

《総 説》

白血球シンチグラフィの臨床応用：炎症性疾患と骨髄疾患

宮 崎 知 保 子*

要旨 白血球シンチグラフィは感染巣および炎症巣の診断とその局在の検索に確立された検査法であり、その sensitivity および specificity は 90% に達している。近年においては炎症性腸疾患に対する適応も確立されたが、 ^{99m}Tc 標識白血球検査法においては至適検査時間が論議されている。さらに白血球シンチグラフィでは骨髄が明瞭に描画されることから骨髄シンチグラフィとしてのポテンシャルも検討され始めている。

炎症の定義と分類、病態、炎症シンチグラフィの歴史、検査法、診断率、および診断上の注意点を中心に概説した。

(核医学 32: 703-707, 1995)

1. はじめに

白血球シンチグラフィの歴史は 1959 年にさかのぼるが¹⁾、 ^{111}In で標識され、臨床応用が可能な報告がされたのは、1976 年 Thaker や Segal らによる^{2,3)}。さらに、1986 年に Peters ら⁴⁾ により、 ^{99m}Tc 標識による、白血球シンチグラフィが報告され、欧米においては ^{67}Ga シンチグラフィに代わる診断精度の高い炎症巣の臨床診断法として日常検査に利用されている。

本邦においては、標識法に関する検討は 1980 年から報告されているが、臨床応用の報告はまだ少なく、その検査法の簡便さから ^{67}Ga シンチグラフィが⁵⁾、感染巣の描出に主として用いられている。

また最近では、白血球シンチグラフィの画像的特徴として、骨髄が明瞭に描出されることから、骨髄疾患への応用も研究され始めている。

炎症性疾患に関しては検査法、選択薬剤、診断率、生理的分布と臨床的意義について、骨髄疾患に関しては臨床応用の可能性について著者のこれまでの経験と文献を参考に概説する。

2. 炎症の定義と分類、病態

2.1 炎症の定義

紀元前後すでに Celsus (BC 30-AD 38) により炎症に関する記載がなされ、発赤 redness・腫脹 swelling・灼熱 heat・疼痛 pain を炎症の四主徴とした。後年 Galenus (AD 129-201) により、機能障害が加えられたが⁶⁾、18 世紀に入り、Henter は炎症は“あらゆる種類の刺激に対する生体組織の防御反応”であると定義している。

2.2 炎症の分類と病態

炎症は、①原因発生的、②形態学的、③炎症経過から分類される。①原因発生的分類では、物理的因子・化学的因子・病原微生物と分類され、主に病原微生物＝感染症が白血球シンチグラフィの検査対象となる。しかし、近年クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患も良い検査適応とされている。②の分類では実質炎(組織障害)と滲出炎(血管性炎症)が急性炎症であ

第 34 回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 市立札幌病院中央放射線部

受付：7 年 6 月 6 日

別刷請求先：札幌市中央区北 1 条西 9 丁目 (〒060) 市立札幌病院中央放射線部

宮崎 知保子

り、増殖炎と肉芽腫炎が慢性炎症の主体である。
③ 炎症経過による分類では、血管反応が炎症第一期であり、刺激により血管拡張と血管透過性が亢進する。次いで白血球の遊走と浸潤が引き起こされ血栓が形成され血行が停止するが、この時期を炎症第二期という。急性炎症が長引き慢性化の状態となるか、最初から慢性炎症の過程をとる炎症の場合(結核やサルコイドーシス)、結合組織の増殖が起こる。血管新生と肉芽形成により治癒にむかうか、結核やサルコイドーシスでは肉芽腫が形成される。これが第三期である。臨床的には一期から二期が急性炎症であり三期が慢性炎症に相当する。

炎症に関わる細胞としては、血液細胞では顆粒球・リンパ球・単球・形質細胞・血小板が、組織間葉系細胞では組織球・組織固着性マクロファージ・肥満細胞・線維芽細胞・血管内皮細胞などがあげられる⁵⁾。

3. 炎症シンチグラフィの歴史

炎症シンチグラフィの歴史は ^{67}Ga シンチグラフィに始まったといって過言ではない。Galliumが発見されたのは1875年に遡るが ^{67}Ga -citrateとしてホジキン病の腫瘍集積が報告されたのが1969年 Edwardsら⁶⁾によってであり、ついで1971年 Lavender, Bellらにより相次いで炎症巣への集積が報告された^{7,8)}。その後の臨床応用は、本邦を含めさまざまなものがあり、1970年、80年代はGalliumの時代といえよう。しかし白血球への標識も古くは ^{32}P を使用し1959年 Athensらにより報告され¹⁾、1967年 Kanderらが皮膚疱疹への集積を報告している⁹⁾。さらに翌1968年には Winkelmanらが ^{51}Cr で標識した白血球でウサギの膿瘍描出を報告している¹⁰⁾。しかし実際に日常臨床検査法として定着したのは、1976年に McAfeeや Thaker, Segalらにより ^{111}In 標識法が報告されてからである^{2,3,11,12)}。その後 Petersらにより $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による標識法が報告されて以来、その臨床的有用性や ^{111}In 標識法、 ^{67}Ga シンチグラフィとの比較等、多数の研究がなされている¹³⁻¹⁷⁾。本邦におい

ても、標識に関する検討は1980年末広らによってなされているが¹⁸⁾、臨床例に関する報告は多くはない¹⁹⁻²⁴⁾。

4. 白血球シンチグラフィの方法

4.1 放射性医薬品と検査法

炎症シンチグラフィに使用される放射性医薬品として滲出機転に関与する成分と細胞浸潤に関与する成分に分けられる。前者には ^{67}Ga や標識されたアルブミン、フィブリノーゲン、免疫グロブリンなどがあり、後者に顆粒球、リンパ球、血小板などが分類される。日常臨床的に使用できる白血球シンチグラフィの標識薬剤としては、 ^{111}In -oxine, ^{111}In -tropolone, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (hexamethyl propyleneamine oxime) があげられる。

^{111}In -oxine は市販されておりその白血球分離と標識法の簡便化に関しては伊藤ら²⁵⁾により報告されている。Tropolone に関しては Dewanjee, Burke, Peters らの報告がある²⁶⁻²⁸⁾。HMPAO は脳血流イメージング用剤であるが、 ^{111}In -oxine よりはやや簡便に、また必要時に標識が可能である。

4.2 診断率

^{111}In 標識白血球シンチグラフィの sensitivity および specificity は、腹腔内腫瘍においていずれもほぼ90%に達している²⁹⁻³¹⁾。また sensitivity は抗生物質の影響を受けないが、慢性期の症例では低下することが示唆されている³²⁻³⁴⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識白血球シンチグラフィでも sensitivity, specificity とともに90%以上と報告されている³⁵⁾。しかし著者らの経験では発症から3週以内の症例ではその sensitivity は、93%であったが、3週以上の症例では、50%に低下した³⁶⁾。

4.3 診断時の注意点

診断時の注意点として、白血球シンチグラフィの炎症巣以外への分布を知っておく必要がある。

^{111}In および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識どちらも骨髓、肝臓、脾臓は正常では必ず描出される。また $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識白血球シンチグラフィでは腎臓、腸管排泄がみられ、著者らの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識白血球投与4時間後の検討では、腎臓は軽度の描出ではあるが75%に、腸管

も軽度ではあるが約50%に描出がみられた。膀胱は90%に著明に描出された。血液プール像、肺の描出も感染と関わらずに軽度描出される場合があるので読影に際しては注意が必要である。

4.4 臨床応用

白血球シンチグラフィによる炎症巣の局在診断への適応は、CTや超音波検査など他検査との組み合わせにおいて検討されなければならない。術後発熱や急性腹腔内膿瘍、骨髄炎、人工股関節、人工血管などへの感染、関節リウマチの病勢のモニタリングなどが適応と考えられているが、最近では炎症性腸疾患への適応が注目されている³⁷⁻⁴⁰⁾。

偽陽性例として、脳梗塞、副脾、肺鬱血、移植腎、正常術創、顆粒球の浸潤した腫瘍、新鮮血腫などが報告され、偽陰性例としては透析患者、高カロリー輸液、高血糖、白血球減少患者、免疫抑制患者などが報告されている。

5. 骨髄シンチグラフィ

造血骨髄の核医学的評価法として従来、骨髄網内系の貪食機能を利用した^{99m}Tc-colloidによるシンチグラフィと、トランスフェリンと結合し赤血球系造血骨髄にはいると考えられている¹¹¹In-chlorideシンチグラフィが一般的に用いられている。白血球シンチグラフィが非常に明瞭に骨髄を描画することから骨髄疾患への応用への可能性が近年研究されはじめている^{41,42)}が、自検例においては、¹¹¹In-chlorideと白血球シンチグラフィによる骨髄分布に解離のみられる症例を経験している⁴³⁾。

6. 今後の課題

白血球シンチグラフィはその標識法の煩雑さから、本邦においては普及している検査法とは言い難い。また最近では標識抗顆粒球抗体を用いる検査法も臨床応用されつつあり、その成果が期待される。しかし臨床に携わる視点からは、必要に応じて随時使用できることが望ましく、その点では40分程度で標識可能な^{99m}Tc-HMPAO標識白血球シンチグラフィは大きな利点を有する。またこの

検査法においては検査至適時間の論議があり、投与後早期のイメージングの有用性が検討されている。

またMRIによる骨髄疾患の研究も近年盛んであり、今後これらと骨髄シンチグラフィとの比較も課題の一つとおもわれる。

謝辞：本論文の要旨は、第34回日本核医学会総会教育講演で発表した。発表の機会を与えて下さった古舘正従会長、および掲載の機会を与えて下さった小西淳二「核医学」編集委員長に感謝いたします。

文 献

- 1) Athens JW, Mauer AM, Ashenbrucker H, Cartwright GE, Wintrobe MM: Leukokinetic studies. I. A method for labeling leukocytes with diisopropylfluoro phosphate (DFP³²). *Blood* **14**: 303, 1959
- 2) Thakur ML, Coleman RE, Mayhall CG, Welch MJ: Preparation and evaluation of ¹¹¹In-labeled leukocytes as an abscess imaging agent in dogs. *Radiology* **119**: 731, 1976
- 3) Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP: Indium-111-labeled leukocytes for localisation of abscesses. *Lancet* **2**: 1056-1058, 1976
- 4) Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, et al: Clinical experience with ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamineoxime for labeling leukocytes and imaging inflammation. *Lancet* **2**: 946-949, 1986
- 5) 塩川優一: リウマチ学, 同文書院, 東京, 1989
- 6) Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. *J Nucl Med* **10**: 103-105, 1969
- 7) Lavender JP, Lowe J, Barker JR: Gallium-67-citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol* **44**: 361-366, 1971
- 8) Bell EG, O'Mara RE, Henry CA, Subramanian G, McAfee JG, Brown LC: Non-neo-plastic localization of ⁶⁷Ga citrate. *J Nucl Med* **12**: 338-339, 1971
- 9) Kander E, Boggs DR, Athens JW: Radioactive leukocytes migrate to peripheral skin blisters. *Proc Soc Exp Biol Med* **120**: 595, 1967
- 10) Winkelmann J, Collica CJ, Sandler SG: The delineation of abscesses by scintigraphy using Cr⁵¹ labeled leukocytes. *Am J Roentgenol* **103**: 881, 1968
- 11) McAfee JG, Thakur ML: Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* **17**: 480, 1976
- 12) Thaker ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW: Indium-111-labeled autologous leuko-

- cytes in man. *J Nucl Med* **18**: 1014–1021, 1977
- 13) Schümichen C, Scholmerich J: Tc-99m HM-PAO labeling of leukocytes for detection of inflammatory bowel disease. *Nucl Compact* **17**: 274–276, 1986
 - 14) Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Henderson BL, Lavender JP, et al: Inflammation: imaging with Tc-99m HMPAO-labeled leukocytes. *Radiology* **166**: 767–772, 1988
 - 15) Becker W, Schomann E, Fischbach W, Borner W, Gruner KR: Comparison of ^{99m}Tc-HMPAO and ¹¹¹In-oxine labeled granulocytes in man: first clinical results. *Nucl Med Commun* **9**: 435–447, 1988
 - 16) Peters AM, Roddie ME, Danpure HJ, Osman S, Zacharopoulos GP, George P, et al: ^{99m}Tc-HMPAO labeled leukocytes: comparison with ¹¹¹In-tropolonate labeled granulocytes. *Nucl Med Commun* **9**: 449–463, 1988
 - 17) Vorne M, Soini I, Lantto T, Paakinen S: Technetium-99m HM-PAO-labeled leukocytes in detection of inflammatory lesions: comparison with Gallium-67 citrate. *J Nucl Med* **30**: 1332–1336, 1989
 - 18) 末広牧子, 飯尾正宏: RI による白血球標識 (II) ¹¹¹In-オキシンをを用いた標識. *核医学* **17**: 139–145, 1980
 - 19) 内田立身, 松田 信, 油井徳雄, 木村秀夫, 田中鉄五郎, 刈米重夫, 他: In-111-oxine 標識好中球による炎症巣の描出. *核医学* **18**: 441–447, 1981
 - 20) 高木雄行, 松田 信, 内田立身, 刈米重夫: ¹¹¹In-oxine による白血球細胞標識の基礎的検討と急性白血病における細胞回転の観察への応用. *核医学* **21**: 341–351, 1984
 - 21) 宇野公一: ¹¹¹In-oxine 標識白血球を用いた炎症巣検索の基礎的, 臨床的検討. *日医放会誌* **42**: 565–575, 1982
 - 22) Uno K, Matui N, Nohira K, Suguro T, Kitakata Y, Utiyama G, et al: Indium-111 leukocytes imaging in patients with Rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* **27**: 339–344, 1986
 - 23) 大和 実: indium-111 標識白血球スキャン (腹部異常集積の検討). *日医放会誌* **48**: 72–77, 1988
 - 24) 鐘ヶ江香久子, 伊藤和夫, 塚本江利子, 永尾一彦, 中駄邦博, 古舘正從: ^{99m}Tc-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. *核医学* **29**: 269–275, 1992
 - 25) 伊藤和夫, 宮崎知保子, 塚本江利子, 古舘正從: 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
 - 26) Dewanjee MK, Rao SA, Didisheim P: Indium-111 tropolone, a new high-affinity platelet label: preparation and evaluation of labeling parameters. *J Nucl Med* **22**: 981–987, 1981
 - 27) Burke JET, Roath S, Ackery D, Wyeth P: The comparison of 8-hydroxyquinoline, tropolone, and acetylacetone as mediators in the labeling of polymorphonuclear leukocytes with indium-111: a function study. *Eur J Nucl Med* **7**: 73–76, 1982
 - 28) Peters AM, Saverymutter SH, Reavy HJ, Danpure HJ, Osman S, Lavender JP: Imaging of inflammation with indium-111 tropolonate labeled leukocytes. *J Nucl Med* **24**: 39–44, 1983
 - 29) Goodwin DA: Clinical use of In-111 leukocyte imaging. *Clin Nucl Med* **8**: 36–38, 1983
 - 30) McAfee JG, Sami A: In-111 labeled leukocytes; A review of problems in image interpretation. *Radiology* **155**: 221–229, 1985
 - 31) Syrjälä MT, Valtonen V, Liewendahl K, Myllylä G: Diagnostic significance of Indium-111 granulocytes scintigraphy in febrile patients. *J Nucl Med* **28**: 155–166, 1987
 - 32) Datz F, Thorne DA: Effect of antibiotic therapy on the sensitivity of Indium-111-labeled leukocyte scans. *J Nucl Med* **27**: 1849–1853, 1986
 - 33) Datz F, Thorne DA: Effect of chronicity of infection on the sensitivity of the In-111-labeled leukocyte scan. *AJR* **147**: 809–812, 1986
 - 34) 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
 - 35) Vorne M, Soini I, Lantto T, Paakinen S: Technetium-99m HM-PAO-labeled leukocytes in detection of inflammatory lesions: Comparison with Gallium-67 citrate. *J Nucl Med* **30**: 1332–1336, 1989
 - 36) Miyazaki C, Kubo K, Tede I: Comparison of Tc-99m labeled leukocytes and Ga-67 scintigraphy in patients with inflammatory diseases. *Eur J Nucl Med* **20**: 942, 1993
 - 37) Froelich JW, Field A: The role of Indium-111 white blood cells inflammatory bowel diseases. *Semin Nucl Med* **18**: 300–307, 1988
 - 38) Rothstein RD: The role of scintigraphy in the management of inflammatory bowel disease. *J Nucl Med* **32**: 856–859, 1991
 - 39) Lantto E, Järvi K, Krekelä I, Lantto T, Taavitsainen M, Vedenkangas H, et al: Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime leucocytes in the assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* **19**: 14–18, 1992
 - 40) Bhargava SA, Orenstein SR, Charron M: Technetium-99m hexamethyl-propyleneamine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr* **125**: 213–217, 1994
 - 41) Bennett JD, Dubeau RA, Driedger AA, Clark WF, Morrissey GJ: Polymorphonuclear leukocytes labeled with Technetium-99m HMPAO. A potential bone marrow imaging agent. *Clin Nucl Med* **13**: 44–45,

- 1988
- 42) Axelsson B, Kalin B, Krusenstierna S, Jacobsson H: Comparison of In-111 granulocytes and Tc-99m albumin colloid for bone marrow scintigraphy by the use of quantitative SPECT imaging. Clin Nucl Med **15**: 473-479, 1990
- 43) Miyazaki C, Kubo K, Nakanishi Y, Ohmoto A, Kohno M, Matsuyama R: Comparison of Tc-99m labeled leukocytes scintigraphy (Tc-WBC), In-111 chloride scintigraphy (In-CL), and magnetic resonance imaging (MR) in bone marrow diseases. Eur J Nucl Med **21**: S187, 1994

Summary

Leukocyte Scintigraphy: Clinical Application to Inflammatory Diseases and Bone Marrow Diseases

Chihoko MIYAZAKI

Department of Diagnostic Radiology, Sapporo City General Hospital

^{111}In or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocyte scintigraphy has been shown to be useful in detection and diagnosis of infections and inflammatory lesions. Results from multiple retrospective series indicate that leukocyte scintigraphy achieves sensitivity and specificity of near 90% in abdominal abscess detection.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocyte scintigraphy is now an accepted technique in the assessment of patients with inflammatory bowel disease and the diagnostic value of early $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocyte images has been discussed.

It is known that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocytes migrate to a large extent to the bone marrow. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocytes may prove to be a practical agent for bone marrow imaging.

In this report, definition, classification and pathological consideration of inflammation, and history, diagnostic efficacy and consideration for clinical application of inflammation scintigraphy are reviewed.

Key words: Infection, Inflammation, Leukocyte, Radionuclide, Bone marrow.