# 多発性骨髄腫に対する全身タリウム シンチグラフィの臨床的意義

## 津布久 雅彦\*

要旨 多発性骨髄腫における全身タリウムシンチグラフィの異常集積所見の特徴とその臨床的意義に ついて評価を行った.診断の確定している多発性骨髄腫 24 例 (未治療 10 例,再燃例 5 例,治療後経 過観察例9例)を対象とした.異常集積所見はびまん性の骨髄集積による骨格描出がめだつ骨格描出型, 限局性の異常集積が優位な限局集積型、および混合型の3型に大きく分けられた、骨髄集積による骨 格の描出は全身分布により5段階に grade 分類した。未治療群。再燃群では骨格描出が明瞭かつ広範 囲に認められ、経過良好例では骨格描出は認めないか、胸骨、仙腸関節で淡く認めるのみにとどまる傾 向がみられた. Tumor mass staging, 血清 β2-microglobulin 値との比較では、骨髄描出の程度との関連が 認められ、全身の腫瘍量と分布、病勢の視覚的評価が可能と考えられた.限局性病変の検出能の評価 は、未治療例 10 例を対象とし、腫瘍の大きさ、占拠部位との関連のほか、MRI を含めた他画像診断と の比較により行った.限局性病変は腫瘍の大きさ5 cm<sup>3</sup>以上ですべて検出可能であった.特に小病変 では腫瘍の大きさのみならず、腫瘍の体表からの距離の関与が大きく、脊椎病変では椎体に限局する小 病変の検出は困難であった.しかし、確認しえた46病巣の限局性病変のうち32病巣(69.6%)で全身 タリウムシンチグラフィでの検出が可能で、全身単純骨 X 線撮影の 23 病巣 (50.0%)、骨シンチグラフィ の22病巣(47.8%)の検出に比較し優れていた.全身タリウムシンチグラフィは多発性骨髄腫の骨病変 の全身検索、全身の tumor burden の臨床評価に有用であり、患者の OOL の向上に寄与するところが 大きいと考えられた.

(核医学 33: 33-47, 1996)

#### I. 緒 言

多発性骨髄腫は高齢者に好発する疾患であるため,死亡率は年々増加傾向をたどっている<sup>1)</sup>.骨病変によって生じる疼痛は非常に頻度の高い臨床症状であり,腫瘤による脊髄圧迫や病的骨折は患者の quality of life を著しく低下させる.多発性骨

\* 東邦大学医学部第一放射線医学教室 受付:7年9月14日 最終稿受付:7年11月2日 別刷請求先:東京都大田区大森西6-11-1 (電 143) 東邦大学医学部第一放射線医学教室 津布久雅 彦 髄腫病変は病理学的に腫瘍増殖の形態により,び まん性浸潤増殖 (interstitial pattern) と結節性増殖 (nodular pattern) に大きく二分される<sup>2</sup>. 多発性骨 髄腫の骨病変の X 線像<sup>3)</sup> は多彩であるが,結節性 増殖がもたらす骨変化が,いわゆる punched-out lesion に代表される溶骨性病変であり,びまん性 浸潤増殖のみでは強い骨融解像を呈することはな いと考えられている<sup>4,5)</sup>. 骨シンチグラフィ (<sup>9</sup><sup>9</sup>TC-HMDP) は全身を一度に検索できる利点がある が,多発性骨髄腫の骨病変では正常集積を呈する 場合や欠損像として描画されることがしばしばあ り,単純骨 X 線撮影に較べて検出率は低いとさ れる<sup>6,7)</sup>. さらに疾患特異性は低く,しばしば加齢 に伴う変形性病変においても異常集積を認める<sup>8</sup>. 一方,塩化タリウム (<sup>201</sup>TICI) は心筋製剤として, 1971 年に開発された放射性医薬品であるが,腫 瘍親和性製剤としての臨床適応が拡大してきてお り,骨軟部腫瘍の局在診断,病巣範囲の判断,除 外診断や治療効果判定に関しても有用性が報告さ れている<sup>9~11)</sup>.筆者は前立腺癌のびまん性骨転移 例において、<sup>201</sup>T の骨髄集積による骨格の描出を 認めたことに着目し、多発性骨髄腫に応用するこ とにより、骨病変の全身検索、病勢の評価手段と して有用ではないかと考えた、骨 X 線撮影、骨シ ンチグラフィとの比較、血液学的、病理学的見地 からの考察を加えた結果、その臨床的意義を認め たので報告する.

Case No.	Age/Sex	Clinical stage*	M-protein (g/dl) (type)	Hb (g/d <i>l</i> )	Serum Ca <sup>2+</sup> (corrected, mg/dl)	Bone lesion (scale)**	B2MG (mg/L)***
1.	67/F	ΙA	IgG-κ 4.4	10.1	8.7	scale 0	2.3
2.	55/F	II A	IgA-λ 3.5	12.8	8.6	scale 0	2.2
3.	79/F	II A	IgA-κ 2.7	8.6	9.1	scale 2	2.1
4.	62/M	III A	IgG-κ 7.3	8.4	9.1	scale 0	4.6
5.	62/M	III A	IgG-κ 6.1	11.2	9.0	scale 3	2.0
6.	66/F	III A	IgA-к 9.3	8.8	15.3	scale 3	5.8
7.	64/F	III A	IgG-κ 7.1	10.1	8.7	scale 2	2.1
8.	69/M	III A	IgA-λ 8.8	5.9	10.1	scale 1	12.0
9.	56/F	III A	IgA-λ 6.5	15.0	10.9	scale 0	7.1
10.	52/M	III A	non-secretory	11.9	8.4	scale 3	1.7

Table 1A Summary of untreated cases

\* Clinical staging system (Durie & Salmon)<sup>12)</sup>

\*\* scale 0: normal bones, scale 1: osteoporosis, scale 2: lytic bone lesions, scale 3: extensive skeletal destruction and major fractures (Durie & Salmon)<sup>12)</sup>

\*\*\* serum beta2-microglobulin

Table 1B	Summary of relapsed cases and	follow-up cases after initial trea	tment
Table ID	Summary of relapsed cases and	tonow-up cases after initial field	union

Case No.	Age/Sex	Initial clinical stage* (follow-up period)	M-protein (g/dl) type (initial)	Hb (g/dl)	Serum Ca <sup>2+</sup> (corrected, mg/dl)	B2MG (mg/L)**
11.	79/M	III A (3 yr.)	IgA-κ 3.9 (5.4)	7.6	9.4	4.6
12.	60/M	III A (2 yr.)	IgG-λ 4.8 (7.4)	10.2	10.8	2.9
13.	71/M	III A (5 yr.)	IgG-λ 5.4 (7.8)	10.9	9.8	3.9
14.	81/M	III A (3 yr.)	IgA-κ 5.8 (6.0)	9.2	9.4	7.3
15.	69/F	III A (3 yr.)	IgG-κ 6.4 (8.2)	10.0	10.1	5.1
16.	62/F	III A (7 yr.)	IgG-λ 0.9 (7.0)	12.3	8.8	1.7
17.	67/F	III A (12 yr.)	IgA-κ 0.3 (5.6)	11.4	8.6	1.3
18.	73/F	III A (8 yr.)	IgG- $\kappa$ 0.9 (4.4)	12.1	8.6	1.6
19.	76/M	II A (1 yr.)	IgA-λ 0.1 (4.4)	11.6	9.0	2.0
20.	75/M	II B (1 yr.)	IgG-κ 1.4 (5.1)	8.0	8.6	5.0
21.	56/M	II A (4 yr.)	IgG-κ 1.9 (4.5)	12.9	8.9	2.2
22.	58/M	III A (6 mo.)	IgG-λ 7.7 (16.2)	10.7	9.2	2.9
23.	58/M	III A (2 yr.)	IgA-κ 3.6 (8.2)	11.0	10.3	2.0
24.	74/M	III A (3 yr.)	IgG-κ 2.3 (7.5)	11.5	9.4	2.0

Case No. 11-15: Relapsed cases, Case No. 16-24: Follow-up cases (complete response or partial response)

\* Clinical staging system (Durie & Salmon)<sup>12)</sup>

\*\* Serum beta2-microglobulin

#### II. 対象および方法

#### 1. 対象症例

1993年6月より1995年6月の2年間に全身タ リウムシンチグラフィを施行し,骨髄穿刺あるい は骨髄生検により診断の確定している多発性骨髄 腫患者24例(未治療例10例,再燃例5例,治療 後経過観察例9例,男性14例,女性10例,年 齢52-81歳,平均65.9歳)を対象とした.Table 1Aに未治療例10例の臨床病期,血液検査所見, 骨X線所見を示した.また,Table1Bに再燃例5 例,経過観察例9例の臨床病期,経過観察期間, 血液検査所見を示した.臨床病期,および骨X線 所見の判定はDurie & Salmonの分類<sup>12)</sup>によった.

2. 方

1) 全身タリウムシンチグラフィ

法

<sup>201</sup>Tl-chloride 111 MBq を静注後,10分後より, 全身の前後像を撮像した.使用した装置は SNC-500R (島津製作所製)で,低エネルギー高分解能 コリメータを装着し,収集エネルギーウィンドウ は 76 および 167 keV の 2 ピークにそれぞれ 20% のウィンドウ幅を設定した.撮像マトリクス 1024×256,スキャン速度は 20 cm/min とした. スポット像は同装置にて,適宜撮像した.

2) 全身タリウムシンチグラフィの評価

タリウムシンチグラフィの視覚的評価は2名の 放射線科医によって判定し,同意を得たものを異 常集積とした.

骨髄集積所見の程度は検出に用いるタリウムの 特性X線のエネルギーが低く,患者自身の組織吸 収の関与が大きいとの判断から,描出される骨格 の分布により5段階に grade 分類した (Fig. 1). 全身像でまったく骨髄集積を認めず,前面像で胸 骨領域が photon deficient area となるものを grade 0,前面像で胸骨の淡い描出のみのものを grade 1, 胸骨の描出に加え,後面像で仙腸関節,坐骨の描 出を認めるものを grade 2, 軀幹骨 (脊椎,肋骨, 骨盤骨全体,大腿骨近位)の描出を認めるものを grade 3, 軀幹骨のみならず四肢骨の描出を認める ものを grade 4 とした. タリウムシンチグラフィ全身像での骨格描出 の程度,分布と病勢との関連について,M蛋白 量,ヘモグロビン濃度,血清カルシウム値,血清  $\beta$ 2-microglobulin 値を指標とする,tumor mass staging (Alexanian 分類)<sup>(3)</sup> との関係について腎機 能障害例1例と非分泌型の1例を除く22例を対 象として,骨格描出のgrade との関連を検討し た.さらに,腫瘍量とその進展とに有意の相関が あり,予後,治療効果を反映するとされている血 清 $\beta$ 2-microglobulin 値<sup>14,15)</sup> とgrade 分類との関連 を腎機能障害例1例を除く23例で検討した.

限局性病変での異常集積の視覚的段階評価は, 肝と同程度あるいはそれ以上の異常集積を (++): intense uptake,筋,皮膚等の周囲組織より集積が 強く,異常集積と認めうるものを (+): mild uptake,異常集積の指摘が困難なものは (-): not detectable とした.

限局性病変の検出能については未治療例を対象 として、腫瘤の大きさとの関連を検討した、腫瘍 の大きさは X 線 CT または MRI から, 容積 (V) =a×b×c×π/6 (cm<sup>3</sup>) (a: 最大割面での最大径, b: 最大径に直交する最長径, c:スライス数×厚)<sup>16)</sup>よ り算出し、タリウムシンチグラフィ全身像での描 出能について、視覚的評価と腫瘍の大きさとの関 連から検討した.また.MRI.CT. 骨シンチグラ フィで検出された限局性病変46病巣を対象とし て、タリウムシンチグラフィ、単純X線撮影およ び骨シンチグラフィそれぞれの検出率を求めた. さらに限局性病変のうち体表に近い肋骨病変につ いて検出手段との関連について検討した.脊椎病 変については椎体とそれ以外の部位に分け、病変 部の位置、腫瘤の大きさとの関連について検討し た.

3) 多発性骨髄腫の骨病変の確認

全身の単純骨 X 線撮影は, 頭蓋骨 (正面, 側面), 頸椎, 胸椎, 腰椎 (各 2 方向), 胸部正面お よび側面, 骨盤正面, 四肢骨 (各 2 方向)を標準 的な撮影とした.

骨病変の確認は全身の単純骨 X 線像を基本に, X 線 CT で骨融解と腫瘤形成を認めるもの,また

## 核医学 33卷1号(1996)





は MRI にて限局した結節性ないしは地図状の異常信号領域として認められる最大径 10 mm 以上のものを限局性骨病変<sup>(1)</sup>とした.

骨シンチグラフィは <sup>99m</sup>Tc-HMDP (hydroxy-methylene diphosphonate) 740 MBq を静注後, 3-4 時 間後に撮像した. 全身像は SNC-500R (島津製作 所製)を用い,スポット像は低エネルギー高分解 能コリメータを装着した ZLC-7500 (Siemens 社製) で撮像した. 骨 X 線像および骨シンチグラフィは それぞれ 2 名の放射線科医によって別々に評価し た.

X線 CT は軟部組織条件および骨条件の表示を 行った. MRI は 1.5 tesla の超伝導装置を用い, SE 法 T1 および T2 強調像を基本に, 脂肪抑制法, Gd-DTPA 造影を適宜併用した. 未治療例 10 例で は全例に胸椎下部から腰椎領域の MRI を撮像し た. その他の部位においても, 骨 X線像では指摘 しえなかった部位にタリウムシンチグラフィで限 局性の異常集積を認めた場合は, さらに X線 CT あるいは MRI を追加施行し確認した. 未治療例 においては, 頸椎 21 椎体, 胸椎 60 椎体, 腰椎 50 椎体, 仙椎 20 椎体, 計 151 椎体, 骨盤 2, 頭蓋 2, 四肢 7 部位を MRI で, 頭蓋 1, 胸部 6, 骨盤を含 む腹部 8 例を X線 CT で観察した.

#### III. 結 果

1. 多発性骨髄腫 24 例に全身タリウムシンチ グラフィを行った結果,異常集積所見は,① び まん性の骨髄集積によると思われる骨格描出のみ の骨格描出型,② 限局性の異常集積が優位な限 局集積型,③ 広範な骨格描出に限局性の異常集 積を伴う混合型の3型に分類可能であった.骨格 描出型は 12 例,限局集積型は6例,混合型は3 例で,異常集積を認めないもの3例であった.未 治療10例中,3例はびまん性の骨髄描出のみの 骨格描出型で,骨X線像は正常で,MRIでも限 局性病変は認められず,びまん性の骨髄信号の低 下を呈していた.他の7例中,限局集積型が5 例,残りの2例は軀幹骨に加え,四肢骨の描出を 認め,なおかつ限局性の異常集積を認める混合型 であった.再燃例の5例中3例が骨格描出型で, 限局集積型と混合型がそれぞれ1例であった.経 過観察例では限局集積型,混合型は認めなかった.

骨髄集積による骨格の描出は未治療例,再燃例 では全例で grade 2 以上であったが,経過観察例 では9例中, grade 0 が 3 例, grade 1 が 3 例, grade 2 が 1 例, grade 3 が 2 例であった.経過観察例で grade 3 を呈した 2 例の骨格描出型のうち,1 例 は1 年後に再燃が認められた.他の1 例は化学療 法終了後 6 か月経過例で,血清 M 蛋白は最高時 の 50% 以下に低下しており, partial response と臨 床的に判定されたが,なお IgG 7 g/dl 以上を保っ ていた例であった.

 骨格描出の grade 分類と病勢, 全身の tumor mass との関連

Alexanian の分類による tumor mass staging<sup>13</sup> に より 非分泌型と腎機能障害例を除く 22 例は, high tumor mass (H) 群 6例, intermediate tumor mass (I) 群 8 例, low tumor mass (L) 群 8 例に分類 された. 全身タリウムシンチグラフィの骨格描出 の程度は, H 群では 6 例中 3 例が grade 4 を占め, 2 例が grade 3 であった. I 群では 8 例中 1 例が grade 4, 3 例が grade 3, 4 例が grade 2 であった. I 群で grade 2 であった 4 例はいずれも限局性腫 瘤形成病変を認めた. L 群では 8 例中 3 例が grade 3 0, 2 例が grade 1, 2 例が grade 2, 1 例が grade 3

 
 Table 2
 A comparison between grading of diffuse bone marrow visualization and estimated tumor mass (Alexanian)<sup>13)</sup>

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
High tumor mass $(n=6)$	0	0	1(1)	2(1)	3 (2)	
Intermediate tumor mass $(n=8)$	0	0	4 (4)	3	1	
Low tumor mass $(n=8)$	3	2	2	1	0	

(n=22) (): cases with focal lesions

で,限局性腫瘤病変による異常集積を認めたもの はなかった.L群で grade 3 であった1例は1年 後に再燃を認めた (Table 2).

Grade 分類と血清  $\beta$ 2-microglobulin 値との関係 は, grade 2 と grade 4 の間で p<0.01, grade 2 と grade 3 の間で p<0.05 で統計的有意差を認めた が, grade 4 と grade 3 の間では有意差は認めな かった (t 検定) (Fig. 2).

3. 限局性病変の検出能について

未治療 10 例中, X 線 CT, MRI から腫瘍の大き さの確認できた限局性病変は 37 病変で, 腫瘍の





大きさは 36.60~0.47 cm<sup>3</sup> であった (Fig. 3). 全身 タリウムシンチグラフィで 29 病変 (80.5%) で異 常集積を認めた. 検出可能であった最小病変は 0.57 cm<sup>3</sup> (1.5×0.6×1.2 cm) で, 胸椎の棘突起に限 局する病変であった. 5 cm<sup>3</sup> 以上の病変はすべて 検出が可能であったのは 5 病変 (35.7%) のみであっ た. 10 cm<sup>3</sup> 以上の 13 病変はすべて (++) の集積を 呈した. 10 cm<sup>3</sup> 以下でも (++) の集積を呈した 4 病変は頸椎, 胸椎, 肩甲骨および鎖骨病変であっ た.

未治療例 10 例において認めた 46 病変 (骨シン チグラフィ陽性肋骨病変を含む)では、全身タリ ウムシンチグラフィで 32 病変 (69.6%) が検出さ れた.これに対し、単純骨 X 線撮影では 23 病変 (50.0%)、骨シンチグラフィでは 22 病変 (47.8%) が検出された。肋骨の12病変についてみると、 タリウムシンチグラフィでは6病変(50.0%)が検 出されたが、単純骨 X 線撮影では7 病変 (58.3%)、 骨シンチグラフィでは11病変 (91.6%) が検出さ れた.肋骨病変を除いた 34 病変ではタリウムシ ンチグラフィで 26 病変 (76.5%)、単純骨 X 線撮 影で 16 病変 (47.1%)、 骨シンチグラフィで 11 病 変 (32.3%) が検出された (Table 3). 単純骨 X 線 撮影で指摘できなかったがタリウム集積を認め, X線 CT, MRI により確認された限局性病変が 46 病変中12病変存在した.これらは、後頭骨1、胸 骨 3, 鎖骨 2, 肩甲骨 1, 上腕骨 1, 頸椎 1, 胸椎 1, 腸骨2病変であった.



Fig. 3 Distribution of tumor size with findings on whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy in focal myelomatous lesions.

	Total lesions	Costal lesions*	Other lesions
Plain Radiographs	23/46 (50.0%)	7/12 (58.3%)	16/34 (47.1%)
<sup>99m</sup> Tc-HMDP	22/46 (47.8%)	11/12 (91.6%)	11/34 (32.3%)
<sup>201</sup> Tl chloride	32/46 (69.6%)	6/12 (50.0%)	26/34 (75.5%)

 Table 3 Comparison of plain radiographs, <sup>99m</sup>Tc-HMDP scintigraphy and whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy in the detectability of focal myelomatous lesions

(n=46 total lesions)

\*: 3 lesions demonstrated only by bone scintigram were included



Fig. 4 Comparison of findings on <sup>201</sup>Tl scintigraphy with tumor location and size in vertebral lesions.

脊椎の限局性病変は 14 病変あり, 椎体に限局 するもの 8 病巣, その他 6 病巣あった. 椎体に限 局する病変は, 椎体の 2/3 を占める 1 病変のみが 検出された. 一方, 後方部分に病変を有する 6 病 変はすべて描出可能で, このうち椎弓, 棘突起に 限局する 2 病変は 単純骨 X 線像では指摘困難で あったが, MRI で確認された. 椎体・椎弓の両者 に及ぶ 2 病変では大きさも大きく, (++)の集積 を呈した (Fig. 4).

## IV. 症例呈示

症例1. Case No. 3:79 歳,女性, stage IIA, IgAr type

全身骨 X 線撮影では第10 胸椎右椎弓根の消失 と第12 胸椎の破壊を認めた (Fig. 5A). MRI (Fig. 5B) では, 第10 胸椎に椎弓を中心とした腫瘤形 成と脊髄圧迫所見を認めたが、神経症状は認めな かった. 第12 胸椎病変は椎体および左椎弓より 骨外に広がる腫瘤形成を認めた. 骨シンチグラ フィでの異常集積は腫瘍辺縁に部分的に認めるの みであった (Fig. 5C). 全身タリウムシンチグラ フィ後面像 (Fig. 5D) にて両部位に一致して強い 集積を認めたが、ほかには限局性の集積は認めな かった。胸椎病変に対する局所の放射線照射(50 Gy)のみで,血清 IgA は 2.7 g/dl から 1.1 g/dl に 低下し、背部痛も消失し、有効と評価された. こ の時点でのタリウムシンチグラフィでは局所の異 常集積は認めず、胸骨、仙腸関節での淡い集積を 認めるのみであった (Fig. 5E). このことは、本症 例では大部分が腫瘤形成部位に限局した腫瘍分布 をとっていることを示唆しているものと考えられ た.

症例 2. Case No. 5:62 歳, 男性, stage IIIA, IgG-*κ* type

骨折を伴う上腕骨病変が診断の契機となった. 単純骨 X 線像ではほかに仙骨に溶骨性病変,第3 胸椎椎体の変形を認めた.タリウムシンチグラ フィでは右上腕骨,胸骨,右鎖骨,胸椎,仙骨左 側に異常集積を認めた (Fig. 6A).骨シンチグラ フィでは上腕骨頭に一致してリング状の異常集積 と上部胸椎での不均一な集積を認めた (Fig. 6B). MRIでは胸椎の限局性病変が明らかであった (Fig. 6C).全身タリウムシンチグラフィでは第10 胸椎 棘突起に限局する小病変が描出可能であったが, 椎体に限局する小病変は検出困難であった.び まん性の骨格描出は grade 2,限局集積型と評価し た.



Fig. 5 Patient No. 3. A 79-yr-old woman, clinical stage IIA, IgA-κ type. A: Plain radiograph showing loss of pedicle in the right side of 10th thoracic vertebra (arrow) and compression fracture of 12th thoracic vertebra. B: Sagittal section of T1-weighted MR imaging reveals focal myelomatous lesion located in the posterior element of 10th thoracic vertebra and spinal cord compression at the level. C: <sup>99m</sup>Tc-HMDP bone scintigraphy showing abnormal increased uptakes at 10th and 12th thoracic vertebra. D: Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy demonstrates abnornal uptake corresponding with focal lesions. Note more pronounced tumor extent than plain radiograph or bone scan shows. E: After local radiotherapy, whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy reveals no focal abnormality. Serum M-proteins that indicated 2.7 g/dl before treatment fell off to 1.1 g/dl. This indicates that tumor distribution in this patient is predominantly confined to focal lesions.





С

Fig. 6 Patient No. 5. A 62-yr-old man, clincal stage IIIA, IgG- $\kappa$  type. A: Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy demonstrates focal uptakes at right humerus, sternum, right clavicula, thoracic spine and sacrum, (indicated with arrows). B: <sup>99m</sup>Tc-HMDP bone scintigraphy shows ring-like uptake at proximal in the right humerus and irregularity at upper thoracic vertebra. C: Contrast enhanced MRI with fat suppression reveals focal lesions confined to 3rd thoracic vertebral body and spinous process of 10th.

症例 3. Case No. 6:65 歳,女性, stage IIIA, IgA-λ type

骨シンチグラフィ (Fig. 7A) では肋骨に異常集 積を認め, 頭蓋骨にびまん性の集積亢進を呈する が, hot skull との鑑別は困難である. 全身骨 X 線 像では頭蓋骨に punched out, 右肋骨骨折を認めた が, 全身の骨陰影の減弱はみられなかった. 全身 タリウムシンチグラフィ (Fig. 7B) では頭頂部, 右肋骨に加え,上部頸椎で異常集積を認め,四肢 に及ぶびまん性の骨格描出を認めた(混合型).単 純骨 X 線像では異常の指摘が困難であるが,MRI では第 2 頸椎椎弓および棘突起から骨外腫瘤形 成を認めた (Fig. 7C).治療効果なく,4か月後に 全身の骨破壊が単純 X 線像でも明らかになった (Fig. 7D).



Fig. 7 Patient No. 6. A 65-yr-old woman, stage IIIA, IgA-κ type. A: <sup>99m</sup>Tc-HMDP bone scintigraphy shows focal increased uptakes in the ribs and lower lumbar spine. Diffuse increased calvarial uptakes is noted. B: Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy shows entire skeletal visualization and focal abnormal uptakes corresponding to parietal mass lesion, right rib and upper cervical spine. C: Conventional radiograph shows no abnormality in the cervical spine (left side). T2-weighted MR image demonstrates focal myelomatous lesion expanding to posterior in the lamina of 2nd cervical spine (right side). D: Plain radiograph shows no osteolytic lesions in the femur (left side). However, extensive bone destructions are apparent four months later (right side).

#### V. 考 察

## 1. 多発性骨髄腫の骨病変の検出におけるタリ ウムシンチグラフィの臨床的意義

従来,骨髄腫の骨病変は単純骨 X 線像によって 評価されてきた.骨変化は骨陰影の減弱,溶骨性 変化,骨折などさまざまであるが,全骨髄腫例の 79.2% に認められるとされている<sup>18)</sup>. X 線 CT, MRI は単純骨 X 線像と比較した場合,より小病 変の検出が可能で,検出率に優れる.多発性骨髄 腫においても同様の報告が散見される<sup>19,20)</sup>.骨破 壊が単純骨 X 線上で明瞭でなくとも X 線 CT は 海綿骨内の骨梁欠損や腫瘤形成を描出しうる.ま た,MRI は骨髄内に限局する病変を指摘すること が可能で,骨外に進展した腫瘤の描出に優れてい る.単純骨 X 線像は骨に対して優れた分解能をも つが,微細な骨変化は複雑な骨構造の重なり合い によって消されてしまうことが欠点である.

今回, 骨 X 線で指摘できなかったがタリウム集 積を認め, X 線 CT, MRI により確認された限局 性病変が 46 病変中, 12 病変存在した. これらは 比較的体表に近い病変であった. 主に撮像に用い る水銀の特性 X 線のエネルギーが低いことが深部 病変の検出には不利である反面,標準的な単純骨 X 線撮影では検出しがたい浅在病変の検出には有 利と考える. また,骨髄腫病変が骨外腫瘤を形成 しやすいことを考慮すれば,骨構造の変化を主た る所見とする X 線像より,腫瘍そのものを描出す る点で,タリウムシンチグラフィはより直接的な 画像手段といえる.

脊椎病変は椎体に限局する小病変は検出できな かったが、後方部分に病変を認めた場合は検出が 容易であった.これは体表から病変までの深さの 影響が大きいためと考えられた.椎体の変形や圧 迫骨折は単純骨 X 線撮影で捉え易い反面、上部胸 椎や椎弓・棘突起病変は他の陰影の重なりにより 検出し難い.脊椎の後方部分での腫瘤形成、硬膜 外伸展による脊髄圧迫の危険を考慮した場合、後 方部分の検出に優れることは、X 線 CT, MRI で の精査に際し、撮像部位や撮像法の選択に有用と 考える.

塩化タリウムの腫瘍集積に影響する因子として は,腫瘍細胞の Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 活性<sup>21)</sup> ととも に,腫瘍への血流が重要な因子と考えられてい る<sup>22)</sup>.塩化タリウムは投与後の血中からのクリア ランスがきわめて速く,短時間のうちに高い臓 器/血液比が得られる<sup>23)</sup>.形質細胞腫は血流が豊 富で<sup>24)</sup>,MRIにおいても多発性骨髄腫の限局性病 変は動脈相で著明な造影効果を認め,造影効果は 持続する<sup>17)</sup>.このことは塩化タリウムを局在診断 に利用するうえで適した腫瘍性格と考える.

腫瘍の大きさと検出能の関係について、小山<sup>™</sup> は転移性骨腫瘍 33 例を対象として、151-452 MBg を投与し、腫瘤の大きさ7 cm<sup>3</sup>を境にして 陽性率に有意差を認めたとしている.検出率に影 響を及ぼすと思われる因子には腫瘍集積自体の多 寡,腫瘍の部位のほかに、個体間でのバックグラ ウンドの違いが考えられ、びまん性骨髄浸潤の程 度が高い場合には、小病変の検出には不利と考え る.また、胸部では心筋、肺集積、腹部では肝、 腎,脾,小腸集積が読影に際し,腫瘍集積の検出 に妨げとなる. 今回, 投与量は 111 MBgとした が,投与量や撮像開始時間,絶飲食時間の設定25) も検出率に影響すると思われる、今回、delayed image は対象がほとんど高齢者であるため、身体 的負担を考慮し撮像しなかったが、肺野のバック グラウンドが低下する delayed image を追加する ことにより、肋骨病変の検出率向上の可能性があ る.しかしこれには、限局性病変におけるタリウ ムの残留傾向について明らかにしておく必要があ る.

骨髄腫は骨 X 線撮影で明らかな溶骨性病変が認 められても、骨シンチグラフィではしばしば false negative を呈すること、異常集積が認められても 単純骨 X 線所見に比べ、異常所見に乏しく、病巣 の広がりは過小評価され易いことが指摘されてい  $\delta^{(-8)}$ . 骨髄腫細胞が osteoclast stimulating factor (osteoclastic activating factor; OAF) を局所的に産生 する<sup>20</sup>こと、骨髄腫細胞の増殖の高度な骨組織で は破骨細胞による骨吸収亢進と骨形成の抑制され た,骨の再建における不均衡状態 (uncoupling remodeling)<sup>27)</sup>にあることが要因と思われる.肋骨 病変では骨シンチグラフィでの検出が優れてい た.これは従来の報告<sup>8,28)</sup>と一致するが,肋骨病 変は早期より微細な骨折を合併しやすいことが要 因と思われる.しかし,肋骨以外の骨病変ではタ リウムシンチグラフィが際だって優れていた.

多発性骨髄腫の限局性病変の検出において,骨 X線撮影(bone survey)に全身タリウムシンチグラ フィを併用することで,包括的に,より多くの病 変が検出可能となる.病変の局在,拡がりの確認 のためには,X線CT,MRIでの精査が必要とな るが,検査部位の特定に際して,特に脊椎病変で は脊髄圧迫の危険が高い病巣の検出,把握に有用 と考える.

# 2. 骨髄集積の段階的評価、集積パターンと臨 床病期、腫瘍量との関連および臨床評価につ いて

骨,骨髄組織は通常 planar 像ではタリウム集積 を認めない<sup>29)</sup>. びまん性の骨髄描出は granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) による骨髄代謝 亢進状態<sup>30)</sup>,溶血性貧血<sup>31)</sup>においても認めたとの 報告もあるが,多発性骨髄腫においては正常骨髄 細胞はむしろ抑制され<sup>2)</sup>,骨髄生検にて赤芽球 系,顆粒球系細胞の過形成を認めた例はなかっ た.また,非分泌型骨髄腫において偶然骨髄描出 を認めた<sup>32)</sup>との報告では,骨髄組織は低形成を呈 していたとしている.

骨髄集積による骨格の描出はその分布より5段 階にgrade分類を行った.その理由は以下によっ た.第一に全身の骨髄腔は解剖学的に軀幹骨が全 体の50%を占め,成人の全体重の約4.7%を占め る骨髄組織が主に軀幹骨に分布し,このうち約 35%を骨盤が占めるとされている<sup>33,34)</sup>.胸骨では 全骨髄腔の1.38%,成人の赤色髄の2.3%を占め るに過ぎないが,体表から最も近く,胸骨自体の 吸収により通常前面像では集積減弱部位として認 められる.また仙腸関節周囲では特に骨髄腔の容 積は大きく,腫瘍細胞浸潤が全身に均等に存在す ると仮定した場合,皮膚,筋等のバックグラウン ドと骨髄集積による骨格描出の識別が容易と考え た.これに対し,椎体は体表から深く,肋骨も骨 髄腔の容積は少なく,肺,皮膚等の生理的集積か ら区別することは,相当量の腫瘍浸潤がなければ 困難と考えた.第二に病期の進行に伴い,末梢に 病変が進展,拡大することを考慮した.

骨髄集積の分布,程度は tumor mass staging に よる推定腫瘍量との比較において、推定腫瘍量の 大きいものほど、分布が広範囲で集積が強い傾向 が認められた.しかし、Alexanianの tumor mass staging の臨床的指標は, M 蛋白量やヘモグロビ ン濃度、血清カルシウム値などの間接的指標で ある.また腫瘍量を反映するとされる血清 B2microglobulin 値との関連が認められたが、これは 同様に間接的指標であり、腎機能障害例での適用 は過大評価を招き、正確な腫瘍量を反映するとは いえず、疾患特異性に乏しい検査法であることを 考慮すると、腫瘍量、viability を反映する<sup>11,21)</sup>と されるタリウム集積はより直接的な指標となりう ると考える.頻度はまれであるが,M蛋白量から の評価が困難な非分泌型ではとくに臨床的有用性 が高いと考える. Grade 3 と grade 4 との間には, 血清 β2-microglobulin 値に有意差は認めなかった が、患者の quality of life の観点に立ち、四肢骨で の骨髄腫細胞の浸潤増殖による病的骨折を考慮す れば、骨 X 線撮影で骨破壊が明らかになる以前 に、放射線照射等の予防的処置を講ずるなどの対 応も可能と思われる.

臨床病期分類は Durie & Salmon のものが標準 として広く一般に用いられている.彼らは実験的 に腫瘍量を M 蛋白量より算出し,諸種のパラ メータとの多変量解析を行い,患者の M 蛋白量 やヘモグロビン濃度,血清カルシウム,骨病変か ら全身の骨髄腫細胞数を推定し,骨髄腫を3病期 に分類した<sup>12)</sup>.骨病変のX線像による評価は scale 0 (normal), scale 1 (osteoporosis), scale 2 (lytic bone lesions), scale 3 (extensive skeletal destruction and major fracture) と定義している. Scale 3 であれ ば,他の指標の程度にかかわらず stage III とな る. Kelly ら<sup>35)</sup> は Durie & Salmon の病期分類を用 いると大部分の症例が stage III に片寄ること,また骨病変は予後因子としては弱く,骨病変のみで stage III に分類すると予後に関する多数の情報が 失われてしまうと述べている.

Sezaki ら<sup>36)</sup> は単純骨 X 線所見に X 線 CT 所見 と骨生検所見を加え, A 型 (solitary lytic lesion ---solitary focus), B型 (osteoporosis---diffuse pro-liferation), C型 (multiplelytic lesions-multiple focus), D型 (osteoporosis and extensive destruction-combination types B and C)の4型に分類し ている. A, B, C, D型はそれぞれ 23, 35, 36, 21名 を対象としているが、B,C,D型の間には予後に 関して統計的有意差を認め、D,C,Bの順に予後 が悪かったと述べている、今回、24 例に全身タ リウムシンチグラフィを施行し、異常集積所見は 大きく3型にわけられた.一つは、びまん性の骨 髄集積による骨格描出がめだつ骨格描出型であ り、もう一つは限局性の異常集積が優位な限局集 積型,そしてこれらの組み合わせと考えられる混 合型である、 混合型で 四肢骨まで 描出される 場合 は、より腫瘍量が大きく、予後不良と推察され る. 骨梁の変化に対して解像力に優れる X線 CT と、腫瘍そのものを描出するタリウムシンチグラ フィでは、限局性結節性増殖の大きさやびまん性 浸潤の程度によって, 描出能の相違があると考え るが、タリウムシンチグラフィは巨視的であるも のの、全身を包括的に捉えることが可能である. 骨格描出型,限局集積型,および混合型はそれぞ れ、Sezaki らの B 型、A ないし C 型、および D 型に概ね対応させることが可能と考えられ、全身 の骨髄腫の分布、浸潤様式から、予後や治療効果 の推定を行うことは実際の治療方針を考慮する上

骨髄腫の確定診断は主に M 蛋白の有無, 骨髄 穿刺標本, 骨髄生検中の形質細胞量, 骨病変等に 基づいているが, 骨髄腫細胞の存在が特に重要で ある. 骨髄腫細胞が結節性に増殖する傾向が強い 場合, 増殖部位に穿刺針が至らず骨髄腫細胞が得 られない場合がある<sup>2)</sup>. また, 形質細胞数の多寡 を指標にした病勢の評価は穿刺あるいは生検部位

できわめて合理的と考える.

での結果にすぎないが,全身に均一に浸潤してい るとの前提に基づくものである.こうしたサンプ リングの問題は浸潤増殖様式の多様性にも一因が ある.骨髄腫の浸潤の程度について,タリウムシ ンチグラフィによる全身の視覚的段階評価を加味 することによって再評価することが可能で,予後 の判定,治療方針の決定に有用であると考える.

#### VI. 結 語

多発性骨髄腫 24 例に全身タリウムシンチグラ フィを応用し,骨髄の異常集積所見,限局性病変 の描出能について検討し,臨床的有用性について 考察した.

1. 全身像による集積の型はびまん性の骨髄集 積による骨格描出型,限局性病変に相当する限局 集積型,およびそれらの混合型の3型に大きく分 けられた.

2. びまん性の骨髄集積は描出される骨格の分 布により、5 段階に grade 分類を行った. Tumor mass staging, 血清  $\beta$ 2-microglobulin 値との関連が 認められ, 腫瘍量, viability をより直接的に反映 する視覚的評価法として,臨床的に有用と考えら れた.

3. 限局性病変は腫瘍の大きさ5 cm<sup>3</sup> 以上のも のはすべて描出可能であった.体表からの距離の 関与が大きく,浅在性のものは5 cm<sup>3</sup> 未満の病巣 でも描出可能であったが,椎体に限局する小病変 の検出は困難であった.しかし,骨病変の全身検 索手段として,全身の単純骨 X 線撮影,骨シンチ グラフィと比べた場合,検出能は最も優れ,X線 CT, MRI での精査部位の特定に有用であった.

謝辞:稿を終えるにあたり,ご指導,ご校閲を賜 りました東邦大学第一放射線医学教室木暮喬教授に 深甚なる謝意を捧げます.また,ご指導ならびにご 助言を賜りました第一放射線医学教室林三進助教 授,第一内科学教室梅田正法教授に感謝の意を表し ます.

また,ご協力いただいた中央放射線部 RI 部門および MRI 室の皆様に感謝いたします.

本論文の要旨の一部は,第35回日本核医学会総

会,第 54回日本医学放射線学会総会,第 57回日本 血液学会総会にて発表した.

#### 文 献

- 戸川 敦: 多発性骨髄腫, 第1版, 新興医学出版 社, 東京, 1994, pp. 3-8
- Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jager K, Sommerfeld W: Histological classification and staging of multiple myeloma. Retrospective and prospective study of 674 cases. Amer J Clin Pathol 87: 342–355, 1987
- Greenfield GB: Radiology of bone disease, 4th ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, p. 446
- 大中泰夫、山本逸雄、游 逸明、高田政彦、森田 陸司、瀬崎達雄、他: 骨髄腫の X 線像と病理像 との対比. 骨転移. 病態・診断・治療8:107-111, 1991
- Edeiken J: Edeiken's Roentgen Diagnosis of disease of bone. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, p. 436
- Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BGM, Moon TE: Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. Radiology 134: 723–728, 1980
- Bataille R, Chevalier JC, Rossi M, Sany J: Bone scintigraphy in plasma-cell myeloma. Radiology 145: 801–804, 1982
- Ludwig H, Kumpan W, Sinzinger H: Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis. Br J Radiol 55: 173–181, 1982
- 利波紀久,伊藤和夫,油井信春,照井頌二,鳥塚 莞爾:腫瘍の診断における塩化タリウム (<sup>201</sup>Tl)注 射液の有用性(第2報)——骨・軟部腫瘍および縦 隔腫瘍における検討——.核医学 31: 63-74,1994
- 小山雅司:骨転移診断に対する<sup>201</sup>TI-chloride シン チグラフィの臨床的有用性核医学 32:9-18,1995
- Ramanna L, Waxman A, Binney G, Waxman S, Mirra J, Rosen G: Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in evaluation of chemotherapy response. J Nucl Med 31: 567–572, 1990
- 12) Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 36: 842–854, 1975
- 13) Alexanian R: Diagnosis and management of multiple myeloma. Wiernik PH, Canellous GP, Kyle RA, Schifter CA, eds. Neoplastic diseases of the blood. Churchill Livingstone, New York, 1985, p. 541
- 14) Bataille R, Durie BGM, Grenier J: Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. Br J Haematology 55: 439–447, 1983

- 15) Garewal H, Durie BGM, Kyle RA, Finley P, Bower B, Serokman R: Serum beta2-microglobulin in the initial staging and subsequent monitoring of monoclonal plasma cell disorders. J Clin Oncol 2: 51–57, 1984
- 16) 増田康治: 腫瘍レベル II. 効果判定法, 放射線医 学体系 35 巻, 田坂晧編, 中山書店, 東京, 1984, pp. 78-86
- 17) Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Dao TH, Jazaerli N, et al: Detection of multiple myeloma involving the spine: Efficacy of fat-suppression and Contrast-enhanced MR imaging. AJR 160: 1049– 1052, 1993
- Kyle RA: Multiple myeloma review of 869 cases. Mayo Clin Proc 50: 29–40, 1975
- 19) Solomon A, Rahamani R, Seligsohn U, Ben-Artzi F: Multiple myeloma: Early vertebral involvement assessed by computerised tomography. Skeletal Radiol 11: 258–261, 1984
- 20) Fruhwald F, Tscholakoff D, Schwaighofer B, Wicke L, Neuhold A, Ludwig H: Magnetic resonance imaging of the lower vertebral column in patients with multiple myeloma. Invest Radiol 23: 193–199, 1988
- Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J: Correlation of (Na-K)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. Exp Cell Res 87: 233– 240, 1974
- 22) 岸田敏博:甲状腺組織への<sup>201</sup>Tl 集積機序の解明
   <sup>201</sup>Tl-chloride シンチグラフィの dynamic study
   による甲状腺腫瘍の質的診断の有用性——. 核医
   学 24: 991-1004, 1987
- 23) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Green MW, Atkins HL, Ansari AN: Thallium-201 for medical use II: Biological behavior. J Nucl Med 16: 156–160, 1975
- 24) Laurin S, Akerman M, Kindblom LG, Gunterberg B: Angiography in myeloma (plasmacytoma). Skeletal Radiol 4: 8–18, 1979
- 25) Cavailoles F, Vitaux F, Petiet AI: Thallium uptake in fasted and nonfasted rats. Eur J Nucl Med 8: 87–88, 1983
- 26) Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in multiple myeloma. N Engl J Med 291: 1041–1046, 1974
- 27) Bataille R, Chappard D, Klein B: Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma. Hematology/Oncology Clinics of North America 6: 285–295, 1992
- 28) Leonard RCF, Owen JP, Proctor SJ, Hamilton PJ: Multiple myeloma: Radiology or bone scanning? Clin Radiol 32: 291–295, 1981
- 29) Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, Ansari AN, Greene W, Fairchild RG, et al: Thallium-201 for medical use. part 3: human distribution and physical imaging properties. J Nucl Med 18: 133–140, 1977

- 30) Abdel-Dayem HM, Sanchez J, Al-Mohannadi S, Kempf J: Diffuse thallium-201-chloride uptake in hypermetabolic bone marrow following treatment with granulocyte stimulating factor. J Nucl Med 33: 2014–2016, 1992
- 31)藤井忠重,田中正雄,広瀬芳樹,平山二郎,平田 健次郎,中西文子,他:<sup>201</sup>Tlシンチグラフィにお ける骨・骨髄集積の検討――特に骨髄異常との関 係――. 核医学 26: 551-558, 1989
- 32) Sayman HB, Sonmezoglu K, Altiok E, Devranoglu G, Ferhanoglu B: Unexpected bone marrow uptake of thallium-201 in nonsecretory myeloma. J Nucl Med 36: 250–251, 1995
- 33) Woodard HQ, Holodny E: A summary of the data of

Mechanik on the distribution of human bone marrow. Physics in Med and Biol 5: 57–59, 1960

- 34) Ellis RE: The distribution of active bone marrow in the adult. Physics in Med and Biol 5: 255–258, 1961
- 35) Kelly KA, Durie B, Maclennan IC: Prognostic factors and staging systems for multiple myeloma: comparisons between the medical research council studies in the United Kingdom and the southwest oncology group studies in the United States. Hematol Oncol 6: 131-140, 1988
- 36) Sezaki T, Izumi K, Hoshijima T, Adachi T, Takahashi I, Kimura I : Tumor distribution classification system for multiple myeloma: Clinical features and prognosis. Acta Haemat Jpn 49: 1784–1791, 1986

## Summary

## Clinical Significance of Whole Body Thallium-201 Chloride Scintigraphy in Multiple Myeloma

## Masahiko Tsubuku

First Department of Radiology, Toho University School of Medicine

This study attempts to characterize the findings of thallium-201 chloride (<sup>201</sup>TlCl) uptake in patients with multiple myeloma and to evaluate its clinical significance. Twenty-four patients (including 10 untreated cases, 5 relapsed cases and 9 cases in stable course after initial treatment) were evaluated. Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy was performed 10 minutes after intravenous administration of 111 MBq of <sup>201</sup>TlCl.

Abnormal scintigraphic findings in whole body scanning varied from solitary focal uptake to extensive diffuse bone marrow visualization, but fell into the following 3 broad types; 1) skeletal visualization type, 2) predominant focal uptake type and 3) mixed type. Diffuse bone marrow uptake could be classified according to the skeletal distribution into 5 gradings (grade 0–4) between normal and entire skeletal visualization. This grading was roughly related to estimated tumor mass classification by tumor mass staging system (Alexanian, 1985). Furthermore, serum  $\beta$ 2microglobulin level, that is widely confirmed as the reliable parameter of tumor burden and response to treatment except for patients with renal dysfunction, showed significant difference between grade 2 and grade 3 (p<0.05), grade 2 and grade 4 (p<0.01).

The detectability of focal myelomatous lesions was compared to those of plain radiographs and <sup>99m</sup>Tc-HMDP scintigraphy in the untreated cases. Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy demonstrated 32 lesions among 46 focal lesions which included lesions revealed on either X-ray CT or MR imaging. In contrast to whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy, plain radiographs and <sup>99m</sup>Tc-HMDP scintigraphy demonstrated 23 lesions and 22 lesions, respectively. All focal lesions exceeding 5 cm<sup>3</sup> in tumor size were detectable on whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy. Whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy additionally showed 12 focal lesions that were demonstrated on MR imagings but failed to be detected on plain radiographs. However, detection of small lesions confined within the vertebral body was difficult.

In conclusion, whole body <sup>201</sup>Tl scintigraphy is a useful non-invasive tool to investigate the patients with multiple myeloma.

**Key words:** Multiple myeloma, <sup>201</sup>Tl-chloride, Whole body scanning, Bone marrow, Tumor burden.