

急性化膿性骨髄炎の核医学診断: 特に活動性の評価について

犬房 秋彦, 福永 仁夫, 大塚 信昭, 小野志磨人, 永井 清久, 森田 浩一,
柳元 真一, 友光 達志, 森田 陸司, 渡辺 良*

^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチグラフィと ^{67}Ga シンチグラフィを急性化膿性骨髄炎患者 35 例に行い, その診断と治療効果の評価における有用性を検討した. 両シンチグラフィの集積度を 4 段階に分類し, 治療による変化を観察するとともに, 炎症の指標である赤沈値との比較・検討を行った. 病巣の早期検出に関しては, 骨シンチグラフィ (34/35, 97%) および ^{67}Ga シンチグラフィ (19/20, 95%) はともにほぼ同等の陽性率であった. 治療導入後 ^{67}Ga シンチグラフィは骨シンチグラフィよりも早期に集積度の低下を示した. さらに, $^{67}\text{Ga-citrate}$ の集積は, 赤沈値や臨床症状と良好な相関を示した. このように, ^{67}Ga シンチグラフィは急性化膿性骨髄炎の早期発見や治療効果の評価に有用であることが示された. (昭和63年4月5日採用)

Diagnostic Nuclear Medicine in Acute Suppurative Osteomyelitis: Special Reference to Evaluation of Disease Activity

Akihiko Inufusa, Masao Fukunaga, Nobuaki Otsuka, Shimato Ono,
Kiyohisa Nagai, Koichi Morita, Shinichi Yanagimoto, Tatsushi Tomomitsu,
Rikushi Morita and Ryo Watanabe*

To establish a diagnosis and evaluate therapeutic effects, bone scintigraphy using ^{99m}Tc -labeled phosphorous compound and ^{67}Ga scintigraphy were performed on 35 patients with acute suppurative osteomyelitis. The degree of the accumulation in both scintigraphies was classified into four grades, and the changes in the accumulation after the therapy were monitored and compared with the erythrocyte sedimentation reaction (ESR). As for the visualization of the lesions, both bone and ^{67}Ga scintigraphies showed similar positive rates (34/35 (97%) vs. 19/20 (95%)). After the introduction of therapy, the accumulation on ^{67}Ga scintigraphy decreased earlier than that on bone scintigraphy. Furthermore, it was shown that there was a good relation between the accumulation of $^{67}\text{Ga-citrate}$ and ESR or the clinical findings. Therefore, ^{67}Ga scintigraphy seems to be useful for the detection of lesions and the evaluation of therapeutic effects in acute suppurative osteomyelitis. (Accepted on April 5, 1988) *Kawasaki Igakkaiishi* 14(3): 449-458, 1988

Key Words ① Acute suppurative osteomyelitis ② Bone scintigraphy
③ ^{67}Ga scintigraphy

川崎医科大学 核医学科
〒701-01 倉敷市松島 577

Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical
School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01
Japan

* 同 整形外科

Department of Orthopedic Surgery

I. 緒 言

従来より、急性化膿性骨髄炎の診断や治療効果の評価に、骨X線像や血液・生化学検査が施行されているが、時に早期診断、病変部の拡がりや病勢の判定に困難な症例に遭遇することがある。近年、 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物による骨シンチグラフィが急性化膿性骨髄炎の病巣の検出に用いられ、その有用性が報告されている。¹⁾ しかし、 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物の骨への集積は化膿性骨髄炎に特異的なものではない。つまり、炎症により生じる変化に対し正常骨が反応し、この正常骨の反応性骨形成に ^{99m}Tc 標識リン酸化合物が集積を示すと考えられている。^{2), 3)} さらに、骨シンチグラフィは極めて感度の良い検査法であるため、活動性の炎症が消失しているにもかかわらず、 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物の集積が持続することがある。一方、 ^{67}Ga -citrate は炎症巣に集積を示すことが知られており、炎症シンチグラフィとして利用されているが、特に化膿性骨髄炎の活動期に強い集積を呈するといわれる。⁴⁾⁻⁶⁾ そこで、今回我々は急性化膿性骨髄炎症例について、骨シンチグラフィおよび ^{67}Ga シンチグラフィを併せて施行し、その診断、経過観察や治療効果の判定における核医学検査の有用性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は昭和59年4月から昭和63年2月までに確定診断がなされた急性化膿性骨髄炎35例(男性26例, 女性9例, 年齢: 1カ月~76歳)である。

骨シンチグラフィは ^{99m}Tc -methylene diphosphonate (MDP) 5-20 mCi を静注投与して行い、その2~3時間後に病変部を撮像し骨イメージを得た。 ^{67}Ga シンチグラフィは ^{67}Ga -citrate 2 mCi を静注投与後、その3日目に同様に病変部を撮像した。なお、 ^{99m}Tc -MDP および ^{67}Ga -citrate の集積の程度を(++)、(+), (±)と(-)の4段階に分類して評価した。つまり、骨シンチグラフィの場合、(++)は膀胱

部の集積に匹敵するほどの著明な集積、(+)は正常骨部と明らかに区別できる集積、(±)は正常骨部と区別が可能であるが、(+)に比して軽度な集積、(-)は正常骨部とほぼ同等の集積と定義した。 ^{67}Ga シンチグラフィの場合は、(++)は肝への集積と同等またはそれ以上の強い集積、(+)は正常骨部と明らかに区別できる集積、(±)は正常骨部との区別が辛うじて可能な集積、(-)は正常骨部とほぼ同等の集積と定義した。これらの grade を用いて、急性化膿性骨髄炎の病巣の検出能、経過観察や治療による変化を観察した。さらに、両シンチグラフィの集積度の変化と炎症の指標である赤沈値との比較・検討を行った。

III. 結 果

Table 1 に急性化膿性骨髄炎の初回検査時の骨シンチグラフィおよび ^{67}Ga シンチグラフィの成績を示す。骨シンチグラフィでは、1例を除き34例(97%)の集積が(+)以上であった。また ^{67}Ga シンチグラフィでも、同様に1例を除き19例(95%)が(+)以上の集積を示した。これら両シンチグラフィで、それぞれ(±)の集積を呈した症例のうち、1例は治療導入後の症例であり、他の1例は発症後4カ月を経過している症例であった。

同時期に施行し得た両シンチグラフィにおいて、その集積の程度を比較すると、16例中14例(88%)では両者は一致を示した(**Table 2**)。残り2例では、 ^{67}Ga -citrate の方の集積がより

Table 1. Grade of the accumulation of radionuclide on bone and ^{67}Ga scintigraphy in 35 patients with acute suppurative osteomyelitis

	Grade of Accumulation	
	^{99m}Tc -MDP	^{67}Ga -citrate
(++)	8 (23%)	6 (30%)
(+)	26 (74%)	13 (65%)
(±)	1 (3%)	1 (5%)
(-)	0 (0%)	0 (0%)
Total	35 (100%)	20 (100%)

高度であった。

急性化膿性骨髄炎のうち、治療導入後、経時的に骨シンチグラフィおよび ^{67}Ga シンチグラフィを施行し得た症例の集積度の変動を、**Figures 1, 2** に示す。治療導入後、3カ月以内に集積が低下したのは、骨シンチグラフィでは19例中15例(79%)、 ^{67}Ga シンチグラフィでは12例中11例(92%)であった。また、全経過を通じて、骨シンチグラフィで集積度が不変あるいは上昇した5症例のうち2症例では ^{67}Ga シンチグラフィでも同様の経過であり、それぞれ治療抵抗例および再発例であった。残り3症例のうち、2症例は骨シンチグラフィのみが施行された例であり、他の1例は ^{67}Ga

シンチグラフィでは集積度が低下したのに対し、骨シンチグラフィでは不変であった。さらに、治療開始後の集積度の低下を、両シンチグラフィで比較すると、 ^{67}Ga シンチグラフィの方がより早期に集積度が低下することが示された(**Table 3**)。

治療後の両シンチグラフィの集積度と赤沈値(1時間値)との関係を **Figure 3** に示す。赤沈値が低下しているにもかかわらず骨シンチグラフィの集積度が上昇したのは1例(症例2)であった。一方、 ^{67}Ga シンチグラフィで、赤沈値と集積度が相関を示さなかったのは、2例(症例4と単純ヘルペス脳炎例)であった。単純ヘルペス脳炎の合併例では、治療後骨髄炎は改善を示した。また、症例4は、骨髄炎の増悪が疑われた症例であった。さらに、赤沈値が低下するのにもかかわらず骨シンチグラフィ上の集

Table 2. Comparison of the accumulation of radionuclide on bone and ^{67}Ga scintigraphy

		Grade of Accumulation				
		$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$				
		(-)	(±)	(+)	(++)	
Grade of Accumulation	$^{67}\text{Ga-citrate}$	(-)	0	0	0	0
		(±)	0	0	0	0
		(+)	0	0	11	0
		(++)	0	0	2	3

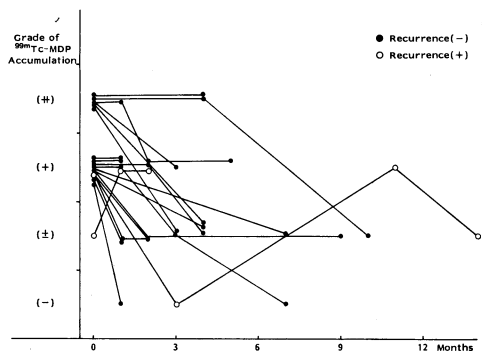


Fig. 1. The chronological changes of the accumulation of radionuclide on bone scintigraphy after the therapy
●: Recurrence(-), ○: Recurrence(+)

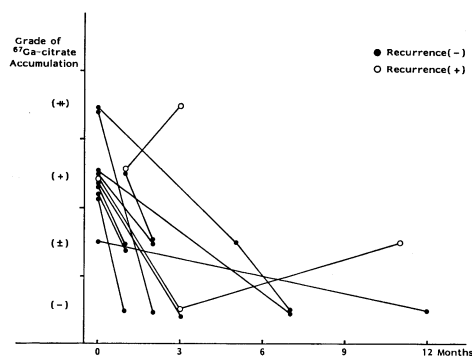


Fig. 2. The chronological changes of the accumulation of radionuclide on ^{67}Ga scintigraphy after the therapy
●: Recurrence(-), ○: Recurrence(+)

Table 3. The decreased accumulation of radionuclide after the introduction of the therapy on bone and ^{67}Ga scintigraphy

Decreased Grade of Accumulation	Case No.
Earlier in $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ Scintigraphy	0 (0%)
Same in Both Scintigraphies	8 (57%)
Earlier in $^{67}\text{Ga-citrate}$ Scintigraphy	6 (43%)
Total	14 (100%)

積度が不変であった症例が8例に観察されたが、 ^{67}Ga シンチグラフィにおいては1例もみられず、 ^{67}Ga シンチグラフィの方が赤沈値の変動をより敏感に反映することが示された。ま

た、赤沈値が50 mm程度と亢進しているのに、 ^{67}Ga シンチグラフィの集積度が(-)の症例がみられたが、この症例は臨床上、順調な経過をとっており、赤沈値より ^{67}Ga シンチグラフィの方が治療効果の評価に信頼性があった。

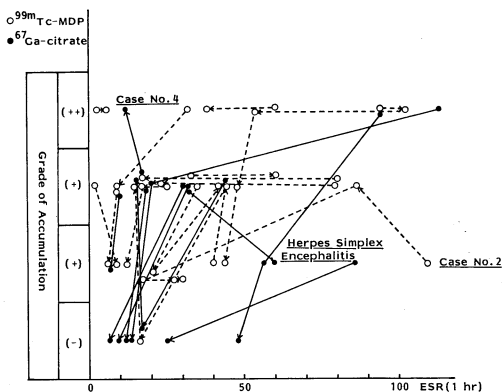


Fig. 3. The relation between the changes of the accumulation of $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (○---○) or $^{67}\text{Ga-citrate}$ (●—●) and the ESR values

IV. 症例呈示

症例1：3歳、女児、右大腿骨の急性化膿性骨髓炎例

主訴：右大腿の腫脹と疼痛

現病歴および入院時現症：右大腿の腫脹、疼痛、発赤と発熱を来し来院。赤沈(1時間値)77 mm, CRP 3.3 mg/dl, 白血球数8,700/ mm^3 と炎症所見が認められた。骨X線像では明らかな異常がみられなかったが、骨および ^{67}Ga シンチグラフィでは右大腿骨頸部に強い集積(それぞれ(+)と(++))が観察さ

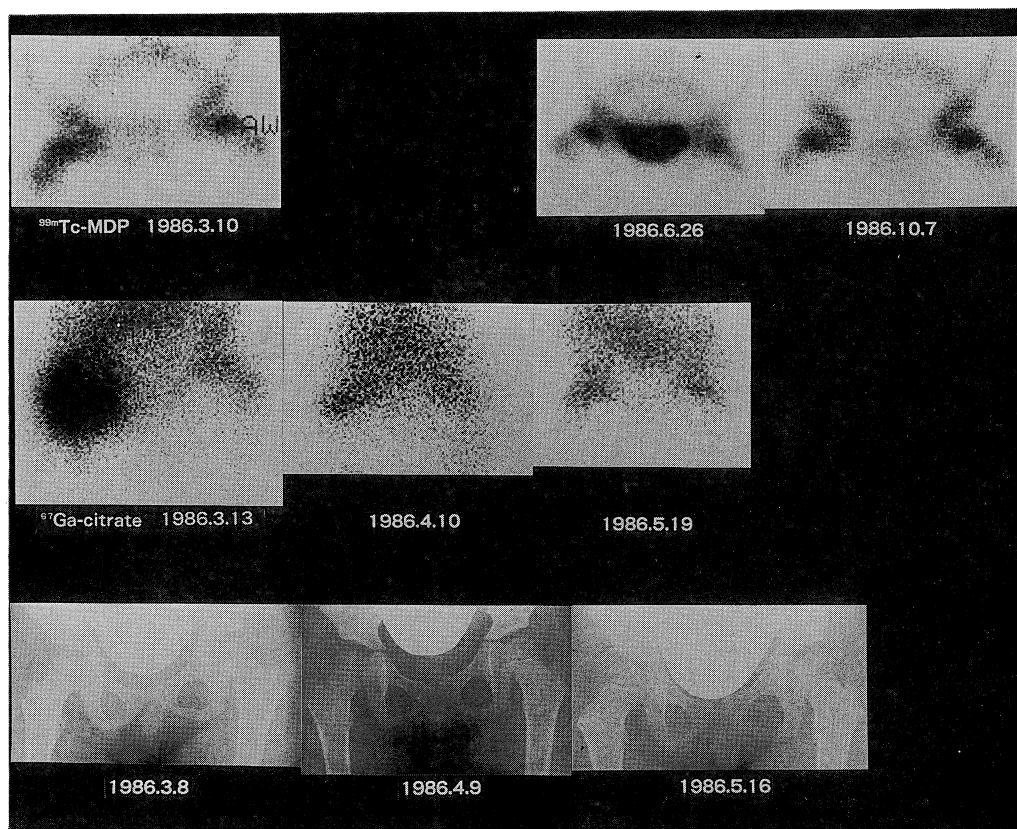


Fig. 4. Bone and ^{67}Ga scintigram, and roentgenogram in Case 1

れた (Fig. 4).

入院後経過 (Fig. 5): 入院後, 抗生剤の投与とともに臨床症状は軽快し, 6 週後には赤沈値, CRP, 白血球数は著明に改善した. 骨シン

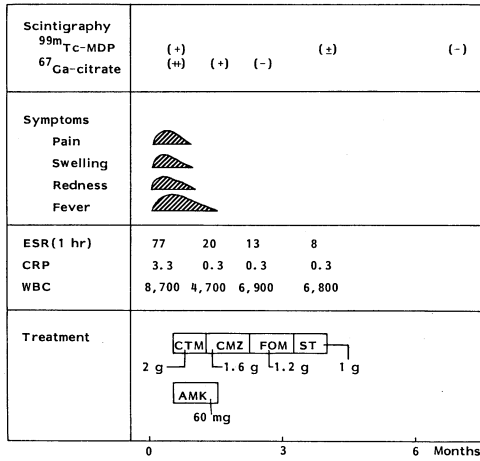


Fig. 5. Clinical course in Case 1

チグラフィは, 4 カ月後には (+) から (±) に, 7 カ月後には (-) となった. ⁶⁷Ga シンチグラフィは, 2 カ月後には (±) から (-) になり, 骨シンチグラフィよりも早期に正常化した.

症例 2: 3 歳, 男児, 右大腿骨の急性化膿性骨髓炎例

主 訴: 右大腿の腫脹と疼痛

現病歴および入院時現症: 右大腿の腫脹, 疼痛, 発赤とともに, 38°C 台の発熱のために来院. 急性化膿性骨髓炎が疑われ入院. 入院時, 赤沈値の亢進, CRP の強陽性, 白血球数の増多が認められた. 骨 X 線像では, 明らかな異常所見はみられなかった (Fig. 6).

入院後経過 (Fig. 7): 入院後, 直ちに右大腿の腫脹部の切開・排膿が試みられた. 排膿液の

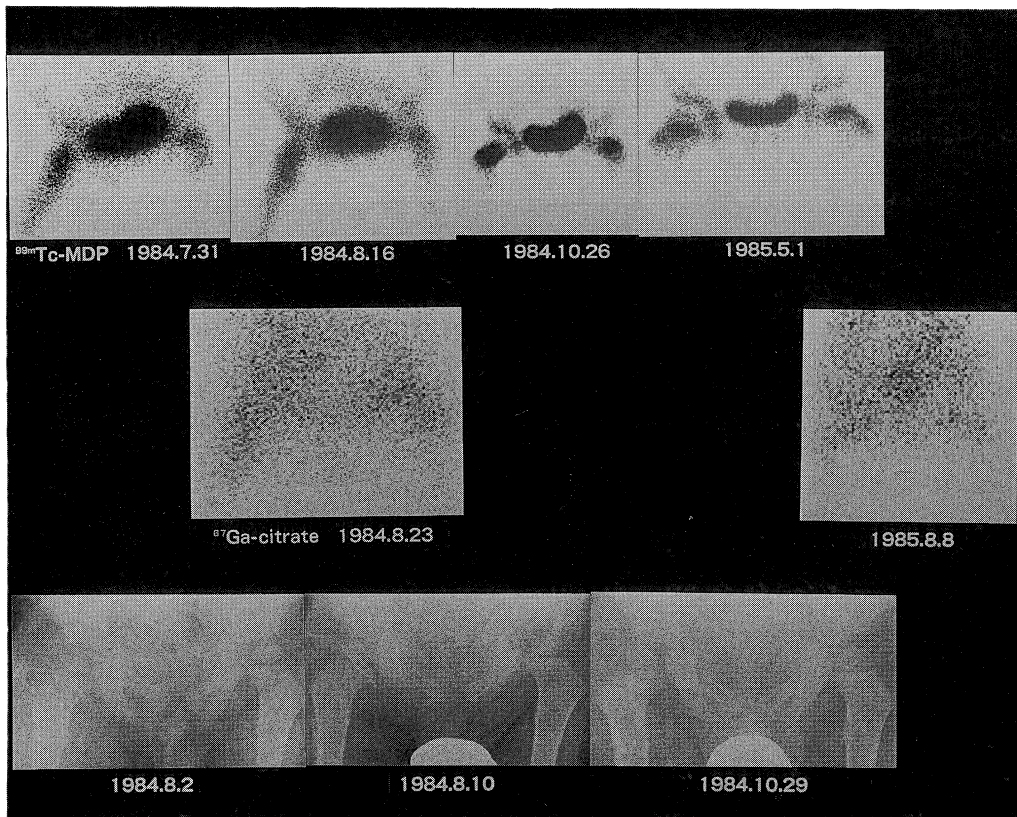


Fig. 6. Bone and ⁶⁷Ga scintigram, and roentgenogram in Case 2

細菌培養により, staphylococcus aureus が同定された. 抗生剤の投与により, 臨床症状は急速に軽快し, 入院後1カ月目には赤沈値(1時間値)は152から57mmに, CRPは11.4から0.3mg/dlに, 白血球数は26,000から7,400/mm³に低下した. この時点において, 骨シンチグラフィ上, 病変部の集積の増加が著明になり, 集積度は(+)となった. さらに, 炎症所見が改善した2カ月後には, 両シンチグラフィの集積度は(±)となった.

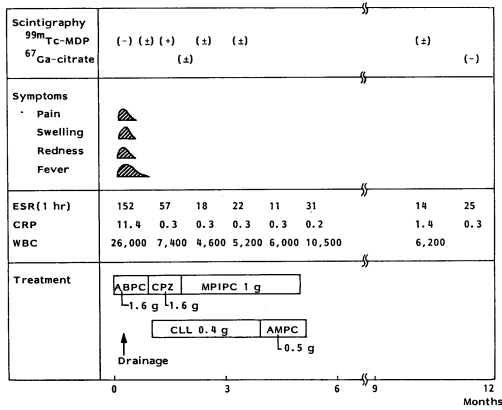


Fig. 7. Clinical course in Case 2

症例3: 10歳, 男児, 右大腿骨の急性化膿性骨髓炎例

主 訴: 右大腿部の腫脹

現病歴および入院時現症: 右大腿部の腫脹, 疼痛および発熱のために来院. 臨床症状および血液・生化学検査の成績(赤沈値(1時間値)80mm, CRP 10.2mg/dl, 白血球数15,000/mm³)から, 急性化膿性骨髓炎が示唆され, 精査および治療のために入院. 入院時の骨X線像では異常所見がみられず, また骨シンチグラフィでも集積度は(±)であった(Fig. 8).

入院後経過(Fig. 9): 入院後, 直ちに抗生剤の投与が開始された. 入院後2週目には, 骨および⁶⁷Gaシンチグラフィはともに(+)を示した. その後, 3カ月目には両シンチグラフィの集積度は(-)となり, 退院した. 外来にて経過観察中, 発症後11カ月目に至り, 再び右大腿部の疼痛が出現した. この時点での検査成績(赤沈値(1時間値)15mm, CRP 1.4mg/dl, 白血球数5,500/mm³)は著変がみられなかった. そこで, 骨および⁶⁷Gaシンチグラフィが施行されたが, 両シンチグラフィにおいて右大

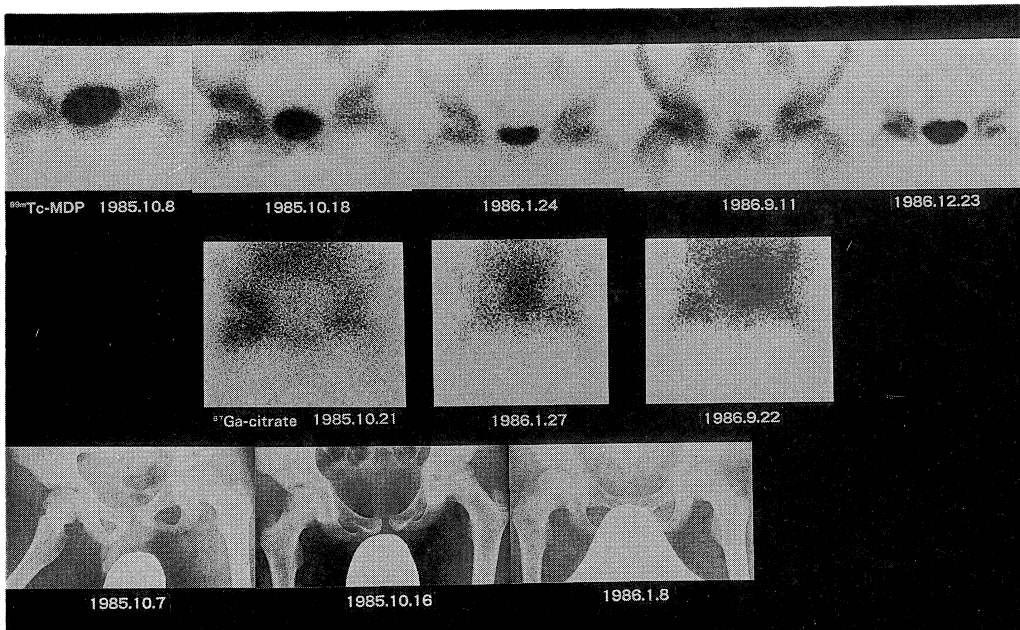


Fig. 8. Bone and ⁶⁷Ga scintigram, and roentgenogram in Case 3

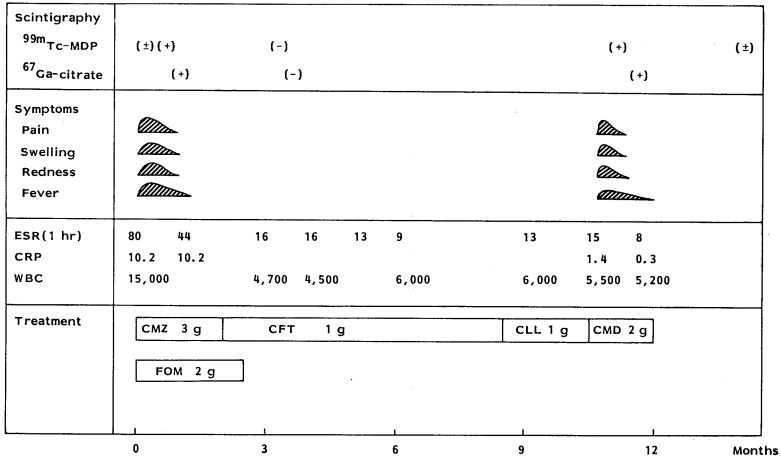


Fig. 9. Clinical course in Case 3

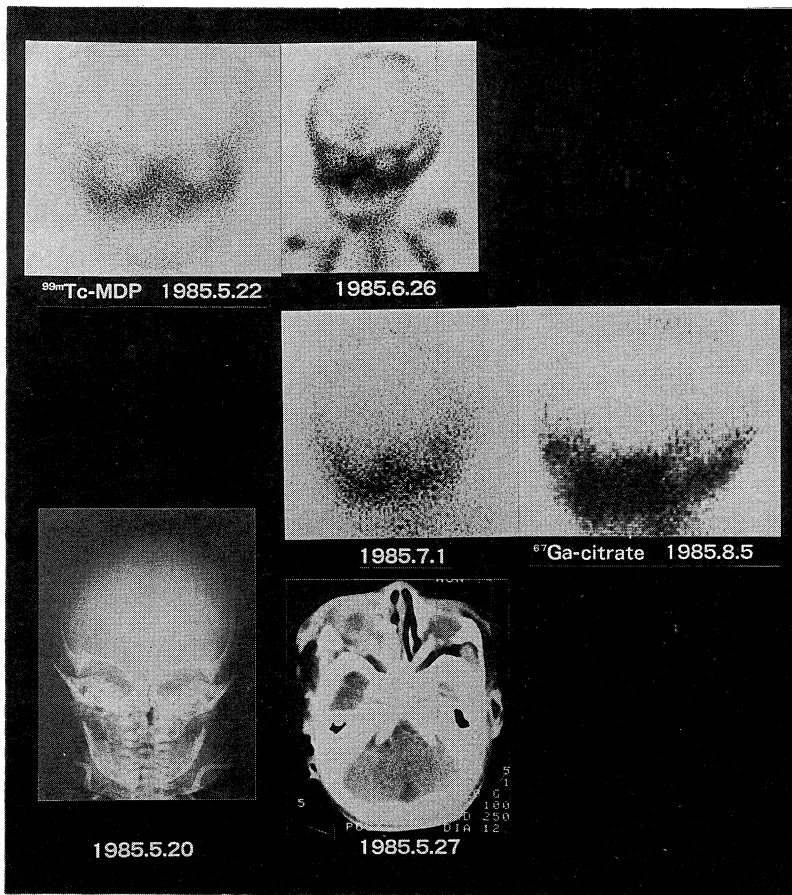


Fig. 10. Bone and ⁶⁷Ga scintigram, roentgenogram and computed tomogram in Case 4

腿部の集積の増加(ともに(+))が観察された。これらシンチグラフィ所見および臨床症状から骨髓炎の再発と診断され、治療が再び導入された。本症例においては、血液・生化学検査よりも核医学検査の方が忠実に骨髓炎の病勢を表していることが示された。

症例4：2カ月，男児，上顎骨の急性化膿性骨髓炎例

主訴：上顎部の腫脹

現病歴および入院時現症：上顎部の疼痛，腫脹，発赤と39°C台の発熱にて来院。血液・生化学検査より急性炎症の存在が示唆され入院。入院時，骨X線像は異常がなく，骨シンチグラフィでも上顎部に(±)の軽度の集積がみられるのみであった(Fig. 10)。

入院後経過(Fig. 11)：入院後，直ちに歯肉部の切開排膿が施行され，起炎菌はstaphylococcus aureusと同定された。発症後1週間の頭部CTにて，上顎骨に膿瘍形成と骨融解像が認められた。抗生剤の投与により，約2カ月後には赤沈値(1時間値)8 mm，CRP 0.3 mg/dl，白血球数8,300/mm³と改善を示した

が，骨および⁶⁷Gaシンチグラフィではともに(+)であった。発症後3カ月目には，血液・生化学検査は赤沈値(1時間値)7 mm，白血球数8,700/mm³とほぼ不変であったが，⁶⁷Gaシンチグラフィでは逆に集積は(++)と増悪を示した。臨床でも骨髓炎の再発が疑われ，治療が再開された。

V. 考 察

急性化膿性骨髓炎の早期診断および活動性の評価は，治療の導入や治療方針を決定する上で極めて重要である。従来より，骨X線検査や血液・生化学検査がその診断や経過観察に用いられているが，感度や特異性が十分でない。これに対して，骨シンチグラフィでは発症後4~6日，⁶⁷Gaシンチグラフィでは2~3日，病変部は陽性に描出されると報告されており，⁴⁾それぞれ骨X線像上異常が出現する時期(発症後10~12日目)に比して早く病変を捉え得るといわれる。これら画像診断において，異常所見の出現時期に差がみられるのは，それぞれの画像診断の特徴を表しているものと思われる。つまり，形態診断である骨X線像で，異常像が認識できるのは骨塩量の30~50%以上の増減が生じる場合である。⁷⁾急性化膿性骨髓炎では，それに伴うprostaglandinやgrowth factorの産生，直接の骨圧迫，骨虚血や骨壊死などが原因となり，病変部は溶骨性変化を生じるものと考えられる。この際には，正常骨と同様の機序でcoupling factorによりmediateされた骨形成も同時に惹起されていると推測される。骨シンチグラフィの製剤である^{99m}Tc-MDPは，骨の結晶つまりhydroxyapatiteに化学的吸着をして，集積として認識される。このhydroxyapatiteの表面積が増加する際，言い換えれば骨形成が亢進する時にその集積は増加する。^{2),3)}したがって，急性化膿性骨髓炎では，2次性に正常骨の反応性の骨形成が生じており，この部に^{99m}Tc-MDPは集積を示すものと解される。この反応は急性化膿性骨髓炎に特異的なものではないが，極めて鋭敏な反応であ

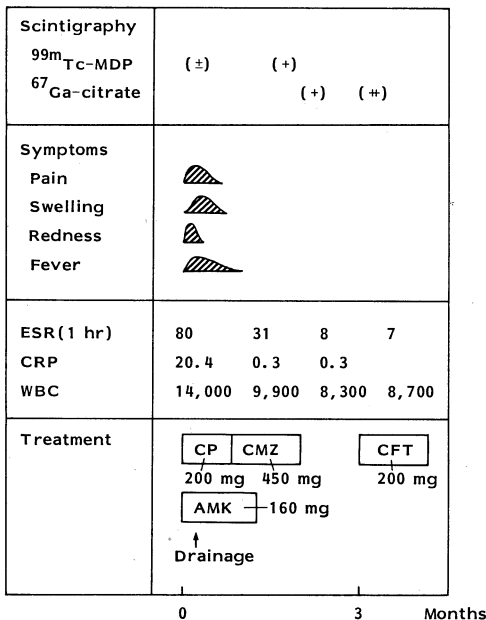


Fig. 11. Clinical course in Case 4

る。また、骨髄炎の活動性が消褪しても、正常骨への修復機転が働いている間には集積が持続するものと考えられる。他方、 ^{67}Ga -citrate は炎症巣への集積が知られているが、その集積機序としては以下の可能性が挙げられている。

(1) 炎症巣における血流の増加と膜の透過性の亢進、(2) 炎症巣に存在する多核白血球により産生された lactoferritin と ^{67}Ga との結合、(3) 急性化膿性炎症を惹起する微生物自体と ^{67}Ga との結合、(4) 炎症の修復時に増加する酸性 mucopolysaccharide と ^{67}Ga との結合などである。⁸⁾ このように、 ^{67}Ga -citrate の集積は主として炎症巣それ自体への集積であるため、急性化膿性骨髄炎での ^{67}Ga -citrate の集積は骨シンチグラフィに比して、より直接的に病変を表現しているものと推測される。

今回の我々の成績では、急性化膿性骨髄炎の初回検査時における集積の陽性率には、両シンチグラフィの間に差はみられず(97%と95%)、ほぼ同等の成績であった。両シンチグラフィで、集積度が(±)とあまり強い集積を示さなかった症例は、治療後の例や発症からの時間が経過した症例であった。これらのことより、活動期には、両シンチグラフィはともに強い集積を示すことが確認された。

初回検査時の両シンチグラフィで集積度に差がみられたのは2例あり、ともに ^{67}Ga -citrate

の集積度の方が大であった。これは、骨シンチグラフィと ^{67}Ga シンチグラフィ上、異常集積の出現の時期の違いを反映しているのかもしれない。

治療後の集積度の変化を、両シンチグラフィで比較すると、 ^{67}Ga シンチグラフィの方が治療に反応して早期に集積度の低下を示す例が多く、骨髄炎の病勢をより忠実に反映しているものと考えられた。さらに、赤沈値との関係や個々の症例における臨床症状との相関を検討した結果、 ^{67}Ga シンチグラフィの集積度の経過観察が骨シンチグラフィによるそれよりも意義があることが示唆された。

急性化膿性骨髄炎においては、早期診断と治療効果の判定が临床上重要であるが、 ^{67}Ga シンチグラフィは骨髄炎の診断に特異性を与えるだけでなく、骨髄炎の活動性の判定に利用できることが示され、今後広く施行されることが期待された。

VI. 結 論

急性化膿性骨髄炎患者35例に骨シンチグラフィと ^{67}Ga シンチグラフィを施行したところ、骨シンチグラフィよりも ^{67}Ga シンチグラフィの方が治療効果の判定や経過観察に有用であることが示された。

文 献

- 1) 片岡直樹, 小林嘉一郎, 酒井章文, 井上満夫, 浅木秀樹: 骨シンチグラフィによる乳幼児急性骨髄炎の早期診断. 小児科 20: 943-949, 1979
- 2) Francis, M.D., Russel, R.G.G. and Fleisch, H.: Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science 165: 1264-1266, 1969
- 3) Guillemart, A., Besnard, J.C., Pape, A.L., Galy, G. and Fetissoff, F.: Skeletal uptake of pyrophosphate labeled with technetium-95m and technetium-96, as evaluated by autoradiography. J. Nucl. Med. 19: 895-899, 1978
- 4) Graham, G.D., Lundy, M.M., Frederick, R.J. and Hartshorue, M.F.: Scintigraphic detection of osteomyelitis with Tc-99m MDP and Ga-67 citrate. J. Nucl. Med. 24: 1019-1022, 1983
- 5) Graham, G.D., Lundy, M.M., Frederick, R.J., Berger, D.E., O'Briou, A.W. and Tommy, T.J.: Predicting the cure of osteomyelitis under treatment. J. Nucl. Med. 24: 110-113, 1983
- 6) Shafer, R.B., Marlette, J.M., Browue, G.A. and Elson, M.K.: The role of Tc-99m phosphate complexes and Gallium-67 in the diagnosis and management of maxillofacial disease.

- J. Nucl. Med. 22: 8—11, 1981
- 7) Borak, J.: Relationship between the clinical and roentgenological findings in bone metastasis. Surg. Gynecol. Obstet. 75: 599—604, 1942
- 8) Tsan, M-F.: Mechanism of Gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. J. Nucl. Med. 26: 88—92, 1985