^{51}Cr 直接静脈内注射法による諸疾患の赤血球寿命の測定について

倉光一郎, 柴田久雄

(国立東京第二病院内科)

(昭和 35 年 8 月 5 日 受理)

まえがき

流血中の赤血球は細胞としてその成熟階でいよりすれば、最終的のものと考えられ、その崩壊によって一定数は日々流血中より去り、これと見合う数の赤血球が新生され、この結果末梢赤血球数が一定数に保たれているということはすでによく知られている事実である。それではこの赤血球の新生から崩壊へと不断におこなわれる輪ねにおいて、赤血球個々の寿命はなにほどのものであろうか、すなわち赤血球の生存期間を測定しようという方法について、1919 年 Ashby が発表する以前においては知ることがなかったといつてよく、Ashby 法はまた、Mollison によって改良され、従来広く用いられて、わが国においても滝田¹⁾はこれによって各種貧血の赤血球寿命を測定している。しかしこの方法は血清学的方法を応用するため操作が複雑で、血液型のいかんによる制限を受け、かつ長時日を要し、輸血そのほかによる副作用の併発などを招来するおそれなどにより、 ^{51}Cr による測定法が定立されるとともに試みられることが少なくなっている。 ^{51}Cr をラベルする方法は、 ^{15}N , ^{14}C , ^{59}Fe などのラベル付け化合物を用いる方法などから発展し、Gray など²⁾の創意によるもので、現今もっとも広く用いられている方法である。この方法での赤血球寿命の値は前述 Ashby 法によるそれとよく一致し、より簡易ですぐれたものであることは衆目の認めるところであるが、それでもなお日常臨床に用いるには大量の血液採取からひきつづく無菌的操作の連続のため、必ずしも安易に行ないうるものとはいえない。

われわれは Sutherland ら³⁾の ^{51}Cr を静脈内に注射して生体内で直接赤血球にラベルすることによってその寿命を測定する方法を一層簡便化して、各種疾患につき赤血球の寿命測定を試みたのでここに一括報告する。

測定方法

配分された $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 溶液を 10 分間水浴上で滅菌し、一定量の滅菌生理食塩水を加えて希釈したのち、250~300 μc に分割して小瓶に入れ、用に臨んでそれを 20 cc 生理食塩水を入れた注射筒に吸引してよく攪拌し、被検者に 5 分以上の時間をかけてゆっくり肘静脈内注射する。この方法によるときは、金属クロム量としてはほぼ 20 μg あるいはそれ以下であり、通常の注射速度でも注射部位付近における赤血球の溶血などは考慮されない。24 時間後に他側の肘静脈より 4 cc 採血し、これを乾燥へパリン加小試験管に入れ、1 部をヘマトクリット測定用にとり、残部より全血 1 cc、遠沈して血漿 1 cc を分離する。この操作を適宜の間隔 (2~4 日ごと) で反覆し、同様に分離保存する。全経過を 25 日ごろまでつづけ、各試料を一括 well-type scintillation counter で放射能を測定、数回の測定値を平均し、計算式より、血球 1 cc あたりの放射能を算出する。すなわち、一般に血漿 1 cc の放射能を P 、全血 1 cc のそれを T 、ヘマトクリット値を Ht とすると、赤血球 1 cc の放射能を E とした場合、次式が成り立つ。

$$(E \times Ht) + \{P \times (1 - Ht)\} = T$$

$$E \times Ht = T - P + P \cdot Ht$$

Table 1. Cases

No.	DIAGNOSIS	AGE	SEX	R. B. C. × 10 ⁴	HB. %	SEVERITY	LIFE S. days	NOTE
1	NEPHRITIS	20	M	333	60	SEVERE	12	N. P. N. 204 MG %
2	—	22	F	515	95		24	— NORMAL
3	—	20	M	310	58		33	— 39
4	—	20	M	202	40		22	— 170
5	—	56	M	260	—		34	— 78
6	—	21	F	295	72		29	— 48
7	—	31	M	401	75		26	— 39
8	—	22	M	456	85		22	— 30
9	—	23	M	443	90		22	— 30
10	—	54	F	448	104		27	— 35
11	—	22	F	ANEMIA (—)			23	— NORMAL
12	HYPERTENSION	58	M	399	91		31	— 37
13	—	48	M	391	83		23	— 39
14	—	62	M	419	97		30	— 66
15	CA. OF LIVER	55	F	294	66	SEVERE	14	
16	—	72	F	210	45	—	11	
17	—	50	M	280	48	—	15	
18	—	60	F	377	76		34	
19	—	47	M	613	101		31	
20	CA. OF STOMACH	76	M	338	60	SEVERE	19	
21	—	60	M	328	77		23	
22	—	74	F	179	38	SEVERE	19	
23	—	74	M	422	86		34	
24	—	64	M	339	66		15	
25	—	53	M	390	60		33	
26	—	40	M				19	
27	CA. OF PANCREAS	69	F	305	68	SEVERE	13	
28	—	51	M	284	60		14	
29	CA. OF LUNG	58	M	264	55		26	
30	—	70	M	350	88	SEVERE	14	
31	—	71	M	374	84		16	
32	BANTI'S S.	41	F	354	68		28	
33	—	—	—	400	75		20	AFTER SPLENECTOMY
34	—	43	F	337	45		15	
35	—	—	—	504	105		26	AFTER SP.
36	—	28	M	220	60		25	
37	—	—	—	390	84		31	AFTER SP.
38	—	45	F	315	75		11	
39	—	25	M	349	85		21	AFTER SP.
40	—	45	F	540	95		25	—
41	—	53	F	387	92		26	—

42	BANTI'S S.	50	F	416	87		36	—
43	—	34	F	363	82		14	
44	ACUTE HEPATITIS	40	M	464	90		31	
45	—	69	M	431	88		23	
46	—	55	M	365	73		29	
47	—	30	M	414	95		25	
48	—	43	M	419	92		27	
49	—	24	M	429	103		16	
50	—	41	M	453	82		19	
51	—	27	M	540	86		24	
52	CHOLELITHIASIS	57	F	384	68		28	
53	LIVER CIRRHOSIS	51	M	359	87		16	
54	—	57	M	403	81		28	
55	DUBIN JOHNSON S.	19	M	405	95		27	
56	ABSCESS OF LUNG	57	M	421	78		39	
57	—	69	M	281	62		13	
58	ENDOCARDITIS	38	F	149	30	SEVERE	13	
59	—	—	—	460	85		8	
60	SIMMONDS' D.	33	E	380	76		23	
61	ADDISON'S D.	41	F	350	70		34	
62	HEMOPHILIA	40	M	271	60		13	
63	APLASTIC A.	49	F	342	50		13	
64	SUBDURAL H.	60	M	540	102		15	
65	MELENA	56	M	333	61		5	
66	JUVENILE HYPERT.	26	M	542	100		23	
67	CONTROL	62	M	450	85		26	
68	—	17	M	413	82		30	
69	—	38	M	489	104		23	
70	—	48	M	438	85		25	

LIFE S. —LIFE SPAN

CA. —CANCER
D. —DISEASES. —SYNDROME
A. —ANEMIASP. —SPLENECTOMY
H. —HEMATOM

これより赤血球 1 cc の放射能を求め、片対数方眼紙の縦軸にプロットし、24 時間後の放射能を 100% として 50% の線と交わる横軸の日数をもって本法による赤血球寿命の半減期とし、また見掛上の赤血球寿命として表わした。なお 1 部の被検者については原法のように最初の 1 週間は連日採血を行なって測定したが、実際にはそれほど頻回の採血は必要ないものと思われた。また一括放射能測定後に採血を追加した例もあるが、この場合には 24 時間後採血したものをスタンダードとして保存しておき、これを同時測定して補正をし

た。

対 象

対象とした被検者はすべて本院の入院ならびに外来患者である。測定の延べ回数は 70 回でその内訳は表 1 のごとくである。このうちには同一患者につき間隔をおいて 2 回施行したものもふくまれる。

対照としては精神神経症状を主訴とし、血液学的に異常なしと認められた患者 4 例をもってこれにあてた。

結 果

1) ^{51}Cr 直接静脈注射の場合の排泄について。

^{51}Cr 溶液を直接静脈内注射をしてその尿中排泄の状態を逐日的に追求すると図 1A のように第 1 日のうちに大量に排泄され、そののちは急速に減少する。この間第 2 日目までの排泄率は多くほぼ 30% に達し、それ以後は少量の排泄がつづくが、腎機能障害のある症例ではこの曲線はかなり異なった形を示し、図 1B のごとく、この症例は囊腫腎で NPN 130 mg/dl 前後を持続したものであるが、その排泄はなだらかな曲線を描き、急速な排泄がおこなわれないことを示している。

Fig. 1 Excretion-rate of ^{51}Cr in urine

他方尿中の排泄は通常の場合ごく少量であるが、潜血反応の多少とも陽性の例では、その排泄が増加している。

その量は潜血反応の程度にもよるが、臨床上潜

血ないし出血量の判定に十分寄与し得る程度の放射能活性の相違を示す。

そのほか脳脊髄液への移行は第 1 日においてはまったく認められなかった。

このように通常の状態では短期間の体外排泄が相当認められ、かつ血管外への遊出および血漿中への残存が予想されるが、一方血球へも十分量付着する。通常量の注射では 24 時間後採血しスタンダードとした赤血球 1 cc あたりの 25 日後における放射能活性は、250—500 cpm である。 ^{51}Cr の投与量は大体大きな差がないにもかかわらず、採血した血液についての 24 時間後の放射能は症例により相当の変動がある。厳密に同量注射した肝炎、および胃癌の 2 例についての計測によると血漿の放射能活性は大きな差はないが、(596, 634 cpm) 全血は (1455, 1058 cpm) と明らかな差を示している。

2) 採血回数

採血は 1 部は最初 1 週間まで毎日採血した例があるが、實際上毎日採血することは、測定値を方眼紙上にプロットする場合必ずしも必要とせず、最初より一定間隔の採血で十分であった。

3) 貧血と赤血球寿命との関係

全例につき、赤血球数との関係を求め、図示すると図 2 のごとくである。すなわち貧血が著しい症例ほど一般に寿命は短縮している。ただし下血

Fig. 2 Relation of melena and life-span

の例では赤血球数が減少しないにもかかわらず寿命は非常に短縮している。これらの場合は後述するごとく、出血の影響であり、注意しなければならない。

4) 各疾患における赤血球寿命 (表 1)

a) 腎疾患; 慢性腎炎 11 例についての結果は表のとおりで、その寿命は長短種々である。

しかしこれを高血圧症およびそのほかの尿毒症を呈した症例(亜急性性心内膜炎)について残余窒素との関係を求めると図 3 のごとくなる。すなわち残余窒素高度増加例では寿命の短縮するのを認める。

Fig. 3 Relation of NPN dose and life-span

Fig. 4 Relation of R. B. C. counts and life-span of stomach cancer

b) 癌; 各種の癌について赤血球数との関係を見ると、図 4 のごとくで、癌でも初期、いまだ貧血の著しくない症例では寿命の著しい短縮を見ない。

なお消化管より出血が多少とも考えられる胃癌症例は白丸をもって別に図示した。

c) バンチ氏症候群

図 5 のごとく摘脾前の測定値はおおむね短縮せ

Fig. 5 Banti's Syndrome

るものが多い。一方摘脾した例では寿命は正常に近いものも多く、摘脾前後にわたって測定した例では寿命の延長が見られる。

d) 肝炎, ならびに肝硬変症

急性肝炎 8 例, 肝硬変症 2 例の成績は図 6 およ

Fig. 6 Life-span of hepatitis and livercirrhosis

び表1のごとく、大体正常値のものが多かった。

しかし肝硬変症は症例が少ないため確定的なこととは言い難い。

e) そのほかの疾患; そのほか各種疾患について測定したが、出血傾向の考えられる疾患は短縮を示していることは当然である(表1)。

f) 重症度との関係

臨床的な観察によって重症と判定したものは表1のごとく、重症患者の血球寿命は短縮を示している。

g) 副作用

延べ70回の測定中とくに副作用を認めたものはない。注射後不定の訴え、すなわち頭痛、頭重などを訴えたものもあったが、いずれも ^{51}Cr 注射に起因しているものとは考えられなかった。

考 按

赤血球寿命の測定が従来の凝集法にもとづくAshby法から現在広く用いられている ^{51}Cr 法に発展してきたことははじめに述べたとおりであるが、これにより極めて容易に行なわれるようになった。また ^{51}Cr による方法は ^{15}N 、 ^{14}C 、 ^{59}Fe などのアイソトープによる方法に比しても、取扱いが便利であり、血色素に再利用されないことなどすぐれた点が多く、またDF ^{32}P 法^{4,5)}より現状においては有利であり、その信頼性も諸家の報告にみるようにAshby法に比していささかの遜色もない。しかしGrayなどの原法には採血からラベルづけ、さらに再注射と無菌的操作の連続や、体外にいったん血液を採取するという煩雑さと危険が伴わないとはいえない。最近のように臨床検査項目の増加とともにその簡易化が唱えられているさいに、できうるかぎり煩雑さを避けてしかも正確な検査が行ないえたなら誠に有意義なわけであり、われわれは赤血球寿命測定にあたって、Grayなどの原法から、Sutherlandなどの直接生体内に ^{51}Cr 溶液を注入して赤血球をラベルする方法の合目的か否かを追求してみたわけであるが、これによると ^{51}Cr が注射後大量に尿中に排泄され

赤血球に付着する率が少ないこと、300 μc におよぶ ^{51}Cr を注射することによる放射能障害、および金属としてのCrを注入することによる中毒の恐れなどの欠点が挙げられている。しかしこれら諸点については、われわれの結果にもみるようにたとえ48時間のうちの ^{51}Cr の排泄量が多くても、4週間は十分に放射能を計測しうるだけの赤血球への付着がみられ、放射能による障害ということに関してはNechelesなど⁹⁾のいうようにGrayなどの体外でのラベルづけ法ではまったく無害であるということ、すなわち従来の赤血球を体外でラベルするために用いられる ^{51}Cr 量が100~200 μc であり、そのうち中尾⁷⁾によれば70~85%、佐藤など⁸⁾は90%、われわれの成績でも80~90% (0.04 $\mu\text{c}/\text{cc}$ 赤血球浮遊液, 45分後) が付着して、 ^{51}Cr のほとんどが体内にはいるとみなしうる。すなわち直接 ^{51}Cr を静脈内注射する場合と量的に大差なく、一方Small⁹⁾は390 μc 以下であれば障害なしといい、Jandle¹⁰⁾らのいうように体内にはいった ^{51}Cr の赤血球に付着しないものはすみやかに排泄され、また ^{51}Cr の半減期からいっても心配はないと考えている。

金属Crとしての障害作用については従来でも*in vitro*でのラベルづけの場合、赤血球に対する溶血作用が報告され、体外では50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 赤血球以上の場合には明らかに赤血球に障害作用を及ぼすといわれ¹¹⁾、また30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では溶血は少なく、60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では溶血をおこす率が日を追って急増するとのべられている⁹⁾。体内直接注入では、体外で少量の血液をラベルするのではなく体循環中の赤血球をラベルするのであり、特定の赤血球に高濃度のCrが接触することはない。したがって注射全量が問題となるが、現在のように比放射能の大きい $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ が入手しえて、300 μc を用いても金属Cr量として20 μg 前後であることが多く、實際上特別な障害作用はないものと推測される。

本法は前述のごとく、投与量に比し、赤血球への付着率が悪く、したがって無駄な ^{51}Cr が流去

する欠点があり, 今回の測定でも尿中に約 35% の排泄が 48 時間のうちに見られるが, 赤血球へのラベルづけも十分おこなわれて, 測定時期をあやまらなければ相当長期にわたり測定可能である。尿中には潜出血陽性のものでは少量ながら排出増加が見られたことは, 直接静脈注射法によっても消化管内への出血量を知りうる根拠ともなる。髄液中への移行が少ないことも barrier の関係から肯定しうる。

本法による正常者の測定結果は, これまでに発表された *in vitro* でラベルする方法のそれと大差なく, 本法ではスタンダードを 24 時間後のものとしていることを考慮に入れば, *in vitro* の方法と変わりのないことが首肯される。

各種疾患における赤血球寿命はこれまで Ashby 法¹⁾, DF³²P 法²⁾, ^{51}Cr *in vitro* ラベルづけ法¹³⁾などによって行なわれ, 溶血性貧血以外のいろいろの疾病で赤血球寿命が短縮することが明らかにされ, なかんずく最近問題となりつつある腎性貧血の成因の 1 つとして寿命の短縮が上げられているが¹³⁾, われわれの成績でも腎不全時の貧血が赤血球寿命の短縮による需給のアンバランスであることを示唆する結果をえている。癌についても進行した症例では血球自体でなく, 血球周囲の影響で寿命が短縮されるといわれるが¹⁴⁾, われわれの症例で貧血の併存しない癌患者では寿命が正常に止まり, このことは疾病の如何にかかわらず, 一般に重篤な状態においては赤血球寿命の短縮が現われるという成績とあわせて, かかる状況下における赤血球外因子の血球への働きかけが考えられる。

Dubin Johnson 氏症候群は, Dubin の症例¹⁵⁾, また三宅¹⁶⁾の症例でも一般に正常範囲にあり, 今回の 1 例も 27 日と健常であったが, その病理発生よりして当然と考えられる。

本法に限らず, 一般に赤血球寿命の測定にさいして注意しなければならないことは, 体内外における出血である。われわれの計測でも, 出血ないし出血傾向のある症例では一般に見掛けの寿命は

短縮している。したがってあらかじめこのような症例についてはこの点を配慮しないと誤りを生ずる。

以上のごとく, 本法はその簡便性のゆえに, 諸注意に考慮を払って実施すれば, 大病院ならずとも容易に利用しえられるものと考えられ, また近時問題となりつつある溶血性貧血の発見にも有力な一助を提供しうるものであろう。

結 論

放射性クロム溶液を直接静脈内に注射することにより, 赤血球を生体内でラベルづけ, これにより各種疾患の赤血球寿命を測定した。

注射された ^{51}Cr のほぼ 1/3 は早期に尿中に排泄されるが, 腎機能障害のあるものでは排泄が遅延する。しかし放射能測定が適当な時期に行なわれれば赤血球寿命測定に必要な赤血球のラベルづけは十分におこないうる。

各種疾患の赤血球寿命の測定により, 尿毒症, 進行せる悪性腫瘍, バンチ氏症候群などでは赤血球寿命の短縮がみられ, また重篤に陥れる疾患でも短縮することが多い。

本法を施行して認められるような副作用の発生はなく, 日常実施して簡便であり, 推奨しうるものと思ふ。

(第 122 回内科学会関東地方会に発表)

文 献

- 1) 滝田元男: 日内会誌, 44, 953 (1955)
- 2) Gray, S. J. et al.: *Science*, 112, 179 (1950)
- 3) Sutherland, D. A. et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 43, 717 (1954)
- 4) Cohen, J. A. et al.: *J. Clin. Invest.*, 33, 459 (1954)
- 5) 服部純一: 日血会誌, 22, 215 (1959)
- 6) Necheles, T. F. et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 42, 358 (1953)
- 7) 中尾喜久: 総合臨床, 8, 98 (1959)
- 8) 佐藤忠夫, 他: 日血会誌, 21, 543 (1958)
- 9) Small, 永井輝夫: 放射線医学最近の進歩, 医歯薬出版 (1959) より引用

10) Jandle, J. H. et al.: <i>J. Clin. Invest.</i> , 35, 842 (1956)	13) Chaplin, H. Jr. et al.: <i>Clin. Sci.</i> , 12, 351 (1953)
11) Donohue, D. M. et al.: <i>Brit. J. Haematol.</i> , 1, 249 (1955)	14) Hymann, G. A. et al.: <i>Blood.</i> , 11, 618 (1956)
12) 小宮正文: 臨床血液, 1, 245 (1960)	15) Dubin, I. N.: <i>Am. J. Med.</i> , 24, 268 (1958)
	16) 三宅 儀: 綜合臨床, 9, 986 (1960)

Study on the Life Span of the Erythrocytes in the Various Diseases

By

Ichiro KURAMITSU and Hisao SHIBATA

(The Second Tokyo National Hospital, Department of Internal Medicine)

(Received August 5, 1960)

The life span of red blood cells in the various diseases was measured by means of *in vivo* ^{51}Cr -labelling method.

The great part of the injected ^{51}Cr (about 35%) was generally excreted from urinary tracts within 48 hours, while prolonged excretion of ^{51}Cr was observed in the uremic patients.

^{51}Cr activity in the cerebrospinal fluid after 24 hours was not demonstrated.

Results of the measurement of the life-span of red blood cells were as follows:

In the healthy individuals the average life-

span was between 23~30 days.

In chronic nephritis the life-span fluctuated from 12 to 34 days, but shortened life-span was observed in the uremic patients.

In Banti's Syndrom before splenectomy the life-span was shortened, but after splenectomy it was restored to its normal condition.

In carcinoma without anemia the life-span was about normal.

The side effects were not observed in our research.

It was stressed that this method is suitable, simple, and safe.