



Title	神経芽腫骨髄転移のMR imaging
Author(s)	金川, 公雄; 西山, 章次; 越野, 司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(6), p. 368-372
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15980">https://hdl.handle.net/11094/15980</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 神経芽腫骨髄転移のMR imaging

金川 公夫<sup>1)</sup> 西山 章次<sup>1)</sup>  
越野 司<sup>1)\*</sup> 馬淵 理<sup>2)</sup> 連 利博<sup>3)</sup>

1) 兵庫県立こども病院放射線科 2) 同血液腫瘍科  
3) 同外科 \*現 神戸大学医学部放射線科

## MR Imaging in Patients with Bone Marrow Metastases of Neuroblastoma

Kimio Kanegawa<sup>1)</sup>, Shoji Nishiyama<sup>1)</sup>,  
Tsukasa Koshino<sup>1)\*</sup>, Osamu Mabuchi<sup>2)</sup>  
and Toshihiro Muraji<sup>3)</sup>

Sixty patients with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma underwent MRI 87 procedures to detect and follow up bone marrow metastases. The detection of bone marrow metastases by MRI was evaluated with aspiration cytology. Relationships were investigated between bone metastases and bone marrow metastases that were morphologically classified as nodular and diffuse by MRI findings. The usefulness of MRI was also studied in evaluating the effect of chemotherapy. MRI showed bone marrow metastases in all of 17 patients, but aspiration cytology proved metastases in only 7 of 17. Bone metastases were proven by bone scintigraphy or bone X-ray in 5 of 15 patients, and only diffuse bone marrow metastases were accompanied with bone metastases. After or during chemotherapy, 10 patients were examined by MRI more than two times. Bone marrow metastases disappeared in 9, decreased in size in 3, did not change in one and recurred at another site in one. It was observed from MRI findings that in the early stage, bone marrow metastases are nodular, but along with progress of the disease, they become diffuse and invade the bone cortex. If chemotherapy was effective, bone marrow metastases were decreased in size or disappeared completely.

Research Code No. : 509.8

Key words : Bone marrow, Neuroblastoma, MR imaging, Metastasis

Received Feb. 13, 1995 ; revision accepted Apr. 26, 1995

1) Department of Radiology, Kobe Children's Hospital

2) Department of Oncology, Kobe Children's Hospital

3) Department of Surgery, Kobe Children's Hospital

\* Department of Radiology, Kobe University, School of Medicine

## はじめに

神経芽腫は小児に最も多く見られる固形腫瘍で、骨、骨髄に転移を起こしやすい腫瘍としても知られている。従来、骨髄転移の診断は骨髄穿刺細胞診で行われてきたが、穿刺できる部位が限られているため、骨髄転移を見落とす危険性がある。MRIは広範囲に骨髄を検索できるために小児の骨髄疾患に応用されており<sup>1)-3)</sup>、神経芽腫の骨髄転移の診断にも用いられてきている<sup>3)-11)</sup>。われわれも神経芽腫の骨髄転移診断にMRIを用いており、神経芽腫とは組織学的に分化度が異なるが骨髄転移を起こし得る神経節芽腫例も含めてその有用性について検討した。

## 対象と方法

1989年3月より1994年3月までにMRIを施行した神経芽腫55例、神経節芽腫5例の60例(計87回)を対象とした。マスクリーニングで発見された症例は40例である。年齢は15日から7歳4ヶ月(平均1歳8ヶ月)で、男児26名、女児34名である。MRIの施行時期は初診時52例、化学療法中6例、再発時2例で、対象とした部位は大腿骨、脛骨、椎体の骨髄である。

使用したMRIはピッカー社製0.5Tまたは1.5T超電導装置で、使用したパルス系列はスピニエコー法、400-500/20/2のT1強調像と1500-2000/80-100/2のT2強調像である。なお、椎体は矢状断像を、大腿骨、脛骨は冠状断像を用いた。また3例では治療効果判定に造影MRIを追加した。

検討項目は、1)骨髄穿刺細胞診との骨髄転移診断能の比較(骨髄穿刺細胞診では腫瘍細胞が検出されたとき、MRIではT1、T2強調像で正常骨髄と異なる信号領域を認めたときに転移と診断した)、2)骨髄転移の形態と骨転移との比較、3)骨髄転移の化学療法による変化、の3項目である。骨髄転移の診断は化学療法で縮小するなどの臨床経過で行っているが、2例は生検およびMRIで認められた病巣の骨髄穿刺細胞診で証明されている。骨髄穿刺細胞診は年少児は脛骨、年長児は胸骨より行っている。また、骨髄転移の形態は大きく結節性病変と結節形態を示さず、びまん性に広が

るびまん性病変に分け、一つの骨髄に両者が混在するときは両方に含めた。骨転移の有無は骨単純X線写真または骨シンチグラフィと比較した。

## 結 果

17例(47骨)に骨髄転移が認められた。1例では治療中に他の骨髄への転移が認められた。いずれもT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示した。その内訳は初診例52例中11例(マススクリーニング例40例中4例)、化学療法中6例中4例(マススクリーニング例1例中0例)、再発時2例中2例(マススクリーニング例0例)であった。部位は椎体2例(6骨)、大腿骨12例(23骨)、脛骨11例(18骨)である。

### 1) 骨髄穿刺細胞診との比較

MRIで骨髄転移と診断された17例中7例に骨髄穿刺細胞診で骨髄転移が証明された。(Table 1)。

### 2) 骨髄転移の形態と骨転移との比較(骨単純X線写真または骨シンチグラフィとの比較)

結節性病変は13例(26骨、大腿骨11骨、脛骨15骨)、びまん性病変は10例(25骨、椎体6骨、大腿骨15骨、脛骨4骨)に認められた。MRIで骨髄転移と診断された17例中ほぼ同時期(2週間以内)に骨単純X線写真が撮影された15例について検討した。このうち骨シンチグラフィをほぼ同時期(2週間以内)に施行された例7例とMRIと骨シンチグラフィとの間に化学療法が1クールだけ施行された例(1カ月半以内に施行)4例については骨シンチグラフィの所見もあわせて検討した。

Table 1 Comparison of detectability of bone marrow metastases between MRI and aspiration cytology

	MRI (+)	MRI (-)
aspiration cytology (+)	7	0
aspiration cytology (-)	10	43

Table 3 Changes of bone marrow metastases after or during chemotherapy

- |   |                    |
|---|--------------------|
| 1) disappearance of bone marrow metastases  | 7 cases (13 bones) |
| 2) disappearance of bone marrow metastases but bone marrow shows granular pattern | 2 cases (4 bones)  |
| 3) decreased bone marrow metastases   | 3 cases (8 bones)  |
| 4) no change of bone marrow metastases  | 1 case (1 bone)    |
| 5) recurrence at another site   | 1 case (1 bone)    |

骨転移はびまん性病変5例(8骨)にのみ認められ、結節性病変には認められなかった(Table 2)。

### 3) 骨髄転移の化学療法による変化

化学療法中または後にMRIで経過観察ができた症例は10例(27骨、大腿骨16骨、脛骨11骨)で、観察期間は2カ月から2年4カ月、平均1年1カ月である。化学療法による変化は病巣が消失した例9例(17骨、大腿骨10骨、脛骨7骨)(うち2例(4骨、大腿骨4骨)はT1、T2強調像で低信号、高信号が混在する顆粒状の像を呈した)、病巣の縮小が認められた例3例(8骨、大腿骨4骨、脛骨4骨)、病巣が不变の例1例(1骨、大腿骨1骨)、他の部位に再発した例1例(1骨、大腿骨1骨)である(Table 3)。

## 症 例

### 症例1 5歳、女児。右副腎原発の神経芽腫、stage 4B。

初診時のMRIでは、両大腿骨骨髄の近位骨幹端にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の病巣が比較的びまん性に認められ、骨幹には同様の信号強度を呈する結節が認められる(Fig.1(A))。化学療法終了時(2年4カ月後)のMRIでは、明らかな結節は認められず、顆粒状像を呈した。造影MRIでも造影効果は認められなかった(Fig.1(B))。

### 症例2 5歳、男児。後腹膜原発の神経芽腫、stage 4A。

初診時のMRIでは、両脛骨の骨髄に数か所T1強調像で低信号、T2強調像で高信号の結節を認め、転移と考えられた(Fig.2(A))。右脛骨近位骨幹端の結節の骨髄穿刺細胞診で腫瘍細胞が証明された(Fig.2(B))。化学療法5クール終了後

Table 2 Relationship between morphological difference of bone marrow metastases and bone metastases

	bone metastasis (+)	bone metastasis (-)
nodular metastasis	0/13 (0/26)	13/13 (26/26)
diffuse metastasis	5/8 (8/21)	3/8 (13/21)

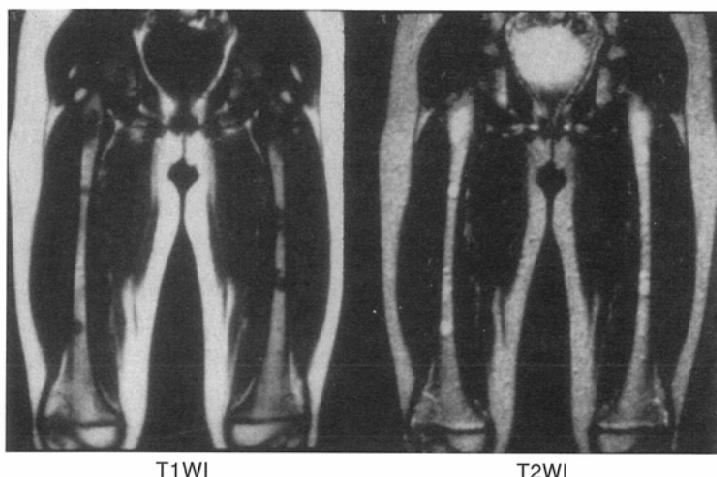


Fig.1(A) MRI demonstrates diffuse and nodular low intensity area on T1-weighted image and high intensity area on T2-weighted image in the bilateral femoral bone marrow.

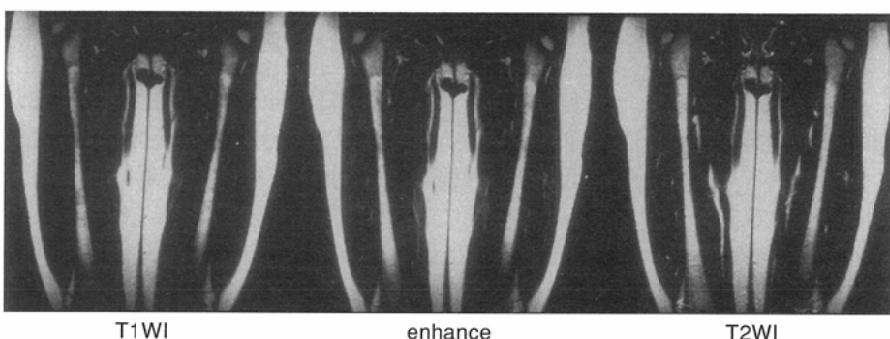


Fig.1(B) Follow-up MRI after chemotherapy demonstrates granular area on T1, T2-weighted image and no enhancement of this area on enhanced T1-weighted image.

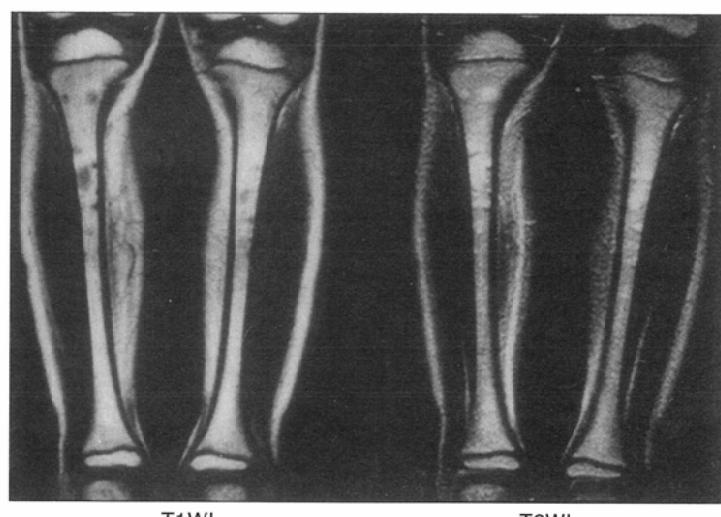


Fig.2(A) MRI demonstrates nodular low intensity area on T1-weighted image and high intensity area on T2-weighted image in the bilateral tibial bone marrow.

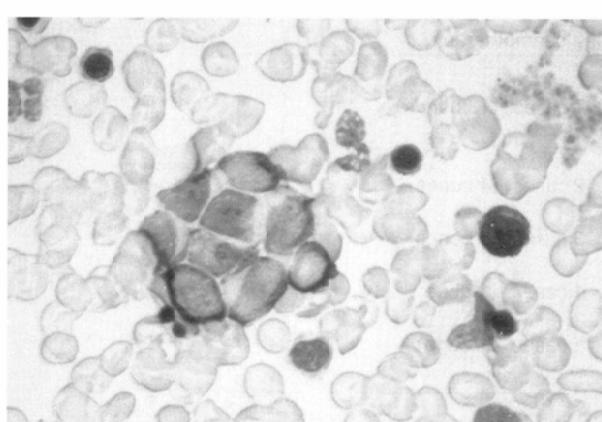


Fig.2(B) Tumor cells are proven by aspiration cytology at the proximal metaphyseal bone marrow of the rt. tibia.

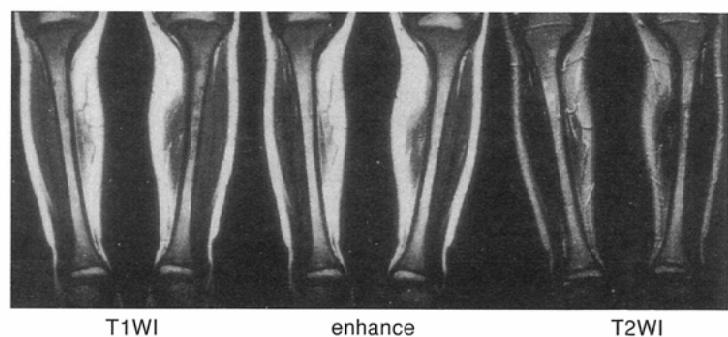


Fig.2(C) Follow up MRI during chemotherapy shows residual of bone marrow metastasis, but on enhanced T1-weighted image some area are enhanced and the others are not enhanced.

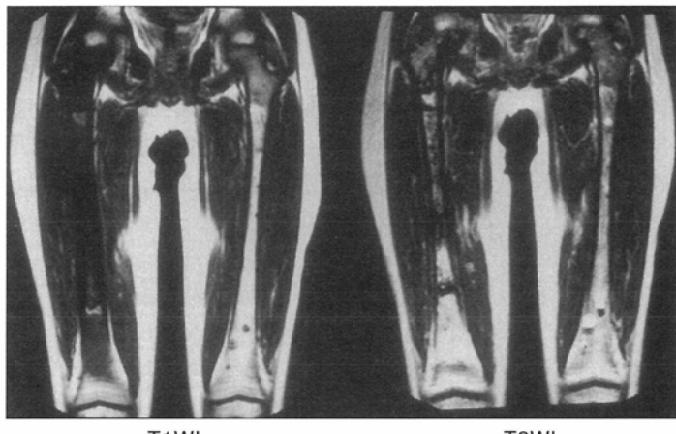


Fig.3(A) MRI during chemotherapy demonstrates diffuse low intensity area on T1-weighted image, low and high intensity area on T2-weighted image in the rt. femoral bone marrow and nodular low intensity area on T1-weighted image, high intensity area on T2-weighted image in the lt. femoral bone marrow.



Fig.3(B) Bone scintigraphy shows abnormal accumulation at the rt. femoral bone.

のMRIでは転移巣の縮小を認めるが、造影MRIでは造影される部分とされない部分が存在し腫瘍の残存の判定が困難な部分があった(Fig.2(C)).

#### 症例 3 3歳、男児。原発巣不明の神経芽腫、stage 4A。

化学療法 9 クール終了後のMRIである。右大腿骨の骨髓はT1強調像で全体に低信号を呈し、T2強調像では低信号と高信号が混在しており、左大腿骨の骨髓はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の結節を認める。いずれも転移巣と考えられる(Fig.3(A))。同時期の骨シンチグラフィでは右大腿骨全体に異常集積を認め、骨転移と考えられる(Fig.3(B))。

#### 考 察

MRIは骨髄を詳細に画像化できるために、各種の骨髄疾患の診断に有用であり、神経芽腫の骨髄転移においてもその有用性が報告されてきている<sup>3)-11)</sup>。これらの報告によれば骨髄転移はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号に描出される。成人ではほとんどの骨髄がT1強調像で高信号を呈するために病巣は低信号領域として比較的容易に検出されるが、小児の骨髄のMRIでは、その信号強度は赤色骨髄と黄色骨髄の割合で決定されるため部位や年齢によってその像は異なってくる<sup>12)-16)</sup>。神経芽腫は、本邦では6カ月時のマスククリーニングで発見される例が多いことや、年少児ではT1強調像だけでは区別しにくい例もあり、T2強調像とあわせて検討することが必要である。

神経芽腫は骨髄転移を起こしやすい腫瘍の一つであるが、その病期分類では骨転移と骨髄転移は区別され、両者の予後に差が認められる。従来、骨髄転移は骨髄穿刺細胞診で診断されてきたが、白血病などとは異なり神経芽腫は

固形腫瘍であるため、早期には転移は骨髄内でも散在性に起こると考えられる。このため骨髄穿刺細胞診では見落とす可能性が高いと思われる。このことは、今回の検討でもMRIで異常が認められた症例のうち約半数でしか骨髄穿刺細胞診では診断できなかったことからも明らかであり、また諸家の報告とも一致している<sup>5)-7)</sup>。

一方、骨単純X線写真や骨シンチグラフィとの比較検討から、骨髄転移の形態により骨転移の有無に差があることがわかった。すなわち、結節性病変では骨転移例はなく、びまん性病変の一部に骨転移が認められていることからまず骨髄に結節性転移が起こり、これが広がってびまん性転移となり、さらに進行して骨転移を引き起こすものと考えられる。したがって、両者は別の概念ではなく、骨髄転移は骨転移の前駆状態と考えられる。骨転移のメカニズムの一つに赤色骨髄の転移からの骨への進展をあげている報告<sup>17)</sup>や動物実験の結果<sup>18)</sup>ともよく一致している。また、骨転移が多い大腿骨や脛骨<sup>19)</sup>に骨髄転移が多いこととも一致する。

神経芽腫の骨髄転移の治療中や治療後の効果判定についてのMRIの報告はあまり認められない<sup>8), 11)</sup>。われわれの病巣が消失したと考えられる7例では、結節性転移は化学療法により病巣が消失して正常の骨髄像になったが、びまん性転移または両者が混在する2例では徐々に病巣は縮小、消失し、顆粒状の像を呈した。この2例には造影MRIも施行したが、明らかな異常は認められなかった。また、観察期間は生存例では5カ月から2年4カ月と短いが再発例ではなく、顆粒状の像を呈した例の骨髄生検では正常骨髄内に軽度の線維化とヘモジデロシスが認められ、化学療法後の変化と考えられることより<sup>8)</sup>治癒したものと考えている。しかし、原発巣の化学療法の効果はT1値は関係するが、T2値は関係しないという報告<sup>20)</sup>や化学療法中のMRIの診断能の

低下、骨髄生検で線維化の中に腫瘍細胞が残存するという報告<sup>8)</sup>もある。われわれの化学療法中の症例でも造影MRIとT1、T2強調像の所見が異なり、診断に苦慮した例や今回の検討には含めていないが化学療法終了後のMRIでT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈する結節が残存し、生検で肉芽組織と証明された例があることから、化学療法終了後のMRIで疑問が残る例では正確な治療効果判定には生検が必要と考えられる。また、MRIによる正確な治療効果判定については造影MRIの有用性と併せて、さらに長期間の経過観察のうえ検討する必要があると思われる。

### ま と め

- 1) 神経芽腫および神経節芽腫60例に計87回のMRIを施行し、骨髄転移診断における有用性を検討した。
- 2) 骨髄穿刺細胞診は、MRIで異常が認められた17例中7

例にしか異常が認められず、MRIは高い骨髄転移診断能を有していた。

3) MRIでびまん性に広がる転移のみに骨転移が認められたことより、骨転移は骨髄の結節性転移が広がってびまん性となり骨皮質を改変して起こるとの説の妥当性を示唆するものと思われた。

4) 治療後、病巣の消失や顆粒状の変化が認められた例は治癒状態と考えられ、治療効果判定にも有用であった。しかし、判定に苦慮する例もあり、正確な判定には骨髄生検が必要と考えられた。

なお、本論文の要旨は第7回小児がん学会、第51回、53回日本医学放射線学会総会において発表した。

稿を終えるに当たり、多大な尽力をいただいたtumor boardの松本陽一、津川 力、西島栄治、東本恭幸、見須英雄、若林 良、宮本恵弘、橋本公夫の各先生方に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Kangarloo H, Dietrich BR, Taira RT, et al : MR Imaging of bone marrow in children. *J Comput Assist Tomogr* 10 : 205-209, 1986
- 2) Moore SG, Gooding CA, Brasch RC, et al : Bone marrow in children with acute lymphoblastic leukemia ; MR relaxation times. *Radiology* 160 : 237-240, 1986
- 3) Cohen MD, Klatte EC, Baehner R, et al : Magnetic resonance imaging of bone marrow disease in children. *Radiology* 151 : 715-718, 1984
- 4) Ruzal-Shapiro C, Berden WE, Choen MD, et al : MR imaging of diffuse bone marrow replacement in pediatric patients with cancer. *Radiology* 181 : 587-589, 1991
- 5) Couet D, Geoffray A, Hartman O, et al : Bone marrow metastases in children's neuroblastoma studied by magnetic resonance imaging. *Advances in Neuroblastoma Research* 2, Alan R Liss, p.547-555, New York, 1988
- 6) Corbett R, Olliff J, Fairley N, et al : A prospective comparison between magnetic resonance imaging, meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and marrow histology/cytology in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 27 : 1560-1564, 1991
- 7) 田辺政裕、高橋英世、大沼直躬、他：神経芽腫骨・骨髄転移；病態と治療上の問題点。小児外科 22 : 9-12, 1990
- 8) 田辺政裕、高橋英世、大沼直躬、他：神経芽腫骨髄転移診断におけるMRIの有用性；組織所見との対比から。小児がん 29 : 53-57, 1992
- 9) 青野真治、加藤 浩、加藤敬純、他：神経芽腫の骨および骨髄腔転移におけるMRIの検討；早期発見と治療効果判定。日小外会誌 28 : 1211-1217, 1992
- 10) 大沼直躬、高橋英世、田辺政裕、他：小児固形腫瘍の診断におけるMRI。小児外科 21 : 613-619, 1989
- 11) Tanabe M, Takahashi H, Ohnuma N, et al : Evaluation of bone marrow metastasis of neuroblastoma and changes after chemotherapy by MRI. *Medical and Pediatr. Oncol* 21 : 54-59, 1993
- 12) Vogler III JB, Murphy WA : Bone marrow imaging. *Radiology* 168 : 679-693, 1988
- 13) Dooms GC, Fisher MR, Hricak H, et al : Bone marrow imaging ; magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology* 155 : 429-432, 1985
- 14) Moore SG, Dawson KL : Red and yellow marrow in the femur ; age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 175 : 219-223, 1990
- 15) Ricci C, Cova M, Kang YS, et al : Normal age-related pattern of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton ; MR imaging study. *Radiology* 177 : 83-88, 1990
- 16) Jaramillo D, Laor T, Hoffer FA, et al : Epiphyseal marrow in infancy ; MR imaging. *Radiology* 180 : 809-812, 1991
- 17) Thrall JH, Ellis BI : Skeletal metastases. *Radiol Clin North Am* 25 : 1155-1170, 1987
- 18) 吉野 薫、高橋英世、大沼直躬、他：マウス神経芽腫骨髄転移モデルの組織学的検討。小児がん 29 : 58-62, 1992
- 19) 田辺政裕、高橋英世、大沼直躬、他：神経芽腫骨転移症例の臨床的検討。臨整外 23 : 933-937 ; 1988
- 20) Fletcher SD, Kopiwoda SY, Strandjord SE, et al : Abdominal neuroblastoma ; magnetic resonance imaging and tissue characterization. *Radiology* 155 : 699-703, 1985