

原 著 論 文

神経芽腫骨髄転移のMRI：マススクリーニング 発見例と非マススクリーニング発見例との比較

金川公夫, 赤坂好宣, 川崎竜太, 西山章次, 馬淵 理¹⁾, 連 利博²⁾
兵庫県立こども病院 放射線科, 血液腫瘍科¹⁾, 外科²⁾

MR Imaging of Bone Marrow Metastasis
in Patients with Neuroblastoma :
Comparison between mass-screened
cases and clinically detected cases

Kimio Kanegawa, Yoshinori Akasaka, Ryuta Kawasaki,
Shoji Nishiyama, Osamu Mabuchi¹⁾, Toshihiro Muraji²⁾

Departments of Radiology, Pediatric Oncology¹⁾ and Pediatric Surgery²⁾,
Kobe Children's Hospital

Abstract Seventy-six patients with neuroblastoma who underwent bone marrow MRI were divided into two groups-the first group consisted of patients detected by mass screening (M group, n=55), the second group of patients detected clinically (non-M group, n=21). Bone marrow metastasis was morphologically classified into two types-nodular type and diffuse type. We studied the incidence of bone marrow metastasis, relationship between the patterns of bone marrow metastasis and the presence of bone metastasis, and morphological changes of bone marrow metastasis after chemotherapy.

In M group, the incidence of bone marrow metastasis was 7.3% (4 patients) and the patterns of bone marrow metastases were all nodular type not accompanied with bone metastasis and disappeared after chemotherapy. In non-M group, the incidence of bone marrow metastasis was 52.4% (11 patients). Bone marrow metastases had both patterns of metastasis. Forty-five per cent of diffuse type of bone marrow metastasis were accompanied with bone metastasis. All bone marrow metastases disappeared after chemotherapy, but in one of 11, there was recurrence of bone marrow metastasis.

Key words Neuroblastoma, Bone marrow metastasis, MRI, Mass screening

原稿受付日：1998年6月22日，最終受付日：1999年2月5日

別刷請求先：〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台1-1-1 兵庫県立こども病院放射線科

はじめに

神経芽腫は本邦ではマスキングで発見される例(以下マス群)が多く、マスキング以外での発見例(以下非マス群、特に1歳以上での発見例)との間に予後の差が認められる^{1,2)}。今回、われわれは予後を決定する因子のひとつと考えられる骨髄転移について、両群間で比較検討したので報告する。

対象および方法

1990年6月より1996年12月までに神経芽腫骨髄転移検索目的でMRIを施行した76症例、計146回のMRIを対象とした。全例、原発巣の手術または生検にて病理診断されており、神経芽腫72例、神経節芽腫4例であった。症例中2例のみ患児の状態不良のため、化学療法を1回施行後にMRIを行っているが、他は治療前にMRIを施行した。年齢は1日から7歳4ヵ月、平均1歳4ヵ月で、男児35名、女児41名であった。マス群は55例、年齢は6ヵ月から1歳2ヵ月、平均7ヵ月、男児28名、女児27名で、非マス群は21例、年齢は1日から7歳4ヵ月、平均3歳4ヵ月、男児7名、女児14名であった。対象とした部位は大腿骨、脛骨の骨髄である。使用したMRI装置はピッカー社製0.5Tまたはシーメンス社製1.0T超電導装置であり、パルス系列は1994年10月以前はスピンエコー法T1強調像(TR/TE/NEX=400-500/20/2)、T2強調像(1500-2000/80-100/2)を、それ以降はスピンエコー法T1強調像(400-500/20/2)、ターボスピンエコー法T2強調像(TR/TE/NEX/ET=3000, 3600/90/3/7)を使用した。また、6例にはGd-DTPA(0.1mmol/kg)静注後に造影T1強調像を撮像した。大腿骨、脛骨の骨髄はともに冠状断像で評価した。なお、骨・骨髄転移の診断は単純X線写真、骨シンチグラフィ、MRIなどの総合画像診断、臨床所見、治療に対する反応などを考慮して行った。

化学療法は主としてシスプラチン、シクロフォスファミド、アドリアシン、エトポシドま

たはシスプラチンをカルボプラチンに変更した4剤併用で行い、病期、予後因子などにより回数を決めた。また、年齢に応じて投与量の減量も行った。

検討項目

- 1) 両群の骨髄転移率
- 2) 両群の骨髄転移の形態と骨転移との関係
骨髄転移の形態をびまん性と結節性に分類し³⁾、ひとつの骨髄に両者が混在するときはびまん性に含めた。骨転移は同時期(2週間以内)に施行した骨単純写真または骨シンチグラフィと比較した。
- 3) 経過観察できた症例の化学療法中または後の変化

結 果

- 1) 両群の骨髄転移率
マス群は55例中4例(7.3%)(大腿骨5骨、脛骨2骨)、非マス群は21例中11例(52.4%)(大腿骨19骨、脛骨15骨)に転移を認めた。
- 2) 両群の骨髄転移の形態と骨転移との関係
マス群は大腿骨5骨、脛骨2骨のいずれも結節性の形態を示した(Fig.1)。非マス群は大腿骨3骨、脛骨9骨が結節性、大腿骨16骨、脛骨6骨がびまん性の形態を示した(Fig.2)。なお、1例、大腿骨2骨に両形態が認められたため、びまん性に含めた。骨転移は結節状形態を示した骨髄転移には認められず(Fig.3)、びまん性形態を呈した大腿骨10骨にのみ認められた(Fig.4)。
- 3) 経過観察できた症例の化学療法中または後の変化

15症例全例1回以上MRIでの経過観察を行っているが、現在、化学療法中の3例は検討から除外した。残り12症例のうち、3例は化学療法中に原発巣または転移巣が再発したが、それ以前に骨髄転移が消失したため、化学療法中のMRIと比較した。また、1例は家族の希望にて化学療法を途中で終了しているが、その時点で骨髄転移が消失していたため検討に含め



Fig.1 A 7-month-old girl with neuroblastoma detected by mass-screening.
Nodular abnormal intensity area (arrows) at the proximal metaphyseal bone marrow of the bilateral femurs is apparent; low intensity on T1 weighted image (lt.) and high intensity on T2 weighted image (rt.).

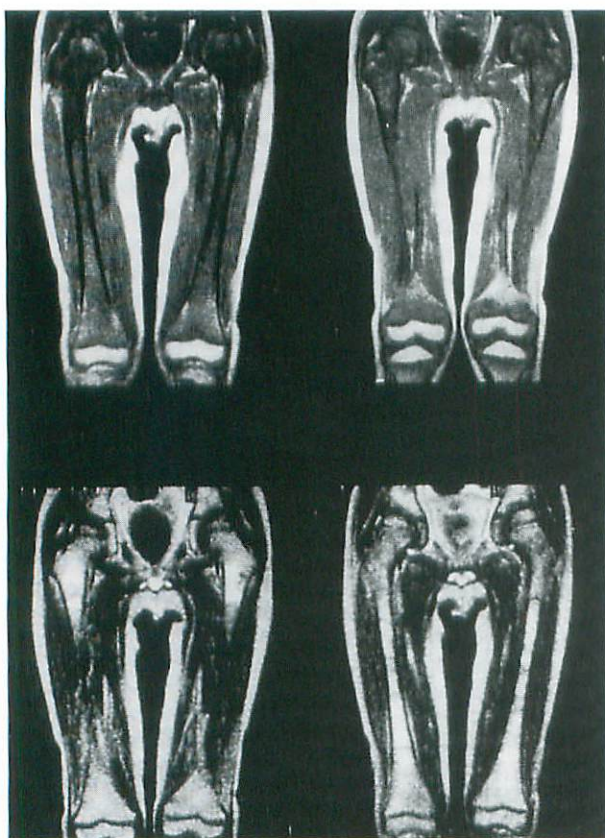


Fig.2 A 4-year-old boy with neuroblastoma detected clinically.

MR imaging shows diffuse abnormal intensity area at the bone marrow of the bilateral femurs ; low intensity on T1 weighted image (upper) and high intensity on T2 weighted image (lower).

た。上記4例はいずれも非マス群であった。評価は上記4例以外は化学療法終了後のMRIで行った。観察期間は再発の有無の確認のために化学療法終了後もMRIで経過観察している例があり、4ヵ月から6年5ヵ月、平均2年7ヵ月となっている。

化学療法中または後の骨髄の形態は正常骨髄

像となる例とT1強調像、T2強調像ともに低信号、または高信号を示す小結節が集簇した形態を示す顆粒状像の二つに分類された¹⁾。

マス群は4例(大腿骨5骨、脛骨2骨)全例が正常像になった(Fig.5)。非マス群では顆粒状形態が大腿骨8骨(いずれもびまん性転移形態を示した)(Fig.6)、正常像になった例が大

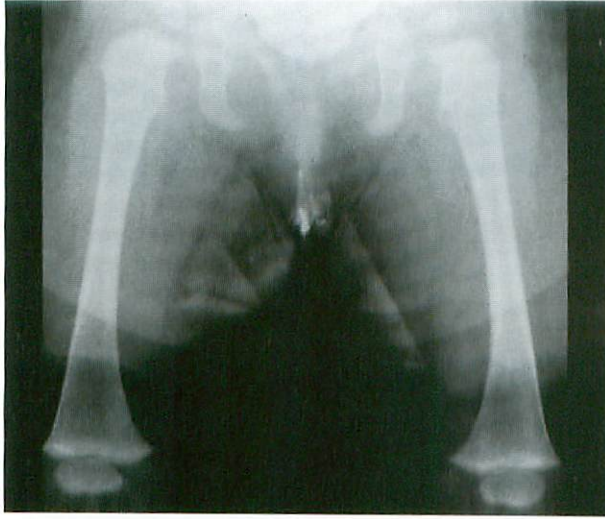


Fig.3 Same case as fig.1.
Bone X-ray shows no abnormality.



Fig.4 Same case as fig.2.
Abnormal accumulations are detected at the proximal metaphysis of the bilateral femur and the distal metaphysis and the diaphysis of the right femur.



Fig.5 Same case as fig.1.

Follow up MR imaging taken 2 months after chemotherapy shows disappearance of nodular abnormal intensity area on both T1 weighted image (lt.) and T2 weighted image (rt.).

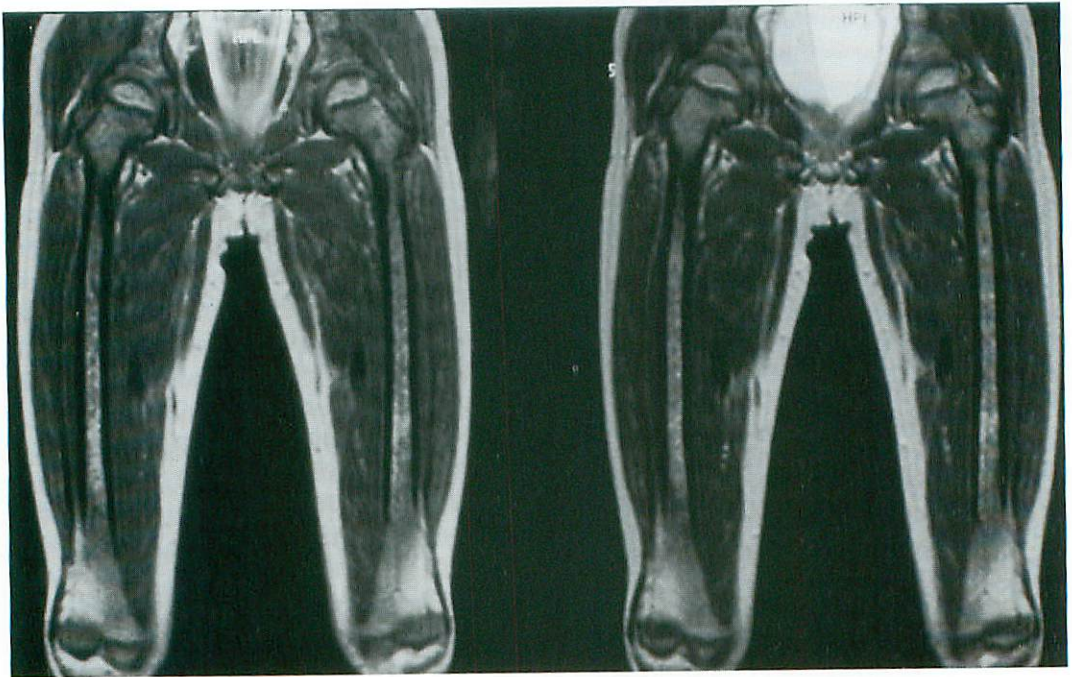


Fig.6 Same case as fig.2.

Follow up MR imaging taken 20 months after chemotherapy shows disappearance of diffuse abnormal intensity area and shows granular appearance on T1 weighted image (lt.) but no enhancement on enhanced T1 weighted image (rt.).

腿骨4骨、脛骨11骨であった。顆粒状形態を示した大腿骨4骨（2例）は化学療法中の例である。なお、化学療法中に骨髄に再発した例が1例（大腿骨2骨、脛骨2骨）認められ、いずれもびまん性転移であった。

考 察

本邦でマススクリーニングが全国で施行されるようになった1985年以降、神経芽腫の発見例は増加し、1995年5月までの集計でマススクリーニング発見例は1156例、さらに1976年以降の地域的に行われていたマススクリーニング発見例も含めると1207例である。そのうち、I、II、IVs期が全体の74.2%を占め、早い病期で発見されているといえる。また、IV期例も5.5%含まれるが、調査時点での生存率は98.6%と非常に良好である¹⁾。しかし、マススクリーニング以外で発見された神経芽腫（特に1歳以上の発見例）の予後は不良で²⁾、マス群と非マス群とは明かな予後の差が認められる。今回、われわれは6年7ヵ月間に経験した神経芽腫76例に骨髄転移検索目的で施行したMRIをマス群、非マス群に分け、両群の骨髄転移率や骨髄転移形態に明かな差があるかどうかについて検討した。

神経芽腫骨髄転移のMRI像についてはすでに多くの報告がなされており、なかには生検にて確証を得ている報告も認められる³⁻¹⁰⁾。それらによると、神経芽腫骨髄転移像はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈すると報告されているので、病理学的に原発巣が神経芽腫または神経節芽腫と診断された症例の骨髄に同様な異常を認めた場合に転移と診断している。他に、化学療法にて縮小するなどの変化も考慮している。また、骨転移は骨髄転移が結節性からびまん性へと骨髄腔に広範に進展し、骨皮質に及んだ場合に生ずることが動物実験で示されており¹¹⁾、他の報告³⁾や今回の検討でもびまん性形態にのみ骨転移を認めたことから同様のことが言える。このことは、骨転移と骨髄転移

は一連の現象であり、進行度の違いを示唆していると考えられる^{3,11)}。骨転移の発生メカニズムについて骨髄転移を挙げている報告もあり¹²⁾、妥当な考え方と思われる。今回の検討では骨髄転移の進行度を上述のように考えて行った。

今回の検討ではマス群は4例（7.3%）にしか骨髄転移が認められず、全例少数回の化学療法で正常になっており、また再発を認めていない。形態的にも結節型で、骨髄転移の中でも進行していない例と考えられ、骨転移もなく、化学療法にも良く反応したものと思われる。この結果から、マス群は骨髄転移が少なく、あっても進行していない比較的早い病期の発見例が多いことが示唆される。これに対して、非マス群は11例（52.4%）に骨髄転移が認められ、病変骨髄の約61%が形態的にもびまん性で、進行している例が多い。また骨転移もびまん性骨髄転移の約45%に認められ、発見時にすでに病期が進行した例が多いことが示唆される。化学療法中または後はいずれも顆粒状の形態を残すかどうかは別にして転移巣は消失している。しかし、1例では原発巣の再発なしに、新たな骨転移やびまん性形態を示した骨髄転移の再発を認めている。骨髄転移は全例一度は消失しているが、消失までにかかなりの回数の化学療法を要しており、マス群と比較すると多いようである。

神経芽腫において骨髄転移を把握することは、治療戦略において重要であり、MRIが登場して以来、容易に検索可能となっている。また、従来の骨・骨髄転移の考え方も変化しており、両者は一連のもので、単に進行度が違うだけと考えられる^{3,11)}。このような考え方に基づいた今回の検討では、マス群は骨髄転移は少なく、形態的にも結節型で早期の転移であるのに対し、非マス群は発見時には骨転移や進行したびまん性の骨髄転移を有する例が多く、発見時すでに進行していることが示され、これらは従来から報告されている両群の予後の違いの一因と考えられた。

●文献

- 1) 家原知子, 澤田 淳, 永原 遼, 他: 神経芽腫マス・スクリーニング発見例における治療法の変遷と予後. 小児がん 1997; 34: 228-232.
- 2) 池田 均, 松山四郎: 神経芽腫マススクリーニング陽性例の予後因子; 非切除経過観察の適応症例の選択は可能か. 小児がん 1996; 33: 155-160.
- 3) Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, et al: Bone marrow metastasis of neuroblastoma analyzed by MRI and its influence on prognosis. Medical and Pediatr Oncol 1995; 24: 292-299.
- 4) 田辺政裕, 高橋英世, 大沼直躬, 他: 神経芽腫骨髄転移におけるMRIの有用性; 組織所見との対比から. 小児がん 1992; 29: 53-59.
- 5) Cohen MD, Klatte EC, Baehner RC, et al: Magnetic resonance imaging of bone marrow disease in children. Radiology 1984; 151: 715-718.
- 6) Counet D, Geoffray A, Hartmann O, et al: Bone marrow metastases in children's neuroblastoma studied by magnetic resonance imaging. Advances in Neuroblastoma Research 2 Alan R Liss New York: 547-555, 1988.
- 7) Ruzal-Shapiro C, Berden WE, Cohen MD, et al: MR imaging of diffuse bone marrow replacement in pediatric patients with cancer. Radiology 1991; 181: 587-589.
- 8) Corbette 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 1991; 27: 1560-1564.
- 9) Hanna SL, Fletcher BD, Fairclough DL, et al: Magnetic resonance imaging of disseminated bone marrow disease in patients treated for malignancy. Skeletal Radiol 1991; 20: 79-84.
- 10) 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 1993; 21: 54-59.
- 11) Yoshino K, Tanabe M, Ohnuma N, et al: Histopathologic analysis of bone marrow and bone metastasis in murine neuroblastoma. Clin exp metastasis 1996; 14: 459-465.
- 12) Thrall JH, Ellis BI: Skeletal metastases. Radiol Clin North Am 1987; 25: 1155-1170.