

## In-111標識血小板寿命測定における測定日数の短縮化

## A Method of Reducing Measurement Time for Platelet Survival Study

齊藤 京子\* 村田 啓\*\* 外山比南子\*\*\* 塚田 理康\*\*\*\*

Kyoko SAITO\*, Hajime MURATA\*, Hinako TOYAMA\*\*  
and Toshiyasu TSUKADA\*\*\*

\*\*\*Division of Nuclear Medicine, Toranomon Hospital, Tokyo

\*\*\*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

\*\*\*\*Division of Hematologic Research, Toranomon Hospital, Tokyo

## I. 緒 言

放射性同位元素で標識した血小板の寿命測定は、種々の血小板減少症や血栓塞栓症の診断、治療効果の判定に有用な検査である<sup>1,2)</sup>。

1988年、In-111 標識血小板を用いる寿命測定法について国際血液標準委員会の推奨する方法が報告された<sup>3)</sup>。この方法によれば血小板寿命測定に要する日数は最大10日である。診断上問題を生じない測定期間については記載された報告がない。

今回われわれは検査結果を速やかに臨床側に報告し、被検者と測定者の負担を軽減するために血小板測定の迅速化について検討した。すなわち、従来より行われている方法と測定日数を短縮した方法の平均寿命と最大回収率について同一症例で比較し、測定日数短縮の方法について検討したので報告する。

## II. 対 象

今回対象とした症例は、免疫性血小板減少症 6 例、巨核球低形成 4 例、脾機能亢進症 4 例、各種血栓症 6 例、虚血性脳血管障害 11 例、総計 31 例であった。全血中の血小板数は 3.0~50.9 万/ $\mu$ l に分布していた。

## III. 方 法

## 1) 標識および測定方法

血小板の標識は、In-111 トロポロンを用いた Dewanjee らの方法<sup>4)</sup> および国際血液標準委員会推奨の方法<sup>3)</sup> に準じ、一部変更を加えて行った。すなわち多血小板血漿と血小板沈渣を得る遠心条件はそれぞれ 230 G, 15 分および 950 G, 15 分とした。取り出した血小板沈渣に 0.5 ml の乏血小板血漿 (PPP) と In-111-トロポロン (5.92~35.15 MBq (160~950  $\mu$ Ci)) を加え、室温にて 10 分間標識を行った。

血小板の放射能測定は、標識血小板静注後、15 分、2, 4 時間目、翌日からは 1 日 1 回 8 日目まで採血し、抗凝固剤による希釈を補正した全血 1 ml

\* 虎の門病院放射線部

\*\* 同 放射線科

\*\*\* 都老人総合研究所

\*\*\*\* 虎の門病院血液学科

受付: 2 年 3 月 19 日

最終稿受付: 2 年 6 月 4 日

別刷請求先: 東京都港区虎の門 2-2-2 (☎ 105)

虎の門病院核医学

齊 藤 京 子

**Key words:** In-111 tropolone, platelet mean survival time, platelet recovery, multiple hit model, reducing time for measurement.

の放射能から PPP 中の放射能を差し引く方法を用いた<sup>5)</sup>。

## 2) 血小板平均寿命と最大回収率の比較方法

平均寿命および最大回収率は、血小板放射能 (PRA) が最大値を示した以後の測定点 (静注後 15分～4 時間) からマルチプルヒットモデル<sup>3,6)</sup>と荷重平均法<sup>3)</sup>の 2 法により算出した。実測した PRA の最大値を 100% とし、PRA が 10～19% にまで減少した日まで測定し、平均寿命と最大回収率を求めた場合を L 法、PRA が 20～39% にまで減少した日までの測定値から求めた場合を M 法、さらに測定日数を短縮し PRA が 40～59% にまで減少した日までの測定値から求めた場合を S 法とした。

従来より用いている L 法で求めた平均寿命が 8 日以上を寿命正常群、4～7 日を軽度短縮群、4 日以下を著明短縮群の 3 群に分類し、各群ごとに L 法、M 法、S 法で算出された平均寿命を t 検定し、危険率 5% 以下を有意差とした。またこれら 3 法の平均寿命を個々の症例ごとについても検討を加えた。

マルチプルヒットモデル、荷重平均法で算出した、L、M、S 法の最大回収率および実測の最大回収率について個々の症例ごとに成績を比較した。

## IV. 結 果

対象 31 例中、寿命正常群が 11 例、軽度短縮群が 13 例、著明短縮群が 7 例であった。測定回数は、従来法の L 法で 5～9 回、測定日数を最も短縮した S 法において、症例 26、29 で 3 回、その他の症例では 4～6 回であった。

マルチプルヒットモデルで求めた平均寿命を Table 1 に示した。寿命正常群において M 法と L 法間の平均寿命に有意差を認めなかったが、測定日数を最も短縮した S 法と L 法の平均寿命の間に有意差が認められた。寿命軽度短縮群および著明短縮群においては 3 法間の有意差を認めなかった。個々の症例について比較すると測定 2 日目の PRA が最大値の 70% 以下に減少した症例 (17～20, 22, 25～31) においては L、M、S 法の平均寿命

**Table 1** Platelet mean survival time (days) estimated by multiple hit model

No	L-method	M-method	S-method	Corrected S-method
Normal survival group				
1	8.3	8.3	8.1	8.7
2	9.1	9.0	9.0	9.6
3	9.7	9.6	7.8	8.4
4	9.9	10.0	10.1	10.8
5	9.0	8.8	6.7	7.2
6	10.0	10.1	9.5	10.2
7	8.3	8.3	8.3	8.9
8	9.1	9.1	9.1	9.7
9	9.6	9.2	7.1	7.6
10	8.2	7.9	7.3	7.8
11	8.6	8.6	6.3	6.8
mean	9.07	8.99	8.12*	8.70
±1 SD	±0.63	±0.67	±1.16	±1.22
Slightly short survival group				
12	7.3	7.0	5.4	5.8
13	7.4	6.9	7.0	7.5
14	7.6	7.3	7.2	7.7
15	7.0	7.0	7.2	7.7
16	6.4	6.6	6.6	7.1
17	6.8	7.0	7.1	7.6
18	4.2	4.4	4.5	4.9
19	4.7	4.9	4.9	5.3
20	6.5	6.4	6.4	6.9
21	7.6	6.7	5.7	6.2
22	4.6	3.7	4.4	4.8
23	6.5	6.5	7.2	7.7
24	6.9	5.1	5.2	5.6
mean	6.42	6.12	6.06	6.52
±1 SD	±1.12	±1.13	±1.04	±1.09
Short survival group				
25	3.9	4.3	4.3	4.7
26	3.3	3.5	3.8	4.1
27	3.9	3.3	3.1	3.4
28	1.5	1.9	2.1	2.4
29	2.1	2.8	2.7	3.0
30	2.3	2.4	2.2	2.5
31	3.8	3.1	3.1	3.4
mean	2.97	3.04	3.04	3.36
±1 SD	±0.92	±0.72	±0.74	±0.77

\*Significant difference in survival time was observed between L-method and S-method ( $p < 0.05$ ). Corrected S-method represent mean survival time using the computer-corrected formula ( $Y = 1.054X - 0.144$ ,  $r = 0.92$ ,  $Y = \text{L-method}$ ,  $X = \text{S-method}$ ).

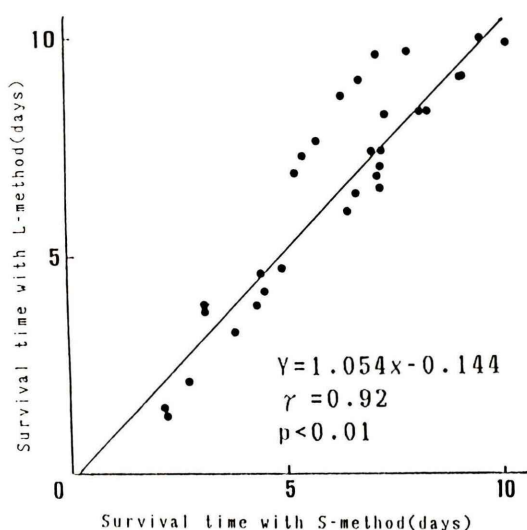


Fig. 1 Correlation between mean platelet survival times obtained with L-method and with S-method using multiple hit model.

に差を認めなかったが、L法で算出した平均寿命が7日以上を示した16症例中、M法、S法の値が短めに算出された症例はそれぞれ9例(56%)と12例(75%)であり、特にS法では20%以上の寿命の短縮が6例に認められた。

全症例においてS法(x)とL法(y)による平均寿命の関係式は  $y = 1.054x - 0.144$ ,  $r = 0.92$  であり、良い相関がみられた(Fig. 1)。S法で得た平均寿命をこの関係式に代入し求めた値をTable 1の最右例に示した。この補正されたS法とL法の平均寿命には、寿命正常群、軽度短縮群、著明短縮群の3群ともに有意差を認めなかった。20%以上の寿命の短縮が認められた症例は平均寿命7日以上では2例であった。

荷重平均法で求めた平均寿命においても前述のマルチプルヒットモデルと同様な結果がみられ、特に平均寿命7日以上で測定日数を短縮した場合全例において平均寿命が短めに算出された。S法(x)とL法(y)による平均寿命の関係式は  $y = 1.206x - 0.668$ ,  $r = 0.97$  であり、かなり良い相関がみられた。

実測最大回収率とマルチプルヒットモデルで求

Table 2 Platelet recovery (%) estimated by multiple hit model and measured maximum

No	L-method	M-method	S-method	measured maximum
1	73.6	73.6	73.8	73.8
2	80.8	80.8	80.9	80.8
3	89.9	90.0	90.9	89.3
4	87.5	87.3	87.0	86.1
5	73.4	73.8	75.0	74.2
6	62.1	61.9	62.3	62.0
7	81.7	81.7	81.8	83.0
8	72.4	72.4	72.4	71.9
9	51.6	52.0	53.0	52.8
10	84.7	85.3	85.8	84.3
11	85.1	85.1	87.2	87.9
12	92.0	92.6	94.1	92.3
13	64.8	65.1	65.1	64.9
14	58.8	59.1	59.3	58.1
15	54.9	54.8	54.7	52.5
16	61.7	61.5	61.6	58.3
17	43.8	43.7	43.7	44.8
18	20.8	20.7	20.5	22.3
19	36.2	36.1	36.1	36.4
20	38.5	38.6	38.6	37.3
21	80.5	81.6	82.1	81.4
22	36.1	36.8	36.4	35.6
23	38.5	38.5	37.9	37.2
24	48.8	49.7	49.6	51.2
25	65.4	65.0	65.0	66.8
26	66.7	66.6	66.1	64.0
27	40.2	40.4	40.7	42.8
28	80.8	80.3	80.1	80.8
29	65.4	64.1	64.3	62.5
30	56.3	56.3	56.5	57.3
31	80.9	81.6	81.5	86.6

めた3法の最大回収率をTable 2に示した。L法と比較した場合M法、S法および実測最大値の差は総て6%以下であり、これら4者間に大差は認められなかった。また荷重平均法で求めた3法の最大回収率および実測最大値との間にも同様に大差を認めなかった。

以上の成績は血小板放射能を求める際にPPPの放射能を差し引いて算出した場合であるが、PPPの放射能を差し引かない場合においても、平均寿命と回収率について前述の成績と同様の結果が得られた。

症例24は脳梗塞例で、実測値(黒丸)と従来法



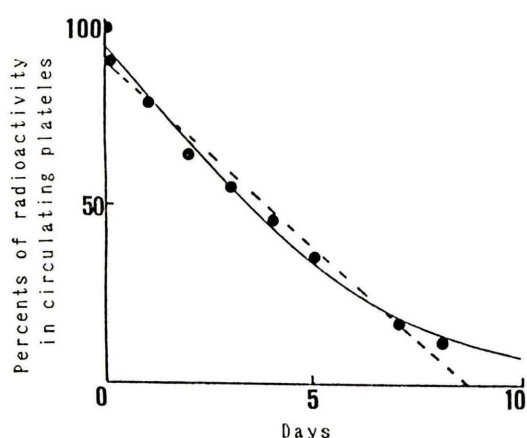


Fig. 2 The platelet recovery curves in a case. (—) multiple hit model and (---) linear model. Disappearance of radioactivity in circulating platelets in early days was observed faster than that in delayed days.

L法によるマルチプルヒットモデルによる曲線をFig. 2に示した。破線は最小2乗法による1次関数である。測定2日までのPRAの減少は平均減少率より大きく、7日から8日にかけてのPRAの減少は小さい。このような傾向を示した症例は平均寿命7日以上で7例認められこのうち5例で測定日数を短縮して求めたS法で平均寿命が著明に短縮していた。

この原因を知るためにIn-111標識時の血小板傷害について検討した。平均寿命7日以上症例において、従来より用いているL法とS法の平均寿命差およびその割合と、標識時の血小板数( $13 \sim 65 \times 10^8$ 個)・標識中の放射能(5.92~35.15 MBq (160~950  $\mu$ Ci))および標識血小板放射能(333~777 kBq (9~21  $\mu$ Ci)/ $10^8$ 個)との間の相関はみられなかった( $\gamma=0.12 \sim 0.48$ )。

## V. 考 察

平均寿命を算出する場合、測定2日目のPRAが最大値の70%以下に減少した症例においては、従来法であるL法とM、S法との間に有意差が認められなかったことから、測定日数を最も短縮したS法が有用である。その結果、軽度短縮群の

一部で3~4日、著明短縮群で2~4日の測定日数の短縮が可能であり、従来法と比較すると約半分の測定日数で終わることができ、被検者の負担がかなり軽減し得る。

寿命正常群においてはL法とM法間の平均寿命に有意差はなく、さらに個々の症例においても大差を認めなかったことから1~2日の測定日数の短縮が可能であった。さらにPRAが50%にまで減少したところで測定を終了するS法ではL法とくらべて有意に寿命の短縮がみられたので、半寿命値程度で測定を終える場合には問題があると考ええる。特に血栓塞栓症に対する抗血小板療法の効果の判定においては平均寿命が7日前後のことが多いのでこの点を考慮すべきである。もし診断・治療上さらに測定日数短縮の必要がある場合には、S法とL法の平均寿命間には良い相関がみられ、両者の関係式で補正した値は寿命正常群および短縮群ともに有意差を認めなかったことより、S法の値を関係式に代入して平均寿命(L法)を求めるのも一法であろう。この場合の測定日数の短縮は3~4日であった。

最近、血小板寿命測定の迅速化について標識血小板静注後48時間目の測定値から平均寿命を算出した方法<sup>7)</sup>が報告された。この報告ではマルチプルヒットモデルで求めた平均寿命4.5日から7.5までの15例中7例において48時間法による値がかなり長めに算出されている。この方法に従って算出したわれわれの症例における寿命正常群の平均寿命は $8.30 \pm 0.58$ 日(mean  $\pm 1$  SD)となり、われわれのL法と比べ有意の短縮( $p > 0.02$ )が認められたので、寿命正常例においてこの48時間法は問題であろう。

平均寿命7日以上を示し、測定前半における1日当りの血小板放射能の減少率が測定後半の減少率より大きい傾向を示した7例中5例で、従来法に比べS法の平均寿命の著明な短縮が認められた。したがって、この現象がS法による平均寿命の短縮の一因と考えた。

測定前半の放射能減少率増大の原因として、標識時の他の血球の混入、経時的に増大する乏血小

板血漿放射能<sup>5)</sup>および標識時の軽い血小板傷害<sup>8-12)</sup>の影響が考えられる。今回われわれの血小板放射能の測定では乏血小板血漿の放射能を差し引いており、また他の血球の混入は1%以下であったのでこれらに起因した現象ではないと考える。さらに In-111 標識時の血小板傷害の検討では、L 法と S 法の平均寿命の差と標識時の血小板数・総放射能・標識血小板放射能との間の相関は低かったため、S 法による平均寿命の短縮にこれらの因子の関与はないものと考えた。われわれの方法で標識した血小板 (740 kBq (20  $\mu$ Ci)/ $10^8$  個) と標識しない血小板の間で ADP・コラーゲン凝集能に差を認めなかった。さらに当院での平均寿命と最大回収率の正常値<sup>2)</sup>は、国際血液標準化委員会による平均寿命の正常値<sup>3)</sup>に比べやや長く、最大回収率<sup>3)</sup>もやや高めを示したので、測定前半の血小板放射能の減少率の増大が標識時の血小板傷害の結果とは考えにくかった。いずれにしろ測定前半の放射能減少率の増大の原因が明確ではなかっただけに、平均寿命が比較的長い症例においては測定日数の短縮を慎重に行うべきであると考え。最大回収率は従来法と測定日数を短縮した方法および実測最大値に大差を認めないので、4 者のどの値を用いても診断上の問題はないと考える。

## VI. 結 論

平均寿命と最大回収率について、測定日数が長い従来法と測定日数を短縮した方法とを比較し、診断上問題の生じない測定日数短縮の方法について検討した。

測定 2 日目の血小板放射能が最大値の 70% 以下に減少した症例では、血小板放射能が 40~59% に減少する日まで続ければよく (S 法)、その他の症例においては血小板放射能が 20~39% に減少する日まで測定を続ければよい (M 法)。

したがって、平均寿命 4 日以下の著明短縮群で

2~4 日、平均寿命 4~7 日の軽度短縮群で 1~4 日、平均寿命 8 日以上で寿命正常群で約 1~2 日測定日数の短縮が可能であった。

## 文 献

- 1) 塚田理康：血小板カイネティクス。臨床病理 特集 第 71 号：127-138, 1987
- 2) 塚田理康：血小板キネティクスからみた血小板産生能。科学評論社 血小板。191-202, 1989
- 3) International Committee for Standardization in Hematology. Panel on Diagnostic Applications of Radionuclides: Recommended Method for Indium-111 Platelet Survival studies. J Nucl Med 29: 564-566, 1988
- 4) 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
- 5) 斉藤京子, 村田 啓, 塚田理康：In-111 標識血小板寿命測定における血小板法と全血法の比較検討。核医学 25: 767-773, 1988
- 6) Murphy EA, Francis ME: The estimation of blood platelet survival. The multiple hit model. Thromb Diath Haemorrh 25: 53-80, 1971
- 7) Giuliani DC, Ford EH, Morse BS: A Rapid method for estimating mean platelet survival time. J Nucl Med 30: 1550-1553, 1989
- 8) Thakur MA, Walsh L, Malech HL, et al: Indium-111-labeled human platelets: Improved method, efficacy and evaluation. J Nucl Med 22: 381-385, 1981
- 9) Bernard P, Bazan M, Foa C, et al: Functional and ultrastructural alterations of autologous platelets labeled with <sup>111</sup>In-oxine. Eur J Nucl Med 8: 172-178, 1983
- 10) Thakur ML, Sedar AW: Ultrastructure of human platelets following indium-111 labeling in plasma. Nucl Med Communications 8: 69-78, 1987
- 11) Goodwin DA, Bushberg JT, Doherty PW, et al: Indium-111-labeled autologous platelets for location of vascular thrombi in humans. J Nucl Med 19: 626-634, 1978
- 12) Hill-Zobel RL, Gannon S, MaCandless B, et al: Effects of chelates and incubation media on platelet labeling with indium-111. J Nucl Med 28: 223-228, 1987