《原　著》

多発性骨髄腫の骨病変の評価における骨・骨髄シンチグラフィの有用性

大塚　信昭*　福永　仁夫*　曽根　照喜*　永井　清久*
柳元　真一*　友光　達志*　小野志磨人*　村中　明*
井上　信正**　杉原　尚**　八幡　義人**　森田　陸司*

要旨　多発性骨髄腫15例（未治療例7例，化学療法施行例8例）について，骨・骨髄シンチグラフィを施行し，多発性骨髄腫の骨病変の検出における有用性を検討した．多発性骨髄腫の未治療例7例の骨シンチグラフィの内訳は正常像3例および欠損像4例であった．これらの症例では骨髄シンチグラフィの方がより多くの病変部位を指摘でき，また浸潤範囲を明瞭に描出できた．

一方，化学療法施行例の8例は骨シンチグラム上，全例，集積増加を示した．一方，骨髄シンチグラフィでは骨シンチ上，集積増加を示した部位でも正常像を呈する例が多く認められた．多発性骨髄腫の骨X線像は特徴的な所見を示すが，治療による骨病変の変化はとらえ難い．したがって，多発性骨髄腫の骨病変の評価には骨シンチグラフィに骨髄シンチグラフィを併用することの有用性が認められた．

I. はじめに

従来より多発性骨髄腫の骨病変の核医学的手段を用いた検出法として，^{99m}Tc 標識リン酸化合物を使った骨シンチグラフィが広く施行されている[1,2]．^{99m}Tc 標識リン酸化合物は，骨新生の盛んな，つまり骨形成の亢進した部位に集積するといわれている[3]．したがって，骨吸収のみならず骨形成を伴う腫瘍の骨転移部には強い集積を示すのに対し，骨吸収が主で骨形成を伴わないことが多い多発性骨髄腫では，骨髄内に腫瘍組織が存在し，溶骨性病変があるにもかかわらず ^{99m}Tc 標識リン酸化合物の集積は低い場合を経験する[4]．一方，骨髄シンチグラフィは，血液疾患における造血状態のよい指標となるのみならず，悪性腫瘍による骨髄転移の有無をも評価し得るといわれている[5,6]．そのため骨X線像や骨シンチグラフィとともに骨髄シンチグラフィをも併せて施行すれば，多発性骨髄腫の骨病変を正確に診断できるものと期待される．そこで今回，多発性骨髄腫症例に骨・骨髄シンチグラフィを施行し，骨病変の評価や治療効果の判定における骨・骨髄シンチグラフィの有用性を検討したので報告する．

* 川崎医科大学核医学科
** 同　血液内科
受付：61年3月11日
最終稿受付：61年5月2日
別刷請求先：倉敷市松島577（〒701-01）
川崎医科大学核医学科
大塚信昭

II. 対象および方法

昭和54年から昭和60年までの6年間に本院で経験し，組織学的および血液・免疫学的に多発性骨髄腫と確診された15例（未治療例7例と化学療法施行例8例）を対象とした．骨髄シンチグラフィには ^{99m}Tc 硫黄コロイド（TCK-1：ミドリ十字）を，骨シンチグラフィには ^{99m}Tc-MDP（ミドリ十字）を用いた．つまり，骨髄シンチグラムは ^{99m}Tc 硫黄コロイド 5 mCi を静注投与後30分目に頭蓋，上肢，下部腰椎，骨盤から大腿部骨髄について撮像しイメージを得た．骨シンチグラムは ^{99m}Tc-MDP 20 mCi を静注投与後3時間目に全身

Presented by Medical*Online

像および骨病変部の spot 像を得た．両シンチグラフィの所見は未治療例と化学療法施行例にわけ，集積の有無，程度について比較・検討を行った．なお，両シンチグラフィの施行時期は骨髄穿刺，骨X線検査とほぼ同時期であった．

III. 結　果

各症例における骨・骨髄シンチグラフィおよび骨X線像の結果を Table 1 に示す．

(1) 未治療例

未治療例7例中3例は骨シンチグラフィではなんら異常を認めなかった．うち2例は骨髄シンチグラフィでも骨X線像でも異常所見が認められなかった．残りの1例は骨髄シンチグラフィにて頭蓋骨に多発性の欠損が認められた．同症例の骨X線像は頭蓋骨に3個の小さな punched-out lesion が認められるのみであった．

未治療例の残りの4例は骨シンチグラフィ上，それぞれ上腕骨，頭蓋骨と肋骨，大腿骨と胸骨および頭蓋骨と腸骨に欠損像が認められた．これらの症例における骨髄シンチグラフィでは検査対象となる頭蓋，上腕骨，腰椎，骨盤部，大腿部骨髄に限られるが，明らかに骨シンチグラフィより多くの病変部位が指摘でき，また病変範囲をも明瞭に描出することが可能であった．また，X線像の所見，つまり骨髄腫の骨病変とほぼ一致する部位に欠損が観察された．

(2) 化学療法施行例

化学療法施行例8例の骨シンチグラフィでは全例に病変部の集積増加が認められた．骨シンチグラフィは肋骨の病変部の検出に他の検査法より優れていた．ただし，骨髄腫による圧迫骨折が一度

Table 1 Bone and bone-marrow scintigraphies and roentgenographic findings

Case	Age (Sex)	Bone scintigraphy	Bone-marrow scintigraphy (skull, humerus, femur, lumbar, pelvis)	Bone X-P
Untreated group				
1 T.O.	63 (M)	n.p.	n.p.	lumbar spines: spondylosis deformans
2 K.M.	64 (M)	n.p.	n.p.	punched out lesion (−)
3 T.I.	71 (M)	n.p.	skull	skull: punched out
4 Y.F.	58 (F)	rt humerus*	skull, rt humerus	skull: punched out, rt humerus: large distructive lesion
5 M.S.	66 (M)	skull*, ribs	skull, lumbar, pelvis, femur	skull, pelvis, femur: multiple punched out lesions
6 Y.H.	49 (M)	rt femur*, sternum*	rt femur	sternum: punched out, femur: osteolytic
7 K.F.	56 (F)	skull*, rt ilium*, ribs	skull, rt ilium	skull: punched out, ribs: fracture, pelvis: porotic
Chemotherapy group				
8 T.S.	39 (F)	L_5	n.p.	L_5: compression fracture
9 I.Y.	57 (F)	skull, ribs, pelvis	skull	skull, pelvis, femur: multiple punched out lesions, ribs: lytic
10 M.S.	45 (F)	skull, ribs, $L_{2,5}$	skull	skull: punched out, L_2: sclerotic, L_5: lytic
11 T.O.	57 (M)	skull, ribs, L_5	skull, L_5	skull: punched out, ribs: lytic, L_5: compression fracture
12 M.M.	68 (M)	L_2, L_4	L_4	L_2, L_4: compression fracture
13 H.H.	40 (F)	ribs, L_2, L_4	L_4	L_2, L_3, L_4: compression fracture, osteoporotic, ribs: lytic
14 Y.N.	52 (M)	Th_{12}, L_5	L_5	Th_{12}, L_5: compression fracture
15 M.M.	47 (F)	pelvis (ilium)	pelvis (ilium)	pelvis: punched out, lumbar spines: osteoporotic

*cold lesion

Presented by Medical*Online

生じると治療効果の如何を問わず hot lesion を呈した．一方，骨髄シンチグラフィでは，頭蓋骨，腰椎や骨盤部に欠損が認められた．骨シンチグラフィと比較すると，骨シンチグラフィ上集積増加がみられた部位の一部は骨髄シンチグラフィでは欠損はなく正常像を呈する例が観察された．

IV. 症例呈示

症例 1 (Case No. 7)　未治療の多発性骨髄腫 (IgA type)，56歳，女性．昭和60年3月より右足の疼痛および食欲不振が出現．多発性骨髄腫の診断をうけ，入院となった．骨シンチグラフィでは頭蓋骨と右腸骨 (Fig. 1a) に欠損像が認められた．骨髄シンチグラフィでも同様に頭蓋骨および右腸骨 (Fig. 1b) に欠損像が観察された．骨盤部骨X線像では punched-out 像は認められず，osteoporotic な像が認められた (Fig. 1c)．

症例 2 (Case No. 4)　未治療の多発性骨髄腫 (B-J protein type)，58歳，女性．昭和59年3月頃より右肩痛が出現し，骨X線像にて右上腕骨腫瘍と診断された (Fig. 2c)．骨シンチグラフィでは右上腕骨頭部は腫大し，腫大した上腕骨頭から体部にかけて軽度の集積がみられるものの，主として欠損像を呈していた (Fig. 2a)．骨髄シンチグラフィでは右上腕骨頭部の病変部の activity は正常側に比して低下していた (Fig. 2b)．

症例 3 (Case No. 5)　未治療の多発性骨髄腫 (IgG κ)，66歳，男性．昭和59年8月より胸腰痛が出現し，その程度が増強するため本院整形外科を受診．骨X線像上，頭蓋骨，骨盤骨や大腿骨の punched-out lesion が著明 (Fig. 3a) なため，骨病変の検索のために骨シンチグラフィが施行された．骨X線像の病変部位が広範であるのに対し，骨シンチグラフィでの陽性部位は肋骨だけで

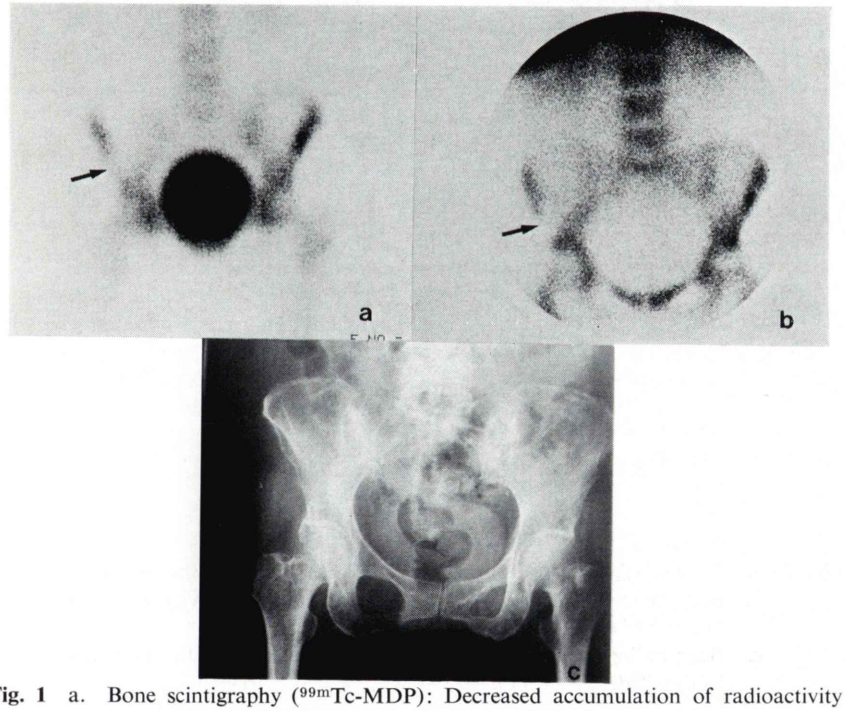


Fig. 1　a. Bone scintigraphy (^{99m}Tc-MDP): Decreased accumulation of radioactivity is noted in the right ilium.
b. Bone-marrow scintigraphy (^{99m}Tc-sulfur colloid): A clear-cut cold defect is noted in the marrow of right ilium.
c. Bone radiogram of the pelvis: Osteoporotic change can be detected.

Presented by Medical*Online

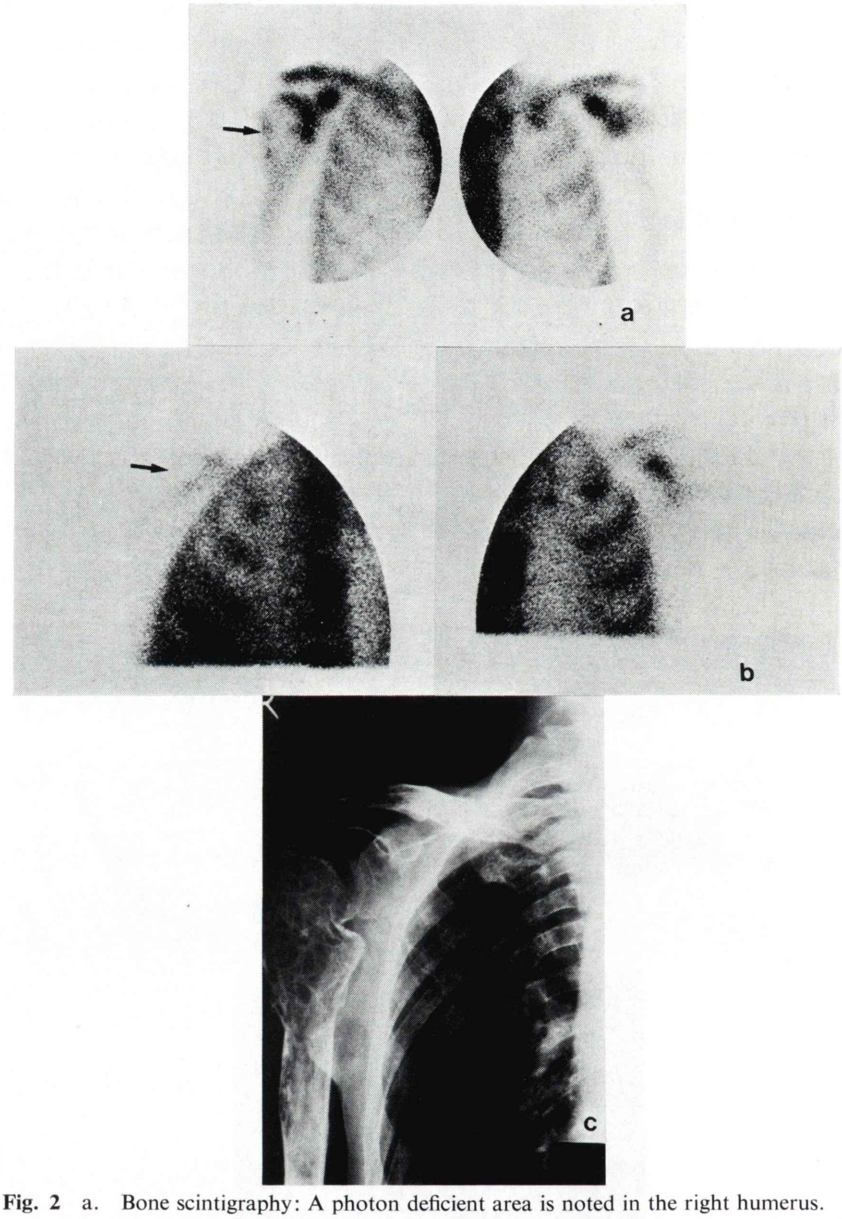


Fig. 2 a. Bone scintigraphy: A photon deficient area is noted in the right humerus.
b. Bone-marrow scintigraphy: Markedly decreased activity is noted in the marrow of the right humerus.
c. Bone radiogram of the right humerus: A large destructive bone change can be detected.

Presented by Medical*Online

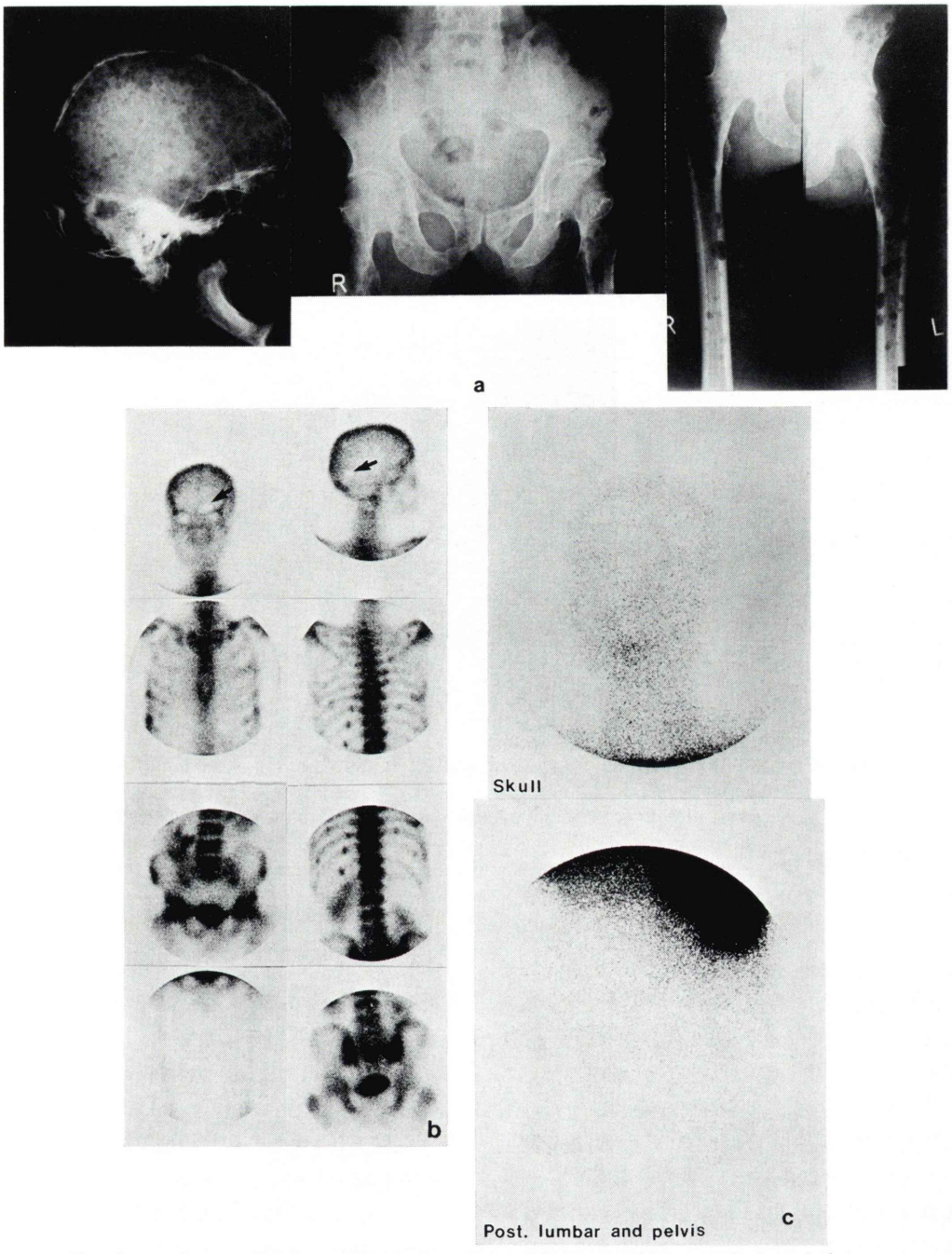


Fig. 3 a. Bone radiogram of the skull, pelvis and femur: Multiple punched-out lesions can be detected.

b. Bone scintigraphy: Photon deficient areas are noted in the skull. Increased activity is noted in the ribs. However, apparent abnormality is not seen in the pelvis, spines and femur.

c. Bone-marrow scintigraphy: No accumulation in skull, lumbar and pelvic marrow is observed.

Presented by Medical*Online

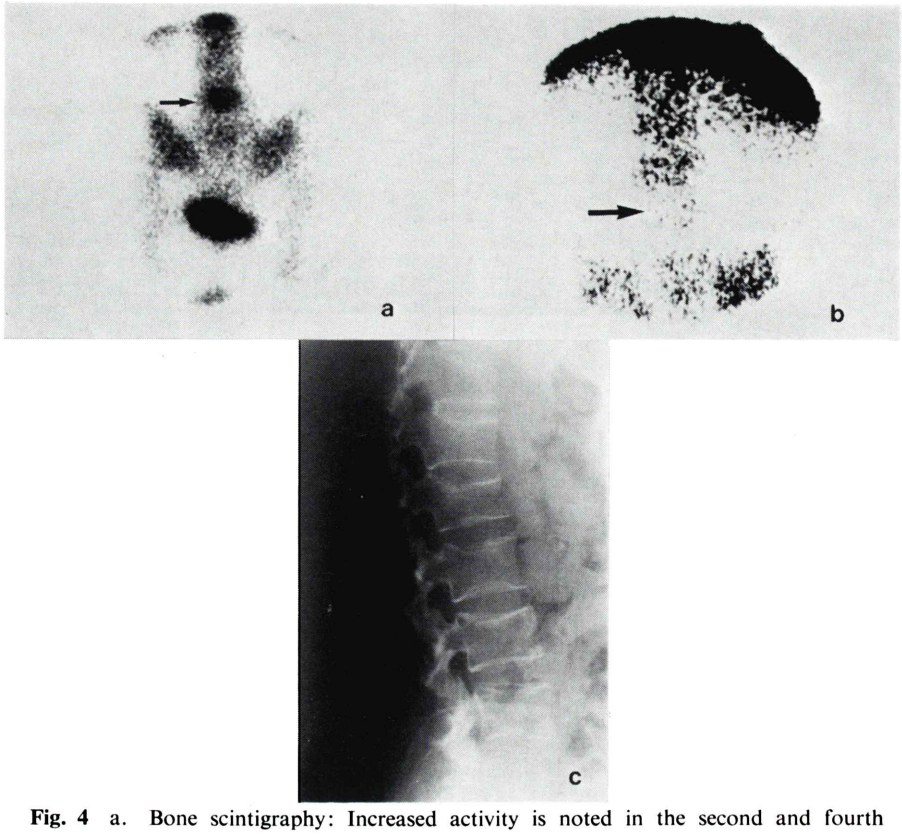


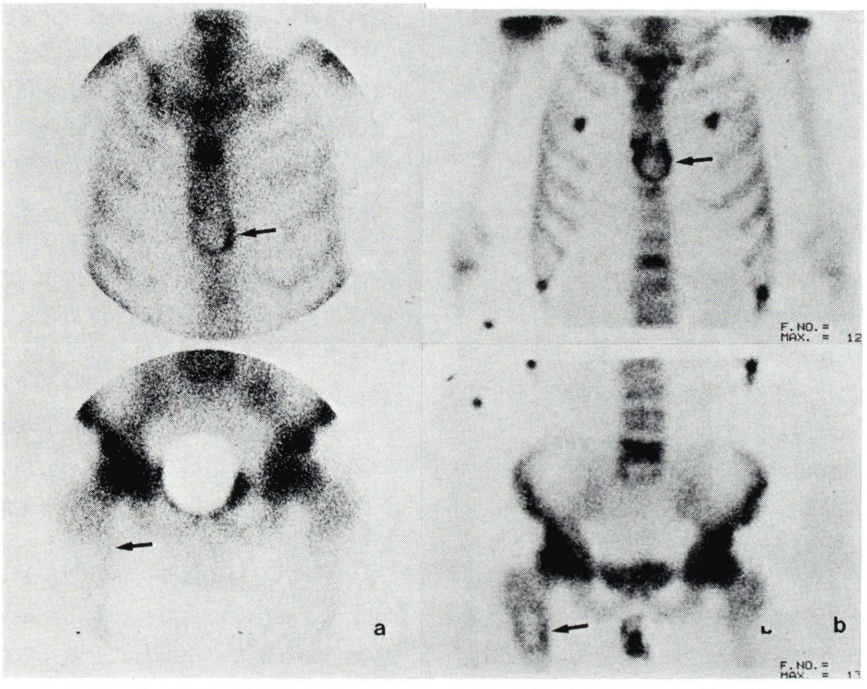
Fig. 4 a. Bone scintigraphy: Increased activity is noted in the second and fourth lumbar spines.
b. Bone-marrow scintigraphy: A cold defect is noted in the marrow of the fourth lumbar spine.
c. Bone radiogram of the pelvis: Osteoporotic change and compression fracture in $L_{2,3,4}$ can be detected.

あり，頭蓋骨はむしろ欠損像を呈する (Fig. 3b) など，原発性や転移性骨腫瘍の可能性よりも多発性骨髄腫の可能性が大であると考えられた．骨髄シンチグラフィでは頭蓋，腰椎，骨盤部骨髄ともまったく描出されず，多発性骨髄腫のびまん性増殖の傾向が強い症例が疑われた (Fig. 3c)．骨髄生検にて多発性骨髄腫が確認された．

症例 4 (Case No. 13) 化学療法施行中の多発性骨髄腫 (IgG λ)，40歳，女性．昭和56年7月より腰痛出現，多発性骨髄腫と診断された．以後，現在まで3回の化学療法を行うにもかかわらず，腰痛が持続するため骨シンチグラフィが依頼された．肋骨および第2，第4腰椎に集積の増加 (Fig. 4a) が認められた．他方，骨髄シンチグラフィでは第2腰椎は異常なく，第4腰椎の骨髄の欠損を認める (Fig. 4b) のみであった．腰椎部のX線像では第2, 3, 4腰椎の圧迫骨折および osteoporotic な変化が観察された (Fig. 4c).

症例 5 (Case No. 6) 治療前後で検討した多発性骨髄腫 (非分泌型)，49歳，男性．昭和59年2月下旬より，歩行時の右大腿部痛が出現．6月に本院整形外科を受診し，多発性骨髄腫の診断をうけ，ただちに核医学的検査が施行された．骨シンチグラフィ全身像では胸骨，右大腿骨に cold lesion が認められた (Fig. 5a)．化学療法 (COPP) 2クール終了後の骨シンチグラフィでは，cold lesion 周

Presented by Medical*Online



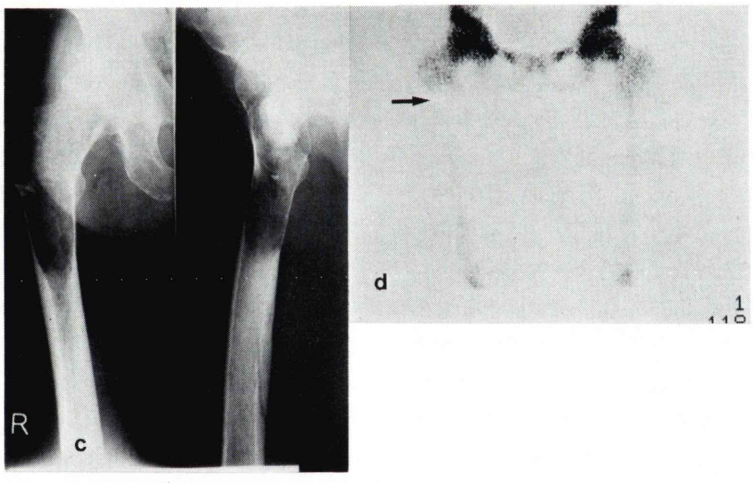


Fig. 5 a. Bone scintigraphy (before chemotherapy): Decreased accumulation of radioactivity is noted in the sternum and right femur.
b. Bone scintigraphy (after chemotherapy): Increased accumulation of radioactivity around the cold lesions (sternum and right femur) is noted.
c. Bone radiogram of the right femur: Massive osteolytic change can be detected in the right femur.
d. Bone-marrow scintigraphy: A cold defect is noted in the marrow of right femur. Composed with before and after chemotherapy, apparent change is not observed in the marrow.

Presented by Medical*Online

囲にRI uptakeの上昇が明らかとなった(Fig. 5b). しかし骨髄シンチグラフィでは治療後でも欠損像に変化がみられなかった(Fig. 5d). また, 骨X線像上, 大腿骨の骨病変にも著変はなかった(Fig. 5c).

V. 考 察

^{99m}Tc標識リン酸化合物による骨シンチグラフィは種々の悪性腫瘍の骨転移の早期診断に役立つことはよく知られている[7~9]. ^{99m}Tc標識リン酸化合物が転移骨へ集積する機序はいまだ完全には解明されていないが, 骨への血流が増加している場合とか, 骨代謝が亢進している状態, つまりosteoblastによる骨形成が盛んな場合に骨への集積が増加するといわれている[10,11]. しかし, 多発性骨髄腫においてはosteoclast activating factorにより骨吸収は促進するものの, osteoblastによる骨形成を伴わないことが多いため[12], 腫瘍が存在するにもかかわらず, ^{99m}Tc標識リン酸化合物の集積は低く, 骨シンチグラフィ上, 正常像や欠損像を示すものはまれでない[4]. ところが, 治療により腫瘍細胞の増殖が抑制されると, 反応性に病変部周囲の正常骨の骨形成が出現するため骨シンチグラフィ上集積の増加をきたすようになると推測される. ところが, 多発性骨髄腫の診断や治療効果の判定において骨シンチグラフィの集積増加像が, 腫瘍の増大による病的骨折の結果か, 良性の骨疾患の合併か, もしくは治療に反応し骨形成が惹起された結果によるものなのか鑑別に困難な場合が多い. 他方, 骨髄シンチグラフィは, 骨髄の網内系に^{99m}Tc標識コロイドが取り込まれることを利用し, 前立腺癌などの悪性腫瘍による骨髄占拠の有無を評価できると報告されている[6]. 骨シンチグラフィが, 骨転移部の腫瘍細胞に特異的に集積するものでなく, 局所の骨反応を反映するものである[10,11]ので, 骨および骨髄シンチグラフィを組みあわせると, 多発性骨髄腫の骨病態をより正確に判断できると期待される. そこで, 今回, われわれは, 多発性骨髄腫症例の骨病変を, 未治療例と化学療法施行例とにわけ, また一部の症例では治療前後でそれぞれ骨・骨髄シンチグラフィを施行し, 比較・検討した. その結果, 未治療例では, 骨シンチグラフィ上集積増加ではなく欠損像を呈する例が多く, 骨髄シンチグラフィでは, 骨X線像に一致した病変部位や浸潤範囲を欠損像として明瞭に描出が可能であった. 一方, 化学療法施行例では, 骨シンチグラフィ上骨病変部は集積像や, 周囲の集積の増加がみられた. 骨髄シンチグラフィで欠損が認められない例は, 臨床症状や検査所見から治療効果があると考えられた. しかし, 治療導入後早期でいまだ十分に治療効果がみられない例では骨シンチグラフィ上cold lesionの周辺の集積が増加を示したが, 骨髄シンチグラフィでは欠損像のままで変化が認められなかった. これらの点を考慮すると, 多発性骨髄腫の治療後の経過観察には骨シンチグラフィと骨髄シンチグラフィの併用が, 互いに相補し合い, 骨病態を知る上で有用であると考えられた.

多発性骨髄腫の骨病変は骨X線像上特徴的な所見を示すことが多いが, 治療効果による骨病変の微妙な変化を早期に判定することが困難である. 多発性骨髄腫の増殖様式は, 1～数個の骨に腫瘤としてみられるものから, 骨髄にびまん性に増殖するものまで, その間に種々の移行型がみられる. 大部分のものは両者の性格を兼ねそなえ, 結節性増殖を主体とし, びまん性増殖を伴う. そのために, びまん性増殖が主体の症例の骨変化を骨や骨髄シンチグラフィで正確に評価することが重要となる.

骨髄シンチグラフィの欠点は, その検索部位が頭蓋, 腰椎, 骨盤骨や大腿骨近位部などに限られることであるが, 多発性骨髄腫の骨病変の評価には骨シンチグラフィに骨髄シンチグラフィを併用することの有用性が認められ, 今後, 広く施行されることが期待される.

文 献

1) 小泉 潔, 利波紀久, 久田欣一：多発性骨髄腫10例における^{99m}Tc-diphosphonateによる骨スキャン所見の検討. 核医学 **15**: 553–559, 1978
2) Leonard RCF, Owen JP, Proctor SJ, et al: Multiple

Presented by Medical*Online

myeloma: Radiology or bone scanning? Clin Radiol **32**: 291–295, 1981
3) Galasko CSB: The pathological basis for skeletal scintigraphy. J Bone and Joint Surg **57**(B): 353–359, 1975
4) Kober B, Hermann HJ, Wetzel E: "Cold lesions" in der Knochenszintigraphie. Forschr Röntgenstr **131**: 545–549, 1979
5) Ito Y, Okuyama S, Suzuki M, et al: Bone marrow scintigraphy in the early diagnosis of experimental metastatic bone carcinoma. Cancer **31**: 1222–1230, 1973
6) Otsuka N, Fukunaga M, Sone T, et al: The usefulness of bone-marrow scintigraphy in the detection of bone metastasis from prostatic cancer. Eur J Nucl Med **11**: 319–322, 1985
7) Osmond JD, Pendergrass HP, Potsaid MS: Accuracy of ^{99m}Tc-diphosphonate bone scans and roentogenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. Am J Roentogenol **125**: 972–977, 1975
8) Tofe AJ, Francis MD, Harvey WJ: Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases: An analysis of 1355 diphosphonate bone scans. J Nucl Med **16**: 986–989, 1975
9) Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, et al: Solitary abnormalities in bone scan of patients with extraosseous malignancies. Radiology **121**: 663–667, 1976
10) Francis MD, Russel RGG, Gleisch H: Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. Science **165**: 1264–1266, 1969
11) Guillemart A, Besnard JC, Pape AL, et al: Skeletal uptake of pyrophosphate labeled with technetium-95m and technetium-96, as evaluated by autoradiography. J Nucl Med **19**: 895–899, 1978
12) Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, et al: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N Engl J Med **291**: 1041–1046, 1974

Summary

The Usefulness of Bone and Bone-marrow Scintigraphy in the Detection of Bone Lesion in Patients with Multiple Myeloma

Nobuaki OTSUKA, Masao FUKUNAGA, Teruki SONE, Kiyohisa NAGAI, Shinichi YANAGIMOTO, Tatsushi TOMOMITSU, Shimato ONO, Akira MURANAKA, Nobumasa INOUE, Takashi SUGIHARA, Yoshihito YAWATA and Rikushi MORITA

Kawasaki Medical School, Kurashiki

We used a combination of bone and bone-marrow scintigraphy to study 15 patients with multiple myeloma (7 in untreated group and 8 in chemotherapy group).

Of the 3 cases in untreated group whose ^{99m}Tc-methylene diphosphonate (MDP) bone scans showed no abnormality, one had abnormal bone-marrow scintigraphy.

In other 4 cases of untreated group whose ^{99m}Tc-MDP bone scan showed cold defects, ^{99m}Tc-sulfur colloid bone-marrow scintigraphy clearly delineated the areas of tumor-cell invasion.

In all chemotherapy cases, multiple hot spots were observed on bone scintigram, but abnormalities were not recognized on bone-marrow scintigram in all of their lesions.

In conclusion, the combination technique of bone and bone-marrow scintigraphy was a useful method in evaluating bone lesions in patients with multiple myeloma.

Key words: Multiple myeloma, Bone-marrow scintigraphy, Bone scintigraphy.

Presented by Medical*Online