

《原 著》

ガリウムシンチグラフィにおける骨髓集積と 血液生化学検査成績の関連について

大西 隆* 陣之内正史* 星 博昭* 吉村 広*
長町 茂樹* 渡辺 克司*

要旨 1984年7月より1987年9月までの3年3か月間にガリウムシンチグラフィを施行した成人1,995例を対象として、ガリウムの骨髓集積について検討した。ガリウム静注72時間後に全身シンチグラフィを行い、下肢骨描出を指標として大腿骨近位部までが描出されたものを軽度集積例(グレード1)、大腿骨遠位部から脛骨までが描出されたものを高度集積例(グレード2)とした。検討項目は、骨髓集積亢進例の基礎疾患の内訳、骨髓穿刺所見との比較、骨髓集積の程度と各種血液生化学検査所見との比較である。

骨髓集積亢進は、38例(2%)に認められグレード1は22例、グレード2は16例であった。基礎疾患は、悪性腫瘍が23例、良性疾患が15例で、良性疾患では膠原病が7例と多くを占めた。また、悪性腫瘍のうち骨髓穿刺が施行された7例中2例に骨髓内腫瘍浸潤が認められた。血液生化学検査所見との比較では、骨髓集積を認めなかったコントロールと比較して、高度集積例ではヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、クレアチニンクリアランスが有意に低値を示した。

ガリウムの骨髓集積亢進の原因として、腫瘍細胞の骨髓浸潤以外に、血清鉄低値、貧血による影響が関与していることが示唆された。

I. はじめに

ガリウムシンチグラフィは1969年にEdwardsら¹⁾により、⁶⁷Ga-citrateが悪性腫瘍組織に多く取り込まれることが、報告されて以来、悪性腫瘍の局在診断に広く用いられている。また、悪性腫瘍のみならず、炎症巣への集積もあり、炎症巣の検出にも用いられるに至った²⁾。静注された⁶⁷Ga-citrateの通常撮影時間における体内分布は、軟部組織に34%、骨髓を含む骨組織に24%、肝臓に5%であり^{2,15)}、正常像では末梢四肢骨の描出は認められないとされている²⁾。しかし、悪性腫瘍の骨髓転移、慢性骨髄性白血病の急性転化など

では高集積が認められ、また、その他の場合でもガリウムの骨髓高集積により、末梢四肢骨の描出を認めることが報告されている²⁾。

今回、ガリウムシンチグラフィにて骨髓高集積を認めた例の、基礎疾患、血液生化学所見との関連について検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1) 対 象

1984年7月より1987年9月までの3年3か月間に宮崎医科大学附属病院にてガリウムシンチグラフィを施行した症例中、20歳未満の若年者を除外した1,995例を対象とした。

2) 検査方法

⁶⁷Ga-citrate 111 MBq (3 mCi) を静注し、72時間後にガンマカメラにて全身前面像、後面像を撮像した。使用したガンマカメラは、Technicare 社製 OMEGA 500, G.E. 社製 Maxicamera 400 T, Searle Radiographics 社製 LFOV である。

* 宮崎医科大学放射線医学教室

受付：元年2月8日

最終稿受付：元年8月2日

別刷請求先：宮崎郡清武町大字木原 5200 (☎ 889-16)

宮崎医科大学放射線医学教室

大 西 隆

3) 検討方法

ガリウムの骨髄集積程度の判定は、下肢骨描出を指標として²⁾、以下のように2段階に分類して評価した。すなわち大腿骨近位部まで描出されたものを軽度集積例、グレード1、大腿骨遠位部から脛骨にかけて描出されたものを高度集積例、グレード2とした(Fig. 1)。また、骨病変へのガリウム集積例を除外するため、骨シンチグラフィにおいて、下肢骨にびまん性の異常集積を認めた症例は対象外とした。検討項目は、骨髄集積例の基礎疾患の内訳、骨髄穿刺所見との比較、および骨髄集積の程度と各種血液生化学検査所見との比較である。その内容は、

- (1) 末梢血液検査(赤血球数、ヘモグロビン値(Hb)、ヘマトクリット値(Hct))
- (2) 鉄代謝(血清鉄、総鉄結合能(TIBC)、不飽和鉄結合能(UIBC)、トランスフェリン値)
- (3) 腎機能(BUN、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス)
- (4) 肝機能(血清アルブミン値、GOT、GPT、コリンエステラーゼ)

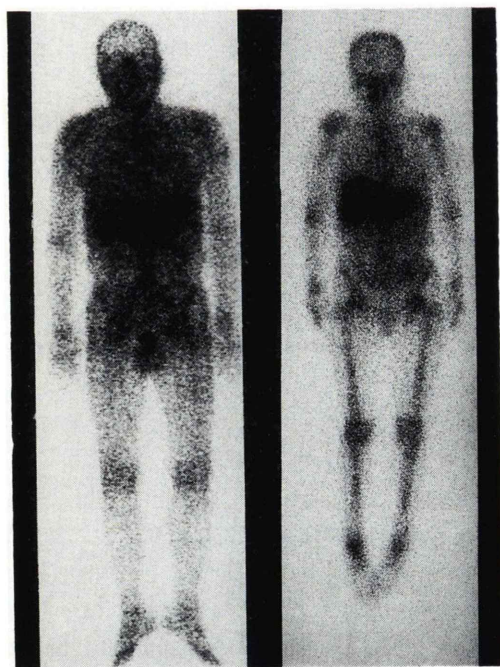


Fig. 1 Ga-67 scintigram of Grade 1 and Grade 2.

である。また、骨髄集積を認めなかった1,957例から無作為に20例を抽出してコントロールとして比較検討した。血液生化学検査とガリウムシンチグラフィとの期間は、2週間以内である。

III. 結 果

1. 骨髄集積例の基礎疾患

成人に対してガリウムシンチグラフィを行った1,995例中38例、約2%に骨髄集積例が認められ、その内訳はグレード1の集積を示したものが22例、グレード2の集積を示したものが16例である。男性20例、女性18例で、平均年齢は55歳であった。これらの基礎疾患をTable 1に示す。38例中、悪性腫瘍性疾患が23例、良性疾患が15例であった。悪性腫瘍では、胃癌などの消化器系悪性腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌などの泌尿生殖器系悪性腫瘍、悪性リンパ腫などの種々の腫瘍で高集積が認められているが、単独疾患では成人T細胞性白血病が5例と最も多かった。良性疾患では、膠原病、糖尿病、甲状腺機能亢進症、溶血性貧血など種々の疾患で認められているが、膠原病が7

Table 1 Bone marrow accumulation of radiogallium and clinical diagnosis

Clinical diagnosis	Grade I	Grade II	Total
Malignancy			
Gastrointestinal cancer	3	3	6
Urogenital cancer	4	2	6
Adult T-cell leukemia	4	1	5
Malignant lymphoma	1	1	2
Lung cancer	1	0	1
Breast cancer	1	0	1
Myeloma	1	0	1
Malignant melanoma	0	1	1
Subtotal	15	8	23
Benign			
Collagen disease	4	3	7
Diabetes mellitus	0	2	2
Hyperthyroidism	1	1	2
Hemolytic anemia	1	1	2
Liver cirrhosis	0	1	1
Duodenal ulcer	1	0	1
Subtotal	7	8	15
Total	22	16	38

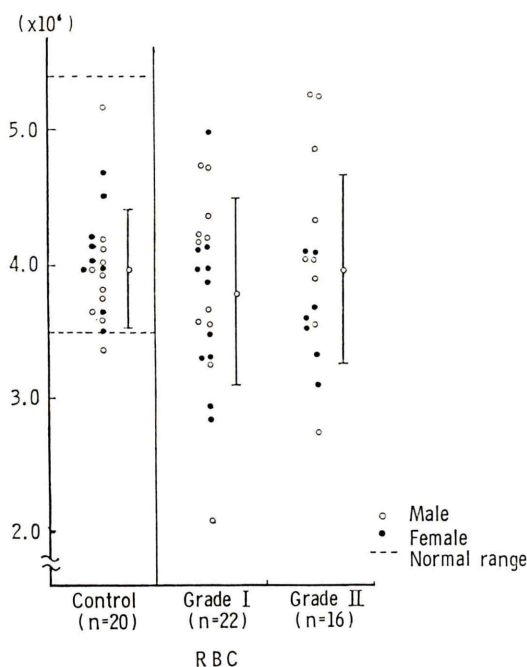


Fig. 2a Relationship of bone marrow accumulation and RBC.

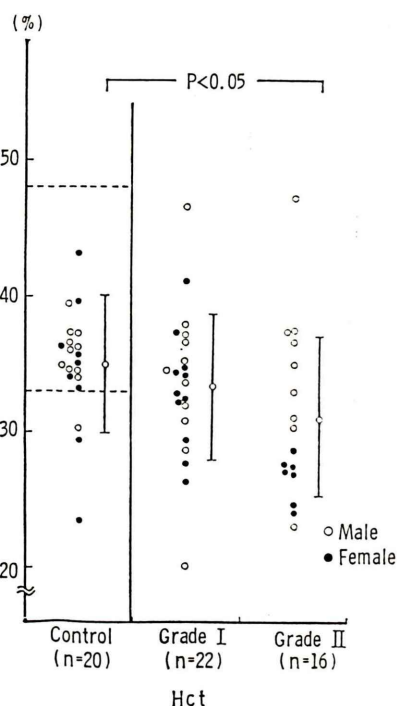


Fig. 2c Relationship of bone marrow accumulation and Hct.

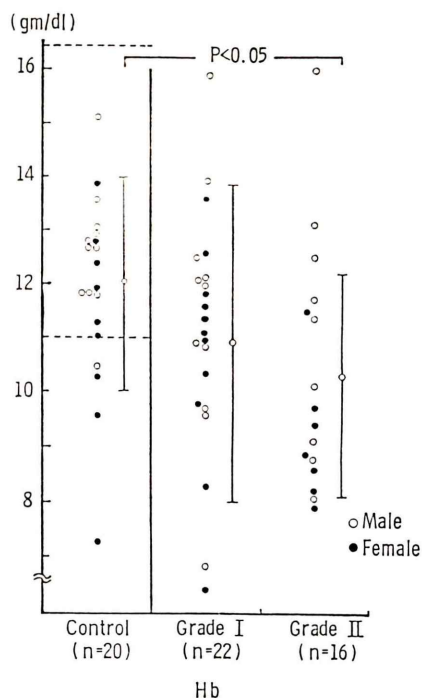


Fig. 2b Relationship of bone marrow accumulation and Hb.

例と多くを占めている。内訳としては、大動脈炎症候群が4例、SLEが3例である。グレード1とグレード2の集積例において疾患別に異なる点は見だし得なかった。

2. 骨髄穿刺所見との比較

ATLと悪性リンパ腫の7例に対して、骨髄穿刺が行われているが、骨髄への腫瘍細胞の浸潤は2例にのみ認められた。

3. 骨髄集積の程度と各種血液生化学検査所見との比較

1) 末梢血液検査との比較

Figure 2aに赤血球数, Fig. 2bにヘモグロビン値, Fig. 2cにヘマトクリット値との比較を示す。赤血球数との比較においては、コントロール($3.98 \times 10^6 \pm 0.45 \times 10^6$)とグレード1($3.90 \times 10^6 \pm 0.71 \times 10^6$), グレード2($4.14 \times 10^6 \pm 0.72 \times 10^6$)の間に差は認めず、グレード1とグレード2の間にも有意差はなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット

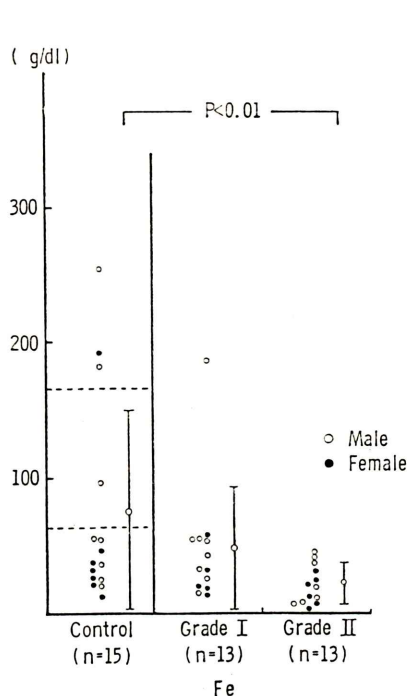


Fig. 3a Relationship of bone marrow accumulation and serum iron.

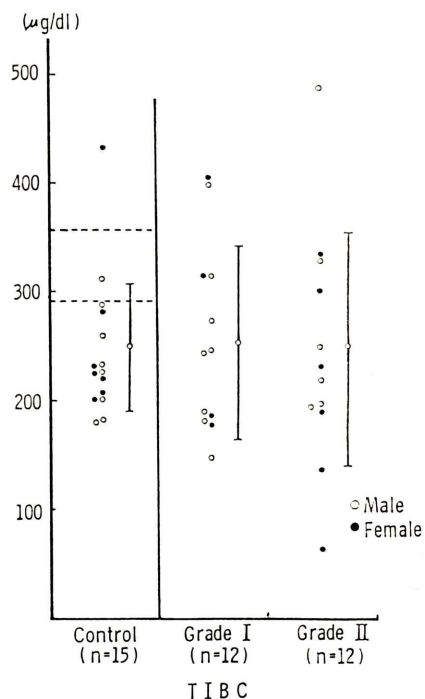


Fig. 3c Relationship of bone marrow accumulation and TIBC.

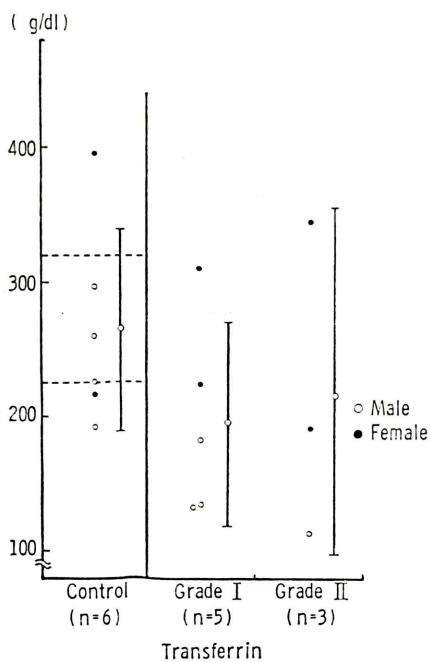


Fig. 3b Relationship of bone marrow accumulation and transferrin.

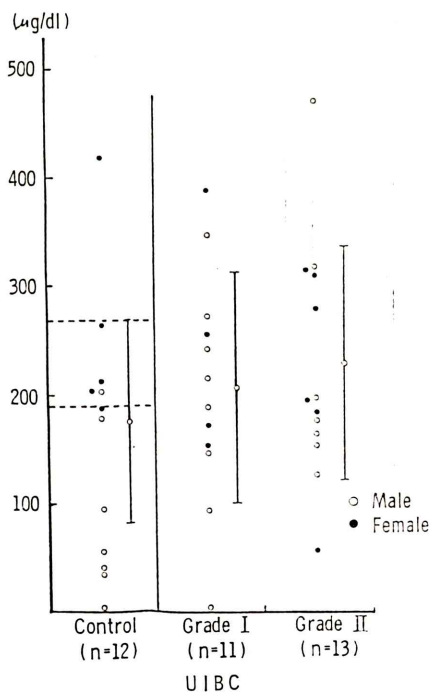


Fig. 3d Relationship of bone marrow accumulation and UIBC.

ト値は、コントロール (Hb 12 ± 2 , Hct 35 ± 5) とグレード 1 (Hb 10.93 ± 3.0 , Hct 33.9 ± 5.3), グレード 1 とグレード 2 (Hb 10.36 ± 1.93 , Hct 31.1 ± 6.1)の間には有意差を認めないが、コントロールとグレード 2の間では、グレード 2 が有意に低値 ($p < 0.05$) を示している。

2) 鉄代謝との比較

Figure 3a に血清鉄, Fig. 3b にトランスフェリン, Fig. 3c に TIBC, Fig. 3d に UIBC との比較を示す。血清鉄値は、コントロール 76.4 ± 72.2 , グレード 1 が 51 ± 44.4 , グレード 2 が 25 ± 13.9 とコントロールと比較してグレード 2 が有意に低値 ($p < 0.01$) を示したが、トランスフェリン (コントロール 266.6 ± 72.2 , グレード 1 194.4 ± 71.1 , グレード 2 218 ± 136), TIBC (コントロール 251.7 ± 55.2 , グレード 1 250.4 ± 87.9 , グレード 2 248.3 ± 99.8), UIBC (コントロール 175.9 ± 93.1 , グレード 1 208.6 ± 101.6 , グレード 2 227.6 ± 106.9) はコントロールと比較して、骨髓集積群との間に有意差を認めなかった。

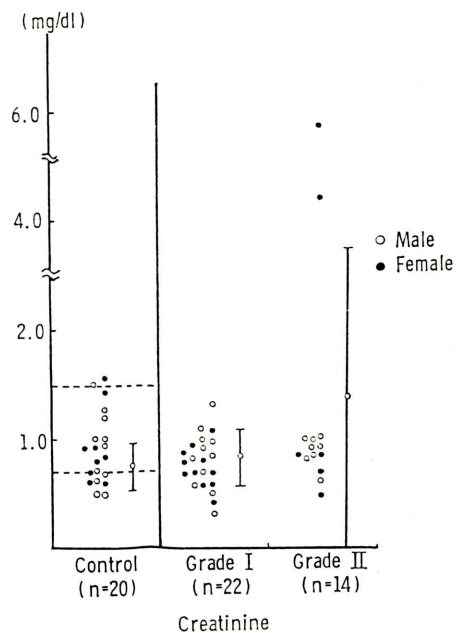


Fig. 4b Relationship of bone marrow accumulation and creatinine.

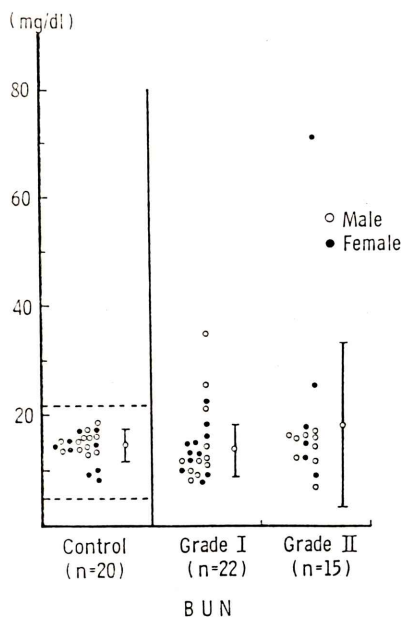


Fig. 4a Relationship of bone marrow accumulation and BUN.

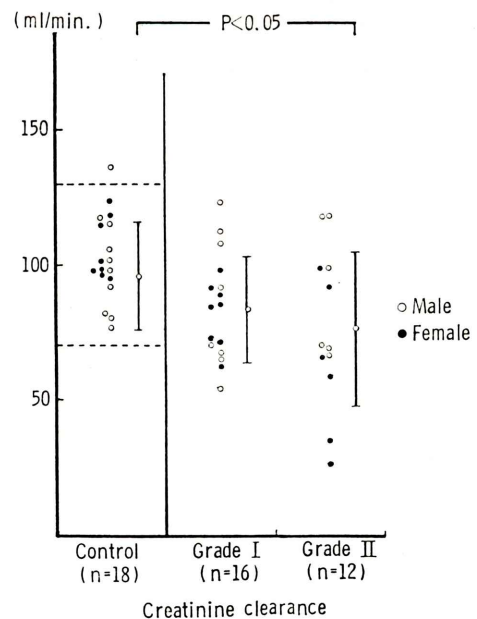


Fig. 4c Relationship of bone marrow accumulation and creatinine clearance.

3) 腎機能との比較

Figure 4a に BUN, Fig. 4b に血清クレアチニン, Fig. 4c にクレアチニークリアランスと骨髓集積の程度との比較を示す. BUN (コントロール 13.4 ± 2.2 , グレード 1 13.2 ± 3.2 , グレード 2 16.6 ± 11.1), 血清クレアチニン (コントロール 0.79 ± 0.21 , グレード 1 0.88 ± 0.25 , グレード 2 1.43 ± 1.39) は, コントロールと比較して骨髓集積群との間に有意の差は認めなかった. クレアチニークリアランス (コントロール 72.2 ± 9.8 , グレード 1 66.7 ± 9.7 , グレード 2 63.3 ± 11.3) については, コントロールに比べてグレード 2 が有意に低値 ($p < 0.05$) を示した.

4) 肝機能との比較

Figure 5a にアルブミン, Fig. 5b に ChE, Fig. 5c に GOT, Fig. 5d に GPT と骨髓集積亢進の程度との比較を示す. アルブミン (コントロール 3.53 ± 5.6 , グレード 1 3.67 ± 5.3 , グレード 2 3.36 ± 5.6), ChE (コントロール 357 ± 198 , グレード 1 385 ± 135 , グレード 2 378 ± 139), GOT (コントロール 47.2 ± 72.2 , グレード 1 27.8 ± 18.8 , グレード 2 31.9 ± 20.8), GPT (コントロール 33.3 ± 51.4 , グレード 1 18.1 ± 11.1 , グレード 2 35.4 ± 31.3) とともにコントロール, 各グレード間に有意差は認められなかった.

IV. 考 察

^{67}Ga -citrate の体内分布については, Nelson ら¹⁵⁾ の報告により骨髓を含む骨組織への集積は, 約 24% と言われているが, 臨床的には通常の全身シンチグラフィにおいて, 下肢骨への集積像は見られない. したがって, 限局性ないしびまん性の骨疾患が存在しない場合, 下肢骨が描出されるのは骨髓もしくは骨への分布が亢進するためと考えられる. 骨髓集積の亢進のみられる疾患としては, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 各種悪性腫瘍の骨髓転移などがあり, 骨髓転移のない場合においても各種悪性腫瘍で集積例の報告がある²⁾. 今回のわれわれの検討では, 1,995 例中 38 例, 約 2% に骨髓集積を認めている. 諸疾患の内訳をみると

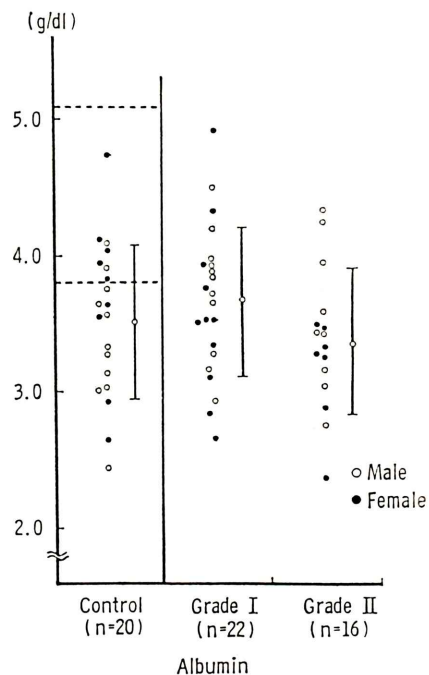


Fig. 5a Relationship of bone marrow accumulation and albumin.

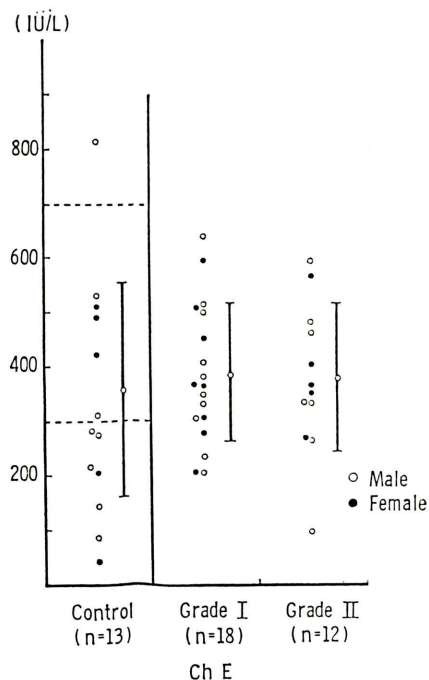


Fig. 5b Relationship of bone marrow accumulation and ChE.

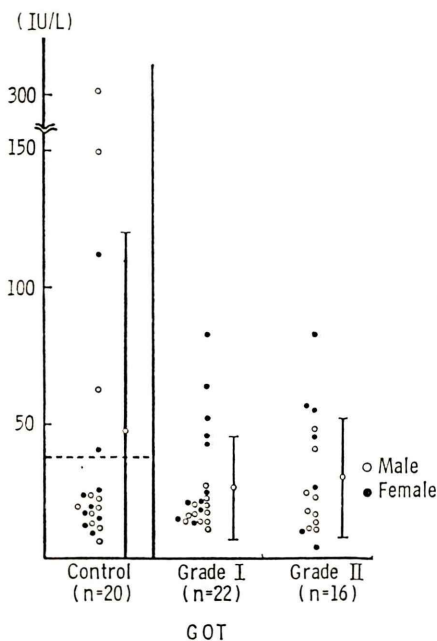


Fig. 5c Relationship of bone marrow accumulation and GOT.

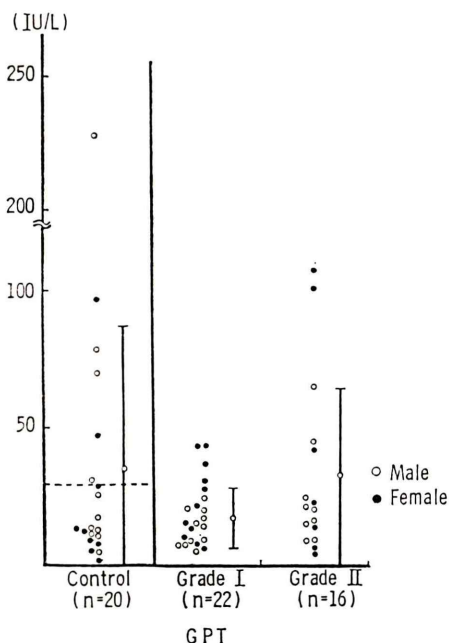


Fig. 5d Relationship of bone marrow accumulation and GPT.

悪性腫瘍が 38 例中 23 例であった。これらの悪性腫瘍では転移巣へのガリウムの集積、特に骨転移巣との鑑別が問題になる。骨シンチグラフィでは全例、ガリウム集積部への異常集積は認められず、また骨髄穿刺の行われた 7 例中に骨髄へ腫瘍細胞の浸潤のみられたものは 2 例であった。骨髄浸潤のない場合においても、骨髄集積が起こりうると考えられた。また、化学療法の影響については、化学療法の前後で、ガリウムシンチグラフィを行ったものが 8 例あるが、治療前後で骨髄集積の程度に変化の見られた症例はなかった。また、膠原病、十二指腸潰瘍、糖尿病などの良性疾患においても 15 例の骨髄集積例を認め、悪性腫瘍以外の疾患においても、骨髄集積の亢進が起こりうる例がみられた。

また、血液生化学検査所見との関連において骨髄集積例を検討すると、高度集積例では、コントロールに比べ、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄が有意に低く、骨髄集積の高度な例では、鉄欠乏性貧血の状態になっていると考えられる。腎機能については、クレアチニンクリアランスが高度集積例では有意に低値を示していた。通常ガリウムの排泄は肝胆道系より腸管へ行われるが、トランスフェリンに結合していない遊離のガリウムは腎より尿中へ排泄される⁷⁻¹¹⁾。これらの遊離ガリウムの排泄は腎機能の影響を受ける可能性があり、腎機能による体内分布の変化の可能性もある。今回の検討より考えると、骨髄集積亢進の原因としては、腫瘍細胞の骨髄浸潤のほかに、血清鉄の欠乏と貧血が重要な因子の一つとして挙げられる。ガリウムと鉄の関係については、1974 年に Clausen³⁾, Hara⁴⁾ らが、静注されたガリウムが鉄のキャリアーであるトランスフェリンと結合して、各臓器に運ばれることを報告している。さらに Larson ら^{5,6)} が、ガリウムの腫瘍細胞への取り込みの機序として、トランスフェリンレセプター説を提唱し、ガリウムと血清鉄との関係が注目され、鉄のガリウムの体内動態におよぼす影響について種々の動物実験が行われている⁷⁻¹⁴⁾。過鉄状態についての報告では、東らのフェジン投与

の実験^{7,8)}のほか、全身照射の実験^{9,10)}などが行われているが、これらの実験によると、血清鉄が高値の時は UIBC 値が低下するために血中でトランスフェリンに結合できない遊離のガリウムが多く存在するため骨への集積を除いて、各臓器への集積は低下し、尿中より速やかに排泄されるとされている⁷⁻¹¹⁾。今回の検討では血清鉄高値の症例はなかったが、Lentle ら¹⁶⁾によると血清鉄高値の場合、骨への集積が増加すると言われている。

一方、鉄欠乏状態についての報告では、Bradley ら¹²⁾の鉄欠乏食飼育ラットでの実験をはじめ多くの報告^{10,13,14)}があるが、血清鉄低値の場合は UIBC 値が高くなり、投与されたガリウムは血清中のトランスフェリンと多く結合し各臓器に多く取り込まれると説明されている¹⁰⁾。Bradley ら¹²⁾の報告では、肝臓、脾臓などは、鉄欠乏時にガリウムの取り込みが有意に上昇し、骨および骨髄への集積には著明な差は認めないとされているが、Hayes ら¹⁴⁾は、骨髄への集積が増加すると報告している。これは、Bradley ら¹²⁾の報告では、骨と骨髄を分けずにガリウムの取り込みを調べたのに対して、Hayes ら¹⁴⁾の報告では骨と骨髄を分けて取り込みを調べているためと思われる。一方、貧血との関係については、骨髄が貧血状態を改善するために骨髄が過形成となりガリウムの集積が亢進するという機序も考えられる。Bichel ら¹⁷⁾はマウスに対して定期的な脱血を行い、貧血の状態にすると骨髄は過形成となりコントロールと比較して骨髄へのガリウムの集積が増加したと報告している。今回の検討で骨髄穿刺が行われた7例中に骨髄過形成は認められなかったが、骨髄集積高度亢進例では Hb, Hct が有意に低値を示し、貧血状態と骨髄集積亢進との関係も示唆された。

以上、ガリウムの骨髄集積例について検討したが、基礎疾患では悪性腫瘍のほか、良性疾患でも認められ、血液生化学的には鉄欠乏状態、貧血状態と関係があることが示唆された。

V. 結 語

ガリウムシンチグラフィを施行した1,995例を対象として、骨髄集積と血清生化学検査成績との関連について検討した。

1) 骨髄集積亢進を認めた症例は38例、約2%であった。

2) 骨髄集積亢進例の基礎疾患の内訳としては、悪性腫瘍が23例、良性疾患が15例であった。悪性腫瘍では、種々の腫瘍で認められたが、ATLが5例と多くを占めた。良性疾患では膠原病が7例と多くを占めた。

3) 骨髄穿刺を行った7例中、腫瘍細胞の骨髄浸潤を認めたものは2例であった。

4) 血液生化学検査所見との比較では、コントロールと比べ、グレード2の集積を示した例では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、クレアチニンクリアランスが有意に低値を示した。

5) 骨髄集積亢進の原因として、鉄欠乏状態、貧血状態との関係が示唆された。

文 献

- 1) Edwards CL, Hayes RL: Tumor Scanning with Gallium-67 citrate. *J Nucl Med* 10 (2): 103-105, 1969
- 2) Johnston GS, Jones AE: Atlas of gallium-67 scintigraphy—A New Method of Radionuclide Medical Diagnosis. Plenum, New York, 1973, p. 19
- 3) Clausen J, Edeling CJ, Fogh J: ⁶⁷Ga binding to human serum proteins and tumor components. *Cancer Res* 34: 1931-1937, 1974
- 4) Hara T: On the binding of gallium to transferrin. *Int J Nucl Med Biol* 1: 152-158, 1974
- 5) Larson SM: Seminars in Nucl Med, VIII (3), 1978
- 6) Larson SM, Rasey JS, Allen DR, et al: Common pathway for tumor cell uptake of gallium-67 and iron-59 via a transferrin receptor. *J Natl Cancer Inst* 64: 41-53, 1980
- 7) 東 与光, 志村 彰, 若尾博美: ⁶⁷Ga の体内動態におよぼす鉄の影響——⁶⁷Ga 注射後の鉄の投与について——. *Radioisotopes* 30 (7): 385-390, 1981
- 8) 志村 彰, 東 与光, 若尾博美: ⁶⁷Ga の体内動態におよぼす鉄の影響——⁶⁷Ga 注射前の鉄の投与について——. *Radioisotopes* 30 (7): 379-384, 1981
- 9) Bradley WP, Alderson PO, Eckelman WC, et al: Decreased tumor uptake of gallium in animals

- after whole-body irradiation. *J Nucl Med* **19**: 204-209, 1978
- 10) 若尾博美, 志村 彰, 東 与光: ^{67}Ga の体内動態におよぼす全身照射の影響. *Radioisotopes* **30** (8): 431-436, 1981
- 11) 安東 醇, 久田欣一: ガリウム-67 のがん親和性について. *Radioisotopes* **19** (5): 33-40, 1970
- 12) Bradley WP, Alderson PO, Weiss JF: Effect of Iron Deficiency on Biodistribution and Tumor Uptake of Ga-67 Citrate in Animals: Concise Communication. *J Nucl Med* **20**: 243-247, 1979
- 13) Chilton HM, Witcofski RL, Watson NE, et al: Alteration of Gallium-67 Distribution in Tumor-Bearing Mice Following Treatment with Methotrexate: Concise Communication. *J Nucl Med* **22**: 1064-1068, 1981
- 14) Hayes RL, Rafter JJ, Byrd BL, et al: Studies of the in vivo Entry of Ga-67 into normal and Malignant Tissue. *J Nucl Med* **22**: 325-332, 1981
- 15) Nelson B, Hayes RL, Edwards CL, et al: Distribution of gallium in human tissue after intravenous administration. *J Nucl Med* **13**: 92-100, 1972
- 16) Lentle BC, Penney H, Ensslen R: A Generalized Increase in Uptake of Gallium-67 in Bone. *Seminars in Nucl Med* **14** (2): 143-145, 1984
- 17) Bichel P, Hansen HH: The incorporation of ^{67}Ga in normal and malignant cells and its dependence on growth rate. *British Journal of Radiology* **45**: 182-184, 1972

Summary

The Evaluation of the Bone Marrow Accumulation of Ga-67 Citrate

Takashi OHNISHI, Seishi JINNOUCHI, Hiroaki HOSHI, Hiroshi YOSHIMURA,
Shigeki NAGAMACHI and Katsushi WATANABE

Department of Radiology, Miyazaki Medical College

The bone marrow distribution of Ga-67 citrate may be influenced by various elements in serum. In order to make these points clear, 1,955 whole body images were reviewed on the relationship between the accumulation of bone marrow and laboratory examination data of each patients. Increasing accumulation in the bone marrow was determined as positive when the bones of lower extremities were deposited on the images, because these bones was not visualized in normal gallium image. Laboratory data of 20 patients without having bone marrow accumulation was used as control. The positive findings of bone marrow accumulation was observed in 38 patients (2%) including 23 malignancies and 15 benign disease.

The malignant tumor infiltration to the bone marrow was demonstrated by bone marrow aspiration biopsy in 2 out of 7 patients with bone marrow accumulation of Ga-67. Seven out of 15 patients with benign disease were collagen disease such as aortitis syndrome or SLE. The values of hemoglobin, hematocrit, serum iron and creatinine clearance were significantly lower in the patients with positive findings in comparison with control. These results suggest that the lower level of serum iron and anemia may cause increasing bone marrow accumulation of Ga-67 citrate.

Key words: Gallium-67 citrate, Serum iron, Bone marrow accumulation.