-413, 1987
- 7) Beamish MR, Brown EB: The metabolism of transferrin bounded ^{111}In and ^{59}Fe in the rat. *Blood* **43**: 693-701, 1974
- 8) 高久史麿: 再生不良性貧血の診断基準, common disease series 貧血, 野村武夫編, 南江堂株, 東京, 1990, p. 70
- 9) Pauwels EKJ, Velde J, Hermans J, Haak HL, Jurgens PJ: $^{111}\text{Indium}$ -chloride bone marrow scintigraphy in aplastic anemia. *Scand J Haematol* **26**: 81-90, 1981
- 10) McIntyre PA, Larson SM, Eikman EA, Colman M, Scheffel U, Hodkinson BA: Comparison of the metabolism of iron-labeled transferrin (Fe-TF) and indium-labeled transferrin (In-TF) by the erythropoietic marrow. *J Nucl Med* **15**: 856-862, 1974
- 11) Merrick MV, Gordon-Smith EC, Lavender JP, Szur L: A comparison of ^{111}In with ^{52}Fe and ^{99m}Tc -sulfur colloid for bone marrow scanning. *J Nucl Med* **16**: 66-68, 1975
- 12) Cazzola M, Barosi G, Orlandi E, Stefanelli M: The plasma ^{59}Fe clearance curve in man. *Blut* **40**: 325-335, 1980

Summary

Evaluation of Renal Uptake on $^{111}\text{InCl}_3$ Bone Marrow Scintigraphy in Patients with Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome

Mitsuru KOIZUMI*, Masafumi GOTO**, Toshiharu NOMURA**,
Tsutomu WATARI* and Kenji SAITO***

*Department of Radiology, **The Central Service of Radiology,

***Third Department of Internal Medicine,
Dokkyo Medical University

High renal uptake on bone marrow scan with indium-111 chloride is often shown in patients with bone marrow abnormality. We evaluated the renal uptake on bone marrow scan in 27 cases with aplastic anemia, 20 cases with myelodysplastic syndrome (MDS) and 10 cases with other diseases. The high renal uptake was observed in patients not only with aplastic anemia but also with MDS. The renal uptake correlated with blood transfusion units, unsaturated iron binding capacity (UIBC), blood pool imaging and bone marrow uptake. The renal uptake correlated with UIBC better than with the blood transfusion units. Following mechanism of the renal uptake is proposed that

frequent blood transfusion makes low UIBC, and the low UIBC causes the failure to chelate indium with transferrin. The fast blood clearance of un-chelated indium via kidneys is followed. Hypoplastic bone marrow may also play an important role for the high renal uptake because all patients with the high renal uptake could not be explained by above mentioned mechanism.

Caution should be paid to the scans with the high renal uptake because both aplastic anemia and MDS patients show the high renal uptake.

Key words: $^{111}\text{InCl}_3$ bone marrow scintigraphy, Renal uptake, Aplastic anemia, Myelodysplastic syndrome.