

《ノート》

 ^{99m}Tc による血球標識にかんする研究 (第3報)—— ^{99m}Tc 赤血球標識用キット (TCK-11) による脾シンチグラフィー——

Blood Cell Labeling with Technetium-99m (3)

Spleen Scintigraphy by Using a Kit (TCK-11) for ^{99m}Tc -labeled Red Blood Cells

内田 立身* 秋月 健* 田中鉄五郎* 油井 徳雄*
 三浦 信雄* 木村 秀夫* 松田 信* 吉田 博*
 木田 利之** 刈米 重夫*

Tatsumi UCHIDA, Tsuyoshi AKIZUKI, Tetsugoro TANAKA, Tokuo YUI,
 Nobuo MIURA, Hideo KIMURA, Shin MATSUDA, Hiroshi YOSHIDA, Toshiyuki KIDA*
 and Shigeo KARIYONE

The First Department of Internal Medicine and Department of Radiology, Fukushima Medical College*

はじめに

^{99m}Tc は各臓器のシンチグラフィーに最も適した放射性同位元素であり、現今のシンチレーションカメラの普及と相まって最も広く用いられている。脾シンチグラフィーにおいても、従来用いられてきた ^{51}Cr 熱処理赤血球法や ^{203}Hg - (または ^{197}Hg) MHP 法に代って、 ^{99m}Tc 標識赤血球を用いて脾単独のシンチグラフィーを得る必要性が痛感され、1968年以来、多くの試みがなされてきた^{1)~6)}。私たちも、すでに、 $\text{SnCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を還元剤として用いる ^{99m}Tc 標識赤血球を熱処理する方法で、脾シンチグラフィーを得ることに成功し、1973年に「核医学」誌上で発表した⁷⁾。その後、 ^{99m}Tc 赤血球標識における方法の簡素化と、標識率の向上が検討され、1975年 Bardy⁸⁾ らのキット化の試みにより、1976年フランス原子力庁 (CIS)

により赤血球標識用キット (TCK-11) として発売されるに至った。私たちは、このキットを *in vitro* で検討し、2 ml の血液で平均 91.7% の良好な標識率を得た⁹⁾。さらに臨床的応用として循環血液量を測定し、 ^{51}Cr 法によるそれとの比較をすでに報告した¹⁰⁾。今回は、 ^{99m}Tc 赤血球標識用キット (TCK-11) で赤血球を標識し、熱処理または bromomerculi hydroxy propane (BMHP) により赤血球を障害する方法を用いて脾シンチグラフィーの検索を行ない、良好な脾単独シンチグラフィーを得ることができたのでここに報告する。

方 法

検索症例

症例は、福島医大第一内科外来および入院患者で、主として血液疾患を有するもので、脾シンチグラフィーが有用であるものに施行した。

 ^{99m}Tc による赤血球の標識法

^{99m}Tc による赤血球の標識法は、すでに第1編⁹⁾、第2編¹⁰⁾に報告した通りである。要約して

Key words: Spleen scintigraphy, ^{99m}Tc -labeled red cells, TCK-11, Heated red cells, BMHP

* 福島県立医科大学第一内科

** 福島県立医科大学放射線科

受付: 52年6月2日

最終稿受付: 52年8月15日

別冊請求先: 福島市杉妻町 4-45 (☎960)

福島県立医科大学第一内科

内田 立身

記すと、抗凝固剤としてヘパリンを用いて患者血液 2 ml を採血し、使用前に調整した CIS 製 ^{99m}Tc 赤血球標識用キット溶液 (TCK-11, 輸入元(株)ミドリ十字) の 0.5 ml (Sn 量として $0.3 \mu\text{g}$ を含有)¹¹⁾ を加え、混和して 5 分間室温に放置する。1,500 回転 5 分間遠沈して上清の血漿部分をのぞき、 ^{99m}Tc 約 1 mCi (1 ml 以下になるように調整) を加え、ときどき攪拌して室温で 10 分間インキュベートする。その後、生理的食塩水 10 ml を加えて、1,500 回転 5 分間遠沈し、余分の ^{99m}Tc をのぞく。ついで、生理的食塩水 1.0 ml を加えて ^{99m}Tc 標識赤血球浮遊液とする。

^{99m}Tc 標識赤血球の障害

周知のごとく、赤血球を標識して脾単独のシンチグラフィを撮る場合、標識赤血球を機械的または化学的に障害して脾に選択的に赤血球が集積する条件をつくり出すことが必要となる。現在、これには、熱処理法^{12),13)}と、BMHP など^{13),14)}による化学的障害法があり、 ^{99m}Tc 法でもこの 2 法を用いる。

A) 熱処理法

$49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ にセットした恒温槽に 15 分間浸して、 ^{99m}Tc 標識赤血球浮遊液の熱処理による障害を行なった (症例 1~13)。In vitro による標識赤血球の至適障害条件は、15~30 分が最適である (成績の項参照)。

障害後、室温中に放置して冷却させ、被検者の静脈内に投与した。

B) BMHP 法

^{99m}Tc 標識赤血球浮遊液を、非放射性 BMHP 溶液を用いて障害する。赤血球浮遊液 2 ml につき、CIS 製 BMHP 溶液 0.15 ml (10 mg/ml) を加え、赤血球を化学的に障害したのち被検者に投与した (症例 14~21)。

C) BMHP・熱処理法

症例 22~25 においては、B) の BMHP 法で化学的障害を行なったのち、A) の熱処理法を 5 分間行ない、冷却後、被検者に投与した。

脾スキャンニング

標識赤血球投与後、約 2 時間後より、スキャン

ングを行なった (各症例についての詳細は Table 1 に示した)。脾シンチグラフィは、それぞれ後背面、左側面、前腹面より行ない、脾描写像の面積 (Ap, Aa, Al) を計算し、高橋の方法¹³⁾を一部 modify して¹⁵⁾ splenic volume index (SVI) を計算した。すなわち、前面と後面像の平均値に左側面像の面積を乗じ、両共通軸 r で除し、これを splenic volume (SV) とすると、

$$\text{SV} = \frac{(\text{Ap} + \text{Aa})\text{Al}}{2r} (\text{cm}^3)$$

$$\text{SVI} = \text{SV}/\text{kg (体重)} (\text{cm}^3/\text{kg})$$

正常値 4.0~5.0¹⁵⁾

症例によってはスキャンニングののち、scintillation camera によりカメラ像を得て両者を比較した。

使用した scanner は、東芝 universal scanner (コリメーター焦点 10 cm, 140 KeV, window 50%, speed 100 cm), scintillation camera は東芝製 γ -camera 202 (コリメータ 4,000 hole, 140 KeV, Window 30%) である。また ^{99m}Tc 標識赤血球法で得られたシンチグラム像を同一症例で以前に行なった ^{203}Hg -MHP 法と比較した。

成 績

^{99m}Tc 標識赤血球の障害に関する in vitro 検討

A) 熱処理法

^{99m}Tc 標識赤血球浮遊液 2 ml を $49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の恒温槽で、0, 5, 15, 20, 30, 45 および 60 分間熱処理を行ない、赤血球の障害程度を浸透圧抵抗を調べることによって検討した (Fig. 1)。高橋によると¹³⁾、50% lysis が $0.53 \pm 0.06\%$ NaCl 濃度にあるとき、最も脾への集積がよいという。これにしたがって、至適障害時間を求めると TCK-11 による ^{99m}Tc 標識赤血球の場合は 15~30 分となる。以下、熱処理法を用いる場合は、標識赤血球の障害時間を 15 分とした。

B) BMHP 法

^{99m}Tc 標識赤血球を化学的方法で障害した場合の赤血球浸透圧抵抗曲線を Fig. 2 に示した。

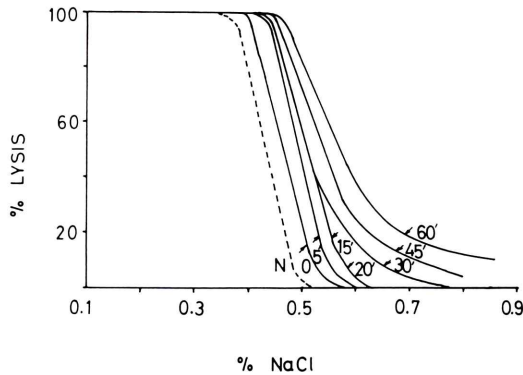


Fig. 1 Osmotic fragility curves of ^{99m}Tc-labeled red cells damaged by heat. The normal curve is indicated by broken lines. ↓ 15 shows incubation time of 15 minutes in water bath of 49.5 ± 0.5°C.

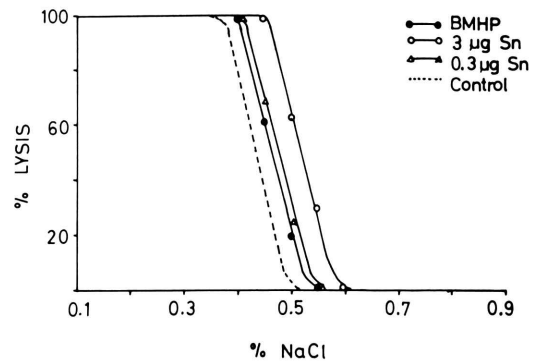


Fig. 2 Osmotic fragility curves of ^{99m}Tc-labeled red cells treated with BMHP and TCK-11 of 0.3 and 3.0 μg. The control curve is indicated by broken lines.

Table 1 Results of spleen scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled red cells damaged by heat or BMHP

Case	Age	Sex	Diagnosis	Method of cell damage	SVI	Results	
1	27	M	Aplastic A	Heat	6.9	Sp (##), L (+),	Fig. 5
2	44	M	ITP	Heat	7.0	Sp (##), L (+),	Fig. 3
3	17	F	AML	Heat	13.4	Sp (##)	Fig. 4
4	78	M	CLL	Heat	6.3	Sp (##)	Fig. 6A
5	45	F	CML	Heat	27.6	Sp (##)	Fig. 7A
6	45	F	AML	Heat	7.1	Sp (##)	Fig. 6B
7	61	F	Sideroblastic A	Heat	9.8	Sp (##)	Fig. 7B
8	76	F	Sideroblastic A	Heat	11.6	Sp (##)	Fig. 7C
9	48	F	Hemolytic A	Heat	20.0	Sp (##)	Fig. 7D
10	44	F	AML	Heat	7.4	Sp (##), H (+),	Fig. 7E
11	48	F	Aplastic A	Heat	9.6	Sp (##)	Fig. 7F
12	46	F	CML	Heat	22.3	Sp (##)	Fig. 7G
13	60	F	Aplastic A	Heat	—	Sp (+), St (##)	
14	51	M	Thrombopenia	BMHP	10.2	Sp (##)	Fig. 7H
15	54	F	CML	BMHP	—	Sp (+), St (##)	
16	38	M	ITP	BMHP	5.7	Sp (##)	Fig. 7I
17	30	F	ITP	BMHP	7.8	Sp (##), K (+),	Fig. 7J
18	64	M	MS	BMHP	8.5	Sp (+), St (+)	
19	28	M	SLE	BMHP	10.1	Sp (##)	Fig. 6C
20	55	F	Aplastic A	BMHP	6.3	Sp (##)	Fig. 7K
21	52	F	Hepatitis	BMHP	15.7	Sp (##)	Fig. 7L
22	42	F	Banti's synd.	BMHP & Heat	12.0	Sp (+)	
23	45	M	Aplastic A	BMHP & Heat	5.8	Sp (##)	
24	70	M	PV	BMHP & Heat	15.0	Sp (##)	Fig. 6D
25	81	M	Hypochromic A	BMHP & Heat	8.2	Sp (##)	

Abbreviation in this table;

A: anemia, ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura, AML: acute myelogenous leukemia, CML: chronic myelocytic leukemia, CLL: chronic lymphocytic leukemia, MS: mitral stenosis, PV: polycythemia vera, SVI: splenic volume index, Sp: spleen, L: liver, H: heart, St: stomach, K: kidney, (##): markedly accumulated, (+): moderately accumulated, (+): poorly accumulated.

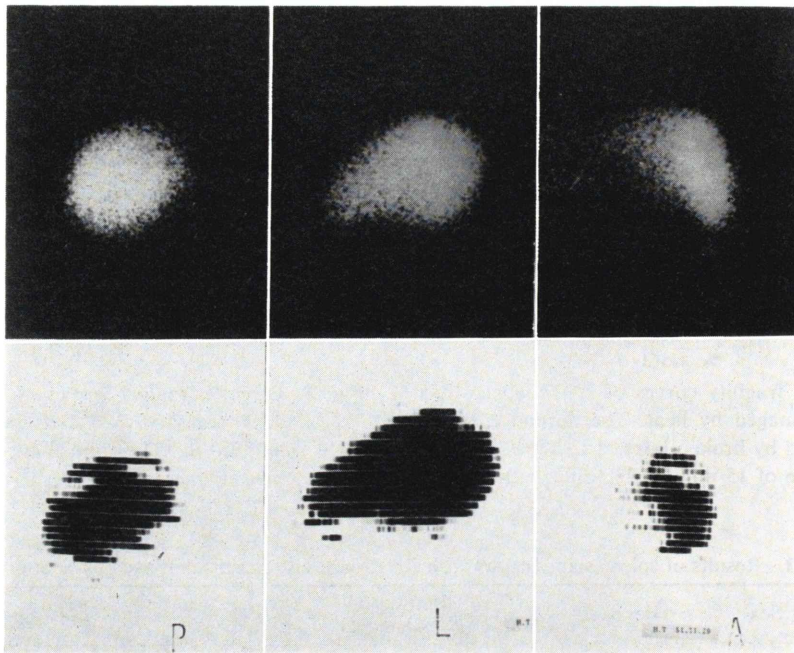


Fig. 3 Spleen images in comparison with scanner and scintillation camera (Case 2)

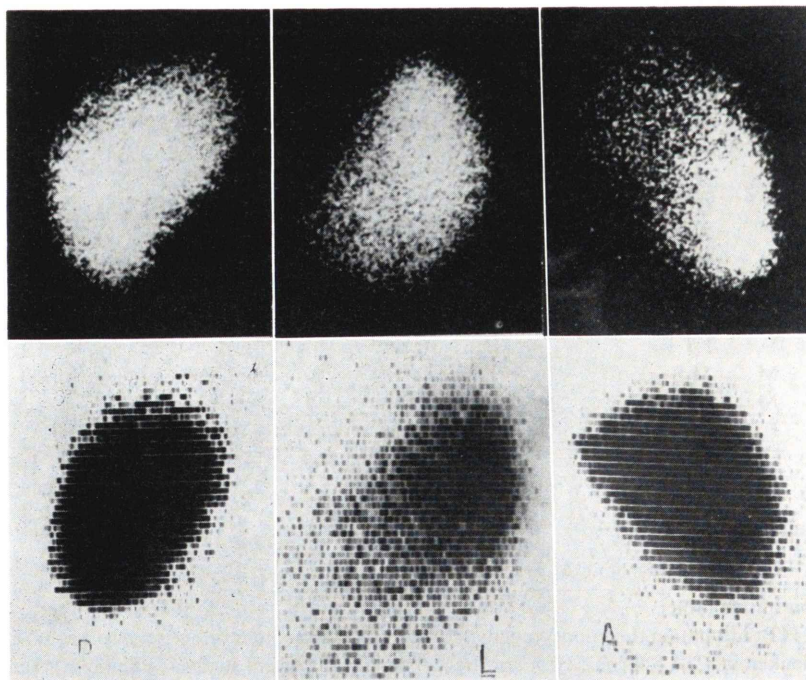


Fig. 4 Spleen images in comparison with scanner and scintillation camera (Case 3)

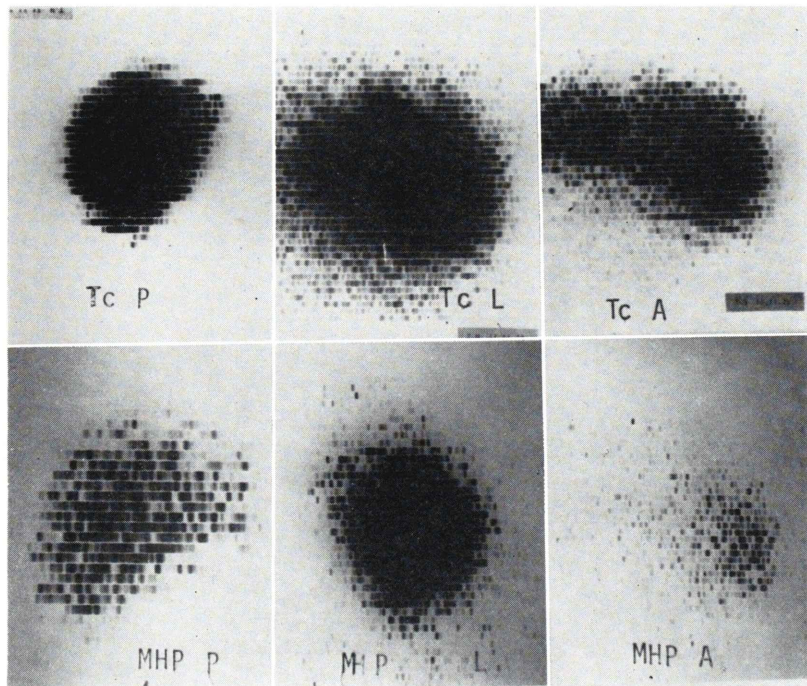


Fig. 5 Spleen images in comparison with kit-labeled red cells and ^{203}Hg -MHP (Case 1).

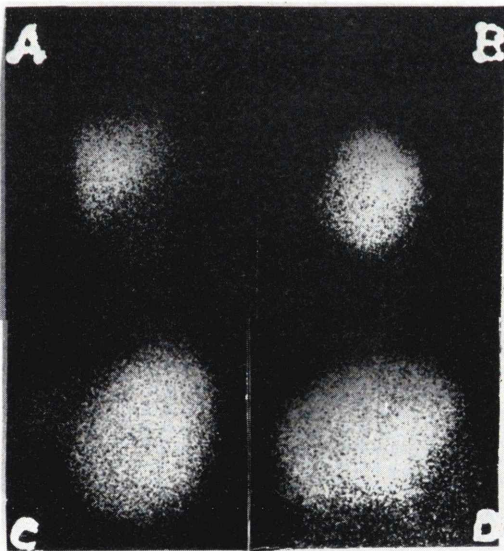


Fig. 6 Results of spleen scanning by ^{99m}Tc -labeled red cells. Each photograph shows the left lateral view of the patient (See Table 1)

BMHP 1.5 mg および Sn 0.3 μg を用いたときは、赤血球抵抗のごくわずかの減弱を認めるのみで、10倍量の Sn を用いたとき、減弱が最もつよいが、熱処理法にくらべるとその程度は少なかった。

^{99m}Tc 標識赤血球による脾シンチグラフィー

検索症例25例における障害方法およびシンチグラフィーの結果を Table 1 に示した。症例 2, 3 におけるカメラ像とシンチグラム像の比較をそれぞれ、Fig. 3, Fig. 4 に示した。Fig. 5 は症例 1 の以前に施行した ^{203}Hg -MHP による脾シンチグラフィーと、 ^{99m}Tc 法によるそれを比較したもので、前面像では MHP 法より Tc 法の方が良好であるが、肝の像が描出されている。Fig. 6 は代表例 4 例におけるカメラ像を示し、Fig. 7 は代表例 12 例のシンチグラム像を示す。図はいずれも左側面を示してある。また、全症例のシンチグラムの結果は、Table 1 の Result の欄に記した。

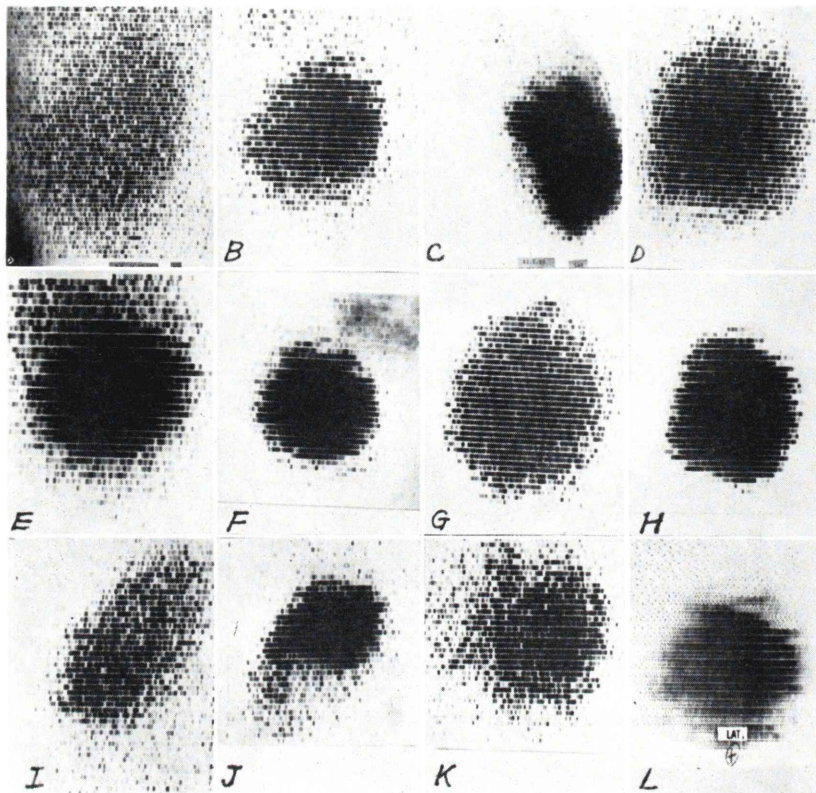


Fig. 7 Results of spleen scanning by ^{99m}Tc -labeled red cells. Each photograph shows the left lateral view of the patient (See Table 1)

考 案

脾シンチグラフィーは、臨床的に (1) 脾腫の定量化や脾の位置異常の診断, 副脾の確認, (2) 左上腹部腫瘍の鑑別診断, (3) 脾内 space-occupying lesion の存在, (4) 脾機能検査などに応用され¹⁶⁾, 特に上述の目的に用いるさいは脾単独のシンチグラフィーを得ることが必要であり, 現在まで, ^{51}Cr 熱処理赤血球法や, ^{203}Hg -MHP (または ^{197}Hg) 法が用いられてきた. しかし, これらの核種は, 被検者に対する被曝線量が多く, また血液学の領域では ^{51}Cr 赤血球寿命やフェロカインエティクスのさいの体表面計測の妨げにもなることから, ^{99m}Tc 標識赤血球による脾単独のシンチグラフィーを得ることが必要となった. このような観点から, 私たちも, ^{99m}Tc 標識赤血球による脾

シンチグラフィーの検討を行ない発表してきた⁷⁾. 1973年の段階において, 赤血球を還元剤である $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の大量 (2 mg/2 ml/ packed cell) を用いることによって障害する方法^{2), 3)} が多く行なわれていたが, 私たちの追試によると満足すべき結果を得ることができなかった. そのさい, 私たちは, まず, できるだけ障害の少ない方法で赤血球を標識し, ついで, 脾のみに標識赤血球が集積する至適障害条件を熱処理法 ($49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 7~10分) によって行なったが, 今回の TCK-11 キットも, これを踏襲しており ($49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 15分熱処理), 1973年に私たちが発表した方法⁷⁾ は合理的であったといえる.

このたび入手可能となった CIS 製 ^{99m}Tc 標識用キットは, 赤血球標識に対する操作が従来よりも簡単となり, かつ, 高い標識率が得られるので⁹⁾,

これを応用して良好な脾シンチグラム像を得ることが期待された。私たちは、この CIS ^{99m}Tc 赤血球標識用キットを用いて、熱処理法または BMHP 法で赤血球を障害し、脾シンチグラフィーを得て、種々の点で ^{51}Cr 熱処理法や $^{203}\text{Hg}^-$ (または ^{197}Hg) MHP 法に優ると結論された。これを従来の ^{51}Cr 熱処理法と比較してみると、次のような利点がある。

- 1) 標識に用いる血液が ^{51}Cr 法に比し 1/10 でよい。
- 2) 標識操作時間も ^{51}Cr 熱処理法に比して短い (^{99m}Tc 法: 約40分, ^{51}Cr 法: 約1時間)。
- 3) 良好なシンチレーションカメラ像を得ることができる。
- 4) 赤血球寿命測定, フェロカイネティクスの体表面計測に支障をきたさず, その他の RI 検査, シンチグラフィーも翌日には行なうことができる。
- 5) 短半減期核種であるから, 繰り返し検査が可能である。
- 6) 被検者に対する被曝線量が少ない。普通に用いられる放射能, ^{99m}Tc : 1 mCi, ^{51}Cr : 250 μCi , ^{203}Hg -MHP: 100 μCi , ^{199}Hg -MHP: 300 μCi を用いたとすれば, 脾 (critical organ) に対して ^{99m}Tc 法: 1 rad¹⁷⁾, 0.43 rad²⁾, ^{51}Cr 法: 5 rad¹⁷⁾, 全身に対して ^{99m}Tc 法: 0.012 rad, ^{51}Cr 法: 0.36 rad, ^{203}Hg -MHP 法: 腎 (critical organ) に対して 76 rad¹⁷⁾, ^{199}Hg -MHP 法: 6 rad¹⁷⁾。この線量の少ないことは小児科領域の重症先天性心疾患における無脾症または多脾症の発見に有用である。また, 術者に対する被曝は, 先の私たちの報告 (^{51}Cr のほぼ6倍⁷⁾) よりも, キットの使用により標識率が90%となり, 用いる ^{99m}Tc 量を半分にすることができ, また, 操作時間も短くなったので, ^{51}Cr とほぼ同量と推論される。

^{99m}Tc 標識用赤血球キットを用いたさいの血球の障害条件は, 熱処理法で $49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 15分, BMHP 法で 1.5 mg/2 ml/全血¹¹⁾とされているが, in vitro の検討ではおおむね妥当のようである。高橋によると¹³⁾, 血球の至適障害条件は, 赤血球浸透圧抵抗の成績から, 50% lysis が $0.53 \pm 0.06^\circ$ 。

NaCl 濃度にあるときで, 本キットの場合, 熱処理時間が15~30分でこの条件が得られ, そのさい最もよいシンチグラム像が得られている。

BMHP や N-ethylmaleimide (NEM) などは, 赤血球膜の SH 基障害剤として働き, 赤血球代謝の面から赤血球の viability を減弱せしめる。Jandl によれば¹⁸⁾, BMHP の少量を用いたさいは, 赤血球浸透圧抵抗に変化をみないが, in vivo に投与すると多く脾臓に抑留される。また大量を用いると, 浸透圧抵抗の減弱と赤血球の球状化がみられる。このさい, 機械的障害の場合と同様に浸透圧抵抗曲線から至適条件を求めることはできず, 経験的に得られるシンチグラム像から条件を決める以外にない。この場合, 上記の濃度 (1.5 mg/2ml/全血) で, 症例14~25のごとく良好な像が得られているので, 1.5 mg で十分と考えられる。

^{99m}Tc 標識赤血球の障害方法としての熱処理法と BMHP 法の比較では, 手技の点で BMHP 法の方が簡単であるが, 種々の赤血球に対して, 一定の 1.5 mg を用いるため, 障害程度が異なる可能性がある。また, ヘマトクリットにより加える BMHP 量を決めるなどの方法は, 合理的であるが, 他方, 煩雑である。その点, 熱処理法では, 個々の赤血球による障害程度の差が少ないようであり, つねに, 良好なシンチグラム像を得ることができるので, routine 用としては, 熱処理法の方が有利である印象をうける。2~3の症例において, 障害の弱いと思われる例 (症例10: Fig. 7E) で心の陰影がみられ, また, 障害の強すぎる例で肝の陰影 (症例1: Fig. 5, 症例2: Fig. 3) がみられるが, とともに脾のそれにくらべ, 一段と弱いものである。また, 標識のさい ^{99m}Tc を加えたあと, 洗浄が不十分であったと思われる例で, 胃の像 (症例13, 15, 18) や腎の像 (症例17: Fig. 7J) がみられたものがあつたので, 標識のさいは, 余分の ^{99m}Tc を除いておくことが必要である。

^{99m}Tc による脾シンチグラム像を詳細に観察すれば, ^{51}Cr にくらべ深部の放射能は吸収され, 浅部のそれは濃く表現されることが, ファントム実験からも明らかにされているが⁷⁾, この事実は

臨床的なシンチグラムの判読上ではさしたる問題とはならない。

要 約

CIS 製 ^{99m}Tc 赤血球標識用キット (TCK-11) を用いて赤血球を標識し、これを $49.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 15分間熱処理して赤血球を障害する方法および BMHP 1.5 mg/2 ml/ 全血で化学的に障害する方法を用いて脾シンチグラフィーを得た。シンチグラム像およびカメラ像とも良好で、脾単独シンチグラフィーとして臨床的に応用しようと結論された。

^{99m}Tc 標識赤血球による脾シンチグラフィーは、従来の ^{51}Cr 熱処理法や ^{203}Hg - (または ^{197}Hg -) MHP 法にくらべ、被検者に対する被曝線量が少なく、繰り返し検査が可能で、標識に用いる血液も少量でよく、かつ、操作もさほど繁雑でないなど利点が多く、 ^{51}Cr 法、 ^{203}Hg - (または ^{197}Hg -) MHP 法に代るべき方法であることを論じた。

稿を終るにあたり、 ^{99m}Tc 赤血球標識用キット (TCK-11) を提供された株式会社ミドリ十字に感謝します。

文 献

- 1) Burdine JA, Legeay R: Spleen scan with ^{99m}Tc -heated erythrocytes. *Radiology* **91**: 162-164, 1968.
- 2) Eckelman W, Richards P, Atkins HL et al: Visualization of the human spleen with ^{99m}Tc -labeled red blood cells. *J Nucl Med* **12**: 310-311, 1971
- 3) Atkins HL, Eckelman W, Hauser W, et al: Spleen sequestration of ^{99m}Tc -labeled red blood cells. *J Nucl Med* **13**: 811-814, 1972
- 4) Hegde UM, Williams ED, Lewis SM et al: Measurement of splenic red cell volume and visualization of the spleen with ^{99m}Tc . *J Nucl Med* **14**: 769-771, 1973
- 5) Gutkowski RF, Dworkin HJ: Kit-produced ^{99m}Tc -labeled red cells for spleen imaging. *J Nucl Med* **15**: 1187-1191, 1974
- 6) Hamilton RG, Alderson PO, Harwig JF, et al: Splenic imaging with ^{99m}Tc -labeled erythrocytes: A comparative study of cell-damaging methods. *J Nucl Med* **17**: 1038-1043, 1976
- 7) 内田立身, 中島言子, 刈米重夫: ^{99m}Tc -標識赤血球による脾シンチグラフィー. *核医学* **10**: 79-89, 1973
- 8) Bady A, Gobin HF, Beydon J: Technetium-99m labeling by means of stannous pyrophosphate: Application to Bleomycin and red blood cells. *J Nucl Med* **16**: 435-437, 1975
- 9) 内田立身, 秋月 健, 斎藤 勝ほか: ^{99m}Tc による血球標識に関する研究 (第1報). *In Vitro* における ^{99m}Tc 赤血球標識の検討. *核医学* **14**: 819-826, 1977.
- 10) 内田立身, 吉田 博, 松田 信ほか: ^{99m}Tc による血球標識にかんする研究 (第2報). ^{99m}Tc 標識赤血球による循環血液量の測定. *核医学* **15**: 41-47, 1978
- 11) TCK-11, ^{99m}Tc -red blood cells. Instruction for use of the Kit. CIS, France. 1976.
- 12) Wagner HN, McAfee JG, Winkelman JW: Splenic disease diagnosis by radioisotope scanning. *Arch. Int Med* **109**: 673-684, 1962
- 13) 高橋 豊: 脾臓の "sequestration function" に関する臨床的研究 II. 脾 scintigraphy による脾腫の定量的測定と障害血球 clearance からみた脾機能測定について. *日血会誌* **30**: 983-1009, 1967.
- 14) Wagner HN, Weiner IM, McAfee JG et al: 1-Mercuri-2-Hydroxypropane (MHP). *Arch Int Med* **113**: 696-710, 1964
- 15) 秋月 健: 再生不良性貧血の臨床的研究. 殊に Ferrokinesics と脾 scintigram とその sequestration function について. *福島医学雑誌* **25**: 79-94, 1975
- 16) Dacie JV, Lewis SM: The use of radioactive isotopes in hematology. *Practical hematology*. 4th ed., J & A Churchill, London. 1970, p 341-396
- 17) 国際放射線防護委員会 (ICRP): 放射性核種を用いた検査における患者の防護. ICRP publication **17**: 日本アイソトープ協会. 東京. 1972. p 35 & 89
- 18) Jacobs HS, Jandl JH: Effects of sulfhydryl inhibition on red blood cells. II. Studies in vivo. *J Clin Invest* **41**: 1514-1523, 1962