

血液疾患のびまん性骨髄浸潤の MRI と病理組織学的検討

小澤栄人¹, 佐藤洋一¹, 平敷淳子¹, 茅野秀一²¹埼玉医科大学放射線医学教室 ²同第一病理

はじめに

MRI は、優れた組織間コントラストにより広く血液疾患の骨髄病変の存在、進展範囲の評価に用いられている^{1)~4)}が、正常骨髄には多様な正常のパターンがあり、T₁強調画像や STIR 画像による評価では骨梁破壊を生じないようなびまん性骨髄浸潤の検出が困難な場合もある⁵⁾。特に、貧血あるいはスポーツ選手のような骨髄増生の赤色髄をもつ場合は、その判断に苦慮することがある^{6),7)}。

Dual phase chemical shift 法による in phase および out of phase の画像の信号強度比を用いた方法は微細な脂肪成分の検出に優れ、副腎腫瘍の鑑別に多くの報告がある^{8)~12)}が、骨髄の疾患に対して用いられた報告はほとんどない¹²⁾。血液疾患の腫瘍細胞浸潤の初期には腫瘍細胞と脂肪細胞を含む正常骨髄が混在する状態が存在するが、最終的に浸潤が進みびまん性の腫瘍細胞浸潤の状態では脂肪細胞を含む正常の骨髄が完全に腫瘍細胞が置き換わる状態になると考えられる⁷⁾。このような in phase 画像と out of phase 画像の信号比の利用による脂肪細胞の検出は、腫瘍細胞の浸潤評価の状態を示すのに有用な可能性を示唆する。我々は、このことに着目し骨転移の腫瘍病変の検出の有用性を以前報告した。しかし、血液疾患の腫瘍細胞の

骨髄浸潤について病理組織学的に検討を加えた報告は行われていない。

今回我々は、血液疾患の骨髄びまん性浸潤の有無を評価するために、dual chemical shift 法を用いて in phase と out of phase の画像を撮像し、骨髄検査の施行部位である胸骨の骨髄組織所見と dual chemical shift 法の信号強度比の結果を比較検討したので報告する。

対象および方法

対象は、血液疾患患者 23 名（男性 13 名，女性 10 名，年齢 39~78 歳，平均 62.1 歳）である。血液疾患のうちわけは、悪性リンパ腫 10 例，多発性骨髄腫 7 例，急性骨髄性白血病 2 例，骨髄異形成症候群 3 例，骨髄線維症 1 例の未治療症例である。なお，いずれの症例も頻回の輸血歴を認めていない。

MRI 装置はシーメンス社製 Sonata あるいは Quantum 1.5T で，dual chemical shift 法 (FLASH 2D, TR/TE/FA=4.8/2.3, 4.7, 70) により out of phase および in phase の矢状断画像を得た。撮像パラメータは，FOV 280×280 mm, matrix 256×192, スライス厚は 4 mm, 撮像時間は 32 秒で 7 スライス撮像した。信号強度の測定は MRI に付属しているソフトウェアを利用し，in phase 画像と out of phase 画像の同

キーワード magnetic resonance imaging (MRI), hematological disease, in-phase, out of phase, dual chemical shift sequence

一部位を第3腰椎椎体の椎体静脈を含むほぼ正中のスライスで骨皮質を避けるようにして、なるべく大きく関心領域を設定し、同一測定者により各々3回の平均値を求めた。評価の項目としては、relative signal intensity ration (SIR) を用い、out of phase signal intensity/in phase signal intensity と定義した。得られた SIR の値の測定は、骨髄検査の結果を知らされていない2名の放射線科医 (E. K. あるいは Y. S.) のいずれかにより測定が行われた。

骨髄検査は、MRI 施行の前後1週間以内に行い、胸骨および腸骨の吸引あるいは生検から採取された試料について、病理医が HE 染色標本により腫瘍細胞と脂肪細胞の対比から腫瘍

細胞浸潤の cellularity (細胞密度) を判定し、(1)びまん性の過形成の細胞密度をもつびまん性浸潤のグループおよび(2)腫瘍細胞は一部に組織学的に認めるが正常の細胞密度の2グループに分類した。そして各々のグループの dual phase chemical shift 法で得られた SIR の平均値および標準偏差を求め、unpaired t-test を用い危険率1%で評価した。

結 果

組織学的にびまん性の骨髄浸潤を示した症例は8例(35%)、非びまん性の骨髄浸潤は15例(65%)であった (Table)。びまん性の骨

Table. Comparison of Histological Characteristics and SIR

Patient No.	Age (y)/sex	Hematological Disease	Histological Type	SIR
1.	75/male	Myelofibrosis	Non diffuse	0.45
2.	64/male	MDS	Non diffuse	0.52
3.	46/female	Non-Hodikin Lymphoma	Diffuse	1.03
4.	62/male	Non-Hodikin Lymphoma	Non diffuse	0.50
5.	39/male	Non-Hodikin Lymphoma	Diffuse	1.06
6.	70/female	MDS	Non diffuse	0.33
7.	77/male	Multiple Myeloma	Diffuse	1.09
8.	72/female	MDS	Non diffuse	0.62
9.	39/female	AML	Diffuse	0.72
10.	67/female	Multiple Myeloma	Non diffuse	0.39
11.	62/male	Multiple Myeloma	Non diffuse	0.55
12.	45/male	Non-Hodikin Lymphoma	Non diffuse	0.34
13.	48/male	Non-Hodikin Lymphoma	Non diffuse	0.58
14.	39/female	Non-Hodikin Lymphoma	Diffuse	0.88
15.	72/male	Multiple Myeloma	Non diffuse	0.39
16.	78/male	Multiple Myeloma	Non diffuse	0.95
17.	60/female	Non-Hodikin Lymphoma	Diffuse	0.88
18.	66/male	Non-Hodikin Lymphoma	Diffuse	0.82
19.	72/female	Non-Hodikin Lymphoma	Non diffuse	0.76
20.	77/male	Non-Hodikin Lymphoma	Non diffuse	0.52
21.	63/male	Multiple Myeloma	Diffuse	1.01
22.	78/female	Multiple Myeloma	Non diffuse	0.36
23.	57/female	ALL	Non diffuse	0.46

2005年2月1日受理 2005年6月27日改訂

別刷請求先 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学放射線医学教室 小澤栄人

髄浸潤を示した7例は、SIRは高値を示し (Figs. 1, 2), 非びまん性骨髄浸潤を示した12例でSIRは低値を示した。びまん性の骨髄浸潤のグループと、非びまん性の骨髄浸潤のグループのSIRは各々 0.94 ± 0.12 (mean \pm SD), 0.54 ± 0.17 (mean \pm SD) であり, unpaired t-

testにおいて危険率1%で有意差を認めた。

考 察

MRIは優れた画像コントラストによりCTでは不可能である血液疾患の骨髄浸潤の検出に

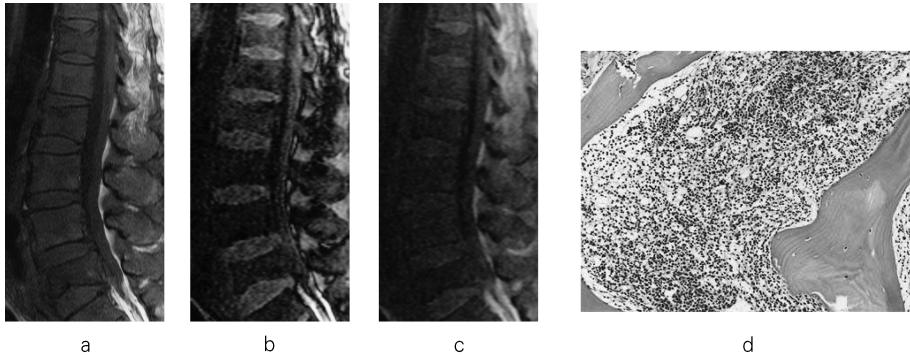


Fig. 1. A 39-year-old male of NHL : SIRs=1.06 ; Diffuse bone marrow
(a) T1-weighted image (SE 500/15 [TR/TE]) shows low and high signal intensities in the spinal vertebral bodies. (b) Opposed phase image (144/2.3 [TR/TE]) shows low and high signal intensity. (c) In-phase image (144/4.7 [TR/TE]) shows low and high signal intensity. (d) Photograph shows the lack of normal bone marrow with collagen tissue and some part shows fatty repalcement (H & E stain, $\times 40$, original magnification).

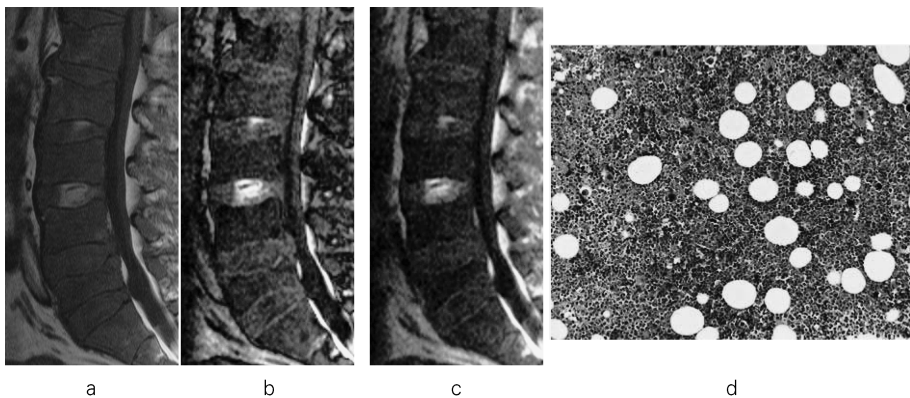


Fig. 2. A 77-year-old male of multiple myeloma : SIR=1.09 ; Diffuse bone marrow
(a) T1-weighted image (SE 500/15 [TR/TE]) shows diffuse low signal intensity in the spinal vertebral bodies. (b) Opposed phase image (144/2.3 [TR/TE]) shows diffuse low intensity. (c) In-phase image (144/4.7 [TR/TE]) shows diffuse low intensity. (d) Photomicrograph shows the lack of normal hematopoietic and fatty elements with myeloma cell replacement (H & E stain, $\times 40$, original magnification).

利用されてきた^{1)~4)}が、血液疾患によるびまん性骨髄浸潤の評価は、dynamic study の造影パターンによる方法の有用性が近年報告されている。しかし、造影剤を用いた dynamic study での検査は時間を要し、その造影パターンの解析にかなりの時間が必要となる。

In phase と out of phase 画像での信号比を利用した報告は、副腎皮質に含まれる細胞内の微量の脂肪細胞の有無に直目し、信号強度比を利用し副腎腫瘍の診断に用いられている^{8)~12)}。また、近年は装置の発達から、TE の短縮が可能となったことにより高速撮像が可能となり、さらに短時間で行えるようになってきている。

腰椎は、骨梁のなかに骨髄を含みその内部には高齢になっても赤色髄の残存があることが知られている^{13),14)}。このような、赤色髄に含まれる水成分と脂肪細胞の共存は、副腎と同様に in phase 画像と out of phase 画像の信号強度比の利用が有用となる可能性が示唆される。骨への応用としては、Disler らが信号強度比を利用し、炎症性病変と腫瘍との鑑別に有用であったと報告している¹⁵⁾。我々も、108 人の腰痛の患者を対象とした圧迫骨折の質的診断の評価や、

悪性転移性病変のびまん性骨転移の検出にその有用性を認めている¹⁶⁾。

骨髄は、赤色髄と黄色髄から構成されているが、赤色髄は化学構成比が脂肪成分が約 40%、水成分が 40%、たんぱく質が約 20%、黄色髄では脂肪成分が約 80%、水成分が約 10% である¹⁴⁾。びまん性の浸潤を示していなかった椎体は黄色髄優位であれ赤色髄優位であれ、いずれにしる水成分と脂肪細胞がある一定の割合で含まれている¹⁴⁾。今回、非びまん性病変で SIR は 0.54 ± 0.17 と低値を示したが、これは非びまん性病変では脂肪成分と水成分の共存により信号強度比の低下が生じていると考えられた。また、びまん性骨髄浸潤では SIR が 0.94 ± 0.12 と高値を示したが、骨髄の正常細胞がほぼ腫瘍細胞に置き換わるため脂肪細胞が消失し、信号低下を来さないためと考えられた。

信号強度比で高値を示した Fig. 1 や Fig. 2 ではほとんど脂肪細胞は同定されず、腫瘍細胞がほとんどであった。また、信号強度比で低値を示した Fig. 3 や Fig. 4 では、脂肪細胞がかなり多く認められていた。血液疾患の腫瘍細胞は豊富な水成分や血管の増生から、STIR 画像

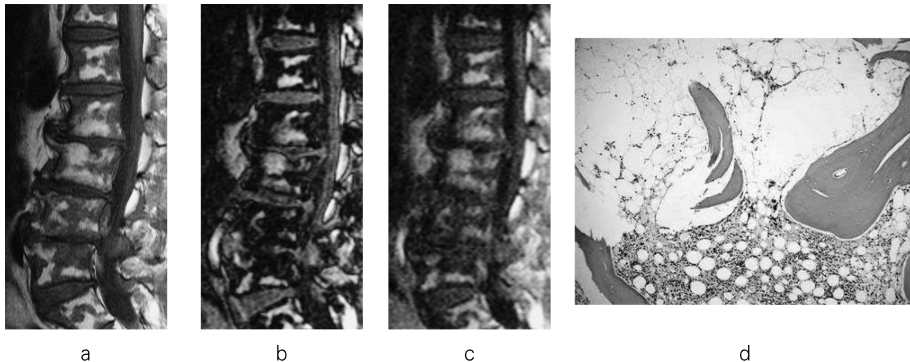


Fig. 3. A 75-year-old male of myelofibrosis : SIRs = 0.45 ; Non diffuse bone marrow
 (a) T1-weighted image (SE 500/15 [TR/TE]) shows low and high signal intensities in the spinal vertebral bodies. (b) Opposed phase image (144/2.3 [TR/TE]) shows low and high signal intensity. (c) In-phase image (144/4.7 [TR/TE]) shows low and high signal intensity. (d) Photograph shows the lack of normal bone marrow with collagen tissue and some part shows fatty replacement (H & E stain, $\times 40$, original magnification).

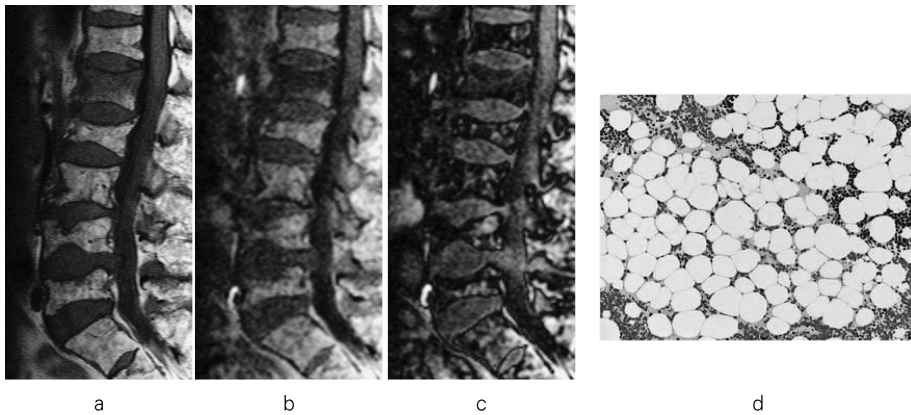


Fig. 4. A 62-year-old male of multiple myeloma : SIR = 0.55 ; Non diffuse bone marrow
 (a) T1-weighted image (SE 500/15 [TR/TE]) shows low with high signal intensities in the spinal vertebral bodies. (b) Opposed phase image (144/2.3 [TR/TE]) shows low with high intensities. (c) In-phase image (144/4.7 [TR/TE]) shows low with high intensities. (d) Photomicrograph confirms the lack of hematopoietic elements with fatty replacement (H & E stain, $\times 40$, original magnification).

で高信号を示すことは知られている^{3),4)}が、非びまん性骨髄浸潤で信号強度比が低値を示したのは、これらの脂肪細胞の存在と腫瘍細胞や正常骨髄の水成分の差分により生じることが示された。

Fig. 3 は脂肪細胞が Fig. 4 に比べこの視野の内部に多いが、SIR は 0.55 とわずかに高い値を示していた。このことは、この信号強度比は絶対的な脂肪の含有量の評価ではなく、水成分と脂肪成分の相対的な値を示していることに一致する。我々が以前記した¹³⁾正常者の腰椎の信号強度比も 0.21~0.67 と広範囲な値を示しており、先に述べた黄色髄の増加による脂肪と水成分の含有量の割合の、加齢による変化も考える必要がある。ただし、今回の検討で比較的高齢者の多い低形成骨髄においても低い信号強度比を示したが、これは軽度浸潤した腫瘍細胞が水成分をもたらした脂肪細胞と混在したため低値となり、びまん性の腫瘍細胞浸潤により脂肪成分が消失したものと大きな信号強度比の差をもたらした可能性がある。今後さらに正常健康者の値と比較検討していく必要がある。

血液疾患の骨髄浸潤を観察するために dual chemical shift 法を行い、椎体の信号強度比を用いて客観評価を行った。椎体の病変は、骨髄成分が骨梁の中に存在し磁場の不均一性のため信号強度を低下させ検出しにくくするため視覚的評価は容易ではない。しかし、今回のような信号強度比を用いた方法ではその病変部の同定の必要はなく、本来腫瘍がかなり増大しなければ検出できない変化も信号強度比の変化であれば把握が可能となる。また、今回 TR は in phase 画像の 4.6 ms と out of phase 画像の 2.3 ms の画像を可能とする最短の TR である 82 ms を用いた。これにより、撮像時間は 32 秒と患者の容易な息止めが可能で、信号測定を行う上でより正確な客観評価の値を示すのに適している。

今回の我々の検討では、実際の信号強度比を測定した第 3 腰椎ではなく、胸骨生検あるいは腸骨の生検あるいは吸引による病理組織との比較検討を行った。第 3 腰椎椎体を信号評価に用いた理由は、上部腰椎は圧迫骨折が生じやすいこと、および下部腰椎では加齢性の骨髄変

性の信号強度変化が生じやすいことを考慮した。また、実際の骨髓動態は、胸骨や腸骨での局所の状態を必ずしも反映していないという報告があり¹⁷⁾、実際の病態は信号強度を測定した第3腰椎と異なっている可能性も否定できない。ただし、腰椎椎体は胸骨や腸骨と同様に比較的高齢まで赤色髄が残存する部位として古くから報告され¹⁸⁾、実際の血液疾患の腫瘍細胞も同様な浸潤傾向を示す可能性が高いと考え、現在血液疾患の治療を行う場合のメルクマールである胸骨や腸骨の病理組織との対比を行った。

非びまん性の骨髓浸潤のグループは、びまん性骨髓浸潤のグループと un-paired t test で危険率1%で有意差を認めていた。しかし、血液疾患では治療により多様な変化が骨髓内で生じ、良好な治療効果が必ずしも通常の正常骨髓への回帰とはならず、悪液質と称される水成分を含んだ骨髓変化を生じることが知られている。これらのことから、今回の良好な骨髓の信号強度比の相違が必ずしも治療との相関を意味するものとはならず、また実際に低い信号強度比であるからといって腫瘍の細胞の完全な否定にはならない。しかし、少なくとも血液疾患の腫瘍細胞のびまん性骨髓浸潤の把握として簡便で誤差の少ない方法であり、びまん性の骨髓変化の見落としをなくし、MRIによる広範な骨髓の状態把握含めた応用が期待される方法であると考えられる。

ま と め

23 症例の血液疾患に対し、dual chemical shift 法で用いた信号強度比と病理を対比させた。血液疾患のびまん性骨髓浸潤は、高値の信号強度比を示していた。Dual chemical shift 法を用いた信号強度比での評価は、非びまん性浸潤の信号強度比と有意差があり、血液疾患の病態評価の可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第12回 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (2004年、京都)において発表した。

文 献

- 1) Vogler JB, Murphy WA : Bone marrow imaging. *Radiology* 1988 ; 168 : 679-693
- 2) Golfieri R, Baddeley H, Pringle JS, Souhami R : The role of the STIR sequence in magnetic resonance imaging examination of bone tumours. *Brit J Radiol* 1990 ; 63 : 251-256
- 3) Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA : Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997 ; 90 : 2127-2147
- 4) 小沢栄人 : STIR 法を用いた血液疾患における胸骨骨髓 MRI 像の解析. *日磁医誌* 1998 ; 18 : 489-496
- 5) 小沢栄人, 斎藤和歌, 西直子, 天沼誠, 平敷淳子 : Dual phase chemical shift 法を用いたびまん性骨転移検出. *日医放会誌* 2004 ; 64 : 54-56
- 6) Althoefer C, Schmid A, Buchert M, Ghanem NA, Heinrich L, Langer M : Characterization of hematopoietic bone marrow in male professional cyclists by magnetic resonance imaging of the lumbar spine. *J Magn Reson Imaging* 2002 ; 16 : 284-288
- 7) Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, Lepage E, Belhadj K, Gaulard P, Bouanane M, Golli M, Kobeiter H : Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases : dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003 ; 229 : 710-717
- 8) Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Makita O, Kadota M, Takahashi M : Adrenal masses : quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology* 2001 ; 218 : 642-646
- 9) Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ : Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002 ; 41 : 95-112
- 10) Mitchell DG, Nascimento AB, Alam F, Grasel

- RP, Holland G, O'Hara BJ: Normal adrenal gland: *in vivo* observations, and high-resolution *in vitro* chemical shift MR imaging-histologic correlation. Acad Radiol 2002; 9: 430-436
- 11) Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S: Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 1649-1657
- 12) Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA: Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol 2004; 183: 215-219
- 13) Kricun ME: Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesion. Skeletal Radiol 1985; 14: 10-19
- 14) Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Mالدague B: Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. Eur Radiol 1998; 8: 1327-1334
- 15) Disler DG, McCauley TR, Ratner LM, Kesack CD, Cooper JA: In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. AJR Am J Roentgenol 1997; 169: 1439-1447
- 16) Kozawa E, Saito W, Nishi N, Amanuma M, Heshiki A: Vertebral neoplastic compression fractures: assessment by dual-phase chemical shift imaging. J Magn Reson Imaging 2004; 20: 1020-1024
- 17) 飯塚雅美, 永井清久, 杉原 尚, 玉田 勉, 今井茂樹, 古城 剛, 梶原康正, 福永仁夫: Whole-body MRI による再生不良性貧血の骨髓評価. 日医放会誌 2002; 61: 502-507
- 18) 齊藤 宰: 人身骨骨髓分布に関する研究. 日本血液学会九州地方会誌 1955; 5: 394-443

Diffuse Bone Marrow Infiltration in Neoplastic Hematological Disease : Comparison between MR Imaging and Histopathological Findings

Eito KOZAWA¹, Youichi SATO¹, Atsuko HESHIKI¹,
Shuuichi KAYANO²

¹Department of Radiology, ²Department of 1st Pathology, Saitama Medical School
38 Morohongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-0495

Purpose : To compare the signal intensity ratio (SIR) between out-of-phase and in-phase imaging with pathologic data of patients with bone marrow invasion by tumor-like hematological disease.

Materials and Methods : Twenty-three patients with hematological disease (malignant lymphoma [10], multiple myeloma [7], leukemia [2], myelodysplastic syndrome [MDS ; 3], and myelofibrosis [1]) were studied. FLASH sequencing was performed to obtain out-of-phase and in-phase images with breath-holding at 110/2.3 and 4.7. Out-of-phase and in-phase imaging were measured over a region of interest (ROI) at spinal vertebra L3, and SIR (out of phase/in phase) was calculated. Results were confirmed by bone marrow aspiration or biopsy. Patients with hematological disease were divided into those with and without diffuse bone marrow infiltration. The statistical significance between these ratios in the two groups was assessed by unpaired t-test ($p < 0.01$).

Results : The SIRs were 0.94 ± 0.12 (mean \pm SD) for the group with diffuse bone marrow infiltration and 0.54 ± 0.17 (mean \pm SD) for the group without ($p < 0.01$).

Conclusion : In-phase and out-of-phase imaging can be helpful in predicting the diffuse infiltration of bone marrow by hematological disease.